

文章编号:0253-9950(2001)04-0246-06

Re-MDP(HEDP) 中铼的氧化态测定

王文进,罗顺忠,譙 健,刘国平,刘业兵

(中国工程物理研究院 核物理与化学研究所,四川 绵阳 621900)

摘要:用电位滴定法和萃取法研究了 Re-MDP, Re-HEDP 中铼的氧化态。实验结果表明:Re-MDP 反应体系中 pH 值越低,中心离子铼的平均氧化数越小;在 pH 值为 2.0 时用 I_3^- 滴定,低价的 Re(III, IV)-MDP 被氧化为 Re(V)-MDP;在 pH 值为 2.5 时,Re-HEDP 中铼的氧化态主要为 +4 价,在 pH 值为 2.0 时用 I_3^- 滴定,Re(IV)-HEDP 被氧化为 Re(V)-HEDP;在 $Vc + Sn^{2+}$ 的体系中, ReO_4^- 仅被 Sn^{2+} 还原,用 I_3^- 滴定, Vc 先于 Sn^{2+} 被氧化。

关 键 词: Re-MDP; Re-HEDP; 铼氧化态

中图分类号: O614.713 **文献标识码:** A

众所周知,二磷酸类配位体(MDP:甲撑二磷酸, HEDP:羟基亚乙基二磷酸)同铼的标记化合物已经广泛用于骨疾病的显像。而铼和锝同属第 VI 副族,具有相似的化学性质。铼的放射性同位素 ^{186}Re 和 ^{188}Re 具有优良的核性质(高能 β 粒子和适合显像的 γ 光子),是制备放射治疗药物的首选核素^[1]。因此, $^{186}Re(^{188}Re)$ -MDP, $^{186}Re(^{188}Re)$ -HEDP 有可能广泛用于骨肿瘤转移的治疗。

由于铼存在多种氧化态,且 MDP, HEDP 为双齿配位体。因此,相应的 Tc-MDP(HEDP) 存在多种价态和分子结构,从而引起在生物性质和临床疗效方面的差异,其中 Tc(IV) 为药物所需的最佳价态^[2]。 $^{186}Re(^{188}Re)$ -MDP 和 $^{186}Re(^{188}Re)$ -HEDP 也可能具有类似性质。因此,研究 Re-MDP(HEDP) 中铼的氧化态对研究 $^{186}Re(^{188}Re)$ -MDP(HEDP) 的生物学行为和放射性药物的构效关系(quantitative structure activity relationship)具有重要的指导意义。目前,有关 Re-MDP(HEDP) 中铼的氧化态测定,尚未见文献报道。本文采用电位滴定法^[2,3]和萃取法^[4]研究了 Re-MDP, Re-HEDP 中铼的氧化态及影响因素。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

收稿日期:2001-07-11; 修订日期:2001-08-24

基金项目:国家自然科学基金资助项目(19771027);中国工程物理研究院自然科学基金资助项目(980559)

作者简介:王文进(1970-),男,四川射洪人,硕士研究生,助理研究员,分析化学专业

1.1.1 试剂 Vc(抗坏血酸), I_2 , $KReO_4$, $SnCl_2$, $Na_2S_2O_3$, 硼酸, $K_2Cr_2O_7$ (重结晶), 8-羟基喹啉(重结晶)等试剂均为分析纯; ^{186}Re 购自中国原子能科学研究院同位素所;MDP, HEDP 自行合成,经元素分析法,红外光谱法,核磁共振法予以表征。

1.1.2 仪器 FJ2021 型 γ 放射免疫计数器,西安核仪器厂产品;FH-1304 型定标器,北京核仪器厂产品;PHS301 型酸度计,厦门分析仪器厂产品。

1.2 实验方法

1.2.1 标准 I_2 溶液(0.012 mol/L)的配制及标定 将 0.304 6 g I_2 溶于 100 mL 0.12 mol/L KI 溶液,用经 $K_2Cr_2O_7$ 基准试剂标定的 $Na_2S_2O_3$ 溶液标定。

