

文章编号: 0253-9950(2006)01-0043-06

# 含生物素的双功能螯合剂合成 及 $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 标记

胡 骥<sup>1</sup>, Stefan Munderwiler<sup>2</sup>, Roger Alberto<sup>2</sup>

1. 中国原子能科学研究院 同位素研究所, 北京 102413;

2. Institute of Inorganic Chemistry, University of Zurich, CH-8057 Zurich, Switzerland

**摘要:** 设计合成了一种新的用于生物素偶联的双功能螯合剂  $N\text{-}\alpha\text{-(2-皮考基)}\text{-}N\text{-}\epsilon\text{-D-生物素基-L-赖氨酸甲酯}$  (PLB), 并完成其  $\text{Re}(\text{CO})_3\text{-PLB}$  配合物的合成及化学结构的表征。 $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  的标记条件研究表明, PLB 配体浓度在  $10\text{ }\mu\text{mol/L}$  以上, pH 在正常生理值 7.4 左右, 于  $95\text{ }^\circ\text{C}$  加热 30 min, 标记物的放化纯度大于 95%, 比活度达  $37\sim 55.5\text{ TBq/mmol}$ 。

**关键词:** 锝; 铼; 羰基化合物; 双功能螯合剂; 生物素衍生物

**中图分类号:** R817.9 **文献标识码:** A

## Bifunctional Chelate for Radiolabeling of Biotin With $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$

HU Ji<sup>1</sup>, Stefan Munderwiler<sup>2</sup>, Roger Alberto<sup>2</sup>

1. Isotope Department, China Institute of Atomic Energy, Beijing 102413, China;

2. Institute of Inorganic Chemistry, University of Zurich, CH-8057 Zurich, Switzerland

**Abstract:** A novel tridentate ligand for  $\text{Re} / [\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  core, coupled with biotin, is designed and synthesized. Radiolabeling of PLB ligand (PLB =  $N\text{-}\alpha\text{-(2-picolyl)}\text{-}N\text{-}\epsilon\text{-biotinyl-L-lysine methyl ester}$ ) with  $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  precursor is carefully investigated, and more than 95% of yield is achieved under optimized condition.

**Key words:** technetium; rhenium; tricarbonyl complex; bifunctional chelating agent; biotin derivative

由于 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 核素具有优良的核物理化学性质, 并且可通过发生器制备, 价廉易得, 因此,  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$  标记药物在核医学的临床应用中占有主导地位<sup>[1]</sup>。1998 年, Alberto 等<sup>[2]</sup> 首次报道了在还原剂的作用下, 由常压 CO 气体直接与 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$  的生理盐水反应, 制备出稳定的有机金属配合物 $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-(CO)}_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ , 为新的 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$  标记药物的设计

合成开辟了新的途径。 $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  核中具有 3 个易于被取代的  $\text{H}_2\text{O}$  配位分子, 可以与含有一 $\text{NH}_2$ , 一 $\text{COOH}$ , 一 $\text{N}\equiv\text{C}$ , 硫醚和膦等基团的单齿或多齿配体反应, 形成稳定且具有高比活度的配合物。近年来, 国内外关于 $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{-(CO)}_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  核的配位化学及其各种标记生物活性分子(如多肽和单克隆抗体等)的研究十分

收稿日期: 2005-09-20; 修订日期: 2005-12-23

作者简介: 胡 骥(1966—), 男, 安徽休宁人, 博士, 研究员, 核技术与应用专业。

活跃<sup>[3-6]</sup>。

在对肿瘤等疾病的放射性诊断和治疗应用方面,利用生物素-亲和素系统(Biotin-Avidin System, BAS)的靶向预定位作用和生物放大效应,可以提高核素成像的质量和增加病灶部位的辐射剂量<sup>[7,8]</sup>。本文拟以生物素为生物分子模型,设计合成一种新的 $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 双功能螯合剂 *N*- $\alpha$ -(皮考基)-*N*- $\epsilon$ -*D*-生物素基-*L*-赖氨酸甲酯(PLB)。在赖氨酸的  $\alpha$  位  $\text{NH}_2$  基上引入吡啶环,用于 $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3]^+$ 的标记,而生物素分子则通过酰胺键与  $\epsilon$  位  $\text{NH}_2$  基偶联,合成出  $\text{Re}(\text{CO})_3\text{-PLB}$  配合物,并对其化学结构进行表征,以探讨 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 在标记溶液中(示踪量水平)的化学行为,旨在拓展 $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 核在放射性药物方面的研究与应用。

