

### 2.1.1.2 Discussió dels resultats

Les condicions emprades en aquestes reaccions, tal com s'ha comentat amb anterioritat, han estat molt similars a les usades habitualment en la preparació de radiofàrmacs de tecneci(V) amb lligands fosfina<sup>147</sup>. En aquestes condicions, la quantitat de tecneci utilitzada ha estat de l'ordre de  $3 \cdot 10^{-8}$  mmol. Això representa una relació aproximada lligand/metall de  $2 \cdot 10^4$ , ja que la quantitat de lligand ha estat de  $6 \cdot 10^{-4}$  mmol aproximadament (entre 0.3 i 0.6 mg, depenent del lligand). Estructuralment cal tenir present que la majoria de lligands descrits a la bibliografia en radiocompostos de tecneci(V) són difosfines que actuen com a quelats. La formació d'aquest tipus de compostos no és possible amb els lligands **10**, **11** i **12**, ja que són monofosfines, amb les quals pensaríem en la formació d'un dioxocomplex amb 4 lligands coordinats. Cal considerar però la possibilitat de formació de quelats mitjançant el fòsfor i un oxigen de la cadena polièter o del grup sulfonat, tot i que en les condicions de reacció emprades això sembla poc probable.

Les característiques químiques del  $\text{TcO}_4^-$  en front de reductors i agents complexants ens indueixen a pensar en tres grans possibilitats per les reaccions entre els lligands ambifílics i el  $\text{TcO}_4^-$ :

- Formació de complexos de tecneci.
- Reducció del pertecnetat per donar diòxid de tecneci.
- Absència de reacció entre els lligands i el pertecnetat.

El comportament d'aquests hipotètics productes en les plaques de cromatografia sílica-gel i C-18 serien:

- Possibles complexos amb els lligands fosfina: no es coneix a priori el seu comportament, però s'han fet proves amb els lligands **10**, **11** i **12** i suposem que els resultats obtinguts poden servir de guia per la interpretació dels resultats amb complexos de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . En les plaques C-18, i amb els dissolvents emprats, els lligands queden poc retinguts. En canvi en les plaques de sílica sí que queden força retinguts. Això està d'acord amb el caràcter iònic dels lligands.
- Pertecnetat ( $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ ): s'ha observat experimentalment que aquest compost sempre va al front del dissolvent, tant en les plaques de sílica com en les C-18.
- Òxid de tecneci(IV) ( $^{99\text{m}}\text{TcO}_2$ ): també s'ha observat experimentalment que aquest òxid en ambdues plaques no corre i resta a l'inici de la placa.

El comportament dels mateixos compostos en cromatografia Sep-Pak<sup>®</sup> C-18:

- Possibles complexos amb els lligands: no coneixem el seu comportament però probablement aquests compostos s'haurien d'eluir amb la fase aquosa i/o metanòlica.
- Pertecnetat ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ): és eluït amb la fase aquosa.
- Òxid de tecneci(IV) ( $^{99m}\text{TcO}_2$ ): queda retingut (residu) al cap de la columna, encara que, si la mida de partícula es força reduïda, no es pot descartar que una petita part del producte pugui travessar el cartutx Sep-Pak<sup>®</sup>.

Tal com s'ha mencionat anteriorment, en aquesta reacció podríem pensar a priori en dos casos límits que no conduirien a la formació de radiocompostos de tecneci:

- 1.- El primer seria que no hi hagués complexació i per tant el  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  restés inalterat. Això voldria dir que en les cromatografies en placa trobaríem sempre un pic al front del solvent degut al  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  (tant en sílica com en C-18), i a la cromatografia Sep-Pak<sup>®</sup> C-18 tindríem tot el producte en la fase aquosa.
- 2.- El segon seria una formació majoritària d'òxid de tecneci(IV). Això voldria dir que observariem un pic a l'origen de les plaques cromatogràfiques (tant en sílica com en C-18). En la cromatografia Sep-Pak<sup>®</sup> C-18 el producte probablement el trobaríem retingut en la columna (residu), si bé no pot excloure's que part de l'òxid pugui passar pels porus de la petita columna.

Si s'observen conjuntament els esquemes de les pàgines anteriors, veiem que tan sols l'esquema **A** pot correspondre a la situació en que si hi ha complexació és força minoritària. En la resta, no ens trobem en cap dels casos límits anteriors, resultat que apunta vers una possible interacció entre el tecneci i els lligands.

Un altre fet molt important que es reflecteix en els esquemes és que els lligands influeixen en els resultats obtinguts ja que els cromatogrames són diferents en funció del lligand utilitzat. Aquest fet també està d'acord amb la formació de complexos de tecneci amb els lligands ambifílics, ja que les diferents llargades de les cadenes polièter en els lligands emprats hauria d'influir presumiblement en el caràcter hidrofòbic/hidrofílic dels corresponents complexos de tecneci.

Un altre factor que influeix en les reaccions és la presència de clorur d'estany. L'ús d'aquest reductor fa les reaccions més ràpides, encara que no podem assegurar la formació de les mateixes espècies que quan no hi ha  $\text{SnCl}_2$ . Per tant, el temps de reacció influeix molt més quan les reaccions es realitzen sense  $\text{SnCl}_2$ .

Tot seguit es comenten els resultats per grups:

- **Esquemes A, C i E:** en les reaccions representades en aquests esquemes no hi havia la presència de clorur d'estany.

Si ens fixem en l'esquema **A**, en les dues cromatografies en placa s'observa que els productes estan majoritàriament a prop del front del solvent. En la cromatografia Sep-Pak<sup>®</sup> C-18 tot el producte que s'obté és arrossegat per la fase aquosa. Tal com s'ha comentat anteriorment, això podria indicar que no hi ha hagut reacció, i el producte analitzat és el  $^{99m}\text{TcO}_4^-$ , o també podria ser que es formés un compost molt soluble en la fase aquosa.

Si ens fixem en l'esquema **C**, els cromatogrames en placa C-18 són pràcticament iguals als de l'esquema **A**, a excepció de l'últim en el que apareix un petit pic a l'inici de la placa. Els cromatogrames en placa de sílica, tot i que són una mica irregulars, podríem dir que hi ha un pic prop del front del solvent que es manté durant tota la reacció com en l'esquema **A**, però a partir del minut 30 de reacció comença a aparèixer un pic a l'inici de la placa. Sembla poc probable que aquest pic pogués ser degut a la formació de diòxid de tecneci per dos motius: 1) la poca presència de producte radioactiu en el residu de la cromatografia Sep-Pak<sup>®</sup> C-18 i l'augment de la concentració de producte en la fase metanòlica; 2) no s'observa un senyal comparable a prop de l'origen en la cromatografia en placa C-18.

Si bé aquests resultats no són concloents, estan d'acord amb la possible formació minoritària d'un radiocompost amb el nostre lligand.

Si ens fixem ara en l'esquema **E**, veiem que és molt semblant al **C** encara que amb petites diferències. En la cromatografia en placa C-18 apareix el pic a l'inici de la placa a temps de reacció menors que en l'esquema **C** (en aquest s'insinua a  $t = 120$  min i en l'esquema **E** comença a observar-se a 15 min). En la placa de sílica el comportament és similar, però als 120 minuts de reacció sembla que desaparegui el pic proper al front del solvent. En la cromatografia Sep-Pak<sup>®</sup> C-18 augmenta el tant per cent de producte soluble en metanol respecte l'esquema **C**. Aquests resultats indueixen també a pensar en la formació lenta d'un complex de tecneci a la vegada que es formaria una petita fracció de diòxid de tecneci.

- **Esquemes B, D i F:** les reaccions representades en aquests esquemes es van efectuar en presència de clorur d'estany.

Si ens fixem en l'esquema **B**, en el 1r cromatograma ( $t = 0$  minuts) en placa de sílica s'observa un petit pic al front del solvent i un pic majoritari a l'inici de la placa. Fins aquí deduiríem que hi podria haver una mica de pertecnetat, però quan augmenta el temps de reacció aquest desapareix i només hi ha la presència d'un sol pic. Per la posició d'aquest pic podríem pensar que fos diòxid de tecneci, però si mirem llavors els cromatogrames en placa C-18, veiem que si que hi ha un petit pic a l'inici de la placa, però també n'hi ha un altre cap al front del dissolvent.

Aquest no pot ser pertecnetat ja que si ho fos també hi hauria de ser a la placa de sílica. En resum pensem en la possibilitat que es formi un complex de tecneci que corre força en la placa C-18 (pic a  $\sim 16$  cm) i resta retintut en la placa de sílica (pic a  $\sim 2$  cm). A la placa C-18 apareix també un pic en el seu inici ( $\sim 2$  cm), que podria ser degut a diòxid de tecneci. El pic d'aquest òxid a la placa de sílica quedaria solapat amb el pic que assignem al complex de tecneci. A la vista dels resultats de la cromatografia Sep-Pak<sup>®</sup> C-18 veiem que la fracció majoritària és la metanòlica. Pensaríem en que el possible complex de tecneci estigués repartit entre la fase aquosa i metanòlica, mentre que el producte detectat en el residu fos diòxid de tecneci.

Fixant-nos ara en l'esquema **D**, veiem que els resultats s'assemblen força als de l'esquema **B**, encara que la cromatografia en placa C-18 varia lleugerament. Mirant a l'inici de la reacció ( $t = 0$  minuts) el cromatograma és idèntic que el de l'esquema **B**, en canvi a mesura que avança la reacció el pic que va al front del solvent va desapareixent per formar-se un pic a l'inici de la placa. La cromatografia en placa de sílica és gairebé idèntica que en l'esquema **B**. Si bé en els cromatogrames en placa C-18 s'observen algunes irregularitats, aquest resultat no sembla indicar una formació majoritària de  $TcO_2$ . Una possible justificació seria la formació de mescles de diferents complexos de tecneci.

Finalment, si ens fixem en els resultats de l'esquema **F**, veiem que tot i que el comportament és similar a **B** i **D**, curiosament s'assembla més a l'esquema **B** que a **D**. Amb la informació de que disposem no es pot donar cap explicació a aquest fet. Pensaríem també en la formació d'un complex de tecneci amb la presència de diòxid de tecneci.

Hem d'assenyalar que tots aquests experiments s'han realitzat per duplicat i els cromatogrames obtinguts han estat sempre molt similars.

A la vista d'aquests resultats preliminars, és evident que no es poden treure conclusions definitives i caldrà aplicar altres tècniques, com per exemple la cromatografia líquida, per confirmar la formació de radiocompostos de tecneci amb els nostres lligands. Tot i així, les dades obtingudes estan d'acord amb una possible interacció entre el tecneci i els lligands. Un resultat a destacar és que s'observen diferències depenent del lligand utilitzat. Per tant sembla que el diferent caràcter hidrofòbic/hidrofílic dels lligands influeix en la formació dels complexos. Si es confirmés aquesta hipòtesi seria un resultat extremadament interessant, ja que voldria dir que estem modulant el caràcter hidrofòbic/hidrofílic del possible radiofàrmac i, en conseqüència, augmentaria l'esperança de poder-lo dirigir en un futur vers un o altre tipus d'òrgan.

Una vegada finalitzats aquests estudis es va realitzar un sondeig del seu comportament amb éssers vius mitjançant els assaigs que es detallen en el següent apartat.

Caldria remarcar finalment que un dels nostres objectius també era esbrinar quins tipus de compostos es podien formar en tots aquests estudis realitzats. La impossibilitat de fer estudis amb el nucli  $^{99}\text{Tc}$  a les instal·lacions de la UAB no ens ha permès d'assolir aquest objectiu. Això va fer que iniciéssim uns estudis de complexació amb reni, els quals es desenvolupen en l'apartat 3 d'aquest capítol.

### 2.1.2 Estudis de marcatge de leucòcits

El primer estudi amb éssers vius dels radiocompostos presentats es va realitzar amb leucòcits. Aquests, anomenats també glòbuls blancs, són les úniques cèl·lules veritables de la sang (a diferència dels glòbuls vermells i les plaquetes), ja que tenen membrana, protoplasma i nucli, i la seva missió és la lluita contra agents nocius.

En aquests estudis només es varen emprar dos dels tres lligands usats en l'apartat anterior, l'**11** i el **12**. Tot i que el procediment utilitzat es detalla a la part experimental, a continuació es realitza una breu descripció.

Procediment:

- 1) Es parteix d'una suspensió de leucòcits en una solució salina fisiològica.
- 2) Es realitza un procés de centrifugat amb el que s'obtenen en el fons del recipient els leucòcits i per sobre d'aquests trobem el líquid sobrenedant.
- 3) S'addiciona una dosi del radiocompost prèviament preparat.
- 4) Es deixa un període d'incubació (~20 min).
- 5) Es realitza un altre procés de centrifugat.
- 6) Es separen els leucòcits del líquid sobrenedant i s'analitza la radiació emesa per aquestes dues fraccions.
- 7) Es realitzen un o més rentats dels leucòcits amb solució salina fisiològica i s'analitza la radiació d'aquests i de les aigües de rentat en cada cas.

En la taula següent es mostren els resultats obtinguts amb els radiocompostos preparats amb el lligands **11** i **12**.