1.2.2 Re(V)的萃取分析 按文献[4]方法,取 0.1 mL ^{186}Re -MDP, ^{186}Re -HEDP 溶液(制备方法见文献[5,6]),加入到 2.9 mL 3.0 mol/L 硼酸的 Na_2SO_4 饱和溶液中,再加入 3.0 mL 0.4 mol/L 8-羟基喹啉的氯仿溶液,振荡一定时间后,离心分离,分别测量水相和有机相的放射性计数,计算萃取率和 Re(V)的摩尔百分数。

1.2.3 Sn^{2+} , Vc 的电位滴定 在氮气保护下,将制得的 ^{186}Re -MDP, ^{186}Re -HEDP 溶液调到一定的 pH 并用标准 I_3^- 溶液滴定未反应的 Sn^{2+} 或 Vc,测量电位突跃确定终点^[2,3]。

2 结果和讨论

2.1 Re(V)的萃取及影响因素

据文献[4]报道, ReO_3^{+} 与 8-羟基喹啉能形成溶于有机溶剂而不溶于水的电中性配合物,用氯仿萃取可分析 Re(V)。萃取率与萃取时间和溶液 pH 值的关系示于图 1,2。从图 1 看出,当萃取时间达 40 min 后,萃取达平衡。从图 2 看出,萃取率随溶液 pH 值升高而增大,当 $pH \geq 7.0$ 时,萃取率趋于一定值。实验选择在溶液 $pH = 7.0 \sim 7.5$,萃取时间为 45~50 min 条件下进行 Re(V)的萃取分析。

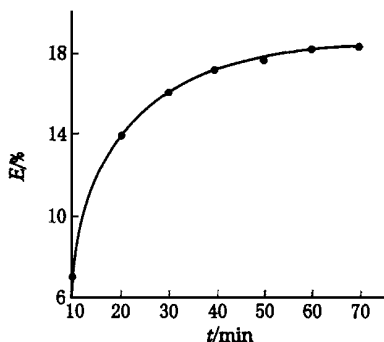


图1 萃取时间与萃取率的关系

Fig. 1 Relationship between extraction time and extraction yield
 $pH = 7.0$

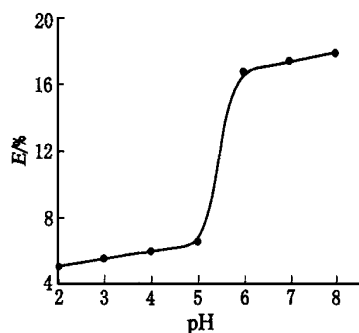


图2 pH与萃取率的关系

Fig. 2 Influence of pH value on extraction yield
 $t = 70 \text{ min}$

2.2 Sn^{2+} , Vc 的电位滴定及铼的电子转移数

用 I_3^- 标准溶液滴定未反应的 Sn^{2+} , Vc, $Vc + Sn^{2+}$ 的电位曲线示于图 3。由图 3 可见,电位突跃显著。用 I_3^- 滴定 Sn^{2+} , Vc 出现一次突跃。用 I_3^- 滴定 $Vc + Sn^{2+}$, 出现两个突跃,第一

突跃所耗 I_3^- 量等于单独滴定等量 Vc 所需 I_3^- 量,第二突跃所耗 I_3^- 量等于单独滴定等量 Sn^{2+} 所需 I_3^- 量。按下式可计算出 Sn^{2+} 或 Vc 还原 ReO_4^- 反应过程中每摩尔铼的电子转移数(n):

$$n = 2(V(Re) c(Re) - V(I_2) c(I_2)) / V(ReO_4^-) c(ReO_4^-) \quad (1)$$

式中, $V(Re)$, $c(Re)$ 为加入还原剂 Sn^{2+} 或 Vc 的体积和浓度(经 I_3^- 标准溶液标定), $V(ReO_4^-)$, $c(ReO_4^-)$ 为加入 ReO_4^- 的体积和浓度, $V(I_2)$, $c(I_2)$ 为滴定到终点时所耗 I_3^- 的体积和浓度。