## 1 实验部分

### 1.1 试剂和仪器

*N*- $\epsilon$ -CBZ-*L*-赖氨酸甲酯(CBZ = 苄氧羰基),瑞士 BACHEM 公司产品,纯度 $>98\%$ ;5% C-Pd 粉末,美国 Aldrich 公司产品;吡啶-2-醛,NaBH<sub>4</sub>,*D*-生物素,*N,N'*-二环己基碳二亚胺和 *N*-羟基琥珀酰亚胺均为分析纯,瑞士 Fluka 公司产品;Na $[\text{}^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4]$ 洗脱液由 $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 发生器淋洗得

到, $^{99}\text{Mo}/^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ 发生器,荷兰 Mallinckrodt 公司产品; $(\text{NEt}_4)_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ 化合物按文献<sup>[9]</sup>方法合成。

HPLC 分析系统:Merck-Hitachi L-7000 system(连接有 UV 检测器和 EG & G Berthold LB 508 放射性检测器),色谱柱为 C-18ec 反相柱, $\phi 3\text{ mm}\times 250\text{ mm}$ ,5  $\mu\text{m}$ ;HPLC 半制备分离系统:LDC analytical system,色谱柱为德国 Merck LiChroSpher C-18 反相柱, $\phi 10\text{ mm}\times 250\text{ mm}$ ,5  $\mu\text{m}$ 。M-8000 型质谱仪,Merck-Hitachi 公司产品。Gemini-2000 型核磁共振谱仪(300 MHz),美国 Varian 公司产品。BX II 型红外光谱仪,美国 Perkin-Elmer 公司产品。

### 1.2 实验方法

HPLC 洗脱梯度(溶液 A:含 0.1% 三氟乙酸(TFA)的水;溶液 B:含 0.1% TFA 的甲醇)。方法 1:30 min,100% $\rightarrow$ 0% A,流速 0.5 mL/min。方法 2:0—3 min,100% A;3.1—9 min,75% A;9.1 min,66% A;9.1—20 min,66% $\rightarrow$ 0% A;20—25 min,0% A,流速 0.5 mL/min。