Lligand	Activitat líquid sobrenedant	Activitat leucòcit	% marcatge	% marcatge (leucòcit rentat)
<b>11</b>	15.51 mCi	0.65 mCi	4.02	1.21
<b>12</b>	10.70 mCi	2.53 mCi	19.12	9.92

**Taula 22:** resultats del marcatge de leucòcits amb els radiocompostos preparats amb els lligands **11** i **12**

La taula de resultats ens mostra que els radiocompostos formats amb les fosfines sulfonades **11** i **12** realitzen un marcatge mínim de leucòcits, ja que la major part de radiació es troba en el líquid sobrenedant.

Malgrat aquest resultat, el fet de que el marcatge sigui tan baix no significa que els radiocompostos utilitzats no puguin ser útils. La conclusió del resultat obtingut és que el radiocompost no tindrà la tendència d'acumular-se en els leucòcits. Per altra banda aquest fet pot ser positiu, des del punt de vista que el radiocompost podria ser força selectiu i acumular-se per exemple en un òrgan concret.

Una vegada arribats a aquest punt es va decidir realitzar més estudis de formació de radiocompostos però amb altres lligands del nostre grup de recerca. A continuació es mostren els resultats.

## 2.2 Estudis amb els lligands 2, 3, 4, i 8

Una vegada finalitzats els treballs amb els lligands **10**, **11** i **12**, es varen iniciar uns nous estudis amb els lligands **2**, **3**, **4**, i **8**. La diferència principal entre els dos grups de lligands és que els primers són iònics mentre que aquests darrers són neutres. A la Figura 228 es recorda quins són aquests lligands.

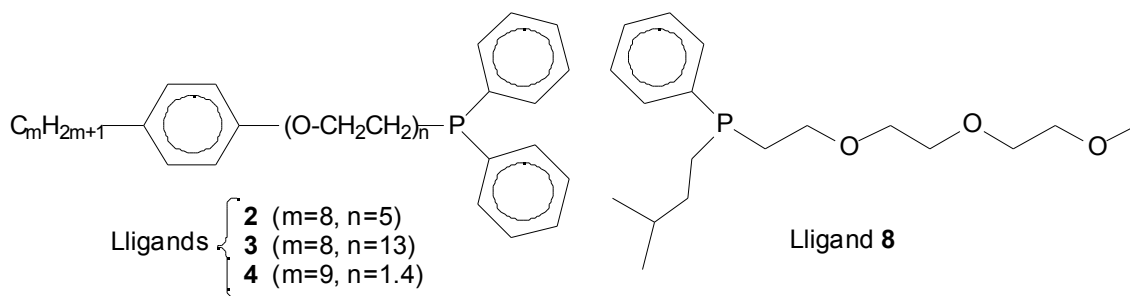
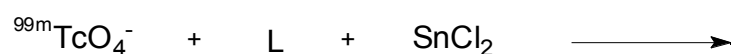


Figura 228

Després de veure els resultats obtinguts en l'apartat anterior, on la reacció semblava que funcionava millor amb la presència d'un reductor, es va decidir d'utilitzar en tots els experiments el reductor  $\text{SnCl}_2$ .



### 2.2.1 Estudis cromatogràfics

En aquest cas es varen usar les següents tècniques cromatogràfiques per fer el seguiment cinètic de la reacció (el sistema de revelat es va realitzar amb un detector de radioactivitat):

- Cromatografia en placa sílica-gel
- Cromatografia en paper Whatman
- Cromatografia Sep-Pak<sup>®</sup> C-18

Les característiques de les tècniques emprades ja han estat definides en l'apartat 2.1.1, a excepció de la cromatografia en paper Whatman que s'introdueix a continuació.

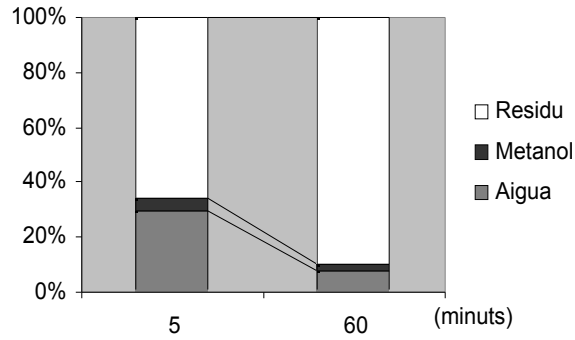
- Cromatografia en paper Whatman: aquesta es duu a terme sobre tires de paper de filtre de la marca Whatman. Aquest tipus de cromatografia és anomenada de repartiment. El paper de filtre està format per nombroses fibres de cel·lulosa que retenen un cert percentatge d'humitat. Les substàncies correran més o menys en funció de la seva solubilitat en aigua i en el dissolvent emprat com a eluent.

2.2.1.1 Resultats

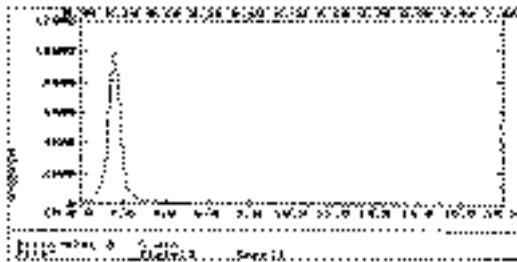
LLIGAND 2

ESQUEMA G

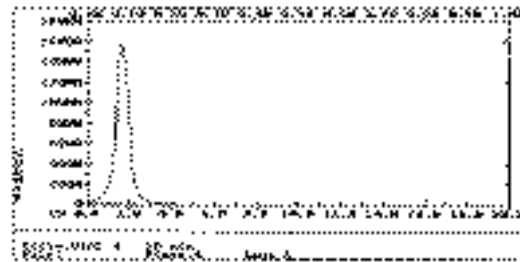
- Cromatografia Sep-Pak® C-18:



- Cromatografia paper Whatman:

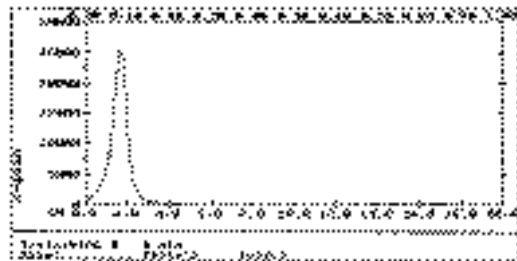


5 min



60 min

- Cromatografia placa Sílica-Gel:



5 min

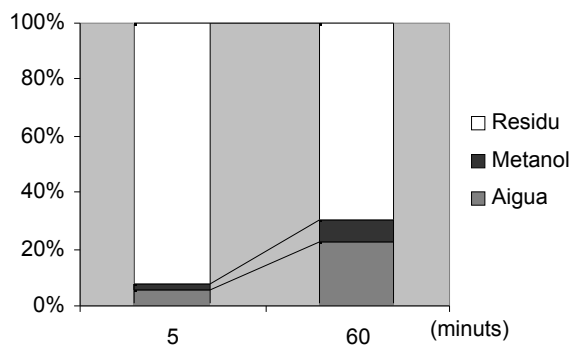


60 min

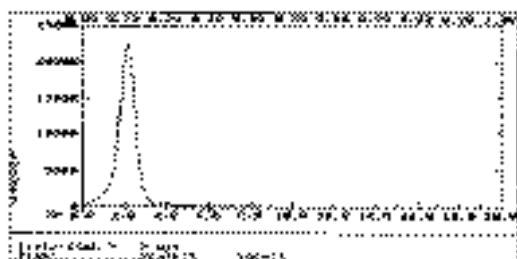


## LLIGAND 3

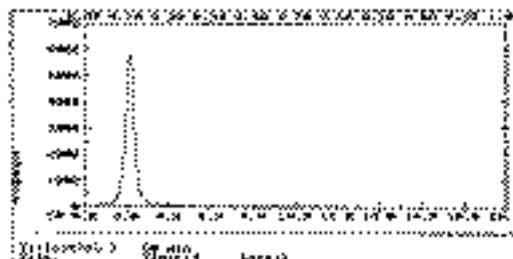
## ESQUEMA H

- Cromatografia Sep-Pak<sup>®</sup> C-18:

## - Cromatografia paper Whatman:

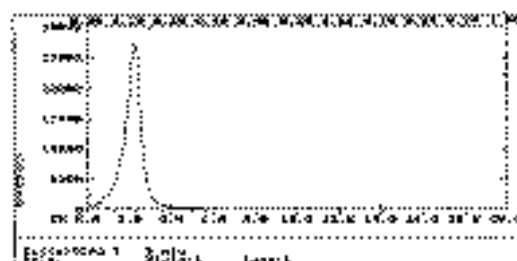


5 min

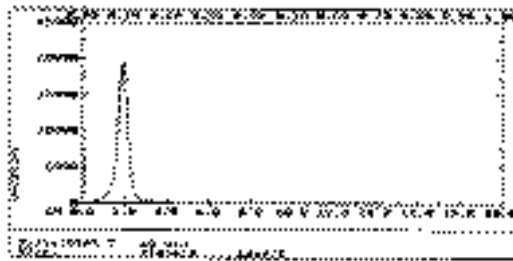


60 min

## - Cromatografia placa Sílica-Gel:



5 min

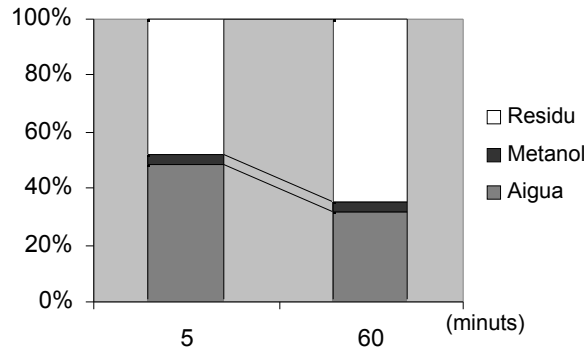


60 min

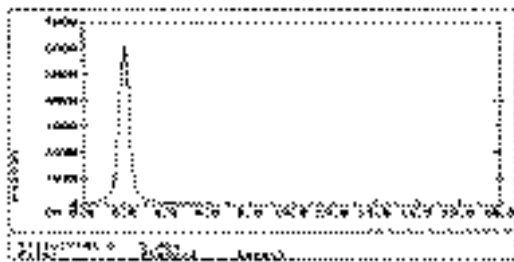
**LLIGAND 4**

**ESQUEMA I**

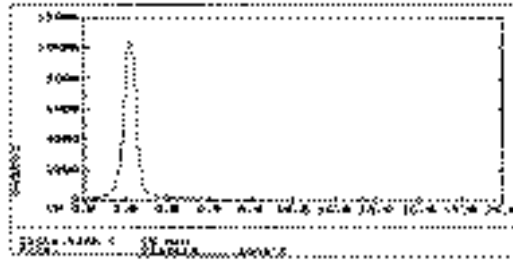
**- Cromatografia Sep-Pak® C-18:**



**- Cromatografia paper Whatman:**

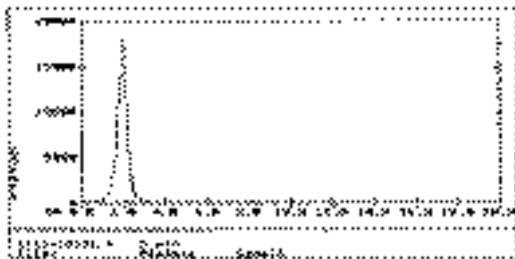


5 min

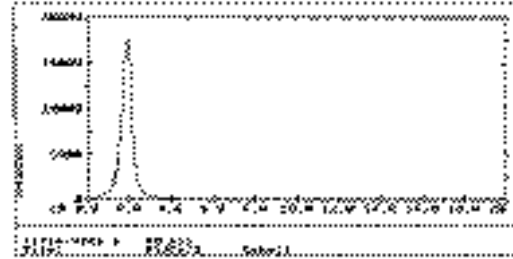


60 min

**- Cromatografia placa Sílica-Gel:**



5 min

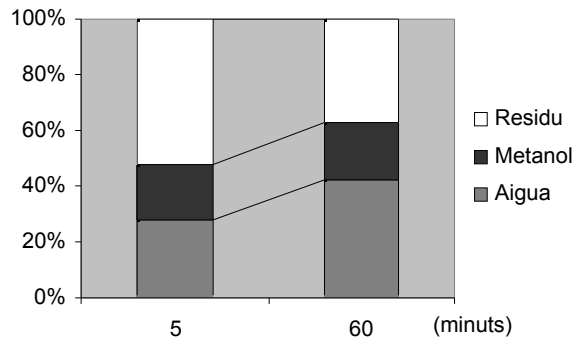


60 min

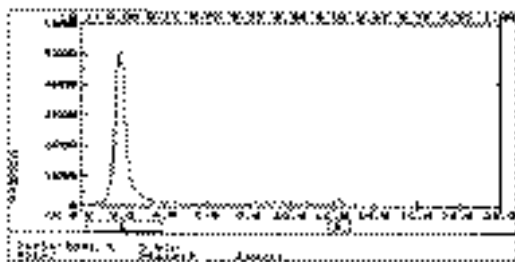
**LLIGAND 8**

**ESQUEMA J**

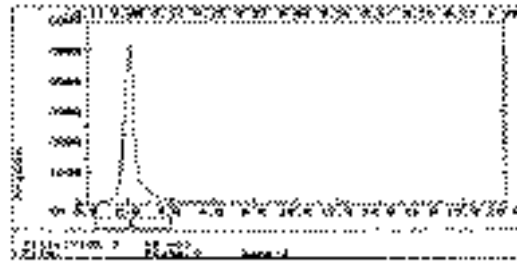
**- Cromatografia Sep-Pak® C-18:**



**- Cromatografia paper Whatman:**

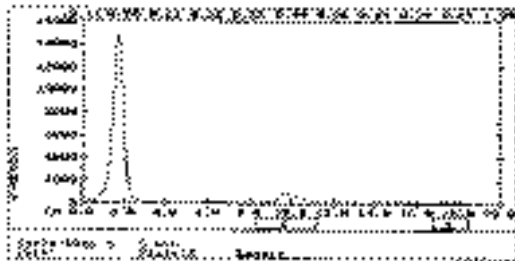


5 min

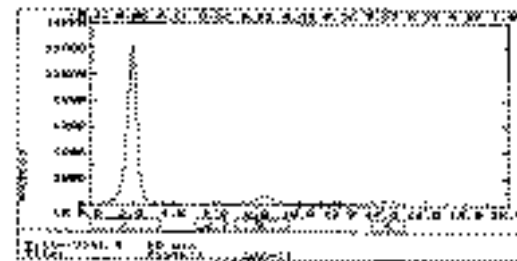


60 min

**- Cromatografia placa Sílica-Gel:**



5 min



60 min

### 2.2.1.2 Discussió de resultats

Enfocarem la discussió dels resultats de la mateixa manera que ho hem fet pels lligands **10**, **11** i **12**, és a dir plantejant quins són els possibles productes que es poden formar i analitzant quin és el comportament de cada un en els mètodes cromatogràfics emprats.

