

文章编号: 0253-9950(2005)02-0087-04

三羰基铼[^{188}Re]的放射化学合成

夏姣云, 汪勇先, 于俊峰, 张春富, 周 伟, 李谷才,
王明伟, 程登峰, 尹端

中国科学院 上海应用物理研究所, 上海 201800

摘要:合成了化合物 $[\text{N}(\text{Et})_4]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$, 并用 IR, ICP-MS, 元素分析等方法对化合物进行了表征。分析了此化合物溶于水后, 阴离子部分的 3 个 Br^- 可定量地被 3 个 H_2O 分子取代, 得到前体化合物 $f\text{ac}[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 。同时合成了放射性前体化合物 $f\text{ac}[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, 放化产率约为 80%, Sep-Pak 分离后, 放化纯度大于 95%。通过 HPLC 分析比较了这两个前体, 确定了放化前体 $f\text{ac}[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 的结构。

关键词: 三羰基铼; ^{188}Re ; 放射化学合成

中图分类号: R817.9 **文献标识码:** A

在过去的二十几年里, 铈和铼的放射性药物在核医学诊断和治疗中发展迅速。在铈和铼的放射性药物中, 绝大多数情况下铈和铼呈低价状态, 而其标记核素都以 TcO_4^- , ReO_4^- 形式存在, 在采用直接还原标记或间接还原标记时(如还原为 $\text{Tc}(\text{V})$ 和 $\text{Re}(\text{V})$), 最终产物往往需要纯化, 有时为了达到高的标记率, 反应条件要求比较苛刻。近年来观察到, $\text{Tc}(\text{V})$ 和 $\text{Re}(\text{V})$ 的化合物有再被氧化成 TcO_4^- , ReO_4^- 的趋势。利用传统的 $\text{Tc}(\text{V})$ 和 $\text{Re}(\text{V})$ 与含 N, S, P 等形成配合物标记生物分子的方法, 在选择合适的配体、提高标记率等方面存在很多困难。又因传统的前体羰基化合物如 $\text{M}_2(\text{CO})_{10}$, $\text{M}(\text{CO})_5$, $[\text{M}(\text{CO})_6]^+$ 需在高压条件下制备, 这对于放射性物质既不实际, 又存在潜在的危害。近年来人们的注意力转移到有动力学惰性的低价氧化态铈和铈的化合物上, 尤其常压下制备 $f\text{ac}[\text{M}(\text{CO})_3]^+$ ($\text{M} = ^{188}\text{Re}$, $^{99}\text{Tc}^m$) 核的方法引起了人们的浓厚兴趣。放化前体 $f\text{ac}[^{99}\text{Tc}^m(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 的合成及其在放射性药物中的应用已有许多报道^[1,2], 但关于放射性化学前体 $f\text{ac}[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 的合成及其在放射性药物中的应用的报道还不多见^[3], 虽 Schibli 等^[4] 已报道了放射化学前体 $f\text{ac}[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3$

$(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 的合成, 但未见其结构鉴定分析的报道。本文合成了非放射性前体化合物 $f\text{ac}[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, 并对其进行了表征及结构分析。同时, 通过高效液相色谱(HPLC)比较分析前体 $f\text{ac}[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 和放射性化学前体 $f\text{ac}[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, 从而确定前体 $f\text{ac}[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 的结构组成, 旨在为 ^{188}Re 放射性药物的研制提供一个新的标记化学平台。

1 实验部分

1.1 主要试剂和仪器

四甲基溴化铵, 乙二醇二甲醚, 高铈酸钾, 硼氢化氨, 三乙基溴化铵磷酸盐溶液(TEPA), 均为分析纯, 美国 Fluke 公司产品; 五羰基溴化铈, 分析纯, 美国 Acros 公司产品; $\text{Na}^{188}\text{ReO}_4$ 淋洗液, 由安盛科兴药业有限公司生产的 ^{188}W - ^{188}Re 医用核素发生器淋洗; 其余试剂均为分析纯或化学纯, 中国医药(集团)上海化学试剂公司产品; HPLC 所用的溶剂在使用前均过滤, 实验用水均为二次蒸馏水。

