

На правах рукописи



МИРОСЛАВОВ АЛЕКСАНДР ЕВГЕНЬЕВИЧ

**КАРБОНИЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ
ТЕХНЕЦИЯ (I)-99 и 99m: СИНТЕЗ, СТРУКТУРА,
КООРДИНАЦИОННАЯ ХИМИЯ В РАСТВОРАХ**

02.00.14 – радиохимия

АВТОРЕФЕРАТ

*диссертации на соискание учёной степени
доктора химических наук*

Санкт-Петербург – 2009

Работа выполнена в ФГУП «НПО „Радиовый институт им. В. Г. Хлопина”»

Официальные оппоненты:

Перетрухин Владимир Фёдорович

доктор химических наук, профессор (Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН)

Власов Юрий Георгиевич

доктор химических наук, профессор (Химический факультет С.-Петербургского государственного университета)

Норсеев Юрий Васильевич

доктор химических наук, с.н.с. (Объединенный институт ядерных исследований)

Ведущая организация:

**Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова (химический факультет)**

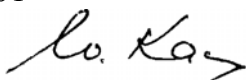
Защита диссертации состоится «24» декабря 2009 г. в 11 часов
на заседании диссертационного совета Д 201.007.01
при ФГУП «НПО „Радиовый институт им. В. Г. Хлопина”»
по адресу: 194021, Санкт-Петербург, 2-ой Муринский пр., 28.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке
ФГУП «НПО „Радиовый институт им. В. Г. Хлопина”».

Автореферат разослан «___» сентября 2009 года.

Ученый секретарь совета Д 201.007.01

кандидат химических наук



Ю.Л. Каминский

Список сокращений в тексте автореферата

ИК – инфракрасная спектроскопия
ЯМР – спектроскопия ядерного магнитного резонанса
DFT – теория функционала электронной плотности
OTf – трифлат анион
AA – ацетилацетонат
TFA – трифторацетилацетонат
PTFA – пивалоилтрифторацетилацетонат
DEDTC – диэтилдитиокарбамат
MXG – метилксантогенат
THF – тетрагидрофуран
Py – пиридин
Bipy – 2,2'- бипиридин
Phen – 1,10-фенатролин
M – монодентатные лиганды
B – бидентатные лиганды
TBI – третбутил изонитрил
MIBI – метоксиизобутилизонитрил
DME – диметоксиэтан
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Технеций – искусственный радиоактивный элемент, получаемый в основном в форме двух изомеров изотопа ^{99}Tc : долгоживущего ^{99}Tc ($T_{1/2} = 2,1 \cdot 10^5$ лет, β 0,29 МэВ) (холодный технеций) и короткоживущего, мезомерного $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($T_{1/2} = 6,006$ ч, γ 140 кэВ) (горячий технеций). Технеций-99 содержится в значительных количествах ($\sim 1\text{кг/т}$) в отработанном топливе

ядерных реакторов, а мезомерный изотоп технеция выделяют из облученного нейтронами ^{99}Mo . Холодный технеций в настоящее время не находит практического применения, в то время как горячий достаточно широко используют в ядерной медицине.

Изучение координационной химии технеция, с одной стороны, способствует созданию целостной картины свойств d-элементов (технеций занимает центральное положение в блоке последних), а с другой – формирует научные основы: а) обращения с ^{99}Tc как с экологически опасным радиоизотопом, б) разработки новых радиофармпрепаратов с технециевой меткой. В силу ограниченной доступности и радиоактивности технеция его координационная химия изучена весьма фрагментарно. Наиболее полно рассмотрены соединения технеция в высших валентных состояниях, тогда как соединения низковалентного технеция изучены явно недостаточно. Вместе с тем, именно в низких валентных состояниях, когда становится возможным образование π -дативных связей металл – лиганд, d-переходные металлы проявляют наиболее характерную и богатую химию. Традиционным лигандом, стабилизирующим технеций в низших валентных состояниях, является моноокись углерода.

В начале 90-х годов группой швейцарских ученых во главе с проф. Р. Альберто был синтезирован водорастворимый трикарбонилтриаквакомплекс технеция(I) $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$. Это послужило толчком к интенсивному изучению химии трикарбонильных комплексов технеция(I) для задач ядерной медицины как в фундаментальном, так и в прикладном аспектах. В последнем случае повышенный интерес проявляется именно к низкозарядным ионам технеция, которые должны слабее воздействовать на биомолекулу с селективным сродством к рецепторам той или иной ткани в биоконъюгате, включающем ион металла. Что касается карбонилов, то из рассмотрения практически полностью выпали высшие карбонилы технеция(I), содержащие 4, 5 и 6 карбонильных групп на один атом технеция

(далеко не все аспекты координационной химии и самого трикарбонила технеция $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ изучены достаточно полно). Преимущество тетра и пентакарбониллов может заключаться в том, что для их конъюгации с биомолекулами можно использовать моно- (для пентакарбонильного фрагмента) и бидентатные (для тетракарбонильного фрагмента) лиганды в отличие от трикарбонильных комплексов, для связывания которых требуются более сложные в своем поведении тридентатные лиганды или комбинации моно- и бидентатных лигандов, что делает данный хелатный узел более компактным. С другой стороны, не следует исключать, что высшие карбонилы одновалентного технеция сами по себе будут проявлять специфическое сродство к тому или иному виду ткани. Таким образом, разработка методов синтеза вышеупомянутых высших карбонильных комплексов одновалентного технеция (включая $^{99\text{m}}\text{Tc}$) и изучение их координационной химии (наряду с химией трикарбонильных комплексов) является актуальной научной задачей.

Цели и задачи работы

Главная цель исследования состояла в разработке методов синтеза высших карбонильных комплексов технеция(I)-99 и 99m и изучении их координационной химии в растворах с конечной задачей создания новых радиофармпрепаратов.

Были намечены следующие задачи исследования:

1. Разработать доступные методы синтеза карбонильных комплексов технеция(I)-99, содержащих 3, 4, 5, и 6 карбонильных групп на один атом технеция.
2. Изучить строение полученных комплексов методами ИК и ЯМР спектроскопии и, по возможности, рентгеноструктурного анализа.
3. Изучить реакции замещения карбонильных и других лигандов в полученных технециевых комплексах на различные нейтральные и за-

ряженные лиганды.

4. Изучить стабильность полученных карбонильных комплексов технеция в растворах. По возможности изучить кинетику их декарбонилирования.
5. На основании данных, полученных для холодного технеция, разработать процедуры синтеза карбонильных комплексов технеция-99m. Изучить стабильность полученных комплексов в растворах, включая биологические среды.
6. Изучить биораспределение ряда перспективных карбонильных комплексов ^{99m}Tc в организме лабораторных животных. Оценить возможности их использования для визуализации внутренних органов.

Научная новизна и теоретическая значимость исследования

Разработаны оригинальные методы синтеза карбонильных комплексов технеция(I)-99, содержащих от 3 до 6 молекул СО на один атом технеция. Определены кристаллические структуры представителей всех указанных групп комплексов. Изучены устойчивость комплексов в растворах и реакции замещения карбонильных групп и других лигандов в координационной сфере. Определены кинетические характеристики декарбонилирования пентакарбонилгалогенидов технеция в инертных и донорных растворителях. Отмечена повышенная реакционная способность карбонильных комплексов марганца и технеция по сравнению с ренийевыми аналогами. Рассчитаны порядки связей в ряде карбонильных комплексов технеция(I) и выделены эффекты *цис-транс* влияния в структурных параметрах комплексов. Получены свидетельства существования прямых связывающих взаимодействий карбонильных групп с другими лигандами в пределах координационной сферы иона металла. Разработаны методы синтеза карбонильных комплексов технеция-99m и изучена их устойчивость в растворах.

Найдены комбинации моно- и бидентатных лигандов, приводящих к образованию устойчивых (2+1) комплексов, содержащих трикарбонильный фрагмент технеция(I)-99m, в водных растворах. Изучено биораспределение ряда карбонильных комплексов технеция-99m в организме лабораторных животных и найдены соединения, перспективные в качестве радиофармпрепаратов.

Практическая значимость работы

Разработаны эффективные методы синтеза высших карбонильных комплексов технеция(I)-99 и технеция(I)-99m. Синтезированы (2+1) комплексы $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3^+$, перспективные в качестве радиофармпрепаратов для диагностики перфузии миокарда. Показано, что $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I}$ может быть использован для изучения как перфузии, так и вентиляции легких.

Положения, выносимые на защиту:

1. Методы синтеза индивидуальных карбонильных комплексов одновалентного технеция-99, содержащих 3, 4, 5, и 6 карбонильных групп на один атом технеция. Структурные и спектроскопические характеристики полученных комплексов.
2. Данные по стабильности карбонильных комплексов технеция-99 в растворах. Результаты изучения кинетики декарбонилирования пентакарбонильных комплексов. Результаты изучения реакций замещения карбонильных групп и других лигандов в координационной сфере технеция(I).
3. Синтез карбонильных комплексов технеция-99m, содержащих от 3 до 6 карбонильных групп на один атом технеция. Результаты изучения их стабильности в растворах.
4. Результаты изучения биораспределения некоторых карбонильных комплексов технеция-99m в организме лабораторных животных.

Апробация

По материалам диссертации выпущена 51 научная публикация, в том числе 34 в журналах по перечню ВАК, одно авторское свидетельство и два патента.

Результаты исследования доложены на I Русско-японском семинаре по химии технеция (Москва, Россия, 1996); II Всероссийской конференции по радиохимии (Дмитровград, 1997); II Русско-японском семинаре по химии технеция (Шидзуока, Япония, 1999); V Международной конференции по ядерной медицине и радиохимии (Понтресиона, Швейцария, 2000); XII Международном симпозиуме по радиофармакологии (Интерлакен, Швейцария, 2001); XIV Радиохимической конференции (Прага, Чехия, 2002); IV Российской конференции по радиохимии «Радиохимия-2003» (Озерск, 2003); III Съезде МОО общества ядерной медицины (Дубна, 2004); II Международном симпозиуме по биоорганометаллической химии (Цюрих, Швейцария, 2004); XII Европейском симпозиуме по радиофармакологии и радиофармпрепаратам (Гданськ, Польша, 2004); Международном симпозиуме по химии технеция (Оараи, Япония, 2005); VII Русско-финском симпозиуме по радиохимии (Санкт-Петербург, 2005); XIV Международной конференции IEEE по процессам визуализации (Лука, Италия, 2006); II – VII Международных симпозиумах “Технеций в химии и ядерной медицине”, (Падуга, Италия, 1985 и 1989; Брессанон, Италия, 1994, 1998, 2002 и 2006).

Вклад автора

В работах, выполненных в рамках представленной диссертации, вклад автора диссертации является определяющим. Он заключается как в разработке подходов в экспериментальных и теоретических исследованиях, так и в анализе полученных результатов. Все исследования проведены

непосредственно самим автором или под его руководством.

Работа выполнена при финансовой поддержке CRDF (RC2-2062), ISTC (no. 1723), BHF (no. PG/03/011/15027) и РФФИ (07-03-00089).

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, семи экспериментальных глав, заключения, основных результатов, выводов и списка литературы (137 наименований). Работа изложена на 257 страницах, включая 87 рисунков и 70 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Глава 1. Сведения о карбонильных соединениях технеция(I) (обзор литературы)

Первые работы по карбонилам технеция стали публиковаться с 60-х годов прошлого века и не имели отношения к медицине хотя бы потому, что применявшиеся методы были трудоемкими и по длительности несовместимыми со временем жизни ядер ^{99m}Tc [1, 2]. Предложенный в 1997 году группой проф. Р. Альберто метод получения трикарбонила технеция- ^{99m}Tc в водном растворе (исходя из продукта технециевого генератора $\text{K}^{99m}\text{TcO}_4$ по реакции с боранокарбонатом калия KBHCO_3 [3]) дает возможность за разумное время (~40 мин) получать необходимый прекурсор [в форме $\text{Tc}(\text{CO})_3^+$] для введения технециевой метки в биомолекулу с селективным сродством к рецепторам тканей. По этой причине он привлек внимание большого числа радиохимиков, работающих в области радиофармацевтики. Однако метод годится лишь для микроколичеств технеция; в результирующем растворе остается примесь восстановителя, и синтез ограничен получением трикарбонила. Общий вывод, следующий из обзора, сводится к тому, что для продвижения в область высших карбониллов технеция необходим поиск новых, более универсальных методов синтеза.

Глава 2. Методы и подходы в исследовании

Основным методом исследования карбониллов холодного технеция в растворах (в том числе в воде) и в твердых фазах служила ИК спектроскопия в области частот валентных колебаний карбонильной группы ($2200\text{--}1800\text{ см}^{-1}$), позволяющая однозначно определять число и расположение карбонильных групп в координационной сфере технеция (см. схему на рис. 1) и концентрацию форм комплексов в растворе.

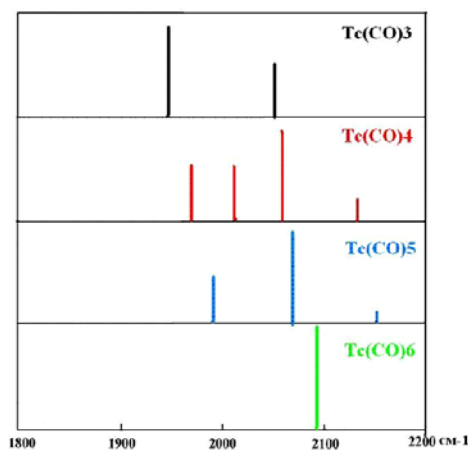


Рис. 1. Штрих-диаграммы ИК спектров различных форм карбонильных комплексов технеция в области ν_{CO} (см^{-1}).