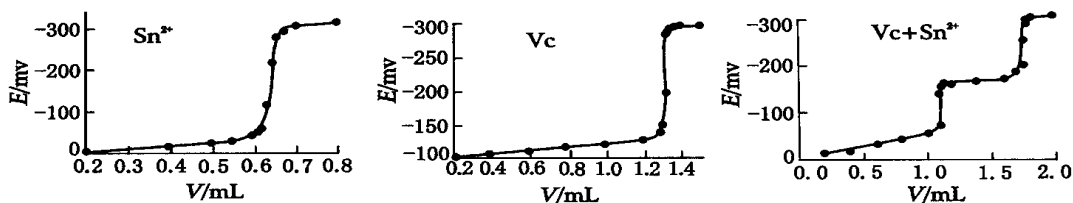


图 3 碘滴定 Sn^{2+} , Vc , $Vc + Sn^{2+}$ 的电位滴定曲线

Fig. 3 Potential curves of Sn^{2+} , Vc , $Vc + Sn^{2+}$ titrated by iodine

2.3 Re-MDP 中铼氧化态与制备条件的关系

不同 pH 下, Sn^{2+} 还原 ReO_4^- 后,未还原 ReO_4^- , $Re(V)$ 的摩尔百分数和铼平均氧化数($7-n$)的关系列入表 1。实验中未还原的 ReO_4^- 由放射性纸层析法分析, $Re(V)$ 用萃取法分析, 铼平均氧化数由电位滴定法测得。根据铼的电子构型 $5d^5 6s^2$, 假定 ReO_4^- 首先被还原至 +5 价, 进一步还原至 +4, +3 价, 可按式求得 $Re(IV)$, $Re(III)$ 的量:

$$7 - n = 7x(ReO_4^-) + 5x(Re(V)) + 4x(Re(IV)) + 3x(Re(III))$$

$$100\% = x(Re(V)) + x(Re(IV)) + x(Re(III)) + x(ReO_4^-)$$

式中, $7-n$ 为 Sn^{2+} 还原 ReO_4^- 后体系中铼的平均氧化数, $x(ReO_4^-)$, $x(Re(V))$, $x(Re(IV))$, $x(Re(III))$ 分别为体系中 +7, +5, +4, +3 价铼的摩尔百分数。

Re-MDP 中铼的平均氧化数列入表 1。从表 1 看出:

(1) Re-MDP 中的铼氧化态主要与反应时的 pH 值有关。pH 值越低, 体系中铼的平均氧化数越低。

(2) 当反应 pH = 1.0 时, 体系中铼的平均氧化数为 3.66, $x(Re(V)) < 2\%$, Re-MDP 产率高于 90%^[5]。这表明, Re-MDP 中铼主要以 +3 和 +4 价存在。

(3) 当反应 pH 为 1.5, 滴定 pH 为 4.0 时, 体系中铼平均氧化数在 4.0 左右, $x(Re(V))$ 趋于零, Re-MDP 产率在 95%^[7] 以上。这表明, Re-MDP 中铼主要为 +4 价, 且与配体量无关。当反应 pH 为 1.5, 滴定 pH 为 2.0 时, 电位曲线出现两次突跃。第一突跃为 I_3^- 滴定过量 Sn^{2+} 的终点(Sn^{2+} 氧化电位最低); 第二突跃电子转移数比第一突跃电子转移数大致小 1。通过 I_3^- 滴定后 $Re(V)$ 的萃取分析, 表明 $Re(V)$ 量非常接近 Re-MDP 产率, 第二突跃是过量的 I_3^- 将 $Re(IV)$ -MDP 氧化成 $Re(V)$ -MDP 所致。同时表明, $Re(IV)$ -MDP 在强酸性介质中易被氧化成 $Re(V)$ -MDP, 而在弱酸性介质中 $Re(IV)$ -MDP 比较稳定。

(4) 反应 pH 为 3.0 时, 体系中铼的平均氧化数为 6.36(或 6.22)。假定 Re-MDP 中铼为

+ 5 价,则 $\text{Re(V)}\text{-MDP}$ 产率为 32 % (或 39 %) ($Y = n/2 \times 100\%$, Y 为配合物产率, n 为电子转移数),这与萃取分析 Re(V) 含量为 29.4 % (或 30.3 %) 一致。这表明,在较高 pH 下, ReO_4^- 较难还原,但能形成单一的 $\text{Re(V)}\text{-MDP}$ 配合物。同时,随着 MDP 量增大, $\text{Re(V)}\text{-MDP}$ 产率有适当的提高。

