

文章编号: 0253-9950(2002)01-0042-09

锝化学研究

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -配合物的溶剂化自由能与其脑吸收值的关系

贾红梅¹, 刘伯里¹, 孟昭兴¹, 金海光¹, 王祥云²

1. 北京师范大学 化学系, 北京 100875; 2. 北京大学 应用化学系, 北京 100871

摘要: 利用 G98W 程序, 采用 Hartree-Fock 方法和赝势基组 LANL2DZ, 首先在真空状态下对 Tc 配合物进行构型优化, 然后根据极化连续体模型 (PCM) 计算了 Tc 配合物在水溶液和甲醇溶液中的溶剂化自由能。结果发现, 其中 CPCM 模型和 IEFPCM 模型计算的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -配合物在溶液中的溶剂化自由能不仅可以更灵敏地反映其脂溶性的大小, 而且是影响脑吸收值的重要因素。

关键词: 锝; 脑放射性药物; 溶剂化自由能; CPCM 模型; IEFPCM 模型

中图分类号: O614.712 **文献标识码:** A

近 20 年来, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的脑放射性药物得到了迅猛发展。功能性脑显像剂不仅用于诊断脑血流疾病, 而且在诊断与脑内受体有关的疾病以及研究脑功能、脑内信息传递等方面具有广阔的应用前景。在理论研究方面, 锝配合物的结构-稳定性规律, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的脑显像剂的吸收、滞留机理等结构-活性关系也取得了一定进展, 为有目的地设计 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的脑放射性药物提供了理论依据。但是, 上述构效关系的研究大多采用晶体结构数据, 没有考虑环境因素对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -配合物性质的影响。由于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -配合物的生物分布性质与其在体内环境中的性质密切相关, 为了进一步探讨药物在体内的作用机制, 阐明 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 放射性药物的结构-功能关系, 必须考虑环境因素的影响。

对于功能性脑显像剂, 它必须穿过完整血脑屏障才能进行脑功能的显像, 因此 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的脑显像剂必须具有一定的脑吸收值和较长的滞留时间。实验表明, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -配合物的结构对其脑吸收值影响很大^[1~3]。如 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{ECD}$ 的脑吸收值很高, 而其等电子体配合物 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N}-\text{ECD}$ 的脑吸收值几

乎为零。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{N}_2\text{S}_2$ 类四齿配合物中, 含有两个胺基的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{BAT}$ 类与相应的含有一个胺基和一个酰胺基的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{MAMA}$ 类配合物的脂水分分配系数相近, 但前者的脑吸收值随配合物的脂溶性的增大而升高, 而后的脑吸收值很低 ($< 0.14\%$)。此外, 对于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的中枢神经系统 (CNS) 受体放射性药物, 引入的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -螯合基团对其脑吸收值影响也很大, 如具有临床应用前景的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}-\text{TRO-DATF1}$ 的脑吸收值为 0.43% (大鼠静脉注射后 2 min), 若使 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -螯合基团带有一个酰胺基, 则脑吸收值降为 0.11% (大鼠静脉注射后 2 min)。研究 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -配合物的结构对其脑吸收值的影响, 可以为设计脑吸收值较高的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的功能性脑显像剂提供理论依据。因此, 本文拟在 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -配合物晶体结构的基础上, 采用 *ab initio* MO 方法, 通过 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{ECD}$ 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N}-\text{ECD}$, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N}-\text{BAT}$ 类, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{BAT}$ 类和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{MAMA}$ 类配合物在真空状态下和溶液中性质的比较研究, 以找出影响 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -配合物脑吸收值的更符合体内实际的主要因素。

收稿日期: 2001-05-08; 修订日期: 2001-07-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (29731020)

作者简介: 贾红梅 (1971 -), 女, 河北邯郸人, 讲师, 博士, 从事放射性药物化学研究。

1 计算方法和结果

1.1 真空状态下 Tc-配合物的几何构型优化

对于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{N}_2\text{S}_2$ 类四齿配合物,与 Tc 直接配位的两个 N 原子中,一个为 sp^3 杂化, N 原子上连接一个 H 原子或取代基,另一个为 sp^2 杂化。根据 sp^3 杂化的 N 原子上的取代基(或 H 原子)相对于 $\text{Tc}=\text{O}$ 的空间取向,可能存在 *syn*(两者都位于 N_2S_2 近似平面的同侧)和 *anti*(两者位于 N_2S_2 平面的异侧)两种异构体。TcO-BAT 类配合物的 X-衍射晶体结构表明, N 上 H 原子与 $\text{Tc}=\text{O}$ 在空间的取向相同,都位于 N_2S_2 近似平面的同侧(*syn*)。