Другим высокоэффективным методом изучения явилась ЯМР спектроскопия на ядрах технеция-99, позволяющая устанавливать индивидуальность комплексов, образующихся в растворах, а также характеризовать связи Тс – лиганд и симметрию комплекса в целом. В некоторых случаях применялась масс-спектрометрия. Для представителей каждой группы карбонильных комплексов удалось определить молекулярную и кристаллическую структуру с помощью рентгеноструктурного анализа.

Комплексы горячего технеция детектировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), где в качестве стандарта использовались аналогичные соединения холодного технеция.

Поскольку для синтеза многих карбониллов требовались повышенные температура и давление, в работе широко применялась автоклавная техника. При этом были сконструированы и изготовлены автоклавы с ра-

бочим объемом 10 см^3 , включающие (рис. 2а) и не включающие (рис. 2б) генератор монооксида углерода.



а



б

Рис. 2. Автоклав-реакторы с (а) внутренним и (б) внешним источником СО.

При работе с животными использовалась радиометрическая аппаратура (счетчики γ -квантов, γ -томографы). Применялись также методы элементного анализа веществ.

Исследование проводилось следующим образом. На первом этапе разрабатывали методы синтеза три-, тетра-, пента- и гексакарбонильного комплексов холодного технеция, в которых достройка координационной сферы (до постоянного значения 6) велась разнообразными лигандами. Затем изучали их строение, химическую устойчивость и другие свойства, и лишь потом, на основе полученных фундаментальных знаний, приступали к «обращению» с аналогичными соединениями горячего технеция и проводили биохимические эксперименты.

Экспериментальный материал излагается, начиная с химии пентакарбонильных комплексов (точнее, пентакарбонилгалогенидов), поскольку они служили исходными веществами при синтезе всех других карбонилов.

Глава 3. Пентакарбонильные комплексы технеция(I)

Мы показали, что пентакарбонилгалогениды технеция $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{X}]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) могут быть получены путем карбонилирования пертехнетата калия смесью муравьиной и галогеноводородной кислот при $150\text{--}170^\circ\text{C}$ и давлении от 150 до 250 атм в автоклаве с выходом 50-60% в форме хорошо образованных бесцветных кристаллов по реакции:



Метод уникален в том смысле, что пентакарбонилгалогениды химических аналогов технеция – марганца и рения – этим способом не могут быть получены. Попытка получить по данной методике $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{F}]$ оказалась неудачной. Измеренные нами ИК спектры пентакарбонилгалогенидов технеция в CCl_4 приведены в таблице 1. Они совпадают с данными, приведенными в литературе [1].

Таблица 1. ИК спектры пентакарбонилгалогенидов технеция (растворы в CCl_4) (ν_{CO} , см^{-1})

Соединение		$A_1^{\text{экв}}$	E	^{13}CO	$A_1^{\text{акс}}$
$\text{Tc}(\text{CO})_5\text{Cl}$	эксп.	2151 сл.	2058 с.	2028 сл.	1991 ср.
	лит.	2153 сл.	2057 с.	2028 сл.	1991 ср.
$\text{Tc}(\text{CO})_5\text{Br}$	эксп.	2150 сл.	2057 с.	2025 сл.	1994 ср.
	лит.	2150 сл.	2056 с.	2027 сл.	1995 ср.
$\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I}$	эксп.	2143 сл.	2053 с.	2022 сл.	1997 ср.
	лит.	2146 сл.	2055 с.	2024 сл.	2000 ср.

^{99}Tc ЯМР спектры растворов пентакарбонильных комплексов в CCl_4 содержат один узкий сигнал при -1745 ($\Delta_{1/2}$ 350 Гц), -1843 ($\Delta_{1/2}$ 170 Гц), и -2034 ($\Delta_{1/2}$ 250 Гц) для хлоридного, бромидного и иодидного комплексов, соответственно.

Согласно данным рентгеноструктурного анализа, кристаллические решетки $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{X}]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) построены из отдельных молекул

[Tc(CO)₅X] (Рис. 3), в которых центральный атом Tc(I) координирует пять атомов углерода групп CO и один атом галогена, образуя слабоискаженный координационный октаэдр (валентные углы C–Tc–C и C–Tc–X отличаются от 90° или 180° на 0 – 3°). Фрагменты Tc–C=O линейны в пределах 3°.

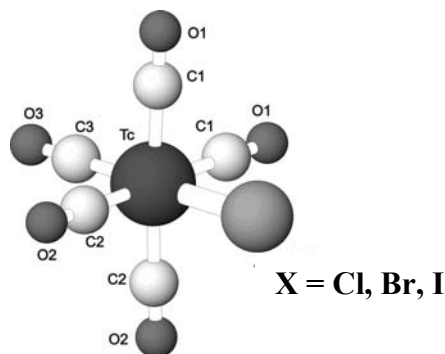


Рис. 3. Молекулярная структура [TcX(CO)₅] (X = Cl, Br, I).

Межатомные расстояния в молекулах [TcX(CO)₅] приведены в таблице 2.

Таблица 2. Межатомные расстояния (Å) в [Tc(CO)₅X] (X = Cl, Br, I)

Связь	[Tc(CO) ₅ Cl]	[Tc(CO) ₅ Br]	[Tc(CO) ₅ I]
Tc–X	2,4815(19)	2,6123(9)	2,807(1)
Tc–C1	2,004(5)	2,026(5)	2,015(3)
Tc–C2	2,027(5)	2,015(5)	
Tc–C3	1,915(8)	1,937(6)	1,938(6)
C1–O1	1,130(6)	1,115(6)	1,135(4)
C2–O2	1,114(6)	1,122(6)	
C3–O3	1,141(6)	1,129(8)	1,147(8)

Очевидно, что во всех случаях межатомные расстояния Tc – CO_{cis} заметно больше расстояний Tc – CO_{trans} (относительно атома галогена). Эту разницу можно объяснить конкурентным взаимодействием двух групп CO, расположенных в транс-положении друг к другу и в цис-положении к атому галогена. Экспериментальные значения межатомных расстояний, углов и колебательных частот практически совпадают с соответствующими ве-

личинами, полученными в *ab initio* квантово-химическом расчете молекул $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{X}]$ в вакууме [4], что указывает на низкую прочность кристаллической решетки этих соединений. Заслуживает внимания то обстоятельство, что средний угол галоген–Tc–CO_{cis} в пентакарбонилгалогенидах, согласно рентгеноструктурным данным, меньше 90°, причем этот угол имеет тенденцию к уменьшению по ряду Cl–Br–I, хотя с точки зрения стерических взаимодействий лигандов было бы логично ожидать отклонения в обратную сторону и увеличения угла галоген–Tc–CO_{cis} по ряду Cl–Br–I. Данный факт может быть обусловлен «неклассическим» взаимодействием орбиталей галогенид-иона с орбиталями цис-CO-групп, которое возрастает с увеличением радиуса атома галогена. Свидетельством «неклассического» взаимодействия галогена с *цис*-CO-группами могут служить т. н. индексы Вайберга $W(\text{X}-\text{C})$ и $W(\text{X}-\text{O})$ [4], имеющие смысл порядков связей между атомами. Сумма этих индексов для четырех *цис*-CO групп заметно отличается от нуля и в полтора раза возрастает от $\text{X} = \text{Cl}$ (0,24) к $\text{X} = \text{I}$ (0,36).

Пентакарбонилгалогениды технеция хорошо растворимы в малополярных растворителях и практически (с точки зрения макрохимии) нерастворимы в воде. В инертных растворителях они постепенно декарбонируются с образованием димерных тетракарбонилгалогенидов $[\text{Tc}(\text{CO})_4\text{X}]_2$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$), которые в более жестких условиях (нагревание) претерпевают дальнейшее декарбонилирование и превращаются в кубаноподобные тетрамерные трикарбонилгалогениды $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{X}]_4$. В O- и N-донорных растворителях быстро образуются трикарбонильные производные в форме мономерных $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{XL}_2]$ или димерных $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{XL}]_2$ (L – молекула растворителя) сольватов в зависимости от донорной способности растворителя. Строение и свойства трикарбонильных комплексов более подробно рассматриваются ниже, в разделе «Трикарбонильные комплексы технеция». Реакционная способность пентакарбонильных комплексов в этих

превращениях возрастает в ряду $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I} < \text{Tc}(\text{CO})_5\text{Br} < \text{Tc}(\text{CO})_5\text{Cl}$. Для количественной оценки этих различий была исследована кинетика декарбонилирования пентакарбонилгалогенидов в CCl_4 и ацетонитриле.

В ИК спектрах в области ν_{CO} наблюдаются четкие изобестические точки (примеры эволюции спектров во времени показаны на рис. 4). Это означает, что в растворе находится лишь одно исходное и одно конечное соединение технеция.

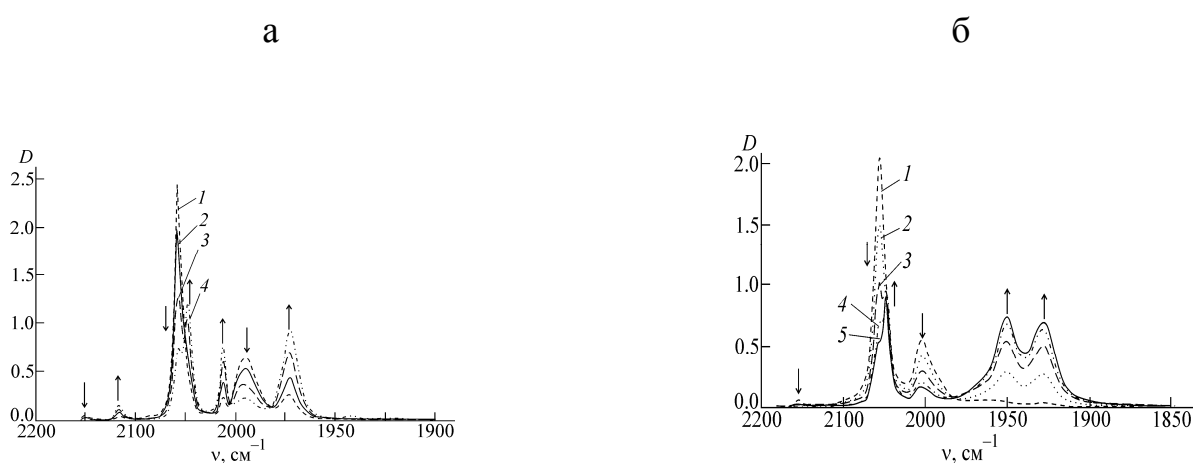


Рис. 4. Эволюция во времени ИК спектров реакционных смесей. а – $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{Br}$ в CCl_4 , 35°C , время с начала измерений, мин: 1 – 60, 2 – 160, 3 – 290, 4 – 350; б – $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{Br}$ в CH_3CN , $30,2^\circ\text{C}$, время с начала измерений, мин: 1 – 0, 2 – 189, 3 – 392, 4 – 640, 5 – 756.

Для определения порядка реакции в CCl_4 по концентрации исходного пентакарбонилгалогенида строили зависимость его относительной концентрации $x = C_t/C_0$ (где C_t – текущая, C_0 – начальная концентрация пентакарбонилгалогенида) от времени при фиксированной температуре. Экспериментальные данные хорошо ложатся на прямые ($r > 0,99$) в координатах $\ln x - t$, что однозначно указывает на первый порядок реакции по исходному соединению [5] и на практическую необратимость реакции в условиях эксперимента. В качестве примера на рис. 5 приведены кинетические кривые для $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{Br}$, линеаризованные в полулогарифмических координатах.

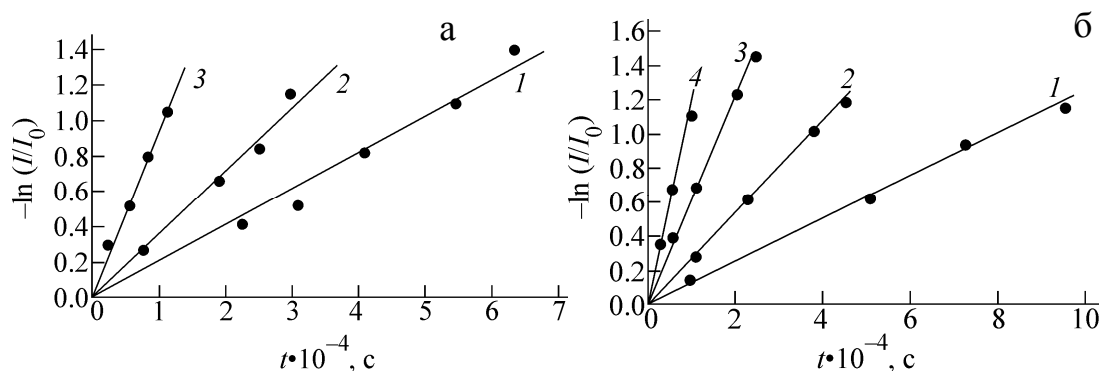


Рис. 5. Полулогарифмические анаморфозы кинетических кривых. t – время, I/I_0 – оптическая плотность в максимуме аналитической полосы относительно начального значения. а – $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{Br}$ в CCl_4 , б – $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{Br}$ в CH_3CN . Температура, К, а: 1 – 298,0; 2 – 303,1; 3 – 313,0; б: 1 – 298,4; 2 – 303,4; 3 – 308,4; 4 – 313,2.