表 1 Re-MDP 中铼的平均氧化数

Table 1 Average oxidation state of rhenium in Re-MDP

反应 pH (reaction pH)	$M(\text{Re}) : M(\text{Sn}) :$ $M(\text{MDP})$	$x(\text{ReO}_4^-) / \%$	滴定 pH (titration pH)	n	$7-n$	$x(\text{Re(V)}) / \%$
1.0 $\pm$ 0.1	1 $\bar{5}$ 20	1.8 $\pm$ 0.3	4.0 $\pm$ 0.1	3.34 $\pm$ 0.02	3.66	1.8 $\pm$ 0.4
1.5 $\pm$ 0.1	1 $\bar{5}$ 20	1.5 $\pm$ 0.4	4.0 $\pm$ 0.1	3.01 $\pm$ 0.02	3.99	1.9 $\pm$ 0.2
1.5 $\pm$ 0.1	1 $\bar{5}$ 40	1.3 $\pm$ 0.2	4.0 $\pm$ 0.1	2.93 $\pm$ 0.04	4.07	1.7 $\pm$ 0.3
1.5 $\pm$ 0.1	1 $\bar{5}$ 60	1.3 $\pm$ 0.4	4.0 $\pm$ 0.1	2.95 $\pm$ 0.04	4.05	2.0 $\pm$ 0.2
1.5 $\pm$ 0.1	1 $\bar{5}$ 20	1.5 $\pm$ 0.3	2.0 $\pm$ 0.1	2.97 $\pm$ 0.05	4.03	1.9 $\pm$ 0.3
				1.95 $\pm$ 0.03	5.05	97.2 $\pm$ 4.2
1.5 $\pm$ 0.1	1 $\bar{5}$ 30	1.4 $\pm$ 0.3	2.0 $\pm$ 0.1	3.03 $\pm$ 0.06	3.97	2.5 $\pm$ 0.4
				1.87 $\pm$ 0.03	5.13	96.1 $\pm$ 3.7
3.0 $\pm$ 0.1	1 $\bar{5}$ 10	70.0 $\pm$ 1.5	4.0 $\pm$ 0.1	0.64 $\pm$ 0.07	6.36	29.4 $\pm$ 1.0
3.0 $\pm$ 0.1	1 $\bar{5}$ 20	68.0 $\pm$ 2.1	4.0 $\pm$ 0.1	0.78 $\pm$ 0.03	6.22	30.3 $\pm$ 0.9

注(note) : $n = 3$

2.4 Re-HEDP 中铼的氧化态与制备条件的关系

2.4.1 不同还原剂对 Re-HEDP 制备的影响 不同还原剂对标记率的影响列入表 2。由表 2 可知,使用不同的还原剂,配合物标记率均大于 95 %。

表 2 不同还原剂对标记率的影响

Table 2 Influence of different reducing agents to labeling yield

还原剂 (reducing agents)	$w(\text{Re}) / \%$ (hydrolyzing rhenium)	$Y / \%$ (labeling yield)
Vc	2.1 $\pm$ 0.2	95.7 $\pm$ 0.8
Sn^{2+}	2.7 $\pm$ 0.3	95.2 $\pm$ 0.5
$\text{Vc} + \text{Sn}^{2+}$	0.8 $\pm$ 0.2	97.3 $\pm$ 0.6

2.4.2 Re-HEDP 中铼的氧化态 使用不同还原剂还原 ReO_4^- 后,未还原 ReO_4^- , Re(V) 和铼平均氧化数($7-n$)的关系列入表 3。由表 3 可看出:

(1) 对于不同的还原剂 Vc, Sn^{2+} 及 $\text{Vc} + \text{Sn}^{2+}$, 滴定 pH 为 4.0 时,其电子转移数为 3.0 左右,铼平均氧化数为 4.0 左右,而 Re(V) 量极低,Re-HEDP 标记率在 95 % 以上,这表明,Re-HEDP 中铼主要为 + 4 价。

