

锝化学研究

VI. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO 异构体稳定性的研究*

孟昭兴 刘伯里

(北京师范大学化学系, 100875)

根据 ^{99}Tc 标记 HM-PAO 的晶体结构数据, 采用三种不同判断尺度对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO 异构体进行模拟计算与构象分析。可看出这种向心配体配合物存在三种(*d*-, *l*-, *meso* 1, *meso* 2) 不同立体结构, 找到了影响该类异构体稳定性的本质因素, 探讨了 *d*-, *l*- CB-PAO 稳定异构体的立体构型, 验证了前文提出的物理模型与计算方法的可靠性, 为促进药物设计和搞清有关 Tc 放射性药物脑代动力学的立体构象打下基础。

关键词 立体构象 锝放射性药物 络合稳定能 体系能

目前锝标记的放射性药物结构稳定性的研究是提出研究这类配合物结构稳定性物理模型与方法, 从而为设计、合成新型锝标记的放射性药物提供有用的理论信息。

刘伯里等人^[1]首次将归一化的“Van der Waals”半径引入锝配合物的空间堆积模型, 使该项研究有了可参考的理论指标。文献[2]根据这类配合物特征提出了络合稳定能的理论模型, 并对 9 种 TcO-BAT 类脑功能显像剂进行了探讨, 可较好地解释该类配合物配体间的邻近效应, 使该项研究有很大进展, 但对于锝配合物异构体稳定性及影响稳定性的本质因素未进行较深入探讨。迄今, 这种锝标记的 HM-PAO (3, 6, 6, 9-tetra-methyl-4, 8-diazaundecane-2, 10-dione) 向心配体的异构体不仅它们的骨架结构极为相似, 而且它们都能有效地穿过血脑屏障 (B. B. B.), 仅在脑的药代动力学和 SPECT 脑血流量方面存在微小差异^[3-5], 探讨这种差异存在的分子基础有其重要意义。

本文以 HM-PAO 及环化的 *d*-, *l*- CB-PAO 为模型化合物, 分别采用空间堆积模型^[1]立体角系数之和 (ΣSAF_i), 络合稳定能^[2] (E^{M}) 及配合物体系总能量^[6] (E_{T}) 的三种判断尺度, 探讨其稳定性规律, 并进行立体构象分析。发现这种向心配体的立体构型和电子结构有着明显的区别, 导致客观上有不同稳定性。本文结果可较好地解释实验事实, 对促进合理的药物设计及改进锝标记的血流示踪物均有一定的指导意义。

1 理论计算

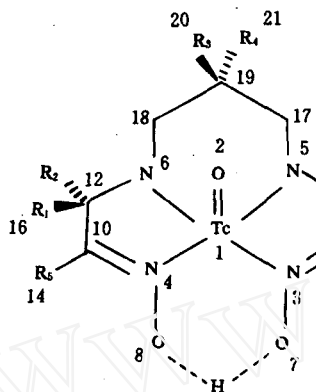
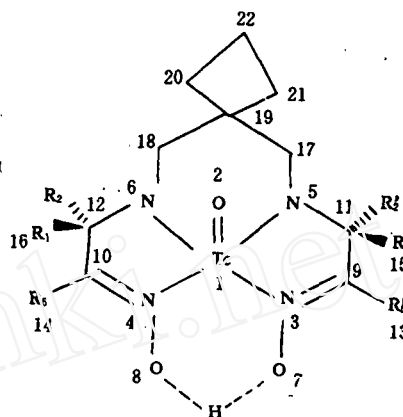
本文根据 Jurisson 等人^[7]的 X 晶体衍射结构分析数据分别采用量子化学改进的 CNDO/2

* 国家自然科学基金和国家教委博士点基金会的资助项目

收稿日期: 1991-05-29 收到修改稿日期: 1992-06-13

半经验方法^[6], 络合稳定能的物理模型^[2], 空间堆积模型^[1]方案对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO 及类似物 *d*、*l*-CB-PAO 进行了理论模拟计算。 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO 及 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*d*、*l*-CB-PAO 结构示意图示于图1、2。

