

文章编号: 0253-9950(2002)03-0153-04

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Q 类配合物的构效关系研究

张华北, 李 波

北京师范大学 化学系, 北京 100875

摘要: 采用分子动力学的模拟退火技术和 Monte Carlo 方法寻找了 9 个 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Q 类配合物的优势构象, 用分子力学方法进行了结构优化, 然后用半经验量子化学方法中的 ZINDO/1 进一步优化, 并做了电子结构计算。根据计算结果对该类配合物的心肌摄取机制进行了讨论。结果表明: 配合物的偶极矩与心肌摄取呈曲线关系, 该曲线具有极大值, 推测偶极矩极大值为 7~9; LUMO 与心肌摄取也有一定的相关性。

关键词: 分子力学; 模拟退火技术; Monte Carlo 方法; 心肌摄取; ZINDO/1

中图分类号: O614.712 **文献标识码:** A

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Q 类放射性药物是应用于临床诊断的一类新型心肌灌注显像剂。1987 年, Deutsch 等^[1]设计了该类 +1 价的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 配合物。在这类配合物的结构中包含了一个四齿 (N_2O_2 骨架) 的 Schiff 碱配体和两个单齿膦配体。此后又先后设计并合成了 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Q₃ 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Q₁₂, 它们在生物体内均表现出较理想的心肌摄取和滞留, 其中 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Q₁₂ 已药盒化^[2~6]。尽管世界各国对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Q 类配合物已做了大量研究工作, 积累了很多实验数据, 但迄今为止, 对该类心肌显像剂的摄取机制研究未见报道。实验证明, 该类心肌灌注显像剂在生物体内、外均很稳定, 不易被还原, 在血液和心肌中只以 +1 价形式存在^[1]。因此, 对这一类放射性药物进行理论计算, 对于阐明 +1 价心肌灌注显像剂摄取机制有重要意义, 并将为心肌灌注显像剂的药物分子设计提供理论依据。

1 理论计算

系列物基本骨架使用晶体结构数据^[7], 取代基结构用 3D 方法构造, 并采用分子动力学的模

拟退火技术和 Monte Carlo 方法寻找它们的优势构象, 用分子力学方法进行优化, 然后对其优势构象用半经验量子化学方法中的 ZINDO/1 作了进一步的结构优化和电子结构计算。对部分较难确定优势构象的化合物, 还使用了半经验量子化学方法确定了其优势构象。全部工作使用 Hyperchem 6.0 软件包完成。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Q₃ 和 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Q₁₂ 的结构式示于图 1, 2。9 个配合物的结构式示于图 3, 4。配合物的心肌摄取值、偶极矩和 LUMO 能量列入表 1。在表 1 中, 配合物 1, 2, 3, 4 为某器官或组织中药物摄取量占药物总注射量的百分比, 实验动物为大鼠, 静脉注射 10 min 后断颈处死, 数据取自文献[1]。配合物 5, 6, 7, 8 为每克某器官或组织中药物摄取量占药物总注射量的百分比, 实验动物为豚鼠, 静脉注射 5 min 后断颈处死, 数据取自文献[2]。配合物 9 为每克某器官或组织中药物摄取量占药物总注射量的百分比, 实验动物为小鼠, 静脉注射 5 min 后断颈处死, 数据取自文献[8]。

收稿日期: 2001-06-12; 修订日期: 2002-03-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (29801002)