### 1.3 配体的合成

配体 PLB 的合成路线示于图 1,反应产物由薄层色谱(TLC)法和 HPLC 法监控。

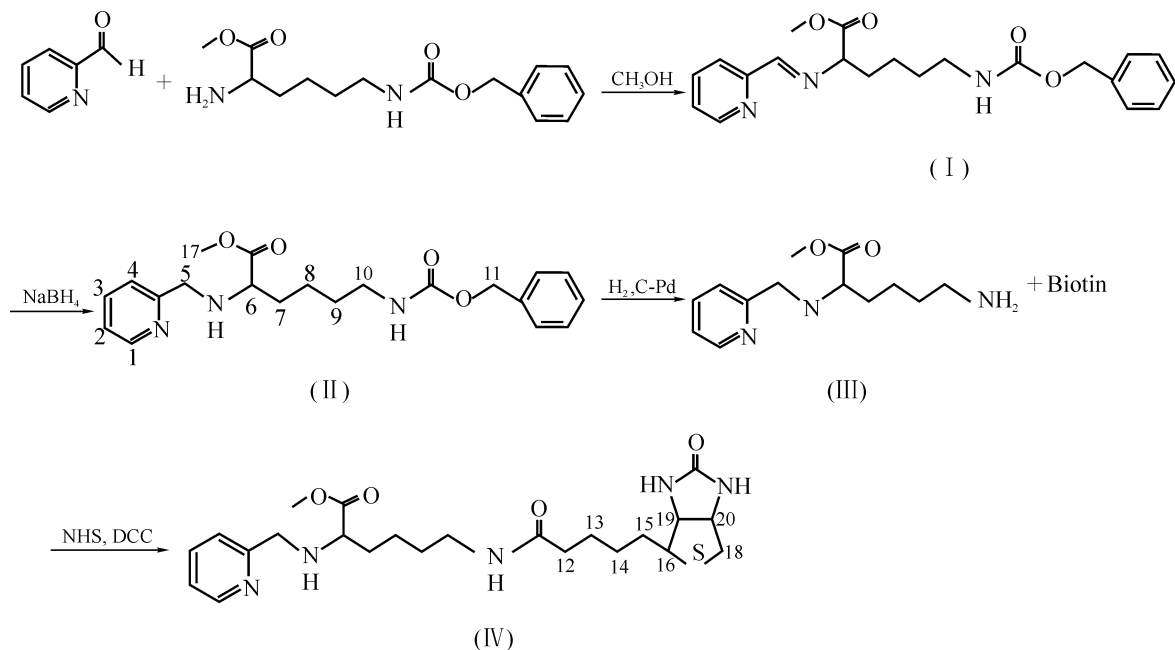


图 1 *N*- $\alpha$ -(2-皮考基)-*N*- $\epsilon$ -*D*-生物素基-*L*-赖氨酸甲酯的合成

Fig. 1 Synthesis of *N*- $\alpha$ -(2-picolyl)-*N*- $\epsilon$ -*D*-biotinyl-*L*-lysine methyl ester

**1.3.1  $N$ - $\alpha$ -(2-皮考基)- $N$ - $\epsilon$ -CBZ- $L$ -赖氨酸甲酯(Ⅱ)的合成** 将 0.28 mL (2.93 mmol) 吡啶-2-醛和 1.0 g (3.02 mmol)  $N$ - $\epsilon$ -CBZ- $L$ -赖氨酸甲酯溶解于 40 mL 甲醇中,加入 0.8 mL 三乙氨(5.5 mmol)。在  $\text{N}_2$  气保护下搅拌,室温反应过夜。薄层色谱(TLC)分析表明,反应几乎完全,得到席夫碱(Ⅰ)(硅胶薄层  $\text{GF}_{254}$ ,  $V(\text{CH}_2\text{Cl}_2) : V(\text{MeOH}) = 100 : 10$ ,  $R_f \approx 0.52$ )。再加入 0.2 g  $\text{NaBH}_4$  (5.29 mmol) 粉末,继续搅拌反应 30 min,旋蒸去溶剂,滴加 10 mL 10% 的  $\text{NaHCO}_3$  溶液,用 20 mL 乙醚萃取 4 次。醚层用饱和  $\text{NaCl}$  溶液洗涤,无水  $\text{MgSO}_4$  干燥,再次旋蒸去溶剂得淡黄色油状物 1.14 g。粗品经硅胶柱纯化(Silica gel 60,  $V(\text{CH}_2\text{Cl}_2) : V(\text{MeOH}) = 100 : 5$ ) 得化合物(Ⅱ) 1.10 g,产率 98%。 $^1\text{H}$  NMR 分析结果(溶剂  $\text{CDCl}_3$ , 内标 TMS,  $\delta$ , 与图 1 中 H 位置的标注相同,下同): H-1, 8.56 (1H,  $^3J = 5.1$  Hz, b); H-3 + H-4, 7.67 (2H, m); H-2 + H-Phe, 7.41~7.18 (6H, m); H-11, 5.10 (2H, m); H-5, 4.02 (2H, b)。ESI-MS 质谱分析结果( $m/z$ , R. Int.) 为: 385.87 (100)  $[\text{M}^+]$ 。