Recordem les tres vies de reacció possibles:

- Formació de complexos de tecneci.
- Reducció del pertecnetat per donar diòxid de tecneci.
- Absència de reacció entre els lligands i el pertecnetat.

El comportament d'aquests productes en les tècniques cromatogràfiques emprades és el següent:

- Complexos amb els lligands fosfina: no es coneix a priori el seu comportament, però s'han fet proves amb els lligands lliures **2**, **3**, **4** i **8** i suposem que les dades obtingudes poden servir de guia per a la interpretació dels resultats amb complexos de  $^{99m}\text{Tc}$ . En les plaques de sílica, amb els dissolvents emprats, els lligands van al front del solvent, mentre que en les cromatografies amb paper Whatman corren una mica menys, aproximant-se al front del solvent. Amb els cartutxos Sep-Pak<sup>®</sup> C-18 no coneixem a priori el seu comportament però, per les característiques lipofíliques dels lligands, creiem que bàsicament quedarien retinguts.

Un altre fet que ens podia ajudar a entendre l'estudi cromatogràfic amb els nostre lligands, era saber el comportament que tenia el complex de  $^{99m}\text{Tc}$  amb el lligand tetrofosmina (radiofàrmac comercial de la Figura 216). Aquest, podria comportar-se d'una manera propera als possibles complexos sintetitzats amb els lligands **2**, **3**, **4** i **8**, ja que tots són fosfines neutres amb grups èter. Així es va analitzar cromatogràficament el radiocomplex comercial i es va obtenir que amb el paper Whatman corre unes dues terceres parts, en les plaques de sílica corre aproximadament fins la meitat i amb els cartutxos Sep-Pak<sup>®</sup> C-18 s'elueix amb més d'un 90% en la fase metanòlica.

- Pertecnetat ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ): s'ha observat experimentalment que aquest compost va al front del dissolvent en les plaques de sílica i queda retingut en el paper Whatman. En els cartutxos Sep-Pak<sup>®</sup> C-18 s'elueix en la fase aquosa.

- Òxid de tecneci(IV) ( $^{99m}\text{TcO}_2$ ): s'ha observat experimentalment que aquest òxid té un comportament amb el paper Whatman similar a l'observat en les plaques de sílica i C-18, és a dir que no es mou de l'origen. Respecta al cartutx Sep-Pak<sup>®</sup> C-18, recordem que majoritàriament resta com a residu.

Una vegada presentats els diferents comportaments dels possibles productes en les tècniques cromatogràfiques emprades, observem detalladament cada un dels esquemes (**G-J**).

De manera general es pot veure que els diferents productes formats queden totalment retinguts en les cromatografies en paper Whatman i en placa de sílica-gel. Això permet deduir que en tots els casos hi ha hagut algun tipus de reacció, ja que no trobem la presència de producte de partida (pertechnetat), el qual apareixeria al front del solvent en les plaques de sílica. Observant els mateixos resultats, no es pot descartar la presència d'òxid de tecneci ja que aquest queda retingut en tots els tipus de cromatografia. De fet sembla estrany que s'hagi pogut formar algun tipus de complex ja que tant en la cromatografia en paper com en sílica esperaríem que aquest tingués un mínim desplaçament. Arribats en aquest punt, podríem pensar que realment tot el producte format fos òxid de tecneci. Si bé no es pot descartar aquesta hipòtesi, quan s'observen els resultats de la cromatografia Sep-Pak<sup>®</sup> C-18 es veu que, tot i que apareix bona part de producte retingut, també en trobem en la fase aquosa i una mica en la fase metanòlica. S'ha comentat amb anterioritat que en els Sep-Pak<sup>®</sup> esperaríem que el nostre producte pogués aparèixer a la fase metanòlica o bé quedar com a residu, doncs si fos així, no sabem a què podria correspondre el producte obtingut en la fase aquosa, ja que ha quedat descartada la presència de pertechnetat. Una hipòtesi que explicaria aquest fet seria que una petita part de l'òxid de tecneci hagués travessat el cartutx.

Amb les dades obtingudes és molt difícil de treure conclusions, però de totes maneres els resultats semblen indicar que la reacció ha evolucionat vers la reducció del  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  amb  $\text{Sn}^{2+}$  per formar  $^{99m}\text{TcO}_2$ , tot i que no es pot excloure la possible formació de complexos de tecneci. Cal insistir que per confirmar aquesta hipòtesi caldria l'ajut d'altres tècniques que no hem tingut la possibilitat d'usar, com per exemple la cromatografia líquida (HPLC) amb detector de radioactivitat.

### 2.2.2 Estudis de marcatge de leucòcits

Es va procedir al marcatge de leucòcits amb els radiocompostos formats amb els lligands **2**, **3**, **4** i **8**. A priori esperem que aquests radiocompostos interaccionin més amb els leucòcits degut a que són més lipofílics en comparació amb els preparats a partir dels lligands **11** i **12**.

En el procés de marcatge es va seguir el mateix procediment que el descrit amb anterioritat (apartat 2.1.2) però al final es varen realitzar tres rentats dels leucòcits. Els resultats es mostren a la Taula 23.

Lligand	Activitat líq. sobrenedant	Activitat leucòcit	Marcatge	Marcatge (1r rentat)	Marcatge (2n rentat)	Marcatge (3r rentat)
<b>2</b>	6.21 mCi	7.78 mCi	55.6%	39.9%	33.4%	29.7%
<b>3</b>	6.92 mCi	5.34 mCi	43.5%	25.9%	18.2%	16.0%
<b>4</b>	5.68 mCi	4.34 mCi	43.3%	27.6%	22.3%	20.1%
<b>8</b>	7.60 mCi	3.18 mCi	29.5%	19.9%	17.1%	16.3%

**Taula 23:** resultats del marcatge de leucòcits amb els radiocompostos preparats amb els lligands **2**, **3**, **4** i **8**

A diferència dels resultats amb els lligands iònics **11** i **12**, en aquest cas trobem que si que hi ha un cert marcatge, encara que no és gens notable. Aquest augment del marcatge dels radiocompostos amb lligands neutres en relació als iònics era previsible, ja que aquests són més lipofílics.

Malgrat tot, és molt possible que aquest marcatge no sigui degut a un radiocompost format amb algun dels lligands, ja que els leucòcits tenen la capacitat de fagocitar les partícules sòlides de  $^{99m}\text{TcO}_2$  i així doncs aquest compost seria el responsable del marcatge dels leucòcits.

Per tant, podem concloure que, de la mateixa manera que en els estudis cromatogràfics, ens podríem trobar davant d'una formació majoritària d'òxid de tecneci sense descartar la possible formació de complex amb els nostres lligands. Tot i així, amb les experiències realitzades no disposem de suficient informació, en aquest cas, per tal d'assegurar l'origen del marcatge dels leucòcits observat.

Cal destacar finalment que és possible que la formació de complexos amb els nostres lligands no estigui massa afavorida en aquestes reaccions degut als problemes de solubilitat en el medi emprat. Per tant és lògic pensar que si no hi ha una concentració prou elevada de lligand en el medi de reacció, aquesta evolucioni majoritàriament vers la formació de  $^{99m}\text{TcO}_2$ .

## 2.3 Estudis amb el lligand difosfina **18**

Com ja s'ha comentat en el capítol de síntesi de lligands, el nostre grup de recerca s'havia dedicat bàsicament a la síntesi de monofosfines funcionalitzades fins que es varen començar els estudis de les aplicacions en radiofarmàcia. Cal destacar que la majoria de radiocompostos estudiats en aquest camp són lligands difosfines, ja que aquests solen formar complexos més estables degut a que poden coordinar de forma bidentada. Això va incentivar l'interès per la síntesi de noves difosfines en el nostre grup de treball, i un dels fruits va ser el lligand **18** (que es recorda a la Figura 229).

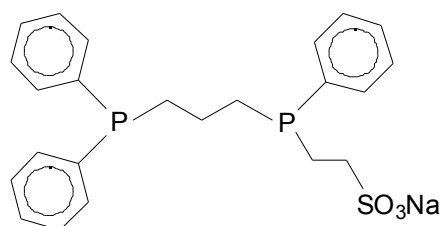
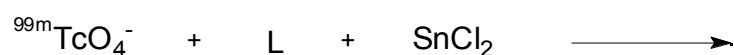


Figura 229: difosfina **18**

La reacció duta a terme per a la formació de complexos de Tc va ser la mateixa que amb els lligands anteriors, usant  $\text{SnCl}_2$  com a reductor, però amb la diferència que es va usar també D-gluconat de sodi, que com s'ha comentat en la introducció, intervé en la reacció formant un complex làbil amb el metall després de la reducció, que posteriorment és desplaçat pels lligands difosfina.



Amb la difosfina **18** es varen realitzar uns estudis més complets, ja que a part del seguiment per cromatografia i el marcatge de leucòcits, es va estudiar el seu comportament "in vivo" injectant el radiocompost a una rata.

### 2.3.1 Estudis cromatogràfics

Amb la difosfina **18** es va realitzar un estudi cinètic de la reacció mitjançant les següents tècniques cromatogràfiques (ja definides amb anterioritat):

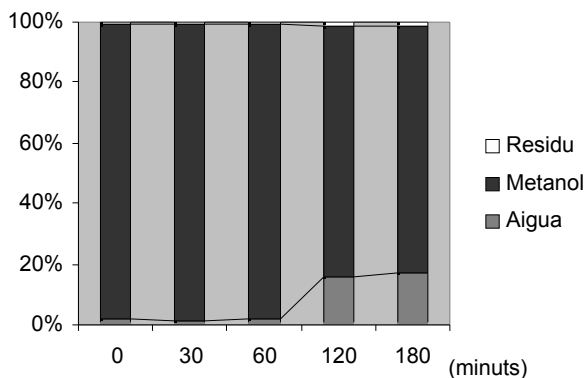
- Cromatografia en placa sílica-gel
- Cromatografia en placa C-18
- Cromatografia en paper Whatman
- Cromatografia Sep-Pak<sup>®</sup> C-18 (Waters Corporation, USA)

En l'esquema **K** es mostren els resultats obtinguts.

