

文章编号: 0253-9950(2001)03-0145-08

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO 的制备和初步动物实验

褚泰伟, 谢景林, 刘新起, 魏雄辉, 王祥云

(北京大学 技术物理系, 北京 100871)

摘要:合成了一种新的氨基肟配体 1-氨基-3-(1-咪唑基)丙醛肟(1-amino-3-(1-imidazolyl)-propanal oxime, AIPO), 研究了影响 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO 标记率的各种因素。实验结果表明, 在最佳标记条件下, 标记率为 $(94.8 \pm 1.6)\%$ 。标记物亲水性高, 体外稳定性好。纸上电泳结果表明, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO 在生理条件下不带电荷。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO 在小鼠体内的分布实验表明, 肾的摄取最高(注射后 10 min, 摄取率为 $27\%/\text{g}$), 滞留时间长; 该标记物在心肌中有一定的摄取(注射后 10 min, 摄取率为 $1.3\%/\text{g}$), 但清除很快; 在血、肝、肺及其他器官中只有少量摄取并很快被清除。通过分子轨道理论计算推测出其可能的结构。

关键词:氨基肟; $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$; 生物分布

中图分类号: O615.42 **文献标识码:** A

氨基肟易于合成, 且能与某些金属离子(如 Ni^{2+} , Cu^{2+} , Ag^+ , Co^{2+} 等)形成稳定的有色配合物, 因此在很早以前就被用作分析试剂^[1]。文献[2, 3]用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记氨基肟, 标记物的标记率和稳定性都很高。关于 Tc 的氨基肟配合物的结构尚未见报道。

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记的 2-硝基咪唑类化合物是一类乏氧组织显像剂, 可用于心、脑、血液及肿瘤等疾病的诊断^[4, 5]。通常采用间接标记法将 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记到 2-硝基咪唑分子上, 即事先将一个能与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 牢固结合的螯合剂(称为双功能连接剂, 缩写为 BFCA) 分子连接在 2-硝基咪唑分子上, 然后将 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记到螯合剂上。由于 2-硝基咪唑的分子量比较小, BFCA 的引入可能改变 2-硝基咪唑的体内分布和生物活性。本文尝试将氨基肟用于 2-硝基咪唑的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记, 为此, 合成含有咪唑的氨基肟(AIPO), 研究 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记 AIPO 的实验条件, 考察标记物的性质、稳定性及其在小鼠体内的生物分布, 并通过分子轨道理论计算推测其可能结构。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

收稿日期: 2000-09-05; 修订日期: 2000-12-25

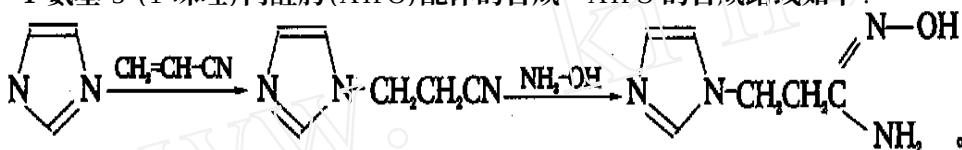
基金项目: 国家自然科学基金资助项目(29031020-02)

作者简介: 褚泰伟(1971-), 男, 山西交城人, 博士研究生, 无机化学专业

所用试剂均为分析纯。三乙胺和丙烯腈在使用前用蒸馏法纯化。聚酰胺薄层板,浙江台州市路桥四青生化材料厂产品。 $^1\text{H-NMR}$ 谱用 Bruker ARX-400 型核磁共振仪测量,四甲基硅烷为内标;元素分析用 Carlo Erba 1106 型元素分析仪;DYY-III 型稳压稳流电泳仪,北京六一仪器厂生产;FT 611 G1 医用 γ 阱型探头,FH-408 型自动定标器,均为北京核仪器厂产品。

1.2 实验方法

1.2.1 1-氨基-3-(1-咪唑)丙醛肟(AIPO)配体的合成 AIPO 的合成路线如下:



1- β -氰乙基咪唑的合成与文献[6]的方法略有不同。其制备方法如下:在 30 mL 三乙胺中加入 7.0 g 咪唑,在不断搅拌下缓慢滴加 9.0 mL 丙烯腈后,在 N_2 气保护下回流 7 h。减压蒸去溶剂,得到棕黄色油状物。用硅胶柱分离,以无水乙醇和石油醚为淋洗剂。减压蒸去溶剂,得到 9.1 g 淡黄色油状物,产率为 73 %。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 分析结果(δ): 2.80(t, 2H, CH_2), 4.25(t, 2H, CH_2), 7.02(s, 1H, imi-H, imi 为咪唑基), 7.10(s, 1H, imi-H), 7.55(s, 1H, imi-H)。

根据文献[7]的方法制备羟胺的甲醇溶液。在 20 mL 甲醇中加入 15 g(0.124 mol) 1- β -氰乙基咪唑和含有 0.125 mol 羟胺的甲醇溶液,在 N_2 气保护下回流 28 h。减压蒸去溶剂,得到粘稠液体。用硅胶柱分离,以无水乙醇和乙酸乙酯为淋洗剂。减压蒸去溶剂,得到白色粉末。用无水乙醇重结晶,得无色晶体 7.1 g,产率为 37 %。熔点为 123~124 $^\circ\text{C}$ 。 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ 的 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO})$ 分析结果(δ): 2.41(t, 2H, CH_2), 4.14(t, 2H, CH_2), 5.52(s, 2H, NH_2), 6.85(s, 1H, imi-H), 7.14(s, 1H, imi-H), 7.58(s, 1H, imi-H), 8.96(s, 1H, OH)。 $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ 的元素分析结果:实测值(w/ %), C, 46.1; H, 6.4; N, 35.8; 理论值(w/ %), C, 46.8; H, 6.5; N, 36.4。

1.2.2 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO 配合物的制备及性质测定 为了提高标记率,本文分别研究了酒石酸钠的用量、反应时间、反应温度、还原剂亚锡用量、配体 AIPO 用量以及体系 pH 对标记率的影响。由以上实验结果确定最佳标记条件。

将标记物的水溶液室温放置不同时间后测定标记率的变化。

取 1 mL 标记物于离心管中,加入 4 mL 水,5 mL 正辛醇,振荡试管 30 min,离心 5 min。分别取水相和有机相各 0.1 mL,在 γ 探测器中测量。根据有机相与水相的放射性活度比,求出分配比 D 。

1.2.3 电泳实验 以 pH=7.4, 0.1 mol/L 的磷酸盐缓冲液为电泳液,新华滤纸条(18 cm $\times$ 1.5 cm)先用电泳液浸湿,再将标记好的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO 点在原点处,然后在 400 V 电压下电泳 1 h。取出干燥后,将滤纸条剪成每段 1 cm 的小段,在相同的几何条件下测量每段纸条的放射性活度。

1.2.4 动物实验 取标记液 0.1 mL(1 MBq),通过尾静脉注射到雌性小白鼠(20~25 g)体内,在不同时相,对小白鼠眼眶取血并断颈处死,取出心,肺,肝,肾,脾,胃,脑和肌肉,用水洗涤,擦干后称重,用 NaI(Tl) 阱型探头测其放射性活度,每个时相做 5 只小白鼠,取其平均值。

1.2.5 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO 结构研究 根据实验结果提出 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO 的两个可能结构,在 RHF/LANL2DZ 的水平上进行几何优化,然后改用混合基组,在 RHF 的基础上用二级 Møller-Plesset 微扰理论(MP2)做电子相关能校正。计算中对 Tc 采用 LANL2DZ 基组,其余原子采用 6-

311 G 基组。比较各种结构的分子总能、前线分子轨道能量、键长等,推测最可能的结构。全部计算用 Gaussian 98 for Windows(略作 G98W)软件包^[8],在一台主频为 450 MHz,内存为 256 MB,硬盘为 30 GB 的微机上完成。

2 结果和讨论

2.1 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO 配体的制备、鉴定及性质测定

Rahman 等^[6]将咪唑、丙烯腈、三乙胺一起回流,合成了 1- β -氰乙基咪唑,然后真空蒸馏收集纯产品。在实验中发现,1- β -氰乙基咪唑在高温下容易分解,而文献^[6]报道的真空蒸馏所需的真空度一般难以实现。本文采用硅胶柱分离得到了纯产品,产率与 Rahman 的相近。根据前人合成氨基胍的方法^[1,9],将 1- β -氰乙基咪唑与羟胺一起回流,硅胶柱分离,得到了一种新的配体。从元素分析与核磁共振谱图可以看出,合成的 AIPO 与其结构相符。