Первый порядок реакции, приводящей к образованию биядерного комплекса $[\text{Tc}(\text{CO})_4\text{X}]_2$, на первый взгляд представляется неожиданным результатом. Разумным объяснением является предположение, что лимитирующей стадией реакции является диссоциация пентакарбонилгалогенида с отщеплением молекулы CO и образованием интермедиата с пятикоординированным ионом Tc^+ :



Вывод о преобладании диссоциативного механизма делается и в многочисленных работах, посвященных кинетике обмена CO в пентакарбонилгалогенидах марганца и рения [6 – 8].

Экспериментальные данные в координатах $\ln x-t$ обрабатывали методом наименьших квадратов и из наклона полученных прямых вычисляли константы скорости первого порядка k . Полученные данные представлены в таблице 3 (в качестве погрешности указано среднеквадратическое отклонение).

Из температурных зависимостей констант скорости реакции по уравнению Аррениуса были определены значения энергии активации декарбонилирования $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{X}$. Для $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ они составили (кДж/моль) 62 ± 11 , 72 ± 6 и 108 ± 8 соответственно. Полученные значения вполне согласуются с предполагаемым диссоциативным механизмом первой стадии процесса декарбонилирования.

Таблица 3. Константы скорости ($k \cdot 10^5, \text{с}^{-1}$) декарбонилирования $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{X}$ в CCl_4

T, K	$\text{Tc}(\text{CO})_5\text{Cl}$	$\text{Tc}(\text{CO})_5\text{Br}$	$\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I}$
290,0	$3,2 \pm 0,3$	—	—
298,0	$8,6 \pm 1,3$	$2,17 \pm 0,13$	$0,31 \pm 0,03$
303,1	$12,4 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,2$	$0,76 \pm 0,06$
308,2	14 ± 1	$5,1 \pm 0,8$	$1,21 \pm 0,06$
313,0	—	$9,13 \pm 0,27$	$2,8 \pm 0,2$

Декарбонилирование $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{Br}$ в CH_3CN также хорошо описывается кинетическим уравнением первого порядка по концентрации $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{Br}$, несмотря на то, что продуктом декарбонилирования здесь является $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Br}]$. Для температур 298,4; 303,4; 308,4 и 313,2 К были получены константы скорости ($k \cdot 10^5, \text{с}^{-1}$) $1,21 \pm 0,03$; $2,65 \pm 0,03$; $5,9 \pm 0,2$ и $13,8 \pm 0,5$ соответственно. Энергия активации составила 114 ± 4 кДж/моль. Таким образом, в исследованном температурном диапазоне константы скорости декарбонилирования в CCl_4 с образованием димера и в CH_3CN с образованием мономерного дисольвата имеют сравнимые значения, несмотря на то, что концентрации входящего лиганда (вторая молекула $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{Br}$ в первом случае и молекула растворителя – во втором) различаются примерно на 4 порядка. Этот факт также свидетельствует в пользу преобладания диссоциативного механизма первой стадии реакции декарбонилирования.

Ранее было отмечено, что реакционная способность $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{X}$ снижается в ряду $\text{Cl}-\text{Br}-\text{I}$. Полученные в настоящей работе данные позволяют охарактеризовать эту тенденцию на количественном уровне. Из данных таблицы 3 видно, что константы скорости декарбонилирования $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{X}$ соотносятся между собой ($\text{Cl} : \text{Br} : \text{I}$) примерно как 28 : 7 : 1 при 298 К и 12 : 4 : 1 при 308 К.

Наряду с карбонильными группами в пентакарбонильных комплексах могут быть замещены также галогенид-ионы как на σ -доноры, так и на π -акцепторы. Реакция $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I}$ с перхлоратом серебра в хлористом метиле приводит к образованию $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{ClO}_4$. Данное соединение неустойчиво по отношению к атмосферной влаге и при стоянии раствора в открытом сосуде разлагается (судя по данным ИК спектроскопии) до трикарбонильной формы, что осложняет его выделение. Вместе с тем, $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{ClO}_4$ является удобным исходным соединением для синтеза пентакарбонильных комплексов технеция с π -акцепторными нейтральными лигандами. Обработка раствора $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{ClO}_4$ в хлористом метиле *трет*-бутил изонитрилом (ТБИ) приводит к образованию $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{TBI}]\text{ClO}_4$. Аналогичным образом был получен комплекс $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{PPh}_3]\text{OTf}$. ИК спектры $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{TBI}]\text{ClO}_4$ и $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{PPh}_3]\text{OTf}$ в хлористом метиле содержат одну сильную полосу при $2071,4\text{ см}^{-1}$ и $2057,9\text{ см}^{-1}$ соответственно, относящуюся к валентным колебаниям CO пентакарбонильного фрагмента. Спектр ^{99}Tc ЯМР раствора $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{PPh}_3]\text{OTf}$ в CH_2Cl_2 содержит дублет при δ -1954 и -1961 м.д. с J_{TcP} 364 Гц, обусловленный взаимодействием магнитных моментов ядер технеция и фосфора. ^{99}Tc ЯМР спектр раствора $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{TBI}]\text{ClO}_4$ в CH_2Cl_2 содержит основной синглет при -2016,3 м.д.

Молекулярная структура полученных комплексов была определена методом рентгеноструктурного анализа. Структуры $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{PPh}_3]\text{OTf}$ и $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{TBI}]\text{ClO}_4$ состоят из хорошо разделенных катионов и анионов. Атом технеция находится в несколько искаженном октаэдрическом координационном окружении. Структуры комплексных катионов изображены на рис. 6.

Расстояния Тс-С в структуре $[\text{Tc}(\text{CO})_5(\text{PPh}_3)]\text{OTf}$ лежат в пределах от 1,985(7) до 2,012(7), а в структуре $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{TBI}]\text{ClO}_4$ – в интервале от 1,999(5) до 2,022(6) Å. Таким образом, пентакарбонильные комплексы од-

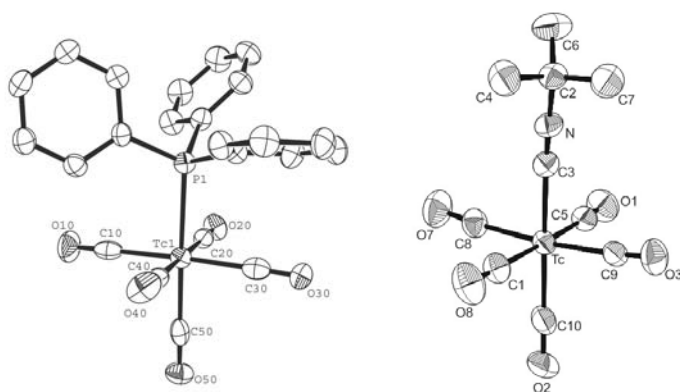


Рис. 6. Молекулярная структура $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{PPh}_3]^+$ катиона в структуре $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{PPh}_3]\text{OTf}$ и $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{TBI}]^+$ катиона в структуре $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{TBI}]\text{ClO}_4$ (термические эллипсоиды представлены с 50% вероятностью; атомы водорода не показаны).

новалентного технеция в целом можно охарактеризовать как малоустойчивые по отношению к декарбонилированию в растворах соединения. Исключение составляет пентакарбонил-йодид и пентакарбонильные комплексы с π -акцепторными лигандами. Два последних комплекса, с одной стороны, могут представить интерес как самостоятельные радиофармпрепараты, а с другой – как линкерные группы для подшивания технеция к биомолекулам с помощью монодентатного координационного узла.

Глава 4. Тетракарбонильные комплексы технеция(I)

Как было сказано ранее, в растворах пентакарбонилгалогенидов технеция в инертных растворителях в зависимости от температуры и времени постепенно образуются димеры $[\text{Tc}(\text{CO})_4\text{X}]_2$ и затем тетрамеры $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{X}]_4$. Нами найдено, что спектроскопически чистые димеры $[\text{Tc}(\text{CO})_4\text{X}]_2$ могут быть получены при кратковременном нагревании растворов $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{X}$ в толуоле до 100°C . Продолжительность нагревания составила 5, 10, и 30 мин для $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{Cl}$, $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{Br}$, и $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I}$ соответственно. ИК спектры тетракарбонилгалогенидов технеция содержат четыре полосы в карбонильной области (таблица 4).

В отличие от $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{X}$, димеры $[\text{Tc}(\text{CO})_4\text{X}]_2$ вполне устойчивы в CCl_4 при комнатной температуре. ^{99}Tc ЯМР спектры растворов $[\text{Tc}(\text{CO})_4\text{X}]_2$ в четыреххлористом углероде содержат один широкий сигнал при -970 (3500), -1050 (3000), и -1312 (3500) м.д. для хлорного, бромного и йодного

производного соответственно (в скобках указана ширина сигнала на его полувысоте в Гц). Рентгенофазовый анализ показал, что все димеры $[\text{Tc}(\text{CO})_4\text{X}]_2$ изоструктурны с известным $[\text{Re}(\text{CO})_4\text{I}]_2$.

Таблица 4. ИК спектры димерных тетракарбонилгалогенидов технеция (растворы в CCl_4) в сравнении с литературными данными [2] (ν_{CO} , см^{-1})

Соединение		ν_{3u}	ν_{1u}	ν_{3u}	ν_{2u}
$[\text{Tc}(\text{CO})_4\text{Cl}]_2$	эксп.	2118 сл.	2048 с.	2012 ср.	1972 с.
	лит.	2119 сл.	2048 с.	2011 ср.	1972 ср.
$[\text{Tc}(\text{CO})_4\text{Br}]_2$	эксп.	2117 сл.	2047 с.	2012 ср.	1973 ср.
	лит.	2116 сл.	2046 с.	2012 ср.	1973 ср.
$[\text{Tc}(\text{CO})_4\text{I}]_2$	эксп.	2108 ср.	2041 с.	2010 ср.	1973 ср.
	лит.	2108 ср.	2042 с.	2012 ср.	1975 ср.

Кристаллическая и молекулярная структура $[\text{Tc}(\text{CO})_4\text{I}]_2$ была определена нами методом рентгеноструктурного анализа. Кристаллическая решетка данного комплекса построена из изолированных димерных молекул, изображенных на рис 7.

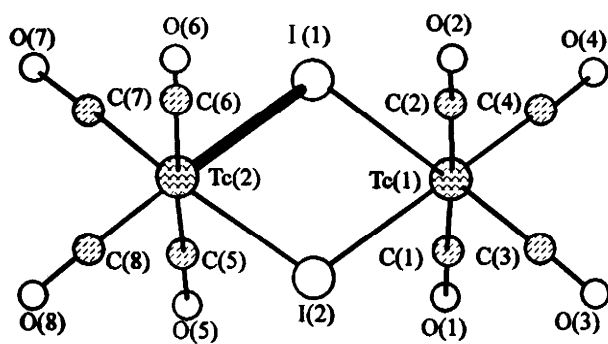
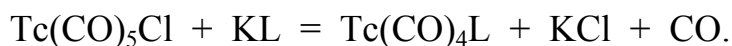


Рис. 7. Молекулярное строение $[\text{Tc}(\text{CO})_4\text{I}]_2$.

Как и в структуре мономера $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I}$, в димерном комплексе отчетливо проявляется *транс*-влияние карбонильных групп: расстояния $\text{Tc}-\text{C}_{\text{цис}}$ в среднем на 0,09 Å длиннее, чем $\text{Tc}-\text{C}_{\text{транс}}$.

Тетракарбонильные комплексы могут быть также получены по реакции $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{Cl}$ с бидентантными лигандами, имеющими отрицательный

заряд. Среди них нами были изучены β -дикетонатные, дитиокарбаматные и ксантогенатные производные. Реакция проводилась путем перетираия пентакарбонилхлорида технеция с калиевыми или натриевыми солями данных лигандов под слоем CCl_4 .



Оказалось, что β -дикетонатные производные тетракарбонилтехнеция весьма неустойчивы, что затрудняет их выделение в индивидуальном виде. Образование тетракарбонил β -дикетонатов технеция в растворе было подтверждено методом ИК спектроскопии (таблица 5).

Таблица 5. ИК спектры тетракарбонил β -дикетонатов технеция в растворах в CCl_4 , cm^{-1}

Соединение	ν_{CO}			
$\text{Tc}(\text{CO})_4\text{AA}$	2115 сл	2026 с	1998 с	1950 с
$\text{Tc}(\text{CO})_4\text{TFA}$	2121 сл	2034 с	2008 с	1962 с
$\text{Tc}(\text{CO})_4\text{PTFA}$	2129 сл	2033 с	2007 с	1960 с
$\text{Tc}(\text{CO})_4\text{TFA}$	2126 сл	2043 с	2018 с	1973 с

Наблюдаемый набор из слабой высокочастотной и трех сильных низкочастотных полос однозначно указывает на образование тетракарбонильного комплекса.

Производные с дитиокарбаматом ($\text{NaS}_2\text{CN}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$) и особенно ксантогенатом (KS_2COCH_3) оказались значительно более устойчивыми. Они были выделены в индивидуальном виде. ИК спектр этих комплексов также содержит набор из четырех полос, характерных для тетракарбонильной формы. Спектры ЯМР $\text{Tc}(\text{CO})_4\text{DEDTC}$ и $\text{Tc}(\text{CO})_4\text{MXG}$ в CCl_4 на ядрах ^{99}Tc содержат один широкий (700 Гц) сигнал при -1689 м.д. для обоих соединений. Нами было установлено, что в растворе $\text{Tc}(\text{CO})_4\text{DEDTC}$ в CCl_4 со временем появляются дополнительные полосы и их интенсивность растет, тогда как полосы исходного соединения постепенно исчезают. В случае

$\text{Tc}(\text{CO})_4\text{MXG}$ мы не наблюдали практически никаких изменений в ИК спектре в течение нескольких дней даже при 55°C .