程序是作者根据大连化物所提供的 CNDO/2 版本移植改编, 并分别在 m-340 及 IBM-PC 机上实现的。结构示意图上各原子编号为计算时所编的位置号码; 采用的结构参数列入表1; 结果列入表2—6。

图1 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO 结构示意图图2 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*d*、*l*-CB-PAO 结构示意图表1 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO 中 Tc 与配位原子的键长(Å)^[7]

配合物类型	配位原子				
	O ₂ ^①	N ₃	N ₄	N ₅	N ₆
<i>d</i> 、 <i>l</i> -HM-PAO	1.6825	2.0736	2.0676	1.9115	1.9106
<i>meso</i> 1-HM-PAO	1.6773	2.0824	2.0724	1.9124	1.9164
<i>meso</i> 2-HM-PAO	1.6704	2.0804	2.0794	1.9184	1.9044

① 原子下标为计算时原子位置标号。

表2 关于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO 异构体稳定性不同判断尺度结果的比较

计算结果		<i>d</i> 、 <i>l</i> -HM-PAO		<i>meso</i> 1-HM-PAO		<i>meso</i> 2-HM-PAO		<i>d</i> 、 <i>l</i> -CB-PAO
		一级效应	整体效应	一级效应	整体效应	一级效应	整体效应	整体效应
相应原子静电电荷分布 /e	Tc	1.547	0.978	1.405	0.875	1.555	1.081	1.577
	O	-0.001	-0.114	-0.017	-0.162	-0.002	-0.163	-0.469
	N ₁	-0.138	-0.236	-0.138	-0.440	-0.099	-0.241	-0.176
	N ₂	-0.181	-0.176	-0.013	-0.205	-0.199	0.301	-0.007
	N ₃	-0.129	-0.059	-0.118	-0.080	-0.120	-0.405	-0.411
配合物稳定能 /f(u)	N ₄	-0.097	-0.321	-0.120	-0.060	-0.129	-0.008	-0.200
	E_{r}^{M}	0.4222	0.4575	0.2907	0.4209	0.4273	0.6312	0.7563
CNDO/2 体系能/u	E_{r}	-68.02087	-179.44320	-67.99202	-178.5840	-68.03396	-180.3409	
堆积模型法 立体角系数和	ΣSAF_i	0.9140		0.9114		0.9147		

* $f = 1.89$

表3 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO 的 d,l 型与混合 meso 型计算结果比较

计算结果	d,l -HM-PAO		混合 meso 型 -HM-PAO	
	一级效应	整体效应	一级效应	整体效应
E_i^M	0.4222	0.4575	0.3590	0.5261
E_T	-68.02087	-179.44300	-68.01299	-179.46245
ΣSAF_i	0.9140	0.9140	0.9131	0.9131

表4 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO 的键能 (E_{AB}) 计算结果

类 型	键能 E_{A-B} 部位					
	Tc=O	Tc-N ₃	Tc-N ₄	Tc-N ₅	Tc-N ₆	$\Sigma E_{AB}/\text{u}$
d,l 型	-0.356715	-0.219921	-0.293577	-0.306959	-0.342736	-1.519208
meso 1 型	-0.370772	-0.213903	-0.353355	-0.256066	-0.314495	-1.518891
meso 2 型	-0.355052	-0.323839	-0.311400	-0.238141	-0.352619	-1.578111
C- d,l 型	-0.364304	-0.212503	-0.294140	-0.317110	-0.385802	-1.580459

表5 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO 异构体甲基部位有效电荷分布(e)

类 型	C ₁₃ (R' ₅)	C ₁₄ (R ₅)	C ₁₅ (R' ₁)	C ₁₆ (R ₁)	C ₂₁ (R ₄)	C ₂₀ (R ₃)	C ₂₂ (C)
d,l 型	-0.280	1.907	0.106	0.341	-0.261	0.303	
meso 1 型	1.519	0.811	-0.307	-0.744	-0.555	-0.234	
meso 2 型	-1.523	-0.792	-0.507	-0.226	0.936	1.082	
C- d,l 型	-0.210	1.909	0.108	-0.481	0.152	0.655	-1.051

