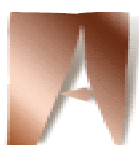


Síntesi i estudi de nous complexos de tecneci i reni. Aplicacions en radiofarmàcia



**Universitat
Autònoma
de Barcelona**

David Martín Vilà
Tesi Doctoral
Abril de 2004

En apropar-me inexorablement cap al moment del meu comiat burocràtic m'adono que vaig encertar plenament en prendre la decisió d'iniciar (i completar) el doctorat. I l'encert no recau solament en qüestions de caire professional sinó també i sobretot en raons vivencials, d'experiències viscudes i compartides amb tots vosaltres. Per tant, fonamentar aquest escrit en agraïments pels consells científico-tècnics rebuts em podria fer caure en l'error de menysprear el costat humà de tots vosaltres (que és el que més recordaré), a més exclouria a molta gent aliena al món (o ghetto) del doctorat i que, òbviament, també ha estat molt important per a mi en els darrers anys de la meva vida. Miro enrera i allí us veig com a protagonistes dels meus records, com a companys del meu viatge existencial,...gràcies per tots els moments coviscuts. Tots vosaltres heu incidit amb major o menor força en la meva vida, i aquest fet ja té prou transcendència com per sentir-vos partícips principals d'aquests agraïments. Gràcies!

Lògicament, existeixen un bon grapat persones de les més diverses contrades que han sigut i són "especialment especials" per a mi, no crec que necessiteu veure escrit el vostre nom, però permeteu-me que us amenaci amb... intents continus per tal de mantenir i enfortir els nostres vincles afectius. Gràcies per estar al meu costat quan us ho he demanat, però sobretot quan ho necessitava i no us ho he demanat. Estic molt orgullós de tenir-vos com amics.

*FAMILIA. Us escric amb majúscules perquè només se us pot escriure així, gràcies pels valors que m'heu donat, pel suport que sempre he rebut, per la comprensió infinita, pels ànims que sempre he percebut,...vosaltres sí que us mereixeu: "tota la sort del món i més".
Gràcies: papa, mama, germaneta Marta i "germanet" Toni!!*

Suposo que el caràcter agredolç d'aquest moment rau en adonar-se que s'acaba una etapa de la vida i ara....

ÍNDIX

I. INTRODUCCIÓ

1. ANTECEDENTS HISTÒRICS DE LA MEDICINA NUCLEAR
2. ASPECTES GENERALS DE LA MEDICINA NUCLEAR
3. TECNECI
4. EL RENI COM A MODEL
5. ASPECTES GENERALS DELS RADIOFÀRMACS
6. EL MARCATGE: PREPARACIÓ DE RADIOFÀRMACS DE TECNECI.
7. EL RENI EN MEDICINA NUCLEAR

II. COMPLEXOS AMB LLIGANDS DIFOSFINA POLIÈTER

1. ANTECEDENTS
 - 1.1. Complexos amb lligands difosfina
2. OBJECTIUS
3. SÍNTESI DE LLIGANDS PO_3Me , PO_3Bu i PO_4Bu
4. SÍNTESI DE COMPLEXOS DE RENI
 - 4.1. Síntesi de precursors
 - 4.1.1. Síntesi de $[\text{ReO}_2(\text{py})_4]\text{Cl}$
 - 4.1.2. Síntesi de gluconat de reni(V)
 - 4.2. Síntesi de complexos $[\text{ReO}_2\text{L}_2]^+$ ($\text{L}=\text{PO}_3\text{Me}$, PO_3Bu , PO_4Bu)
 - 4.2.1. Via del $[\text{ReO}_2(\text{py})_4]\text{Cl}$
 - 4.2.2. Via del gluconat de reni(V)
5. ESTUDIS AMB TECNECI
 - 5.1. Precursors de $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$
 - 5.2. Metodologia de treball
 - 5.3. Resultats i discussió
 - 5.3.1. Síntesi de complexos $^{99\text{m}}\text{TcO}_2\text{L}_2]^+$ ($\text{L}=\text{PO}_3\text{Me}$, PO_3Bu , PO_4Bu)
 - 5.3.2. Estudis amb HPLC
 - 5.3.3. Estudis amb animals

III. COMPLEXOS 3+1

1. INTRODUCCIÓ
2. OBJECTIUS

3. SÍNTESI DE LLIGANDS

3.1. Síntesi de (difenilfosfino)etanosulfonat de sodi

3.2. Síntesi de 2-(feniloctilfosfino)etanosulfonat de sodi

4. SÍNTESI DE PRECURSORS DE RENI

4.1. Síntesi de sals de l'anió tetraclorooxorenat(V)

4.1.1. Síntesi de tetraclorooxorenat(V) de benziltriethylamoni

4.1.2. Síntesi de tetraclorooxorenat(V) de tetrabutylamoni

5. ESTUDIS AMB MESNA

5.1. Síntesi de [ReO(SSS)(MESNA)]

5.1.1. Via del tetraclorooxorenat(V)

5.1.2. Via del gluconat de reni(V)

5.2. Caracterització del complex d'oxoreni(V) amb MESNA

6. COMPLEXOS DE Tc(V) AMB MESNA

6.1. Metodologia de treball

6.2. Resultats i discussió

6.2.1. Síntesi de [^{99m}TcO(MESNA)₄]

6.2.2. Síntesi de [^{99m}TcO(SSS)(MESNA)]

6.2.3. Estudis amb HPLC

7. INTENTS DE SÍNTESI DE [⁹⁹TcO(SSS)(MESNA)]

8. ESTUDIS AMB FOSFINES SULFONADES

8.1. Complexos de reni(V)

8.1.1. Via del tetraclorooxorenat(V)

8.1.2. Via del gluconat de reni(V)

8.2. Complexos de tecneci

IV. COMPLEXOS TRICARBONÍLICS

1. INTRODUCCIÓ

2. OBJECTIUS

3. SÍNTESI DE LLIGANDS

3.1. Síntesi de Ph₂CH₂CH₂CH₂P(Ph)CH₂CH₂SO₃Na (PPSO₃⁻)

3.2. Síntesi de NaO₃SCH₂CH₂P(Ph)CH₂CH₂NMe₂ (NPSO₃⁻)

4. COMPLEXOS DE RENI

4.1 Síntesi del precursor tricarbonílic: *fac*-[NEt₄]₂[Re(CO)₃Br₃].

- 4.2. Síntesi de complexos de reni
 - 4.2.1. Síntesi de $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{NPSO}_3)]^-$
 - 4.2.2. Síntesi de $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{PPSO}_3)]^-$

5. COMPLEXOS DE TECNECI

- 5.1. Síntesi del precursor $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$
- 5.2. Síntesi de complexos tricarbònics de $^{99\text{m}}\text{Tc}$
 - 5.2.1. Síntesi de $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(\text{NPSO}_3)]^-$
 - 5.2.2. Síntesi de $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(\text{PPSO}_3)]^-$

V. EXPERIMENTAL

1. TÈCNIQUES EXPERIMENTALS I APARELLS UTILITZATS

2. SÍNTESI I CARACTERITZACIÓ DE LLIGANDS

- 2.1. Síntesi de lligands difosfina polièter
 - 2.1.1. Síntesi de PO_3Me
 - 2.1.2. Síntesi de PO_3Bu
 - 2.1.3. Síntesi de PO_4Bu
- 2.2. Síntesi de (difenílfosfina)etanosulfonat de sodi
 - 2.2.1. Síntesi del (difenílfosfina)etanosulfonat de guanidini
 - 2.2.2. Síntesi del (difenílfosfina)etanosulfonat de tetrafenílfosfoni
- 2.3. Síntesi de 2-(feniloctilfosfina)etanosulfonat de sodi
- 2.4. Síntesi de $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ (PPSO_3^-)
- 2.5. Síntesi de $\text{NaO}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ (NPSO_3^-)

3. SÍNTESI DE COMPLEXOS DE RENI

- 3.1. Síntesi de precursors
 - 3.1.1. Síntesi de $[\text{ReOCl}_2(\text{OEt})(\text{PPh}_3)_2]$
 - 3.1.2. Síntesi de $[\text{ReO}_2(\text{py})_4]\text{Cl}$
 - 3.1.3. Síntesi de gluconat de reni(V)
 - 3.1.4. Síntesi de tetraclorooxorenat(V) de benziltriètilamoni
 - 3.1.5. Síntesi tetraclorooxorenat(V) de tetrabutilamoni
 - 3.1.6. Síntesi de *fac*- $[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]\text{NEt}_4]_2$
- 3.2. Síntesi de complexos de reni(V) amb lligands difosfinapolièter
 - 3.2.1. Via del $[\text{ReO}_2\text{py}_4]\text{Cl}$
 - 3.2.2. Via del gluconat de reni(V)
- 3.3. Síntesi de cloro(3-tiopentà-1,5-ditiolat)oxoreni(V)

- 3.4. Síntesi de $[\text{ReO}(\text{MESNA})_4]^-$
 - 3.4.1 Via del gluconat de reni(V)
 - 3.4.2 Via del tetraclorooxorenat(V)
- 3.5. Síntesi de $[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{MESNA})]$
 - 3.5.1. Via del gluconat de reni(V)
 - 3.5.2. Via del tetraclorooxorenat(V)
- 3.6 Síntesi de $[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{PhP}(\text{R})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]^-$ (R = Ph, n-octil)
 - 3.6.1 Via del $[\text{ReO}(\text{SSS})\text{Cl}]$
 - 3.6.2. Via del gluconat de reni(V)
- 3.7. Síntesi de $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}(\text{PPSO}_3)]^-$
- 3.8. Síntesi de $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}(\text{PPSO}_3)]^-$
- 4. SÍNTESI DE COMPLEXOS DE $^{99\text{m}}\text{Tc}$
 - 4.1. Síntesi de precursors de $^{99\text{m}}\text{Tc}$
 - 4.1.1. Síntesi de gluconat de tecneci(V)
 - 4.1.2. Síntesi de $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3^+$
 - 4.2. Síntesi de complexos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V) amb lligands difosfinapolièter
 - 4.2.1. Estudis amb animals
 - 4.3. Síntesi de $^{99\text{m}}\text{TcO}(\text{MESNA})_4^-$
 - 4.4. Síntesi de $^{99\text{m}}\text{TcO}(\text{SSS})(\text{MESNA})]$
 - 4.5. Síntesi de $^{99\text{m}}\text{TcO}(\text{SSS})(\text{PhP}(\text{R})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]^-$ (R = Ph, n-octil)
 - 4.6. Complexos tricarbonílics
 - 4.6.1. Síntesi de $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(\text{PPSO}_3)]$
 - 4.6.2. Síntesi de $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(\text{NPSO}_3)]$
 - 4.7. Intents de síntesi de $^{99}\text{TcO}(\text{SSS})(\text{MESNA})]$

VI. CONCLUSIONS

VII. BIBLIOGRAFIA

RMN ressonància magnètica nuclear

THF tetrahidrofurà

DMSO dimetilsulfòxid

Me metil

Et etil

Ph fenil

py piridina

IR infraroig

UV ultraviolat

HPLC cromatografia líquida d'alta resolució

ESI-MS Espectrometria de masses amb ionització per electrospai

TLC cromatografia en capa prima

COSY Correlation Spectroscopy

HMOC Heteronuclear Multiple Quantum Coherence Experiment

Per a la interpretació d'espectres de RMN:

s singlet

d doblet

t triplet

q quadruplet

m multiplet

dd doble doblet

bb banda ampla

HsssH

SSS

Gluc

GlucH

Mesna

Pps03

Nps03

Po3bu...

1. Antecedents històrics de la medicina nuclear

Des del segle XIX i fins avui dia els metalls i els complexos metàl·lics han estat emprats en medicina per a tractar diferents tipus de malalties com la sífilis (compostos organometàl·lics d'arsènic), el càncer (compostos de platí que actuen com a antitumorals), així com l'artritis (compostos d'or).¹

L'ús de compostos de radiometalls (compostos d'isòtops metàl·lics radioactius) com agents de diagnosi, és una àrea relativament nova en la recerca mèdica i s'ha desenvolupat durant els darrers 40 anys. A mitjans dels 60 el creixement de la medicina nuclear fou excepcional, els avenços en la tecnologia i instrumentació foren crítics per a aquest desenvolupament, atès que la fi de la segona guerra mundial va permetre l'ús de tecnologia nuclear per a finalitats mèdiques, podent-se emprar els reactors nuclears, acceleradors i ciclotrons per a la producció d'isòtops.²

El primer isòtop utilitzat fou el iode-133, el qual va ser aplicat eficientment amb finalitats terapèutiques l'any 1946 en el tractament del càncer de tiroides. L'èxit d'aquest isòtop és conseqüència del simple fet biològic que la tiroides té una gran afinitat pel iodur. Aquest episodi és considerat com el veritable inici de la medicina nuclear.³

Però l'àmplia difusió d'usos clínics no s'esdevingué fins els anys 60. L'any 1959, el Brookhaven National Laboratory va desenvolupar el primer generador de ^{99m}Tc, i el 1964 els primers compostos de ^{99m}Tc foren desenvolupats a l'Argonne National Laboratory.^{1,2}

Cal destacar que actualment el ^{99m}Tc és utilitzat en més del 90% dels diagnòstics realitzats en hospitals de tot el món en medicina nuclear per imatge. Dels altres radionuclis, els isòtops de tal·li, gal·li i indi, són els següents més usats en radiofarmàcia, mentre que els nuclis restants només tenen aplicacions especialitzades.⁴

2. Aspectes generals de la medicina nuclear

Avui dia, la medicina moderna constantment demana unes majors prestacions dels mètodes per a la diagnosi de malalties, el que fa que s'estiguin dedicant molts esforços a nivell mundial en la recerca i desenvolupament de noves tècniques d'imatge.⁵ Les imatges poden ser produïdes per la mesura de l'absorció d'una radiació aplicada externament, com per exemple els raigs X, o bé administrant una petita quantitat d'un compost radioactiu i analitzant la radiació que s'allibera del cos.³

La medicina nuclear és una especialitat mèdica que utilitza tècniques segures, indolores i de baix cost per a obtenir imatges del cos i tractar malalties.⁶ La seva importància rau en el fet que aporta informació de la funció i estructura dels òrgans. És una manera d'aconseguir informació mèdica que d'altra manera seria inviable, no disponible, requeriria cirurgia, o necessitaria tests de diagnosi més cars o de major risc. Aquí recau la vertadera força de la medicina nuclear, en la habilitat per a monitoritzar les funcions bioquímiques i fisiològiques *in vivo*. D'altres tècniques d'imatge com RMN o ultrasons mostren les característiques anatòmiques amb millor resolució però proporcionen una informació molt limitada pel que fa al funcionament biològic.^{1,2,7}

La **Medicina Nuclear** està definida pel Consejo Nacional de Especialidades Médicas com: "especialidad que emplea los isótopos radioactivos, las radiaciones nucleares, las variaciones electromagnéticas, y los componentes del núcleo y técnicas biofísicas afines, para la prevención, diagnóstico, terapéutica e investigación médica, tiene un carácter multidisciplinar ya que en ella se conjugan múltiples aspectos del conocimiento científico; Medicina, Biología, Física, Matemáticas, etc.". ⁸

Un aspecte únic dels tests de medicina nuclear és l'extrema sensibilitat pel que fa a les anormalitats en la estructura i/o funcions dels òrgans. No s'ha d'oblidar que és un dels mètodes de diagnosi més segurs, doncs el pacient només rep una quantitat extremadament petita de radiofàrmac, la justa per a proporcionar informació suficient per a la diagnosi. El nivell d'irradiació d'un procés de medicina nuclear, tant per al pacient com per al personal, és comparable a aquell rebut durant una diagnosi amb raigs X.^{3,6}

Tot i que no es pensa gaire al respecte, tothom està contínuament exposat a radiacions de fonts naturals o artificials. Per a la majoria de gent, la radiació de fonts natural procedents de l'espai, de les roques, del terra i fins i tot dels àtoms de carboni i potassi del seu propi cos, acumula el 85% de la exposició anual. L'exposició addicional és rebuda pels productes de consum com detectors de fum familiars, televisors en color,... la resta prové de raigs X i materials radioactius emprats en medicina i teràpia. En la majoria de processos de medicina nuclear, el pacient rep la mateixa quantitat de radiació com la adquirida en uns pocs mesos de vida normal.⁶

Com a part integral de les atencions al pacient, la medicina nuclear s'empra en diagnosi, tractament i prevenció de malalties. La medicina nuclear d'imatge sovint identifica les anormalitats a l'inici de l'afecció, molt abans que els problemes mèdics siguin aparents en d'altres tests de diagnosi. Aquesta ràpida detecció permet que la malaltia pugui ser tractada en el seu estat inicial.

L'ús de compostos radioactius en medicina té dues finalitats mèdiques ben diferenciades: la **teràpia** i la **diagnosi**. En el camp de la teràpia s'utilitzen radiofàrmacs per a irradiar de forma selectiva i localitzada una part predeterminada. Freqüentment, això s'empra pel tractament de tumors. En aquest cas, cal que el compost es situï selectivament en el tumor per tal de destruir-lo dipositant una dosi de radiació β . En l'àrea de la diagnosi, els radiofàrmacs permeten estudiar la morfologia i el funcionament dels òrgans al ser incorporats a aquests últims i emetre una petita quantitat de radiació γ . Els raigs γ són detectats emprant una gammacàmera, la qual detecta els raigs, amplifica els senyal i en fa ús per crear una imatge. Aquesta tècnica és coneguda com SPECT (*single photon emission computed tomography*). Aquests mètodes tomogràfics informatitzats produeixen imatges d'alta qualitat de situacions de l'interior de l'organisme. La imatge pot ser un sol pla paral·lel a la gammacàmera, o una projecció tridimensional construïda mitjançant una tècnica de reconstrucció assistida per ordinador (Figura 1).^{1,2,3,9}

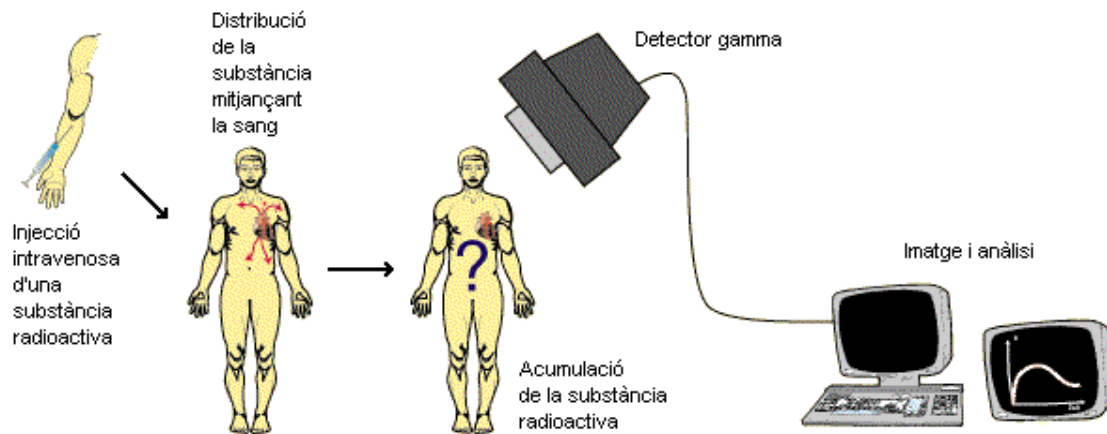


Figura 1: Procés esquemàtic de diagnòstic per tècniques d'imatge en medicina nuclear¹⁰

Tot i no estar directament relacionat amb el contingut de la present Tesi Doctoral caldria fer esment de la tomografia per emissió de positrons (PET),¹¹ la qual també és una tècnica de diagnòstic no invasiva que permet la obtenció d'imatges que aporten informació del metabolisme així com del funcionament dels teixits i òrgans. Aquesta tècnica, però, emprava isòtops emissors de positrons (β^+) els quals interaccionen amb els electrons de

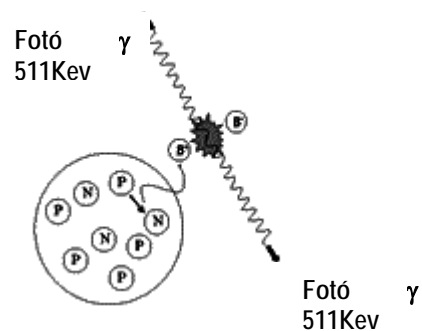


Figura 2

l'àtom esdevenint-se l'anomenat fenomen d'anihilació (Figura 2), és a dir, la desaparició simultània del positró i l'electró amb l'emissió simultània de dos fotons gamma de 511 Kev amb un angle de 180° . Aquest fenomen permet localitzar i quantificar l'emissió en la zona estudiada.

En aplicacions clíniques s'empen fonamentalment radiofàrmacs que continguin el radionucli ^{18}F , i especialment com a fluoro-deoxiglucosa (FDG) (Figura 3), com a conseqüència de les seves extraordinàries propietats relacionades amb el metabolisme de la glucosa.

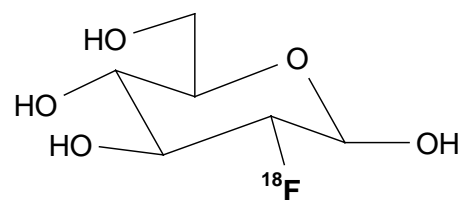


Figura 3

La utilització d'un radiocompost en diagnosi o en teràpia ve determinada pel tipus de radiació que emeti el radionucli. Les radiacions ionitzants emeses pels radionuclis poden ser dividides en: alfa, beta i gamma.¹² La Figura 2 ens mostra el poder de penetració de cadascuna d'elles. Les partícules **alfa** són pesades ja que són àtoms d'heli completament ionitzats. El seu poder de penetració és baix de manera que són fàcilment absorbits pels teixits, causant la mort de qualsevol cèl·lula amb la que interaccioni. En conseqüència, els emissors alfa són altament radiotòxics i actualment no tenen aplicacions en medicina nuclear malgrat que s'estudia l'ús de α -emissors per al tractament de tumors.¹³ La desintegració **beta**, al igual que la alfa, és un mitjà del qual disposen els nuclis inestables per alterar la relació entre neutrons i protons a fi de transformar-se en nuclis més estables. Però a diferència del que succeeix en la desintegració alfa, en la beta només s'altera el nombre atòmic (però no el nombre màssic). En teràpia s'usa la radiació β , la qual té un poder de penetració mig, i aquest fet permet que interaccioni amb els tumors. Un nucli que acaba d'experimentar una desintegració alfa o beta (o bé una fissió) pot quedar en un estat excitat; es desexcitarà emetent un fotó γ . Aquestes radiacions **gamma**, producte de transicions nuclears internes, són emprades en diagnosi, ja que la radiació gamma té un gran poder de penetració, de manera que pot travessar els teixits del cos humà sense quedar absorbit.^{3,5,12}

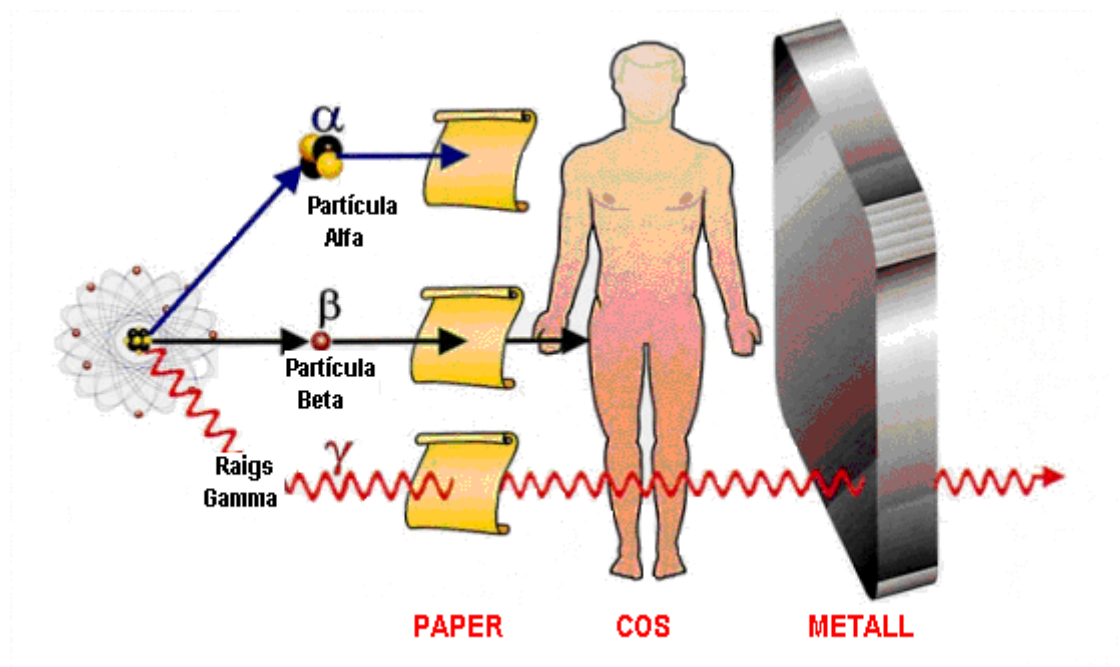


Figura 4: Poder de penetració en la matèria de les radiacions alfa, beta i gamma.¹⁴

3. Tecneci

El tecneci, amb nombre atòmic 43 està situat a la meitat de la segona sèrie de transició de la taula periòdica. La química del tecneci és una disciplina relativament nova, ja que tots els isòtops d'aquest element són sintètics. Actualment se'n coneixen més de 20 isòtops, que van des del ^{91}Tc fins al ^{110}Tc .¹⁵

L'any 1869, Mendeliev dissenyà la Taula Periòdica dels Elements, però va deixar diversos llocs buits per a elements fins aleshores desconeguts, i va predir que els dos espais de sota del manganès corresponents als nombres 43 i 75, serien eventualment ocupats per elements similars a aquest i semblants entre si, per la qual cosa els anomenà ekamanganeso i dvimanganeso.¹⁶

El 1925, W.Noddack, I.Tacke i O.Berg van publicar el descobriment de dos nous elements químics: el corresponent al ekamanganeso l'anomenaren "masurium" per la regió lacustre de Masuria, a Polònia i al dvimanganeso l'anomenaren "reni", per la província renena i al riu Rin, a Alemanya. Posteriorment el reni es confirmà sense cap mena de dubte (1928), però no va passar el mateix amb el masurio o element número 43.¹⁷

L'any 1937, Carlo Perrier i Emilio Gino Segrè identificaren definitivament l'element químic que quedava entre el manganès i el reni. L'element 43 fou batejat després de la Segona Guerra Mundial amb el nom de Tecneci, que ve de l'adjectiu grec Technetos o artificial, pel fet de ser el primer element químic preparat artificialment.

"...Curiosament, el tecneci és el primer element artificial que es va produir i el reni és l'últim natural que es va descobrir..."¹⁶

El tecneci aïllat per Perrier i Segrè al 1937 fou una mescla dels radioisòtops metaestables ^{95m}Tc i del ^{97m}Tc amb períodes de semidesintegració ($t_{1/2}$) de 61 i 87 dies, respectivament.

Durant l'any 1938 Segrè i Seaborg estudiaren la isomeria nuclear (aquest concepte es definirà a la pàgina següent) i aïllaren l'isòtop ^{99}Tc amb període de semidesintegració de $2.14 \cdot 10^5$ anys i l'isòmer nuclear metaestable ^{99m}Tc ($t_{1/2} = 6$ hores).

Al finalitzar la Segona Guerra Mundial es reanudaren activament els estudis sobre radioactivitat. El grup de Walker Tucker i Margaret Greene, del Laboratori Nacional de Brookhaven a l'estat de Nova York (Estats Units), desenvolupà a finals dels 50 un generador de tecneci a partir del molibdè, anomenat generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, i fou durant la reunió anual de la Societat Nuclear Americana on s'informà de les característiques del generador i la facilitat d'obtenció de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ a nivell de laboratori no especialitzat.



Figura 5 Primer generador de $^{99\text{m}}\text{Tc}$.¹⁸

Dos anys més tard Powell Richards, del mateix grup de Brookhaven, fou el primer en suggerir que les característiques fisicoquímiques de l'isòmer nuclear metaestable $^{99\text{m}}\text{Tc}$ podrien ser útils a la Medicina Nuclear.²

Actualment, uns 70 anys més tard del seu descobriment, la importància del tecneci en la medicina va molt més enllà del que haguessin pogut imaginar els seus descobridors.

S'ha comentat amb anterioritat que en el camp de la diagnòsi el tecneci és el radionucli més àmpliament utilitzat. La preeminència del $^{99\text{m}}\text{Tc}$ en el camp de la diagnòsi mèdica per imatge pot ser atribuïda a una combinació de propietats favorables:²

- La disponibilitat de $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ a baix cost amb el generador $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$.
- Període de semidesintegració de 6 hores.
- Energia d'emissió de raigs gamma de 142 keV, que correspon a la energia òptima de detecció de les gammacàmeres (aproximadament 150 keV).
- La química del tecneci és variada i permet la formació d'un ampli ventall de complexos de coordinació.

Aquest conjunt de propietats favorables fan que l'isòtop radioactiu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tingui característiques quasi ideals per la medicina nuclear d'imatge.

Generalment, el període de semidesintegració de l'estat excitat d'un nucli és molt breu, de l'ordre de 10^{-14} segons. No obstant això, existeixen alguns nuclis que poden romandre en un estat excitat durant intervals que poden arribar a ser raonablement llargs, de l'ordre de minuts o hores. Aquests estats prorrogats d'excitació reben el nom d'estats metaestables i els nuclis s'anomenen **isòmers nuclears**.¹² L'estat isomèric d'un nucli $^A X$ (per exemple ^{99m}Tc) es simbolitza afegint una **m** a continuació del nombre màssic, és a dir $^A m X$ (o bé ^{99m}Tc). Les transicions que tenen lloc a partir d'aquest estat reben el nom de transicions isomèriques i porten a l'emissió de raigs gamma. La Figura 6 mostra les diferents descomposicions radioactives que existeixen al voltant de l'isòtop mèdic ^{99m}Tc , des de la seva formació fins la seva desaparició.