层析硅胶 GF254 板购自浙江台州四青生化材料厂。

收稿日期: 2004-04-13; 修订日期: 2004-06-30

基金项目: 中国科学院创新工程重大资助项目(KJCX1-SW-08); 中国科学院知识创新工程领域前沿资助项目(55200321)

作者简介: 夏姣云(1974—), 女, 湖南邵阳人, 博士研究生, 放射性药物专业。

AR-2000 型放射性薄层扫描仪,美国 Bioscan 公司生产;高效液相色谱 (HPLC) 配有 America PDA-100 紫外检测器、P680 泵(美国戴安公司产品)和放射性检测器(美国 Bioscan 公司产品);分析柱 C_{18} 反相柱(μ Bondapak, 10 μ m, 300 mm $\times$ 3.9 mm),美国 Waters 公司产品;AVATAAR 370 FT-IR 型红外光谱仪,德国 Thermo Nicolet 公司产品;Perkin-Elmer Series II CHNS/O Analyzer 2400 型元素分析仪,美国 PE 公司产品;ICP-MS 质谱仪(Thermo Elemental),英国热电公司;WRS-1A 型数字熔点仪,上海晶科物理光学仪器厂;UV-240 型紫外可见分光光度仪,日本岛津公司;85-2 型恒温磁力搅拌器,上海闵行江浦仪器厂;pHS-2C 型 pH 酸度计,上海大普仪器有限责任公司。

1.2 实验方法

1.2.1 前体 $f_{ac}[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 的合成

根据文献[5]的方法合成。将 50 mL 反应瓶在无水无氧的装置上先抽空气,再通氩气,重复 3 次,使瓶中充满氩气。准确称取 79.1 mg (0.38 mmol) $\text{N}(\text{Et})_4\text{Br}$ 于 50 mL 反应瓶中,在氩气保护下,加入 14 mL 二乙二醇二甲醚,于恒温磁力搅拌器上搅拌,慢慢加热到 80 $^{\circ}\text{C}$ 。准确称取 59.1 mg (0.15 mmol) $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}$ 加入反应瓶中,温度调到 120 $^{\circ}\text{C}$,恒温反应 8 h,有淡黄色沉淀生成。趁热过滤,反复用冷的二乙二醇二甲醚洗几次,再用无水乙醚洗涤几次。将过滤后的黄色沉淀在真空干燥器中干燥。再用无水乙醇洗涤干燥后的黄色粉末,再过滤,在真空中干燥即得产物 $[\text{N}(\text{Et})_4]_2[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]$ 化合物(1)。得产物 58 mg,计算产率。化合物(1)溶于水后,可得 100% 的前体化合物 $f_{ac}[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 。

1.2.2 前体 $f_{ac}[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 的合成

称取 2~10 mg $\text{BH}_3 \cdot \text{NH}_3$ 于一个 10 mL 的洁净干燥西林瓶中,加盖,密封,通 CO 气体约 20 min。在 1 mL 无载体 $^{188}\text{Re}-\text{ReO}_4^-$ 的生理盐水淋洗液中,加入 2~10 μL 浓 H_3PO_4 (>85%),混匀后注射到西林瓶中,60~80 $^{\circ}\text{C}$ 水浴加热约 15 min。反应过程中,将一支 10 mL 的注射器插入西林瓶中,用于平衡反应产生的氢气。反应结束后,用碎冰冷却西林瓶。采用薄板层析法(TLC)测定反应产率。GF254 硅胶板为固定相,以甲醇-浓盐酸混合溶液(体积比 99:1)为流动相展开,于放射性薄层扫描仪上进行测定。 ^{188}Re -

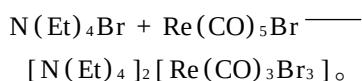
胶体的 $R_f = 0$, $f_{ac}[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 的 $R_f = 0.4 \sim 0.6$,而游离的 $^{188}\text{Re}-\text{ReO}_4^-$ 的 $R_f = 0.8 \sim 1.0$ 。