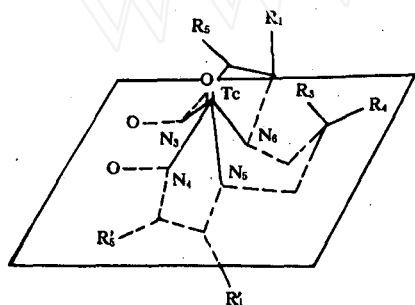
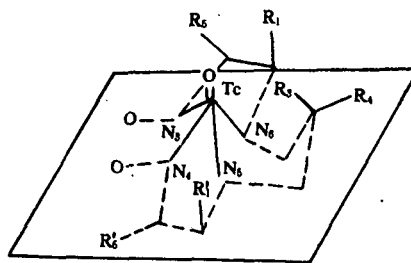
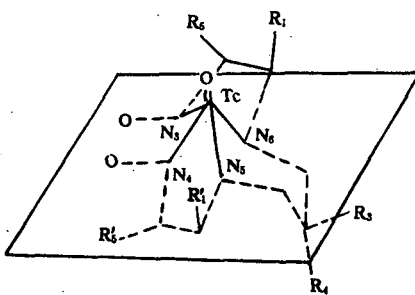
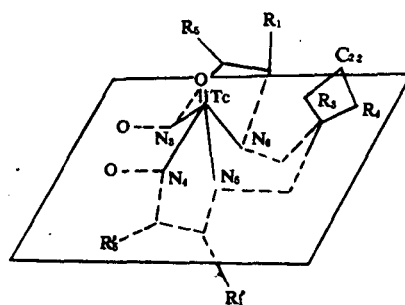
表6 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO 异构体立体构象分析

作用部位	d,l -HM-PAO	meso 1 -HM-PAO	meso 2 -HM-PAO	d,l -CB-PAO
R ₃ 与 Tc=O 的氧原子	-0.034542	0.037908	-0.176366	-0.307195
R ₃ 与 R ₁	0.103323	0.174096	-0.244532	-0.315055
R ₃ 与 R' ₁	0.032118	0.071838	-0.548574	0.07074

2 讨论

1. 尽管本文采用了 HM-PAO 的绝对构型,但表2计算出的立体角系数之和(ΣSAF_i)相差甚小,不能有效进行 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO 异构体的一级效应和整体效应的探讨,这是该法的局限性。若采用 CNDO 的体系能量 (E_T),确能较好地表征钼配合物异构体的稳定性,但当配位原子不同或取代基的原子个数不同时(如 d,l -CB-PAO),其体系能量无法进行有效地比较,也限制了该法的应用范围。为此本文采用络合稳定能的物理模型,对这类异构体进行了模拟计算,计算结果能较好的反应出中心原子(或离子)与配位体间相互作用及其各原子间的邻近效应。从表2中发现整体效应的 d,l -HM-PAO 和 meso 1 -HM-PAO 的 N₃配位原子及 meso 1 -HM-PAO 和 meso 2 -HM-PAO 的 N₄配位原子的有效负电荷均比它们各自的一级效应时少。这是 N₃(或 N₄)配位原子把各自 HOMO 轨道上的电子能移到 Tc 的空轨道上所致,必然使 Tc=O 基累积过多的负