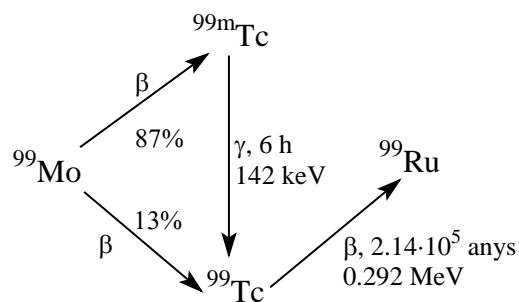
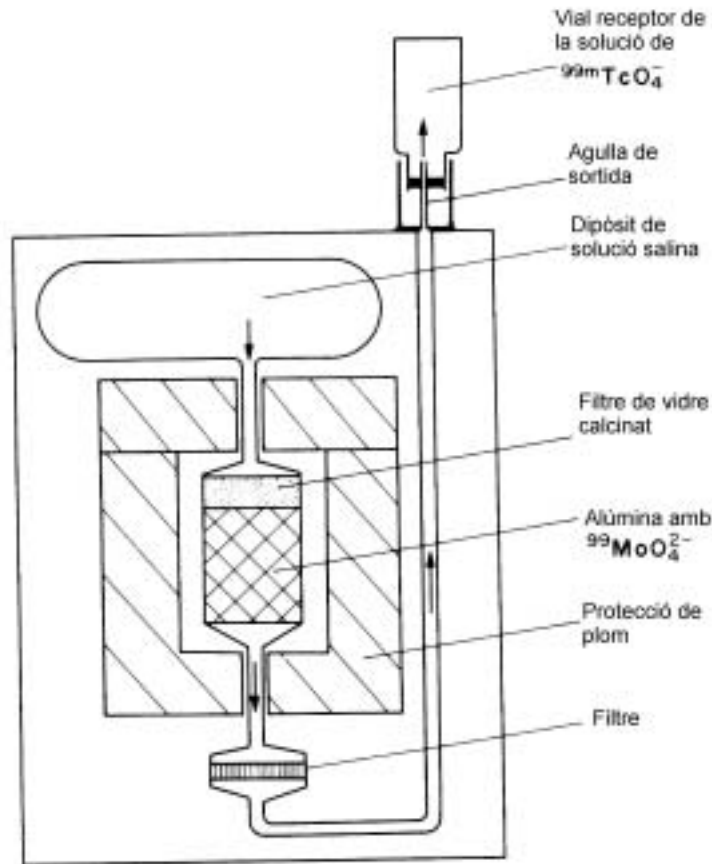
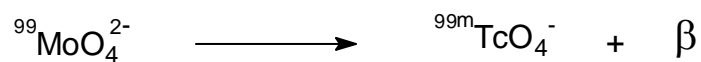


Figura 6

Com ja s'ha comentat, un dels grans avantatges de l'isòtop ^{99m}Tc és el seu període de semidesintegració (6 hores), que és prou llarg per poder dur a terme la diagnosi i suficientment curt per garantir una mínima radiació sobre el pacient. Aquest fet, però, té l'inconvenient que aquest isòtop s'ha de sintetitzar just abans de ser utilitzat. El desenvolupament del generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ (Figura 7) als anys 60 va ser clau per l'ús del ^{99m}Tc en medicina nuclear, tant des del punt de vista de la possibilitat de ser utilitzat rutinàriament com des del punt de vista econòmic.¹⁹

Figura 7 Generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. 2

El generador està constituït per una columna d'intercanvi iònic d'alúmina amb el compost $[\text{}^{99}\text{MoO}_4]^{2-}$ absorbit en la part superior d'aquesta. L'isòtop ^{99}Mo es desintegra contínuament per donar ^{99m}Tc que s'elueix en forma de $[\text{}^{99m}\text{TcO}_4]^-$ mitjançant una solució salina fisiològica (0.15 M NaCl) durant un període d'entre 7 i 10 dies.^{5,7} La solució de pertecnecat sòdic que s'obté és estèril, preparada per al seu ús per via endovenosa:



La simplicitat, així com els bons resultats en la utilització de radiofàrmacs de tecneci han portat a una gran difusió d'aquesta tècnica, de forma que avui en dia la majoria de grans hospitals disposen d'un generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.

Els radiofàrmacs es preparen a partir de la reacció entre el $^{99m}\text{TcO}_4^-$, un lligand i un reductor, obtenint-se així un complex de ^{99m}Tc . Aquest complex de tecneci és el que una vegada introduït en el cos humà, s'ha d'acumular en un teixit concret, per tal de donar informació d'aquest. Aquesta informació ens ve donada per la radiació γ emesa pel radionucli com a conseqüència de la següent reacció nuclear:

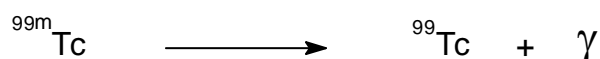


Figura 8: reacció de desintegració del radionucli dels radiofàrmacs de ^{99m}Tc

La concentració de pertecneat en un típic eluat emprat per a la preparació d'un agent imatge és de 10^{-7} a 10^{-8} M. Les conseqüències químiques són que la síntesi de radiofàrmacs s'ha de realitzar en solucions aquoses molt diluïdes i directament del $[\text{}^{99m}\text{TcO}_4]$. Això implica que la caracterització dels complexos en aquestes condicions no pot ser realitzada per mètodes analítics ni per tècniques espectroscòpiques rutinàries, sinó que s'han d'utilitzar mètodes cromatogràfics amb un sistema de detecció de radiació γ . Concretament l'HPLC ha esdevingut una eina poderosa tant per analitzar complexos de ^{99m}Tc com per a relacionar les espècies presents amb compostos de ^{99}Tc o bé de reni.

La baixa energia de l'emissió β de l'isòtop ^{99}Tc significa que els complexos poden ser manipulats amb seguretat utilitzant material convencional amb certes precaucions. Amb la generalització de l'ús de reactors nuclears el tecneci, que és un subproducte dels processos de fissió d'urani, s'ha convertit en un element molt menys rar. Estimacions fetes fa uns anys pronosticaven que 160.000 kg de tecneci serien disponibles per l'any 2000 només als Estats Units.¹⁵ Aquesta dada comportaria que hi hagués major quantitat disponible d'aquest element completament artificial que no del seu congènere de naturalesa estable (reni).

La llarga vida de l'isòtop β emissor ^{99}Tc permet que aquest nucli s'utilitzi per aïllar complexos de tecneci (típicament a escala de 10-20 mg de tecneci) i caracteritzar-los completament mitjançant un ampli ventall de tècniques espectroscòpiques, incloent la difracció de raigs X. Emprant tècniques cromatogràfiques, sobretot l'HPLC dels complexos de ^{99}Tc (detecció de UV i β) es poden inferir les estructures dels complexos anàlogues de ^{99m}Tc , els quals són monitoritzats emprant un detector de radiació gamma.

La principal dificultat per treballar amb ^{99}Tc és l'elevat cost de les instal·lacions pels perills que comporta treballar amb quantitats macroscòpiques d'un nucli amb període de semidesintegració molt gran (aproximadament 212.000 anys).

4. El reni com a model

El tecneci i el reni, tenen la particularitat de mostrar un conjunt de propietats físiques i químiques similars. Aquesta semblança és deguda a que ambdós elements pertanyen al mateix grup de la taula periòdica tenint entre ells la contracció lantànida. Els compostos de coordinació d'aquests elements són molt similars pel que respecta a la mida, geometries, lipofília, etc...

El reni no radioactiu ha estat usat moltes vegades com una alternativa al tecneci radioactiu en investigacions preliminars, doncs els compostos de reni poden ser aïllats i caracteritzats amb els mètodes convencionals de química de coordinació, és l'anomenada química freda del reni. Aleshores emprant mètodes cromatogràfics com, per exemple, l'HPLC es pot relacionar directament els temps de retenció dels complexos de reni amb els de tecneci, permetent la identificació dels complexos amb $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Només cal la incorporació d'un detector dual (UV-VIS i de radioactivitat) que permeti analitzar simultàniament preparacions de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ i reni. No obstant això, cal destacar que existeixen algunes diferències importants entre complexos anàlegs de tecneci i reni:

Estabilitat dels estats d'oxidació: els complexos de reni són més fàcilment oxidables a l'estat d'oxidació +7. Això vol dir que els compostos de reni(VII) són més difícils de reduir a estat d'oxidació més baixos. Aquesta és una de les característiques dels elements de la tercera sèrie respecte els de la segona. Això significa que un complex de reni en forma reduïda té més tendència a reoxidar-se per tornar a donar perrenat (ReO_4^-) que el seu homòleg de tecneci per donar pertecnecat (TcO_4^-).⁴

Reaccions de substitució en complexos: Una altre diferència important és la labilitat dels seus complexos. Així, els compostos de reni són cinèticament molt més inerts en front de reaccions de substitució que els seus anàlegs de tecneci. En processos de bescanvi de lligands, els complexos de tecneci reaccionen tres o quatre ordres de magnitud més ràpid que els complexos anàlegs de reni, independentment del fet que el complex sigui catiònic o aniònic, o de si la substitució té lloc en medi orgànic o aquós.²⁰

5. Aspectes generals dels radiofàrmacs

El terme **radiofàrmac** ha estat molt debatut perquè a diferència d'un fàrmac, no implica efecte farmacològic en el sentit estricte de la paraula (excepte els emprats per a teràpia); s'ha aconsellat anomenar-lo "traçador radioactiu" però, degut al fet que en el seu ús s'apliquen els principis bàsics de la farmacocinètica i del control de qualitat dels fàrmacs, s'ha conservat el terme "radiofàrmac".^{8,15}

La definició segons la Asociación Latinoamericana de Sociedades de Biología y Medicina nuclear, (ALASBIMN):

"...toda substancia que, por su forma farmacéutica, cantidad y calidad de radiación emitida puede ser usada en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de los seres vivos, cualquiera que sea la vía de administración empleada..."

Aquesta definició inclou "tractament de malalties" però no es refereix a algun principi actiu, sinó a la radioactivitat en si. El punt queda aclarit amb la definició dels objectius dels radiofàrmacs pel seu ús diagnòstic:

"...son aquellos considerados verdaderos trazadores radioactivos que son administrados con el fin de visualizar la anatomía de un órgano o sistema, evaluar el comportamiento fisiopatológico a nivel de los tejidos, analizar a través de su metabolismo el comportamiento bioquímico o determinar cuantitativamente sus parámetros farmacocinéticos comparando estos resultados con los obtenidos en una población de seres humanos normales voluntarios..."

Aquesta definició inclou, els conceptes anteriors d'obtenció d'imatges d'òrgans i, els actuals de radiofarmacocinètica.

Els radiofàrmacs, com a fàrmacs, han de satisfer els requisits de farmacopea tals com no ser tòxics, esteril·litzats i apirogènics. A més, lògicament, les molècules marcades i utilitzades en medicina nuclear han de ser sotmeses a controls de qualitat radiofarmacèutica. La certificació final de qualitat prèvia a l'utilització clínica preveu:

- **puresa química** (anàlisi qualitativa i quantitativa de totes les substàncies no radioactives presents en el producte final).
- **puresa radionuclídica** (anàlisi qualitativa i quantitativa de tots els radionuclis presents, a més d'aquells previstos en la composició).
- **puresa radioquímica** (anàlisi qualitativa i quantitativa de totes les espècies marcades presents a la preparació).

Una de les característiques principals d'un radiofàrmac és la seva distribució en el cos humà. Aquesta biodistribució varia molt en funció del compost de tecneci utilitzat i interessa que sigui el més selectiva possible. Un exemple de baixa selectivitat és el propi $^{99m}\text{TcO}_4^-$, que per si sol no és un bon radiofàrmac ja que s'acumula a diferents parts del cos (tiroides, glàndules salivals, intestins i estómac). Per tant, en funció de les característiques del lligand utilitzat, el complex de ^{99m}Tc tindrà una tendència a acumular-se més selectivament en un teixit que en un altre. Conseqüentment, la funcionalització dels lligands és el punt clau en els estudis per a l'obtenció de millors radiofàrmacs.

Perquè un radionucli sigui útil en aplicacions mèdiques ha de formar un complex de coordinació estable. Això normalment s'assoleix unint el metall a un lligand quelatant. La característica més important d'aquest lligand és que ha de donar lloc a complexos amb una elevada estabilitat termodinàmica, així com ser selectiu per a un determinat radiocompost.³ La majoria dels lligands emprats avui dia en radiofarmàcia són agents complexants artificials d'origen sintètic. El comportament *in vivo* dels complexos formats per aquests agents no són fàcils de predir, per tant cal determinar-ho experimentalment. Per a ser un agent de diagnosi efectiu, el lligand ha de formar un complex amb l'ió metàl·lic radioactiu, el qual seguirà intacte *in vivo*. Llavors, el complex ha d'acumular-se selectivament en el teixit objectiu, portant una proporció substancial de la radioactivitat administrada a aquest lloc. Finalment, els radiocompostos no acumulats han de ser eliminats ràpidament per a minimitzar la radiació de fons. El descobriment d'agents que presenten aquests criteris, ha sigut en gran part com a

resultat de fets casuals, tot i que recents estudis de la relació estructura-biodistribució estan permetent certes prediccions.

La experiència de la química inorgànica és especialment important en el desenvolupament i identificació de nous quelats que adrecin alguns problemes com la cinètica de formació del complex i la labilitat per la substitució. Òbviament, el quelat ideal té les propietats de formació ràpida del complex i inert front a la substitució.¹² Els factors principals a considerar pel disseny de radiofàrmacs són les propietats redox, l'estabilitat, l'estereoquímica, la mida i la forma molecular, la càrrega i les característiques lipofíliques del complex metàl·lic. Cal tenir sempre present que l'òrgan o el teixit que ha de ser estudiat és el que dictarà les característiques desitjades.⁴ Un altre tret bàsic d'un radiofàrmac és la seva eliminació. Aquest, una vegada s'ha acumulat en un teixit concret i s'ha realitzat la diagnosi, interessa que sigui eliminat el més ràpid possible. Normalment és la sang qui s'encarrega de transportar el compost fins a ser expulsat a través de la urina.³

Al llarg de les darreres dècades s'han desenvolupat, amb gran èxit, radiofàrmacs que han permès obtenir bones imatges d'òrgans com el cor, el cervell, el ronyó, el fetge i els ossos.

6. El marcatge: preparació de radiofàrmacs de Tc

Dos avenços importants van provocar la ràpida proliferació de l'ús del ^{99m}Tc en medicina nuclear:

- el desenvolupament del **generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$** .
- el desenvolupament dels anomenats **kits de preparació dels radiofàrmacs**. Aquests kits permeten la preparació d'un radiofàrmac mitjançant una manipulació molt simple. La base està en injectar una solució salina de pertecnecat a un vial que conté una mescla amb el lligand, un reductor i altres components (Figura 8). D'aquesta manera s'obté el radiofàrmac en un sol pas amb bons rendiments i amb una puresa radioquímica superior al 90%.

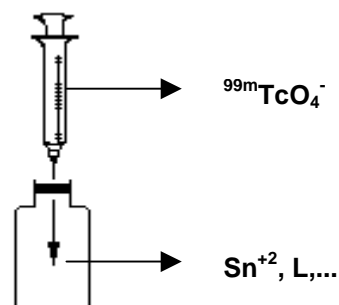


Figura 8

Tot seguit es fa una breu descripció de la composició dels kits de preparació:

Per a la producció de radiofàrmacs cal tractar la solució de pertecnecat amb un agent reductor per tal de poder formar un complex amb el lligand desitjat, ja que el Tc en estat d'oxidació +7 no forma complexos estables amb lligands quelatants.^{21, 22} Tot i que s'han usat una gran varietat de reductors nombrosos estudis han demostrat que l'estany(II) és el millor agent reductor per a l'obtenció d'espècies de $^{99m}\text{Tc(V)}$ a partir del $^{99m}\text{TcO}_4^-$. En conseqüència pràcticament el 100% dels kits comercials contenen una sal d'estany com a reductor.²³

Respecte els components addicionals presents en els kits de preparació, es troben antioxidants, amortidors de pH i altres compostos que augmenten el rendiment, la puresa radioquímica o l'estabilitat del complex. La puresa radioquímica pot augmentar mitjançant la presència d'un altre lligand, els anomenats lligands de bescanvi (gluconat, citrat, tartrat...), els quals interaccionen ràpidament amb el metall acabat de reduir i formen complexos làbils, que poden ser fàcilment substituïts pels lligands finals. La formulació dels components addicionals permet aplicacions clíniques amb l'alt grau de fiabilitat i reproductibilitat requerit per les lleis reguladores.

La solució de $^{99m}\text{TcO}_4^-$, eluïda del generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, s'introdueix amb una xeringa en un vial que conté els reactius necessaris per a produir l'agent d'imatge. Transcorregut un aconsellable període d'incubació, el radiofàrmac és injectat al pacient, i després d'un cert temps per a la biodistribució les senyals són recollides amb una gammacàmera, la qual rota al voltant del pacient. També es poden emprar un conjunt de multidetectors per tal de crear una imatge tomogràfica via sofisticats programes de computerització que reconstrueixen la imatge d'una sèrie de projeccions. Un exitós agent d'imatge generarà directament de l'ordre de 1.5% de la dosi injectada d'activitat a l'òrgan objectiu, l'activitat restant generalment serà excretada pels ronyons.⁵

En els "kits" de radiofarmàcia l'agent complexant es troba present normalment en un gran excés, de manera que en cas d'haver-hi impureses que puguin complexar una important porció del ^{99m}Tc present, es formaria un producte de baixa puresa radioquímica. Perquè un radiofàrmac sigui efectiu cal que tingui una elevada puresa radioquímica, és a dir, que hi hagi una alta proporció de la radioactivitat present en la forma específica de l'agent radiofarmacèutic

desitjat. Per a la detecció d'impureses solen utilitzar-se mètodes cromatogràfics com cromatografia en capa prima o bé cromatografia líquida d'alta resolució.

Els radiofàrmacs de ^{99m}Tc es poden subdividir en dues categories: els radiofàrmacs essencials i els radiofàrmacs de segona generació.

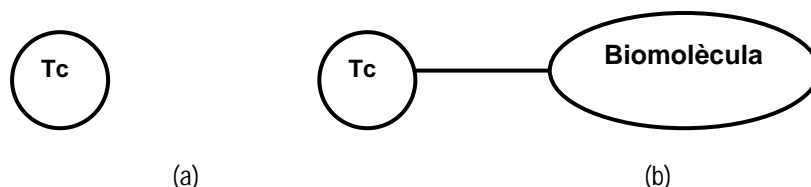


Figura 9 Representació gràfica dels radiofàrmacs de tecneci essencial (a) i dels agents de segona generació (b).⁵

Els radiofàrmacs essencials són complexos estables que tenen la propietat d'acumular-se en un determinat òrgan objectiu, mentre que els radiofàrmacs de segona generació estan formats per un complex de tecneci unit covalentment a una molècula amb activitat biològica que li confereix unes determinades propietats.

A continuació es mostren alguns radiofàrmacs comercials de primera generació o tecneci essencial utilitzats amb èxit per obtenir imatges de diferents òrgans i dels ossos. Estan classificats en funció de la seva aplicació, detallant en cada cas el lligand utilitzat.⁵

Imatges del cervell

Els radiofàrmacs comercials que s'acumulen en el cervell estan basats generalment en un complex amb característiques lipofíliques i amb una càrrega total neutra, ja que un dels principals requeriments per tal que un compost s'acumuli en el cervell és que sigui capaç de penetrar la barrera hematoencefàlica. Un dels radiofàrmacs utilitzats per a obtenir imatges del cervell és el Ceretec[®] (Amersham International). El compost obtingut és un complex d'oxotecneci(V) amb estructura de piràmide de base quadrada (Figura 10):

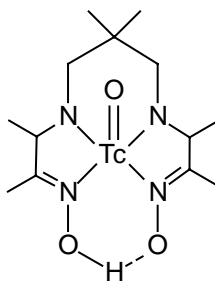


Figura 10 Ceretec® (Amersham International)

Aquest radiofàrmac permet obtenir imatges del flux sanguini del cervell, podent detectar zones malmeses quan apareix un dèficit d'aquest flux. La informació obtinguda pot ser molt valuosa en el cas d'haver-se de realitzar una intervenció quirúrgica, ja que proporciona exactament la localització de la malaltia.

Imatges del cor

Els diferents radiofàrmacs comercials que s'acumulen en el cor estan basats generalment en un complex amb característiques lipofíliques i amb una càrrega positiva. Un dels radiofàrmacs més utilitzats en aquest camp en el nostre país és l'anomenat Myoview® també comercialitzat per l'empresa Amersham International. Aquest radiofàrmac s'obté mitjançant la reacció del $[TcO_4]^-$ amb el lligand anomenat tetrafosmina, en presència del reductor $SnCl_2$. El compost obtingut és un dioxocomplex de Tc(V) amb una càrrega positiva i estructura octaèdrica (Figura 11).²⁴

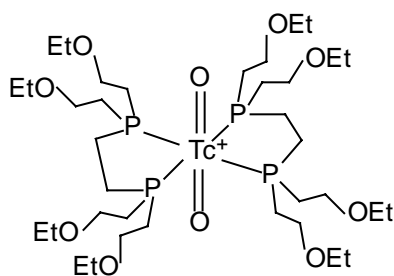


Figura 11 Myoview® (Amersham International)

En aquest radiofàrmac és important la presència dels grups etilèter ja que sembla ser que són uns dels principals responsables la reducció de l'activitat de fons a la sang i al fetge. Aquest fet permet obtenir imatges del miocardi, podent-se determinar l'abast de la malaltia. En

un pacient que ha patit un infart de miocardi, l'ús d'aquest radiofàrmac determina les zones del cor que han quedat malmeses.

Imatges del fetge

Els complexos de Tc(III) amb derivats de l'àcid iminodiacètic s'han mostrat com a bons agents d'imatge del fetge. Així, s'han comercialitzat tres derivats d'aquest àcid: el ^{99m}Tc -Lidofenin o Technescan HIDA[®] (Mallinckrodt Medical, Inc), el ^{99m}Tc -Mebrofenin o Choletec[®] (Bracco) i el ^{99m}Tc -Disofenin o Hepatolite[®] (DuPont-Merck).

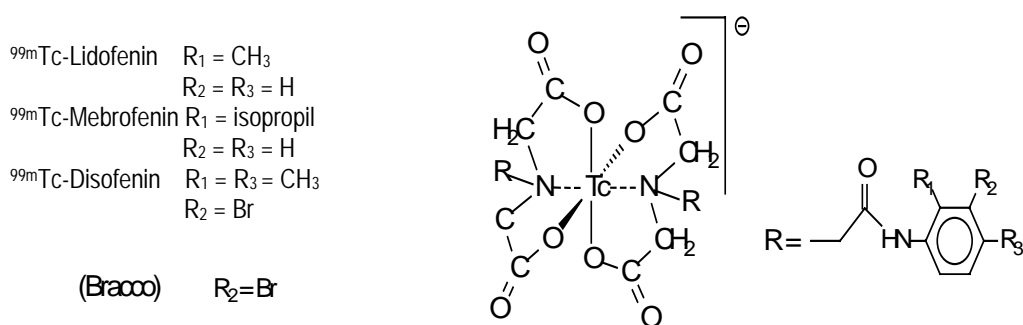


Figura 12

No es coneix exactament la natura d'aquests complexos, però s'ha proposat l'estructura octaèdrica amb dos lligands coordinats d'una manera tridentada (Figura 12).

Imatges dels ossos

Un dels lligands més utilitzats per obtenir imatges de l'esquelet és el fosfonat. Cal destacar el metilendifosfonat (Figura 13) el qual per reacció amb pertecnecat i SnCl_2 com a reductor, va esdevenir un bon radiofàrmac per obtenir imatges dels ossos. Aquest radiofàrmac fou comercialitzat amb diferents noms per empreses com Dupont-Merck, Amersham Int., Mallinckrodt,...

La química de coordinació que envolta la formació d'aquest radiofàrmac no és gens simple i el nombre d'espècies formades depèn del pH, de la concentració i del reductor utilitzat. En les condicions emprades, es detectaren mitjançant HPLC entre 8 i 10 espècies diferents. Aquests i altres estudis van concloure que es tractava d'una mescla d'oligòmers i polímers els quals podien incloure estany. En treballs realitzats amb ^{99}Tc es va aconseguir aïllar i caracteritzar un dels possibles polímers que formen la mescla d'espècies en el radiofàrmac (Figura 13).

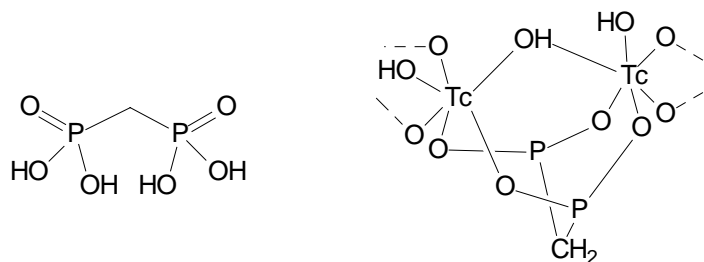


Figura 13: lligand metilendifosfonat i polímer caracteritzat amb ^{99}Tc

Aquest radiofàrmac és utilitzat principalment en pacients que tenen càncer per tal d'identificar si hi ha hagut metàstasi en els ossos. Les imatges obtingudes donen generalment informació que no és visible per tècniques convencionals de raigs X.

Imatges del ronyó

El complex $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}(\text{glucoheptonat})_2]$ comercialitzat com Glucoscan[®] (DuPont-Merck) o TechnScan Gluceptate[®] (Mallinckrodt) ha estat utilitzat com a agent d'imatge del ronyó. Aquest radiofàrmac es sintetitza per reacció del pertecnecat amb glucoheptonat càlcic en presència de SnCl_2 i tot i que la seva estructura no és coneguda, es creu que es pot tractar d'una piràmide de base quadrada tal i com mostra la Figura 14. Cal destacar que també s'utilitza com a precursor d'altres radiofàrmacs de tecneci(V), ja que el glucoheptonat és un lligand làbil que s'intercanvia amb facilitat.

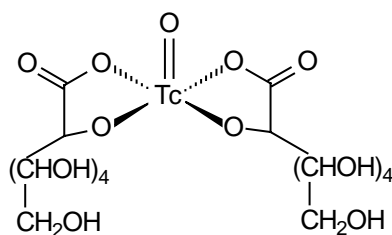


Figura 14 Glucoscan[®] (DuPont-Merck) o TechnScan Gluceptate[®] (Mallinckrodt)

Radiofàrmacs de segona generació

En els darrers anys la demanda per a aplicacions més específiques va fer aparèixer els agents d'imatge de segona generació. Tot i que aquests agents no estan relacionats amb aquest treball, és interessant fer una breu descripció.

Els agents de segona generació estan formats normalment per un complex de tecneci enllaçat covalentment a una molècula biològica com per exemple una petita molècula de pèptid. Aquest tipus de molècules tenen l'avantatge que poden actuar d'una manera agonista o antagonista per a un receptor específic.²⁵ Per tant la biodistribució d'aquesta classe de radiofàrmacs no depèn de l'estructura del complex obtingut sinó de l'afinitat de la biomolècula marcada per un determinat receptor. El principal requisit d'aquest tipus de radiofàrmacs seria el manteniment de l'afinitat receptoral un cop efectuat el marcatge. Finalment caldria esmentar que els millors resultats s'estan obtenint amb l'utilització de pèptids, ja que són molècules immerses en molts processos biològics a més de tenir una elevada afinitat receptoral.^{26, 27}

Tot i els nombrosos estudis en curs, l'única família de pèptids que a portat fins avui dia a la producció de radiofàrmacs eficients són aquells formats de derivats cíclics de la somatostatina.²⁸

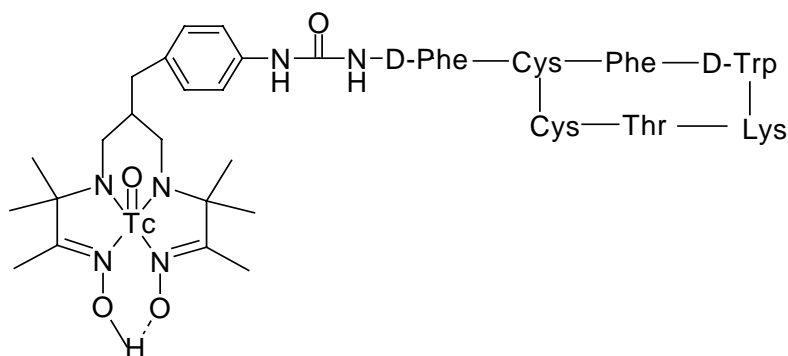


Figura 15

7. El reni en medicina nuclear

Els estudis amb reni són interessants per les possibles aplicacions en el futur d'aquest element en medicina nuclear.²⁹ Així, si bé el reni natural és una mescla de dos isòtops no radioactius, el ^{185}Re (37.4%) i el ^{187}Re (62.6%),³⁰ els isòtops radioactius ^{186}Re i el ^{188}Re tenen interès en medicina nuclear i les seves propietats nuclears es resumeixen a la Taula 1.