1.2.3 前体 $f_{ac}[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 的放化纯度的测定 放化前体 $f_{ac}[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 的确定是通过分析型 HPLC 柱(Waters μ BondapakC18, 10 μ m, 300 mm $\times$ 3.9 mm),流动相 A 为甲醇;B 为 TEAP(取 14 mL 三乙基溴化铵磷酸盐,加蒸馏水近 1 000 mL,用浓磷酸在 pH 酸度计调 pH = 2.25,定容至 1 000 mL)。梯度法:0~3 min, 100%B;3~6 min, 75%B, 25%A;6~9 min, 66%B, 34%A;9~20 min, 0%B, 100%A;20~22 min, 0%B, 100%A;22~25 min, 75%B, 25%A;25~30 min, 100%B。

2 结果和讨论

2.1 前体 $f_{ac}[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 的表征

2.1.1 化合物 $[\text{N}(\text{Et})_4]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$ 的结构分析 采用改进后的文献[5]方法,严格地在无水无氧的条件下制备。化合物 $[\text{N}(\text{Et})_4]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$ (1) 的合成反应如下:



化合物(1)的元素分析结果(理论值)为:C, 29.60%; H, 5.25%; N, 3.65%; 实测值:C, 29.54%; H, 5.12%; N, 3.59%。ICP-MS 分析结果(理论值)为:Re, 24.17%; Br, 31.11%; 测试值:Re, (24.14 $\pm$ 0.74)%; Br, (30.13 $\pm$ 0.43)%。红外分析结果(KBr 固体压片)示于图 1。从图 1 看出,羰基的位置在 1999 cm^{-1} 和 1866 cm^{-1} 处,与文献值[5] (1999 cm^{-1} , 1865 cm^{-1}) 一致。熔点

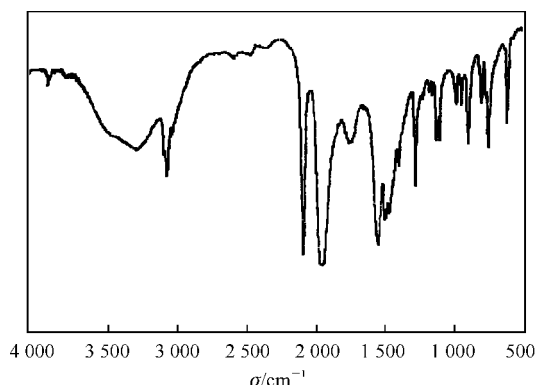


图 1 $[\text{N}(\text{Et})_4]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$ 的红外光谱图

Fig. 1 IR spectra of $[\text{N}(\text{Et})_4]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$ complex

为 282~283 ℃,产率为 65 %,比文献值^[6] (50 %) 高。

2.1.2 前体 $f ac[Re(CO)_3(H_2O)_3]^+$ 的结构分析 化合物 (1) 中的阴离子部分 ($[Re(CO)_3Br_3]^{2-}$) 的结构式可能有两种形式,面式结构 (fac) 或经式结构 (mer),如为 fac 式,有 2 个羰基伸缩振动峰;如为 mer 式,则羰基伸缩振动峰应该为 3 个伸缩振动峰。化合物 (1) 中羰基伸展区的红外谱图示于图 2。从图 2 可看出,只有 2 个伸缩振动峰,应为面式结构。Hawkes 等^[6] 也证实其只可能是面式结构。由于 Br^- 离子很容易被 H_2O , CH_3OH 等分子取代,化合物 (1) 溶于水后,可得面式结构的前体 $f ac[Re(CO)_3(H_2O)_3]^+$ 。从图 2 还可看出,化合物 (1) (KBr 固体压片) 羰基的位置在 1999 cm^{-1} 和 1866 cm^{-1} (曲线 1),化合物 (1) 溶于水后,羰基在 2034 cm^{-1} 和 1913 cm^{-1} 处有吸收(曲线 2),比化合物 (1) 在固体状态时稍微前移,说明 3 个 H_2O 分子可取代 3 个 Br^- 离子。为进一步说明 3 个 Br^- 离子完全被取代,在化合物 (1) 的水溶液中加入 $AgNO_3$ 溶液,过滤 $AgBr$ 沉淀,羰基吸收峰位置不变(曲线 3)。另外,为再次证实 3 个 Br^- 离子完全被取代,配制浓度比化合物 (1) 大 10 倍的 NEt_4Br 溶液,加入到化合物 (1) 中,溶液用 IR 分析,羰基峰位置不变,且吸收强度不变,曲线能完全与曲线 3 重