**1.3.2  $N$ - $\alpha$ -(2-皮考基)- $N$ - $\epsilon$ - $D$ -生物素基- $L$ -赖氨酸甲酯(Ⅳ)的合成** 将 40 mg 5% C-Pd 粉末加入到 20 mL 甲醇中,缓缓通入  $\text{H}_2$  气,激烈搅拌 30~60 min,滴加 192.9 mg (0.5 mmol) 化合物(Ⅱ)的甲醇溶液。室温反应 2 h,直到 TLC 检测显示反应已完全(硅胶薄层  $\text{GF}_{254}$ ,  $V(\text{CH}_2\text{Cl}_2) : V(\text{MeOH}) = 5 : 0.5$ ,  $R_f \approx 0.25 \sim 0.3$ )。滤除 C-Pd 粉末,并用 4 mL 甲醇洗涤 3 次。减压浓缩得化合物(Ⅲ)粗品 136 mg,未经纯化直接用于下步反应。

将 122 mg (0.5 mmol)  $D$ -生物素溶于 5 mL DMF 中,加入 108 mg (0.53 mmol)  $N, N'$ -二环己基碳二亚胺和 108 mg (0.53 mmol)  $N$ -羟基琥珀酰亚胺。反应混合物在  $\text{N}_2$  气保护下,室温下反应过夜。然后,转移到化合物(Ⅲ)中,继续搅拌反应 3 h 后, TLC(硅胶薄层  $\text{GF}_{254}$ ,  $V(\text{CH}_2\text{Cl}_2) : V(\text{MeOH}) = 5 : 1$ ,  $R_f \approx 0.4$ ) 和 HPLC(方法 1) 分析显示上述反应基本完全。滤去沉淀并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗涤,旋蒸去  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  和 DMF 溶剂后,经硅胶柱纯化(Silica gel 60,  $V(\text{CH}_2\text{Cl}_2) : V(\text{MeOH}) = 10 : 1$ ), 得化合物(Ⅳ) 126 mg, 产率 52.8%。 $^1\text{H}$  NMR 分析结果(溶剂  $\text{CDCl}_3$ , 内标 TMS,  $\delta$ ) 为: H-1, 8.46 (1H,  $^3J = 4.5$  Hz, b); H-

3, 7.80 (1H,  $^3J = 7.8$  Hz, t); H-4, 7.49 (1H,  $^3J = 7.8$  Hz, b); H-2, 7.30 (1H,  $^3J = 5.4$  Hz, t); H-19, 4.73 (1H,  $^3J = 2.7$  Hz, q); H-18, 4.28 (1H,  $^3J = 3.3$  Hz, q); H-11, 2.18 (2H,  $^3J = 7.2$  Hz, t)。ESI-MS 质谱分析结果( $m/z$ , R. Int.) 为: 478.27 (100)  $[\text{M} + \text{H}^+]$ 。

#### 1.4 $\text{Re}(\text{CO})_3$ -PLB 配合物(Ⅴ)的制备

将 48 mg (0.10 mmol) 化合物(Ⅳ) 溶解于 4 mL 乙醇和水的混合溶液中( $V(\text{EtOH}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1 : 1$ ), 滴加 55  $\mu\text{L}$  (0.11 mmol)  $\text{NaOH}$  溶液。在  $\text{N}_2$  气保护下, 室温搅拌反应 20 h。减压蒸除溶剂后, 得到去保护的皂化产物。

取  $(\text{Et}_4\text{N})_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$  90 mg (0.117 mmol) 溶解于 6 mL 甲醇和水混合溶液中( $V(\text{MeOH}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 1 : 1$ ), 将之转移到上述反应瓶中, 用 2 mol/L  $\text{HCl}$  调节 pH 至 8.0, 在  $\text{N}_2$  保护下, 50  $^\circ\text{C}$  加热搅拌反应 2 h。反应混合溶液用 4 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取 3 次。蒸干溶剂后, 经半制备 HPLC 分离纯化后, 冷冻干燥, 得白色粉末(Ⅴ) 55.7 mg, 产率 76%。IR 光谱分析结果( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) 为: 3 435, 2 023, 1 904, 1 684, 1 400, 1 206, 1 134;  $^1\text{H}$  NMR 分析结果(溶剂  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 内标 TMS,  $\delta$ ): H-1, 8.83 (1H,  $^3J = 5.1$  Hz, b); H-3, 8.06 (1H,  $^3J = 7.8$  Hz, t); H-4, 7.72 (1H,  $^3J = 7.8$  Hz, b); H-2, 7.51 (1H, t); H-18, 4.28 (1H,  $^3J = 6.3$  Hz, t); H-11, 2.23 (2H,  $^3J = 7.2$  Hz, t)。ESI-MS 质谱分析结果( $m/z$ , R. Int.) 为: 728.00 (100)  $[\text{M} + \text{Na}^+ - \text{CO}]$ 。