Nucli	Període de semidesintegració (hores)	Max. energia β (MeV)	Penetració dels teixits (mm)	Energia γ (keV)
^{186}Re	90	1.07	5	137
^{188}Re	17	2.10	11	155

Taula 1: propietats nuclears dels isòtops ^{186}Re i ^{188}Re

Com es pot deduir de les propietats mostrades a la Taula 1 ambdós isòtops són adequats per a tractaments terapèutics de càncer ja que emeten radiació β^- .³¹ En el cas del ^{186}Re la radiació β^- emesa té un rang de penetració de 5 mm, essent adequada per al tractament de petits tumors, mentre que la del ^{188}Re té una penetració als teixits d'11 mm, i s'usa per a tumors més grans.⁵ La selecció de l'isòtop també està governada per factors com el període de semidesintegració, així com per aspectes tècnics relacionats amb la seva producció. El ^{186}Re es genera per radiació de neutrons sobre ^{185}Re , conduint a una inevitable contaminació de ^{185}Re (no radioactiu). En canvi el ^{188}Re s'obté en decaure el ^{188}W , essent fàcilment separable mitjançant un mètode d'intercanvi iònic anàleg al utilitzat per al $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Això ha permès que avui dia es disposi de generadors $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$, anàlegs als de $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, malgrat que encara no s'utilitzen en aplicacions mèdiques.³² Així doncs, amb el desenvolupament de generadors $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ comercials i kits de preparació de radiofàrmacs de ^{188}Re (anàlegs als del $^{99\text{m}}\text{Tc}$) es podria proporcionar tractaments terapèutics a bastants centenars de pacients durant període de 2-6 mesos. El major desavantatge del ^{188}Re per a aplicacions terapèutiques és el seu relativament curt període de semidesintegració (17 hores). Aquests isòtops no només emeten partícules β^- , sinó també radiació γ . Aquest fet permet l'obtenció d'imatges de la zona irradiada, mitjançant una gammacàmera.³³

1. Antecedents

Fins a la meitat dels anys 70 la química del tecneci(V) fou força ignorada, però les tendències i les necessitats de la medicina nuclear suposaren un impuls per al seu estudi.²⁰ Entre els diversos estats d'oxidació possibles, el Tc(V) ha esdevingut el més emprat en diagnosi mercès a la seva facilitat per a la formació de complexos monomèrics estables en solució aquosa i a la gran diversitat de les seves propietats.³

Un fet que ha ajudat en l'estudi del tecneci(V) ha estat el coneixement de la química del reni(V), ja que, com s'ha comentat amb anterioritat, són veïns a la taula periòdica i tenen característiques semblants. Aquest fet, ha permès fer assaigs on els compostos de reni s'utilitzen com a models no radioactius dels complexos de tecneci.

Els compostos de tecneci més habituals en estat d'oxidació (V) són els que contenen grups oxo.³⁴ L'explicació més plausible de la preeminència de les oxoespècies és que el grup O²⁻ és un excel·lent π -donador la qual cosa ajuda a estabilitzar estats d'oxidació elevats del metall. Depenent de les característiques donadores dels altres lligands, es troben compostos amb un o dos grups oxo.^{15,30,35}

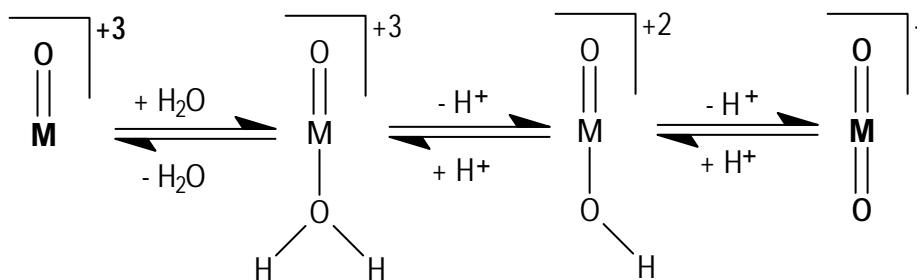


Figura 16

Per tant, les espècies d'oxotecneci es poden classificar en diferents categories en base als seus *core*, és a dir, en oxocomplexos i bisoxocomplexos.

La majoria dels radiofàrmacs de ^{99m}Tc , tant renals com per al cervell, empenen el fragment oxotecneci(V), és a dir són **oxocomplexos**, presentant la majoria d'ells un entorn de coordinació amb el metall de piràmide de base quadrada. La presència d'un lligand oxo condiona l'estructura i la reactivitat dels compostos derivats, ja que el grup $\text{Tc}=\text{O}$ té un gran efecte *trans*, la qual cosa afavoreix la formació de

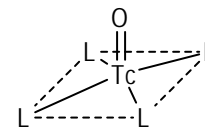


Figura 17

complexos pentacoordinats, pel fet de tenir una gran labilitat a la posició *trans*. A més, els requeriments estèrics relacionats amb la curta distància de l'enllaç $\text{Tc}=\text{O}$ impliquen que l'àtom metàl·lic es situï a la posició axial, és a dir, per sobre del pla equatorial definit pels quatre lligands "auxiliars", donant lloc a una disposició de piràmide de base quadrada.^{34,36} Prenent com a exemple el complex aniónic $[\text{MOCl}_4]^-$, utilitzat en els nostres estudis com a precursor de diverses síntesis, es cospa que coexisteixen diferents labilitats a la molècula, ja que mentre la posició oxo és inert envers la substitució, els quatre lligands clor poden ser bescanviats per d'altres àtoms donadors. Com ja s'ha comentat, la posició *trans* respecte el grup oxo és molt làbil i acostuma a estar lliure, tanmateix és possible la coordinació d'aquesta sisena posició, especialment en el cas de lligands situats en el pla equatorial que tinguin un segon àtom donador (Figura 18).³⁷

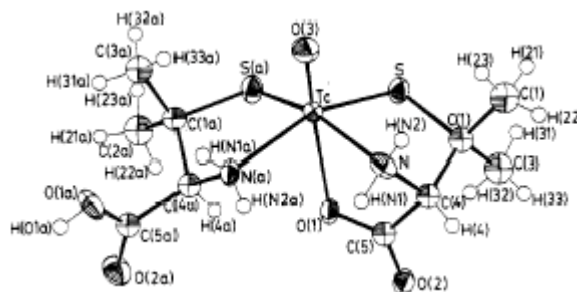


Figura 18

Un dels factors amb major pes específic pel que fa a la formació d'oxocomplexos és la neutralització de l'alta càrrega formal del Tc(V) , així doncs lligands auxiliars carregats negativament afavoreixen la formació d'oxoespècies amb el fragment $[\text{TcO}]^{+3}$, mentre lligands neutres, com les amines, així com lligands amb propietats π -acceptores afavoriran la formació de bisoxocomplexos, contenint el fragment $[\text{TcO}_2]^+$.

Els **bisoxocomplexos** $[MO_2L_4]$ són hexacoordinats i adopten una geometria octaèdrica. Un exemple d'aquest tipus de complexos seria el $[ReO_2(py)_4]^+$,³⁸ el qual ha estat utilitzat com a precursor en la present Tesi Doctoral. Diverses cites bibliogràfiques esmenten que les distàncies d'enllaç tant $M=O$ com $M-L_{\text{equatorial}}$ en complexos hexacoordinats són lleugerament més llargues que en el cas de compostos pentacoordinats.³⁹

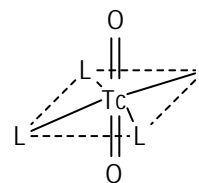


Figura 19

1.1 Complexos amb lligands difosfina

La síntesi de nous lligands funcionalitzats per al desenvolupament de complexos metàl·lics amb propietats específiques sempre ha sigut un tema central en química inorgànica i organometàl·lica. Els lligands fosfina són especialment útils, atès que una àmplia gamma de grups poden ser ancorats a l'àtom de fòsfor, permetent la preparació d'una gran diversitat de fosfines funcionalitzades. A més, les fosfines terciàries, arran de les seves característiques π -acceptores, són capaces d'estabilitzar metalls de transició en diferents estats d'oxidació i geometries de coordinació. Les diverses aplicacions d'aquests lligands en reaccions catalítiques han fet palesa la seva versatilitat havent estat sintetitzades fosfines solubles en aigua,⁴⁰ asimètriques,^{41,42} hemilàbils,^{43,44} i ambifíliques.⁴⁵ No obstant això, la catàlisi no és la única aplicació d'aquests lligands i s'han descrit fosfines funcionalitzades per la preparació de radiofàrmacs d'imatge.⁴⁶⁻⁵⁶

L'interès pels complexos difosfina de tecneci s'incrementà quan Deutsch i col·laboradors trobaren que cations lipofílics, com els de la figura inferior, eren capaços d'acumular-se en el teixit del cor, essent per tant uns bons candidats com a agents d'imatge.^{46,57,58}

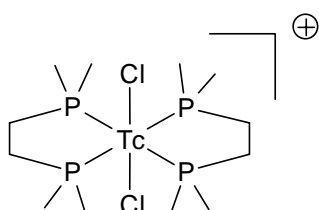


Figura 20

Tanmateix, inicialment els cations del tipus $[TcO_2(L)_2]^+$ no donaren bons resultats en medicina nuclear i es realitzaren molts estudis amb complexos en estats d'oxidació (III) i (I).⁵⁹

A la literatura hi ha diversos exemples de complexos catiónics estables amb l'estructura $[M(O)_2(L)_2]^+$,^{56,60} essent un lligand fosfina didentat força simple com la 1,2-bis-(difenilfosfina)età (dppe) i la 1,3-bis(difenilfosfinapropà) (dppp) (Figura 21).⁶¹

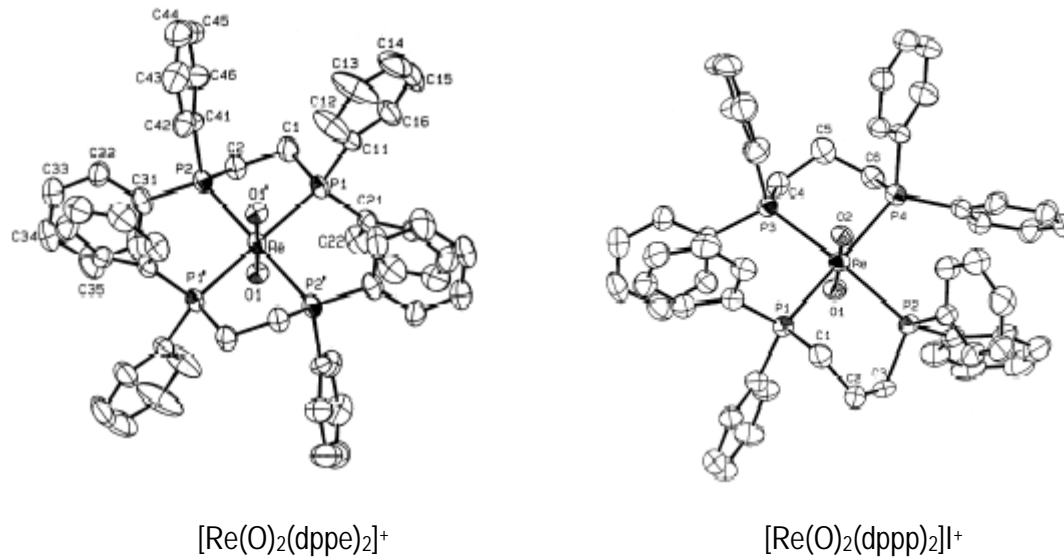


Figura 21

L'any 1996, Kattesh V. Katti⁵⁵ va descriure la síntesi a partir de $[ReO_2(py)_4]Cl \cdot 2H_2O$ de tota una família de complexos de reni amb hidroximetilfosfines solubles en aigua a (Figura 22):

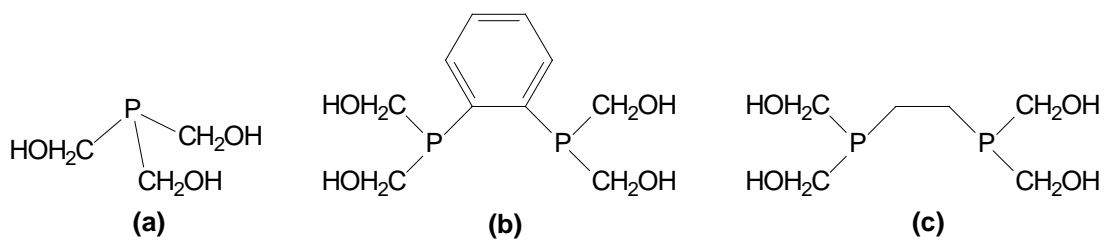


Figura 22: Lligands utilitzats per Katti en la síntesi de complexos de Re

Els complexos de reni obtinguts a partir dels lligands anteriors tenien l'estructura descrita en la figura 4, essent possible la caracterització mitjançant difracció de raigs X en el cas dels complexos de reni amb els lligands **b** i **c** de la figura 7.

En un altre treball dels mateixos autors es van realitzar diverses síntesis d'oxocomplexos de reni amb lligands difosfina tetrafosfonada (Figura 23).⁶²

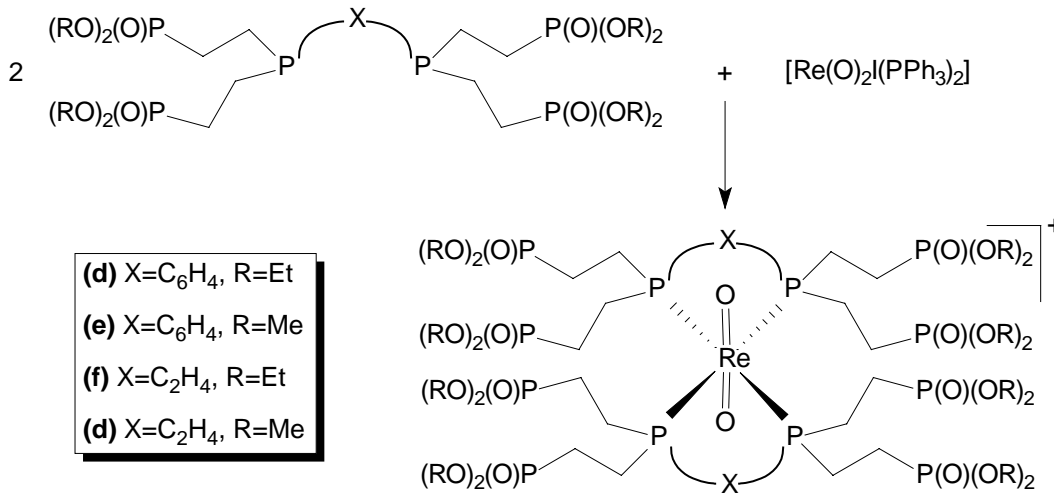


Figura 23: Altres lligands utilitzats per Katti en la síntesi de complexos de Re

A nivell d'aplicacions, a la dècada dels 90 es va sintetitzar el complex de tecneci(V) amb el lligand (1,2-bis(bis-2-etoxietil)fosfina)età (tetrofosmina). Aquesta difosfina amb grups èter va esdevenir el radiofàrmac comercial anomenat Myoview® àmpliament utilitzat en el nostre país com agent d'imatge de perfusió miocàrdica.²⁴ Aquesta troballa va revitalitzar l'interès pels complexos de tecneci(V) amb lligands difosfina.

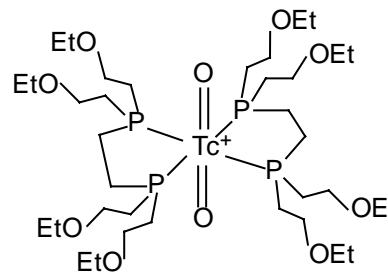
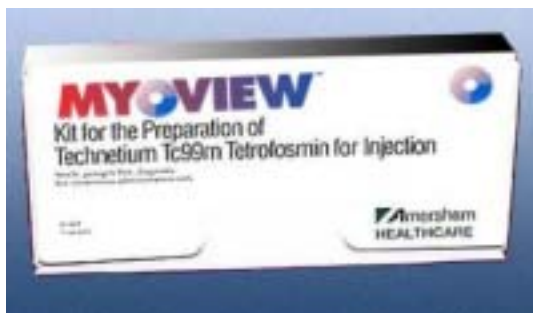


Figura 24 Radiofàrmac comercial Myoview®

Una de les característiques més importants d'un radiofàrmac és la seva distribució en el cos humà, la qual varia molt segons el tipus de lligand que està enllaçat al tecneci. Per tant, mitjançant la funcionalització de lligands es pretén millorar les característiques dels radiofàrmacs. Això ha fet que s'hagi dedicat un esforç considerable en la síntesi de complexos de tecneci amb una gran varietat de lligands difosfina. Per altra banda, diversos estudis han mostrat que la presència de grups èter millora la biodistribució dels agents d'imatge de miocardi, ja que redueix l'activitat de fons en el fetge i a la sang.⁶³⁻⁶⁵

El nostre grup de recerca s'ha dedicat durant els darrers anys a la síntesi de monofosfines funcionalitzades amb grups èter. Les possibles aplicacions dels lligands de fòsfor funcionalitzats en el camp de la radiofarmàcia, i la influència dels grups èter en la biodistribució dels radiocompostos, va motivar la reorientació de la nostra recerca vers la síntesi de noves difosfines funcionalitzades amb grups èter. La posterior complexació permetria d'estudiar i avaluar la seva potencial aplicació com radiofàrmacs per al cor.

Cal ressaltar que la síntesi dels tres nous lligands difosfina ètersubstituïdes, emprats en la present Tesi Doctoral, fou realitzada pel Doctor Esteve Valls (Figura 25).⁶⁶

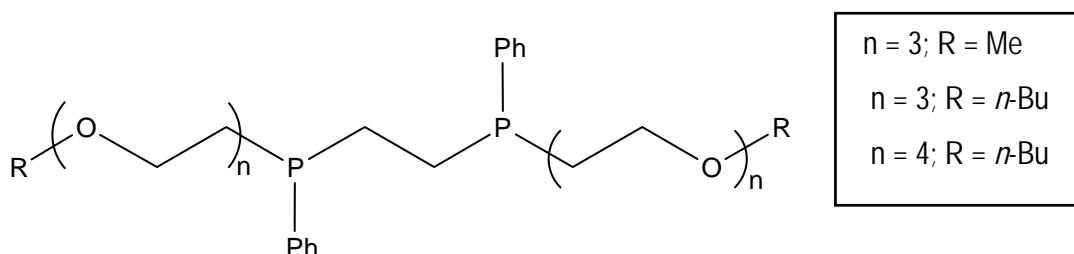


Figura 25

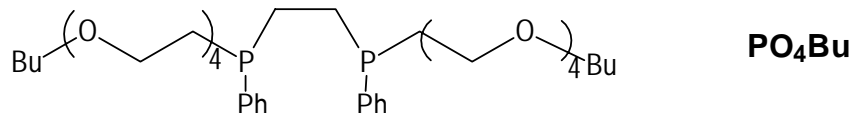
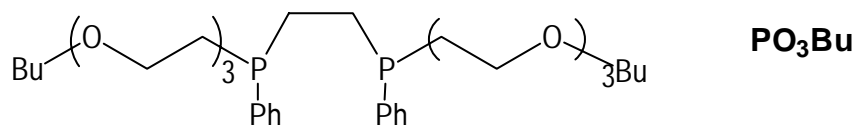
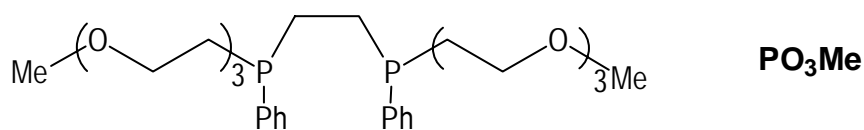
Finalment esmentar que aquest capítol ha donat lloc, fins al moment, a la publicació d'un article:

E.Valls, D.Martín, J.Suades, C.Piera "Rhenium and Technetium complexes with new diphosphine ligands containing polyether groups", *Journal of Labelled Compounds and radiopharmaceuticals*, 2001, 44, 666.

2. Objectius

Els objectius plantejats en aquest capítol són:

1 - Preparar i caracteritzar els bisoxocomplexos de reni(V) amb els lligands difosfina PO_3Me , PO_3Bu i PO_4Bu a partir de dues vies sintètiques diferents emprant com a precursors el gluconat de reni(V) i el complex catiònic $[\text{ReO}_2(\text{py})_4]^+$.



2 - Determinar els paràmetres cromatogràfics dels complexos $[\text{ReO}_2(\text{L})_2]^+$ (essent $\text{L} = \text{PO}_3\text{Me}$, PO_3Bu i PO_4Bu) i emprar-los posteriorment com a models per a la identificació dels complexos anàlegs de tecneci.

3 - Preparar els bisoxocomplexos de $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ amb els lligands difosfina PO_3Me , PO_3Bu i PO_4Bu a partir del precursor gluconat de tecneci(V) en les condicions habituals de preparació de radiofàrmacs i caracteritzar els radiocompostos formats mitjançant tècniques cromatogràfiques per comparació amb el comportament dels complexos homòlegs de reni(V).

4 – Avaluar la influència de les diferències estructurals dels lligands PO₃Me, PO₃Bu i PO₄Bu en la biodistribució dels seus radiocompostos. Per tal d'extreure conclusions es realitzaran estudis en animals, tant *in vivo* com *ex vivo*, amb els bisoxocomplexos de ^{99m}Tc(V) i els lligands difosfinapolièter. Els trets diferencials de les fosfines que s'analitzen són:

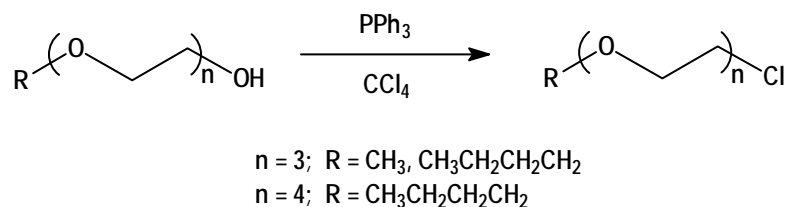
- **la llargària de la cadena polièter:** l'avaluació del comportament dels seus complexos de ^{99m}Tc en els estudis amb animals permetrà correlacionar la influència de la llargària de la cadena polièter en la biodistribució.

- **la presència de grups metil o butil terminals:** els nous lligands contenen grups alquil enllaçats al final de la cadena polièter, la qual cosa aportarà informació sobre la influència de la lipofilia dels seus complexos de tecneci respecte l'acumulació al cor.^{5,64}

3. Síntesi de lligands.

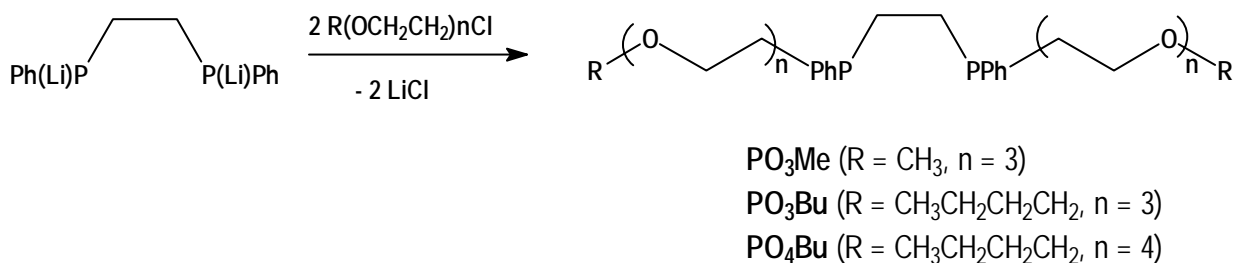
Els lligands PO_3Me , PO_3Bu i PO_4Bu , que es presenten a continuació han estat prèviament sintetitzats en el nostre grup de recerca,⁶⁶ a partir de productes comercials com són els polietilenglicol monoalquilèters $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OH}$ i $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$.

El primer pas consisteix en la preparació de $\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{Cl}$,^{67,68} $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{Cl}$ i $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4\text{Cl}$ per reacció dels alcohols amb un excés de trifenilfosfina en CCl_4 , tal com mostra l'esquema següent:



La destil·lació dels productes obtinguts de la reacció amb $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OH}$ (70%) condueix cap a la formació de $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{Cl}$ com a producte principal i $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4\text{Cl}$ com a producte minoritari.

Finalment es fan reaccionar els clorurs d'alquil i $\text{Li}_2[\text{PhPCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}]$,⁶⁹ donant els lligands PO_3Me , PO_3Bu i PO_4Bu , els quals s'obtenen en forma d'oli.



Aquests productes van ser caracteritzats per RMN i espectroscòpia de masses. Els espectres $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de PO_3Me , PO_3Bu i PO_4Bu són pràcticament idèntics. Cada producte mostra dues senyals a -25.4 i -25.9 ppm, un desplaçament químic similar a d'altres fosfines amb estructura $\text{PhRP}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}'$,⁴²⁻⁴⁴ i no s'aprecien d'altres pics significatius. Aquest resultat confirma l'absència d'altres compostos de fòsfor i és coherent amb la presència d'una mescla de diastereòmers (forma meso i racemat).

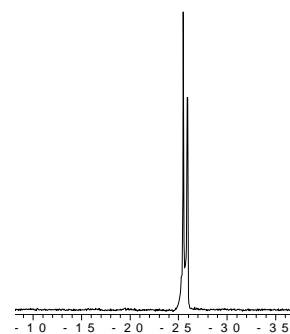


Figura 25 $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN de PO_4Bu

Els espectres ^1H -RMN i $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN són concordants amb les estructures proposades, i mostren els fragments $\text{R}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n$ i $\text{PhPCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}$. Les dades més rellevants són les constants d'acoblament i els desplaçaments químics dels grups metilè dels fragments $\text{R}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n$ situats en les posicions α i β respecte l'àtom de fòsfor. Així, les senyals assignades als grups metilè en posició α s'observen a 1.9-2.0 ppm en forma de triplet amb les senyals descoblades com a conseqüència de l'acoblament amb l'àtom de fòsfor. Els grups metilè en posició β no es poden distingir a l'espectre ^1H -RMN dels altres grups metilè enllaçats a l'oxigen i s'observen en forma de multiplet a 3.3-3.6 ppm. Aquests grups metilè, en canvi, són correctament identificats en l'espectre $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN en forma de triplet a 68 ppm. Aquests desplaçaments químics són coherents amb lligands similars d'estructura $\text{PhRP}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}'$ que han estat descrits a la literatura.^{42-44,70,71} La multiplicitat de les senyals es relaciona amb l'acoblament de l'àtom de carboni amb els dos àtoms de fòsfor, tal com es descriu a la bibliografia.^{72,73}

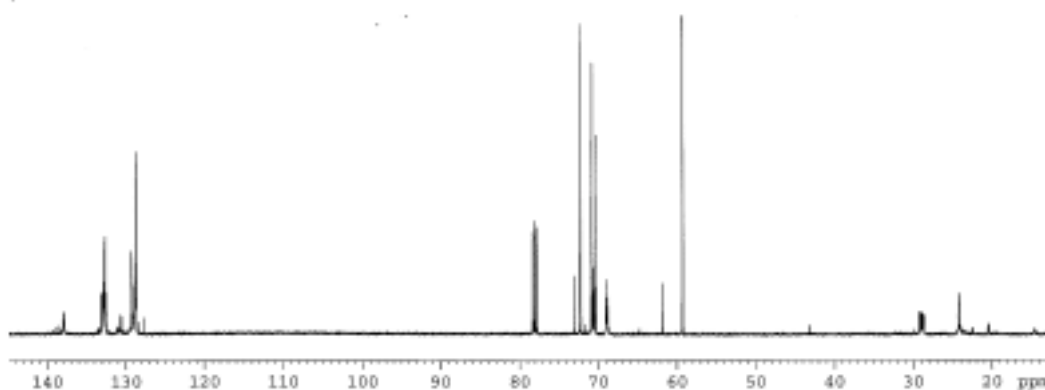


Figura 26 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN del lligand PO_3Me (CDCl_3).

Aquesta hipòtesi fou corroborada mitjançant espectres ^{13}C $\{^1\text{H}, ^{31}\text{P}\}$ -RMN, en els quals aquestes senyals es mostraven com a singlets la qual cosa confirma l'acoblament amb els àtoms de fòsfor en els espectres ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -RMN.

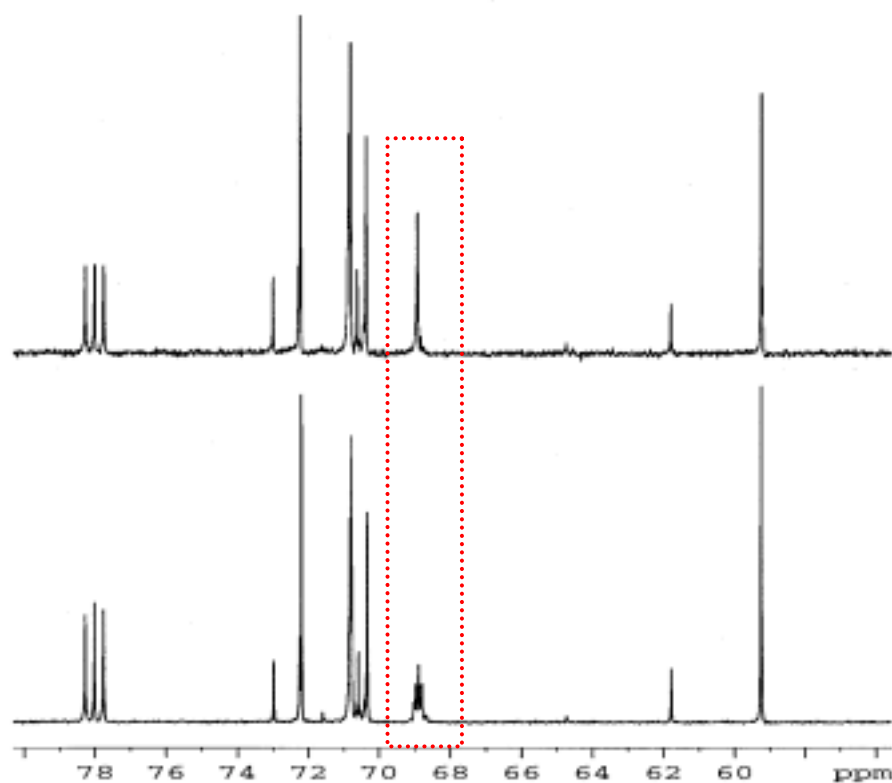


Figura 27 . ^{13}C $\{^1\text{H}, ^{31}\text{P}\}$ -RMN (dalt) i ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ -RMN (baix) del lligand PO_3Me .