本实验用 TLC 分析方法分离鉴定各组分。以聚酰胺薄层为载体,用 0.9 %NaCl 溶液展开, $\text{TcO}_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 胶体, TcO_4^- 以及 Tc 与酒石酸钠形成的配合物的 R_f 均在 0~0.3,而 Tc-AIPO 配合物的 $R_f = 0.7 \sim 1.0$ 。

将标记物在空气中放置 6 及 10 h 后,其标记率分别为 94 %和 92 %。从以上结果可以看出, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO 在空气中具有很好的稳定性。

电泳实验结果显示,放射性标记物聚集在起点附近,这说明在生理条件下(pH = 7.4)该配合物不带电荷。

分配比的测定结果为 $D = 0.04$ 。可见,该配合物亲水性较高。

2.2 最佳标记条件的确定

2.2.1 反应时间对标记率的影响 向 10 mL 西林瓶中加入 1 mL 磷酸盐缓冲液(0.1 mol/L, pH = 7.4),50 μL AIPO 配体溶液(1 mg/mL),5 μL 酒石酸钠溶液(1 mg/mL),10 μL 新配制的 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 溶液(1 mg/mL),最后加入 100 μL $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$ 淋洗液。室温下放置不同时间后测定标记率,结果示于图 1。由图 1 看出,30 min 以前,标记率随着时间的增加而增加;但 30 min 以后,标记率变化不明显。本文采用标记时间为 30 min。

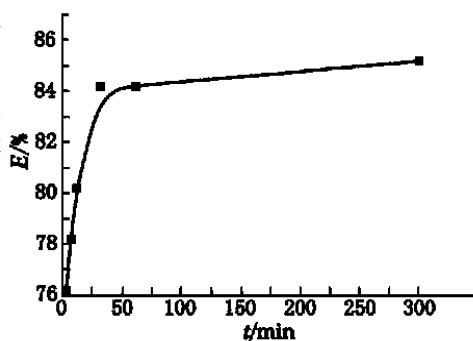


图 1 标记时间对标记率的影响

Fig. 1 Influence of labeling time on labeling efficiency

2.2.2 氯化亚锡用量对标记率的影响 在实验中发现,只要加入 5 μg 或 10 μg 新配制的 $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$,就可以完成标记。

2.2.3 中间配位剂对标记率的影响 在本实验中使用 Sn^{2+} 作还原剂,而 Sn^{2+} 容易发生水解,与还原的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 生成 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -Sn 胶体。因此,加入中间配位剂酒石酸钠,与 Sn^{2+} 生成配合物,可有效地防止亚锡水解。向反应体系中加入不同量的中间配位剂酒石酸钠,测定标记率的变化,实验结果示于图 2。由图 2 可知,中间配位剂对标记率基本上没有影响。本实验中加入 5 μg 酒石酸钠。

2.2.4 配体 AIPO 用量对标记率的影响 AIPO 用量对标记率的影响示于图 3。由图 3 知,当 AIPO 用量低于 20 μg 时,标记率偏低;但 AIPO 加入量大于 20 μg 后,标记率变化不大。在

本实验中,选用 50 μg AIPO 进行标记。

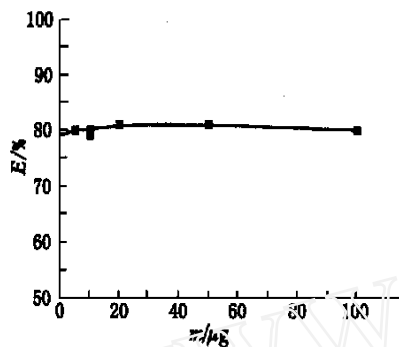


图 2 酒石酸钠加入量对标记率的影响

Fig. 2 Influence of amount of added sodium tartrate on labeling efficiency

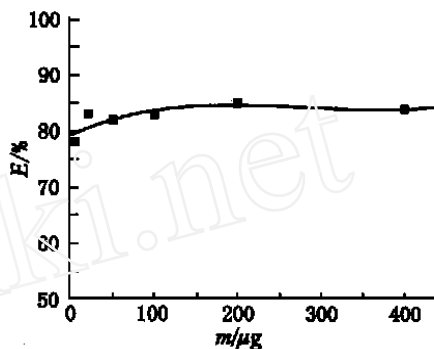


图 3 AIPO 加入量对标记率的影响

Fig. 3 Influence of AIPO amount on labeling efficiency

2.2.5 体系 pH 对标记率的影响 在醋酸-醋酸钠缓冲体系 (0.1 mol/L, pH = 4.7) 中,标记率为 91 %;在磷酸盐缓冲体系 (0.1 mol/L, pH = 7.4) 中,标记率为 85 %;在氨-氯化铵体系中 (0.1 mol/L, pH = 9.2), 标记率为 88 %。可见, pH 值对标记率的影响不大。在本实验中选用接近生理条件的磷酸盐体系。