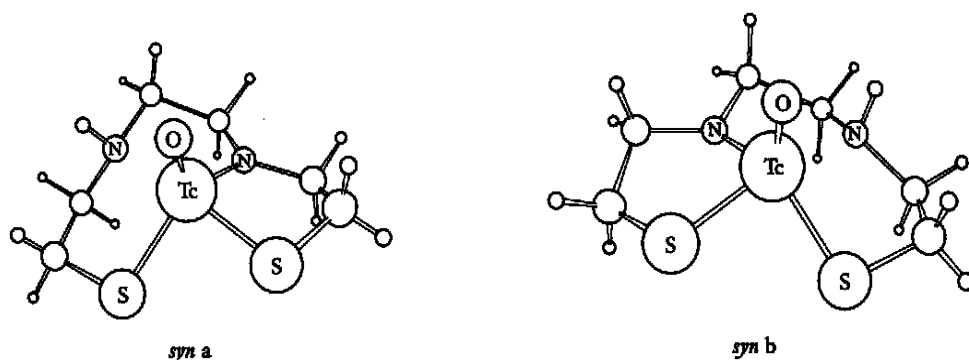


图1 TcO-BAT类配合物中两种 *syn* 异构体

Fig.1 Structures of the *syn* isomers of the TcO-BAT complexes

本文采用 Gaussian 98 for Windows (简称 G98W) 程序,利用 Hartree-Fock 方法和赝势基组 LANL2DZ,首先在真空状态下对 3 个 TcO-BAT 类(图 3 中 4~6)配合物和 3 个 TcO-MAMA 类(见图 2 中 1~3)配合物(每个配合物包括两种 *syn* 异构体,见图 1), TcN-BAT 配合物的 (*syn*, *anti*) 异构体(见图 4 中 8)和 (*anti*, *anti*) 异构体(8'), TcO-L, L-

ECD(见图 3 中 7)以及 TcN-L, L-ECD(见图 4 中 9)配合物进行几何构型优化,收敛标准取缺省值。TcO-BAT, TcO-MAMA 和 TcN-BAT 类配合物的晶体结构与真空状态下优化的构型结果列入表 1。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -配合物(见图 2~4 中 1~9)的脑吸收值和真空状态下的偶极矩列入表 2。

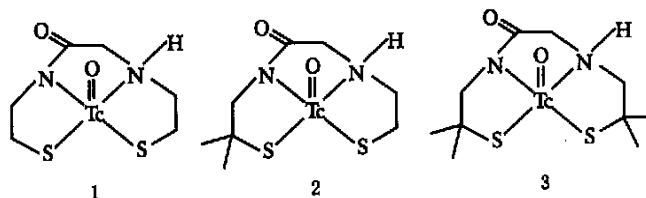


图2 TcO-MAMA 类配合物的结构示意图

Fig.2 Structures of the TcO-MAMA complexes

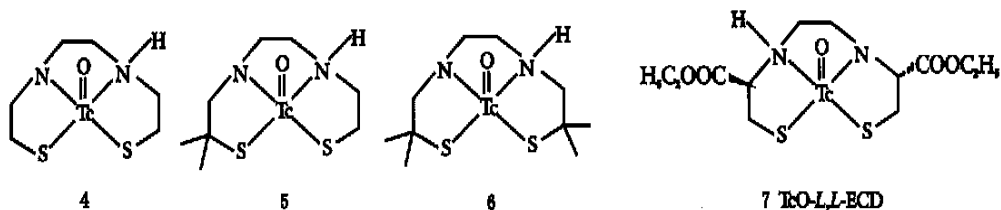


图 3 TcO-BAT 类配合物的结构示意图

Fig. 3 Structures of the TcO-BAT complexes

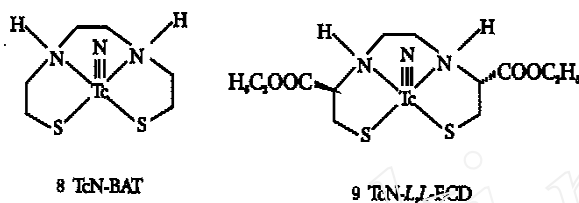


图 4 TcN-BAT 类配合物的结构示意图

Fig. 4 Structures of the TcN-BAT complexes

表 1 真空状态下优化的 Tc 配合物和实测晶体结构中若干键长和键角比较

Table 1 Comparison of some selected bond lengths and bond angles between the X-ray crystallography and the optimized geometry *in vacuo* for Tc complexes