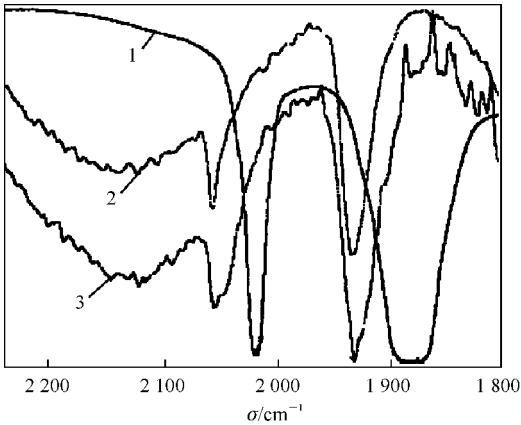


图 2 化合物 (1) 中羰基伸展区的红外谱图

Fig.2 IR of complex(1) in the CO stretching region

- 1 ——KBr 固体压片图
(IR of complex(1) as solid in KBr disc)
- 2 ——溶于水后的红外谱图
(IR of complex(1) as aqueous solution)
- 3 ——AgBr 沉淀过滤后的红外谱图
(IR of complex(1) after precipitation of AgBr)

合,说明 3 个 Br^- 已完全被取代。
2.2 放射性前体化合物 $f ac[^{188}Re(CO)_3(H_2O)_3]^+$ 的 HPLC 分析

化合物 (1) 溶于水后,3 个 Br^- 定量地被 3 个 H_2O 取代,得到比较纯的前体化合物 $f ac[Re(CO)_3(H_2O)_3]^+$,并且能稳定 3 周。采用 HPLC 分析样品前,在紫外分光光度计上测得前体化合物 $f ac[Re(CO)_3(H_2O)_3]^+$ 的特征吸收峰为 262 nm。在浓度范围为 $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-9}$ mol/L 内,溶液浓度与吸光度成正比,符合朗伯比尔定律。用 HPLC 分析放射性化合物 $f ac[^{188}Re(CO)_3(H_2O)_3]^+$ 示于图 3,放化产率大于 80 %。由于产率是无载体的,其化学量极小,HPLC 紫外检测未检测到其紫外吸收峰。注射标准品前体化合物 $f ac[Re(CO)_3(H_2O)_3]^+$ 后,从图 3 中可看出,放化前体化合物 $f ac[^{188}Re(CO)_3(H_2O)_3]^+$ 与标准品保留时间相符。采用相同 HPLC 分析条件,标准品 $KReO_4$ 的高效液相色谱图示于图 4 (紫外特征吸收峰为 234 nm^[7]),从图 4 中看出,产物中第二峰可确定为游离的 $^{188}ReO_4^-$ 。反应产物经 Sep-Pak 柱过滤纯化以后,放化纯度大于 95 %。

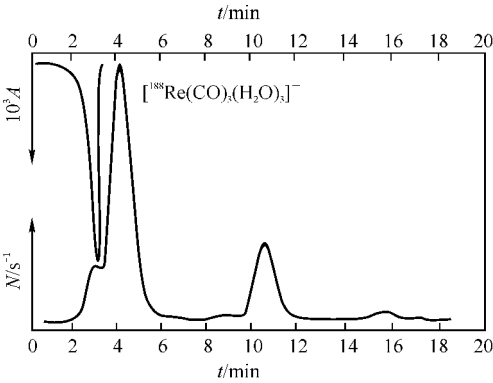


图 3 前体化合物 $f ac[^{188}Re(CO)_3(H_2O)_3]^+$ 的高压液相色谱图

Fig.3 HPLC chromatogram of $f ac[^{188}Re(CO)_3(H_2O)_3]^+$

3 结 论

合成了放化前体三羰基铼[¹⁸⁸Re]化合物,使用 Sep-Pak 柱分离纯化后,可得放化纯度大于 95 %的标记前体。同时,合成了前体三羰基铼化合物,用 IR,ICP-MS,元素分析,HPLC 等方法对