Таким образом, тетракарбонильные комплексы одновалентного технеция – это, как правило, малоустойчивые соединения, которые постепенно декарбонируются до трикарбонильных форм. Исключение составляют тетракарбонильные комплексы с серосодержащими бидентатными лигандами. Последние могут представить интерес как самостоятельные радиофармпрепараты, либо быть использованы в качестве бидентатных хелаторов при синтезе биоконъюгатов (мечение биомолекул фрагментом $\text{Tc}(\text{CO})_4$ с помощью бидентатных хелатных узлов).

Глава 5. Трикарбонильные комплексы технеция(I)

Выше упоминалось (см. главу 1), что трикарбонильные комплексы относятся к наиболее изученной группе карбонильных комплексов технеция(I). Но эта изученность носит достаточно однобокий характер в связи с тем, что в литературе главное внимание уделялось созданию прочных и комплиментарных хелатных узлов для иона $\text{Tc}(\text{CO})_3^+$ при конструировании биоконъюгатов. Мы рассмотрели ряд других аспектов химии трикарбониллов технеция, а именно:

- синтез и строение полимерных трикарбонильных комплексов,
- гидролитическое поведение иона $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ в водных растворах,
- комплексообразование последнего с анионами фоновых электролитов.

Среди карбонильных комплексов технеция(I) трикарбонилы являются наиболее устойчивой химической формой. В этих *цисоидных* структурах нет характерного для высших карбониллов разрыхляющего *транс*-влияния карбонильных групп друг на друга, облегчающего декарбонилирование. Попытки декарбонилировать трикарбонилы ведут к кардинальным превращениям структуры с изменением валентности иона металла [9].

Если исходить из реально доступных пентакарбонилгалогенидов, то формы получаемых из них трикарбонилпроизводных существенно зависят от среды. В «инертных» растворителях такой формой являются тетрамерные трикарбонилгалогениды $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{X}]_4$, в N- и O-донорных полярных растворителях – мономерные или димерные сольваты с анионом в координационной сфере $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{L}_2\text{X}]$, $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{LX}]_2$, в воде – трикарбонилтриакваин с электролитически диссоциированным анионом $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+ + \text{X}^-$.

В работе был предложен простой и эффективный способ получения тетрамерных трикарбонилгалогенидов технеция путем кипячения растворов соответствующих пентакарбонилгалогенидов в хлорбензоле с обратным холодильником. Образование трикарбонилхлорида, бромида и иодида завершалось за 1, 2, и 4 часа соответственно. Рентгенофазовый анализ показал, что кристаллическая структура иодидного производного заметно отличается от хлоридного и бромидного. Вместе с тем, из результатов рентгеноструктурного анализа следует, что молекулярная структура всех трех комплексов однотипна. Следует отметить, что тетрамерные трикарбонилгалогениды технеция были впервые получены в нашей лаборатории.

Комплекс $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{Cl}]_4$ (рис. 8) является типичным представителем “кубаноподобных кластеров”. Строение остова Tc_4Cl_4 можно описать как два взаимно проникающих тетраэдра; расстояния $\text{Tc} \cdots \text{Tc}$ равны 3,840(1) Å, т. е. связи металл – металл отсутствуют. Расстояния $\text{Tc}-\text{C}$ равны 1,903(3) Å.

При увеличении ионного радиуса галогенид-иона при переходе от $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{Cl}]_4$ к $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{I}]_4$ возрастают все расстояния в остове тетрамерного комплекса, причем степень искажения остова по сравнению с идеальным кубом немного уменьшается. Расстояния $\text{Tc}-\text{C}$, $\text{C}-\text{O}$ и углы, характеризующие связи карбонильных групп, остаются практически без изменения.

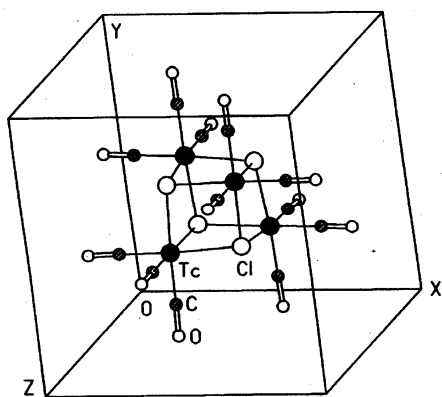


Рис. 8. Молекулярное строение $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{Cl}]_4$.

ИК спектры тетрамерных трикарбонилгалогенидов технеция в CHCl_3 (таблица 6) содержат по две полосы примерно равной интенсивности (низкочастотная более широкая).

Таблица 6. ИК спектры тетрамерных трикарбонилгалогенидов технеция (растворы в CHCl_3) (ν_{CO} , см^{-1})

$[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{Cl}]_4$	2041 см	1944 см
$[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{Br}]_4$	2049 см	1950 см
$[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{I}]_4$	2054 см	1968 см

Трикарбонилгидроксид технеция был впервые получен нами при нагревании пертехнетата калия с избытком муравьиной кислоты в автоклаве до $170\text{--}180^\circ\text{C}$ в течение 3-4 ч. Было показано, что данный комплекс также имеет тетрамерное кубаноподобное строение.

В ходе изучения возможности синтеза пентакарбонилфторида технеция был получен тетрамерный трикарбонил фторид $\text{Tc}_4(\text{CO})_{12}\text{F}(\text{OH})_3$. Как и в случае $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{OH}]_4$, этот тетрамер имеет кубаноподобное строение. Вследствие значительной разупорядоченности не удалось различить атомы F и OH группы.

При изучении декарбонилирования $\text{Tc}(\text{CO})_4\text{DEDTC}$ в CCl_4 было установлено, что данное соединение превращается в трикарбонильную форму. В ИК спектре полученного продукта обе полосы, отвечающие *факт*-трикарбонильной структуре, расщеплены, что обусловлено понижением точечной симметрии на атоме технеция. С учетом возможности

образования мостиков атомами серы можно было предположить димерное строение данного продукта, что подтвердили результаты рентгеноструктурного анализа (рис. 9).

Как можно видеть, дитиокарбаматные лиганды в молекуле димера находятся в *цисоидном* положении по отношению к плоскости, образованной атомами $\text{TcS}_1\text{S}_1\text{Tc}$. Величины расстояний Tc-CO в *фац*-трикарбонильных фрагментах лежат в интервале 1,905-1,915 Å.

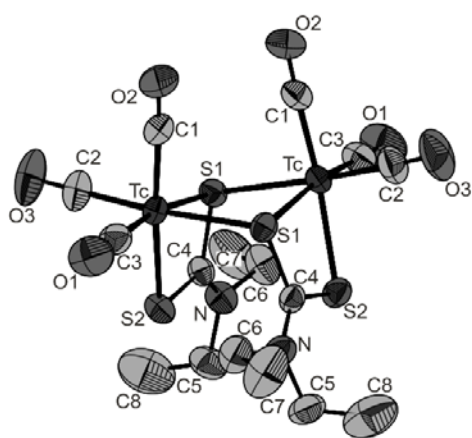


Рис. 9. Молекулярная структура $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{S}_2\text{CN}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2]_2$.

Трикарбонильные комплексы в виде димерных моносольватов $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{X}\cdot\text{L}]_2$ и мономерных дисольватов $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{X}\cdot\text{L}_2]$ были получены нами при нагревании пентакарбонилгалогенидов технеция в растворах с O- и N- донорными нейтральными лигандами, различными по природе и охватывающими широкий диапазон основности: 1,2-диметоксиэтан (DME), тетрагидрофуран (THF), ацетонитрил, пиридин (py), 2,2'-бипиридил (bipy), 1,10-фенантролин (phen), аммиак, диэтиламин.

Из данных ИК спектроскопии следует, что во всех этих соединениях сохраняется *фац*-конфигурация карбонильных групп.

Важным результатом нашего исследования явилась разработка простого и эффективного синтеза водорастворимого трикарбонилтриаквакомплекса технеция $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ путем кипячения навески

$\text{Tc}(\text{CO})_5\text{Cl}$ в отмеренном объеме воды в течение получаса. Отметим, что при взаимодействии трикарбонилгалогенидов технеция(I) с σ -донорными лигандами в неводных средах, галогенид-ион, как правило, сохраняется в координационной сфере технеция, тогда как в водном растворе происходит его диссоциация и образуется триакватрикарбонильный комплекс, что, по-видимому, обусловлено значительным энергетическим выигрышем при гидратации галогенид-иона.

Трикарбонилтриаквакомплекс был охарактеризован методами ИК, ЯМР и электронной спектроскопии. ИК спектр водного раствора $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ содержит две полосы в карбонильной области (2050 и 1930 см^{-1}), характерные для фрагмента $\text{fac-Tc}(\text{CO})_3$. В УФ спектре $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ наблюдается одна широкая полоса с максимумом при 270 нм. ЯМР спектр на ядрах технеция-99 содержит один узкий сигнал при -869 м.д. (30 Гц). Поскольку данный комплекс, как было сказано выше, широко используется для мечения технецием различных биомолекул, было исследовано замещение воды в трикарбонилтриаквакомплексе на различные (в том числе слабые) лиганды, обычно содержащиеся в биологической среде. Среди таких лигандов важное место занимают гидроксил-ион, галогенид ионы и анионы карбоновых кислот. Комплексообразование с этими лигандами изучалось нами с помощью ЯМР спектроскопии на ядрах технеция.

Как выяснилось, ион $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ обладает усложненным гидролитическим поведением. Из вида кривой потенциометрического титрования (рис. 10) следует, что его гидролиз начинается при pH 5,5 и завершается, когда отношение OH^-/Tc достигает 1, что указывает на образование моногидроксокомплекса, которому принадлежит сигнал -1055 м.д. в ЯМР спектре (рис. 11).

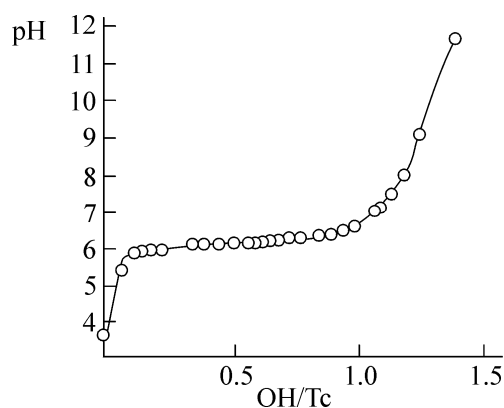


Рис 10. Кривая потенциометрического титрования $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ щелочью.

Концентрация $\text{Tc}(\text{CO})_3^+ - 10^{-3} \text{ М}$.

При соотношении $\text{ОН}/\text{Тс} < 1$ протекает полимеризация трикарбонил-гидроксида, конечным продуктом которой определенно является тетрамерный $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{ОН}]_4$ (сигнал при -585 м.д.), а промежуточным, по-видимому, – димер $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{О})\text{ОН}]_2$ (сигнал при -758 м.д.). При концентрации технеция в растворе выше 10^{-2} М ограниченно растворимый тетрамер выпадает в осадок. При отношении $\text{ОН}/\text{Тс} > 1$ полимеризация резко затормаживается.

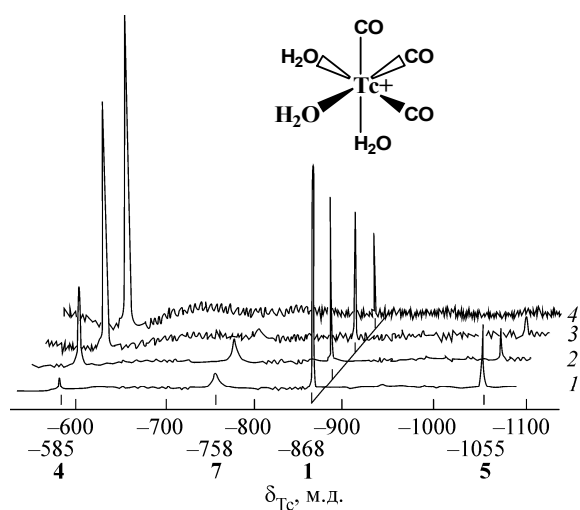


Рис. 11. Кинетика взаимопревращений карбонилгидроксикомплексов $\text{Tc}(\text{I})$ в растворе по данным спектроскопии ЯМР ^{99}Tc ($C_{\text{Tc}} = 8 \cdot 10^{-4} \text{ моль/л}$, $\text{ОН}/\text{Тс} = 0,9$). Время после смешения, мин: 1 – 40, 2 – 225, 3 – 960, 4 – 24480.

Было также исследовано комплексообразование $\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3^+$ с галогенид-, тиоцианат- и цианат-ионами в водном растворе. Типичные спектры ЯМР ^{99}Tc водных растворов $\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3^+$ в присутствии ионов Br^- представлены на рис. 12.