#### 1.5 $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3]^+$ 的放射性标记

**1.5.1  $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  中间体的制备** 按文献[10]方法, 取 1.0 mL 新鲜淋洗  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4^-$  洗脱液(3.70~5.55 GBq) 加到硼烷碳酸盐药盒中(含  $\text{K}_2\text{CO}_2\text{BH}_4$  4.0 mg, 酒石酸钠 7.0 mg, 硼砂 7.0 mg), 溶解, 混匀, 于 95  $^\circ\text{C}$  加热 20 min。冷却至室温, 用 1 mol/L  $\text{HCl}$  调节 pH 至中性, 备用。

**1.5.2  $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3]^+$  标记物的制备** 配制并移取 1.0 mL 不同浓度的配体溶液置于 10 mL 的青霉素瓶中, 加入 0.1 mL 上述新制备  $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  中间体溶液, 再用 0.1 mol/L 磷酸盐或碳酸盐缓冲溶液调节至不同的 pH 值。 $\text{N}_2$  气保护下, 于 95  $^\circ\text{C}$  加热 30 min, 冷却至室温即得。

**1.5.3 放化纯分析**  $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  中间体和  $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3]^+$  标记物的放射化学纯度皆采用方法 2 的 HPLC 分析。

## 2 结果和讨论

### 2.1 配体的有机合成

实验中曾用 *N*-ε-CBZ-*L*-赖氨酸甲酯与 2-氯甲基吡啶在碱性条件下经烷基化反应合成化合物(II),但此步反应困难,可能与反应物间的空间位阻较大有关。本工作采用氨醛缩合反应和 NaBH<sub>4</sub> 还原反应两步法,产率高(几乎定量)且简单易行。接着采用催化 H<sub>2</sub>(C-Pd)法,脱去 ε 氨基上的苄氧羰基(CBZ)保护基后,再经 NHS / DCC 活性酯法合成出生物素的偶联物。*N*-α-(2-皮考基)-*N*-ε-*D*-生物素基-*L*-赖氨酸甲酯及中间体的结构通过<sup>1</sup>H NMR 核磁谱和 ESI-MS 质谱分析得到确证。

### 2.2 Re(CO)<sub>3</sub>-PLB 配合物的制备

[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 配合物的制备路线示于图 2。其结构经<sup>1</sup>H NMR 核磁谱和 ESI-MS 质谱分析确

证。IR 光谱显示有 σ(C≡O) 2 023, 1 904 cm<sup>-1</sup> 和 σ(C=O) 1 684 cm<sup>-1</sup> 强 CO 的伸缩振动吸收峰,这是 *fac*-[Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 配合物具有的典型特征。在碱性条件下,配体(IV)与 (Et<sub>4</sub>N)<sub>2</sub>[ReBr<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sup>-</sup> 中 3 个 Br<sup>-</sup> 进行配体交换反应,形成 6 配位八面体配合物。配体中参与配位的由吡啶环上的 N、赖氨酸上的 N 和羧基 O 三齿构成。在 [Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 配合物的制备中,*N*-α-(2-皮考基)-*N*-ε-*D*-生物素基-*L*-赖氨酸甲酯的羧基保护基可以预先通过 NaOH 碱性水解除除。然而,实验发现配体上的甲酯基亦可在配体交换反应的同时自行快速脱除,表明 (Et<sub>4</sub>N)<sub>2</sub>[ReBr<sub>3</sub>(CO)<sub>3</sub>]<sup>-</sup> 具有裂解酯基的作用。另外,HPLC 分析显示,配合反应溶液中存在两个异构体,且可相互转化。随着反应的进行,峰 A 渐渐转化为化学热力学性质更稳定的峰 B (峰 A 的产额约为 7.6%)。异构体的产生可能与 *L*-赖氨酸上存在的手性中心有关。