Tc-配合物 (Tc complex)	TcO-BAT		TcO-MAMA		TcN-BAT	
	$l_{\text{cal}}^{(1)}/\text{pm}$	$l_{\text{exp}}^{(2)}/\text{pm}$	$l_{\text{cal}}^{(3)}/\text{pm}$	$l_{\text{exp}}^{(4)}/\text{pm}$	$l_{\text{cal}}^{(5)}/\text{pm}$	$l_{\text{cal}}^{(6)}/\text{pm}$
Tc=O	166.0	167.1	164.8	168.3	—	—
Tc≡N	—	—	—	—	160.1	160.2
Tc—N	192.3	192.0	197.3	197.8	216.8	217.7
	219.0	212.7	218.2	218.2	223.4	217.7
Tc—S	242.0	229.7	239.5	226.2	248.7	247.1
	239.9	228.3	240.4	227.0	247.8	247.1
Tc-配合物 (Tc complex)	TcO-BAT		TcO-MAMA		TcN-BAT	
	$\theta_{\text{cal}}^{(1)}/^\circ$	$\theta_{\text{exp}}^{(2)}/^\circ$	$\theta_{\text{cal}}^{(3)}/^\circ$	$\theta_{\text{exp}}^{(4)}/^\circ$	$\theta_{\text{cal}}^{(5)}/^\circ$	$\theta_{\text{cal}}^{(6)}/^\circ$
O=Tc—S	119.4	116.5	116.2	114.6	—	—
	108.0	110.1	108.6	106.9		
O=Tc—N	117.9	117.2	115.5	118.6	—	—
	99.1	99.2	103.2	101.9		
N≡Tc—S	—	—	—	—	118.5	109.9
					105.5	109.9
N≡Tc—N	—	—	—	—	108.9	106.1
					99.9	106.1
S—Tc—S	87.1	88.3	85.4	88.4	94.6	97.8
N—Tc—N	80.1	79.6	80.1	79.6	80.7	76.3

注 (Notes): 1) 配合物 4 的 *syn a* 构型 (*syn a* configuration for complex 4);

2) 引自参考文献[4] (quoted from reference[4]);

3) 配合物 1 的 *syn a* 构型 (*syn a* configuration for complex 1);4) N-benzyl-MAMA-Re(V)-oxo 配合物的 *syn* 构型 (*syn* configuration for N-benzyl-MAMA-Re(V)-oxo complex); 引自参考文献[5] (quoted from reference[5]);5) 配合物 TcN-BAT(8) 的 (*syn*, *anti*) 构型 ((*syn*, *anti*) configuration for TcN-BAT(8));6) 配合物 TcN-BAT(8) 的 (*anti*, *anti*) 构型 ((*anti*, *anti*) configuration for TcN-BAT(8));

1.2 Tc 配合物在水溶液中的偶极矩和溶剂化自由能

根据自洽反应场 (SCRF) 理论、Onsager 能模型、PCM 模型、IPCM 模型、和 SCIPCM 模型都能计算溶剂效应对化合物性质的影响。其中, PCM 模型(极化连续体模型, Polarizable Continuum Model) 可以计算化合物的溶剂化自由能, 因此本文采用了 PCM 模型(包括介电极化连续体模型 DPCM、导体极化连续体模型 CPCM 和积分方程形式极化连续体模型 IEFPCM)。对于水和甲醇等极性溶剂, 发现采用 DPCM 方法时, 计算的 Tc 配合物的核表观极化电荷和电子极化电荷的误差较大, 而采用 CPCM 和 IEFPCM 模型计算的误差较小, 且后两种方法计算结果相近, 因此, 以下采用 CPCM 和 IEFPCM 模型计算 Tc 配合物的溶剂化自由能和其它性质, 其计算原理见文献[6~11]。简言之, Tc 配合物的溶剂化自由能 ΔG_{sol} 等于其静电自由能和非静电自由能之和:

$$\begin{aligned}\Delta G_{\text{sol}} &= \Delta G_{\text{ele}} + \Delta G_{\text{non ele}} \\ &= \Delta G_{\text{ele}} + \Delta G_{\text{cav}} + \Delta G_{\text{dis}} + \Delta G_{\text{rep}} \quad (1)\end{aligned}$$

式中, ΔG_{ele} 是静电 (electrostatic) 自由能; ΔG_{cav} 是空腔 (cavitation) 自由能; ΔG_{dis} 是色散 (dispersion) 自由能; ΔG_{rep} 是排斥 (repulsion) 自由能。