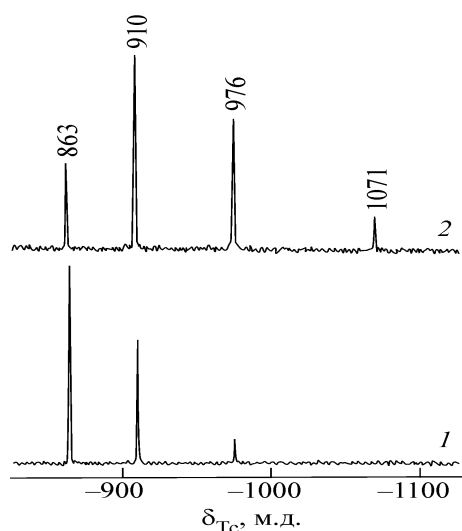
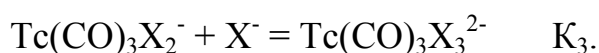
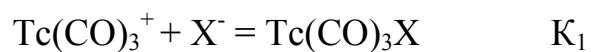


Рис. 12. Спектр ЯМР ^{99}Tc в водных растворах бромидных комплексов $\text{Tc}(\text{CO})_3^+$. Концентрация технеция – $2 \cdot 10^{-3}$ М. Среда: (1) 1 М NaBr + 3 М NaClO₄, (2) 4 М NaBr.

При введении в раствор бромида щелочного металла интенсивность сигнала триаквакомплекса уменьшается, и, по мере увеличения концентрации бромида в спектре, последовательно появляются и растут по интенсивности три новых сигнала в сильном поле, которые были отнесены нами к моно-, ди- и трибромидному комплексам иона $\text{Tc}(\text{CO})_3^+$. В таблице 7 приведены концентрационные константы реакций ступенчатого комплексообразования этих комплексов:



X	K ₁	K ₂	K ₃
Cl ⁻	1,32	0,17	0,05
Br ⁻	1,26	0,21	0,07
I ⁻	2,67	1,26	0,66
CNS ⁻	697	106	13

Таблица 7. Ступенчатые константы комплексообразования иона $\text{Tc}(\text{CO})_3^+$ с галогенид- (Cl^- , Br^- , I^-) и тиоцианат-ионами по данным спектроскопии ЯМР ^{99}Tc , ($\text{л} \cdot \text{моль}^{-1}$) Погрешность определения констант оценивается в 20%.

Из данных таблицы 7 следует, что комплексообразование с хлорид- и бромид-ионами характеризуется близкими константами, тогда как константы комплексообразования с иодид-ионом заметно больше. Тиоцианат-ион образует с $\text{Tc}(\text{CO})_3^+$ гораздо более прочные комплексы, чем галогенид-

ионы, но в целом это комплексы средней силы. В случае цианат-иона комплексообразование осложнено параллельно протекающим гидролизом трикарбонилтехнеция.

Другими “фоновыми” лигандами, присутствующими в биологических средах, являются карбоксилаты. Типичные спектры данных систем приведены на рис. 13 для случая ацетат-иона.

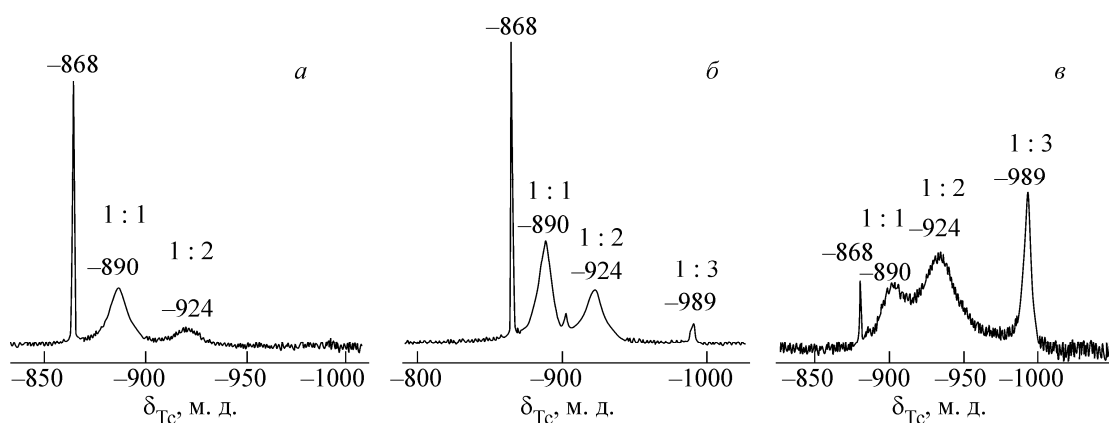


Рис. 13. Спектры ^{99}Tc ЯМР смеси $\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3^+ + \text{NaCH}_3\text{COO}$. $C_{\text{Tc}} = 10^{-2}$, $C_{\text{TcO}_4} = 10^{-4}$ М, pH 5,5. *а* – 0,5 М NaCH_3COO + 3,5 М NaClO_4 , *б* – 1 М NaCH_3COO + 3 М NaClO_4 , *в* – 4 М NaCH_3COO .

Здесь также идет последовательное замещение молекул воды в координационной сфере $\text{Tc}(\text{I})$ с образованием 1:1, 1:2 и 1:3 комплексов, вероятно, с монодентантной координацией карбоксилат ионов. Существенным отличием спектров карбоксилатных комплексов от спектров галогенидных комплексов является значительно бóльшая ширина сигналов 1:1 и 1:2 комплексов, что, должно быть, обусловлено понижением локальной симметрии на атоме технеция.

Ступенчатые константы устойчивости карбоксилатных комплексов, рассчитанные из интегральных интенсивностей соответствующих сигналов, приведены в таблице 8. Видно, что с ростом размеров алкильного радикала прочность комплексов снижается, а в ряду галогензамещенных ацетатов все константы уменьшаются с понижением основности ацидолиганда.

Таблица 8. Ступенчатые константы устойчивости (л/моль) карбоксилатных комплексов $Tc(CO)_3^+$, 20°C

Лиганд	pK_a кислоты	K_1	K_2	K_3
$HCOO^-$	3,75	$9,0 \pm 1,0$	$1,9 \pm 0,2$	$0,49 \pm 0,02$
$MeCOO^-$	4,75	$8,0 \pm 0,9$	$0,75 \pm 0,11$	$0,11 \pm 0,02$
$EtCOO^-$	4,87	$5,7 \pm 1,0$	$0,49 \pm 0,11$	$0,06 \pm 0,01$
$PrCOO^-$	4,82	$4,4 \pm 1,7$	$0,41 \pm 0,16$	$0,06 \pm 0,01$
$t-BuCOO^-$	5,03	$1,9 \pm 0,3$	-	-
CH_2ClCOO^-	2,87	$2,5 \pm 0,23$	$0,34 \pm 0,06$	$0,06 \pm 0,04$
CCl_3COO^-	0,9	$0,45 \pm 0,04$	$0,085 \pm 0,01$	-
CF_3COO^-	0,23	$0,36 \pm 0,07$	$0,081 \pm 0,009$	$0,033 \pm 0,002$

Достаточно ясно, что комплексы трикарбонилтехнеция с рассмотренными выше лигандами едва ли будут значимыми в плазме крови и сами по себе не могут представлять интерес в качестве радиофармпрепаратов. В данном аспекте необходимо использовать прочные комплексы с сильными тридентатными лигандами или комбинацией моно- и бидентатного лигандов. Работы по комплексам первого типа широко представлены в литературе.

Глава 6. Гексакарбонил технеция(I)-99

Предельным карбонильным комплексом одновалентного технеция является гексакарбонил технеция(I)-99. Впервые гексакарбонил технеция(I) получили В. Хибер и др. [10] в виде твердого соединения $[Tc(CO)_6][AlCl_4]$ по твердофазной реакции $Tc(CO)_5Cl$ с $AlCl_3$, протекающей при давлении CO 300 атм и 90°C. Однако данная методика не подходит для работ с горячим технецием. Принципиальная возможность существования высших карбонилов технеция(I) $Tc(CO)_n(H_2O)_{6-n}^+$ ($n = 4-6$) в водном растворе под давлением CO ~ 50 атм была экспериментально установлена в работе Н. Абишера и др. [11], но их доля относительно содержания

$\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3^+$ оказалась очень малой. Первые эксперименты по автоклавному карбонилированию трикарбонилтехнеция мы провели с использованием $2 \cdot 10^{-3}$ М водного раствора $\text{Tc}(\text{CO})_3\text{Cl}$ в 2 М HCl . Однако даже при весьма жестких условиях карбонилирования (температура 170°C , давление CO 150 атм, время нагрева 1 час), признаков образования гексакарбонила в реакционной смеси обнаружено не было. В результате синтеза был получен лишь $\text{Tc}(\text{CO})_5\text{Cl}$ в виде белого осадка. Стало ясно, что галогенид-ионы блокируют образование гексакарбонила технеция и что для синтеза $\text{Tc}(\text{CO})_6^+$ необходимо использовать анионы максимально сильных кислот. Поэтому в качестве исходных веществ были взяты $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{OH}]_4$ и хлорная кислота. ^{99}Tc ЯМР спектр реакционной смеси, полученной после карбонилирования раствора $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{OH}]_4$ в 2 М HClO_4 при температуре 170°C , давлении CO 150 атм, в течение 1 часа, содержит очень узкий сигнал при -1950 м.д. относящийся к катиону $[\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$. В ИК спектре реакционной смеси присутствует интенсивная полоса ν_{CO} $\text{Tc}(\text{CO})_6^+$ при 2095 см^{-1} .

При медленном упаривании реакционной смеси были выделены бесцветные кристаллы, которые, согласно данным рентгеноструктурного анализа, представляли собой $[\text{Tc}(\text{CO})_6]\text{ClO}_4$. Кристаллическая структура $[\text{Tc}(\text{CO})_6]\text{ClO}_4$ содержит один симметрично независимый $\text{Tc}(\text{CO})_6^+$ катион (рис. 14). Углы между цис- CO группами равны 90° (в пределах $\pm 1,5^\circ$), расстояния $\text{Tc}-\text{C}$ находятся в пределах $2,024\text{--}2,032 \text{ \AA}$.

Для изучения гексакарбонила технеция в качестве радиофармпрепарата необходимо получить данный комплекс в растворах биосовместимых кислот. В этом плане мы рассмотрели образование $[\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ в растворах HPF_6 , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, HF , и H_2SO_4 . При карбонилировании в 2 М HPF_6 (1 ч, 175°C , 140 атм CO) $\text{Tc}(\text{CO})_6^+$ образуется количественно. В присутствии $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, HF , и H_2SO_4 также наблюдалось образование искомого $\text{Tc}(\text{CO})_6^+$, но с меньшими выходами. В случае с растворами

$\text{Tc}(\text{CO})_6^+$ не наблюдалось декарбонилирования данного комплекса при продолжительном хранении и нагревании.

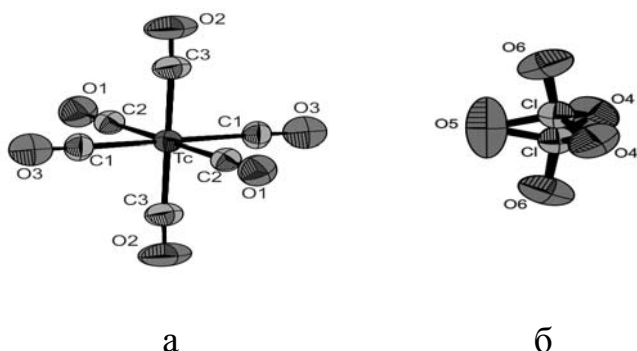


Рис. 14. Катион $[\text{Tc}(\text{CO})_6]^+$ (а) и разупорядоченный перхлоратный анион (б) в структуре $[\text{Tc}(\text{CO})_6]\text{ClO}_4$.

На данном этапе исследования катион $\text{Tc}(\text{CO})_6^+$ можно считать перспективным в качестве самостоятельного радиофампрепарата, предполагая, что он, как и катион калия, будет накапливаться в сердечной мышце.

Глава 7. Синтез карбонильных комплексов горячего технеция(I) ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)

В этом случае на синтез накладываются новые условия: он должен протекать с большим выходом, давать только одно целевое соединение технеция и (с учетом времени жизни ядер мезомерного технеция) продолжаться не более часа-полутора. Для синтеза карбонильных комплексов горячего технеция мы, как и в случае холодного технеция, использовали пентакарбонилгалогениды. Сами пентакарбонилгалогениды горячего технеция синтезировали по процедуре, сходной с процедурой синтеза $^{99}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{X}$. Исходный технеций-99m брали в форме водного раствора $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ (активность 0,5-2 ГБк/мл), полученного из экстракционного технециевого генератора $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Радиовый институт им В. Г. Хлопина, Санкт Петербург, Россия), а в качестве карбонилирующего агента использовали моноокись углерода, синтезированную в реакции муравьиной и концентрированной серной кислот. Карбонилирование проводили при давлении моноокси углерода от 70 до 150 ат и температуре 170°C в течение 30-40 минут. После завершения реакции реактор охлаждали до температуры 80-90°C и

медленно стравливали избыточное давление моноокси углерода барботированием через подходящий растворитель (вода, CH_2Cl_2 , THF, и т. п.). При этом образовавшийся пентакарбонилгалогенид, сконцентрированный вследствие своей летучести на 20-60% в газовой фазе над раствором, вместе с потоком CO переносился в поглощающий растворитель. Количество перенесенной активности увеличивалось при переходе от хлора к йоду. ВЭЖХ-хроматограмма полученного $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{Cl}$ содержит один пик при 15,4 мин, что демонстрирует высокую чистоту получаемого препарата. То обстоятельство, что $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{Cl}$ улавливается и водой, показывает, что его концентрация (10^{-12} - 10^{-10} М) ниже растворимости пентакарбонилгалогенида технеция в воде.