作者简介: 张华北 (1964—), 男, 北京人, 副教授, 博士, 放射化学专业。

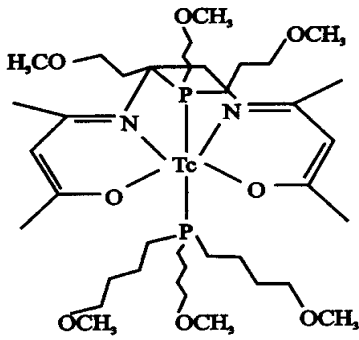


图 1 $^{99}\text{Tc}^m\text{-Q}_3$ 的结构式

Fig. 1 The geometric structure of $^{99}\text{Tc}^m\text{-Q}_3$

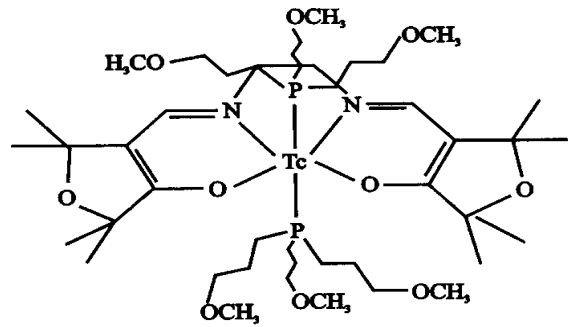


图 2 $^{99}\text{Tc}^m\text{-Q}_{12}$ 的结构式

Fig. 1 The geometric structure of $^{99}\text{Tc}^m\text{-Q}_{12}$

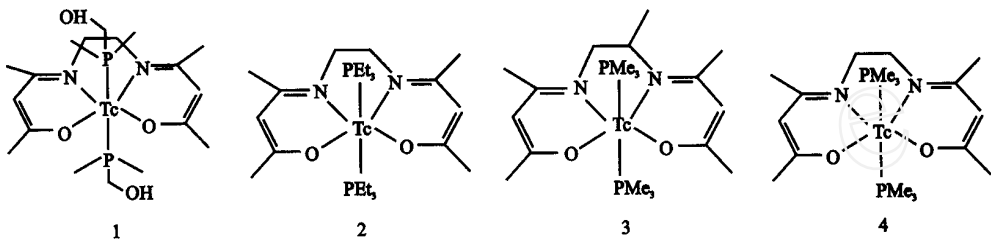
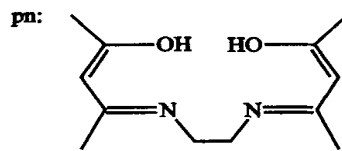
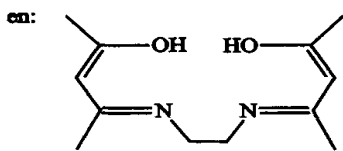


图 3 配合物 1,2,3,4^[1] 的结构式

Fig. 3 The geometric structures of complexes 1,2,3,4

1— $^{99}\text{Tc}^m(\text{en})\text{-P}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{OH}$, 2— $^{99}\text{Tc}^m(\text{en})\text{-PEt}_3$, 3— $^{99}\text{Tc}^m(\text{pn})\text{-PMe}_3$, 4— $^{99}\text{Tc}^m(\text{en})\text{-PMe}_3$,



2 结果和讨论

2.1 偶极距与心肌摄取关系

由表 1 可见,配合物的偶极距与心肌摄取呈曲线关系,该曲线具有极大值。配合物 1,2,3,4 的摄取率^[1]分别为 0.22%,1.32%,3.7%,2.95%,对应的偶极距为 3.459,3.056,9.484,10.11。很明显,当偶极距较小时,心肌摄取值较低;随着偶极距增大,心肌摄取值升高,但偶极距过大时,心肌摄取值又呈下降趋势。其中,配合物 1($^{99}\text{Tc}^m(\text{en})\text{-P}(\text{Me})_2\text{CH}_2\text{OH}$)的偶极距较大,但心肌摄取值偏低。这可能是由于羟基与水分子的氢键相互作用的缘故。配合物 5,6,7,8 的摄取率^[2]分别为 0.8%/g,0.8%/g,0.9%/g,1.1%/g,对应的偶极距为 4.815,6.503,6.793,6.925,显示了较好的正相关。可以认为,它们的心肌摄取值处于曲线的上升区间,趋向曲线的最高点。

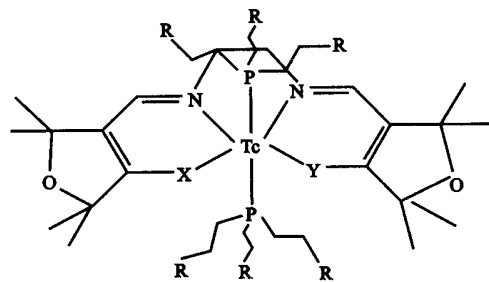


图 4 配合物 5,6,7,8 的结构式

Fig. 4 The geometric structures of complexes 5,6,7,8

5—X=Y=O,R=CH₂OCH₃;

6—X=Y=O,R=1,3-Dioxanyl;

7—X=O,Y=S,R=CH₂OCH₃;

8—X=Y=S,R=CH₂OCH₃

同时,配合物 9 的心肌摄取值很高(为 24.6 %/g,实验动物为小鼠),它的偶极距为 8.88。由以上

分析,可以推测,曲线的最高点出现在偶极距为 7~9 的区间内。

表 1 ⁹⁹Tc^m-Q 类配合物的心肌摄取值、偶极矩、LUMO 能量
Table 1 Heart uptake value, dipole moment and E_{LUMO} of ⁹⁹Tc^m-Q complexes

| 配合物 (Complexes) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| ID/ % | 0.22 | 1.32 | 3.7 | 2.95 | | | | | |
| ID/ (% g ⁻¹) | | | | | 0.8 | 0.8 | 0.9 | 1.1 | 24.6 |
| 偶极矩 (Dipole moment) | 3.459 | 3.056 | 9.484 | 10.11 | 4.815 | 6.503 | 6.793 | 6.925 | 8.88 |
| E_{LUMO} / eV | 1.536 | 1.375 | 1.632 | 1.629 | 2.202 | 3.002 | 1.928 | 1.868 | 1.904 |