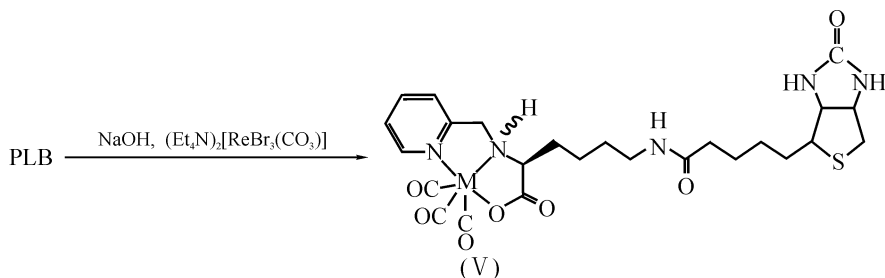


图 2 Re/ <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>(CO)<sub>3</sub>-PLB 配合物的制备

Fig. 2 Preparation of Re / <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>(CO)<sub>3</sub>-PLB

M=Re, <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>

### 2.3 [<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 的放射性标记

**2.3.1 [<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 中间体** 按文献[10]制得 [<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 中间体的放化纯皆大于 95%,且有很好的重复性和稳定性。

**2.3.2 [<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 标记物的影响因素** 对 [<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 标记物的标记条件进行系统的研究,结果示于图 3、4 和 5。从图 3 可看出,在 0.1 mol/L, pH=7.4 的磷酸盐缓冲溶液中,95℃ 加热 60 min 时不同配体浓度的标记溶液中各放射性组分的分布情况。除标记物(*t*<sub>R</sub>=20.80 min)外,放射性杂质主要是未反应完全的中间体 [<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (*t*<sub>R</sub>=6.27 min),还有少量 <sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>O<sub>4</sub><sup>-</sup> (*t*<sub>R</sub>=3.95 min) (图 6)。在标记过程中(示踪量水平),配体 PLB 也发生去甲基保护,与 [<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>(CO)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 形成单一标记物,这与 [Re(CO)<sub>3</sub>]<sup>+</sup> 配合物的反应情况基本一致。

从图 4 看出,在 0.1 mol/L, pH=7.4 的磷酸盐缓冲溶液中,95℃ 加热,配体浓度在 10 μmol/L 以上,反应约 15 min,标记物的放化纯大于 90%,适当延长反应时间,如 30 min,可以得到更高的放化纯。而配体浓度在 1 μmol/L 以下时,加热至 60 min,标记物的放化纯仍低于 80%。

图 5 表明,在不同 pH 值的磷酸盐或碳酸盐缓冲溶液中,配体浓度为 10 μmol/L,95℃ 加热, pH 值大于 7.0 条件下,标记反应快,30 min 后放化纯度大于 95%;而 pH 值为 6.4 时,则需延长加热时间到 60 min 后,放化纯度才可达到同等值。

因此,优化的标记条件为配体浓度在 10 μmol/L 以上,在正常生理 pH=7.4 附近,于 95℃ 加热 30 min,标记物的放化纯度大于 95%,比活度达 37~55.5 TBq/mmol。

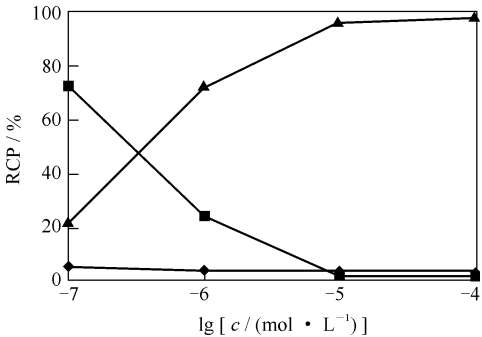


图 3 配体浓度对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-PLB}$  放化纯的影响  
Fig. 3 Effect of ligand concentration on radiochemical purity of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-PLB}$