Следует отметить, что возможность получения раствора пентакарбонила как в воде, так и в органических растворителях, свободного от посторонних реагентов, открывает уникальную возможность синтеза новых карбонильных комплексов горячего технеция без носителя и примесей.

Отметим, что хроматограмма раствора, остающегося в реакционном сосуде после стравливания давления, совпадает с хроматограммой $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3^+$, полученной по известной методике путем восстановления $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ боронокarbonатом натрия [3]. В тех случаях, когда требовалось иметь раствор $[^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3^+]$, не содержащий никаких других соединений (в частности, для синтеза $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_6^+$), трикарбонилтриаквакомплекс получали нагреванием водного раствора $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{X}$ при 80-100°C в течение получаса.

С помощью пентакарбонилгалогенидов нам удалось синтезировать следующие карбонильные комплексы горячего технеция: $[^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_6]\text{X}$ ($\text{X} = \text{PF}_6^-$ и CF_3SO_3^-), $[^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{TBI}](\text{CF}_3\text{SO}_3)$, $[^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{PPh}_3](\text{CF}_3\text{SO}_3)$, $[^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_4(\text{Et}_2\text{NCS}_2)]$ и $[^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_4(\text{MeOCS}_2)]$ а также большую группу так называемых «2+1» комплексов трикарбонилтехнеция, описанных ниже. Во всех случаях мы использовали модифицированные процедуры син-

теза холодных аналогов. В качестве примера на рис. 15 представлена хроматограмма $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{PPh}_3]\text{OTf}$ в сравнении с хроматограммой $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{PPh}_3]\text{OTf}$. Время удерживания $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{PPh}_3]\text{OTf}$ составляет 13,6 минут (радиохимическая чистота 93,3 %).

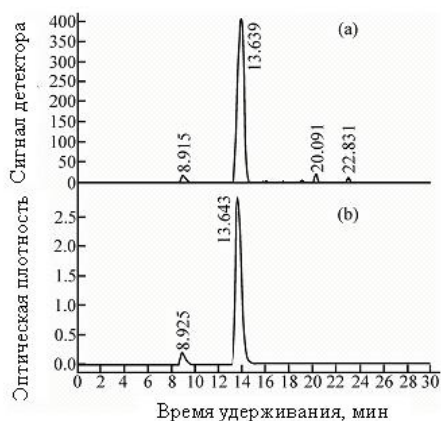


Рис. 15. Хроматограмма (а) $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{PPh}_3]\text{OTf}$ и (б) $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{PPh}_3]\text{OTf}$.

Глава 8. Изучение возможности использования “простых” комплексов горячего технеция в ядерной медицине

В данной главе описываются примеры использования простых карбонильных комплексов технеция(I) в качестве диагностических радиофармпрепаратов.

Биораспределение (2+1) трикарбонильных комплексов

Вначале была изучена возможность использования трикарбонильных комплексов технеция в качестве кардиотропов. При подборе комплексов мы придерживались следующих основных принципов: комплекс должен иметь заряд +1 (т. е., быть аналогом калия), должен быть умеренно липофильным (при высокой липофильности препарат накапливается в печени, а при низкой – незначительно накопление в миокарде) и должен быть устойчивым в плазме крови. Мы рассмотрели упомянутую выше (2+1) линию комплексов, когда молекулы воды в триакватрикарбонильном комплексе замещаются комбинацией простых моно- (М) и бидентатного (В) лигандов с различной структурой и липофильностью. Структурные формулы использованных лигандов приведены на рис. 16.

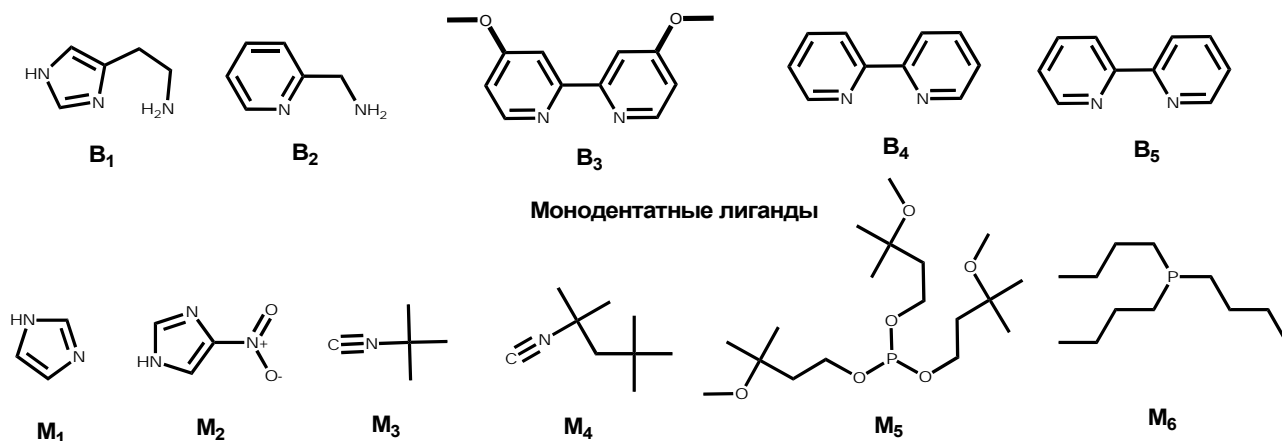


Рис. 16. Моно- (М) и бидентатные (В) лиганды, использованные для синтеза (2+1) комплексов. В₁ – гистамин, В₂ – пиколиламин, В₃ – 4,4'-диметокси-2,2'-бипиридин, В₄ – 2,2'-бипиридин, В₅ – о-фенантролин; М₁ – имидазол, М₂ – 4-нитроимидазол, М₃ – тетрабутилизотиоцианид, М₄ – 1,1,3,3 – тетраметилбутилизотиоцианид, М₅ – трис(3-метил-3-метоксибутил)фосфин, М₆ – трибутилфосфин.

Данная структура была подтверждена с помощью ВЭЖХ путем сравнения с рениевыми аналогами, а именно $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{B}_4)(\text{M}_1)]\text{BF}_4$, $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{B}_4)(\text{M}_4)]\text{BF}_4$, $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{B}_4)(\text{M}_1)]\text{BF}_4$, $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{B}_5)(\text{M}_1)]\text{BF}_4$, $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{B}_5)(\text{M}_3)]\text{BF}_4$ и $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{B}_3)(\text{M}_1)]\text{BF}_4$. Данные комплексы были охарактеризованы методами ИК, ^1H ЯМР и масс-спектрометрии. Нами было изучено биораспределение всех возможных (2+1) трикарбонильных комплексов с лигандами, представленными на рис. 16.

Предполагаемая структура (2+1) технециевых комплексов изображена на рис. 17.

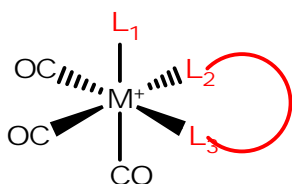


Рис. 17. Предполагаемая структура (2+1) технециевых комплексов.

Важным контролируемым параметром, влияющим на биораспределение (2+1) комплексов, является их липофильность. В качестве меры липофильности полученных комплексов мы использовали их коэффициенты

распределения между октанолом и фосфатным буфером. Зависимость накопления (2+1) трикарбонильных комплексов технеция в миокарде (60 мин после введения) от их липофильности приведена на рис. 18.

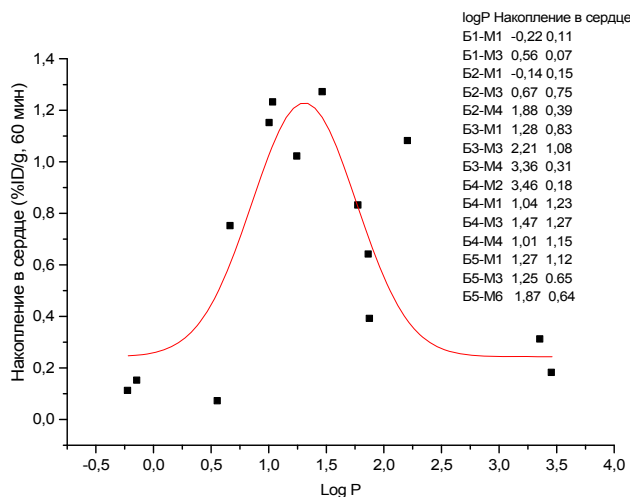


Рис. 18. Зависимость накопления (2+1) трикарбонильных комплексов технеция в миокарде крыс (60 мин после введения) от их липофильности (logP).

Как можно видеть, максимальное накопление в миокарде наблюдается, когда logP близок к 1,25.

Усредненные данные по биораспределению наиболее перспективных (2+1) комплексов в организме экспериментальных крыс через 15 и 60 минут после их введения в кровь приведены на рис. 19 в сравнении с известным препаратом tetrafosmin. Все выбранные комплексы характеризуются примерно одинаковым биораспределением и удовлетворительным накоплением в сердечной мышце крыс.

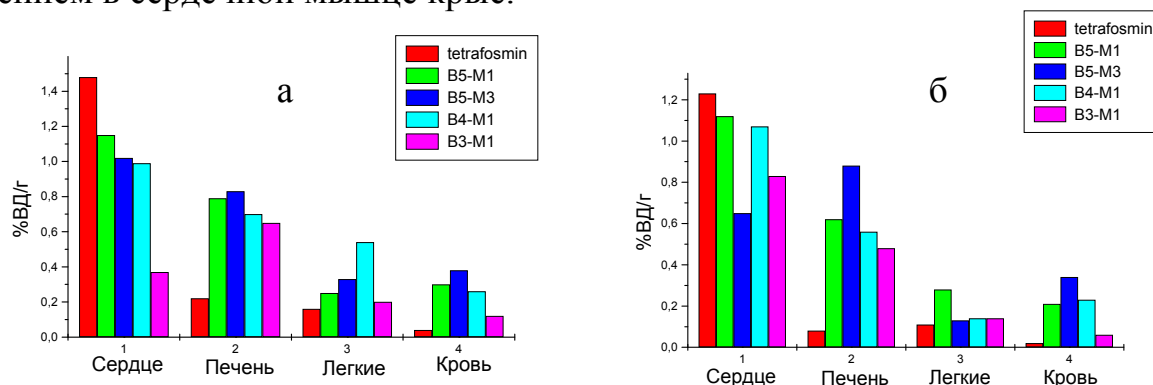
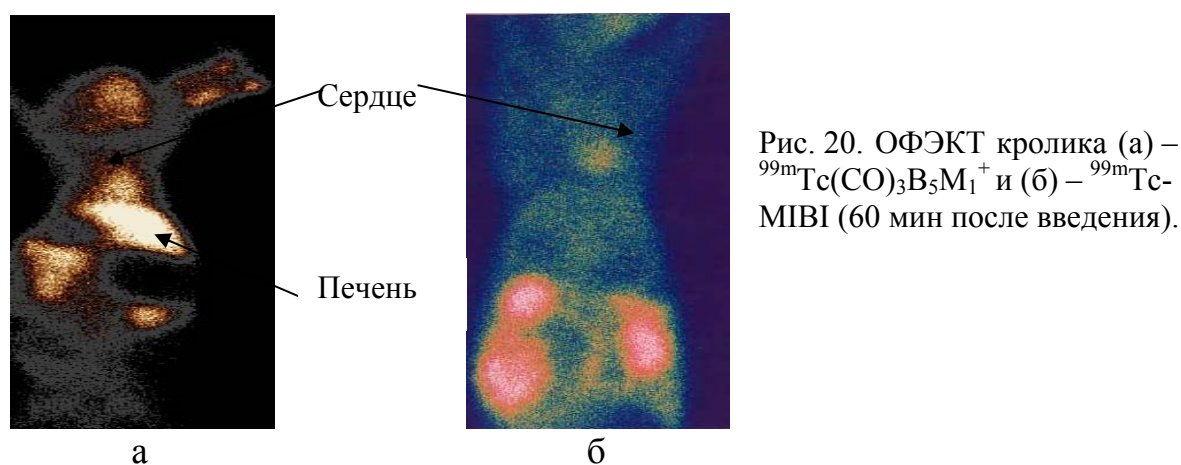


Рис. 19. Биораспределение некоторых (2+1) комплексов технеция в организме крыс через (а) 15 и (б) 60 мин после инъекции.

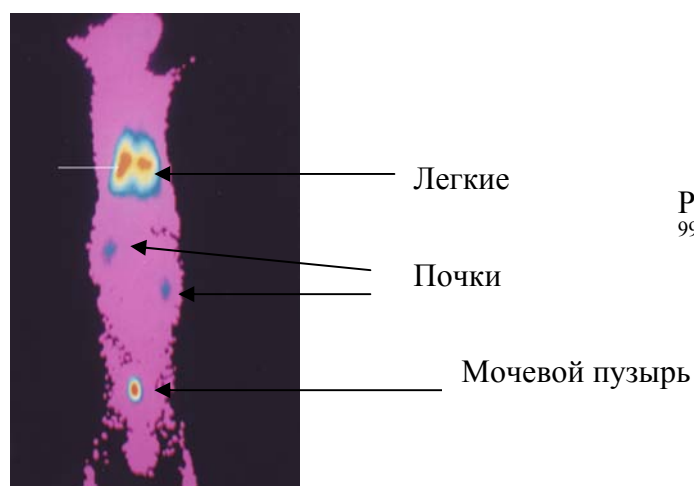
Биораспределение наиболее перспективного фенантролин-имидазольного комплекса в организме кролика было изучено с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Томограмма, полученная через 1 час после внутривенного введения данного препарата, приведена на рис. 20 в сравнении с томограммой, полученной с продажным кардиотропом ^{99m}Tc -MIBI.