(2) 当还原体系为 Sn^{2+} , 滴定 pH 为 2.0 时, 电位曲线出现两次突跃。第一突跃为 I_3^- 滴定过量 Sn^{2+} 的终点, 第二突跃电子转移数比第一突跃电子转移数大致小 1。

(3) 当还原体系为 $\text{Vc} + \text{Sn}^{2+}$, 滴定 pH 为 4.0 时, 电位曲线出现两次突跃, 第一突跃所耗 I_3^- 量等于单独滴定等量 Vc 所需 I_3^- 量, 第二突跃为滴定未反应的 Sn^{2+} 所需 I_3^- 量, 根据第二突跃计算电子转移数。该结果表明 ReO_4^- 仅被 Sn^{2+} 还原, 用 I_3^- 滴定, Vc 先于 Sn^{2+} 被氧化, 从而肯定了 Vc 的抗氧化作用。

(4) 当还原体系为 $\text{Vc} + \text{Sn}^{2+}$, 滴定 pH 为 2.0 时, 电位曲线出现 3 次突跃。第一突跃为 I_3^- 滴定 Vc 的终点, 由于 Vc 不参与还原反应而仅起抗氧化作用, 故该突跃对铼氧化数不产生影响。第二突跃为 I_3^- 滴定过量 Sn^{2+} 的终点, 第三突跃电子转移数比第二突跃电子转移数大致小 1。

(5) 对于不同的还原体系, 当滴定 pH 为 2.0 时, 通过 I_3^- 滴定后 $\text{Re}(\text{V})$ 的萃取分析表明, $\text{Re}(\text{V})$ 量非常接近 Re-HEDP 产率, 最后一次突跃是过量的 I_3^- 将 $\text{Re}(\text{IV})\text{-HEDP}$ 氧化成 $\text{Re}(\text{V})\text{-HEDP}$ 所致。同时表明, $\text{Re}(\text{IV})\text{-HEDP}$ 在强酸性介质中易被氧化成 $\text{Re}(\text{V})\text{-HEDP}$, 而在弱酸性介质中 $\text{Re}(\text{IV})\text{-HEDP}$ 比较稳定。

表 3 Re-HEDP 中铼的平均氧化数

Table 3 Average oxidation state of rhenium in Re-HEDP

反应 pH (reaction pH)	还原剂 (reducing agents)	滴定 pH (titration pH)	n	$7-n$	$x(\text{Re}(\text{V}))/\%$
2.5 $\pm$ 0.1	Vc	4.0 $\pm$ 0.1	3.01 $\pm$ 0.02	3.99	1.9 $\pm$ 0.2
2.5 $\pm$ 0.1	Sn^{2+}	4.0 $\pm$ 0.1	2.93 $\pm$ 0.04	4.07	2.7 $\pm$ 0.1
		2.0 $\pm$ 0.1	3.04 $\pm$ 0.03	3.96	2.3 $\pm$ 0.3
			1.97 $\pm$ 0.05	5.03	95.6 $\pm$ 0.4
2.5 $\pm$ 0.1	$\text{Vc} + \text{Sn}^{2+}$	4.0 $\pm$ 0.1	3.14 $\pm$ 0.07	3.86	2.4 $\pm$ 0.3
		2.0 $\pm$ 0.1	3.08 $\pm$ 0.06	3.92	2.1 $\pm$ 0.4
			2.04 $\pm$ 0.03	4.96	96.7 $\pm$ 0.7

注(note): $n = 3$

3 结 论

反应体系酸度决定了 Re-MDP 中铼的氧化态。在反应 pH 为 1.0 时, 铼为 +3, +4 价; 当反应 pH 为 1.5 时, 主要生成 $\text{Re}(\text{IV})\text{-MDP}$; 在反应 pH 为 3.0 时, Re-MDP 的产额较低(约为 30%), 铼为 +5 价。不同氧化态的 Re-MDP 稳定性与体系酸度有关, $\text{Re}(\text{IV})\text{-MDP}$ 在强酸性介质中较不稳定, 易被氧化为 $\text{Re}(\text{V})\text{-MDP}$, 而在弱酸性介质中 $\text{Re}(\text{IV})\text{-MDP}$ 比较稳定。