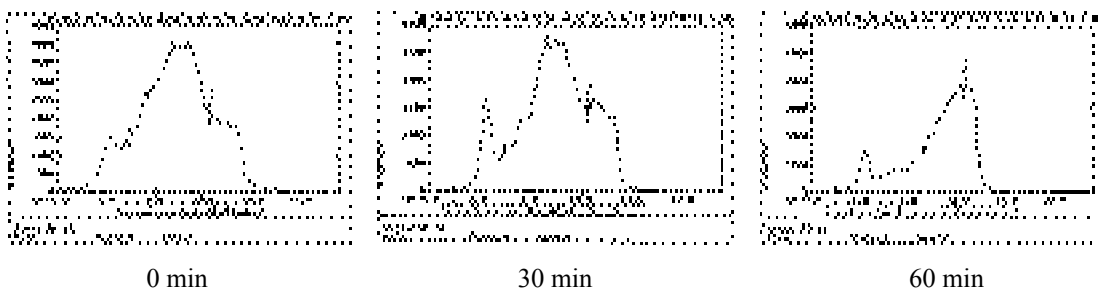
**LLIGAND 18**

**ESQUEMA K**

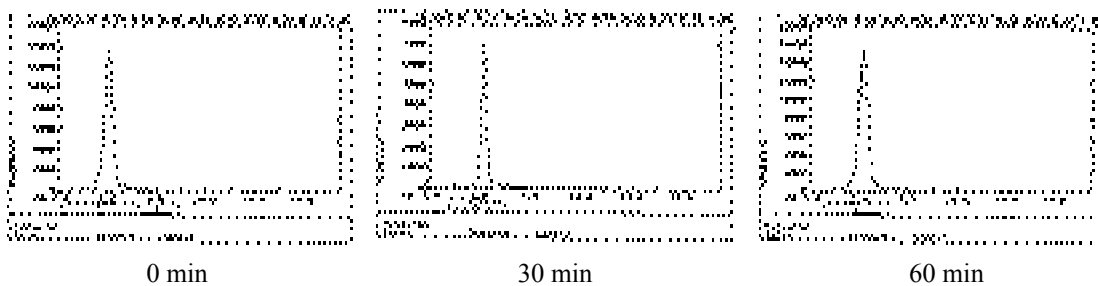
**- Cromatografia Sep-Pak® C-18:**



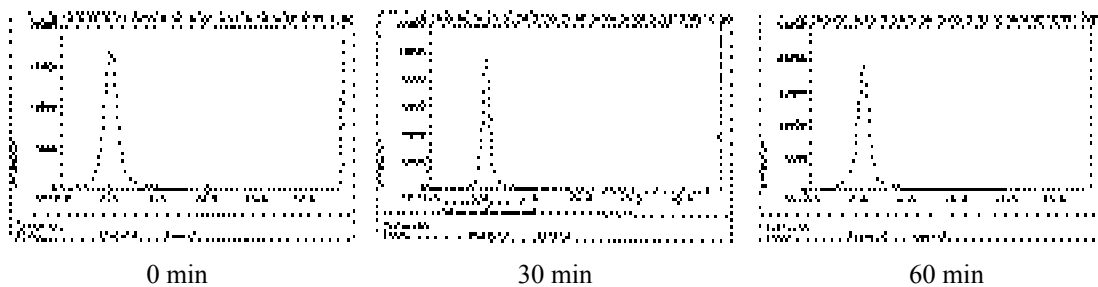
**- Cromatografia placa C-18:**



**- Cromatografia paper Whatman:**



**- Cromatografia placa Sílica-Gel:**





Abans d'analitzar l'esquema anterior, intentarem deduir quin seria el comportament d'un complex obtingut amb el lligand difosfina. No és fa referència al comportament del pertecnetat ni de l'òxid de tecneci(IV) ja que s'han descrit en els apartats anteriors.

- Complexos amb el lligand difosfina **18**: s'han fet proves amb els lligand difosfina **18** i suposem que els resultats obtinguts poden servir de guia per la interpretació dels resultats amb complexos de  $^{99m}\text{Tc}$ . En les plaques de sílica el lligand queda retingut a l'inici, mentre en les C-18 corre força, tal i com correspon a un compost amb característiques iòniques. En el paper Whatman el lligand corre una mica, quedant prop de l'inici. Suposem que en els cartutxos Sep-Pak<sup>®</sup> C-18 el possible complex de tecneci format s'hauria d'eluir en la fase metanòlica i/o aquosa.

Fixem-nos detalladament en l'esquema **K** de la pàgina anterior. Descartem la presència de producte de partida pertecnetat en observar que no hi ha cap pic al front del solvent en les plaques de sílica. Mirant el resultat en paper Whatman i en placa de sílica, podríem pensar que s'ha obtingut òxid de tecneci en un 100%, però aquest fet queda descartat per dues raons: 1) en la placa C-18, tot i haver-hi un pic a l'inici, la major part del producte apareix al centre de la placa; 2) en el cartutx Sep-Pak<sup>®</sup> C-18 pràcticament no apareix residu. En aquest cas, per tant, tots els resultats apunten cap a la possible formació d'un o més complexos de tecneci amb el lligand difosfina **18**, el qual queda retingut en la placa de sílica i en el paper Whatman, corre en la placa C-18, i s'elueix en la fase metanòlica en els cartutxos Sep-Pak<sup>®</sup> C-18.

### 2.3.2 Estudi de marcatge de leucòcits

Es va procedir al marcatge de leucòcits amb el radiocompost format amb el lligand **18**. El procediment de marcatge empleat és el que s'ha descrit anteriorment en l'apartat 2.1.2. Una vegada s'han vist els resultats amb els lligands iònics **11** i **12**, els quals pràcticament no produïen marcatge, esperariem un comportament semblant per la difosfina iònica **18**.

Els resultats obtinguts es mostren a la Taula 24.

Lligand	Activitat líq. sobrenedant	Activitat leucò.	Marcatge
<b>18</b>	5.62 mCi	0.39 mCi	6.5%

**Taula 24:** resultat del marcatge de leucòcits amb el radiocompost preparat amb el lligand **18**

Tal i com preveiem, el radiocompost format amb la difosfina **18** no marca els leucòcits. Com que el tant per cent de marcatge obtingut va ser tant baix, no es va considerar necessari procedir al rentat del leucòcit, tal i com s'havia realitzat amb els altres lligands.

### **2.3.3 Estudi del radiocompost amb el lligand 18 en una rata**

El fet que el lligand **18** tingui una estructura de difosfina (la mateixa que té el lligand tetrofosfina que va esdevenir radiofàrmac) i els resultats aparentment satisfactoris dels estudis cromatogràfics ens varen animar a realitzar la primera prova "in vivo" amb una rata.

El procediment consistí en la preparació del radiocompost, de la mateixa manera que s'havia fet en els estudis cromatogràfics o amb leucòcits, amb una posterior realització d'un control de qualitat d'aquest per cromatografia. Al cap d'uns 75 minuts es va injectar a la jugular d'una rata, d'uns 350 g de massa, prèviament anestesiada.

Una vegada injectat el radiocompost es varen realitzar dues gammagrafies (una de la part anterior i l'altra de la part posterior de la rata) amb una gamma-cambra als 30 minuts de la injecció, i dues més als 90 minuts.

Una vegada realitzades les radiografies, es va sacrificar la rata, es va fer una dissecció i es va extreure un tros de ronyó, un de fetge, un de cor i un de múscul. Després es va analitzar l'activitat de cada un d'aquests fragments d'òrgan.

Cal destacar que en el nostre grup de recerca, paral·lelament a aquest treball, s'han sintetitzat recentment tres noves difosfines amb la mateixa finalitat de comprovar el seu possible ús en medicina nuclear. Amb aquests tres nous lligands es va realitzar també la prova "in vivo" el mateix dia que amb la difosfina **18**. Més endavant es presentaran aquestes noves difosfines i es farà una breu comparació dels resultats obtinguts.

### 2.3.3.1 Resultats

Mitjançant l'anàlisi dels trossos de ronyó, fetge, cor i múscul es va determinar en quina d'aquestes parts del cos de la rata s'acumulava preferentment el radiocompost sintetitzat amb la difosfina **18**. Aquests trossos varen ser pesats i es va expressar el resultat en tant per cent d'activitat per gram. A la taula i a la figura següents es pot observar el resultat obtingut:

	Ronyó	Fetge	Cor	Múscul
Activitat (%/g)	1,1505	0,7419	0,0412	0,007

Taula 25

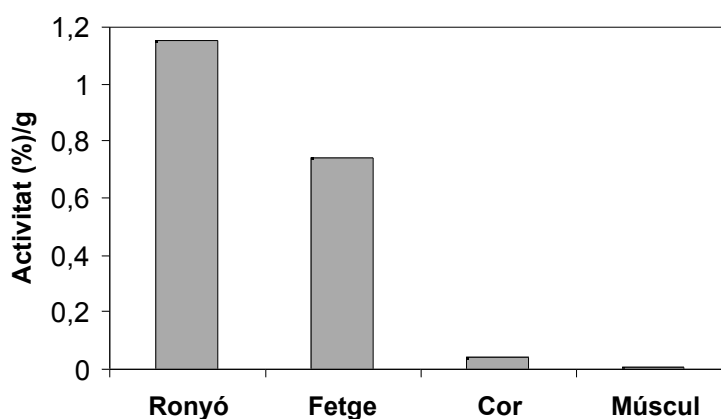


Figura 230

A la vista de la Figura 230 es veu que el radiocompost se situa preferentment en el ronyó i també en el fetge. Aquest resultat és coherent amb la bibliografia<sup>156</sup>, on es comenta que la majoria de compostos aniònics amb pesos moleculars superiors a 500 g/mol tenen la particularitat d'acumular-se als ronyons, havent esdevingut alguns, bons agents per obtenir informació de la funció i/o morfologia d'aquests òrgans. En canvi els radiofàrmacs que han esdevingut bons agents d'imatge del cor solen ésser monocacions lipofílics. L'alta activitat trobada en el ronyó també està probablement afavorida pel fet que el lligand **18** tingui un grup sulfonat, ja que aquest és un substrat del sistema renal de transport d'anions<sup>157</sup>. L'elevada acumulació del radiocompost en el fetge no és un resultat positiu, ja que en la majoria de radiofàrmacs es busca una baixa acumulació en el fetge, és a dir disminuir la seva radiotoxicitat.

A fi de visualitzar com pot influir l'estructura d'un radiocompost en la biodistribució "in vivo", es realitza a continuació una comparació entre aquest resultat i l'obtingut amb tres noves difosfines<sup>158</sup> (Figura 231) que varen ser sintetitzades en el nostre

grup però fora del treball d'aquesta tesi. A la Figura 232 s'exposen els resultats d'aquestes noves difosfines (**19**, **20** i **21**) conjuntament amb la difosfina **18**.

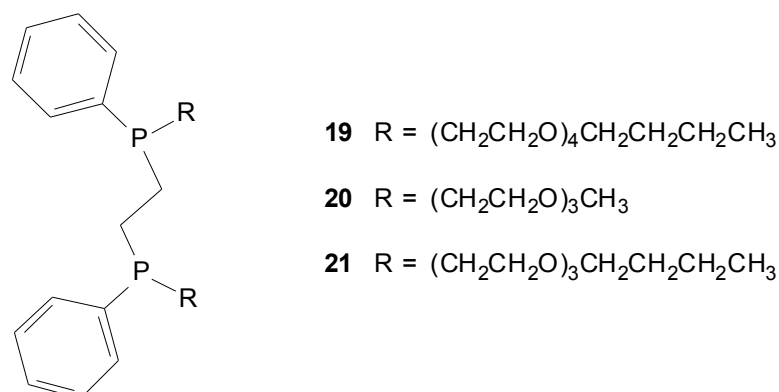


Figura 231: noves difosfines **19**, **20** i **21** sintetitzades en el nostre grup de recerca

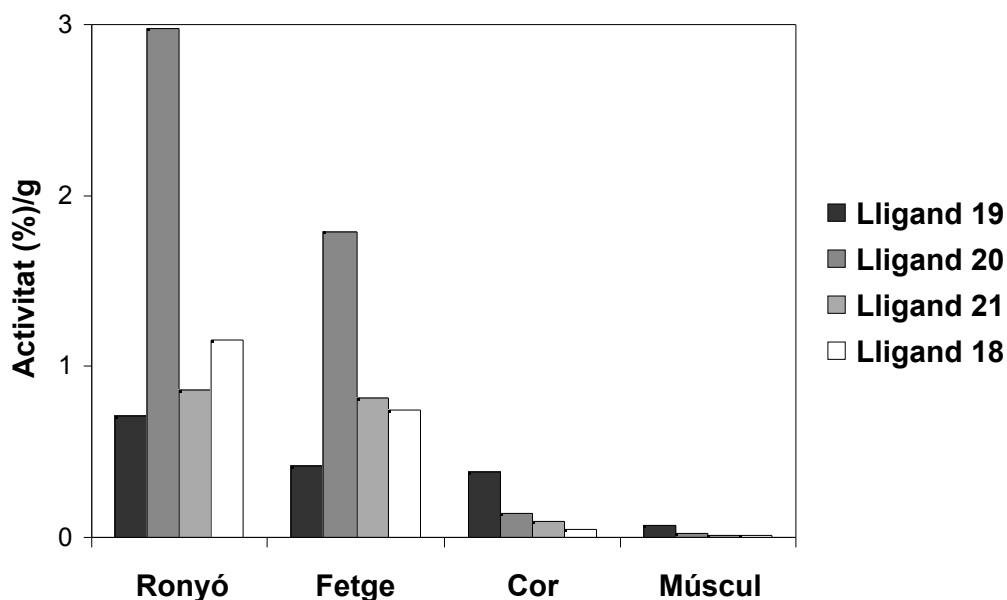
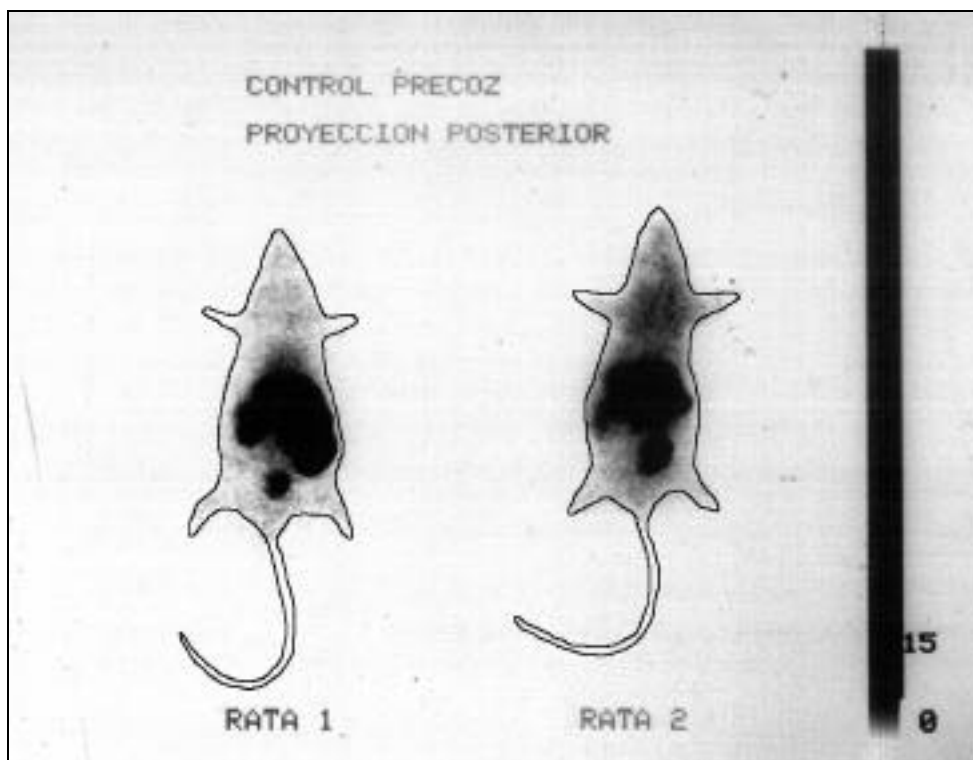


Figura 232

Com es veu en la Figura 232, dels quatre radiocompostos injectats a les rates, el que marca màxims en el ronyó i fetge és el format amb el lligand **20**, mentre que en el cor i el múscul és el lligand **19**. El radiocompost amb el lligand **20** és el que té més interacció en general, ja que l'activitat detectada en els diferents òrgans i en el múscul és força superior a la resta. Estructuralment aquest fet es pot justificar per la presència d'un grup metil unit a un oxigen al final de la cadena, que podria ser el responsable d'una hipotètica metabolització d'aquests radiocompostos "in vivo". Dels diferents lligands comentats, cal destacar el comportament de la difosfina **19**, ja que el seu radiocompost va tenir una especial acumulació en el cor.