2.2.6 反应温度对标记率的影响 保持其它条件不变,在 30, 50, 75 $^{\circ}\text{C}$ 的水浴中标记得, 标记率分别为 84 %, 92 %, 97 %。温度对标记率影响较大。考虑到温度太高不便操作, 故选取 75 $^{\circ}\text{C}$ 作为合适的标记反应温度。

在最佳标记条件下做 5 组平行实验, 得到标记率为 $(94.8 \pm 1.6) \%$ 。

2.3 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO 在小鼠体内的生物分布

$^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO 在小鼠体内的生物分布结果列入表 1。由表 1 看出, 血液清除分两个阶

表 1 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO 在小鼠体内的生物分布

Table 1 Biodistribution of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO in mice

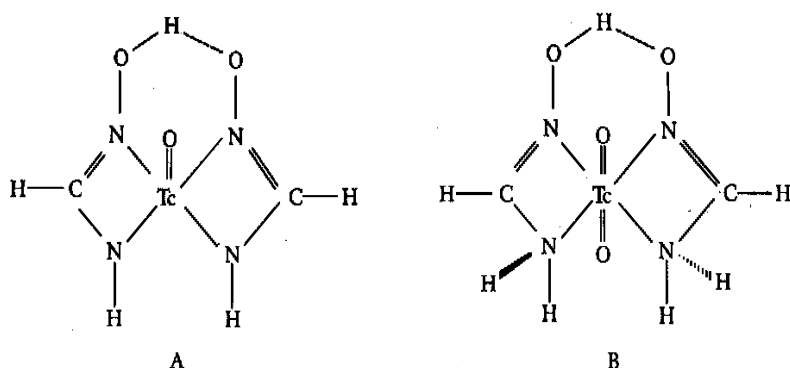
%/g

组织(tissues)	t/ min					
	10	30	60	120	240	480
血(blood)	2.92 $\pm$ 1.40	0.90 $\pm$ 0.34	0.40 $\pm$ 0.07	0.28 $\pm$ 0.09	0.20 $\pm$ 0.01	0.18 $\pm$ 0.02
心(heart)	1.30 $\pm$ 0.67	0.39 $\pm$ 0.14	0.16 $\pm$ 0.03	0.14 $\pm$ 0.06	0.11 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.01
肺(lung)	1.70 $\pm$ 0.89	0.55 $\pm$ 0.15	0.24 $\pm$ 0.06	0.20 $\pm$ 0.06	0.18 $\pm$ 0.02	0.16 $\pm$ 0.05
肝(liver)	2.91 $\pm$ 0.70	1.28 $\pm$ 0.52	0.69 $\pm$ 0.32	0.58 $\pm$ 0.16	0.55 $\pm$ 0.22	0.31 $\pm$ 0.04
肾(kidney)	27.26 $\pm$ 4.61	14.54 $\pm$ 1.68	10.40 $\pm$ 0.70	10.48 $\pm$ 1.63	7.05 $\pm$ 0.68	5.04 $\pm$ 0.54
脾(spleen)	0.73 $\pm$ 0.25	0.24 $\pm$ 0.03	0.13 $\pm$ 0.03	0.15 $\pm$ 0.06	0.10 $\pm$ 0.01	0.10 $\pm$ 0.03
肌肉(muscle)	1.10 $\pm$ 0.51	0.24 $\pm$ 0.08	0.15 $\pm$ 0.08	0.08 $\pm$ 0.02	0.07 $\pm$ 0.02	0.05 $\pm$ 0.02
脑(brain)	0.21 $\pm$ 0.10	0.08 $\pm$ 0.03	0.06 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.01	0.06 $\pm$ 0.01
胃(stomach)	1.04 $\pm$ 0.27	0.42 $\pm$ 0.24	0.40 $\pm$ 0.07	0.61 $\pm$ 0.43	0.46 $\pm$ 0.18	0.27 $\pm$ 0.04