电荷,呈现出整体效应 Tc 的有效正电荷减少(见表2),但该配合物是不能稳定存在。由于配体间相互作用,促使 $\text{Tc}=\text{O}$ 基的过多负电荷向着具有成键能力的其它配位原子反馈,即整体效应使相应配位原子,如 N_1 、 N_2 、 N_4 (或 N_3) 的负电荷都有明显增加,导致相应的 Tc 配合物稳定能(E_{st}^{M})增大,也就是说相应的体系能(E_{T})最低(即绝对值最大),才能形成宏观上的具有稳定构型的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO。计算结果表明上述三种判断尺度研究 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO 异构体的稳定性是可行的,均呈现出一致结果,其稳定性顺序是 *meso* 2-HM-PAO > *d,l*-HM-PAO > *meso* 1-HM-PAO。对于环化的 HM-PAO 类似物 *d,l*-CB-PAO,是仅把主要影响 *d,l*-HM-PAO 的 $\text{Tc}=\text{O}$ 基的有效电荷的 R_3 、 R_4 部分进行环化(见图2),促使有推电子能力的甲基相互作用减小,使 Tc 反馈出过多的负电荷向着环化部分流动,导致 C_{22} 的负电荷达 -1.051(见表5),从而 Tc 的有效正电荷增加结果使该型的配位稳定能最大为 0.7563(见表2)。即 *d,l*-CB-PAO^[8,9] 比 *meso* 2-HM-PAO、*d,l*-HM-PAO、*meso* 1-HM-PAO 更稳定。此外,将表2的络合稳定能(E_{st}^{M})与表4的配位原子的键能总和(ΣE_{AB})对比,发现二者排序是平行的,因此,也可用 ΣE_{AB} 做为度量这类配合物总键强度的标度^[10],也就是说 ΣE_{AB} 的能量绝对值越小,其相应的立体构型越不稳定。即稳定性顺序为 *d,l*-CB-PAO > *meso* 2-HM-PAO > *d,l*-HM-PAO > *meso* 1-HM-PAO。

图3 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*d,l*-HM-PAO 立体结构图图4 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*meso* 1-HM-PAO 立体结构图(即船式)图5 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*meso* 2-HM-PAO 立体结构图(即椅式)图6 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -*d,l*-CB-PAO 立体结构图

2. 为了进一步研究 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO 及环化的 *d,l*-CB-PAO 的稳定性内在规律,作者从图形的角度模拟出各自相应的空间立体构型,结果示于图3—6。发现 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO 存在 *d,l* 型、*meso* 1 型(通常称船式)和 *meso* 2 型(通常称椅式),三者的向心配体的4个 N 原子基本上处于同一平面, $\text{Tc}=\text{O}$ 基则垂直于4个 N 原子组成的平面,根据 X 晶体衍射数据推测出 $\text{Tc}=\text{O}$ 基与该平面的垂直距离, *d,l* 型为 1.7297 Å, *meso* 1 型为 1.7056 Å, *meso* 2 型为 1.7093 Å。由于这种

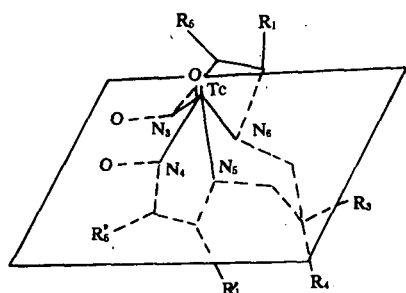


图7 预测 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ - d,l -HM-PAO 将要转换成的立体构型图

微小差异,导致三者之间一级稳定效应的区别为, $meso$ 2 型与 d,l 型相差 34.37kJ/mol , d,l 型与 $meso$ 1 型相差 75.36kJ/mol (见表2)。从 HM-PAO 异构体整体分子来看,发现 d,l 型与 $meso$ 1 型的丙基骨架的中心碳原子都指向平面上方,均较靠扰 $\text{Tc}=\text{O}$ 基,其中 d,l 型的 R_3 碳原子与 $\text{Tc}=\text{O}$ 基的氧原子间距为 $3.54\text{\AA}$,与 R_1 碳原子间距为 $4.49\text{\AA}$;而 $meso$ 1 型的 R_3 碳原子与 $\text{Tc}=\text{O}$ 基的氧原子间距为 $3.42\text{\AA}$,与 R_1 碳原子间距为 $4.48\text{\AA}$ ^[11]。因此,二者的 R_3 与 R_1 的相互排斥(或吸引)作用及 R_3 和 R_1 与 $\text{Tc}=\text{O}$ 基相互吸引(或排斥)作用导致 d,l 型、 $meso$ 1 型比 $meso$ 2 型的络合稳定能减小,处于相对