Com s'ha comentat a l'inici de l'apartat 2.3.3, també es varen realitzar gammagrafies de cada una de les rates (part anterior i part posterior) als 30 minuts (precoç) i als 90 minuts (tardana). A la Figura 233 hi ha un exemple d'una gammagrafia precoç realitzada a dues de les rates.



**Figura 233:** exemple de gammagrafia de dues rates als 30 minuts de la injecció

En la gammagrafia de la Figura 233 (on s'ha dibuixat el perfil de les rates per més claredat) s'observen zones més o menys fosques en funció de l'acumulació del radiocompost. Mitjançant una anàlisi amb un ordinador de la imatge obtinguda, es pot determinar l'activitat en comptes per minut (cpm) per pixel de la imatge. Així, per exemple, es va realitzar una anàlisi de la zona del cor de les quatre rates i es va obtenir que als 30 minuts de la injecció la rata amb el radiocompost format amb el lligand **19** marcava el valor més elevat de cpm per pixel en la gammagrafia.

Finalment cal remarcar que els resultats són molt positius des del punt de vista de la formació de radiocompostos amb les nostres difosfines, ja que s'observa que en funció del lligand utilitzat, el radiocompost s'acumula més en uns òrgans que no en altres.

Després d'aquest estudi preliminar amb éssers vius es preveu en un futur realitzar nous experiments amb els nostres lligands i fer la comparació de resultats amb radiofàrmacs comercials.

### 3. COMPLEXOS DE RENI

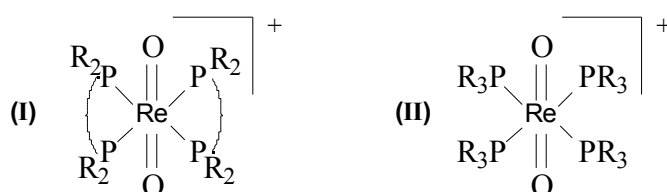
En la introducció d'aquest capítol, s'ha descrit la interrelació dels elements tecneci i reni en la química radiofarmacèutica. Així, en la bibliografia és freqüent trobar treballs on s'han usat isòtops no radioactius de reni en estudis de complexació, els quals han permès determinar models de comportament d'un determinat lligand amb tecneci.

En aquest apartat es descriuen els intents de síntesi de complexos de reni, amb els mateixos lligands emprats en la preparació de radiocompostos de tecneci, i d'altres lligands relacionats, a efectes de comparar els resultats. El nostre objectiu era intentar esbrinar amb quin tipus d'estructura ens podíem trobar, i si aquesta es podia considerar model pels compostos de tecneci.

Tal com mostren diferents cites bibliogràfiques<sup>159,160,161,162</sup>, dos dels precursors més utilitzats en la síntesi d'oxocomplexos de Re(V) amb lligands fosfina són el  $[\text{ReO}_2\text{I}(\text{PPh}_3)_2]$  i el  $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . En altres exemples també s'utilitza el  $\text{KReO}_4$  com a precursor<sup>163,164</sup>. Amb els dos primers precursors es realitzen reaccions de substitució per tal d'obtenir els oxocomplexos desitjats, mentre que amb el darrer precursor la reacció és més complexa ja que hi intervé un procés de canvi d'estats d'oxidació.

En aquest treball hem intentat utilitzar aquests tres precursors per tal de sintetitzar complexos de reni amb lligands fosfina. Tant el  $\text{KReO}_4$  com el  $[\text{ReO}_2\text{I}(\text{PPh}_3)_2]$  es van obtenir comercialment, mentre que el  $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  es va sintetitzar a partir del  $\text{NH}_4\text{ReO}_4$ , tal com s'explica en el proper apartat.

Abans d'entrar en les reaccions realitzades en aquest treball és interessant fer una breu introducció bibliogràfica als oxocomplexos de Re(V) amb lligands fosfina. Cal destacar que encara que en la majoria dels treballs consultats s'empraven difosfines com a lligands, les quals formen complexos més estables, també s'ha trobat algun estudi en el que s'usaven monofosfines. L'estructura general dels oxocomplexos de reni(V) amb els lligands comentats es mostren en la figura següent:



**Figura 234:** dioxocomplexos de reni(V) amb lligands difosfina (I) i monofosfina (II)

Un dels investigadors que recentment ha dedicat més esforços a la síntesi d'aquests tipus de complexos ha estat Kattesh V. Katti. Aquest autor descriu en un treball<sup>159</sup> de l'any 1996 tota una sèrie de complexos de Re amb hidroximetilfosfines solubles en aigua. Els precursors utilitzats foren el  $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  i el  $[\text{ReO}_2\text{I}(\text{PPh}_3)_2]$ , i els varen fer reaccionar amb les fosfines hidrosolubles de la Figura 235.

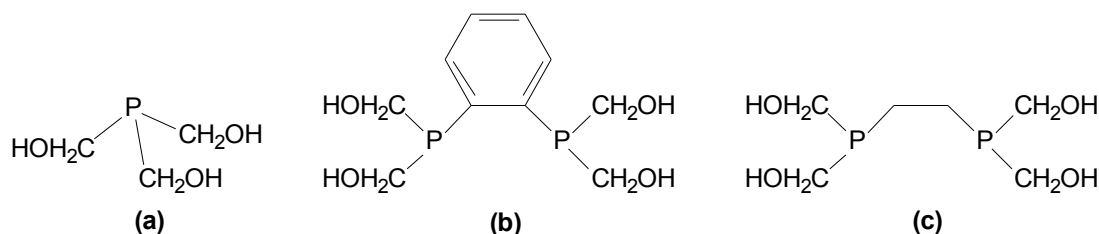


Figura 235: Lligands utilitzats per Katti en la síntesi de complexos de Re

Els complexos de Re obtinguts a partir dels lligands anteriors tenien l'estructura descrita en la Figura 234, i concretament amb els lligands **b** i **c**, caracteritzaren els complexos mitjançant difracció de raigs X. A fi de fer comparacions amb el present treball, són importants els valors dels desplaçaments químics en els espectres  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN, tant dels lligands com dels seus complexos, els quals es detallen a la Taula 26.

En un altre treball dels mateixos autors<sup>162</sup> realitzen diverses síntesis d'oxocomplexos de reni a partir del precursor  $[\text{ReO}_2\text{I}(\text{PPh}_3)_2]$  i quatre lligands difosfina tetrafosfonada (Figura 236).

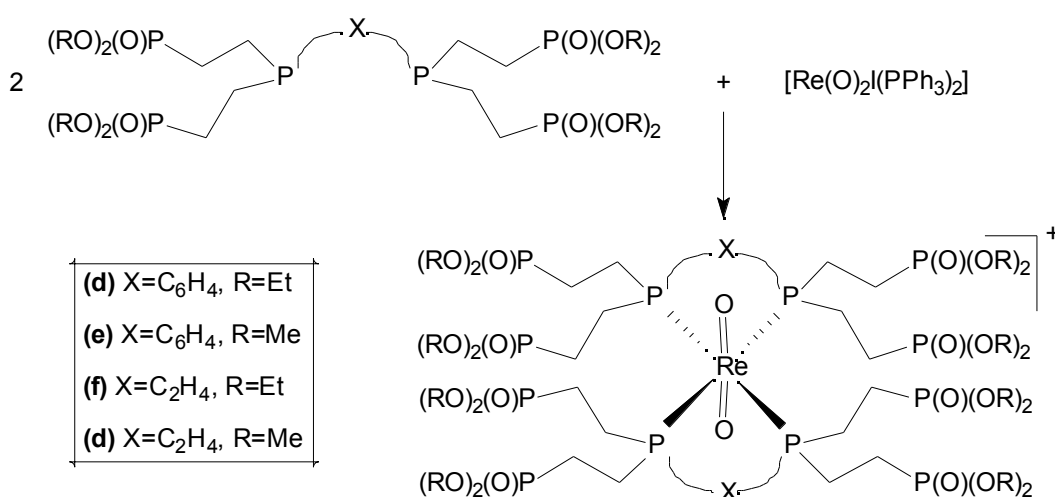


Figura 236: Altres lligands utilitzats per Katti en la síntesi de complexos de Re

En un treball realitzat per Kremer<sup>165</sup> l'any 1999, es descriu per primera vegada la síntesi del complex  $\text{ReO}_2\text{L}_2$  (estructura **I**, Figura 234) amb els lligands difosfina dppe i dppp (Figura 237). En aquest cas utilitzen el  $[\text{ReO}_2\text{I}(\text{PPh}_3)_2]$  com a

precursor, i els complexos obtinguts varen poder ser caracteritzats per difracció de raigs X.

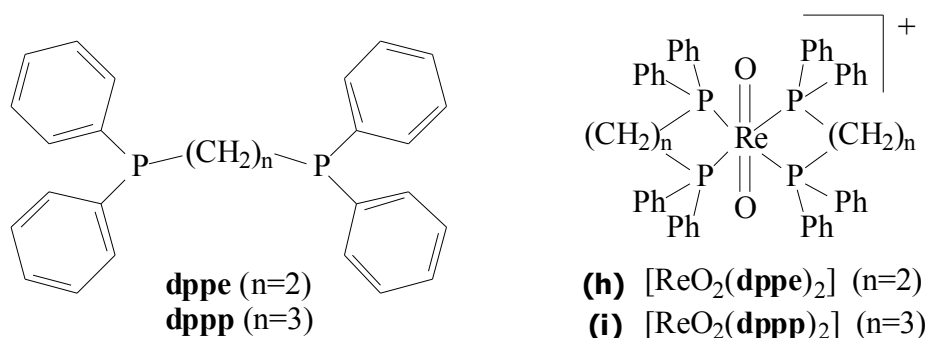


Figura 237: complexos de Re(V) sintetitzats per Kremer

Les dades espectroscòpiques de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN dels lligands i complexos de les figures anteriors es resumeixen en la taula següent.

	$_{-}({}^{31}\text{P})$ lligand	$_{-}({}^{31}\text{P})$ complex
<b>(a)</b>	-24.3 ppm	27.7 ppm
<b>(b)</b>	-31.2 ppm	24.2 ppm
<b>(c)</b>	-25.1 ppm	29.8 ppm
<b>(d)</b>	-28.0 ppm	22.0 ppm
<b>(e)</b>	-28.4 ppm	21.4 ppm
<b>(f)</b>	-19.2 ppm	20.0 ppm
<b>(g)</b>	-19.5 ppm	20.2 ppm
<b>(h)</b>	-12.0 ppm	9.2 ppm
<b>(i)</b>	-14.0 ppm	-31.9 ppm

Taula 26: dades espectroscòpiques  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN dels lligands i oxo-complexos descrits anteriorment

Com es pot veure en la Taula 26, al formar-se el complex de reni hi ha una variació important en els desplaçaments químics de les fosfines en els espectres  $^{31}\text{P}$ -RMN, en comparació amb els espectres del lligand lliure. Cal notar la diferència en els desplaçaments químics del complex **i**, que és degut a que en aquest cas el lligand forma un anell de 6 membres, mentre que en els complexos del **b** a l'**h** l'anell és de 5 membres.

L'ús del precursor  $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  per a la síntesi d'oxocomplexos de Re(V), per mitjà de la substitució de les piridines ( $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ), ha estat força estudiat<sup>166</sup> en la darrera dècada, però no va ser fins l'any 1998, quan es va descriure que alguns processos sintètics a partir del precursor anterior podien no dur cap a la substitució



total dels lligands piridina<sup>167</sup>. Així a partir del lligand  $P(CH_2OH)_3$  ja comentat (Figura 235, lligand **a**), fent la reacció amb una estequiometria 1:4 (metall:ligand), varen sintetitzar l'oxocomplex disubstituint, obtenint l'isòmer *trans* quan la reacció es duia a terme amb un reflux inferior a 1 hora, i l'isòmer *cis* quan el temps de la reacció era superior a 1 hora. En el mateix treball es va sintetitzar també un altre oxocomplex de reni disubstituint, obtenint l'isòmer *trans* a partir del lligand  $PhP(CH_2OH)_2$  (Figura 238). Tots aquests complexos varen ser caracteritzats per difracció de raigs X.