▲—— $\text{Tc}(\text{CO})_3\text{-PLB}$ , ■—— $\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3$ ,  
◆—— $\text{TcO}_4^-$

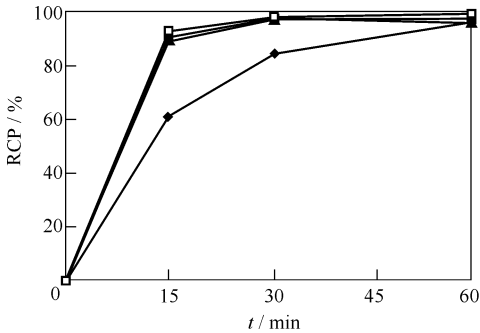


图 5 pH 值和加热时间对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-PLB}$  放化纯的影响  
Fig. 5 Effect of pH and heating time on radiochemical purity of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-PLB}$

pH: ◆——6.0, ◇——7.0, ▲——7.4,  
■——8.0, \*——9.0, □——10.0

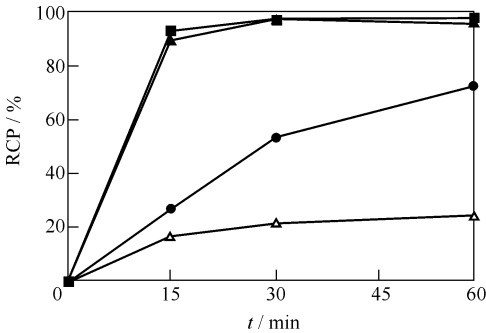


图 4 加热时间和配体浓度对 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-PLB}$  放化纯的影响  
Fig. 4 Effect of heating time and ligand concentration on radiochemical purity of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-PLB}$

c: △——0.1  $\mu\text{mol/L}$ , ●——1  $\mu\text{mol/L}$ ,  
▲——10  $\mu\text{mol/L}$ , ■——100  $\mu\text{mol/L}$

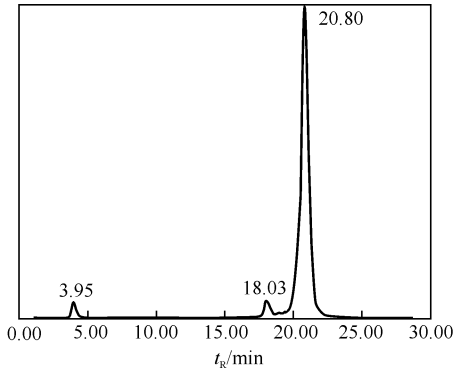


图 6  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-PLB}$  的 HPLC 色谱图  
Fig. 6 Chromatogram of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3\text{-PLB}$

3 结 论

本文设计的双功能整合剂,化学合成方便, $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 的标记用量小(配体量 $\approx 10\ \mu\text{mol/L}$ ),可以获得非常高的放化纯(大于95%)和比活度(37~55.5 TBq/mmol)。适用于生物素及其他生物活性分子的偶联与标记。另外,进行 $^{186/188}\text{Re}$ 标记后,可望用于肿瘤等治疗。 $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3]^+$ 标记物与亲和素(或链霉亲和素)的体外结合实验及其在生物体内的预定位方面的应用工作待下一步开展。

参考文献:

[1] Arano Y. Recent Advances in  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$  Radiopharmaceuticals [J]. Ann Nucl Med, 2002, 16: 79-93.  
[2] Alberto R, Schibli R, Egli A. A Novel Organometallic Aqua Complex of Technetium for the Labeling of Biomolecules: Synthesis of  $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  From  $[^{99}\text{Tc}^{\text{m}}\text{O}_4]^-$  in Aqueous Solution and Its Reaction With a Bifunctional Ligand [J]. J Am Chem Soc, 1998, 120(31): 7 987-7 989.  
[3] Schibli R, Schubiger P A. Current Use and Future Potential of Organometallic Radiopharmaceuticals [J]. Eur J Nucl Med, 2002, 29: 1 529-1 542.