利用真空状态下优化的 Tc 配合物的几何构型, 仍采用 Hartree-Fock 方法和赝势基组 LANL2DZ, 采用 UAHF (united atom for Hartree-Fock) 模型建立分子空腔, 每个原子球 (如 CH_2 , CH_3 , Tc , O 等) 表面分成 60 或 100 个小区域 (tesserae, 缺省值为 60), 分别利用 SCRF 理论的 CPCM 模型和 IEFPCM 模型, 计算图 2~4 中 Tc 配合物在水溶液中的性质 (G98W 程序中, 所有 Tc 配合物均忽略了 Tc 原子的色散自由能和排斥自由能)。以上方法计算的 Tc 配合物在水溶液中的偶极矩列入表 2。 Tc 配合物在水溶液中的溶剂化自由能 (又称水化能) 列入表 3 和表 4。表中 TSNUM 代表小区域 (tesserae) 的数目。

1.3 Tc 配合物在甲醇溶液中的溶剂化自由能

根据真空中优化的 Tc 配合物的几何构型, 采用 IEFPCM 模型计算的 Tc 配合物 (图 2, 3 中 1~6) 在甲醇溶液中的溶剂化自由能列入表 5。

表 2 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 配合物的脑吸收值和偶极矩

Table 2 Brain uptakes and dipole moments *in vacuo* of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ complexes

Tc 配合物 (Tc complexes)		脑吸收值 / % (Brain uptake)	偶极矩 (Dipole moment) / $10^{-29}\text{C}\cdot\text{m}$		
			真空 (Vacuo)	水溶液 (Water)	
				CPCM ⁽¹⁾	IEFPCM ⁽¹⁾
syn a	$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O-MAMA}$	1	0.04	2.248	3.270
		2	0.08	2.099	3.167
		3	0.14	2.150	3.124
	$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O-BAT}$	4	0.46	3.354	4.720
		5	0.73	3.262	4.669
		6	1.96	3.178	4.651
syn b	$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O-MAMA}$	1	0.04	2.336	3.379
		2	0.08	2.214	3.281
		3	0.14	2.262	3.331
	$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O-BAT}$	4	0.46	3.318	4.680
		5	0.73	3.233	4.630
		6	1.96	3.135	4.602
syn a	$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O-ECD}$	7	1.2	3.177	4.592
	$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N-BAT}$	8	—	4.518	6.183
		8'	—	4.514	6.183
	$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N-ECD}$	9	0.1	4.337	6.081

注 (Note): 1) TSNUM = 60, 表示每个球分成 60 个小区域 (TSNUM represents the number of tesserae)

表 3 CPCM 方法计算的 Tc-配合物在水溶液中的溶剂化自由能
Table 3 Solvation free energies for Tc complexes in water with CPCM method

Tc-配合物(Tc complex)			$\Delta G_{ele}/(kJ\cdot mol^{-1})$		$\Delta G_{ion\ ele}/(kJ\cdot mol^{-1})$		$\Delta G_{sol}/(kJ\cdot mol^{-1})$	
			60 ¹⁾	100 ²⁾	60	100	60	100
syn a	TcO-MAMA	1	- 129.9	- 131.4	18.6	18.4	- 111.3	- 113.0
		2	- 129.0	- 119.5	24.6	24.5	- 104.3	- 95.0
		3	- 119.8	- 122.1	30.0	29.6	- 89.8	- 92.5
	TcO-BAT	4	- 109.9	- 109.5	14.4	14.2	- 95.4	- 95.4
		5	- 107.0	- 107.9	20.2	20.1	- 86.8	- 87.8
		6	- 101.0	- 102.1	25.6	25.3	- 75.5	- 76.8
syn b	TcO-MAMA	1	- 134.1	- 135.9	18.3	18.8	- 115.8	- 117.1
		2	- 131.2	- 131.4	25.4	25.4	- 105.8	- 106.1
		3	- 123.3	- 124.2	30.9	30.7	- 92.5	- 93.5
	TcO-BAT	4	- 111.5	- 110.6	14.4	14.3	- 97.2	- 96.3
		5	- 106.5	- 107.8	21.1	21.2	- 85.4	- 86.6
		6	- 102.5	- 102.6	26.5	26.4	- 76.0	- 76.1
syn a	TcO-ECD	7	- 136.7	- 136.5	46.6	46.9	- 90.1	- 89.6
	TcN-BAT	8	- 162.7	- 162.5	15.8	15.8	- 146.9	- 146.7
		8'	- 164.5	- 164.3	15.4	15.5	- 149.1	- 148.8
	TcN-ECD	9	- 200.9	- 203.8	45.6	46.0	- 155.3	- 157.8

注(Notes) :1) TSNUM = 60 ;
2) TSNUM = 100

表 4 IEFPCM 方法计算的 Tc-配合物在水溶液中的溶剂化自由能
Table 4 Solvation free energies for Tc complexes in water with IEFPCM method