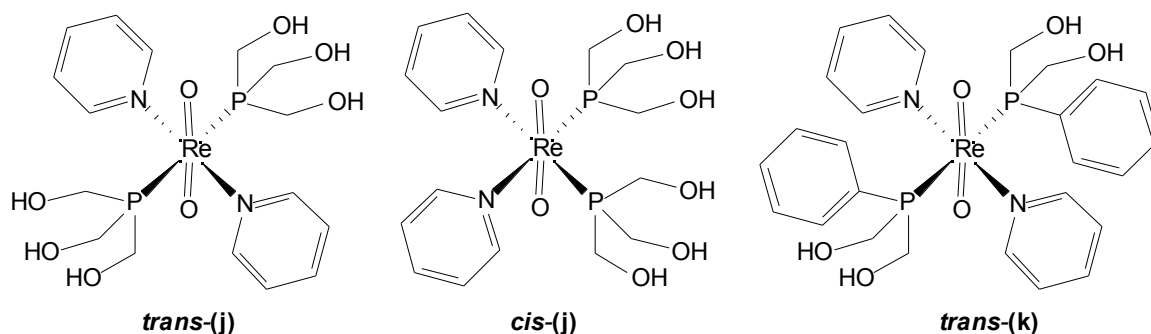


Figura 238: oxocomplexos de Re(V) disubstituits

Les dades espectroscòpiques de  $^{31}P\{^1H\}$ -RMN dels lligands lliures i els complexos de la Figura 238 es mostren en la taula següent:

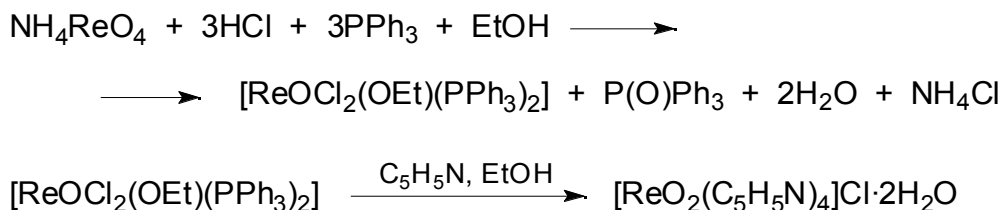
	$\delta(^{31}P)$ lligand	$\delta(^{31}P)$ complex
<b><i>trans</i>-(j)</b>	-24.3 ppm	-17.1 ppm
<b><i>cis</i>-(j)</b>	-24.3 ppm	-2.7 ppm
<b><i>trans</i>-(k)</b>	-19.6 ppm	-9.8 ppm

Taula 27: dades espectroscòpiques<sup>167</sup> de  $^{31}P\{^1H\}$ -RMN dels lligands i oxocomplexos disubstituits de Re

Finalment cal destacar que els treballs de síntesi i caracterització d'oxocomplexos de reni amb fosfines trobats en la bibliografia són força reduïts, fet que va representar una dificultat afegida en el moment d'iniciar aquesta nova línia d'investigació. Tot i que es varen trobar algunes altres cites bibliogràfiques<sup>160,161</sup> relacionades amb el tema, varen ser els treballs ja comentats de Katti i Kremer els que ens varen aportar més informació.

### 3.1 Síntesi de $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ <sup>168,169</sup>

Aquesta síntesi s'inicia amb la reducció del perrenat amònic amb àcid clorhídric i trifenilfosfina en etanol per formar el complex  $[\text{ReOCl}_2(\text{OEt})(\text{PPh}_3)_2]$ , amb un rendiment proper al 100%. Una vegada preparat aquest complex, es fa reaccionar amb piridina en etanol i s'obté el compost  $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  amb un rendiment del 80%.



Es va realitzar l'espectre IR del complex  $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  el qual coincideix amb les dades de la bibliografia. Es varen enregistrar també els espectres de RMN (no trobats a la bibliografia) per utilitzar-los com a referència per a les reaccions posteriors.

#### Caracterització del $[\text{ReOCl}_2(\text{OEt})(\text{PPh}_3)_2]$ :

- **$^1\text{H}$ -RMN:** apareixen els senyals del grup etil en forma de triplet a 1.07 ppm i en forma de quadruplet a 2.36 ppm. També apareixen els senyals dels protons aromàtics de les fosfines.
- **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN:** s'observen dos senyals a -10.02 ppm i a -18.39 ppm assignats als àtoms de fòsfor de les molècules de trifenilfosfina coordinada. També apareix un petit senyal a -4.9 ppm que l'assignem a trifenilfosfina lliure.
- **Anàlisi elemental:** Valors teòrics 54.16% C i 4.18% H. Valors experimentals 53.98% C i 4.15% H.

#### Caracterització del $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ :

- **$^1\text{H}$ -RMN:** apareixen tres senyals dels protons de la piridina coordinada a la zona entre 7.5 i 9 ppm.
- **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN:** apareixen tres senyals dels carbonis de la piridina coordinada a 127.3, 142.7 i 152.0 ppm.
- **IR:** apareixen els següents senyals que estan d'acord amb els definits en la literatura<sup>168,170</sup>: 1605 (m), 1476 (m), 1445 (i), 1350 (m), 1210 (m), 1145 (f), 1068 (m), 820 (i), 784 (i) i 705 (i)  $\text{cm}^{-1}$ .
- **Anàlisi elemental:** Valors teòrics 9.25% N, 39.63% C i 3.99% H. Valors experimentals 9.16% N, 39.27% C i 3.94% H.

### 3.2 Síntesi de complexos de reni amb lligands fosfina

S'ha realitzat un ampli conjunt de reaccions utilitzant els tres precursors comentats anteriorment:  $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{KReO}_4$ ,  $[\text{ReO}_2\text{I}(\text{PPh}_3)_2]$ . En aquestes reaccions s'han utilitzat els lligands **1**, **7**, **11**, **16**, **17** i **18**, que es recorden en la Figura 239.

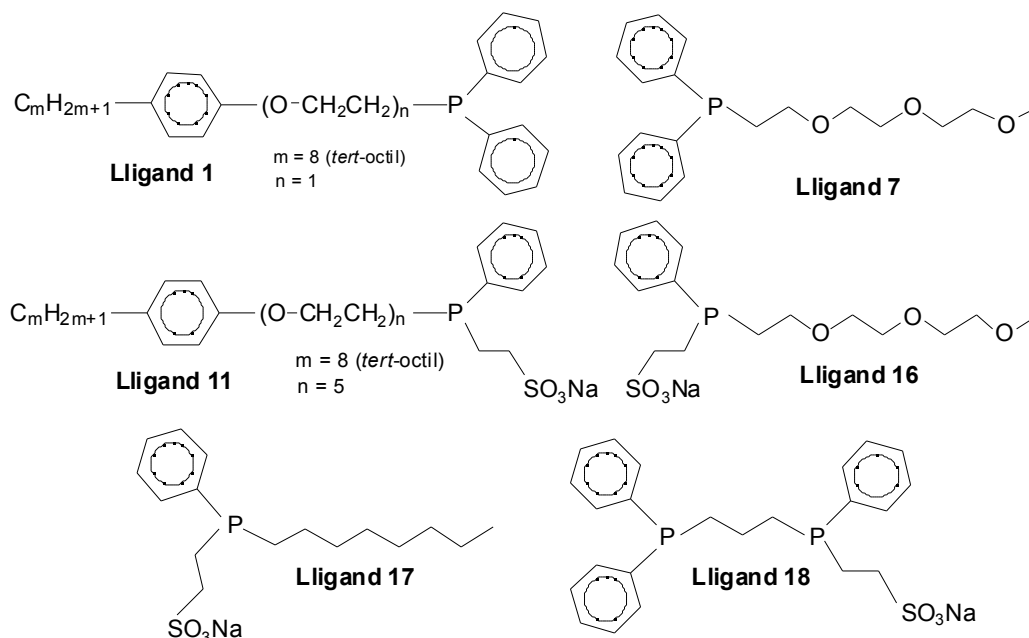
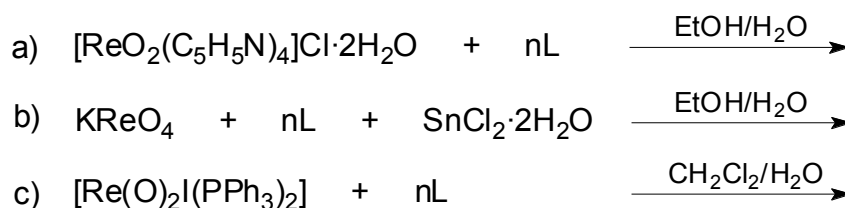


Figura 239: lligands emprats en la síntesi de complexos de reni

Les reaccions generals de complexació realitzades a partir del tres precursors i els lligands anteriors, les quals es comentaran a continuació, s'esquematitzen de la següent manera:



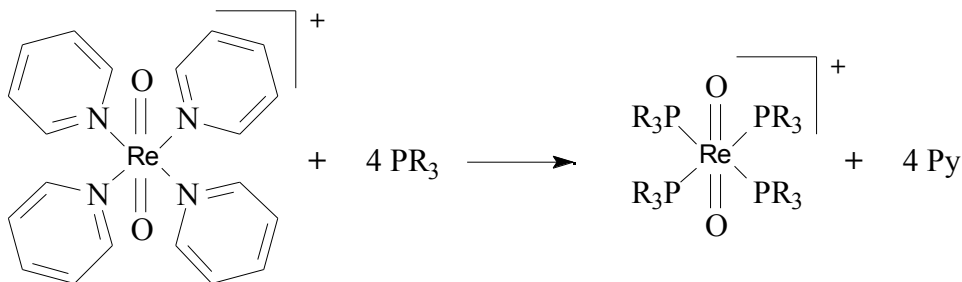
?

Els resultats d'aquests estudis mostraven clarament l'absència d'una única reacció majoritària vers la formació d'espècies del tipus  $[\text{ReO}_2(\text{PR}_3)_4]^+$ , observant-se resultats molt variables en funció del precursor, temperatura de reacció, temps de reacció i dissolvent emprat. Cal destacar també la dificultat per aïllar els productes, ja que en general s'observa la formació d'olis. Això fa que l'estudi de les reaccions s'hagi de fer mitjançant  $^{31}\text{P}$ -RMN, però a diferència dels estudis amb altres elements com Pd(II) o Pt(II), el nombre de dades bibliogràfiques amb els oxocomplexos de reni és molt més limitat.

### 3.3 Reaccions del $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ amb fosfines

La reacció a partir del precursor  $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ha estat la més estudiada en aquest treball dins del conjunt global de reaccions amb precursors de reni.

Aquest precursor es utilitza amb la finalitat que les piridines coordinades siguin substituïdes pels lligands fosfina, com es pot veure esquematitzat en la Figura 240.



**Figura 240:** reacció general del  $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  amb lligands fosfina

En aquesta reacció es varen utilitzar tots els lligands que apareixen en la Figura 239, emprant una gran varietat de condicions.

#### 3.3.1 Estudis previs a partir del $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

En les primeres reaccions dutes a terme s'utilitzaren els lligands de la Figura 239 en condicions similars a les descrites a la bibliografia<sup>159,160</sup>. Les condicions generals foren les següents: relacions estequiomètriques 1:4 (precursor: lligand), s'utilitzà un solvent polar ( $\text{H}_2\text{O}$ , EtOH o MeOH) en el cas de lligands polars, o bé  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  pels lligands apolars, i es portà la mescla de reacció a reflux en alguns casos, mentre que en d'altres es realitzà el procés a temperatura ambient.

Aquests estudis previs es varen iniciar realitzant varies reaccions a reflux, el que implicava temperatures de l'ordre de 60 a 100°C degut als dissolvents emprats. El temps de reacció era de dues hores i ens trobarem que pràcticament en tots els casos hi havia l'aparició del pic de l'òxid del lligand en l'espectre  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN. A més, en moltes de les reaccions, aquest era l'únic canvi que s'observa respecte l'espectre inicial del lligand, és a dir que semblava que el lligand no era capaç de coordinar amb el reni. En el pitjor dels casos ens vàrem trobar que a la poca estona de refluir el sistema, s'enfosquia totalment la solució apareixent sòlids insolubles. Aquest fou el cas de les reaccions amb els lligands **16** i **17**, i els seus espectres de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN mostraven en algun cas l'aparició d'un senyal minoritari corresponent a la formació d'òxid del lligand, i en d'altres casos era idèntic a l'espectre del lligand emprat. Ens vàrem proposar la identificació d'aquests sòlids insolubles i els vàrem separar per filtració de la mescla de reacció. Ens adonàrem

que el sòlid tenia una aparença grisosa degut a que consistia en una mescla d'un sòlid blanc i un de negre. Mitjançant la realització d'un espectre per difracció de raigs X en pols identificàrem el sòlid blanc com a perrenat sòdic ( $\text{NaReO}_4$ ). El sòlid negre en canvi no vam poder determinar-ne la seva composició. Aquest resultat sembla indicar l'existència d'un procés redox que comporta un canvi de l'estat d'oxidació de l'oxocomplex de reni(V), per donar el compost de reni(VII)  $\text{NaReO}_4$ . Paral·lelament o simultàniament es formaria el sòlid negre que consistiria en un altre compost de reni amb estat d'oxidació inferior a V. Una vegada consultada la bibliografia<sup>8</sup>, creiem que el més probable és que aquest sòlid negre es tracti de diòxid de reni.