4. Síntesi de complexos de reni

Els precedents bibliogràfics permeten copsar que dos dels productes de partida més habituals en la síntesi de complexos de reni(V) són el $[\text{ReO}(\text{gluconat})_2]^-$ i el $[\text{ReO}_2(\text{py})_4]^+$.^{55,60,62,74} Ambdós precursors han estat emprats en el present treball de recerca havent reeixit en la síntesi dels complexos $[\text{ReO}_2\text{L}_2]^+$ ($\text{L} = \text{PO}_3\text{Me}, \text{PO}_3\text{Bu}$ i PO_4Bu).

4.1 Síntesi de precursors

4.1.1 Síntesi de $[\text{ReO}_2(\text{py})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ^{75,76}

Aquesta síntesi s'inicia amb la reducció del perrenat amònic amb àcid clorhídric i trifenilfosfina en etanol per a formar el complex $[\text{ReOCl}_2(\text{OEt})(\text{PPh}_3)_2]$ amb un rendiment proper al 100%.



A l'espectre ^1H -RMN del $[\text{ReOCl}_2(\text{OEt})(\text{PPh}_3)_2]$ apareixen els senyals del grup etil en forma de triplet a 1.07 ppm i en forma de quadruplet a 2.36 ppm. També es poden apreciar els senyals dels protons de les fosfines a la zona dels aromàtics. L'espectre ^{31}P -RMN de la Figura 28 mostra 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 assignat a la trifenilfosfina lliure. L'anàlisi elemental també mostra la concordança entre els valors teòrics (54.16% C i 4.18% H) i els valors experimentals (53.98% C i 4.15% H).

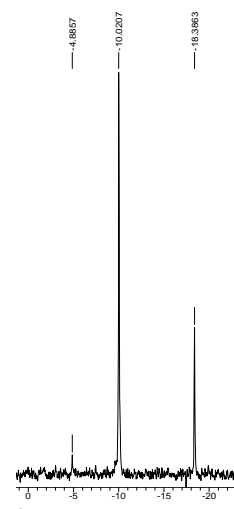
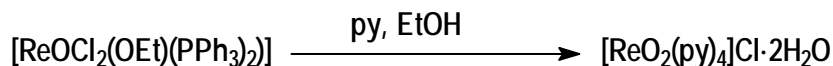


Figura 28

Una vegada preparat, el complex $[\text{ReOCl}_2(\text{OEt})(\text{PPh}_3)_2]$, es fa reaccionar amb piridina en etanol i s'obté el compost $[\text{ReO}_2(\text{py})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ amb un rendiment del 80%.



L'espectre IR del complex coincideix amb les dades de la bibliografia.^{75,76} L'espectre ^1H -RMN mostra tres senyals dels protons de la piridina coordinada a la zona 7.5 i 9 ppm i a l'espectre $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ apareixen tres senyals dels carbonis de la piridina coordinada a 127.3, 142.7 i 152.0 ppm (Figura 29). L'anàlisi elemental és coherent amb la formació del complex $[\text{ReO}_2(\text{py})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$. (Valors teòrics 9.25% N, 39.63% C i 3.99% H. Valors experimentals 9.16% N, 39.27% C i 3.94%).

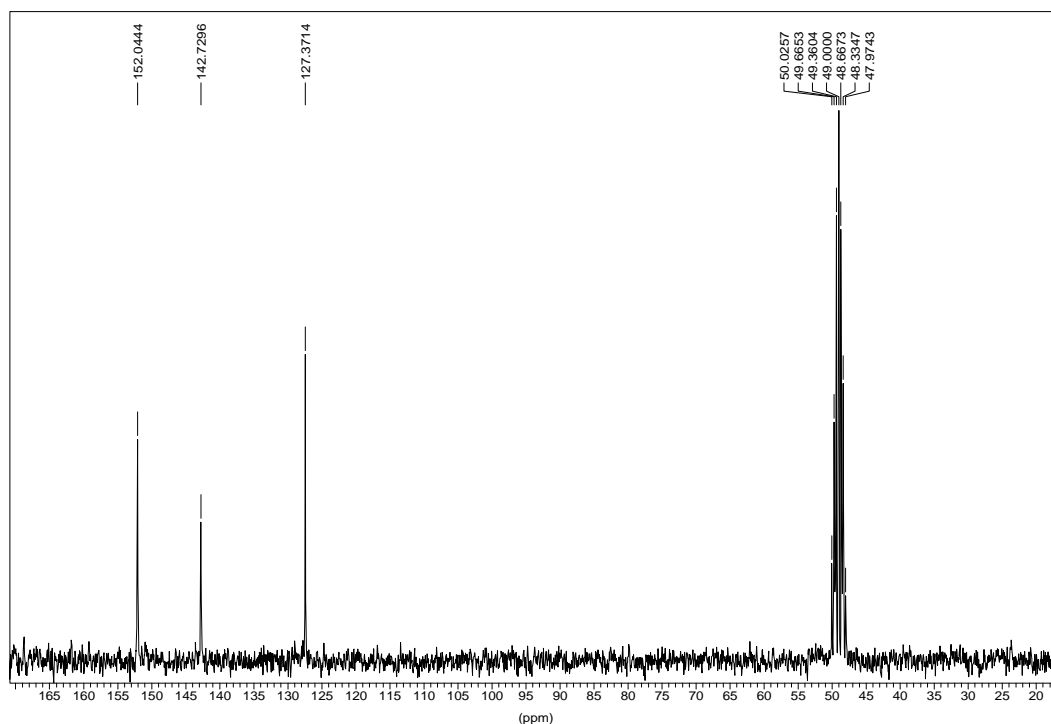
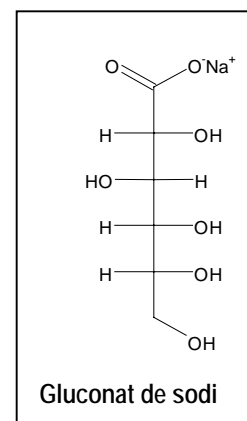


Figura 29. espectre de ^{13}C -RMN (CD_3OD) del compost $[\text{ReO}_2(\text{py})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

4.1.2 Síntesi de gluconat de reni(V)⁷⁷

La importància de la química del reni pel que fa al disseny de radiofàrmacs implica l'interès per tenir precursors per la síntesi de nous complexos de reni(V). Un bon candidat és el gluconat de reni(V). La raó és que el seu anàleg el gluconat de tecneci(V) s'ha mostrat com un precursor aconsellable per a la preparació d'una àmplia varietat de complexos d'oxotecneci(V), a causa de la seva labilitat vers les reaccions de substitució. Tot i la seva menor velocitat de bescanvi el gluconat de reni(V) és un dels pocs complexos de reni làbils, essent emprat com a precursor en la preparació de complexos d'oxoreni (V).⁷⁸



El gluconat de reni (o tecneci) no ha estat caracteritzat estructuralment a la bibliografia, a causa de la dificultat per a obtenir-lo en forma cristal·lina, però complexos anàlegs, com el tetraclorocatecol de tecneci(V), han estat preparats i caracteritzats per difracció de raigs X. Aquest compost aniònic (Figura 30) mostra una estructura de piràmide de base quadrada, amb la típica pentacoordinació del complexos d'oxoreni(V). Es proposa que el gluconat de reni(V) formi aquest mateix tipus de complexos.²⁰

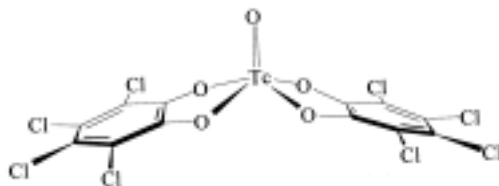
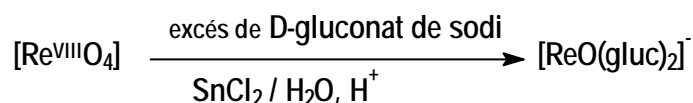


Figura 30: Complex de tetraclorocatecol de tecneci(V)

La síntesi del complex que s'ha fet servir és la descrita l'any 1996 per Noll:⁷⁷



La reducció de perrenat amb clorur d'estany(II) en excés de gluconat sòdic en solució aquosa dona lloc a la formació de gluconat de reni(V). Aquesta reacció redox té lloc en medi lleugerament àcid. La estabilització del complex s'explica per la presència d'excés de D-gluconat sòdic. Cal dur a terme tot el procés en atmosfera de nitrogen així com emprar dissolvents desgasats, d'aquesta manera la solució stock és estable durant diverses setmanes en estat de congelació.

La preparació de solucions de gluconat de reni(V) és semblant a les de gluconat de tecneci(V), però existeixen diferències perquè el $[\text{ReO}_4]^-$ és més fàcilment oxidable que els ions pertecnecats, de manera que la reacció procedeix lentament si la comparem amb l'anàloga amb pertecnecat. Així, en comparables condicions la reducció d'ions pertecnecat en quantitats estequiomètriques d'estany esdevé ràpida i pràcticament quantitativa, mentre que la reducció del compost homòleg de reni no procedeix immediatament.

El seguiment de la reacció es pot fer mitjançant un espectrofotòmetre UV-VIS. En addicionar clorur d'estany(II) al $[\text{ReO}_4]^-$ en presència d'un excés de gluconat de sodi apareix una nova banda de baixa intensitat al voltant de **620 nm**, Figura 31.

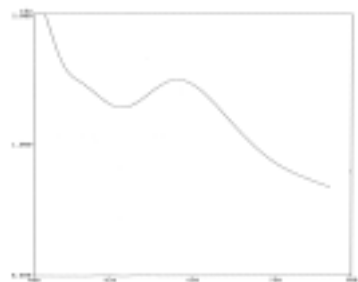


Figura 31: Espectre d'UV-VIS de la solució de gluconat de reni(V)

4.2 Síntesi de complexos $[\text{ReO}_2\text{L}_2]^+$ ($\text{L} = \text{PO}_3\text{Me}$, PO_3Bu i PO_4Bu).

Els complexos de bisoxoreni(V) es van preparar per dues vies diferents, a partir dels dos precursors esmentats anteriorment:

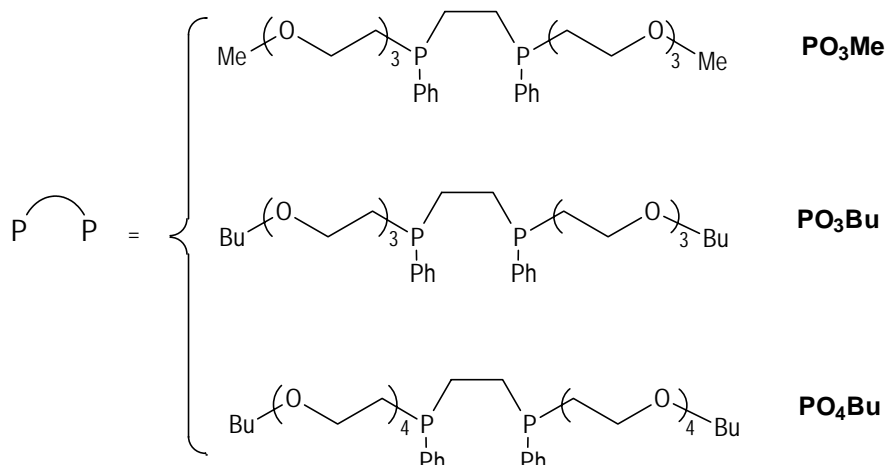
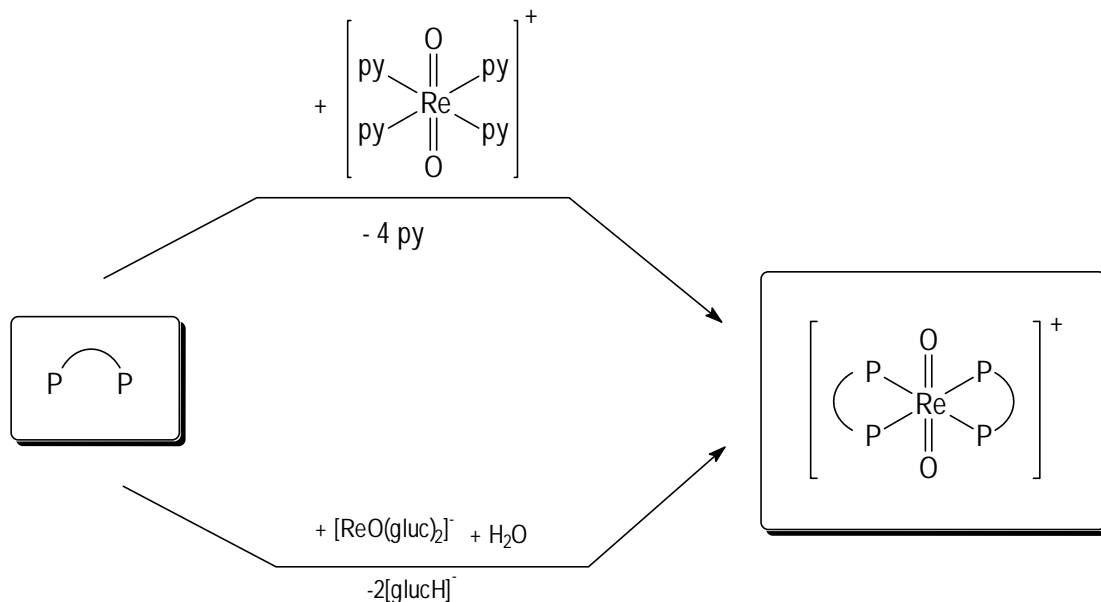


Figura 32

4.2.1 Via del $[\text{ReO}_2(\text{py})_4]\text{Cl}$:

Consisteix en l'addició d'una solució de diclorometà que conté excés de lligand difosfina sobre una solució del complex de bisoxoreni(V) $[\text{ReO}_2(\text{py})_4]\text{Cl}$ en etanol. La mescla resultant es reflueix durant 4 hores i la solució evoluciona del color taronja inicial fins a esdevenir de color groc. L'oli obtingut després de l'evaporació es dissol en CH_2Cl_2 i es precipita en afegir hexà, aquest fet facilita l'eliminació de l'excés de lligand així com d'altres productes residuals. Dissortadament, no es van poder obtenir productes sòlids a partir dels compostos oliosos tot i el gran nombre d'intents duts a terme en diferents solvents així com de substitució de l'anió clorur per d'altres anions com $[\text{BF}_4]^-$ i $[\text{PF}_6]^-$. Aquest comportament podria explicar-se per la formació d'una mescla de diastereòmers ja que, com s'aprecia en els espectres ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -RMN de PO_3Me , PO_3Bu i PO_4Bu tots aquests lligands són una barreja de la forma meso i del racemat.

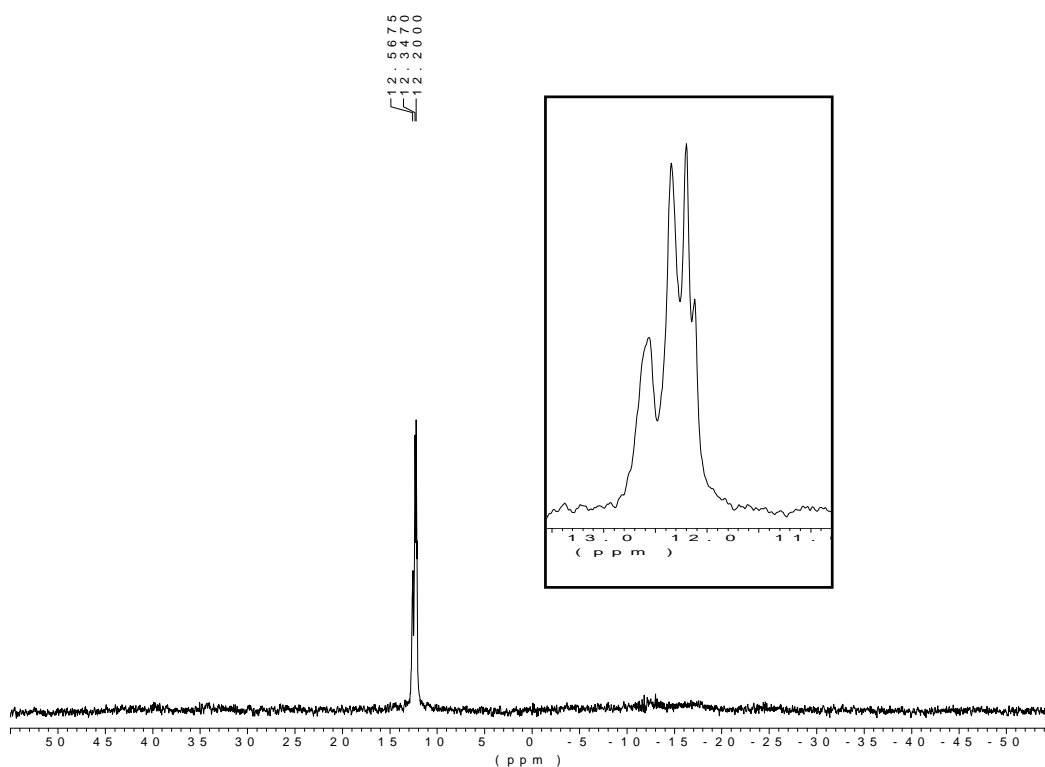
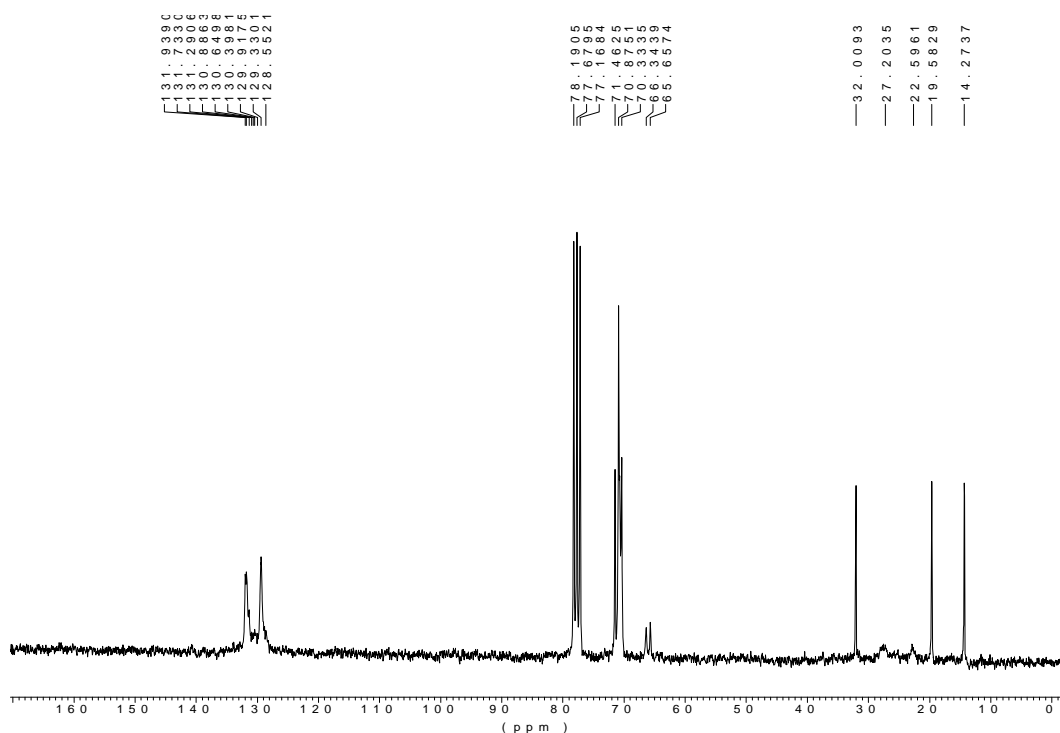


Figura 33 Espectre ^{31}P $\{^1\text{H}\}$ -RMN del lligand PO_3Me .

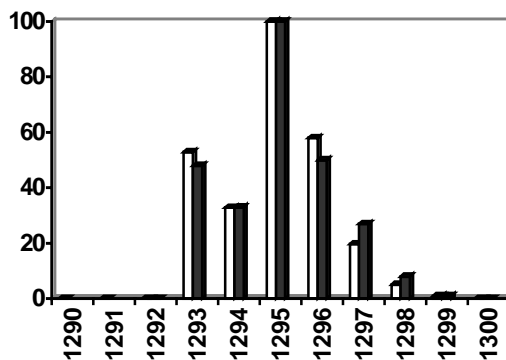
Tot i que que els compostos sòlids no es van poder aïllar, els espectres de RMN i l'espectroscòpia de masses evidencien que els productes amb la difosfina quelatada al metall mitjançant els àtoms de fòsfor foren els únics obtinguts. A més, les anàlisis elementals estan d'acord amb l'estequiometria proposada i els espectres $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN de tots els productes de reacció mostren un sol senyal en forma de multiplet a 12.0-12.6 ppm.

La posició d'aquests senyals mostra un significatiu desplaçament cap a camps baixos després de la coordinació de la difosfina al fragment metàl·lic, de la mateixa manera que en d'altres complexos \textit{trans} - $[\text{ReO}_2(\text{difosfina})_2]^+$ prèviament descrits en la bibliografia.^{55,56,60,79} La multiplicitat dels senyals al voltant de 12 ppm s'explica per la formació d'una barreja de diastereòmers. Els espectres IR són coherents amb la presència del fragment bisoxoreni(V) en els complexos $[\text{ReO}_2\text{L}_2]\text{Cl}$ (L = PO_3Me , PO_3Bu i PO_4Bu), ja que exhibeixen una forta banda d'IR a $786\text{-}802\text{ cm}^{-1}$ que s'assigna al característic $\nu(\text{Re}=\text{O})$ del fragment \textit{trans} - ReO_2 . A la bibliografia s'han descrit valors similars per a d'altres complexos $[\text{ReO}_2(\text{difosfina})_2]^+$.^{55,56,60,79}

Els espectres ^1H -RMN i $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN dels complexos $[\text{ReO}_2(\text{L})_2]\text{Cl}$ (L = PO_3Me , PO_3Bu i PO_4Bu) són similars als dels lligands lliures però els senyals són més amples. Tanmateix, caldria ressaltar els canvis observats després de la complexació en la senyal assignada a l'àtom de carboni del grup CH_2O en posició beta respecte l'àtom de fòsfor. Aquesta senyal s'aprecia en una posició similar que en el lligand lliure, però després de la complexació amb el metall, la multiplicitat es redueix d'un triplet a dos pics a la regió 64-66.0 ppm. Els mateixos dos senyals es poden observar en els espectres $^{13}\text{C}\{^1\text{H}, ^{31}\text{P}\}$ RMN, fent palès que els pics són conseqüència a la existència de diferents diastereòmers.


 Figura 34 Espectre ^{31}C -RMN del complex $[\text{ReO}_2(\text{PO}_4\text{Bu})_2]^+$

Finalment, els espectres ESI-MS de les solucions dels complexos $[\text{ReO}_2(\text{L})_2]\text{Cl}$ en mode d'ió positiu mostren com a senyals principals els ions $[\text{M}]^+$, amb una distribució isotòpica concordant amb aquella que s'havia calculat per a l'estequiometria proposada (Figura 35).


 Figura 35 Espectre ESI-MS de $[\text{ReO}_2(\text{PO}_3\text{Me})_2]\text{Cl}$, en blanc s'aprecia la distribució isotòpica calculada i en gris l'experimental

4.2.2 Via del gluconat de reni(V):

Aquesta ruta sintètica és parangonable a la utilitzada en la síntesi de radiofàrmacs. El precursor i el seu complex homòleg de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ s'utilitzen habitualment per a la preparació dels complexos objectiu per simple substitució dels lligands gluconat per d'altres més inerts.⁷⁷

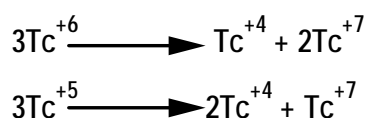
Els complexos de bisoxoreni $[\text{ReO}_2(\text{L})_2]^+$ es van preparar a temperatura ambient per reacció d'una solució aquosa de gluconat de reni(V) i una solució que contenia un excés de lligand difosfina en THF. Els productes de reacció han estat estudiats mitjançant espectres $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN observant-se un senyal en forma de multiplet a la regió 12-13 ppm, la qual cosa és coincident amb aquells senyals observades en els espectres $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN dels complexos $[\text{ReO}_2\text{L}_2]\text{Cl}$ ($\text{L} = 1, 2, 3$) preparats a partir de $[\text{ReO}_2(\text{py})_4]\text{Cl}$. Aquest fet confirma la formació dels mateixos complexos per ambdues aproximacions descrites a la Figura 32.

En conclusió, la formació dels complexos $[\text{ReO}_2\text{L}_2]\text{Cl}$ amb els nous lligands difosfina polièter té lloc per coordinació dels àtoms de fòsfor amb el fragment bisoxoreni(V) sense coordinació dels àtoms d'oxigen al centre metàl·lic, conduint a la formació de complexos similars a d'altres ja descrits amb lligands difosfina.^{55,56,60,79} Aquests resultats confirmen la potencial viabilitat dels complexos homòlegs de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, la preparació dels quals es descriu a continuació.⁶⁶

5. Estudis amb tecneci

Els estudis de la química del tecneci que s'han dut a terme en els darrers anys han mostrat que aquesta és força complicada. Els complexos de tecneci són remarcablement diversos arran dels múltiples estats d'oxidació que pot presentar aquest element. De fet, es coneixen espècies amb estats d'oxidació compresos entre +7 i -1 i amb nombre de coordinació de 4 a 9. Donada aquesta diversitat, no resulta gens sorprenent que un gran nombre de rutes sintètiques emprin un ampli ventall de materials de partida.³⁴

Zucchini, en correlacionar alguns dels compostos amb el seu comportament redox, va insistir en el fet que el tecneci reduït és molt inestable i tendeix a separar-se com a precipitat insoluble TcO_2 o bé retornar al màxim estat d'oxidació, és a dir Tc^{+7} , en forma de $[\text{TcO}_4]^{-80}$



En conseqüència, la reducció s'ha de realitzar en presència d'un agent complexant o d'un lligand adient que estabilitzi en solució el tecneci reduït. Per això cal tenir en compte els següents factors:

- el potencial redox, tant del tecneci com de l'agent reductor.
- les relacions estequiomètriques entre els reactius.
- l'ordre d'addició dels reactius
- el grau d'estabilitat del complex que es forma dependrà, sobretot, del temps i la temperatura de la reacció, i del pH.

5.1 Precursors de complexos de $^{99m}\text{Tc(V)}$

Gairebé totes les rutes sintètiques utilitzen el **pertecnecat** com a primer material de partida, ja que és la espècie química més fàcilment disponible en ser produït pel generador $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$.

Els pertecnecats són incoloros a temperatura de 25°C, excepte quan el catió és de per si colorejat; són isomorfs amb els perrenats corresponents; són estables en solució en un ampli interval de pH i són agents oxidants més dèbils que els permanganats però més forts que els perrenats.²

El pertecnecat és el material de partida de totes les aplicacions del tecneci en medicina nuclear. Per a la producció de radiofàrmacs és necessari tractar la solució de pertecnecat amb agents reductors adients, per tal de permetre la formació d'un complex amb el lligand desitjat, ja que el Tc(VII) no interacciona amb els grups funcionals dels lligands.^{21,22}

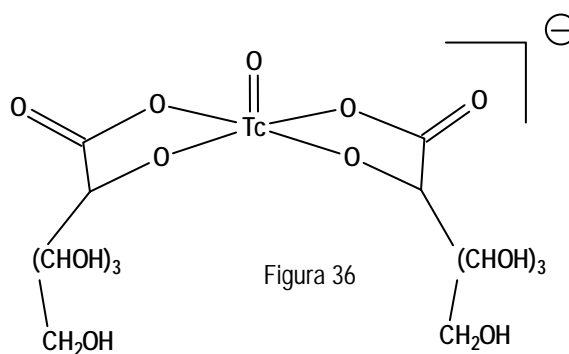
El conjunt de reaccions que condueixen a la formació d'un radiofàrmac s'anomena **marcatge**. La química dels processos de reducció i complexació del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ en una preparació de radiofarmàcia és usualment complicada, ja que els productes formats i la velocitat de reacció depenen de factors com: el pH, la temperatura i la concentració de les espècies presents en

solució.¹ Es pot arribar a més d'un estat d'oxidació, produint-se aleshores una varietat de complexos de ^{99m}Tc , fins i tot amb només un agent complexant. Per altra banda, també es podrien formar complexos dimèrics o bé oligomèrics, així com seria possible la incorporació del reductor o dels seus productes de reacció al complex de ^{99m}Tc , alterant el seu comportament *in vivo*.^{2,15}

Nombrosos estudis han demostrat que l'Sn(II) és el millor agent reductor per a l'obtenció de l'espècie $^{99m}\text{Tc(V)}$, majoritàriament utilitzada per a la producció de radiofàrmacs de diagnosi. Pràcticament tots els radiofàrmacs comercials són produïts emprant SnCl_2 i els seus derivats.⁸¹ La quantitat d'agent reductor necessària per a la transformació del Tc(VII) és teòricament molt baixa, però normalment es treballa amb grans excessos per solventar l'eventual presència en solució d'espècies oxidants, tals com oxigen atmosfèric, que degraden l'Sn(II) a Sn(IV) desactivant-lo. D'aquesta manera s'assegura la completa reducció del radionucli.

El protocol de marcatge adoptat també ha d'evitar la formació d'espècies hidrolitzades de tecneci ($^{99m}\text{TcO}_2, \dots$), les quals són insolubles i inerts, que es formen quan la reducció del metall prossegueix més enllà dels estats d'oxidació desitjats. Per a evitar aquest inconvenient s'utilitzen lligands intermedis, els anomenats **ligands de bescanvi**, que reaccionen ràpidament amb el metall reduït formant complexos estables però làbils, que posteriorment són substituïts pels lligands finals.