Tc-配合物(Tc complex)			$\Delta G_{ele}/(kJ\cdot mol^{-1})$		$\Delta G_{ion\ ele}/(kJ\cdot mol^{-1})$		$\Delta G_{sol}/(kJ\cdot mol^{-1})$	
			60 ¹⁾	100 ²⁾	60	100	60	100
syn a	TcO-MAMA	1	- 129.5	- 130.7	18.6	18.4	- 111.0	- 112.3
		2	- 128.3	- 127.6	24.6	24.5	- 103.6	- 103.1
		3	- 120.3	- 121.2	30.0	29.6	- 90.3	- 91.6
	TcO-BAT	4	- 109.3	- 109.7	14.4	14.2	- 94.9	- 95.4
		5	- 106.4	- 107.3	20.2	20.1	- 86.2	- 87.2
		6	- 100.2	- 101.2	25.6	25.3	- 74.7	- 75.9
syn b	TcO-MAMA	1	- 133.5	- 135.4	18.3	18.8	- 115.2	- 116.5
		2	- 130.5	- 130.1	25.4	25.4	- 105.0	- 104.8
		3	- 122.3	- 123.3	30.9	30.7	- 91.5	- 92.5
	TcO-BAT	4	- 110.8	- 110.2	14.4	14.3	- 96.4	- 95.9
		5	- 105.8	- 107.0	21.1	21.2	- 84.8	- 85.8
		6	- 101.8	- 101.6	26.5	26.4	- 75.3	- 75.2
syn a	TcO-ECD	7	- 135.5	- 132.8	46.6	46.9	- 88.9	- 85.9
	TcN-BAT	8	- 162.0	- 161.6	15.8	15.8	- 146.1	- 145.9
		8'	- 163.6	- 163.2	15.4	15.5	- 148.2	- 147.7
	TcN-ECD	9	- 199.4	- 202.0	45.6	46.0	- 153.8	- 156.1

注(Notes) :1) TSNUM = 60 ;
2) TSNUM = 100

表 5 IEFPCM 方法计算的 Tc -配合物(1~6)在甲醇溶液中的溶剂化自由能
Table 5 Solvation free energies for Tc complexes (1~6) in methanol with IEFPCM method

Tc- 配合物(Tc complex)		$\Delta G_{ele}/(\text{kJ} \text{ } \text{mol}^{-1})$		$\Delta G_{\text{non } ele}/(\text{kJ} \text{ } \text{mol}^{-1})$		$\Delta G_{\text{sol}}/(\text{kJ} \text{ } \text{mol}^{-1})$		
		60 ¹⁾	100 ²⁾	60	100	60	100	
syn a	TcO-MAMA	1	- 125. 2	- 126. 0	0. 5	0. 4	- 124. 7	- 125. 6
		2	- 123. 3	- 123. 6	3. 2	3. 0	- 120. 1	- 120. 6
		3	- 115. 5	- 116. 3	5. 3	5. 0	- 110. 2	- 111. 3
	TcO-BAT	4	- 105. 7	- 104. 8	- 2. 7	- 2. 8	- 108. 4	- 107. 7
		5	- 102. 4	- 103. 1	- 0. 3	- 0. 3	- 102. 7	- 103. 4
		6	- 95. 8	- 96. 9	2. 0	1. 7	- 93. 8	- 95. 1
syn b	TcO-MAMA	1	- 129. 1	- 130. 5	0. 3	0. 6	- 128. 8	- 129. 9
		2	- 125. 4	- 125. 3	3. 8	3. 8	- 121. 6	- 121. 5
		3	- 117. 0	- 117. 5	6. 1	6. 0	- 110. 9	- 111. 5
	TcO-BAT	4	- 106. 9	- 106. 6	- 2. 8	- 2. 8	- 109. 7	- 109. 5
		5	- 101. 8	- 103. 1	0. 4	0. 6	- 101. 3	- 102. 5
		6	- 97. 5	- 97. 6	2. 6	2. 6	- 94. 9	- 95. 0

注(Notes): 1) TSNUM = 60;

2) TSNUM = 100

1.4 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -配合物的溶剂化自由能与其脂溶性的关系

尽管 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ O-BAT 类配合物和相应的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ O-MAMA 类配合物的脂水分配系数相近,但是前者在反相 HPLC 的滞留时间远大于后者,以上配合物在反相 HPLC 上的滞留时间(取自文献[2])与该类配合物在甲醇溶液中的溶剂化自由能(IEFPCM 模型,TSNUM = 100)的关系示于图 5,与该类配合物在水溶液中的溶剂化自由能(IEFPCM 模型,TSNUM = 100)的关系示于图 6。