不同还原剂对 Re-HEDP 的标记率影响不大。在适当反应条件下, 中心离子铼为 +4 价; 在 $\text{Vc} + \text{Sn}^{2+}$ 的体系中, ReO_4^- 仅被 Sn^{2+} 还原, 用 I_3^- 滴定, Vc 先于 Sn^{2+} 被氧化, 从而肯定了 Vc 的抗氧化作用; $\text{Re}(\text{IV})\text{-HEDP}$ 在不同酸性介质中的稳定性与 $\text{Re}(\text{IV})\text{-MDP}$ 相同。

参考文献:

- [1] LUO Shun-zhong, QIAO Jian, PU Mar-fei, et al. Preparation and Biodistribution of $^{186,188}\text{Re}$ -HEDP for Bone Tumor Therapy[J]. Nucl Sci Tech, 1996, 7(3):177~179.
- [2] TJI T G, VINR. H A, GELSEMA W J, et al. Determination of the Oxidation State of Tc in $^{99}\text{Tc}(\text{Sn})\text{E-HDP}$, $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{Sn})\text{EHDP}$, $^{99}\text{Tc}(\text{Sn})\text{MDP}$ and $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{Sn})\text{MDP}$ Complexes. Characterization of $\text{Tc}(\text{III})$ -, $\text{Tc}(\text{IV})$ -and $\text{Tc}(\text{V})\text{EHDP}$ Complexes[J]. Int J Appl Radiat Isot, 1990, 41(1):17~28.
- [3] 譙 健, 罗顺忠, 王文进, 等. ReO_4^- 在葡萄糖酸钠介质中还原后的氧化态分布研究[J]. 核化学与放射化学, 1999, 21(2):83~87.
- [4] HWANGL L Y, RONCA N, SOLOMON N A, et al. Extraction of $\text{Tc}(\text{V})$ From Radiopharmaceuticals [J]. Int J Appl Radiat Isot, 1984, 35(9):825~830.
- [5] EISENHUT M. Preparation of ^{186}Re -Perrhenate for Nuclear Medical Puposos[J]. Int J Appl Radiat Isot, 1982, 33(2):99~103.
- [6] MATHIEU L, CHEVALIER P, GAL Y G, et al. Preparation of Rhenium-186 Labelled HEDP and its Possible Use in the Treatment of Osseous Neoplasms[J]. Int J Appl Radiat Isot, 1979, 30(8):725~727.

DETERMINATION OF THE OXIDATION STATE OF RHENIUM IN RHENIUM-MDP(HEDP)

WANG Wen-jin, LUO Shun-zhong, QIAO Jian, LIU Guo-ping, LIU Ye-bing

(Institute of Nuclear Physics and Chemistry. China Academy
of Engineering and Physics. P. O. Box 919(230), Mianyang 621900, China)

Abstract: The oxidation state of rhenium in $\text{Re-MDP}(\text{HEDP})$ is studied by the method of extraction and potential titration. The experiment results are shown as follows: (1) As the pH of Re-MDP reaction system reduced, the average oxidation state of rhenium dropped. Re-MDP of low valence is oxidized to $\text{Re}(\text{V})\text{-MDP}$ when it is titrated by I_3^- at pH 2.0; (2) The oxidation state of rhenium in Re-HEDP is mostly +4 valence. The $\text{Re}(\text{IV})\text{-HEDP}$ is oxidized to $\text{Re}(\text{V})\text{-HEDP}$ when it is titrated by I_3^- at pH 2.5; (3) ReO_4^- is only reduced by Sn^{2+} in the reduction system of $\text{Vc} + \text{Sn}^{2+}$, but Vc is oxidized earlier than Sn^{2+} when it is titrated by I_3^- .

Key words: Re-MDP ; Re-HEDP ; oxidation state