Un fet important a destacar és que quan aquestes reaccions es realitzaven a temperatura ambient no s'observava cap procés de descomposició com el descrit en el paràgraf anterior.

Les conclusions a que arribàrem després de realitzar aquests estudis previs varen ser de gran utilitat per a la realització posterior de noves reaccions, i foren les següents:

- a) Ens decantàrem principalment per la utilització d'alcohols enlloc de l'aigua com a dissolvent, ja que semblava que aquesta afavoria l'existència de reaccions paral·leles de descomposició.
- b) Ens adonàrem que les reaccions eren molt lentes i que per tant seria interessant augmentar notablement els temps de reacció dels experiments.
- c) La temperatura és un factor clau en algunes de les reaccions que pot portar cap a la descomposició dels reactius utilitzats. L'ús d'una temperatura inferior a la de reflux dels dissolvents però superior a la temperatura ambient ajudaria a que la reacció fos menys lenta i evitaria l'existència de processos paral·lels de descomposició.
- d) La utilització de relacions estequiomètriques diferents a les emprades en els estudis previs podria portar cap a l'obtenció d'informació útil per a la identificació de les espècies formades.

Cal destacar que en aquests estudis previs es va realitzar una bateria de més de 30 reaccions sense treure pràcticament cap informació respecte a les possibles espècies formades. Ara bé, va ser clau per poder determinar les condicions més idònies de reacció, les quals varen ser emprades en els estudis que es veuran a continuació.

### 3.3.2 Reacció del $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ amb el lligand **11**

Amb el lligand **11** es varen realitzar dos estudis en condicions estequiomètriques diferents, duent a terme les reaccions a l'interior d'un tub de RMN, ja que s'havia comprovat que no era possible aïllar sòlids, i d'aquesta manera es podia treure informació de la cinètica de la reacció mitjançant l'enregistrament d'espectres.

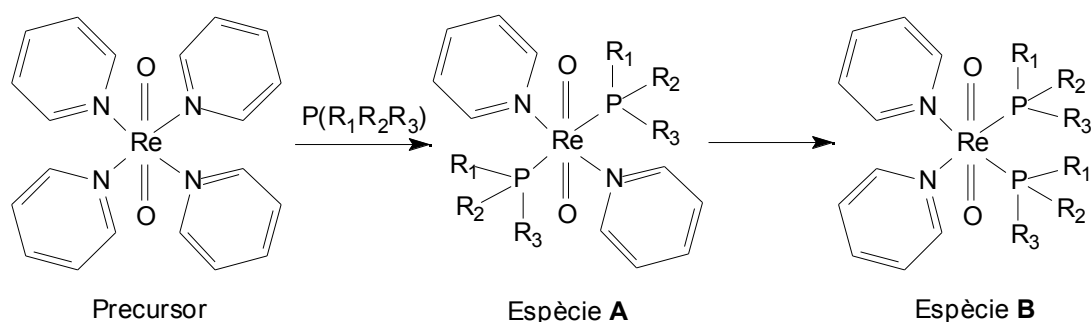
En primer lloc es realitzà la reacció amb **1 mol** de precursor de reni i **4 mol** de lligand **11**. Es dissolgueren cada un dels reactius en metanol deuterat i es mesclaren dins d'un tub de RMN (tot el procés es realitzà sota atmosfera de nitrogen). Es col·locà el tub dins del l'aparell de RMN (AM-400) i durant els primers 45 min s'enregistraren 3 espectres  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN a temperatura ambient. Aquests espectres eren pràcticament idèntics a l'espectre del lligand de partida. A partir d'aquest moment es va augmentar la temperatura fins a 40°C i es varen registrar espectres  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN aproximadament cada mitja hora durant unes 15 hores. En augmentar la temperatura va començar a aparèixer un senyal cap a -17.5 ppm que va anar creixent al llarg de la reacció mentre que el senyal del lligand de partida (-29 ppm) va anar disminuint. A partir però de les 8 hores de reacció ja no s'observaren més canvis en els espectres, quedant lligand de partida sense reaccionar.

En segon lloc es realitzà la reacció entre **1 mol** de precursor de Re i **2 mol** de lligand **11**. Es va seguir el mateix procediment que en la reacció anterior i durant la primera hora es realitzaren dos espectres  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN a temperatura ambient. Com en l'estudi anterior no s'observaren canvis respecte l'espectre del lligand de partida. A continuació s'augmentà la temperatura a 40°C i s'enregistraren 16 espectres més, un cada hora. En aquest estudi, com en l'anterior, va començar a aparèixer un senyal a -17.5 mentre desapareixia el senyal del lligand de partida (-29 ppm). Però sorprenentment no s'aturà la reacció i quan pràcticament havia desaparegut el senyal del lligand de partida va començar a créixer un nou senyal a -10 ppm, el qual va anar augmentant durant la resta de la reacció mentre disminuïa el senyal a -17.5 ppm.

A la vista de les dues reaccions anteriors, cal destacar el fet que quan es realitza l'estudi amb una relació lligand/metall=2 s'observi que inicialment es forma un senyal (-17.5 ppm) en la mateixa posició que en la reacció amb una relació metall/ligand=4. Però posteriorment, la intensitat d'aquest senyal disminueix a mesura que en va apareixent un altre a -10 ppm.

Amb les dades que disposem no es poden treure conclusions, però una possible explicació d'aquests fets seria pensar en una formació inicial d'un compost (espècie **A**, Figura 241) amb dues fosfines coordinades en *trans* (senyal a -17.5 ppm), i una

evolució posterior (només quan es realitza la reacció amb 2 mols de lligand) cap a la possible espècie **B** (Figura 241) amb els dos lligands coordinats en *cis* (-10 ppm). Aquesta assignació estaria d'acord amb un treball realitzat per Katti<sup>167</sup> comentat en la introducció d'aquest capítol, en el qual realitzaren una síntesi en condicions estequiomètriques 1:2 (metall:ligand) obtenint el complex *trans* al poc temps d'iniciar-se la reacció. Quan empraven temps de reacció superiors, el sistema evolucionava cap a la formació del complex *cis*.



**Figura 241:** Possibles espècies formades en la reacció del  $[ReO_2(C_5H_5N)_4]Cl \cdot 2H_2O$  amb les monofosfines **11** i **16** ( $PR_1R_2R_3$ )

Si la hipòtesi de formació de les espècies anteriors **A** i **B** fos correcta, la reacció amb 4 mol de lligand no donaria lloc a la formació de l'espècie **B**, ni tampoc de l'espècie amb 4 fosfines coordinades. D'acord amb això, la presència d'un excés de lligand bloquejaria la reacció d'isomerització de l'espècie *trans* (**A**) a la *cis* (**B**).

### 3.3.3 Reacció del $[ReO_2(C_5H_5N)_4]Cl \cdot 2H_2O$ amb el lligand **16**

En aquest cas la reacció es dugué a terme en el laboratori mitjançant la mescla d'1 mol de precursor de reni i 2 mol de fosfina en metanol. S'escalfà el sistema a 40°C i es deixà en agitació durant 18 h. Al final de la reacció el color inicial vermellós canvià cap a un marró-negre apareixent una molt petita quantitat de precipitat blanc. Sembla per tant que en aquest cas hi ha hagut una part de descomposició durant el procés de reacció. Aquesta descomposició, com ja s'ha comentat (apartat 3.3.1), va ser observada en els estudis previs i consistia en un reacció de desproporció del complex de reni.

En l'espectre enregistrat de  $^{31}P\{^1H\}$ -RMN s'observen: 1) un senyal clarament majoritari a -15.6 ppm que per comparació amb les reaccions anteriors i amb el treball bibliogràfic comentat en diverses ocasions<sup>167</sup> ens portarien a assignar-lo al complex *trans* amb dues fosfines coordinades (espècie **A**, Figura 241); 2) trobem tres senyals minoritaris dels quals dos poden assignar-se de la següent manera: a) un petit senyal a -30.3 ppm que correspondria a una petita quantitat de lligand de partida que no ha reaccionat, b) un senyal a -10.9 ppm que podríem pensar que fos degut a una formació minoritària de l'isòmer *cis* del complex amb dues fosfines

coordinades (espècie **B**, Figura 241). Finalment, el senyal minoritari a  $-19.0$  ppm no s'ha pogut assignar per manca de dades bibliogràfiques tot i que una possibilitat seria que fos degut a un complex en el que només una fosfina hauria substituït a una de les quatre piridines del precursor:  $[\text{ReO}_2(\text{py})_3(\text{PR}_3)]$ . No s'ha trobat cap cita bibliogràfica que faci referència a la formació d'un compost d'aquestes característiques, tot i que alguns autors no descarten la seva existència<sup>167</sup>.

### 3.3.4 Reacció del $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ amb el lligand **18**

Abans de descriure la reacció anunciada cal recordar que l'interès en la síntesi del lligand difosfina **18** va venir degut a que la majoria de radiocompostos comercials de tecneci estaven formats per lligands polidentats, ja que aquests confereixen una major estabilitat als complexos. En el cas del reni, també trobem en la bibliografia un nombre més elevat de compostos amb lligands polidentats, com és el cas de les difosfines. Cal tenir present que el complexos formats amb monofosfines són menys estables.

Amb la difosfina **18** es va realitzar la reacció amb **1 mol** de  $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  i **2 mols** del lligand. Pensàvem a priori que aquesta reacció seguiria el camí cap a la formació del dioxoreni amb dues difosfines coordinades de forma bidentada tal i com es mostra en la figura següent:

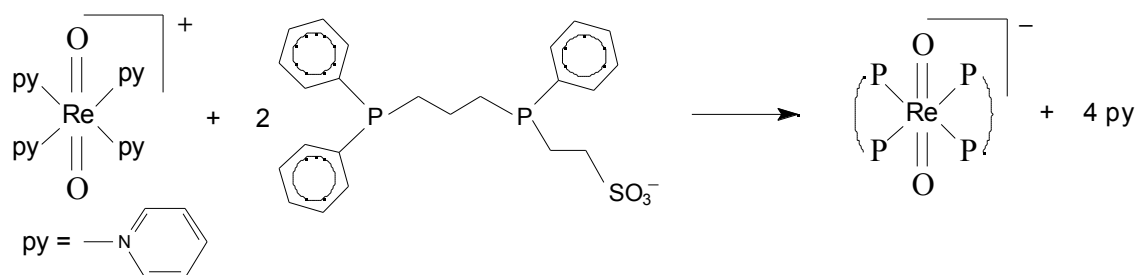


Figura 242

Aquesta reacció es portà a terme mitjançant la barreja dels dos reactius en etanol i es deixà en agitació a temperatura ambient durant 24 hores. No s'observà cap canvi de color durant l'experiment i al final es va evaporar el dissolvent obtenint un precipitat de color taronja. Es va realitzar l'espectre de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN, en el qual s'observa la presència d'una quantitat apreciable de lligand sense reaccionar (pics a  $-17$  i  $-25$  ppm) i diferents senyals majoritaris molt propers, entre  $-31$  i  $-33$  ppm. Per comparació amb el treball comentat de Kremer<sup>165</sup>, on es descriu la síntesi del complex  $[\text{ReO}_2(\text{dppp})_2]^-$  amb una  $_{(}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}\text{-RMN)}=-31.9$  ppm, assignaríem els senyals del nostre espectre ( $-31$  a  $-33$  ppm) al complex esperat  $[\text{ReO}_2(\mathbf{18})_2]^-$ . Les característiques del lligand **18**, el qual té dos fòsfors amb entorns de coordinació



diferents i un d'ells és quiral, portaria cap a la formació de diferents isòmers del complex de reni  $[\text{ReO}_2(\mathbf{18})_2]^-$ . Per tant, no és d'estranyar que en l'espectre  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN s'observin diferents senyals de difícil interpretació (-31 a -33 ppm), ja que els possibles diastereoisòmers obtinguts i les seves multiplicitats apareixerien en l'espectre amb desplaçaments químics molt propers.

Degut al fet que la reacció anterior no fou completa, ja que apareixia una certa quantitat de lligand lliure en l'espectre, vam decidir tornar a dissoldre en etanol el precipitat obtingut i portar el sistema a reflux. Al poc temps de refluir es va enfosquir la solució i vam parar la calefacció. Al evaporar la solució va aparèixer un sòlid de color verd-marró. Vam dissoldre aquest darrer precipitat en metanol deuterat i es va filtrar per tal de separar el residu insoluble, probablement fruit d'un procés de descomposició que va tenir lloc al portar la reacció a reflux. Cal destacar que en l'espectre obtingut, el qual es comenta a continuació, no apareixien els diferents senyals assignats al complex  $[\text{ReO}_2(\mathbf{18})_2]^-$ .

a) entre 35 i 45 ppm s'observa un augment considerable dels senyals assignats a l'òxid del lligand.

b) entre -9 i -12 ppm s'observen dos doblets que probablement siguin deguts a la presència del complex de reni amb dos lligands piridina i un sol lligand difosfina coordinat (Figura 243). El valor de la constant d'acoblament (19.5 Hz) està d'acord amb una coordinació del lligand en *cis*.

c) un grup de varis senyals minoritaris entre -15 i -26 ppm, els quals no podem assignar amb les dades que disposem.