段,在注射后 30 min,大量的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 被很快清除,还有少量 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 清除较慢。肾摄取很高,滞留时间长。心、肺、肝、脾、胃和肌肉在开始时有少量摄取,但很快被清除。脑中则几乎无摄取,这可能与该配合物的高亲水性有关。该化合物虽然满足穿越血脑屏障(BBB)的要求(电中性和低分子量),但脂溶性小,穿越完整 BBB 进入脑后又可穿越 BBB 返回血液中被很快清除,所以脑中摄取很少。

2.4 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO 的可能结构

经验表明,在含 N, O, S 等经典配体存在下,用 Sn(II) 还原 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$,通常得到 TcO^{3+} 的配合物,有时也生成 TcO_2^+ 配合物。 TcO^{3+} 与氨基配位时,常常伴随着氨基 N 的去质子。前述电泳实验结果证明, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO 为中性配合物。据此本文设想 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO 有 A 和 B 两种可能的结构:



为了简化计算,AIPO 分子中的 1-咪唑基乙基用 H 代替,几何优化结果示于图 4。键长、键角及分子其它性质列入表 2。

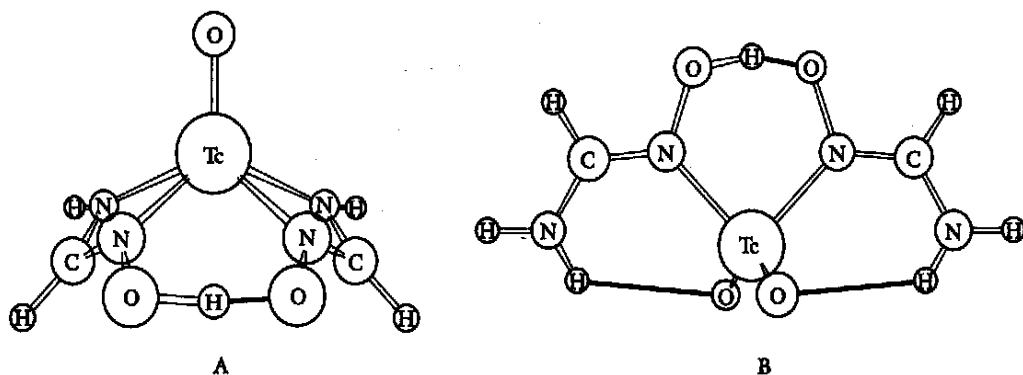


图 4 几何优化结果

Fig. 4 Optimized geometry for A and B

从表 2 中的键长数据可以看出,结构 A 中的 $\text{Tc}-\text{O}$ 键和 4 个 $\text{Tc}-\text{N}$ 键的键长都落在正常键长范围内, Tc(V) 处于四方锥的配位多面体环境, $\text{O}-\text{H}-\text{O}$ 为对称氢键,键角 164.6° , $\text{H}-\text{O}$ 键长 121.3 和 121.6 pm。整个分子具有 C_s 对称性。化合物 B 中的两个 $\text{Tc}-\text{O}$ 键及两个 $\text{Tc}-\text{N}$ 键的键长落在正常键长范围内,但另外两个 N 原子至 Tc 原子的距离

表 2 AIPO 两种可能结构中键长及其它性质的计算结果

Table 2 Selected bond lengths and properties of two possible structures of AIPO

结构(structures)	$l(\text{Tc-O})/\text{pm}$	$l(\text{Tc-N})/\text{pm}$	$l(\text{Tc-N}^{\cdot})/\text{pm}$	$E/\text{a. u.}$	$E(\text{HOMO})/\text{a. u.}$	$E(\text{LUMO})/\text{a. u.}$	
A	163.6	199.9	208.3	- 1 260.107 6	- 0.485 6	- 0.068 3	
		199.9	208.4				
B	167.9	207.0	335.6	- 1 332.152 7	- 0.464 1	0.015 7	
	171.4	203.0	338.0				
结构(structures)	$Q(\text{Tc})/\text{a. u.}$	$Q(\text{O})/\text{a. u.}$	$Q(\text{N})/\text{a. u.}$	$Q(\text{N}^{\cdot})/\text{a. u.}$	$OP(\text{TcO})/\text{a. u.}$	$OP(\text{TcN})/\text{a. u.}$	$OP(\text{TcN}^{\cdot})/\text{a. u.}$
A	1.030 8	- 0.263 5	- 0.448 1	- 0.262 6	0.404 1	0.231 3	0.210 4
			- 0.448 1	- 0.262 3		0.231 1	0.210 4
B	0.779 4	- 0.321 4	- 0.425 0	- 0.217 0	0.393 6	- 0.007 3	0.202 9
		- 0.358 8	- 0.437 7	- 0.243 9		0.381 3	- 0.007 2