La presència de lligands és crítica en les reaccions redox: així doncs al afegir una solució de pertecnecac a una solució àcida de clorur d'estany(II) dihidratat, en absència de lligands es forma el diòxid de tecneci. En canvi en presència de gluconat de sodi es forma el complex **gluconat de tecneci(V)** amb una alta puresa radioquímica (Figura 37).⁸² La labilitat d'aquest precursor afavoreix la preparació de complexos de ^{99m}Tc mitjançant el bescanvi de lligands. Així doncs, les



característiques favorables del gluconat de tecneci(V) han conduït a la seva elecció en aquest treball com a precursor de les síntesis dels complexos d'oxotecneci(V).

5.2 Metodologia de treball

Les condicions de reacció escollides per a les síntesis de complexos de ^{99m}Tc han estat les habituals en la preparació de radiofàrmacs en els hospitals. Aquests normalment són introduïts en el flux sanguini, per aquest motiu el $^{99m}\text{TcO}_4^-$ és preparat en una solució salina fisiològica.

Cal recordar que les concentracions de tecneci en aquesta dissolució són extremadament baixes, de l'ordre de $0.01 \mu\text{mol/l}$. En les nostres síntesis s'addiciona 1 ml d'aquest eluat, és a dir, aproximadament 0.01 nmol de pertecnecat. En canvi, la quantitat de lligand i reductor afegida per a formar els complexos és força més gran. Així, és habitual treballar amb quantitats de lligand de l'ordre de 0.01 mmol amb una relació molar de $10^5:1$ vers el $^{99m}\text{TcO}_4^-$. La quantitat de reductor és de l'ordre de $0.1 \mu\text{mol}$, amb una relació molar $10^4:1$ vers el $^{99m}\text{TcO}_4^-$.

Quan es fa reaccionar el $^{99m}\text{TcO}_4^-$ amb un gran excés de lligand (en presència de clorur d'estany(II) i D-gluconat de sodi), es produeix la reducció del pertecnecat per a donar lloc a la formació del gluconat d'oxotecneci(V) amb una alta puresa radioquímica.

La reacció de preparació del complexos catiónics $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{O})_2(\text{L})_2]^+$ (essent $\text{L} = \text{PO}_3\text{Me}$, PO_3Bu i PO_4Bu) es pot veure a l'esquema següent:

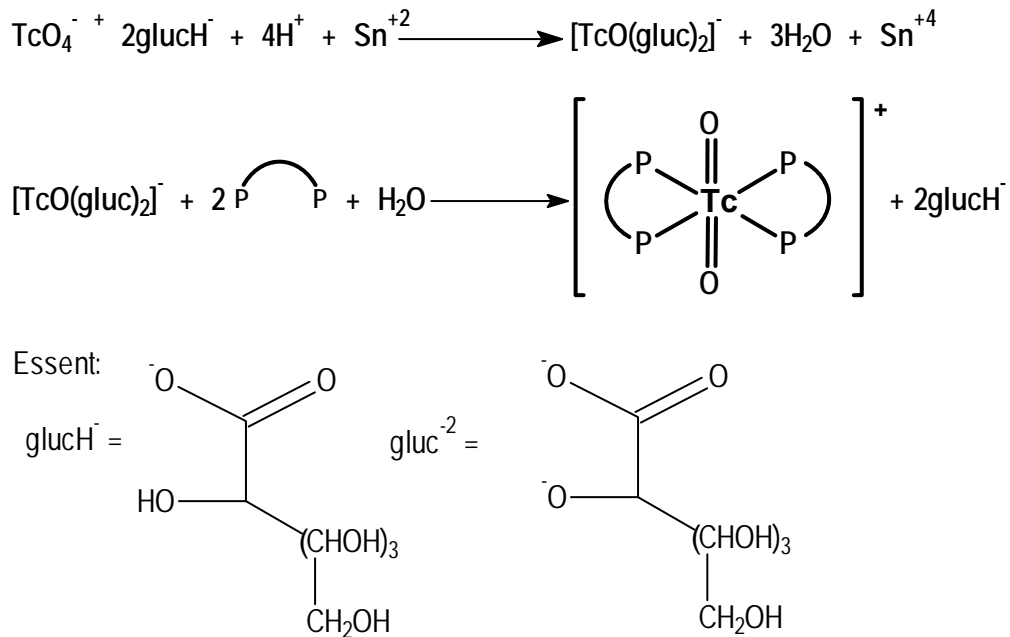


Figura 37

S'ha fet un seguiment cinètic de les reaccions a diferents temps de reacció (0, 30, 60 i 90 minuts) mitjançant diverses tècniques:

- **Cromatografia en placa sílica-gel (TLC-SG):** aquestes plaques estan formades per un suport inert recobert per una capa de sílica, que és un adsorbent polar. La sílica conté grups polars que retenen més aquells compostos amb una marcada polaritat permetent que els compostos menys polars o apolars es desplacin més en la placa quan s'empra un eluent de baixa polaritat. En l'eix de les abscisses s'hi representa la llargada de la placa en cm (20 cm), i en l'eix d'ordenades el número de comptes de radioactivitat. Els solvents emprats han sigut: diclorometà:acetona (65:35) i acetonitril.

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

En l'eix de les abscisses s'hi representa la llargada de la placa en cm (20 cm), i en l'eix d'ordenades el número de comptes de radioactivitat. El solvent emprat ha sigut l'acetat d'etil.

El sistema de revelat per ambdós casos anteriors va ser un detector de radiació gamma.

- **HPLC:** La cromatografia líquida d'alta resolució és el mètode òptim per a l'estudi i caracterització de complexos de ^{99m}Tc quan es disposa dels complexos model de reni o bé de ^{99}Tc que ens serveixen de referència. Els paràmetres cromatogràfics triats es descriuen en detall a l'apartat experimental. Lògicament, en tractar-se de compostos de ^{99m}Tc cal emprar un detector radiomètric.

5.3 Resultats i discussió

Les característiques químiques del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ en front de reductors i agents complexants podrien conduir a la formació de:

- pertecnecat no reaccionat.
- diòxid de tecneci, per reducció del pertecnecat.
- complexos de tecneci en estat d'oxidació +5.

El comportament d'aquests productes, en les plaques de cromatografia sílica-gel, cromatografia en paper Whatman i cromatografia Sep-Pak[®] C18, estan comentats a continuació.

Pertecnecat: S'ha observat experimentalment que en les cromatografies en placa de sílica-gel aquesta espècie es troba sempre en un pic al front del solvent (tant en diclorometà:acetona com en acetonitril), mentre que a la cromatografia en paper Whatman queda retingut a l'origen de la placa.

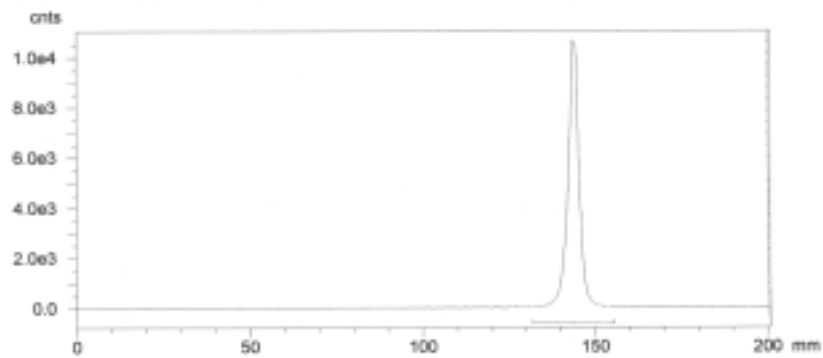


Figura 38: Cromatografia en placa de sílica-gel del pertecnecat emprant com a eluent la mescla diclorometà:acetona (65:35)

Diòxid de tecneci: És un producte sòlid i per tant dóna lloc a un pic a l'origen de les plaques cromatogràfiques (tant en sílica com en paper Whatman).

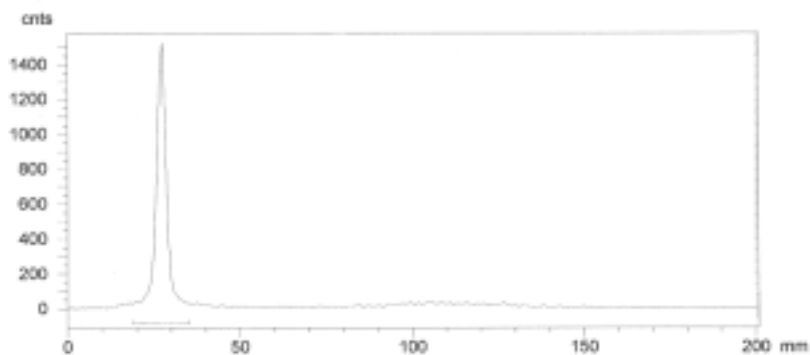
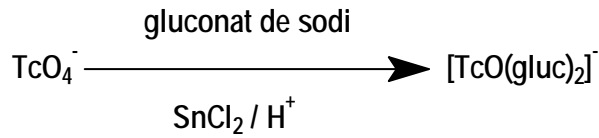


Figura 39: Cromatografia en placa de sílica-gel del diòxid de tecneci emprant com eluent la mescla diclorometà:acetona (65:35)

Síntesi de gluconat de tecneci(V): La reacció d'una solució de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ amb una solució aquosa que contingui una mescla de clorur d'estany i D-gluconat de sodi condueix a l'obtenció del gluconat de tecneci(V). Aquesta és una reacció molt ràpida a temperatura ambient i que dóna lloc a un producte d'elevada puresa radioquímica.



El gluconat de tecneci(V) és un complex aniònic i experimentalment s'observa com queda retingut en les plaques de sílica, essent l'eluent la mescla diclorometà:acetona (65:35) o bé l'acetonitril. En el cas de la cromatografia en paper Whatman, també es veu el pic a l'origen de les plaques cromatogràfiques.

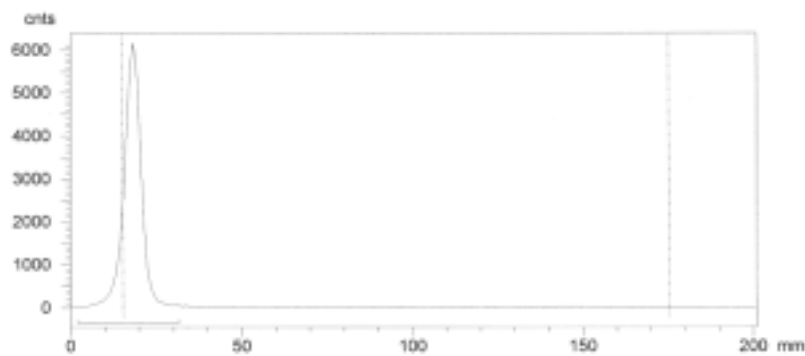
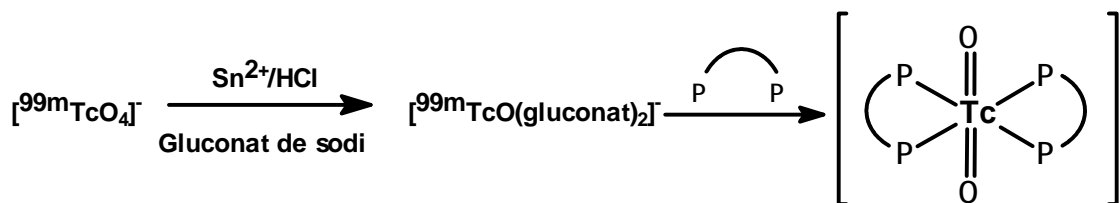


Figura 40: Cromatografia en placa de sílica-gel del gluconat de tecneci(V) emprant com eluent la mescla diclorometà:acetona (65:35)

5.3.1 Síntesi de complexos $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_2\text{L}_2]^+$ (L = PO_3Me , PO_3Bu i PO_4Bu).



La síntesi s'inicia amb la formació del complex làbil gluconat de tecneci (V) per reducció del ${}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ inicial en presència de D-gluconat de sodi i clorur d'estany(II) en un medi lleugerament àcid. Un cop format el gluconat de tecneci(V), s'addiciona una solució de lligand difosfina en etanol i, aprofitant la labilitat del complex intermedi envers el bescanvi de lligands, es forma el complex $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_2\text{L}_2]^+$.

En el capítol d'introducció ja es comenta que la caracterització dels compostos de ^{99m}Tc només es viable mitjançant mètodes cromatogràfics. El comportament observat en el complexos de tecneci amb els lligands difosfina PO_3Me , PO_3Bu i PO_4Bu és comparable al dels seus homòlegs de reni $[\text{ReO}_2(\text{L})_2]^+$ en realitzar proves anàlogues. Els seguiment de les reaccions mitjançant cromatografia en capa prima evidencia la formació del gluconat i la posterior evolució d'aquest complex envers el complex amb la difosfina. Aquest canvi es fa palès per l'observació d'una senyal ampla en la zona central de la placa de sílica gel (Figura 41) i un lleuger desplaçament en el paper whatman (Figura 42).

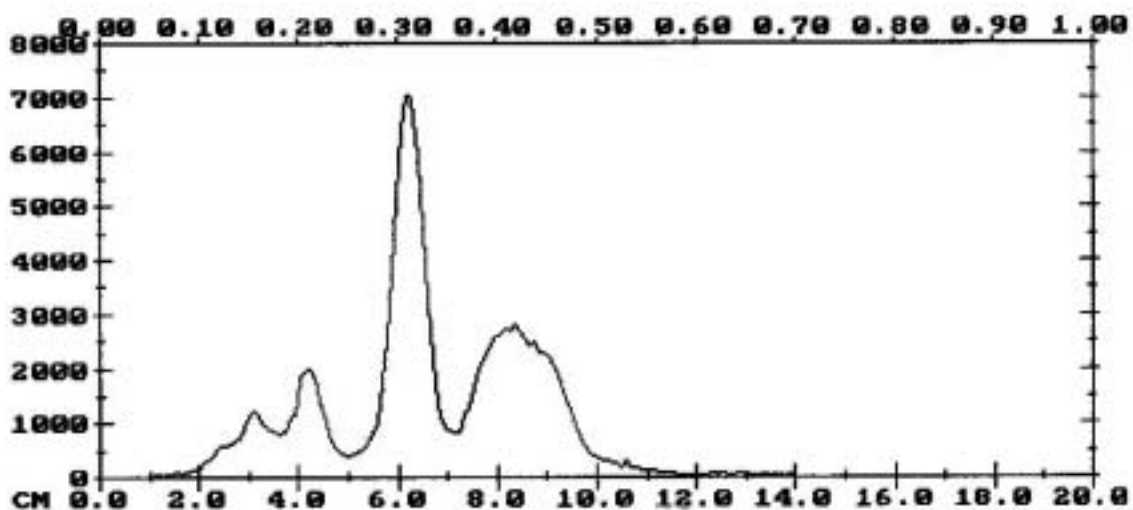


Figura 41 Formació de $[\text{}^{99m}\text{TcO}_2(\text{PO}_3\text{Me})_2]^+$. Cromatografia en placa de sílica-gel emprant com eluent diclorometà:acetona (65:35).

Pel que fa a la cromatografia en paper Whatman:

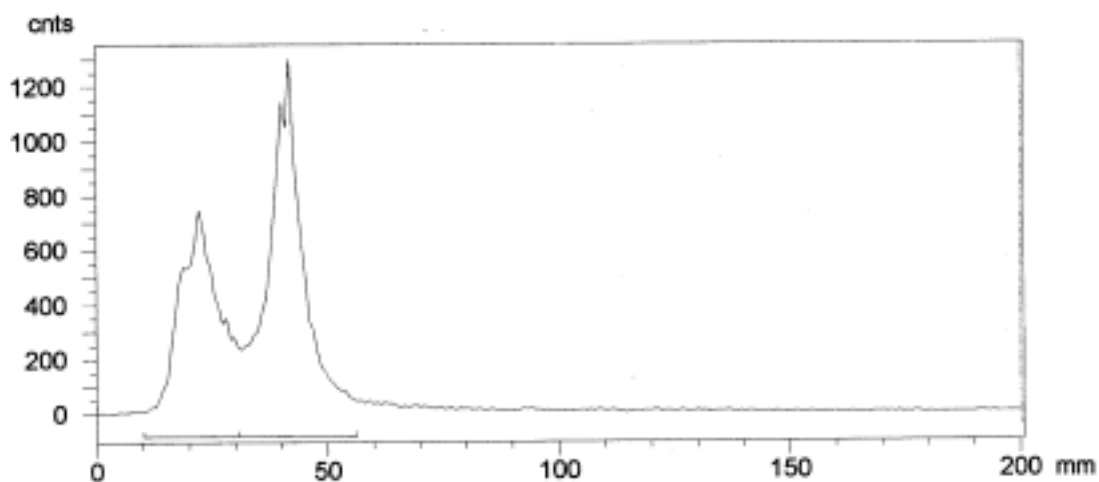


Figura 42 Formació de $[^{99m}\text{TcO}_2(\text{PO}_3\text{Me})_2]^+$. Cromatografia en paper Whatman emprant com eluent acetat d'etil.

Els estudis cromatogràfics en les mateixes condicions amb els complexos de reni mostren un comportament similar, i cal destacar que, malgrat les evidents diferències, el comportament observat recorda al del lligand tetrafosmina, ja que amb aquest lligand el complex obtingut es desplaça també en les cromatografies sobre placa en aquestes condicions, si bé els R_f són diferents.

5.3.2 Estudis amb HPLC

Les dades experimentals obtingudes amb les capes primes així com amb el paper whatman són concordants amb el comportament esperat per al complex $[^{99m}\text{TcO}_2(\text{L})_2]^+$, però el mètode òptim per a la caracterització dels complexos amb ^{99m}Tc és la cromatografia HPLC.

Així s'ha realitzat un seguiment cromatogràfic via HPLC per a cadascuna de les reaccions de formació dels complexos amb els diversos lligands difosfina. Els temps de retenció, i la forma dels pics, de tots els bisoxocomplexos de tecneci(V) formats són similars als dels seus complexos homòlegs de reni tal com s'aprecia a la Figura 43.

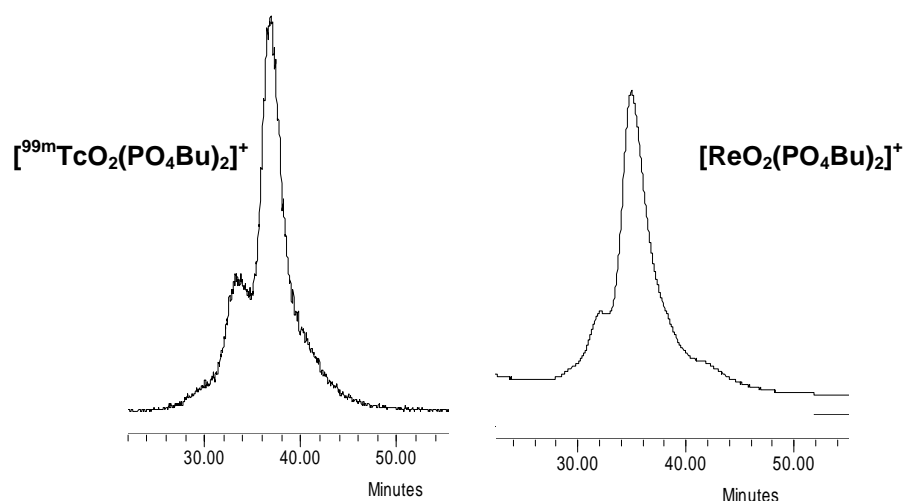


Figura 43

Els temps de retenció (en minuts) dels diversos complexos es mostren a la taula següent:

Lligand	$[\text{ReO}_2(\text{L})_2]^+$	$[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_2(\text{L})_2]^+$
PO_3Me	31.5	31.9
PO_3Bu	34.9	36.8
PO_4Bu	35.1	35.2

6. Estudis amb animals

Els bons resultats dels estudis cromatogràfics dels complexos de tecneci amb els lligands difosfina PO_3Me , PO_3Bu i PO_4Bu van permetre plantejar la realització de proves *in vivo* i *ex vivo* amb rates. Els lligands emprats en aquests experiments tenen estructura de difosfina i per tant sembla lògic confrontar-los amb el lligand comercial (1,2-bis(bis-2-etoxietil)fosfino)età, també anomenat tetrafosmina, que és un agent d'imatge de miocardi.

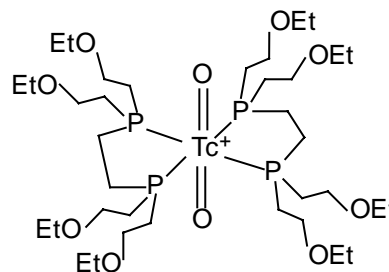


Figura 43 Myoview

El mètode de treball consisteix en sintetitzar el radiocompost, tal com s'ha descrit prèviament, realitzar un control de qualitat per HPLC i injectar el radiocompost a la cua d'una rata mascle d'uns 350 g de massa prèviament anestesiada. Una vegada injectat el radiocompost es van realitzar gammagrafies amb una gamma-càmera a temps zero, als 30 minuts de la injecció, i als 60 minuts.

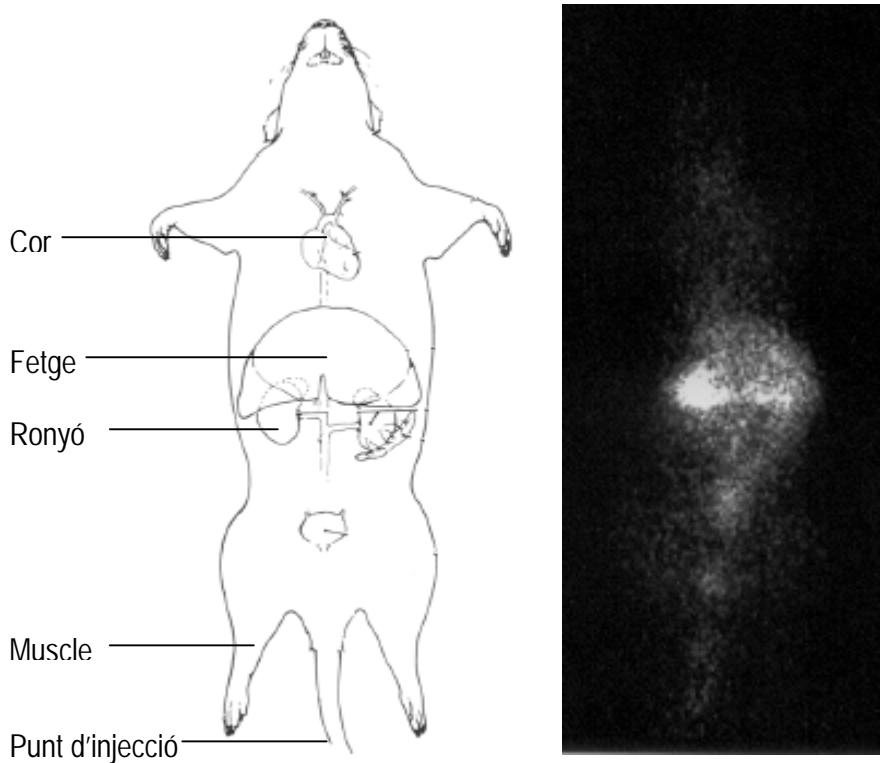


Figura 44 Exemple de gammagrafia d'una rata als 30 minuts de la injecció

En la gammagrafia de la Figura 44 s'observen zones més o menys clares en funció de l'acumulació del radiocompost. Mitjançant una anàlisi amb un ordinador de la imatge obtinguda, es podria arribar a determinar l'activitat en comptes per minut (cpm) per pixel de la imatge. En el nostre cas la càmera no tenia prou resolució, per tant no fou possible avaluar la biodistribució *in vivo* a les rates, per la qual cosa es va dur a terme la mesura *ex vivo*. Tanmateix, en els nostres experiments la gammagrafia té una importància cabdal per tal de confirmar la validesa de la injecció, així com per a comprovar que el radiocompost s'ha distribuït uniformement.

Així, un cop realitzades les radiografies, es sacrifica la rata, es dissectiona i s'extreu un tros de ronyó, un de fetge, un de cor, un de pulmó i un de múscul. Posteriorment s'analitza l'activitat per gram de cadascun d'aquests òrgans.

Resultats

Mitjançant l'anàlisi dels trossos de ronyó, fetge, cor, muscle i pulmó es determina en quin d'aquests òrgans de la rata s'acumulen preferentment cadascun dels radiocompostos sintetitzats. Aquests trossos són pesats per tal d'expressar el resultat en tant per cent d'activitat per gram de teixit. A la figura següent es pot observar una representació gràfica dels resultats obtinguts i a la Taula 2 es posa de manifesta la reproductibilitat dels estudis realitzats.

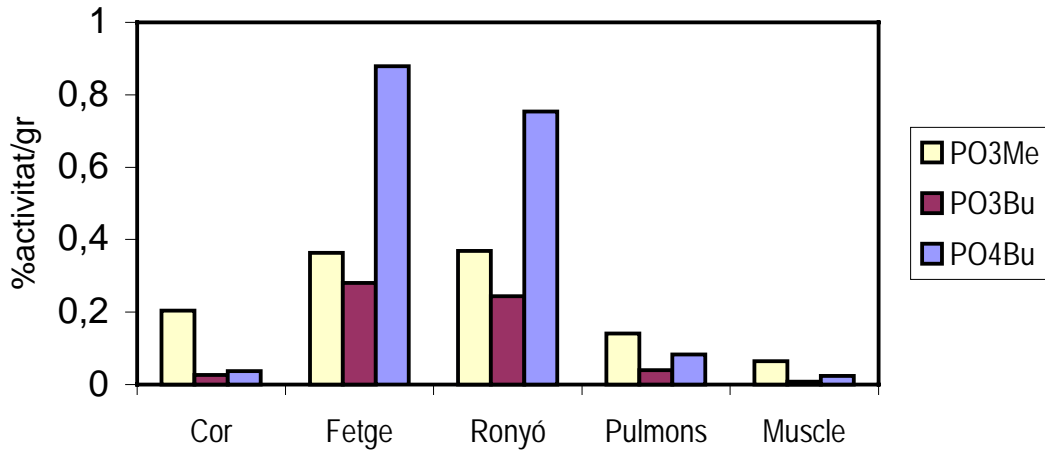


Figura 45

% act/gram d'òrgan	Lligand PO ₃ Me		Lligand PO ₃ Bu		Lligand PO ₄ Bu	
	Rata 1	Rata 2	Rata 3	Rata 4	Rata 5	Rata 6
Cor	0,21	0,19	0,03	0,02	0,03	0,04
Fetge	0,38	0,35	0,31	0,25	0,77	0,98
Ronyó	0,37	0,37	0,28	0,21	0,70	0,83
Pulmons	0,13	0,15	0,05	0,04	0,07	0,09
Muscle	0,05	0,08	0,01	0,01	0,03	0,02

Taula 2

A la Figura 45 es copsa que els radiocompostos sintetitzats a partir dels nostres lligands se situen preferentment en el ronyó i en el fetge. Aquest resultat és coherent amb la bibliografia,⁸³ on es comenta que la majoria de compostos polars amb pesos moleculars superiors a 500 g/mol tenen la particularitat d'acumular-se als ronyons, havent esdevingut alguns, bons agents per a 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'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.

L'anàlisi dels resultats obtinguts ens permet extreure una sèrie de conclusions. En primer lloc cal ressaltar que s'ha assolit la síntesi i caracterització dels complexos de ^{99m}Tc amb els tres lligands difosfina i que els estudis de biodistribució han mostrat un comportament diferent i reproducible per als tres compostos estudiats. El segon aspecte rellevant és que en relacionar les diferències estructurals dels lligands utilitzats amb la biodistribució observada es pot concloure que al disminuir la llargària de la cadena polièter minva l'acumulació en el fetge i en el ronyó. Per altra banda, avaluant la influència dels grups terminals de la cadena polièter en la potencialitat com a agents d'imatge per al cor, s'ha demostrat que en els compostos on s'ha augmentat la lipofília amb el grup butil terminal (ligands PO₃Bu i PO₄Bu), disminueix la captació al cor. En conclusió, el millor candidat a radiofàrmac dels tres nous lligands seria el lligand PO₃Me el qual mostra una significativa captació al cor.

Tanmateix, cal contextualitzar els resultats i confrontar-los envers el radiofàrmac comercial MYOVIEW.⁸⁴ En estudis anàlegs, la captació en el cor del complex [^{99m}Tc(O)₂(tetrafosmina)₂]⁺ assoleix valors d'activitat de l'ordre de 1.5% en el cor envers del nostre millor resultat que seria al voltant del 0.5% amb el lligand difosfina PO₃Me. Per tant, dissortadament, tot i la destacable acumulació al cor del lligand difosfina PO₃Me, caldria descartar-lo com a potencial radiofàrmac comercial en no resultar competitiu com a agents d'imatge respecte el MYOVIEW. Malgrat aquest resultat negatiu, cal destacar que el present treball aporta dades interessants al coneixement d'aquests compostos com és el fet que augmentar la lipofília dels grups terminals provoca una disminució de la captació en el cor.

1. Introducció

Tal com s'ha comentat a la introducció d'aquest treball, el tecneci i el reni són dos elements que sovint s'han estudiat paral·lelament, essent habitual emprar isòtops no radioactius de reni per a disposar d'informació del comportament d'un determinat tipus de lligand amb tecneci.

Durant els anys 90, es va desenvolupar l'anomenada **aproximació "3+1"** com una via eficient per a dissenyar nous complexos metàl·lics tant de reni com de tecneci. Aquest mètode està basat en la utilització simultània de lligands tridentats i monodentats. Les propietats moleculars de les unitats "3+1" són atractives ja que l'ús de lligands monodentats permet modular més fàcilment les característiques dels complexos.⁸⁵ Els compostos obtinguts amb aquestes rutes de síntesi presenten estructures del tipus de la descrita a la Figura 46, on el lligand monodentat acostuma a ser un tiolat.