不稳定的构型。由于 d,l 型的 R_3 与 R_1 , R_3 、 R_1 与 $\text{Tc}=\text{O}$ 基的相互作用间距比 $meso$ 1 型偏大,又导致 d,l 型比 $meso$ 1 型趋于相对稳定的立体构型。从图5中可看出 $meso$ 2 型的丙基骨架中心碳原子都在4个 N 组成平面的下方,较 d,l 型和 $meso$ 1 型远离 $\text{Tc}=\text{O}$ 基, R_4 碳原子与二个肟氮原子(N_5 、 N_6)间距分别为 $4.52\text{\AA}$ 、 $4.60\text{\AA}$, R_3 与 $\text{Tc}=\text{O}$ 基、 R_3 与 R_1 相互排斥作用很小,使其络合稳定能相对增大(见表2),因而处于相对稳定构型。此外,从图3、4、5中还不难看出 $meso$ 1 和 $meso$ 2 型的两个甲基(R_1 、 R'_1)都指向4个 N 组成平面的同一方向(朝上);而 d,l 型只有 R_1 指向4个 N 组成平面的上方(朝上),又导致 $meso$ 1 型和 $meso$ 2 型比 d,l 型具有较大的相互排斥作用,应均趋向相对不稳定的构型。但由于 R_3 碳原子具有不同的取向,促使 R_3 、 R_1 (或 R'_1)以及 $\text{Tc}=\text{O}$ 基的氧原子相互之间作用能发生明显的变化,使其相应的络合稳定能(或体系能)升高或降低。表5列出了三者构象分析的结果,发现无论从 R_3 与 $\text{Tc}=\text{O}$ 氧原子之间,还是从 R_3 与 R_1 (或 R'_1)之间库仑相互作用看,都表明 $meso$ 2 型呈现出具有较大吸引力,而 $meso$ 1 型呈现出较大的排斥力; d,l 型的库仑相互作用值比 $meso$ 1 型小,比 $meso$ 2 型大,这与它们各自的络合稳定能(E^{M}),或体系总能量(E_{T})的稳定顺序相左。作者认为由于 R_3 、 R_1 、 R'_1 及 $\text{Tc}=\text{O}$ 基氧原子间排斥力的存在,是推动 $meso$ 1 型向 $meso$ 2 型转化的动力因素。而表5中列出的 d,l 型的 R_3 与 $\text{Tc}=\text{O}$ 基的氧原子 R_1 、 R'_1 的库仑相互作用,既有吸引作用又有排斥作用,但其总的排斥作用偏大,也可以推动 d,l 型向着更稳定的构型转化,这与实验事实相一致^[12]。从图3中很容易推测 d,l 型的丙基中心碳原子必然朝着体系能量(E_{T})最低,或络合稳定能(E^{M})最大的方向转化,即由原来丙基中心碳原子指向4个 N 组成的平面上方(朝上),转化成指向4个 N 组成平面的下方(朝下),其构型类似于 $meso$ 2,但在不外加干扰条件下, d,l 型的 R'_1 甲基永远不会转化成指向4个 N 组成平面的上方(朝上),使其体系能量升高,也就是说 d,l 型决不会转化成与 $meso$ 2 型完全一致的构型。如果上述推测正确的话,作者认为可能有一种类似 $meso$ 2 主体构型存在(见图7)。只是限于目前实验条件未能把 $meso$ 2 型与之分开。有关上述立体构型转化的理论有待深入研究。