(335.6, 338.0 pm)比正常 Tc—N 单键键长长得多,重叠集居数为负值,可以认为不成键。这两个氨基上各有一个 H 原子与邻近的 O 原子形成 N—H—O 氢键, H—O 距离分别为 260.7 pm 和 260.8 pm。分子中两个肟基脱去一个质子,形成对称氢键, O—H—O 键角 163.6°, 两个 O—H 键长分别为 119.1 和 119.4 pm。该分子除全等元素 E 外没有其它任何对称元素, Tc(V)处于畸变四面体的配位环境。Mulliken 集居分析数据说明, A 和 B 两种结构中的 Tc—N 键基本上为共价单键, Tc 上有较高的净正电荷 $E(\text{LUMO})$ 及 $E(\text{HOMO})$ 的数据说明, 二者被还原的倾向大于被氧化的倾向。可以设想如下的转化反应:



这一反应的电子能量变化为:

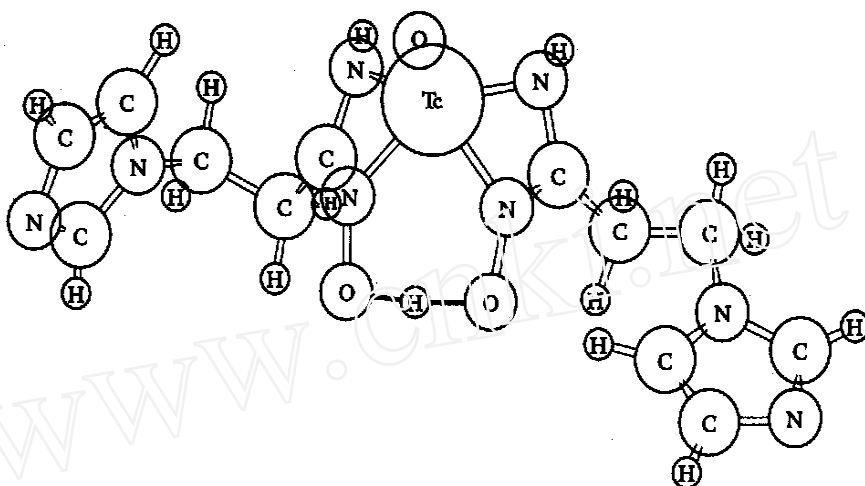
$$\Delta E = E(\text{B}) - [E(\text{A}) + E(\text{H}_2\text{O})]$$

$$= -1\,332.152\,7 - (-1\,260.107\,6 - 76.274\,7) = 4.229\,6(\text{a. u.})。$$

在上述反应中,核的动能变化及振动能和转动能的变化比上述分子总能变化小得多,可以忽略不计。由此可见,生成 A 在能量上比生成 B 有利得多。因此, $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO 的最可能结构为 A 型。图 5 给出这种结构的一种可能构象。

3 结 论

合成了二齿配体 1-氨基-3-(1-咪唑基)丙醛肟(AIPO)。在本文报道的实验条件下,用 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 标记该氨基肟的标记率为 $(94.8 \pm 1.6)\%$ 。标记物在生理 pH 及磷酸盐缓冲溶液中为电中性化合物,水溶性很高,在空气中稳定。小鼠体内分布实验结果说明,此标记物在肾中摄取最高,清除很慢。在血,心,肝,肺,脑,胃,脾,肌肉中的摄取很少,清除很快。根据分子轨道理论计算结果推测,标记物的结构可能是 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}(\text{AIPO})_2$,形成配合物时,每个氨基肟的氨基各脱去一个质子,两个肟基共脱去一个质子,形成一个 O—H—O 对称氢键。Tc 的配位多面体为四方锥。