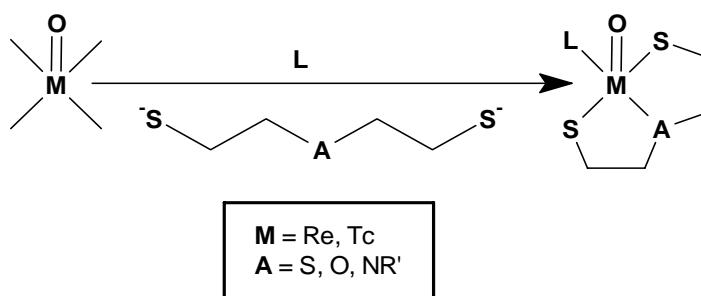
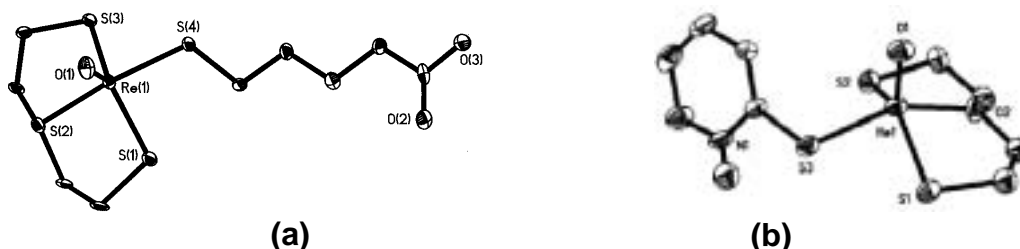


Figura 46

A tall d'exemple, es mostren un parell d'estructures cristal·lines de complexos "3+1" d'oxoreni(V) resoltes per difracció de raigs X de monocristall. En el complex (a) el lligand tridentat té com a àtoms donadors els dos tiolats i el tioèter, mentre el complex (b) té com a àtoms donadors els dos tiolats i un àtom d'oxígen (èter).^{86, 87}



A la Taula 1 es mostren exemples de complexos "3+1" de reni i tecneci amb la seva corresponent referència bibliogràfica:

Lligand monodentat -SR	Lligand tridentat HSCH ₂ CH ₂ -A-CH ₂ CH ₂ SH	Referència
S-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	S	88
S-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂		89
S-CH ₂ CH ₂ N(C ₃ H ₇) ₂		86
S(CH ₂) ₄ COOH		86
S-CH ₂ CH ₂ NH ₃ ⁺		90
[C ₅ H ₄ NH-2-S] ⁺		86
[C ₅ H ₄ NH-4-S] ⁺		91
S-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	O	86
S-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂		86
S-CH ₂ CH ₂ N(C ₃ H ₇) ₂		86
S-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-NCH ₃	86
S-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂		86, 91
S-CH ₂ CH ₂ N(C ₃ H ₇) ₂		86
S-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-NC ₂ H ₅	86
S-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂		86
p-S-C ₆ H ₄ -NHCOC ₆ H ₅		92
p-S-C ₆ H ₄ -NH ₂		93,94
p-SC ₆ H ₄ Cl		95
p-S-C ₆ H ₄ -NO ₂		96
S-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	-NC ₃ H ₇	86
S-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂		86
S-CH ₂ CH ₂ N(C ₃ H ₇) ₂		86
S-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	-NC ₄ H ₉	86
p-S-C ₆ H ₄ -NH ₂	-NCH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	94, 95, 97
p-S-C ₆ H ₄ -OCH ₃		98,97,99,
p-S-C ₆ H ₄ -NHCOC ₆ H ₅		93
-C ₈ H ₁₇		101
p-S-C ₆ H ₄ -NO ₂		96, 98
p-S-C ₆ H ₄ -NH ₂		93
p-S-C ₆ H ₄ -NHCOC ₆ H ₅	-NCH ₂ CH ₂ SCH ₃	93
-CH ₃	-NCH ₂ COO(C ₂ H ₅)	102
-C ₆ H ₅ COO(C ₂ H ₅)		103

Taula 3: Complexos "3+1" de reni i tecneci descrits a la bibliografia

Com es pot copsar, en els precedents bibliogràfics esmentats, el concepte "3+1" s'ha aplicat majoritàriament a complexos neutres i en menor grau a complexos catiònics. En el present treball s'ha assolit la síntesi de nous complexos de reni i tecneci amb la particularitat de tractar-se d'espècies aniòniques. Així, un dels objectius principals fou sintetitzar el complex "3+1" $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ com a model per a la posterior síntesi, caracterització i estudi del seu homòleg de tecneci.

Com es pot veure a la Taula 3, en comparació amb els lligands monodentats el conjunt de lligands tridentats emprats en aquest tipus de complexos és molt limitat: $\text{S}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_2$, $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_2$ o $\text{RN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_2$. En el nostre cas el lligand tridentat serà el bis(2-mercaptoetil)sulfur (Figura 47), on tots tres àtoms coordinants són àtoms de sofre (dos tiols desprotonats i un tioèter):

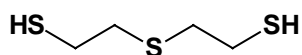


Figura 47 bis(2-mercaptoetil)sulfur

Un aspecte interessant d'aquesta aproximació "3+1" és que en futurs treballs el caràcter hidrofòbic d'aquests complexos podria ser modulats fàcilment substituint el lligand tridentat anterior per aminotiols amb la estructura següent:

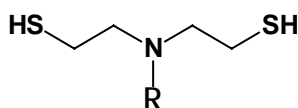
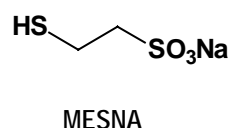


Figura 48

Si R és una cadena hidrofòbica llarga, la combinació d'aquest caràcter amb les propietats hidrofíliques del MESNA podrien conduir a una nova família de complexos metàl·lics amb les propietats característiques d'un tensioactiu, ja que en la mateixa molècula hi ha un grup polar i una cadena hidrofòbica.¹⁰³ L'estudi de complexos metàl·lics amb les propietats de surfactant és justament una de les línies d'investigació del nostre grup de recerca.

El lligand monodentat emprat en aquest treball és el compost mercaptoetansulfonat de sodi, també conegut com "MESNA" o coenzim M. El seu àtom coordinant serà el tiol desprotonat.



El MESNA és un fàrmac de molt baixa toxicitat que s'utilitza com a uroprotector en quimioteràpia de càncer ja que redueix la toxicitat urotelial produïda pel tractament amb agents alquilants antineoplàsics com la ifosfamida o la ciclofosfamida,¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ havent-se estudiat també el seu ús com a agent mucolític¹⁰⁷. Tanmateix, no existeixen gaires precedents de la utilització d'aquest tiol en complexos metàl·lics, els precedents es limiten a certs treballs sobre l'activitat antitumoral de complexos d'estany (IV) així com a la interacció del MESNA amb diversos metalls de transició tant *in vitro* com *in vivo*.¹⁰⁸

L'ús del lligand MESNA per a la preparació de nous radiofàrmacs és interessant ja que pot permetre sintetitzar una nova família de compostos aniónics de baix pes molecular a partir d'un compost que ja és utilitzat com a fàrmac. Així, un complex com el $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ és potencialment atractiu com a agent d'imatge per a l'estudi del ronyó gràcies a:^{109, 110}

- la seva naturalesa aniónica.
- el seu baix pes molecular.
- les propietats de les molècules petites amb grups sulfonat, les quals són substrats del sistema renal de transport d'anions.¹¹¹

Com es veurà al llarg d'aquest capítol, un cop assolida la síntesi de complexos amb MESNA, es va orientar el treball vers l'obtenció de complexos "3+1" substituïnt el lligand MESNA pels lligands fosfina mostrats a la Figura 49, els quals havien estat prèviament sintetitzats en el nostre grup de recerca:¹¹²⁻¹¹⁵

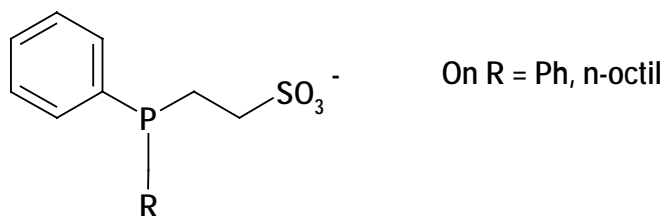


Figura 49

Un darrer aspecte que caldria remarcar, és la escassetat d'estudis de lligands amb grups sulfonat per a la preparació de nous complexos amb aplicacions en radiofarmàcia. Dos exemples destacables són:

- un sulfonat derivat de la mercaptoacetiltriglicina que fou plenament caracteritzat mitjançant difracció de raigs X (Figura 50).¹¹¹

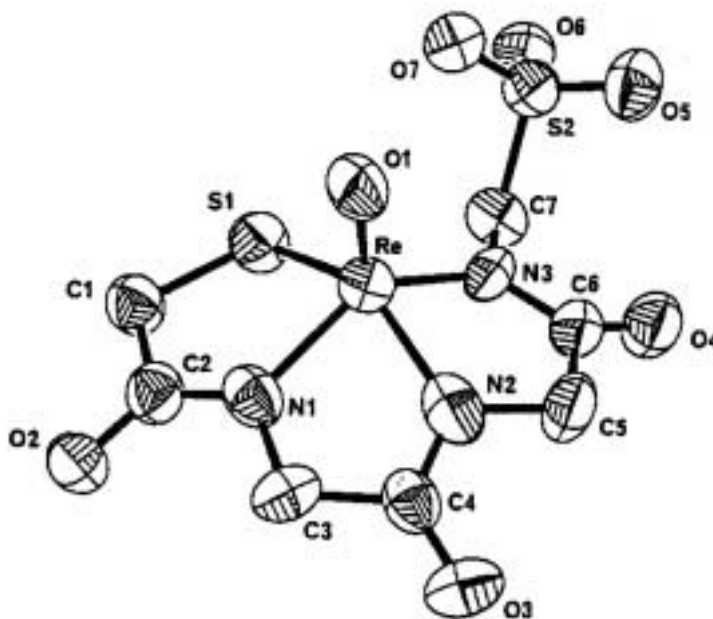


Figura 50

- i un lligand ternari amb fosfines sulfonades utilitzat per a preparar biomolècules marcades amb reni.¹¹⁶ No obstant això, aquest grup de complexos només han pogut ser caracteritzats amb mètodes espectroscòpics ja que no s'han pogut aïllar monocristalls. Aquesta situació és molt habitual en complexos metàl·lics amb grups sulfonats no coordinats. Per tant no és gens sorprenent que tot i que els complexos amb fosfines sulfonades han estat àmpliament estudiats, solament pocs d'ells han estat caracteritzats mitjançant difracció de raigs X.

Dos dels precursors més utilitzats, a la bibliografia, en la síntesi d'oxocomplexos de reni(V) són el $[\text{ReO}(\text{gluconat})_2]^-$ i el $[\text{ReOCl}_4]^-$. Tots dos productes de partida han estat emprats en el present treball i s'ha reeixit en la síntesi de complexos "3+1" tal com mostra l'esquema següent:

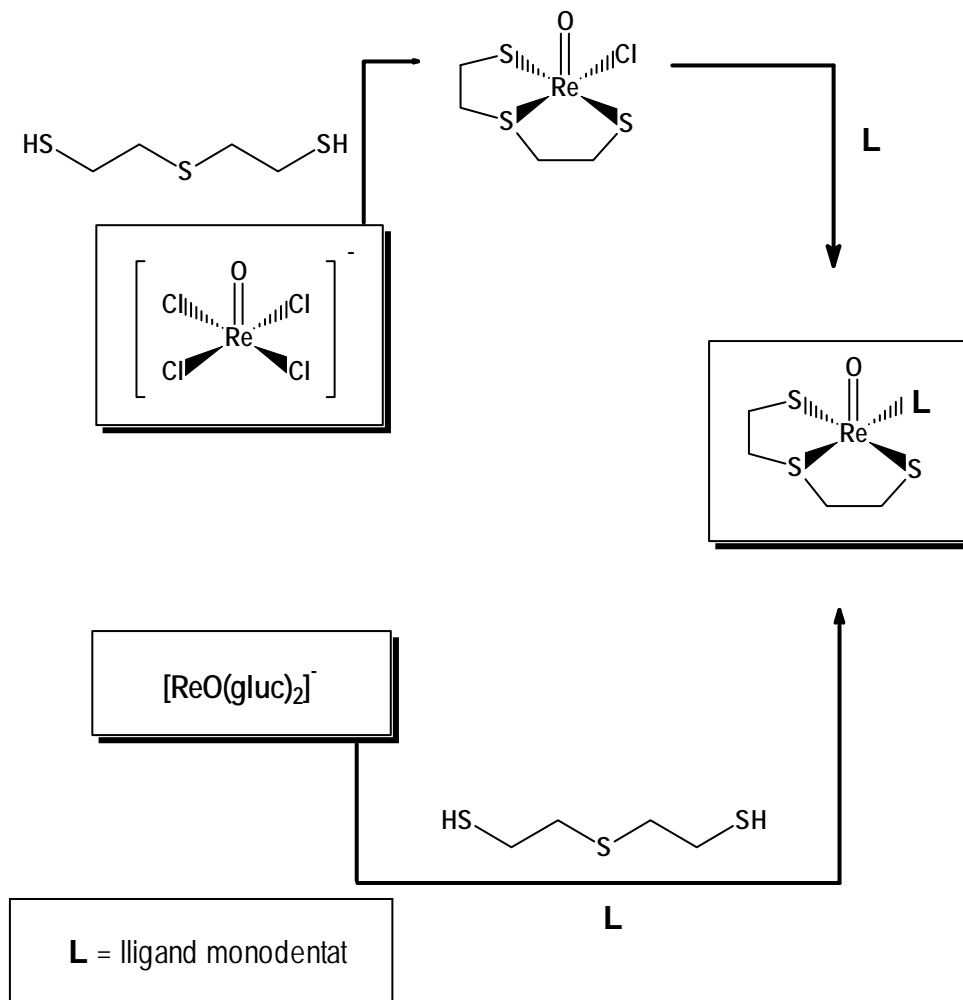


Figura 5

Finalment esmentar que aquest capítol ha donat lloc a la publicació d'un article i a una patent:

Martin, D.; Piera, C.; Mazzi, U.; Rossin, R.; Solans, X.; Font-Bardia, M.; Suades, J. "Rhenium and technetium-99m complexes with coenzyme M (MESNA)", *Dalton Transactions*, 2003, 15, 3041.

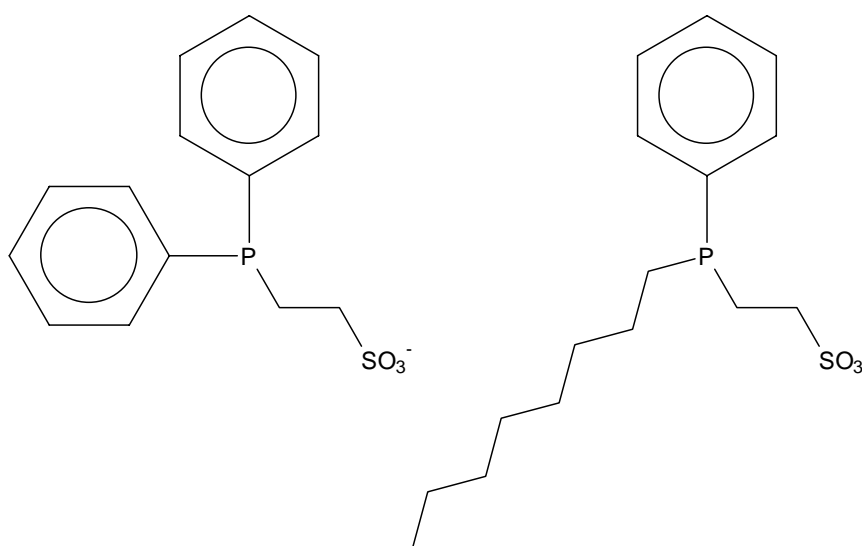
Universitat Autònoma de Barcelona. *Compuestos de tecnecio y renio para aplicaciones radiofarmacéuticas*. Inventors: Suades Ortuño, Joan; Martin Vila, David; Piera Pena, Carlos. Espanya, ES2170027, 16-07-2002.

2. Objectius

Els objectius plantejats en aquest capítol són:

- Preparar i caracteritzar complexos de reni(V) amb el lligand MESNA i el lligand tridentat HSSH a partir de dues vies sintètiques diferents emprant com a precursors el gluconat de reni(V) i el complex aniónic tetraclorooxorenat(V).

- Preparar i caracteritzar complexos de reni(V) amb les fosfines sulfonades i el lligand tridentat HSSH a partir dels precursors de reni(V) esmentats anteriorment.



- Determinar els paràmetres cromatogràfics dels complexos de reni i emprar-los posteriorment com a models per a la identificació dels complexos anàlegs de tecneci.

- Preparar i caracteritzar els complexos homòlegs de ^{99m}Tc(V) a partir del precursor gluconat de tecneci(V) en les condicions habituals de preparació de radiofàrmacs i caracteritzar els radiocompostos formats mitjançant tècniques cromatogràfiques per comparació amb el comportament dels complexos anàlegs de reni(V).

3. Síntesi de lligands

El lligand tridentat bis(2-mercaptoetil)sulfur i el lligand monodentat MESNA són disponibles comercialment, però les **fosfines sulfonades** han estat preparades i utilitzades en treballs previs del nostre grup.^{103,112-115}

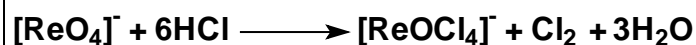
A la bibliografia, es descriu la síntesi de **(difenilfosfino)etanosulfonat de sodi**,¹¹⁷⁻¹¹⁸ però en el decurs d'aquest treball es va optar per la substitució dels contraions per tal de realitzar intents de precipitació i/o cristallització dels complexos de reni.¹¹⁵ Inicialment es va escollir el **guanidini** en ser un contraió força habitual dels grups sulfonat ja que la seva estructura permet l'establiment de forts enllaços d'hidrogen.¹¹⁹ Aquest fet afavoreix la obtenció de compostos sòlids cristal·lins, ja que un elevat percentatge de les estructures, que contenen grups sulfonats lliures i han estat resoltes, presenten el guanidini com a contraió. Posteriorment, es va optar per la utilització d'un contraió més voluminós, el **tetrafenilfosfoni**, el qual incrementa la solubilitat en medis menys polars.

4. Síntesi dels precursors de reni

Els precursors que s'han utilitzat per a la síntesi de complexos "3+1" de reni són el tetraclorooxorenat(V) de tetrabutilamoni i el gluconat de reni(V). Aquest del darrer ja ha estat explicat al capítol anterior, per tant, òbviament només es descriurà la síntesi del complex aniónic tetraclorooxorenat(V).

4.1 Síntesi de sals de l'anió tetraclorooxorenat(V)

La via clàssica d'obtenció de les sals de l'anió $[\text{ReOCl}_4]^-$ es basa en la següent reacció:



La síntesi del complex aniónic tetraclorooxorenat(V), s'ha intentat dur a terme per tres rutes sintètiques diferents, les quals són descrites a continuació.

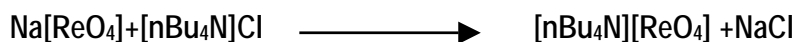
4.1.1 Síntesi de tetraclorooxorenat(V) de benziltriethylamoni

Una característica important de l'anió $[\text{ReOCl}_4]^-$ és que es tracta d'un producte molt sensible a la hidròlisi. Així, davant la necessitat de treballar en condicions anhidres es va considerar que una opció vàlida podria ser treballar amb HCl dissolt en Et_2O . Es va decidir assajar aquest procediment abans d'utilitzar el mètode tradicional d'obtenció d'aquest anió, ja que aquest darrer comporta la preparació de HCl(g) sec. Es va addicionar una solució d'HCl en Et_2O sobre una dissolució de perrenat amònic i clorur de benziltriethylamoni en etanol absolut. La reacció desitjada no va tenir lloc en cap dels intents duts a terme. Davant d'aquest resultat, es va optar per la via habitual de preparació d'aquest complex.

El procediment d'obtenció de $[\text{ReOCl}_4]^-$ descrit a la bibliografia¹²⁰⁻¹²² consisteix en fer passar clorur d'hidrogen secⁱ a través d'una suspensió de perrenat amònic i un excés de clorur de benziltriethylamoni en etanol absolut. Aquest mètode va conduir a l'obtenció del producte buscat, però el rendiment va ser força baix. A més, el mètode de producció de HCl sec és molt lent i comporta dificultats de manipulació. Per totes aquestes raons es va optar per buscar un procediment alternatiu que es descriu en el següent apartat.

4.1.2 Síntesi de tetraclorooxorenat(v) de tetrabutylamoni ¹²³

La síntesi de perrenat de tetrabutylamoni és el pas previ a l'obtenció de tetraclorooxorenat(V) de tetrabutylamoni.



Aquesta síntesi consisteix en un bescanvi catònic entre el perrenat sòdic i el clorur de tetrabutylamoni, per la qual cosa es preparen dues solucions aquoses (de perrenat de sodi i clorur de tetrabutylamoni respectivament) termostatitzades a 60°C. Posteriorment es barregen i precipita el producte desitjat.

ⁱ Procediment descrit a l'apartat experimental

L'espectre **IR** mostra la banda característica de l'enllaç $\nu(\text{Re}=\text{O})$ a 906 cm^{-1} , descrita a la literatura, i les bandes corresponents a la vibració de tensió dels $\nu(\text{C-H})_{\text{alifàtic}}$ a 2964 cm^{-1} .

Aquest compost és el producte de partida per a la síntesi del **tetraclorooxorenat(V)** de tetrabutilamoni:



Per a reeixir en aquesta síntesi és essencial dur a terme totes les operacions en atmosfera inert, així com fer ús de solvents ben secs i desgassats.^{32,35} La força conductora de la reacció és l'afinitat que té el silici del clorotrimetilsilà per l'oxígen de l'alcohol, la qual cosa origina l'HCl sec que redueix el perrenat de tetrabutilamoni. Aquest mètode permet obtenir el producte desitjat en forma de cristalls grocs amb un rendiment del 94%.

El producte final és molt higroscòpic i cal manipular-lo evitant el contacte amb l'aire. Aquest compost és soluble en diclorometà, cloroform, etanol sec, acetona i THF, però insoluble en hexà. El compost tetraclorooxorenat(V) de tetrabutilamoni constitueix un bon precursor per a l'obtenció de complexos d'oxoreni(V), mitjançant reaccions de substitució, és a dir, reaccions de bescanvi de lligands aprofitant la labilitat dels clorurs.

L'espectre **IR** mostra la banda que correspon a la vibració de tensió de l'enllaç $\nu(\text{Re}=\text{O})$ a 1003 cm^{-1} . Aquesta és una dada coherent amb la bibliografia d'aquest compost. També s'aprecien les bandes $\nu(\text{C-H})_{\text{alifàtic}} = 2962 \text{ cm}^{-1}$ corresponents al catió tetrabutilamoni.

Els espectres $^1\text{H-RMN}$ i $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-RMN}$ d'aquest compost només presenten, lògicament, les senyals produïdes pel contraió, el catió tetrabutilamoni.

5. Estudis amb MESNA

5.1 Síntesi de $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$

S'ha assolit la síntesi del complex "3+1" emprant dos dels precursors més utilitzats en la preparació d'oxocomplexos de reni(V). Amb el complex aniónic tetraclorooxorenat(V) s'utilitza una via més sistemàtica, podent-se aïllar tots els productes intermedis, mentre que la ruta sintètica que s'inicia a partir del gluconat de reni(V) té un gran interès en ser una via anàloga a la emprada per a la síntesi de radiofàrmacs:

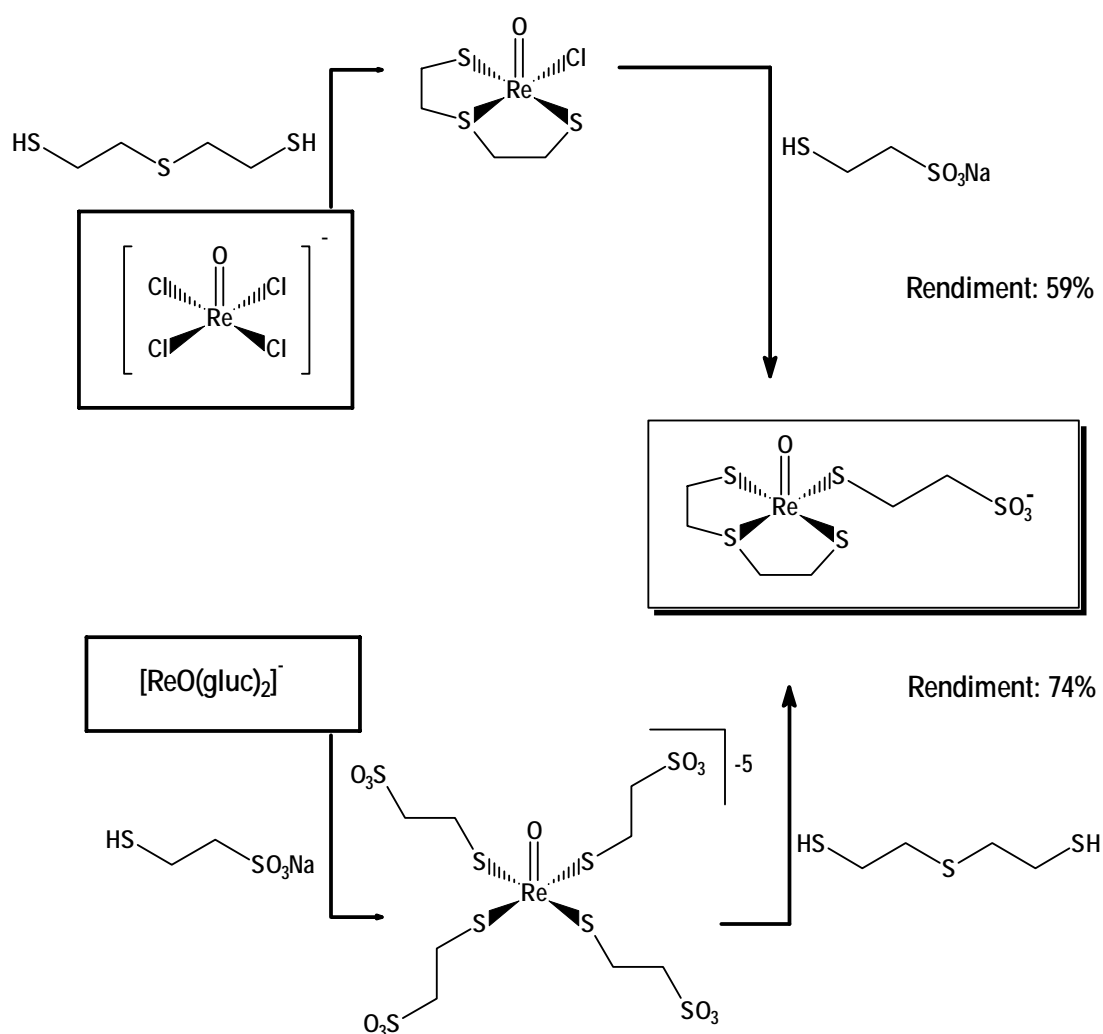
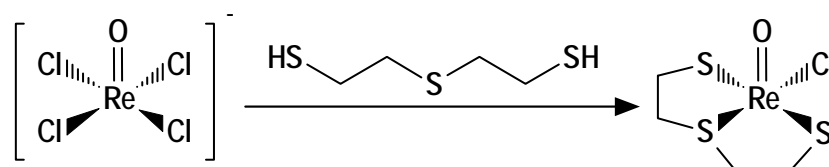


Figura 51

5.1.1 Via del tetraclorooxorenat(V)

Aquesta via sintètica s'inicia amb el complex tetraclorooxorenat(V) de tetrabutilamoni, la síntesi del qual ha estat descrita anteriorment.



Aquest complex amb el lligand tridentat es va preparar segons el mètode prèviament descrit a la bibliografia.^{120,121} L'addició de 0.9 equivalents del lligand tridentat HSSH sobre una solució de tetraclorooxorenat(V) de tetrabutilamoni submergida en un bany d'aigua-gel condueix cap a la formació del producte **cloro(3-tiopentà-1,5-ditiolat)oxoreni(V)**. Es recristal·litza en acetonitril, i s'obté un rendiment del 68% en forma de pols cristal·lina de color blau clar.

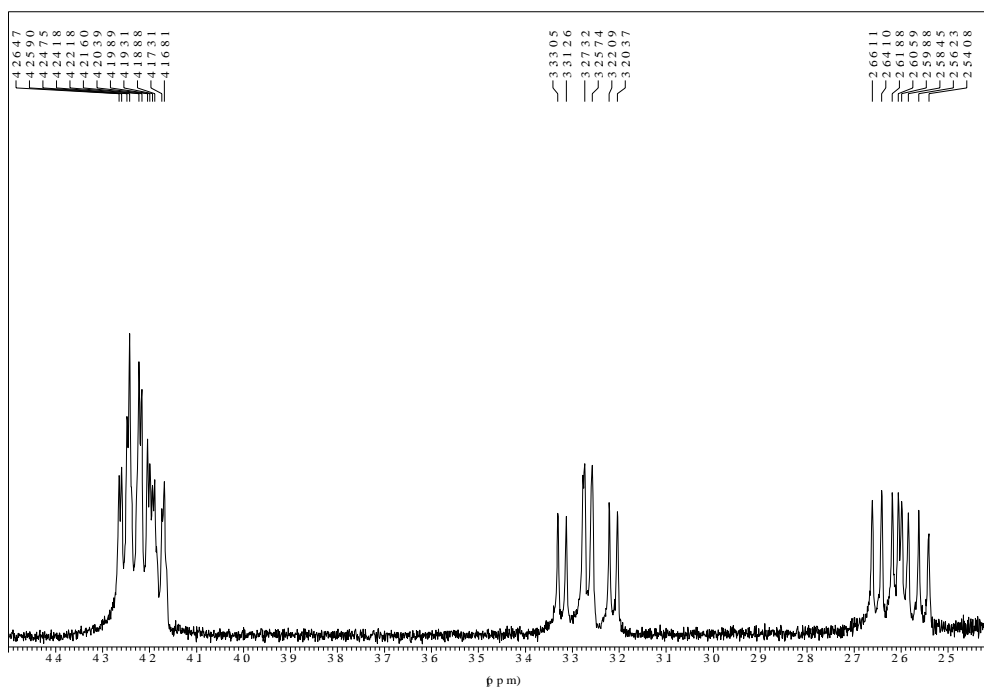
Un excés de lligand tridentat condueix a un oli marró enlloc del producte anterior. Aquest podria ser un complex binuclear, doncs l'anàleg de tecneci fou descrit a la bibliografia.¹²⁴ Tanmateix, el complex binuclear de reni encara no ha estat caracteritzat.