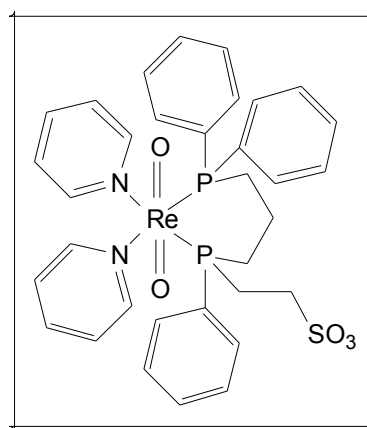
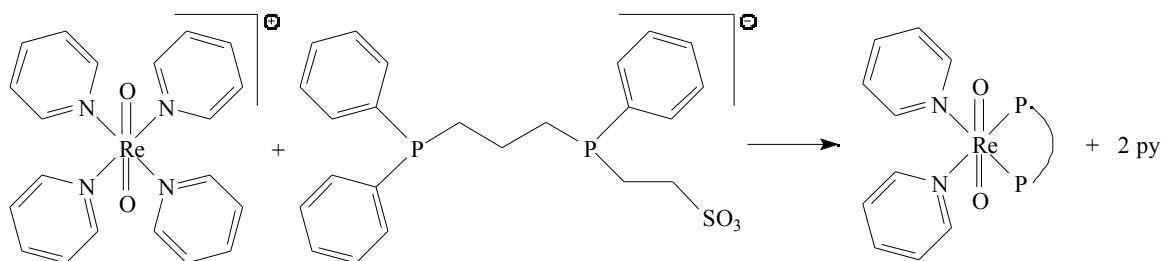


Figura 243

L'obtenció del complex  $[\text{ReO}_2\text{py}_2(\mathbf{18})]$  (Figura 243) es pot justificar pel fet que la primera reacció realitzada a temperatura ambient no va ser completa, ja que en l'espectre  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN s'observa una certa quantitat de lligand de partida. Això significaria que en la mescla de reacció ha d'haver-hi una certa quantitat del complex precursor  $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]^+$ . Si a més a més tenim en compte que durant la primera reacció s'ha produït una certa oxidació del lligand, quan es realitza la segona reacció portant la mescla a reflux, la relació molar lligand/metall ha de ser inferior al valor inicial de 2. Per tant sembla probable la formació del complex  $[\text{ReO}_2\text{py}_2(\mathbf{18})]$  a partir de la reacció de substitució de la Figura 244.

Paral·lelament a aquesta reacció es produïrien altres processos que portarien cap a: 1) la descomposició del complex  $[\text{ReO}_2(\mathbf{18})_2]^-$  format durant la primera reacció, 2) un augment de la quantitat d'òxid de lligand, 3) la formació d'una serie de

compostos no caracteritzats ( $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN entre  $-15$  i  $-26$  ppm) fruits probablement de la descomposició del complex  $[\text{ReO}_2(\mathbf{18})_2]^-$ .



**Figura 244:** reacció de síntesi del complex  $[\text{ReO}_2\text{py}_2(\mathbf{18})]$ . El lligand coordinat es representa per P P

El procés de descomposició observat ens va fer reflexionar sobre el fet de la inestabilitat d'aquests tipus de complexos de reni en front de la temperatura. Així vam prendre la decisió de realitzar un experiment a  $30^\circ\text{C}$ , és a dir escalfant una mica però sense excedir-se per tal d'evitar la descomposició. Aquest experiment el vàrem du a terme mesclant **1 mol** de precursor de reni amb **1 mol** de lligand difosfina amb l'idea d'obtenir el compost de la Figura 243. Es va utilitzar diclorometà com a dissolvent i es va deixar la mescla de reacció en agitació durant 4 dies. El darrer dia de reacció es va observar un canvi de coloració del taronja inicial a un grana. Es va realitzar un espectre  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN, en aquest cas amb una solució ben nítida, on es pot observar com a senyals majoritaris els dos doblets que ja havíem comentat amb anterioritat, probablement deguts a la presència del compost de la Figura 243. Aquests dos doblets estan centrats a  $-8.53$  i a  $-10.91$  ppm i cada un té una constant d'acoblament de  $17.08$  Hz, la qual és força petita si tenim en compte que només hi ha dos enllaços entre els fòsfors. Per comparació amb les posicions dels fòsfors en els espectres del lligand de partida, assignaríem el senyal centrat a  $-8.53$  ppm al fòsfor diarilalquil enllaçat a reni, i el senyal centrat a  $-10.91$  ppm al fòsfor arildialquil enllaçat a reni.

### 3.4 Reaccions del $[\text{ReO}_2\text{I}(\text{PPh}_3)_2]$ amb fosfines

Tot i que el precursor  $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ha estat el més àmpliament emprat en aquest treball, també es va usar  $[\text{ReO}_2\text{I}(\text{PPh}_3)_2]$  el qual també es descriu en la bibliografia<sup>159,161,162</sup> com a precursor per a la síntesi de dioxocomplexos de reni amb lligands fosfina. En alguns d'aquests treballs bibliogràfics s'utilitzen els dos precursors de reni anteriors per la síntesi del mateix tipus de complex.

De la mateixa manera que amb el precursor ja comentat, es varen realitzar uns estudis previs amb alguns dels lligands de la Figura 239. Es seguiren els mètodes descrits a la bibliografia<sup>161,162</sup>, i les reaccions es dugueren a terme en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$  quan el lligand era marcadament polar, i només en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  quan el lligand era poc soluble en aigua. En cap cas es portà la mescla a reflux.

Concretament es realitzaren reaccions amb els lligands **7**, **11** i **17** i en els espectres  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN obtinguts s'observà majoritàriament que no hi havia reacció, o en el millor dels casos, lligand **11**, hi havia l'aparició d'algun petit senyal a la zona entre  $-10$  i  $-20$  ppm.

Condicionats per aquests resultats vàrem deixar una mica de banda aquesta reacció fins que vàrem sintetitzar la difosfina **18**. Com s'ha comentat, aquest tipus de lligands formen complexos més estables en comparació amb les monofosfines, i aquest fet ens va encoratjar a realitzar de nou una reacció amb el precursor  $[\text{ReO}_2\text{I}(\text{PPh}_3)_2]$ .

En la reacció amb la difosfina **18**, es va dissoldre aquesta en aigua i s'addicionà sobre una solució del precursor en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Es deixà en agitació durant 30 minuts, es separaren les dues fases i s'evaporà la fase aquosa. Es va enregistrar l'espectre  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN en el qual hi ha l'aparició majoritària d'un grup de senyals centrat a  $-32$  ppm. Cal destacar que aquests senyals són molt similars als observats amb anterioritat al fer reaccionar  $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  amb la difosfina **18** sense escalfar el medi de reacció. De la mateixa manera assignaríem doncs aquests senyals als possibles diastereoisòmers obtinguts del complex  $[\text{ReO}_2(\mathbf{18})_2]^-$ . En aquest cas però, la reacció es podria dir que és completa, ja que no apareix en l'espectre el senyal del lligand lliure. Un subproducte minoritari obtingut durant la reacció és una petita fracció de lligand oxidat.

Un altre aspecte a destacar és que la reacció entre la difosfina i el complex  $[\text{ReO}_2\text{I}(\text{PPh}_3)_2]$  és molt més ràpida que amb  $[\text{ReO}_2(\text{C}_5\text{H}_5\text{N})_4]^+$ . El temps de reacció observat en aquest cas és similar als valors descrits en la bibliografia per reaccions de  $[\text{ReO}_2\text{I}(\text{PPh}_3)_2]$  amb lligands difosfina<sup>165</sup>.

Finalment és important notar la diferència de comportament observada entre els lligands monofosfina i difosfina en la reacció amb el precursor  $[\text{ReO}_2\text{I}(\text{PPh}_3)_2]$ . Mentre que amb la difosfina s'aconsegueix sintetitzar el complex  $[\text{ReO}_2(\mathbf{18})]^-$ , amb les monofosfines pràcticament no s'observa cap tipus de reacció.

### 3.5 Reaccions del $\text{KReO}_4$ amb fosfines

Un altre precursor que es va utilitzar inicialment fou el perrenat potàsic. Aquest, era el més idoni des del punt de vista de la comparació dels resultats obtinguts amb els estudis realitzats amb tecneci, els quals utilitzaven el pertecnetat com a precursor. Cal destacar però que hi ha poques cites bibliogràfiques, ja que tot i ser aparentment un mètode molt simple, no és l'habitual. Això és degut a que el procés de reducció de  $\text{Re(VII)}$  a  $\text{Re(V)}$  és molt més costós que el mateix procés en el cas del tecneci.

A més a més, a diferència dels estudis descrits en els apartats anteriors, en els quals es pretenia una reacció de substitució, en aquest cas la reacció és força més complexa ja que l'estat d'oxidació del precursor ha de canviar i per aquest fet és necessària l'addició d'un reductor ( $\text{SnCl}_2$ ).

Malgrat aquestes dificultats, es va considerar pertinent dur a terme un conjunt d'assaigs orientatius d'aquesta reacció, ja que és una via utilitzada per a l'obtenció d'alguns complexos de  $\text{Re(V)}$ .

Aquesta reacció es realitzà<sup>171</sup> a temperatura ambient amb una mescla aigua:etanol com a dissolvent i es deixà 24 hores en agitació. En aquest cas s'empraren els lligands **11**, **16** i **17**, i mitjançant els espectres de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN enregistrats al final de la reacció vàrem observar que no hi havia pràcticament variació en comparació amb els espectres inicials del lligand, i en el cas que s'observaven una mica de canvis (lligand **11**) eren deguts a l'aparició del senyal de l'òxid de la fosfina.

Així decidirem abandonar aquesta línia de síntesi, ja que com s'ha pogut veure tot sembla apuntar que no portava cap a la formació de cap complex amb les fosfines coordinades.

Com a reflexió final d'aquest tipus de reacció, caldria dir que el resultat obtingut són força diferents quan el mateix tipus de reacció es realitza amb tecneci, ja que amb aquest metall tot sembla apuntar cap a la formació de complexos amb els diferents lligands fosfina. Tot i així cal dir que aquest resultat, en contra del que pugui semblar, és força lògic si es tenen presents els següents punts:

1) Si bé el tecneci i el reni tenen moltes característiques semblants, una de les seves diferències són els valors dels parells redox. El  $\text{TcO}_4^-$  és millor precursor que el  $\text{ReO}_4^-$  perquè aquest últim és un oxidant molt més feble<sup>172</sup>.

2) Per altra banda, un factor que també hem de tenir en compte és que les condicions de reacció han estat molt diferents per cada metall. Mentre que en aquestes reaccions de síntesi de complexos de reni utilitzàvem una relació estequiomètrica metall/ligand, en les proves realitzades amb tecneci aquesta relació era de l'ordre 1:20000.

## 4. CONCLUSIONS

- Malgrat que el nombre de complexos que s'han pogut caracteritzar en aquest capítol és molt reduït respecte al nombre d'assaigs duts a terme, cal destacar que aquest primer estudi a la Universitat Autònoma de Barcelona amb complexos de tecneci i reni ha permès establir unes bases metodològiques que han estat molt útils per posteriors estudis en aquest camp.
- És important la diferència observada de comportament entre les monofosfines i la difosfina sintetitzades, resultat que està d'acord amb la bibliografia. Amb la difosfina s'ha observat la formació de complexos amb tots els estudis efectuats amb tecneci i amb reni. Amb les monofosfines s'ha comprovat que en el cas del reni moltes vegades la reacció de complexació no té lloc. Amb la difosfina, les dades obtingudes indiquen la formació de complexos de Re(V) quelat.
- S'ha constatat la diferència de comportament entre el tecneci i el reni. Si bé les estructures i els entorns de coordinació dels dos metalls són molt semblants, els seus potencials redox i la cinètica de les reaccions són molt diferents. Aquestes diferències queden demostrades quan s'utilitza amb éxit el  $^{99m}\text{TcO}_4^-$  com a precursor de radiocompostos de Tc(V) mentre que el mateix procés amb el precursor  $\text{ReO}_4^-$  no té lloc.
- En l'estudi de les reaccions de les monofosfines amb tecneci, els resultats apunten vers la formació de radiocompostos, duent a terme les reaccions a temperatura ambient i amb temps de reacció curts. En canvi, en els estudis de reni, calen temps de reacció més llargs i una temperatura superior a l'ambient. Tot i així, sovint no s'observa la formació de complexos. A més a més, a temperatures massa elevades es produeix la desproporció del Re(V) en  $\text{ReO}_4^-$  i probablement òxid de reni.
- Finalment cal destacar que en aquests estudis preliminars de complexos de tecneci amb fosfines ambifíliques, s'han observat uns resultats que estan d'acord amb un dels objectius proposats a l'inici d'aquest treball: modular el caràcter hidrofòbic/hidrofílic dels radiocompostos mitjançant les diferents fosfines. Això s'ha reflectit en el comportament dels radiocompostos preparats en els diferents mètodes cromatogràfics.