3. 文献[12]报道 d,l -HM-PAO 异构体不稳定, $meso$ (混合)型稳定的实验事实。若把表2计算结果作同样处理得到表3,发现 d,l 型比 $meso$ (混合)型的整体效应体系能小 51.12kJ/mol ,相应的络合稳定能 d,l 型比 $meso$ (混合)型小 $0.06855f(u)$,也可说明前者比后者不稳定,再现了文献[12]的实验事实。若从表3的一级效应看,似乎 $meso$ (混合)型比 d,l 型更不稳定,二者体系能量相差 20.68kJ/mol ,其络合稳定能也相差 $0.0632f(u)$,有趣的是与堆积模型立体角系数之和($\sum \text{SAF}_i$)相一致。这是由于我们的一级效应是在考虑配位原子间的临近效应后的空间构型,

当 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO 异构体平均处理络合稳定能及体系能量足以把其整体效应的体系能量近似于50.24kJ/mol,及0.06855 f(u)的络合稳定能给掩盖;造成*d,l*-HM-PAO 比*meso* (混合)-HM-PAO 稳定的假象,而采用堆积模型的结果是由于该法仅考虑了Tc 周围配位原子或近邻原子次级的堆积程度,但远不能准确讨论象HM-PAO 异构体稳定性。

4. 综上所述,采用络合稳定能(E^{M})的理论模型研究锝标记放射性药物结构稳定性是较为理想方法。尤其对深入研究该类药物异构体稳定性的设计与合成均有指导意义。

参 考 文 献

- 1 魏 毅,刘伯里. 锝化学研究 I. 锝化合物的结构稳定性规律. 核化学与放射化学,1988,10(2):65.
- 2 刘伯里,孟昭兴. 锝化学研究 V. 用CNDO/2法研究锝配合物的稳定性规律. 核化学与放射化学,1992,14(3):136.
- 3 Sharp P F, Smith F W, Gemmell H G, et al. Technetium-99m HM-PAO Stereoisomers as Potential Agents for Imaging Regional Cerebral Blood Flow. J Nucl Med, 1986, 27(2):171.
- 4 Reichmann K, Biersack H J, Basso L, et al. Nuklearmedizin, 1986, 25:134.
- 5 Neirinckx R D, Canning L R, Piper I M, et al. J Nucl Med, 1987, 28:191.
- 6 王志忠,李向东. 半经验分子轨道理论与实践. 北京:科学出版社,1981.
- 7 Jurisson S, Schlemper E O, Troutner D E, et al. Synthesis, Characterization, and X-ray Structural Determinations of Tc (V)-Oxo-Tetradentate Amino Oxime Complexes. Inorg Chem, 1986, 25(4):543.
- 8 Colombo F, Lunghi F, Deleide G, et al. J Nucl Med Allied Sci, 1989, 33(1).
- 9 Messa C, Zito F, Rossetti C, et al. J Nucl Med Allied Sci, 1989, 33(2).
- 10 孟昭兴,李太华,刘伯里,等. 过渡金属离子催化碘标记邻碘马尿酸的交换理论研究. 核化学与放射化学,1989,11(2):108.
- 11 Willson G Flon, Mark A Green. Comparison of the isomers of Tc-HMPAO. Purdue University. 1987.
- 12 Scheffel U, Howard W, Wagner H N, et al. Comparison of Technetium-99m Aminoalkyl Diaminodithiol Analogs as Potential Brain Blood Flow Imaging Agents. J Nucl Med, 1988, 29(1):73.

STABILITY OF ISOMERS OF $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO BASED ON CNDO/2 METHOD

MENG ZHAOXING LIU BOLI

(Department of Chemistry, Beijing Normal University, 100875)

ABSTRACT

Formation energy, total energy of system and net charge of isomers of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HM-PAO have been calculated by CNDO/2 method. The computed results indicate that the order of stability is *meso* 2-HM-PAO > *d,l*-HM-PAO > *meso* 1-HM-PAO. After cyclation of *d,l*-HM-PAO, the calculated results show that stability of *d,l*-CB-PAO is increased rapidly. This study reveals structural features that may be employed to account for disparate pharmacokinetics of the *meso* and *d,l*-HM-PAO $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -radiopharmaceuticals.

Key words Stability of isomers $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HMPAO Structural configuration Formation energy