- [4] Schibli R, La Bella R, Alberto R, et al. Influence of the Denticity of Ligand Systems on the *in vitro* and *in vivo* Behavior of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{I})$ -Tricarbonyl Complexes: A Hint for the Future Functionalization of Biomolecules [J]. Bioconjugate Chem, 2000, 11: 345-351.
- [5] 张小波, 朱 霖, 赵学颖, 等.  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$  标记的新双功能联接剂的研究 [J]. 核化学与放射化学, 2004, 26: 11-17.
- [6] 张现忠, 王学斌, 温海涛. 一种新的潜在心肌显像剂  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{CO})_3(\text{TBI})_3]^+$  的制备及其生物分布研究 [J]. 高等学校化学学报, 2003, 24: 21-24.
- [7] Knox S J, Goris M L, Tempero M, et al. Phase II Trial of Yttrium-90-DOTA-Biotin Pretargeted by NR-LU-10 Antibody/Streptavidin in Patients With Metastatic Colon Cancer [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6: 406-414.
- [8] Breitz H B, Weiden P L, Beaumier P L. Clinical Optimization of Pretargeted Radioimmunotherapy With Antibody-Streptavidin Conjugate and Y-90-DOTA-Biotin [J]. J Nucl Med, 2000, 41: 131-140.
- [9] Alberto R, Schibli R, Schubiger P A, et al. A Reaction With the Technetium and Rhenium Carbonyl Complexes  $(\text{NEt}_4)_2[\text{MX}_3(\text{CO})_3]$ . Synthesis and Structure of  $[\text{Tc}(\text{CN}^-\text{tBu})_3(\text{CO})_3](\text{NO}_3)$  and  $(\text{NEt}_4)[\text{Tc}_2(\mu\text{-SCH}_2\text{CH}_2\text{OH})_3(\text{CO})_6]$  [J]. Polyhedron, 1996, 15: 1 079-1 089.
- [10] Alberto R, Ortner K, Wheatley N, et al. Synthesis and Properties of Boranocarbonate: A Convenient in Situ CO Source for the Aqueous Preparation of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$  [J]. J Am Chem Soc, 2001, 123: 3 135-3 136.

## 征文通知

### 关于召开首届全国核化学与放射化学青年学术研讨会的征文通知

随着我国核事业的发展,从事核化学研究的科技队伍不断壮大,随之而来的是青年科技队伍建设和科技骨干的培养。在 2005 年 4 月珠海会议上,许多老专家和青年科技骨干提议,希望今后能够专门召开我国从事核化学和放射化学研究的青年学术研讨会。经中国核学会核化学与放射化学分会常务理事、秘书长联席会议研究决定,定于 2006 年 10 月在广西北海召开“首届全国核化学与放射化学青年学术研讨会”。欢迎广大青年科技骨干(45 周岁以下)踊跃投稿和参加会议。

本次会议期间,将召开核化学与放射化学分会委员会和《核化学与放射化学》期刊的编委会。望分会委员、期刊编辑能届时参加。

征文内容:(1)核燃料化学(包括镧系及铜系元素化学);(2)核化学与放射化学;(3)放射分析化学与仪器分析;(4)分离技术与示踪原子应用;(5)核药物化学与标记化合物;(6)环境放射化学;(7)放射性三废处理与处置技术;(8)其它相关核基础研究。

征文要求:应征论文必须用 Word 软件编辑,A4 纸打印,格式详见会议通知,共约 1000~1500 字(包括图表)。征文截止日期:2006 年 7 月。

会务组联系人:杨 磊,陈春雪

地址:北京 275-26 信箱,邮编:102413

电话:(010)69358114,69358066; 传真(010)69358564

E-mail:[rcd311@iris.ciae.ac.cn](mailto:rcd311@iris.ciae.ac.cn)