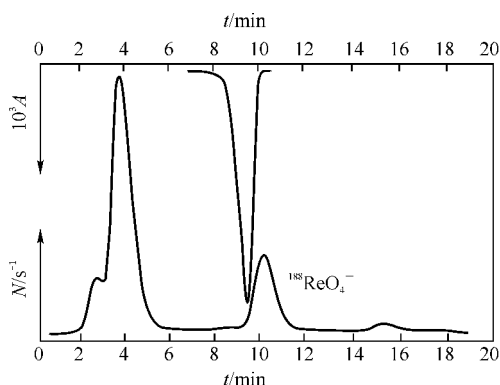


图 4 前体化合物 $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 的高压液相色谱图

Fig. 4 HPLC chromatogram of $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$

其进行了表征及分析。并以前体化合物 $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 为标准参考物,从而确定了放化前体 $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 的结构组成。放化前体化合物 $fac-[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 有望为 ^{188}Re 放射性药物的研制提供一个新的标记化学平台。

参考文献:

- [1] Schibli R, Schubiger P A. Current Use and Future Potential of Organometallic Radiopharmaceuticals [J]. Eur Jour Nuc Med, 2002, 29(11):1 513~1 542.
- [2] Alberto R, Schibli R, Waibel R, et al. Basic Aqueous Chemistry of $[M(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]$ ($M = \text{Re}, \text{Tc}$) Directed Towards Radiopharmaceutical Application [J]. Coordi Chem Rev, 1999, 190~192:901~919.
- [3] Alberto R, Schibli R, Egli A. Method for the Preparation of Facial Metal Tricarbonyl Compounds and Their Use in the Labeling of Biologically Active Substrates [P]. United States, 6344178B1. 2002-03-19.
- [4] Schibli R, Schwarzbach R, Alberto R, et al. Steps Toward High Specific Activity Labeling of Biomolecules for Therapeutic Application: Preparation of Precursor $[^{188}\text{Re}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ and Synthesis of Tailor-made Bifunctional Ligand Systems [J]. Bioconjugate Chem, 2002, 13(4):750~756.
- [5] Alberto R, Egli A, Abram U, et al. Synthesis and Reactivity of $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ Formation and Structural Characterization of the Clusters $[\text{NEt}_4][\text{Re}_3(\mu_3\text{-OH})(\mu\text{-OH})_3(\text{CO})_3]$ and $[\text{NEt}_4][\text{Re}_2(\mu\text{-OH})_3(\text{CO})_6]$ by Alkaline Titration [J]. J Chem Soc Dalton trans, 1994, 2 815~2 820.
- [6] Hawkes M J, Ginsberg A P. Dianionic Rhenium Carbonyl Halides [J]. Inor Chem, 1969, 8(10): 2 189~2 195.
- [7] 张青连,申津文. 无机化学丛书[M]. 第九卷. 北京:科学出版社,1990. 179~180.

Radiosynthesis of Tricarbonyl Rhenium [^{188}Re]

XIA Jiao-yun, WANG Yong-xian, YU Jun-feng, ZHANG Chun-fu, ZHOU Wei, LI Gu-cai, WANG Ming-wei, CHENG Deng-feng, YIN Duan-zhi

Shanghai Institute of Applied Physics, the Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China

Abstract: The complex of $[\text{N}(\text{Et})_4]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$ is prepared and characterized by IR, ICP-MS, elemental analysis. When the complex is dissolved in water, the three Br^- ligands are quantitatively exchanged by three water molecules and the precursor of $fac-[^{188}\text{Re}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ can be obtained. The complex of $fac-[^{188}\text{Re}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ is synthesized with an overall radiochemical yield of 80%, and with more than 95% radiochemical purity after Sep-Pak separation. The complex of $fac-[^{188}\text{Re}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ taken as a standard sample, the structure of the precursor, $fac-[^{188}\text{Re}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$, is confirmed by HPLC.

Key words: tricarbonyl rhenium, ^{188}Re , radiosynthesis