Mentre que el $[n\text{Bu}_4\text{N}][\text{ReOCl}_4]$ és altament reactiu i molt sensible a la hidròlisi, el clor coordinat en el compost cloro(3-tiopentà-1,5-ditiolat)oxoreni(V) té una significativa baixa tendència a les reaccions de bescanvi. Aquest enllaç metall-clor és fins i tot estable en aigua bullent, no obstant això pot ser substituït per lligands tiol.

L'espectre d'IR enregistrat amb pastilla de KBr, mostra la banda $\nu(\text{Re}=\text{O})$ a 968cm^{-1} que coincideix amb les dades bibliogràfiques.

L'espectre $^1\text{H-RMN}$ del compost $[\text{ReO}(\text{SSS})\text{Cl}]$ en acetonitril deuterat ens mostra els senyals del lligand tridentat quelatat:

δ (ppm)	Integració	Assignació
4.22	4H	-SCHH _{endo} CHH _{endo} SCHH _{endo} CHH _{endo} S-
3.26	2H	-SCHH _{exo} CH ₂ SCH ₂ CHH _{exo} S-
2.60	2H	-S CH ₂ CHH _{exo} SCHH _{exo} CH ₂ S-

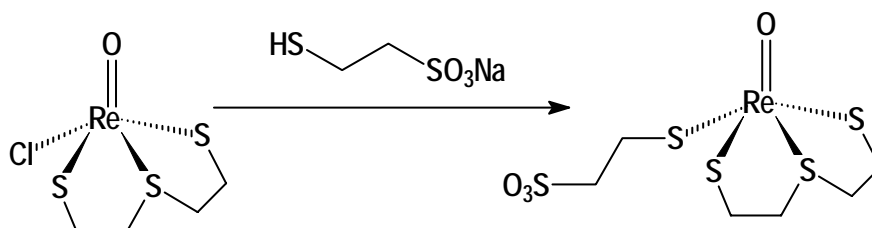
Taula 4: Assignació de senyals de ¹H-RMN del complex [ReO(SSS)Cl]Figura 52: Espectre de ¹H-RMN (CD₃CN) del compost [ReO(SSS)Cl]

De la mateixa manera, l'espectre ¹³C{¹H}-RMN del compost [ReO(SSS)Cl] en acetonitril deuterat ens mostra dos senyals dels carbonis del lligand tridentat coordinat:

δ (ppm)	Assignació
51.1	-S CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ S-
44.6	-S CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ S-

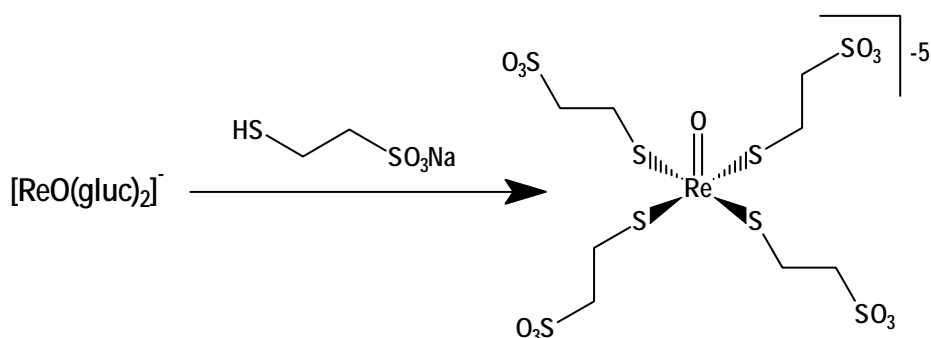
Taula 5: Assignació de senyals de ¹³C-RMN del complex [ReO(SSS)Cl]

El complex "3+1" es prepara mitjançant l'addició d'una solució aquosa del lligand MESNA sobre una solució aquosa del compost cloro(3-tiopentà-1,5-ditiolat)oxoreni(V). Inicialment s'aprecia una suspensió blava, ja que aquest complex neutre no és soluble en aigua, però lentament s'enfosqueix fins a esdevenir una solució marronosa. Aquest canvi no és complet fins un mínim de 12 hores. La solució resultant es filtra i s'obtenen cristalls marrons en forma d'agulles amb un rendiment del 59%.



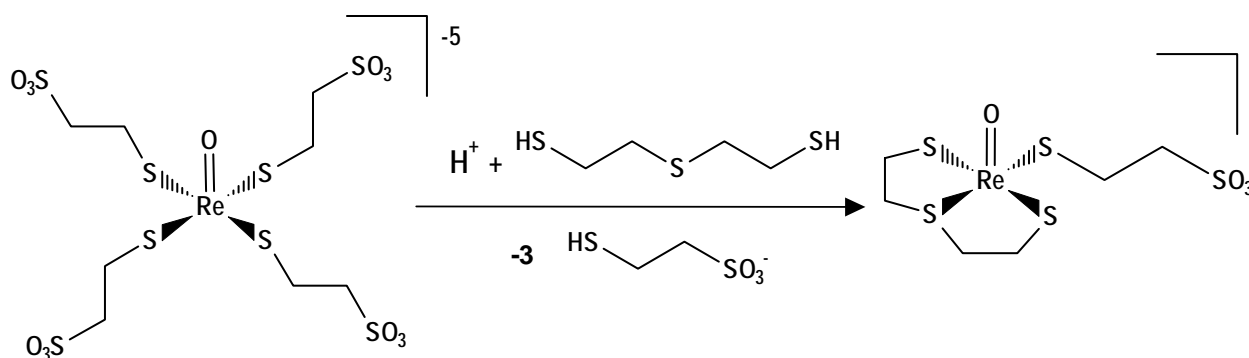
5.1.2 Via del gluconat de reni

L'atractiu de la via presentada a continuació rau en el fet que és una ruta sintètica anàloga a la emprada en la síntesi de complexos de tecneci. El mètode utilitzat consisteix en afegir una solució aquosa que conté un excés de lligand MESNA a una solució, també aquosa, de gluconat de reni(V).



La labilitat del gluconat facilita la coordinació del tiol.¹⁰⁰ Així, després de 3 hores d'agitació a temperatura ambient s'observa que la solució ha esdevingut de color marró. La formació de l'anió $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^-$ fou seguida per HPLCⁱⁱ i demostrada mitjançant ESI-MS (aquests resultats es descriuen a l'apartat 6 d'aquest capítol).

ⁱⁱ Aquest anió dona lloc a la formació d'un pic amb un temps de retenció de 9.8 minuts.



El pas següent consisteix en una addició lenta d'una solució del lligand quelat HSSSH dissolt en acetona sobre una solució aquosa del complex $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^-$. La formació d'anells quelats del complex tridentat afavoreix el desplaçament del lligand monodentat, per tant és crític que el HSSSH sigui el reactiu limitant, així com dur a terme una addició lenta per tal d'evitar possibles formacions de dímers (Figura 53).^{20,95}

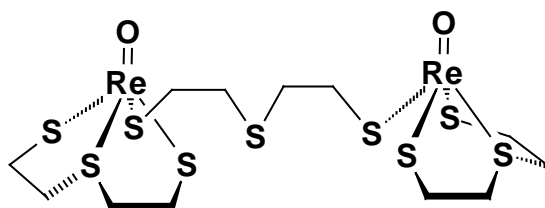


Figura 53

Es deixa reaccionar unes 12 hores a temperatura ambient. L'anàlisi HPLC de la solució resultant mostra dos senyals principals d'integració comparable amb temps de retenció 7.7 i 9.8 min., els quals poden assignar-se als complexos $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ i $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^-$ respectivament. Posteriorment es posa la solució a la nevera (4°C) obtenint-se cristalls marrons en forma d'agulla amb un rendiment del 74%.

Caracterització:

Els productes obtinguts per ambdues vies tenen idèntiques característiques espectroscòpiques. Analitzant l'espectre IR s'aprecia una banda a 954 cm^{-1} que s'assigna a la vibració de tensió metall-oxígen $\nu(\text{Re}=\text{O})$, així com les bandes corresponents al grup sulfonat del lligand monodentat: $\nu(\text{SO}_3^-)$: 1052 , 1190 i 1213 cm^{-1} .

Els espectres de ^1H -RMN i $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN enregistrats a temperatura ambient mostren les senyals corresponents als grups metilens, l'assignació dels quals es fonamenta en els espectres COSY i HMQC realitzats així com en les dades bibliogràfiques.¹⁰⁰

δ (ppm)	Integració	Assignació
4.38	2H	-SCHH _{endo} CH ₂ SCH ₂ CHH _{endo} S-
4.09	2H	-SCH ₂ CHH _{endo} SCHH _{endo} CH ₂ S-
4.05	2H	-SCH ₂ CH ₂ SO ₃ ⁻
3.25	2H	-SCH ₂ CH ₂ SO ₃ ⁻
3.16	2H	-SCHH _{exo} CH ₂ SCH ₂ CHH _{exo} S-
2.15	2H	-SCH ₂ CHH _{exo} SCHH _{exo} CH ₂ S-

Taula 6: Assignació dels senyals de l'espectre ^1H -RMN del complex $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ en D_2O .

δ (ppm)	Assignació
54.1	-SCH ₂ CH ₂ SO ₃ ⁻
46.8	-S CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ S-
43.8	-S CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ S-
30.1	-SCH ₂ CH ₂ SO ₃ ⁻

Taula 7: Assignació dels senyals de l'espectre $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN del complex $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ en D_2O .

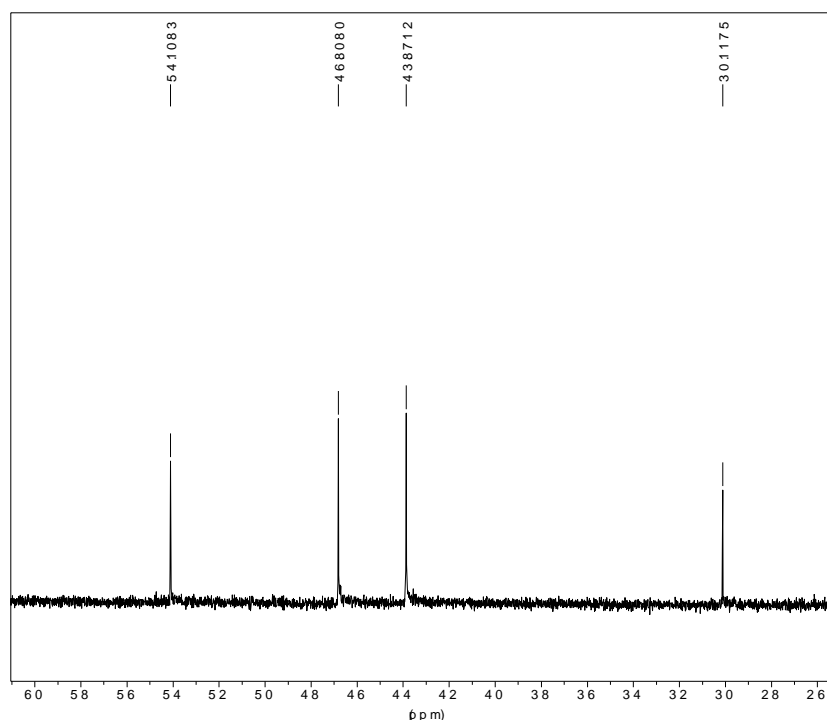
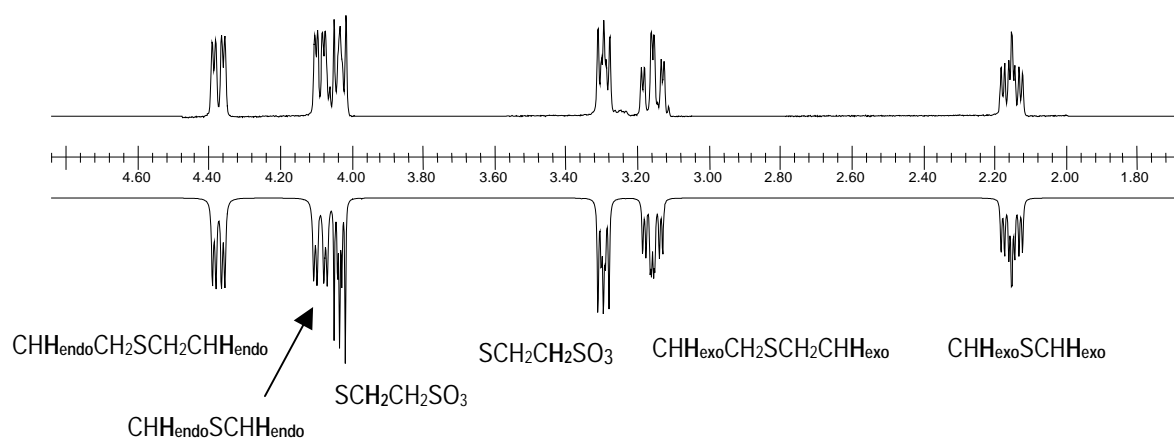


Figura 54: Espectre de ^{13}C -RMN (D_2O) del compost $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$.

Analitzant l'espectre ^1H -RMN s'ha pogut concloure que els protons del fragment $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}$ del lligand tridentat quelatat són tots no equivalents magnèticament ja que poden diferenciar-se en *endo* (aquells orientats cap a l'enllaç $\text{Re}=\text{O}$) i *exo* (aquells més apartats de l'enllaç $\text{Re}=\text{O}$) i és ben conegut que els protons propers a enllaços $\text{Re}=\text{O}$ estan relativament desapantallats respecte a aquells que es troben més allunyats del mateix enllaç.¹⁰⁰

Es va realitzar la simulació de l'espectre ^1H -NMR utilitzant un conjunt adequat de valors per a les constants d'acoblament, amplitud de banda i desplaçament químic.



A la part superior de la figura es veu l'ampliació de l'espectre experimental mentre a la part inferior es mostra la mateixa zona simulada amb el programa gNMR 4.0.ⁱⁱⁱ L'espectre COSY ens dóna informació sobre els parells de protons acoblats, i caldria destacar que els 4 senyals dels protons del lligand tridentat mostren una interacció més forta entre les senyals situades a 4.38 i 3.16 per una banda i les senyals a 4.09 i 2.15 per altra, fent palesa d'aquesta manera la seva disposició geminal, que per altra banda ha estat confirmada amb l'experiment HMQC.

Mitjançant la simulació de l'espectre ^1H -NMR s'han obtingut els següents valors de les constants d'acoblament:

ⁱⁱⁱ Budzelaar, P.H.M.; gNMR, Ivory Soft, Cherwell Scientific Publishers, Oxford, 1998.

$\delta(\text{ppm})$: $\delta_A=2.15$, $\delta_B=3.16$, $\delta_C=\delta_{C'}=3.30$, $\delta_D=\delta_{D'}=4.04$, $\delta_E=4.09$, $\delta_F=4.38$.

$J(\text{Hz})$: $J_{AB}=10.7$, $J_{AE}=14.3$, $J_{AF}=4.9$, $J_{BE}=4.7$, $J_{BF}=12.7$, $J_{CC'}=15.1$, $J_{CD}=4.8$, $J_{CD'}=10.9$,
 $J_{C'D}=10.8$, $J_{C'D'}=4.9$, $J_{DD'}=15.4$.

Essent:

A = SCH₂CHH_{exo}SCHH_{exo}CH₂S

B = SCHH_{exo}CH₂SCH₂CHH_{exo}S

C = CH₂CH₂SO₃,

D = SCH₂CH₂SO₃

E = SCH₂CHH_{endo}SCHH_{endo}CH₂S

F = SCHH_{endo}CH₂SCH₂CHH_{endo}S.

Aquestes dades són coherents amb l'estructura proposada i només cal assenyalar l'absència d'acoblament entre els hidrogens endo, el qual tampoc es observat a l'espectre COSY.¹²⁵

L'espectrometria de masses amb ionització per electrospai (ESI-MS) és una tècnica poc agressiva que permet distingir el pic corresponent al pes molecular del complex aniónic.¹²⁶ Per a enregistrar l'espectre de masses amb ionització per electrospai per detecció d'anions del producte Na[ReO(SSS)(SCH₂CH₂SO₃)] es va utilitzar una dissolució de la mostra en metanol. L'anió molecular té una massa de 494.7 daltons i presenta una distribució isotòpica concordant amb l'estequiometria plantejada.

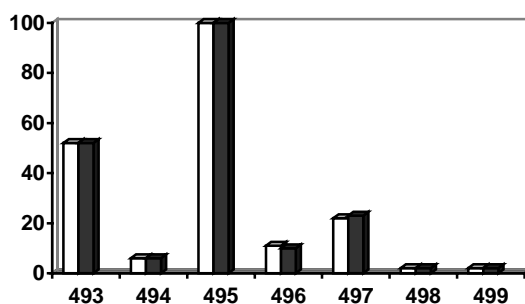


Figura 55 Espectre ESI del complex aniónic [ReO(SSS)(CH₂CH₂SO₃)]⁻; en blanc s'aprecia la distribució isotòpica calculada i en gris l'experimental.

La estructura cristal·lina del complex $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ fou resolta per difracció de raigs X d'un monocristall de color marró obtingut per cristal·lització del producte en aigua.

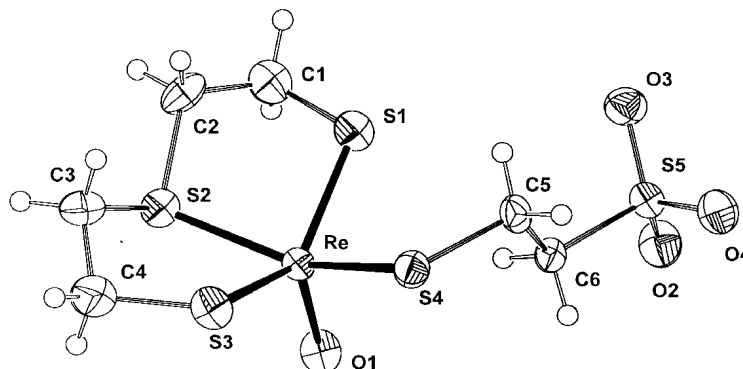


Figura 56: Estructura cristal·lina de l'aníon $[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]^-$.

A la Taula 6 es presenten algunes dades cristal·logràfiques de la estructura cristal·lina del complex $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$.

Fórmula empírica	$\text{C}_6\text{H}_{16}\text{NaO}_6\text{ReS}_5$
Pes molecular	553.68
Sistema cristal·lí	Monoclínic
Grup espacial	$P2_1/n$
Dimensions de la cel·la unitat	$a = 7.7020 (10) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 10.0090 (10) \text{ \AA}$ $\beta = 93.1240 (10)^\circ$ $c = 20.6250 (10) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Z i densitat calculada	4, 2.316 Mg/m^3
F(000)	1064
Rang índexs	$-9 \leq h \leq 10, 0 \leq k \leq 6, 0 \leq l \leq 31$
Reflexions recollides	6276
Reflexions independents	3321 [$R(\text{int}) = 0.050$]
Dades / restriccions / paràmetres	3321 / 0 / 172
R índexs finals [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0354, wR2 = 0.1005$
R índexs (totes les dades)	$R1 = 0.0452, wR2 = 0.1090$

Taula 8: Dades cristal·logràfiques de la estructura cristal·lina de $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$.

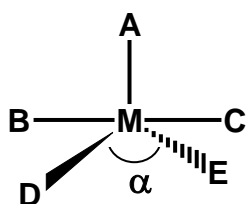
L'anàlisi per difracció de raigs X de la estructura cristal·lina, així com el valor del paràmetre geomètric $\tau = 0.298$,^{iv} confirmen una geometria de piràmide de base quadrada distorsionada a l'entorn del centre metàl·lic, confirmant la estructura proposada per a aquest complex.¹²⁷ La estructura consisteix en el lligand tridentat SSS coordinat mitjançant els seus dos àtoms de sofre dels grups tiolat i el sofre tioèter; el sofre del lligand tiolat monodentat també està en el pla equatorial i el lligand oxo és el que ocupa la posició axial.

L'àtom de reni es troba a una distància d'aproximadament 0.72 Å per sobre del pla definit pels quatre àtoms de sofre, un valor comparable al d'altres complexos de reni(V) amb estructura de piràmide de base quadrada [ReO(S)₄].^{88-91,92} La distorsió de la piràmide la geometria de piràmide de base quadrada pot apreciar-se a la taula 7 on es mostren els angles entre els àtoms:

Enllaç	Angles d'enllaç (°)
O(1) – Re – S(1)	114.9 (4)
O(1) – Re – S(4)	104.2 (5)
S(1) – Re – S(4)	88.3 (2)
O(1) – Re – S(3)	111.0 (4)
S(1) – Re – S(3)	134.1 (2)
S(4) – Re – S(3)	82.7 (2)
O(1) – Re – S(2)	103.5 (5)
S(1) – Re – S(2)	83.8 (1)
S(4) – Re – S(2)	152.0 (2)
S(3) – Re – S(2)	83.5 (2)

Taula 9: Angles d'enllaç (°) del fragment [ReOS₄] de la estructura cristal·lina del complex Na[ReO(SSS)(SCH₂CH₂SO₃)]

^{iv} En sistemes pentacoordinats com el representat a sota, idealment en una geometria de piràmide de base quadrada els valors α i β tenen un valor de 180° (essent A el lligand axial aleshores β és el més gran dels angles de la base, BMC). En el cas de una geometria ideal de bipiràmide trigonal, $\alpha = 120^\circ$ essent BMC l'eix principal.



En la majoria dels casos reals les geometries són distorsionades (essent normalment $\alpha = \beta < 180^\circ$) així que per a una geometria C_{4v} ($\beta - \alpha = 0^\circ$), mentre que per a una D_{3h} ($\beta - \alpha = 60^\circ$). Per tant definim el paràmetre geomètric $\tau = (\beta - \alpha) / 60$, el qual és igual a 0 en el cas d'una piràmide de base quadrada i és 1 per a una bipiràmide trigonal.

En el nostre cas: $\tau = (152.0 - 134.1) / 60 = 0.298$

A la Figura 57 es mostra el centre metàl·lic i els àtoms als quals està directament coordinat, amb les distàncies d'enllaç en Å. Les distàncies Re-S són totes similars, excepte la corresponent al sofre tioéter (S2) que és sensiblement més llarga, aquest comportament és coherent amb d'altres compostos anàlegs trobats a la bibliografia.^{120,128}

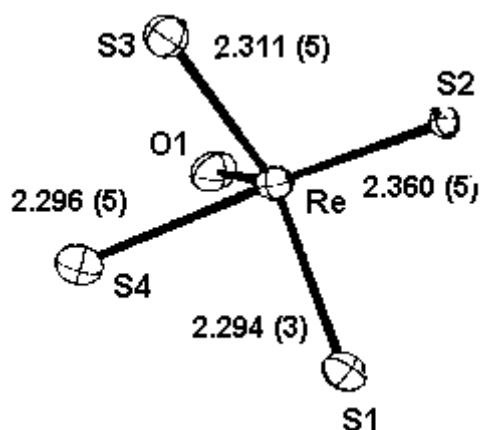
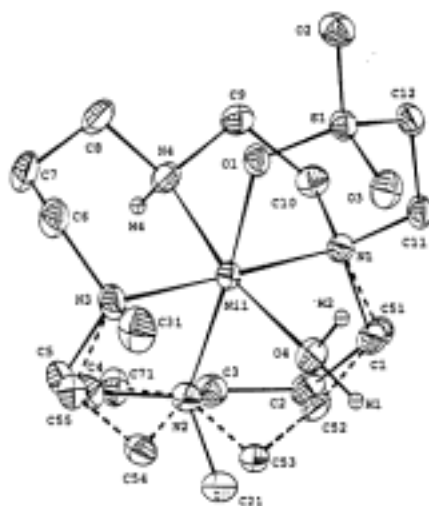


Figura 1: Esquema simplificat de l'entorn del Re(V) indicant el valor de les distàncies Re-S (Å), per a l'estructura cristal·lina Na[ReO(SSS)(SCH₂CH₂SO₃)].

La distància Re=O (1.71 Å) també és comparable a les dades estructurals trobades a la bibliografia,^{88-91,129} per a diferents compostos "3+1" amb el centre {ReO}³⁺ i el sistema donador [(SSS)(S)], així com en d'altres compostos de reni(V) com per exemple el [ReO(SSS)Cl] que és un dels productes intermedis utilitzats en aquest treball.

Un aspecte interessant d'aquesta estructura s'observa en analitzar la disposició de les espècies iòniques en la cel·la elemental, ja que els grups sulfonat es situen lluny del centre metàl·lic. En canvi en d'altres complexos metàl·lics amb el fragment etansulfonat descrits a la bibliografia,¹³⁰ el grup sulfonat freqüentment es troba coordinat a l'àtom metàl·lic pels àtoms d'oxigen (Figura 58).



Les interaccions intermoleculares entre el grup sulfonat i el metall tampoc són possibles en estat sòlid ja que, tal com s'aprecia a l'empaquetament cristal·lí, tots els grups sulfonat s'orienten envers la capa de cations sodi i molècules d'aigua. A la Figura 12 es pot apreciar com la disposició de les espècies iòniques en la cel·la elemental consisteix en un conjunt capes alternades perpendiculars a la direcció de c.

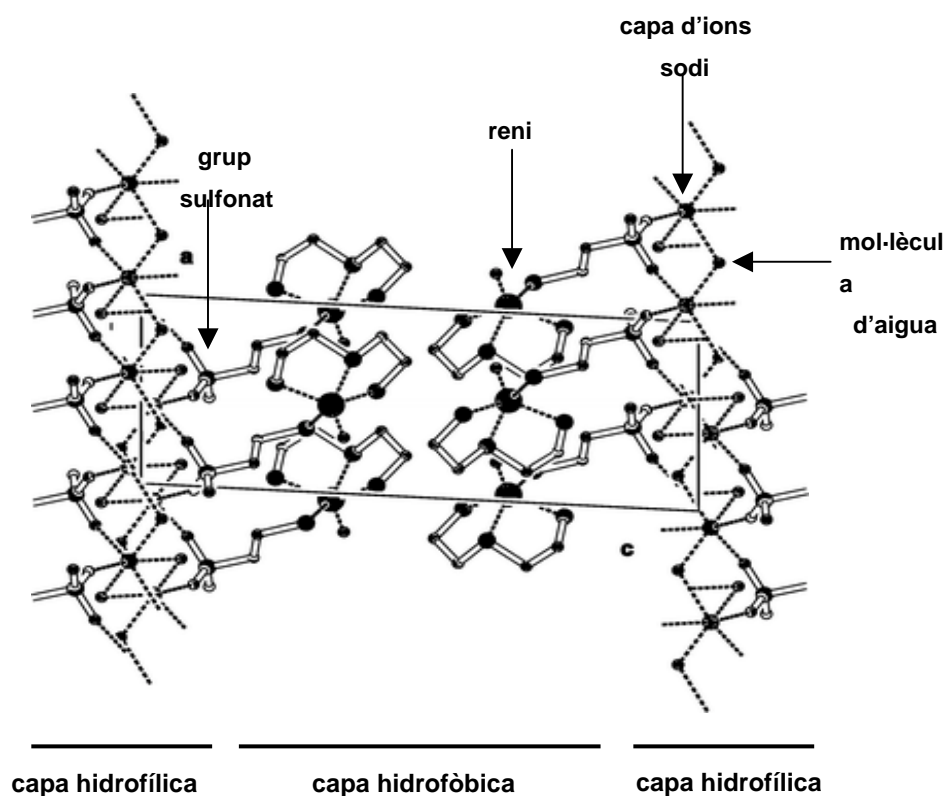


Figura 58

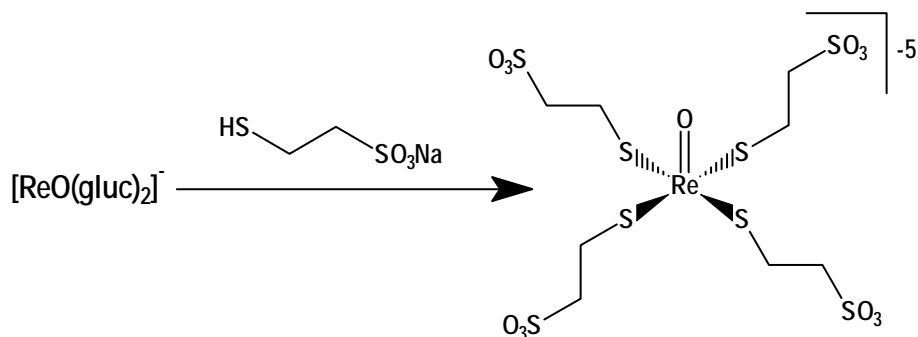
Aquesta disposició facilita la proximitat de la part més hidrofòbica dels anions $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]^-$. Els grups hidrofílics (sulfonats) donen lloc a una xarxa d'enllaços d'hidrogen amb les molècules d'aigua de solvatació, així com interaccions amb la capa d'ions de sodi. Les molècules d'aigua de solvatació també fan de pont entre cations sodi.