Как можно видеть, несмотря на то, что накопление нашего препарата в печени весьма значительное, сердце ею не экранируется и вполне хорошо визуализируется.

Биораспределение пентакарбонилгалогенидов технеция

Изучение биораспределения пентакарбонилгалогенидов технеция привело к неожиданному результату – высокоселективному накоплению этого препарата в тканях легких. Однофотонная эмиссионная томограмма распределения $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I}$ в организме кролика представлена на рис. 21.



Следовые количества активности накапливались также в почках и мочевом пузыре. Следует отметить, что вымывание активности из легочной ткани не наблюдалось в течение трех часов. Изучение динамики накопления $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I}$ в легочной ткани показало, что препарат поступает в легкие по малому кругу кровообращения и удерживается там в течение съемки.

Биораспределение $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I}$ было также исследовано методом прямой радиометрии. Обобщенные результаты биораспределения представлены как процент активности от введенной дозы на грамм ткани в таблице 9.

Таблица 9. Биораспределение $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I}$ в организме лабораторных крыс, полученное методом прямой радиометрии

% ID/g in Sprague Dawley rats (n=4)						
Время	Кровь	Легкие	Печень	Сердце	Почки	Селезенка
15 мин	0,26±0,02	8,82±0,75	0,49±0,05	0,20±0,05	0,57±0,15	0,15±0,03
1 ч	0,22±0,02	12,8±2,87	0,8±0,15	0,15±0,01	0,47±0,08	0,15±0,01

Как можно видеть, накопление активности в легких более чем на порядок превосходит активность, накопившуюся в других органах, включая печень. Тот факт, что результаты томографии на кроликах полностью подтверждаются данными прямой радиометрии на крысах, внушает уверенность, что действие препарата будет таким же и для человека.

Поскольку пентакарбонилгалогениды технеция- 99m могут существовать и в газовой фазе, мы изучили возможность использования пентакарбонилиодида (как наиболее устойчивого среди них) для изучения вентилиции легких. Статическое изображение легких, полученное с помощью паров пентакарбонилиодида, введенных в них при дыхании, приведено на рис. 22.

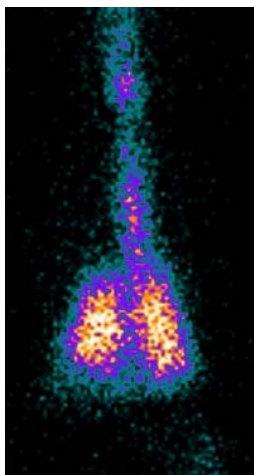


Рис. 22. Статическое изображение легких кролика (вид спереди), полученное после вдыхания газообразного $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I}$.

Таким образом, $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I}$ может быть использован для изучения как перфузии, так и вентиляции легких. Следует отметить, что в настоящее время не существует такого радиофармпрепарата, который был бы пригоден для той и другой цели одновременно.

Обобщая вышеизложенное, можно утверждать, что результаты нашей работы еще раз продемонстрировали (в данном случае на карбонилах), что простые комплексы одновалентного технеция могут быть успешно использованы в качестве диагностических радиофармпрепаратов без необходимости сложной процедуры конъюгации с биомолекулами и, соответственно, скрининг подобных препаратов имеет смысл проводить и дальше.

Заключение

В разделе формулируются наиболее важные итоги данного исследования (схемы синтезов карбонильных комплексов технеция-99 и 99m, характеристики устойчивости последних в различных средах) и намечаются пути дальнейших перспективных фундаментальных (например, «неклассические» взаимодействия лигандов в пределах координационной сферы иона металла) и прикладных (отбор соединений для биологического скрининга, разработка схем синтеза биоконъюгатов с моно- и бидентетными спейсерами для использования в качестве меток пента- и тетракарбониллов технеция-99m соответственно) разработок.

Основные результаты и выводы

1. Разработаны эффективные методы синтеза карбониллов технеция(I)-99 и получены комплексы состава $Tc(CO)_nL_{(6-n)}$ ($n = 3-6$) с нейтральными и заряженными лигандами L различной природы. Создана аппаратура для синтеза при повышенных температурах и давлениях CO. Проведено систематическое изучение структур указанных соединений и их состояния в водных и неводных растворах методами рентгеноструктурного анализа, ИК и ^{99}Tc ЯМР спектроскопии.
2. Изучены закономерности замещения карбонильных групп и анионов в координационной сфере технеция на σ -донорные и π -акцепторные лиганды. Показано, что зависимость устойчивости карбонильных комплексов по отношению к декарбонилированию от числа карбонильных групп имеет немонокотонный характер: устойчивость максимальна для трикарбонильных комплексов, резко убывает для тетра- и пентакарбонильных комплексов и снова возрастает для гексакарбонила. Рентгеноструктурные данные и квантово-химические расчеты показали, что подобная зависимость обусловлена комбинацией разрыхляющего транс-влияния и связывающего цис-влияния (прямого взаимодействия соседствующих CO групп друг с другом в координационной сфере металла).
3. Показано, что фрагменты $Tc(CO)_5$ и $Tc(CO)_4$ перспективны для введения технециевой метки в различные биомолекулы с помощью соответственно монодентатных π -акцепторных и бидентатных серусодержащих координационных узлов, что должно существенно упростить процедуру введения технециевой метки в биомолекулы с селективным сродством к целевым органам по сравнению с трикарбонильным фрагментом, требующим использования тридентаного хелатора.
4. Методом ЯМР спектроскопии на ядрах технеция-99 изучено замещение молекул воды в $^{99}Tc(CO)_3(H_2O)_3^+$ на слабые (фоновые) лиганды, обычно

присутствующие в биологических средах (галогенид- и карбоксилат-ионы). Установлено, что три молекулы воды в трикарбонилтриаква комплексе последовательно замещаются с образованием моно-, ди- и тригалогенидных (карбоксилатных) комплексов. Определены их ступенчатые константы устойчивости. Методами потенциометрии и ^{99}Tc ЯМР спектроскопии изучены стехиометрия и механизм гидролиза $^{99}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3^+$ в водном растворе.

5. Разработан экспрессный одностадийный метод синтеза и выделения $[^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{X}]$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) без носителя, позволяющий получать растворы данных комплексов в любых растворителях, включая воду. С использованием этих комплексов в качестве исходных соединений разработаны методы синтеза три-, тетра-, пентакарбонильных и гексакарбонильного комплексов технеция-99m. Изучена их стабильность в растворах (водные и неводные растворы, плазма крови).

6. Установлена возможность прямого использования простых карбонильных комплексов технеция-99m в качестве радиофармпрепаратов на примере (2+1) комплексов $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{VM}^+$ (где В и М би- и монодентатные нейтральные лиганды, соответственно) и пентакарбонилгалогенидов. Зависимость накопления (2+1) трикарбонильных комплексов технеция в миокарде от их липофильности (Р) имеет немонотонный характер (проходит через максимум при $\log P = 1.2$). Максимальное накопление в сердечной мышце лабораторных животных (фенантролин-имидазольный комплекс) близко к таковому для стандартных кардиотропов (tetrafosmin, MIBI). Установлено, что накопление в тканях легких $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I}$ после внутривенного введения на порядок превосходит накопление этого комплекса во всех других органах, включая печень. Показано, что $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I}$, являясь летучим соединением, может быть использован также для изучения вентиляции легких.

Выполненное исследование проведено в рамках нового научного направления: «разработка химии карбонилов технеция применительно к целям и задачам ядерной медицины».

Список литературы

- [1]. Hileman J.C., Huggins D.K., Kaesz H.D. // Inorg. Chem., 1962, V. 1, P. 933.
- [2]. El-Sayed M.A., Raesz, H.D. // Inorg. Chem., 1963, V. 2, № 1, pp. 158-162.
- [3]. Alberto R. Schibli R., Egli A., Schubiger A.P. // J. Am. Chem. Soc. 1998, V. 120, P. 7987-7988.
- [4]. Гуржий В.В., Кривовичев С.В., Мирославов А.Е., Лумпов, А.А., Сидоренко Г.В., Сизова О.В., Суглобов Д.Н. // Радиохимия, 2009, № 1.
- [5] Денисов Е.Т. Кинетика гомогенных химических реакций. М.: Высш. шк., 1988. 392 с.
- [6]. Atwood J.D., Brown T.L. // J. Am. Chem. Soc. 1976. V. 98, № 11. P. 3160-3166.
- [7]. Angelici R.J., Basolo F. // J. Am. Chem. Soc. 1962. V. 84, № 13. P. 2495–2499.
- [8]. Hieber W., Wollmann K. // Chem. Ber. 1962. Bd 95, Hf. 6. S. 1552–1560.
- [9] Schwochau K. Techentium, Chemistry and Radiopharmaceutical Application. Weinheim: Wiley, 2000, 446 p.
- [10]. Hieber W., Lux F. and Herget C., Z. Naturforsch., 1965. V. 20 b P. 1159-1165.
- [11]. Aebischer N., Schibli R., Alberto R. and Merbach A.E. // Angew. Chem. Int. Ed., 2000. V. 39, № 1. P. 254-256.

Список публикаций автора по теме диссертации

1. Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Борисова И.В. Легин Е.К., Лычев А.А., Суглобов Д.Н. Трикарбонилгидроксид технеция // Радиохимия, 1989,

т. 31, № 6, с. 33-35.

2. Котельникова А.С., Суглобов Д.Н., Царенко А.Ф., Легин Е.К., **Мирославов А.Е.**, Сидоренко Г.В. Способ получения пентакарбонилгалогенидов технеция. А.С. 1512003, 1987, Бюлл. изобр. № 3, 1995.

3. Borisova I.V., **Miroslavov A.E.**, Sidorenko G.V., Suglobov D.N. Technetium(I) Carbonyl Complexes with O-donor Acidoligands. *In: Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*, Vol. 3, Eds. M. Nicolini, G. Bandoli, and U. Mazzi, Cortina Intern. Verona, Raven Press, N.-Y., 1989, p. 337-339.

4. **Мирославов А.Е.**, Сидоренко Г.В., Борисова И.В., Легин Е.К., Суглобов Д.Н. Низшие трикарбонилбромиды технеция: образование, структура и свойства // Радиохимия, 1990, т. 32, № 4, с. 6-14.

5. **Мирославов А.Е.**, Сидоренко Г.В., Борисова И.В., Легин Е.К., Лычев А.А., Суглобов Д.Н. Основные закономерности образования и свойства низших трикарбонилгалогенидов технеция // Радиохимия, 1990, т. 32, № 6, с. 14-21.

6. Адамов В.В., Беляев Б.Н., Борисова И.В., **Мирославов А.Е.**, Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н. Масс-спектрометрическое изучение карбонильных соединений технеция // Радиохимия, 1991, т. 33, № 4, с. 38-53.

7. Борисова И.В., **Мирославов А.Е.**, Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н. Карбонилкарбоксилаты технеция // Радиохимия, 1991, т. 33, № 6, с. 1-8.

8. Борисова И.В., **Мирославов А.Е.**, Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н. Взаимодействие тетрамерных карбонилгалогенидов технеция со свободными галогенами // Радиохимия, 1991, т. 33, № 6, с. 20-26.

9. Борисова И.В., **Мирославов А.Е.**, Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н. Комплексы карбонилгалогенидов технеция(I) с σ -донорными лигандами // Радиохимия, 1991, т. 33, № 6, с. 1-9.

10. Борисова И.В., **Мирославов А.Е.**, Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н.,

Щербакова Л.Л. Карбонил β-дикетонаты технеция // Радиохимия, 1991, т. 33, № 4, с. 27-28.

11. Борисова И.В., Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н. Тензисметрическое изучение карбонильных соединений технеция // Радиохимия, 1991, т. 33, № 6, с. 8-14.

12. Мирославов А.Е., Борисова И.В., Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н. ИК спектроскопическое изучение газообразных карбонильных соединений технеция // Радиохимия, 1991, т. 33, № 6, с. 14-20.

13. Miroslovov A.E., Sidorenko G.V., Suglobov D.N. Features of Coordination Chemistry of Technetium(I) Carbonyl Compounds. // J. Nucl. Biol. Med., 1994, V. 38, No. 3, p. 420.

14. Батурин Н.А., Григорьев М.С., Крючков С.В., Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н. Кристаллическая и молекулярная структура тетрамерного трикарбонилхлорида технеция $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{Cl}]_4$ // Радиохимия, 1994, т. 36, № 3, с. 199-201.

15. Батурин Н.А., Григорьев М.С., Крючков С.В., Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н. Кристаллическая и молекулярная структура комплекса трикарбонилбромиды технеция с этилендиамином $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{Br}]_4\text{en}$ // Радиохимия, 1994, т. 36, № 3, с. 202-204.

16. Grigoriev M.S., Mirosalvov A.E., Sidorenko G.V., Struchkov Yu.T., Suglobov D.N., Yanovskii. A.I. Crystal Structure of the Volatile Technetium Complex $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{I}]_4$ // J. Nucl. Biol. Med., 1994, V. 38, No. 3, p. 408.