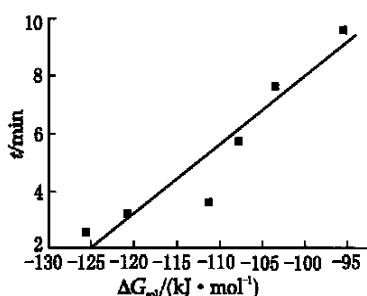


图 5 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ O-配合物(1~6)在反相 HPLC 上的滞留时间与其在甲醇溶液中的溶剂化自由能的关系

Fig. 5 Correlation between retention times in reversed-phase HPLC and solvation free energies in methanol of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ O-complexes

1.5 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -配合物的溶剂化自由能与其脑吸收值的关系

一般而言, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -配合物的脂溶性、体积和电性是影响其脑吸收值的重要因素。由图 5 和图 6 可知, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -配合物的溶剂化自由能在一定条件下与其脂溶性成正相关,说明 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -配合物的溶剂化自由能也是影响其脑吸收值的因素。配合物(1~6)在水溶液中的溶剂化自由能(IEFPCM 模型,TSNUM = 100)与其脑吸收值的关系见图 7。

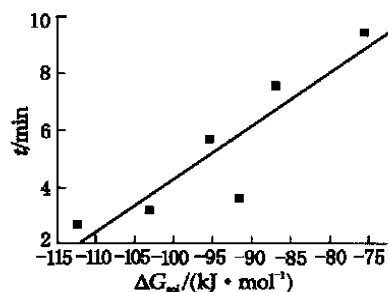


图 6 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ O-配合物(1~6)在反相 HPLC 上的滞留时间与其在水溶液中的溶剂化自由能的关系

Fig. 6 Correlation between retention times in reversed-phase HPLC and solvation free energies in water of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ O-complexes

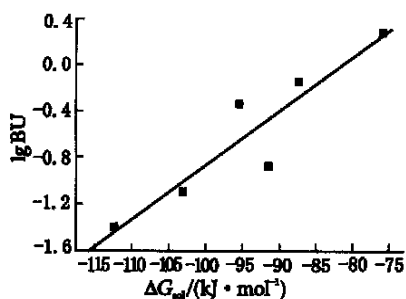


图 7 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-$ 配合物 (1~6) 脑吸收值的对数与
其在水溶液中的溶剂化自由能 (IEFPCM) 的关系

Fig. 7 Correlation between the logarithm of brain
uptakes and the solvation free energies
in water (IEFPCM)

2 讨论

2.1 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}-$ 配合物的偶极矩与其脑吸收值的关系

在探索脑灌注显像剂的过程中,人们对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{N}_2\text{S}_2$ 类配合物进行了大量研究,积累了丰富的实验数据。 TcO^{3+} 和 TcN^{2+} 是等电子体,随着 TcN^{2+} 制备方法的不断完善,人们试图通过大量合成 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N}-\text{N}_2\text{S}_2$ 类配合物,以获得性质更好的脑灌注显像剂。为了验证这种思路的可行性,王祥云等^[12]利用量子化学方法研究了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-L$, L -ECD和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N}-L$, L -ECD在真空状态的结构性质与其生物分布性质的关系。结果发现, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N}-L$, L -ECD的偶极矩比 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-L$, L -ECD的偶极矩大76.4%。另外, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N}-L$, L -ECD有两个N—H,而 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-L$, L -ECD只有一个N—H,前者与水分子的氢键作用比后者强。因此,预测 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N}-L$, L -ECD的水化程度比 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-L$, L -ECD高。

对于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{N}_2\text{S}_2$ 类配合物,OYA等^[2]报道含有两个胺基的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{BAT}$ 类配合物的脑吸收值比相应的含有一个胺基和一个酰胺基的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{MAMA}$ 类配合物的脑吸收值高。为了解释这两类配合物脑吸收值的差异,本文采用 *ab initio* MO 方法,利用 C98W 程序,首先计算了这两类配合物在真空状态下的偶极矩。从表 2 可以看出, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{BAT}$ 类配合物的偶极矩都比相应的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{MAMA}$ 类配合物的偶极矩高。说明真空状态下, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-$ 配合物的偶极矩的大小不能解释这两类配合物脑吸收值的差异。

由于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}-$ 配合物的物理化学性质和生物分

布都是在一定条件下测得的,因此,又计算了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}-$ 配合物在溶液中的各种性质。从表 2 可以看出,水溶液中 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}-$ 配合物的偶极矩高于其在真空状态下的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}-$ 配合物的偶极矩,说明 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}-$ 配合物与水分子之间的相互作用提高了水溶液中 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}-$ 配合物的极性。对于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{N}_2\text{S}_2$ 类配合物, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{MAMA}$ 类配合物的偶极矩小于其相应的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{BAT}$ 类配合物,但前者的脑吸收值很低。而对于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-L$, L -ECD和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N}-L$, L -ECD配合物,前者的偶极矩小于后者的偶极矩,后者的脑吸收值很低。因此, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}-$ 配合物偶极矩的大小无法解释以上配合物脑吸收值的差别。