注(Note):配合物 9 为 ⁹⁹Tc^m-Q₃ (The complexe 9 is ⁹⁹Tc^m-Q₃)

偶极距是反映分子极性的物理量,偶极距越大,分子的极性越大。当配合物的极性很小时,尽管可能有利于心肌摄取,但由于血液中的蛋白质的极性比较小,配合物与血液中的蛋白结合过多,使心肌摄取反而减少;相反,当配合物的极性过大时,虽与血液中蛋白质的结合减少,但不利于心肌摄取,使心肌摄取减少。因此,只有当配合物的极性大小适中时,才会有最佳的心肌摄取。

2.2 E_{LUMO} 与心肌滞留关系

由表 1 可见,本文计算的 ⁹⁹Tc^m-Q 类配合物的 E_{LUMO} 值都很高。其中,取自文献[1]的配合物的 E_{LUMO} 值均在 1.3 eV 以上,取自文献[2]的配合物的 E_{LUMO} 值均在 1.8 eV 以上,取自文献[8]的配合物 ⁹⁹Tc^m-Q₃ 的 E_{LUMO} 值为 1.904 eV。LUMO 轨道能量值越高,配合物越不容易得到电子而被还原,⁹⁹Tc^m-Q 类配合物具有很高 E_{LUMO} 值,可以推测它们很难得到电子发生还原反应。实验证明,该类配合物在生物体内的氧化还原电势范围内是惰性的,很难被还原。同时,HPLC 分析显示,含有烷基膦的三价钽阳离子配合物,比如 PEt₃,PMe₃,PMe₂CH₂OH,PMe(OH)₂,在水溶液和血液中都稳定,其中 [⁹⁹Tc^m(en)-PMe₃]⁺ 尤为稳定,只以阳离子形式被心肌摄取(心肌中离子形式在 95% 以上)^[1]。 [⁹⁹Tc^m(en)-PMe₃]⁺ 的 E_{LUMO} 值较高,为 1.629 eV,较难得到电子被还原,这与实验结果一致。所以 ⁹⁹Tc^m-Q 类配合物很难被还原,原因可能是由于它们具有较高的 LUMO 轨道能量所致。

为了考察以上规律,本文对早期的阳离子心肌灌注显像剂 [⁹⁹Tc^m(DMPE)₂Cl₂]⁺ (DMPE 指

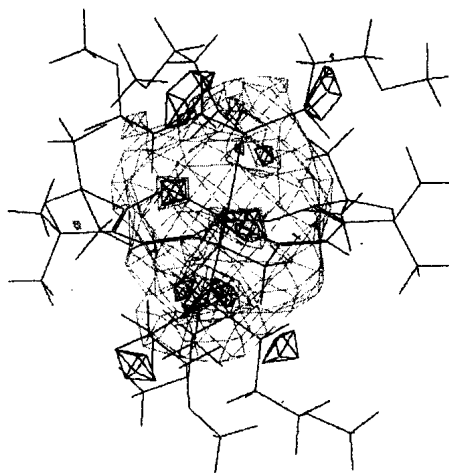


图 5 Q₁₂ 的 LUMO 图谱

Fig. 5 Spectrum of LUMO of Q₁₂

1,2-二(双甲基膦)乙基)进行了计算。并用 3D 方法搭建其几何结构,用半经验量子化学的 ZINDO/1 进行了优化,计算其 E_{LUMO} 值为 -0.0615 eV,说明它的 LUMO 轨道能量较低,容易得到电子被还原。tr [⁹⁹Tc^m(DMPE)₂Cl₂]⁺ 的动物分布研究显示, [⁹⁹Tc^m(DMPE)₂Cl₂]⁺ 易被还原为亲脂性的 [⁹⁹Tc^m(DMPE)₂Cl₂]⁰, 而从心肌中清除^[1,11]。这与计算结果一致。由 [⁹⁹Tc^m(DMPE)₂Cl₂]⁺ 与以上所计算的 ⁹⁹Tc^m-Q 类配合物的比较可见, E_{LUMO} 与配合物的氧化还原能力有关,只有当其值足够高时才能避免配合物被还原,因此在药物分子设计中 E_{LUMO} 是个重要参量。