17. Miroslovov A.E., Sidorenko G.V., Suglobov D.N. Features of Cordination Chemistry of Technetium(I) Carbonyl Compounds. *In: Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, Vol. 4, Ed. M. Nicolini, G. Bandoli and U. Mazzi, SGEEditorial, Padova, 1994, p. 117-122.

18. Miroslovov A.E., Sidorenko G.V., Suglobov D.N. Thermolysis of Technetium(I) Carbonyl Halides. *In: Technetium, Rhenium and Other Metals in Chem-*

istry and Nuclear Medicine, Vol. 4, Eds. M. Nicolini, G. Bandoli, and U. Mazzi, SGEditional, Padova, 1994, p.123-128.

19. Григорьев М.С., **Мирославов А.Е.**, Сидоренко Г.В., Стручков Ю.Т., Суглобов Д.Н., Яновский А.И. Кристаллическая и молекулярная структура $[\text{Tc}(\text{CO})_3\text{I}]_4$ // Радиохимия, 1995, т. 37, № 3, с. 193-195.

20. **Мирославов А.Е.**, Горшков Н.И., Григорьев М.С., Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н. Трикарбонилгидроксофторид технеция(I) и его кристаллическая структура // Радиохимия, 1997. т. 39, № 1, с. 41-45.

21. Григорьев М.С., **Мирославов А.Е.**, Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н. Кристаллическая и молекулярная структура $[\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I}]$ // Радиохимия, 1997, т. 39, № 3, с. 204-206.

22. Григорьев М.С., **Мирославов А.Е.**, Сидоренко Г.В., Суглобов Д.Н. Кристаллическая и молекулярная структура $[\text{Tc}(\text{CO})_4\text{I}]_2$ // Радиохимия, 1997, т. 39, № 3, с. 207-207.

23. Горшков Н.И., **Мирославов А.Е.**, Лумпов А.А., Суглобов Д.Н. Способ получения водорастворимых карбонильных комплексов технеция(I) и рения(I). Патент РФ 2125017 от 20.01.99, Бюлл. изобр. № 2, 1999.

24. Горшков Н.И., **Мирославов А.Е.**, Лумпов А.А., Суглобов Д.Н. Способ получения водорастворимого карбонильного комплекса короткоживущего технеция-99m, Патент РФ № 2294897 от 28. 02. 2005, Бюлл. изобр. № 7, 2007.

25. Горшков Н.И., **Мирославов А.Е.**, Лумпов А.А., Суглобов Д.Н. Синтез иона $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ и изучение его комплексообразования с гидроксил-ионом в водных растворах // Радиохимия, 2000, т. 42, № 3, с. 213-217.

26. **Miroslavov A.E.**, Gorshkov N.I., Lumpov A.A., Suglobov D.N. Sukhov V.Yu., Kodina G.E. Synthesis of Aqueous Technetium Tricarbonyl Halides. First Data on Their Pharmacokinetics // Quot. J. Nucl. Med. 1998, V. 42, No. 3, p. 19.

27. Sukhov V.Yu., Fadeev N.P., **Miroslavov A.E.**, Gorshkov N.I., Lumpov A.A., Suglobov D.N. Data on Application of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Carbonyl Halides // J. Nucl. Med. Commun. 1999, V. 20, No. 5, p. 481.

- 28. Miroslavov A.E.,** Gorshkov N.I., Lumpov A.A., Suglov D.N. Sukhov V.Yu., Kodina G.E. Synthesis of Aqueous Technetium Tricarbonyl Halides. First Data on Their Pharmacokinetics. *In: Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine Vol. 5.* Ed. M. Nicolini, G. Bandoli and U. Mazzi, SGEditional, Padova, 1998, p. 321-324.
- 29. Горшков Н.И.,** Лумпов А.А., **Мироslавов А.Е.,** Суглобов Д.Н. Синтез иона $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ и изучение его комплексообразования с гидроксид-ионом в водных растворах // *Радиохимия*, 2000, т. 42, № 3, с. 231-235.
- 30. Gorshkov N.I.,** Katzenellenbogen J.A., Lyut L.G., **Miroslavov A.E.,** Lumpov A.A., Suglov D.N. New Dithiocarbamate-Carboxylate Chelation Units for Linking $\text{M}(\text{CO})_3^+$ ($\text{M}=\text{Tc}, \text{Re}$) to Other Molecules // *J. Label. Compds. Radiopharm.*, 2001, V. 44, Suppl. 1, p. 486-488.
- 31. Sukhov V.Yu.,** Fadeev N.P., Suglov D.N., Lumpov A.A., Gorshkov N.I., **Miroslavov A.E.** $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Carbonyl halides: Synthesis and Validation as the New Agents for Nuclear Medicine // *J. Label. Compds. Radiopharm.*, 2001, V. 44, Suppl. 1, p. 597-599.
- 32. Suglov D.N.,** Gorshkov N.I., Lumpov A.A., **Miroslavov A.E.,** Sukhov V.Yu., Mikhalev V.A. Some Features of $\text{Tc}(\text{CO})_3^+$ Ions as Complexation Agent in Aqueous Solutions and as Radiopharmaceutical. *In: Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine, Vol. 6,* M. Nicolini and U. Mazzi, Eds., Padova: SGEditional, 2002, p. 123-126.
- 33. Gorshkov N.I.,** Katzenellenbogen J.A., Lyut L.G., Lumpov A.A., **Miroslavov A.E.,** Suglov D.N. Sulfur Containing Ligands for Linking $\text{M}(\text{CO})_3$ ($\text{M} = \text{Tc}, \text{Re}$) Species and Application of “2+1” Approach for Labeling of Biomolecules. *In: Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine, Vol. 6,* M. Nicolini and U. Mazzi, Eds., Padova: SGEditional, 2002, p. 127-130.

- 34. Miroslavov A.E.**, Sidorenko G.V., Lumpov A.A., Gorshkov N.I., Suglobov D.N., Synthesis of Modified Bispyrazolylacetic Acids and Their Complexes with $\text{Tc}(\text{CO})_3^+$ Fragment // J. Label. Compd. Radiopharm., 2003, V. 46, Suppl. 1, p. S250.
- 35. Gorshkov N.I.**, Schibli R., Schubiger A.P., Suglobov D.N., Lumpov A.A., **Miroslavov A.E.** “2+1” Dithiocarbamate-based $\text{M}(\text{CO})_3$ Complexes ($\text{M} = \text{Tc}$, Re) for Labeling Biomolecules, J. Label. Compd. Radiopharm., 2003, V. 46, Suppl. 1, p. S252.
- 36. Gorshkov N.I.**, Lumpov A.A., **Miroslavov A.E.** Suglobov D.N., ^{99}Tc NMR Study of Complexation of $[\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ Ion with Halogenide and Thiocyanate Ions in Aqueous Solutions // Czech. J. Phys., 2003, V. 53, Suppl. A, p. 745-749.
- 37. Горшков Н.И.**, **Мирославов А.Е.**, Лумпов А.А., Суглобов Д.Н., Михалев В.А. Комплексообразование трикарбонилтехнеций(І)-иона с галогенид- и тиоцианат-ионами водном растворе по данным спектроскопии ЯМР ^{99}Tc // Радиохимия, 2003, т. 45, № 2, с. 116-119.
- 38. Gorshkov N.I.**, Lumpov A.A., **Miroslavov A.E.**, Suglobov D.N., Luyt L.G., Katzenellenbogen J.A “Scorpion-like” Dithiocarbamato-Carboxylate Ligands for Linking $\text{M}(\text{CO})_3^+$ ($\text{M}=\text{Tc}$, Re) // Czech. J. Phys., 2003, V. 53, Suppl. A, p. 543-548.
- 39. Gorshkov N.I.**, Schibli R., Schubiger A.P., Lumpov A.A., **Miroslavov A.E.**, Suglobov D.N., “2+1” Dithiocarbamato-Isocyanide Chelating Systems for Linking $\text{M}(\text{CO})_3$ ($\text{M} = ^{99\text{m}}\text{Tc}$, Re) Fragment to Biomolecules // J. Organomet. Chem., 2004, V. 689, p. 4757-4763.
- 40. Горшков Н.И.**, Лумпов А.А., **Мирославов А.Е.**, Суглобов Д.Н. Изучение «2+1» хелатных систем для связывания металлоорганического фрагмента $\text{Tc}(\text{CO})_3^+$ // Радиохимия, 2005, т. 47, № 1, с. 44-48.
- 41. Суглобов Д.Н.**, **Мирославов А.Е.**, Сидоренко Г.В., Горшков Н.И., Лумпов А.А. Комплексообразование $\text{Tc}(\text{CO})_3^+(\text{aq})$ с анионами однооснов-

ных карбоновых кислот в водных растворах по данным ^{99m}Tc ЯМР спектроскопии // Радиохимия, 2005, т. 47, № 1, с. 49-52.

42. Gorshkov N.I., Schibli R., Abram U., Hagenbach A., **Miroslavov A.E.**, Lumpov A.A. Suglobov D.N., Complexation of the $[\text{M}(\text{CO})_2(\text{NO})]^{2+}$ ($\text{M} = \text{Re}$, ^{99m}Tc) Core with the Bidentate and Tridentate Ligands. *In: Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, Vol. 7, Ed. U. Mazzi, 2006, Padova: SGEditional, p. 107-109.

43. Suglobov D.N., **Miroslavov A.E.**, Levitskaya E.M., Gorshkov N.I., Lumpov A.A., Sidorenko G.V. High Pressure Synthesis of Higher ^{99m}Tc Technetium Carbonyls as Potential Precursors for Development of New Radiopharmaceuticals. *In: Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, Vol. 7, Ed. U. Mazzi, Padova: SGEditional, 2006, p. 503-505.

44. Gorshkov N.I., Lumpov A.A., **Miroslavov A.E.**, Ellis B.L., Braddock R., Adams J.C., Smith A.-M., Prescott M.C., Sharma H.L., Yal'fimov A.N., Suglobov D.N. Technetium- ^{99m}Tc and Rhenium Tricarbonyl "2+1" Complexes as Potential Myocardial Perfusion Agents. *In: Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine*, Vol. 7, Ed. U. Mazzi, Padova: SGEditional, 2006, p. 99-100.

45. **Miroslavov A.E.**, Lumpov A.A., Sidorenko G.V., Levitskaya E.M., Gorshkov N.I., Suglobov D.N., Alberto R., Braband H., Gurzhiy V.V., Krivovichev S.V. Tananaev I.G. Complexes of Technetium(I) (^{99}Tc , ^{99m}Tc) Pentacarbonyl Core with π -Acceptor Ligands (*tert*-Butyl Isocyanide and Triphenylphosphine). Crystal Structures of $[\text{Tc}(\text{CO})_5(\text{PPh}_3)]\text{OTf}$ and $[\text{Tc}(\text{CO})_5(\text{CNC}(\text{CH}_3)_3)]\text{ClO}_4$ // J. Organomet. Chem. 2008, V. 693, p. 4-10.

46. Gorshkov N.I., Levitskaya E.M., Lumpov A.A., **Miroslavov A.E.**, Sidorenko G.V., Suglobov D.N. Ligands of Low Denticity as Coordination Units

for Tethering the ^{99m}Tc -Carbonyl Core to Biomolecules, IAEA Technical Report no. 459, IAEA: Vienna, p. 233-248.

47. Gurzhiy V.V., **Miroslavov A.E.**, Sidorenko G.V., Lumpov A.A., Krivovichev S.V. Suglobov D.N., Hexacarbonyltechnetium(I) Perchlorate // Acta Cryst., 2008, V. E64, P. m1145.

48. Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Лумпов А.А., Михалев В.А., Суглобов Д.Н. Синтез и свойства гексакарбонгила технеция(I)-99 и технеция(I)-99m в водных растворах // Радиохимия. 2009, Т. 51, № 2, с. 107-114.

49. Miroslavov A.E., Gorshkov, N.I., Lumpov A.A., Yalfimov A.N., Suglobov D.N., Ellis B.L., Braddock R., Smith A.-M., Prescott M.C., Lawson R.S., Sharma H.L. Evaluation of $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_5\text{I}$ as Potential Lung Perfusion Agent // Nuclear Medicine and Biology, 2009, Vol. 36, p. 73-79.

50. Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Лумпов А.А., Михалев В.А., Суглобов Д.Н. Кинетика декарбонилирования пентакарбонилгалогенидов технеция в растворе // Радиохимия, 2009, т. 51, № 1, с. 6-10.

51. Гуржий В.В., Кривовичев С.В., **Мирославов А.Е.**, Лумпов А.А., Сидоренко Г.В., Сизова О.В., Суглобов Д.Н. Кристаллическая и молекулярная структура $\text{TcCl}(\text{CO})_5$ и $\text{TcBr}(\text{CO})_5$. Корреляция с реакционной способностью и электронной структурой // Радиохимия, 2009, т. 51, № 3. с. 207-213

Редактор О. Д. Фёдорова

Лицензия ЛР № 020593 от 07.08.97

Подписано в печать 20.05.09. Формат 60×84 1/16. Печать цифровая.

Усл. печ. л. 2. Тираж 100 экз. Заказ

Отпечатано с готового оригинал-макета, предоставленного автором,
в Цифровом типографском центре Издательства Политехнического университета.

195251, Санкт-Петербург, Политехническая ул., д. 29.

Тел.: 550-40-14

Тел./факс: 297-57-76

Типографский центр Издательства

Политехнического университета

Контактный телефон: 550-40-14 (Ирина Дерлыш)

Срок исполнения – 1 – 2 дня

Стоимость ~ 7700 руб.