2.2 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}-$ 配合物的溶剂化自由能与脂溶性的关系

对于脂水分配系数差别较大的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-L$, L -ECD ($\lg P = 1.20$)和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N}-L$, L -ECD ($\lg P = -0.35$)配合物,发现其在水溶液中的溶剂化自由能的差别也较大(见表 3 和表 4)。对于相同配体, TcN^{2+} 核配合物比相应的 TcO^{3+} 核配合物在水溶液中的溶剂化自由能之差大于 41.84 kJ/mol,前者的溶剂化自由能更小,这与王祥云等^[12]预测的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N}-L$, L -ECD比 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-L$, L -ECD的水化程度高是一致的。对于脂水分配系数相近的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{BAT}$ 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{MAMA}$ 类配合物,发现 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{BAT}$ 类配合物在水溶液中的静电自由能和溶剂化自由能都比相应的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{MAMA}$ 类配合物小 8 kJ/mol 以上,说明后者比前者的亲水性高。

一般而言,在相同条件下, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}-$ 配合物在反相 HPLC 上的滞留时间可以反映其脂溶性的大小, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-$ 配合物 (1~6) 在反相 HPLC 上的滞留时间与其在甲醇和水溶液中的溶剂化自由能存在线性关系,表明 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-$ 配合物在水溶液中的溶剂化自由能可以反映其脂溶性的大小,水化能越小,亲水程度越高,脂溶性越小,反之亦然。

2.3 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}-$ 配合物在水溶液中的溶剂化自由能对其脑吸收值的影响

对于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{N}_2\text{S}_2$ 类配合物,大量实验事实表明该类配合物的脑吸收值与其脂溶性呈抛物线关系(一定范围内呈线性关系)。本文的计算结果说明,对于同一类配合物($^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{BAT}$ 类或 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{MAMA}$ 类),其脑吸收值与配合物在水溶液中的溶剂化自由能在一定范围内也呈线性关系(见图 7),表明 Tc 配合物在水溶液中的溶剂化自由能也是影响其脑吸收值的重要因素。从前面的讨论可

知,配合物在水溶液中的溶剂化自由能可以反映其脂溶性的大小,从 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-L$, L -ECD 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N}-L$, L -ECD, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}-\text{BAT}$ 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N}-\text{BAT}$ 在水溶液中的溶剂化自由能的比较可以看出, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N}-\text{BAT}$ 类四齿配合物的亲水程度很高,脂溶性很低,这势必会造成该类配合物的脑吸收值很低。因此尝试通过大量合成 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N}-\text{BAT}$ 类四齿配合物来寻找性质更优的脑灌注显像剂的思路是不太可行的。

3 结 论

利用 G98W 程序,采用 Hartree-Fock 方法和赝势基组 LANL2DZ,计算了 3 个 $\text{TcO}-\text{BAT}$, 3 个 $\text{TcO}-\text{MAMA}$, 以及 $\text{TcN}-\text{BAT}$, $\text{TcO}-L$, L -ECD 和 $\text{TcN}-L$, L -ECD 配合物在真空状态下和溶液环境中的性质。结果表明:(1) $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -配合物的偶极矩不能很好地解释其脑吸收值的差异;(2) CPCM 模型和 IEFPCM 模型计算的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -配合物在溶液中的溶剂化自由能不仅可以更灵敏地反映其脂溶性的大小,而且是影响脑吸收值的重要因素;(3) $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{N}-\text{BAT}$ 类四齿配合物的亲水性较强,不宜在该类配合物中发展功能性脑显像剂。

参考文献:

- [1] KUNG H F, MEEGALLA S, FLOSSL K, et al. Two $\text{Tc}^{99\text{m}}\text{N}_2\text{S}_2$ Complexes as Dopamine Transporter Imaging Agents [A]. In: NICOLINI M, MAZZI U, ed. Technetium, Rhenium and Other Metals in Chemistry and Nuclear Medicine [C]. SGE Editoriali, Italy. 1999. 373~379.
- [2] OYA S, FLOSSL K, KUNG M P, et al. Small and Neutral $\text{Tc}^{\text{V}}\text{O}-\text{BAT}$, Bisaminoethanethiol(N_2S_2) Complexes for Developing New Brain Imaging Agents[J]. Nucl Med Biol, 1998, 25: 135~140.
- [3] MANG'ERA K O, VANBILLOEN H P, BELLANDE E, et al. Influence of a $^{99\text{m}}\text{TcN}$ Core on the Biological and Physicochemical Behavior of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Complexes of L , L -EC and L , L -ECD[J]. Nucl Med Biol, 1996, 23: 987~993.
- [4] KUNG H F, GUO Y Z, YU C C, et al. New Brain Perfusion Imaging Agents Based on $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Bis(aminoethanethiol) Complexes: Stereoisomers and Biodistribution [J]. J Med Chem, 1989, 32: 433~437.
- [5] O NEIL J P, WILSON S R, KATZENELL ENBOGEN J A. Preparation and Structural Characterization of Monoamine monoamide Bis(thiol) Oxo Complexes of Technetium (V) and Rhenium (V) [J]. Inorg Chem, 1994, 33: 319~323.
- [6] BARONE V, COSSI M. Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Mode[J]. J Phys Chem, 1993, A102: 1995~2001.
- [7] COSSI M, BARONE V, CAMMI R, et al. *Ab Initio* Study of Solvated Molecules: a New Implementation of the Polarizable Continuum Model[J]. Chem Phys Lett, 1996, 255: 327~335.
- [8] CANCES E, MENNUCCI B, TOMASI J. A New Integral Equation Formalism for the Polarizable Continuum Model: Theoretical Background and Applications to Isotropic and Anisotropic Dielectrics[J]. J Chem Phys, 1997, 107: 3032~3041.
- [9] BARONE V, COSSI M, TOMASI J. Geometry Optimization of Molecular Structures in Solution by the Polarizable Continuum Model [J]. J Comp Chem, 1998, 19: 404~417.
- [10] COSSI M, BARONE V, MENNUCCI B, et al. *Ab Initio* Study of Ionic Solutions by a Polarizable Continuum Dielectric Model [J]. Chem Phys Lett, 1998, 286: 253~260.
- [11] BARONE V, COSSI M, TOMASI J, et al. A New Definition of Cavities for the Computation of Solvation Free Energies by the Polarizable Continuum Model [J]. J Chem Phys, 1997, 107: 3210~3221.
- [12] 王祥云, 魏雄辉, 刘新起, 等. $^{99\text{m}}\text{TcO}^{3+}$ 和 $^{99\text{m}}\text{TcN}^{2+}$ 的二胺基二硫醇配合物在脑中滞留机制的量子化学研究[J]. 化学学报, 2000, 58(12): 1552~1528.

STUDIES OF TECHNETIUM CHEMISTRY . THE RELATIONSHIP BETWEEN SOLVATION FREE ENERGIES AND BRAIN UPTAKES OF $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ COMPLEXES

JIA Hong-mei¹, LIU Bo-li¹, MENG Zhao-xing¹, JIN Hai-guang¹, WANG Xiang-yun²

1. Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;

2. Department of Technical Physics, Peking University, Beijing 100871, China

Abstract :Based on the X-ray crystallographic data of Tc-complexes for brain imaging agents, geometry optimizations *in vacuo* of TcO-BAT, TcO-MAMA, TcO-L, L-ECD, TcN-BAT and TcN-L, L-ECD complexes are performed with Hartree-Fock method and LANL 2 DZ basis set of G98W program. Then solvation free energy for each Tc-complex mentioned above in water is calculated by polarizable continuum method (PCM) including models of CPCM and IEFPCM. The results show that solvation free energy of Tc-complex is not only an indicator of lipophilicity but also one of the important factors that influence the brain uptake.

Key words : $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$; brain radiopharmaceuticals; brain uptake; solvation free energy

第六届全国核化学与放射化学学术会议通知

第六届全国核化学与放射化学学术会议及理事会会议定于 2002 年 9 月中旬在兰州召开。

现就学术论文摘要的征集内容通知如下：

(1) 核燃料化学；(2) 镧系及锕系元素化学；(3) 核化学；(4) 放射分析化学及放射物理分析；(5) 分离技术及示踪原子应用；(6) 核药物化学与标记化合物；(7) 环境放射化学；(8) 放射性三废处理与处置。

会议以大会报告为主，拟邀请国内外著名学者作涉及学科前沿和交叉学科的大会报告。请预定参加会议者与组委会联系并将论文摘要通过 E-mail 或邮局（一页 A4 纸，不附文献）于六月十五日前邮至会议组委会。

组委会联系人：朱志瑄

通讯地址：北京 275-26 信箱，邮编：102413

电话：(010) 69357876, 69357374；传真：(010) 69358564

E-mail：Zhuzx@iris.ciae.ac.cn

中国核学会核化学与放射化学学会
2001 年 12 月 5 日