⁹⁹Tc^m-Q₁₂ 的 LUMO 三维轨道图示于图 5。LUMO 三维轨道图显示, LUMO 轨道主要由 Tc, N, P 等组成。因此 Tc, N, P 为还原反应的活性中

心,对该部位进行修饰对调节氧化还原能力将有较大作用。

3 结 论

采用半经验量子化学方法中的 ZINDO/1 对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Q 类配合物进行了计算。结果显示,心肌摄取的优劣与配合物的偶极距大小紧密相关。配合物的偶极距与心肌摄取呈曲线关系,推测曲线最高点在偶极距为 7~9 的区间内。对该类显像剂的药物分子设计偶极距是一个非常重要的参量;同时 E_{LUMO} 的高低决定配合物是否容易被还原,也是该类显像剂药物分子设计中的一个重要参量。将两者结合,为有效地进行该类药物分子设计提供了可能。

参考文献:

- [1] DEUTSCH E A, VANDERHEYDEN J L, GERUNDINI P, et al. Development of Nonreducible Technetium-99m () Cations as Myocardial Perfusion Imaging Agents: Initial Experience in Humans[J]. J Nucl Med, 1987, 28:1 870~1 880.
- [2] WOULFE S R, DEUTSCH E A, DYSZLESWSKI M M, et al. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ () Myocardial Imaging Agents and Method of Use[P]. U. S. Patent, 5 112 595. 1992-05-12.
- [3] DE Rosch M A, BRODACH J W, GRUMMON G C, et al. Kit Development for the Tc-99m Myocardial Imaging Agent TechnoCardTM [J]. J Nucl Med, 1992, 33:850.
- [4] GERSON M C, LUKES J, FORTMAN D L, et al. Comparison of Technetium-99m- Q_3 and Thallium-201 for the Detection of Coronary Artery Disease in Humans[J]. J Nucl Med, 1994, 35:380~486.
- [5] GERSON M C, MILLARD R W, MAGORON A J, et al. Myocardial Uptake and Kinetic Properties of Technetium-99m- Q_3 in Dogs[J]. J Nucl Med, 1994, 35:1 696.
- [6] VAVOURKI H, PAPAPOPOULOS M, MASTROSTAMATIS S, et al. Preparation and Bio-distribution of Cationic Complex-[Tc (sacac)₂(PPh₃)₂]⁺ [J]. J Nucl Med, 1992, 18:249~256.
- [7] JURISSON S S, DANCEY K, MCPARTLIN M, et al. Synthesis, Characterization and Electrochemical Properties of Technetium Complexes Containing Both Tetradentate Schiff Base and Monodentate Tertiary Phosphine Ligands: Single-Crystal Structure of Trans-(N,N'-Ethylenebis(acetylacetonate iminato)) Bis(triphenyl phosphine) Technetium () Hexafluorophosphate[J]. Inorg Chem, 1984, 23:4 743~4 749.
- [8] 李云春,谭天秩,范成中,等.心肌灌注显像剂 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - Q_3 的研制[J].中国核医学杂志,1999,19:89~91.
- [9] KELLY J D, CHIU K W, LATHAM I A, et al. Ligand and Cationic Complexes Thereof With Technetium-99m [P]. U. S. Patent, 5 045 302. 1991-09-03.
- [10] CHIU K W, KELLY J D, LATHAM I A, et al. Cationic Complexes of Technetium-99m [P]. U. S. Patent, 4 916 214. 1990-03-10.
- [11] VANDERHEYDEN J L, HEEG M J, DEUTSCH E, et al. Comparison of The Chemical and Biological Properties of Trans-[Tc (DMPE)₂Cl₂]⁺ and Trans-[Re (DMPE)₂Cl₂]⁺: Single-Crystal Structure Analysis of Trans-[Tc (DMPE)₂Cl₂]PF₆[J]. Inorg Chem, 1985, 24:1 666.

SAR STUDY OF $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Q COMPLEXES

ZHANG Hua-bei, LI Bo

Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

Abstract: Optimized geometries of nine $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Q complexes are obtained using simulated annealing method and monte carlo method of molecular dynamics. Then the structures of these complexes are optimized by molecular mechanics, and further optimized by semi-empirical quantum mechanics method——ZINDO/1 and the electronic structures are calculated. The result reveals that there is a curve correlation between the heart uptake and the dipole moment and the acme of the curve may be inferably in the range from 7 to 9, and that heart uptake has some relationship with E_{LUMO} .

Key words: molecular mechanics; simulated annealing method; Monte Carlo method; heart uptake; ZINDO/1