图5 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO 的可能结构中的一种构象Fig.5 One of the possible conformation of the most likely structure for $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO

参考文献:

- [1] ELOY F, LENAERS R. The Chemistry of Amidoximes and Related Compounds[J]. Chem Rev, 1962, 62: 155~183.
- [2] NAKAYAMA M, SAIGO H, KAI E, et al. Hydroxamamide as A Chelating Moiety for the Preparation of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ Radiopharmaceuticals (I) [J]. Nucl Med Commun, 1992, 13:445.
- [3] NAKAYAMA M, SAIGO H, KODA A, et al. Hydroxamamide as A Chelating Moiety for the Preparation of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ Radiopharmaceuticals (II) [J]. Int J Appl Radiat Isot, 1994, 45:735~740.
- [4] COOK GJ R, FOGELMAN I. Tumor Hypoxia: the Role of Nuclear Medicine[J]. Eur J Nucl Med, 1998, 25:335~337.
- [5] BALLINGER J R, KEE J W M, RAUTH A M. *In Vitro* and *in Vivo* Evaluation of A Technetium-99m Labeled 2-Nitroimidazole (BMS181321) as A Marker of Tumor Hypoxia[J]. J Nucl Med, 1996, 37:1 023 ~1 031.
- [6] RAHMAN M F, NEELAKANTAM P, THYAGARAJAN G. Michael Addition of Imidazoles With Acrylonitrile & Acrylic Acid[J]. Indian J Chem, 1975, 13:531~532.
- [7] HAUSER C R, RENFROW W B. Benzohydroxamic Acid[A]. In: BLATT A H ed. Org Syntheses (Coll. Vol. 2) [C]. New York: John Wiley & Sons Inc., 1943. 67~68.
- [8] FRISCH M J, TRUCKS G W, SCHLEGEL H B, et al. Gaussian 98 (Revision A.9) [Z]. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
- [9] BERGMANN E D, BENDAS H, D'AVILLS U. New Substances of Possible Chemotherapeutical Value I [J]. J Org Chem, 1953, 18:64~69.

PREPARATION AND BIODISTRIBUTION OF $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO

CHU Tai-Wei, XIE Jing-Lin, LIU Xin-Qi, WEI Xiong-Hui, WANG Xiang-Yun

(Department of Technical Physics, Peking University, Beijing 100871, China)

Abstract: A new hydroxamamide ligand, 1-amino-3-(1-imidazolyl)-propanal oxime (AIPO) is synthesized. The experimental conditions for labeling of AIPO with $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ are optimized based on the examination of various factors influencing the labeling efficiency. By the recommended labeling procedure the mean labeling efficiency is $(94.8 \pm 1.6) \%$. The complex shows high hydrophilicity and good stability *in Vitro*. The yielded complex $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO is found by paper electrophoresis to be electrically neutral at physiological condition. The biodistribution of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -AIPO in mice demonstrates that 27 %/g selectively accumulates in kidneys at 10 min after injection and retains for a long time. It also accumulates in heart (1.3 %/g at 10 min after injection). However, the complex shows little uptake and quick clearance in blood, liver, lung and other organs. Two possible structures are comparatively studied by *ab initio* MO calculations and one of them is suggested to be the most reasonable structure.

Key words: hydroxamamide; $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$; biodistribution

(上接第 144 页, continued from page 144)

SYNTHESIS OF DEOXYADENOSINE-5'-MONOPHOSPHATE FROM ITS CONSTITUENTS BY LOW ENERGY N^+ IMPLANTING INTO AQUEOUS SOLUTION

SHI Huai-bin, SHAO Chun-lin, WANG Xiang-qin, YU Zeng-liang

(Center of Ion Beam Bio-engineering, Institute of Plasma Physics,
the Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China)

Abstract: A new apparatus is designed to induce chemical reactions by introducing low energy ions into aqueous solution. Low energy N^+ is implanted into aqueous solution containing adenine, D-2-deoxy ribose and $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$. It is confirmed that 5'-dAMP is detected by HPLC analysis and ^1H -HMR spectrum. The relation between irradiation time and yield of 5'-dAMP has been obtained. Mechanism of the production of 5'-dAMP is also discussed.

Key words: low energy ions; adenosine-5'-monophosphate; prebiotic synthesis; HPLC; NMR