La vertadera importància d'aquest resultat envers les seves aplicacions radiofarmacèutiques rau en el fet que el grup sulfonat no està coordinat al centre metàl·lic podent actuar, per tant, com a lloc de reconeixement primari per al transport tubular renal.¹¹¹

5.2 Caracterització del complex d'oxoreni(V) amb MESNA

Prèviament s'ha fet esment que la via sintètica envers l'obtenció del complex "3+1" $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ a partir del gluconat de reni(V) implica la preparació d'una solució aquosa del complex $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]^{-5}$. En el present apartat es descriuen els resultats obtinguts en els estudis de caracterització d'aquest compost.

Tal com s'ha descrit en anterioritat a l'apartat 5.1.2, l'addició d'un excés de MESNA a una solució aquosa de gluconat de reni(V) condueix a la formació d'una solució marró fosc que conté el producte fruit de la substitució del lligand més làbil (gluconat) pel monotiol (MESNA).



La formació d'aquest anió és evident mitjançant ESI-MS, apreciant-se com a senyal majoritària la del complex aniónic $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^{-}$ així com la total concordança entre la distribució isotòpica calculada i experimental per a l'estequiometria plantejada, tal com mostra la Figura 59.

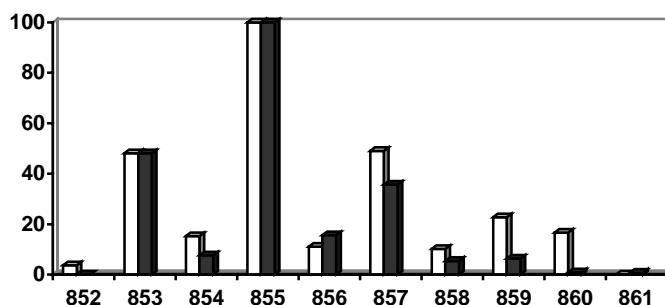
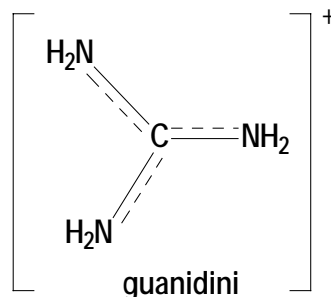


Figura 59. Espectre ESI del complex aniónic $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^{-}$; en blanc s'aprecia la distribució isotòpica calculada i en gris l'experimental.

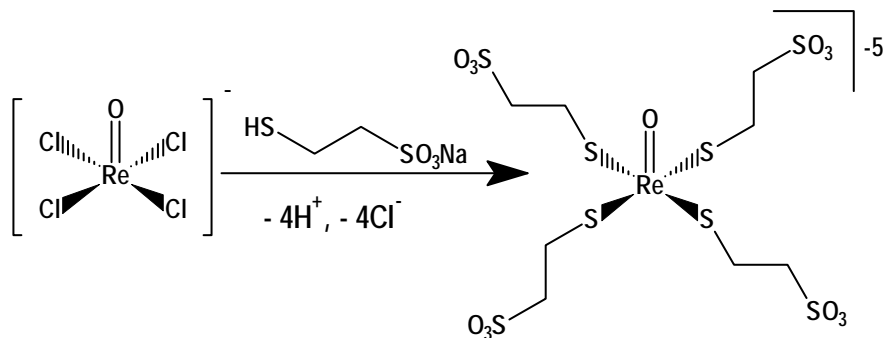
Malauradament no s'ha aconseguit precipitar el producte per concentració, fet que podria atribuir-se a la elevada solubilitat en aigua d'aquesta espècie aniónica. Per tal d'aïllar un compost sòlid amb aquest anió, es van fer diversos intents utilitzant com a contraió el guanidini. Aquest catió ha estat força utilitzat a la literatura, per a l'obtenció de



productes sòlids en compostos aniónics que continguin grups sulfonat,¹³¹ ja que la seva estructura facilita l'ancoratge amb els anions sulfonat mitjançant forts enllaços d'hidrogen. Tot i això no es va reeixir en l'obtenció d'un sòlid cristal·lí.

Posteriorment, es van fer una sèrie d'assaigs addicionant una dissolució aquosa del complex $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$ obtenint-se un precipitat cristal·lí de color marró. Es va escollir el catió $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ perquè les seves sals són moderadament solubles en aigua, per la seva càrrega elevada i a més per la possibilitat de formar ponts d'hidrogen $\text{N-H}\cdots\text{O}$ ¹³² amb els oxígens del grup sulfonat. Aquestes característiques favorables afavoreixen la precipitació del complex d'oxoreni(V) amb el lligand MESNA. Malauradament, aquest contraió li confereix una gran insolubilitat al compost i en conseqüència no s'han pogut enregistrar els espectres de RMN. A més, fins al moment no s'han aconseguit cristalls de prou qualitat per a ser resolts per difracció de raigs X.

Amb la finalitat d'obtenir els espectres de RMN d'aquesta espècie, es va sintetitzar per una via alternativa que consisteix en addicionar quatre mols de MESNA dissolt en metanol sobre una solució del complex aniónic **tetraclorooxorenat(V)** en cloroform.



Les anàlisis d'HPLC i ESI-MS de les solucions del complex preparat per aquesta via concorden amb les de la síntesi anteriorment comentada que utilitzava com a precursor el gluconat de reni(V), ja que ambdós complexos mostren el mateix temps de retenció en HPLC així com la mateixa distribució isotòpica en la senyal principal de l'experiment ESI.

Els espectres ^1H -RMN, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN, COSY i HMQC enregistrats en D_2O , juntament amb dades bibliogràfiques,¹⁰⁰ van permetre l'assignació de les senyals corresponents als protons i carbonis del complex $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^-$, com es mostra a les taules següents:

δ (ppm)	Integració	Assignació
3.18	2H	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$
2.95	2H	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$

Taula 10: Assignació dels senyals de l'espectre ^1H -RMN del complex $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^-$. El dissolvent emprat ha estat aigua deuterada.

δ (ppm)	Assignació
51.9	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$
33.3	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$

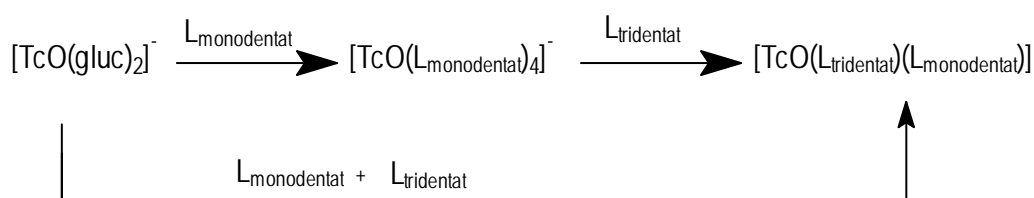
Taula 11: Assignació dels senyals de l'espectre $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN del complex $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^-$. El dissolvent emprat ha estat aigua deuterada.

6. Complexos de $^{99m}\text{Tc(V)}$ amb MESNA

El desenvolupament de complexos "3+1" d'oxotecneci(V) és un dels focus d'interès de la química del tecneci. Tanmateix, la síntesi d'aquest tipus de compostos implica solucionar una sèrie de dificultats intrínseques en forma de reaccions competitives que poden conduir a múltiples subproductes.

Treballant amb complexos anàlegs de reni, la problemàtica es pot resoldre emprant quantitats estequiomètriques, però aquesta solució no és compatible amb la metodologia habitual de preparació de complexos de ^{99m}Tc .

Estudis previs amb reni, mostren que l'addició simultània de lligand monodentat i tridentat (en quantitats estequiomètriques) sobre un precursor làbil condueix cap a la formació del complex "3+1" amb un alt rendiment. En treballs amb ^{99m}Tc aquesta via no acostuma a donar bons resultats i s'opta per rutes sintètiques de dos passos: inicialment s'afegeix un excés de lligand monodentat, formant-se un complex intermedi, i posteriorment s'addiciona el lligand tridentat conduint a la formació del producte desitjat.¹²⁴

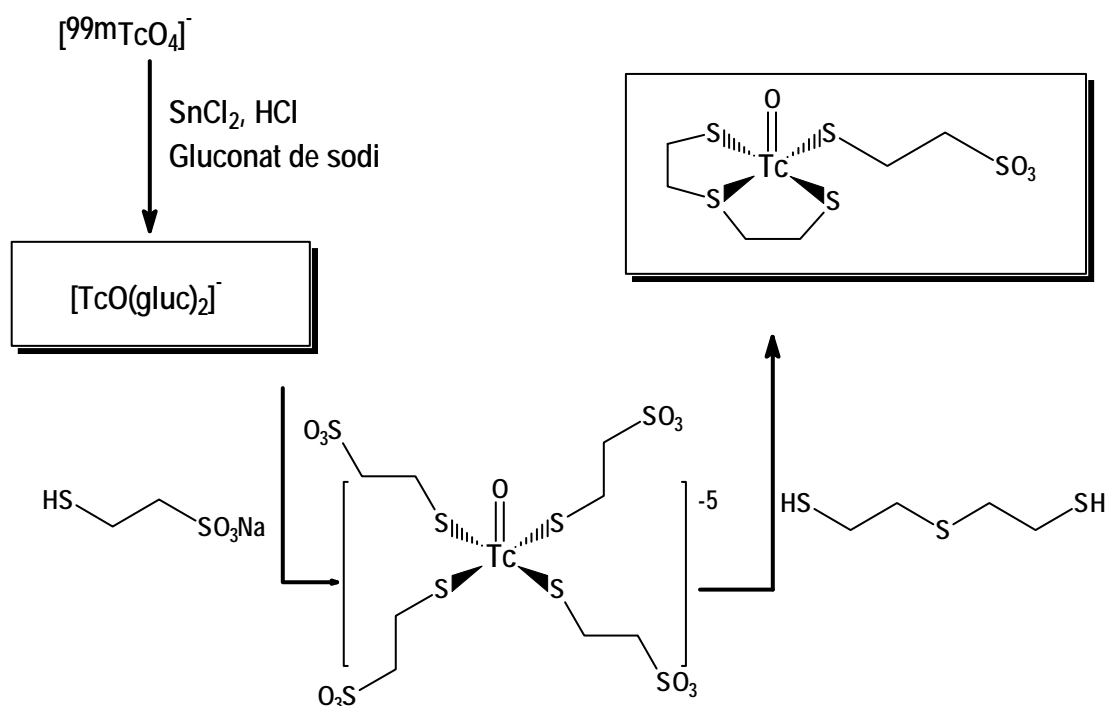


Un altre factor amb una forta incidència en la mescla de productes de reacció és la temperatura, ja que treballant per sobre de 40°C augmenten les reaccions competitives conduint majoritàriament cap a complexos que només contenen el lligand tridentat.¹³³

La concentració de lligand també té un rol crític pel que fa al curs de la reacció. Els millors resultats s'acostumen a obtenir al treballar amb micrograms de lligand, ja que treballant amb majors quantitats s'incrementa la competitivitat entre els lligands. De fet, la baixa quantitat de lligand és considera responsable de la major estabilitat dels complexos preparats.¹³³

6.1 Metodologia de treball

Les condicions de les síntesis dels complexos homòlegs de ^{99m}Tc són similars a les descrites al capítol II per a la preparació de bisoxocomplexos de tecneci amb lligands difosfinapolièter. La via sintètica per a l'obtenció del complex $[\text{}^{99m}\text{TcO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]^-$ es pot veure al següent esquema:



S'ha fet un seguiment cinètic de les reaccions, cromatografiant mostres dels productes a diferents temps de reacció (0, 30, 60 i 90 minuts) mitjançant diverses tècniques:

- **Cromatografia en placa sílica-gel (TLC-SG):** Utilitzant com a eluents diclorometà:acetona (65:35) i acetonitril.
- **Cromatografia en Paper Whatman:** El solvent emprat ha sigut l'acetat d'etil.
- **Cromatografia Sep-Pak® C-18 (Waters Corporation, USA):** són uns petites columnes cromatogràfiques en aquest cas amb sílica alquilada en el seu interior. Els seus usos més comuns són per a purificació i separació de productes. En els complexos de tecneci són útils perquè permeten veure la distribució d'activitat (concentració) en diferents medis. En els nostres estudis el primer eluent emprat és solució salina fisiològica (5 ml), a continuació s'hi passa metanol (5ml) i al final també s'analitza el residu.

En l'eix d'ordenades s'hi representa com es reparteix el producte radioactiu entre la fase aquosa, metanòlica i el residu resultant (en tant per cent). En l'eix d'abscisses es representen els diferents temps de reacció en els que s'ha analitzat la mostra.

El sistema de revelat en tots tres casos va ser mitjançant un detector de radiació gamma.

- **HPLC.** La cromatografia líquida d'alta resolució és el mètode òptim per a l'estudi i caracterització de complexos de ^{99m}Tc .

6.2 Resultats i discussió

Les característiques químiques del $^{99m}\text{TcO}_4^-$ en front de reductors i agents complexants podrien conduir a la formació de: pertecnecat no reaccionat, diòxid de tecneci i complexos de tecneci en estat d'oxidació +5.

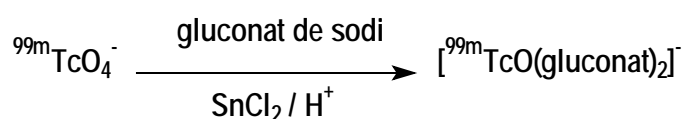
El comportament sobre les plaques de cromatografia sílica-gel i cromatografia en paper Whatman del pertecnecat, del diòxid de tecneci (fruit de la reducció del pertecnecat) i del gluconat de tecneci(V) ja han estat descrits en el capítol anterior. Però cal descriure el seu comportament en la cromatografia Sep-Pak[®] C18,

Pertecnecat:

Experimentalment s'observa que en la cromatografia Sep-Pak[®] C-18 el producte és eluït en la fase aquosa, la qual cosa és coherent amb la seva naturalesa aniònica. Per altra banda, en les cromatografies en placa de sílica-gel aquesta espècie es troba sempre en un pic al front del solvent (tant en diclorometà:acetona com en acetonitril), mentre que a la cromatografia en paper Whatman queda retingut.

Diòxid de tecneci:

Es tracta d'un producte sòlid, per tant dóna lloc a un pic a l'origen de les plaques cromatogràfiques mentre que en la cromatografia Sep-Pak® C-18 el producte es trobarà en el residu, si bé no pot excloure's que depenent del tamany de partícula, part de l'òxid pugui passar pels porus de la columna.

Gluconat de tecneci(V):

El gluconat de tecneci(V) queda retintut tant en les plaques de sílica com en la cromatografia en paper Whatman. El gluconat de tecneci(V) és un complex aniónic i experimentalment s'observa com en la cromatografia Sep-Pak® C-18 el producte és eluït molt majoritàriament en la fase aquosa (solució salina). Aquest resultat és concordant amb la alta polaritat d'aquest complex. De fet, l'activitat residual en la columna Sep-Pak® possiblement sigui conseqüència de la descomposició del gluconat de tecneci(V).

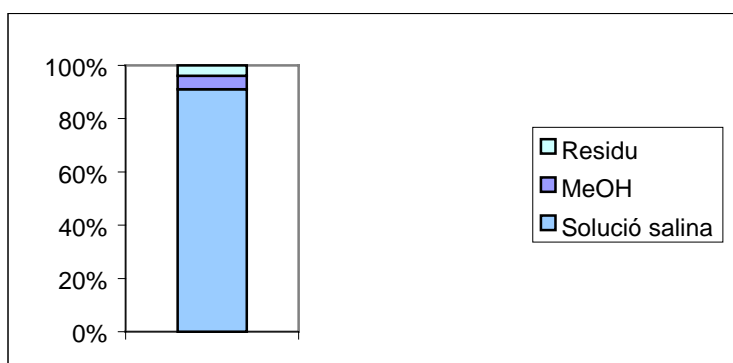
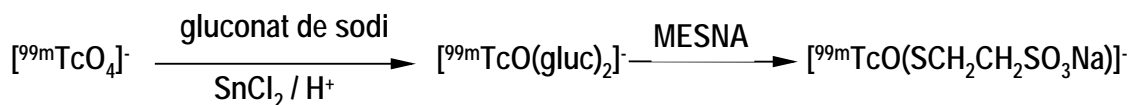


Figura 60: Cromatografia Sep-Pak® C-18 del gluconat de tecneci(V)

6.2.1 Síntesi de $[^{99m}\text{TcO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^-$ 

A la bibliografia^{134,135} s'han descrits diversos exemples de la formació de complexos de d'oxotecneci(V) amb 4 lligands monotiolats a partir de gluconat de tecneci(V). La reacció té lloc en afegir el pertecnecacat sobre una solució que contingui el reductor i el gluconat de sodi. Després de la formació de l'intermedi làbil (gluconat de tecneci(V)), s'addiciona el lligand monodentat i s'ajusta el pH de la reacció a 9 amb una solució aquosa de NaOH obtenint-se el complex amb els lligands monotiol. L'ús de MESNA com a lligand monodentat condueix cap a la formació d'un complex de marcat caràcter iònic, el $[\text{TcO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^-$. Els paràmetres cromatogràfics d'aquesta reacció són coherents amb el complex homòleg de reni. Així, sobre les plaques de sílica, no es desplaça amb la mescla diclorometà:acetona, i molt poc amb l'acetonitril. Pel que fa a la cromatografia en paper Whatman, tampoc és eluït per l'acetat d'etil.

En la cromatografia Sep-Pak® C-18 el producte que s'obté és eluït majoritàriament per la fase aquosa en proporcions properes al 60%.

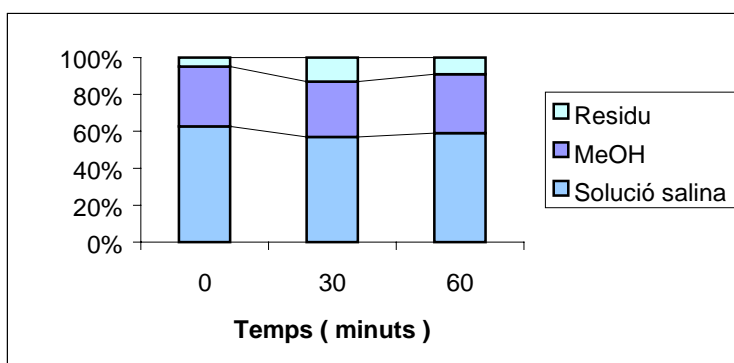
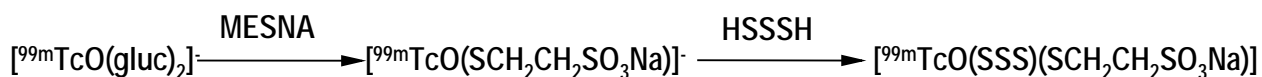


Figura 61: Cromatografia Sep-Pak® C-18 del complex de tecneci(V) amb lligand MESNA

6.2.2 Síntesi de $\text{Na}[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$

Tot i que a la literatura^{132,133} existeixen alguns exemples de preparació de complexos "3+1" d'oxotecneci(V) a partir de l'addició simultània d'ambdós lligands (ligand tridentat i monotiolat) sobre una solució de gluconat de tecneci(V), els estudis realitzats en aquest treball han mostrat una manca de reproductibilitat dels procediments sintètics en un sol pas, per la qual cosa no s'han adjuntat els resultats dels processos cromatogràfics realitzats. Aquesta baixa reproductibilitat, és atribuïble a les reaccions competitives que condueixen a una mescla de productes que evolucionen vers un o altre compost en funció de les condicions de reacció:⁹³

Així, per a la síntesi de complexos "3 + 1" d'oxotecneci(V) la via sintètica més adient seria amb el procediment de dos passos:



La primera etapa seria la descrita anteriorment per a la formació d'un complex de tecneci amb MESNA, és a dir, s'addiciona el pertecnecat sobre una solució que contingui el reductor i el gluconat de sodi. Inicialment es forma el complex gluconat de tecneci(V) (Figura 62), i en addicionar el lligand monodentat i ajustar el pH de la reacció a 9 amb una solució aquosa de NaOH, l'intermedi làbil evoluciona per substitució del lligand gluconat pels lligands monotiol. Després de 30 minuts, s'hi afegeix el lligand tridentat tornant a ajustar el pH a 9, i es monitoritzen els canvis pels mètodes cromatogràfics habituals (Figura 64).

S'observa com abans d'afegir el lligand tridentat el comportament sobre les plaques de sílica és coherent amb el caràcter iònic de l'intermedi format. Aquest no es desplaça ni amb la mescla diclorometà:acetona, ni amb acetonitril (Figura 63). En canvi un cop afegit el lligand quelat tridentat, es cospa un canvi en el comportament (Figura 64). Ara el producte s'observa majoritàriament a prop del front del solvent (R_f : 0.7-0.75, en ambdós eluents), amb un comportament similar al complex homòleg de reni. Tanmateix, es cospa com hi ha una mescla de complexos, és a dir, encara coexisteix el complex intermedi el qual té un comportament cromatogràfic anàleg al de la Figura 63. Aquest fet es comentarà més detalladament a l'apartat d'estudis amb HPLC.

La cromatografia en paper Whatman ens mostra com a mesura que es va formant el producte final augmenta la seva presència en la zona propera al front del solvent.

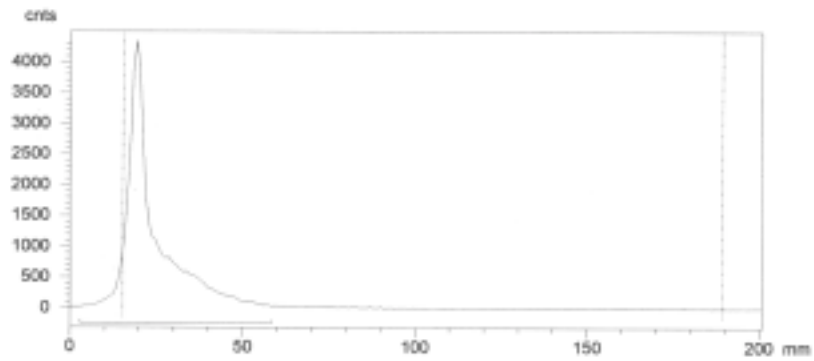


Figura 62: Temps: 0 minuts. Formació de $[^{99m}\text{TcO}(\text{gluc})_2]^-$. Cromatografia en placa de sílica-gel emprant com eluent l'acetonitril.

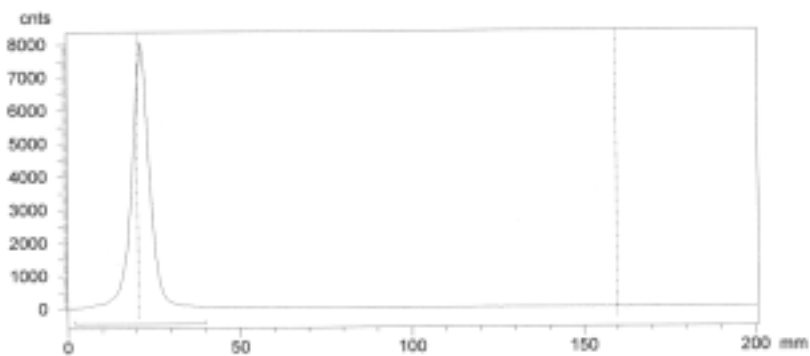


Figura 63: Temps: 30 minuts. Formació de $[^{99m}\text{TcO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^-$. Cromatografia en placa de sílica-gel emprant com eluent l'acetonitril.

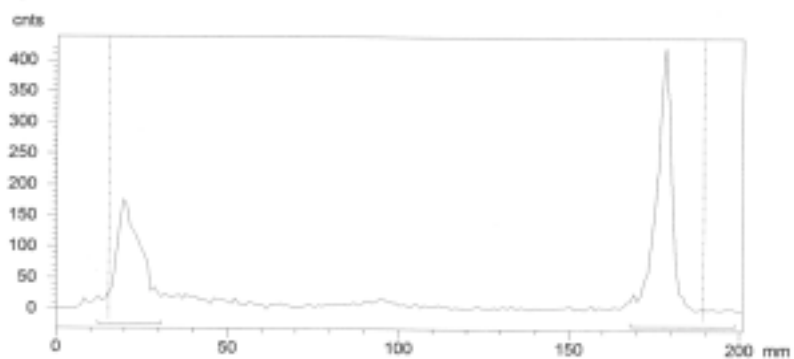


Figura 64: Temps: 60 minuts. Formació de $\text{Na}[^{99m}\text{TcO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]^-$. Cromatografia en placa de sílica-gel emprant com eluent l'acetonitril.

De manera anàloga podem estudiar la reacció via cromatografia Sep-Pak® C-18. En la primera etapa de la reacció (entre 0 i 30 minuts) es forma el complex $[^{99m}\text{TcO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^-$ essent eluït majoritàriament en la fase aquosa. L'addició del lligand tridentat HSSH condueix a la formació de $\text{Na}[^{99m}\text{TcO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$, el qual és un complex més lipofílic i per tant és eluït majoritàriament en la fase metanòlica.

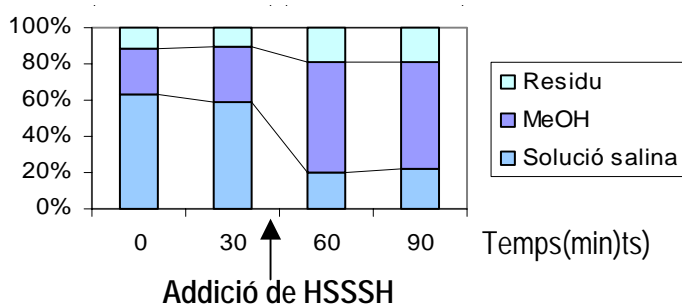


Figura 65: : Cromatografia Sep-Pak® C-18 del complex $\text{Na}[\text{TcO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$

Com s'ha esmentat al capítol d'introducció, la caracterització dels compostos de ^{99m}Tc només es viable mitjançant mètodes cromatogràfics. El comportament observat en el complex de tecneci és comparable al del seu homòleg de reni $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ en realitzar proves anàlogues. La dada més significativa és que la cromatografia en placa de sílica-gel emprant la mescla diclorometà:acetona(65:35), o bé acetonitril, com a eluent ens dóna uns valors de R_f concordants ($R_f=0.7-0.75$).

En la cromatografia Sep-Pak el complex de reni també mostra un comportament similar al del complex de tecneci, és a dir, s'elueix majoritàriament en la fase metanòlica.

6.2.3 Estudis amb HPLC

Si bé totes les dades anteriors són concordants amb el comportament esperat per als complexos $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^-$ i $\text{Na}[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$, el mètode més idoni per a la caracterització dels complexos amb $^{99\text{m}}\text{Tc}$ és la cromatografia HPLC.

Així, en addicionar el lligand MESNA, l'anàlisi de la mescla reaccionant per mitjà d'HPLC mostra la presència d'un sol pic amb un temps de retenció de 9.5 min, el qual concorda amb la formació del complex amb el monotioli $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^-$ ja que el complex anàleg de reni s'elueix amb un temps de retenció similar ($t_R = 9.8$ min). L'addició del lligand tridentat condueix a la formació del complex "3+1" esperat, ja que s'observen temps de retenció comparables als del complex anàleg de reni. Malgrat això, aquest no és l'únic complex que es forma en aquestes condicions i també s'aprecia la senyal assignada al complex $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^-$.

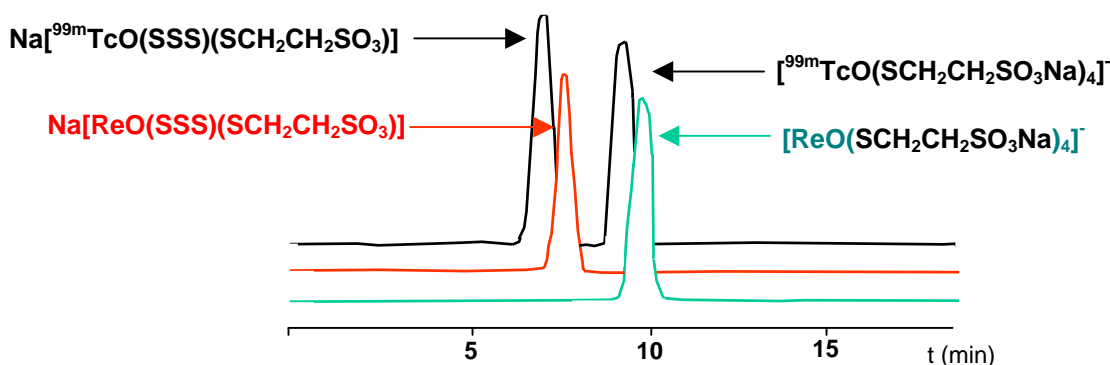
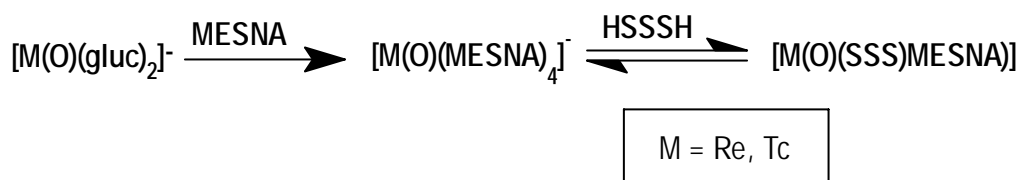


Figura 66 Cromatogrames de: solució aquosa de $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]$ (verd), solució aquosa de cristalls de $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ (vermell), reacció de formació del complex $\text{Na}[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ (negre).

Aquesta reacció ha estat estudiada canviant les condicions de reacció (pH, temperatura, temps de reacció així com concentració de reactius) i, en totes les condicions estudiades, el complex amb el monotioli MESNA es forma amb un percentatge del 50 % o fins i tot superior. En canvi, a la bibliografia hi ha abundants estudis previs realitzats amb complexos "3+1" neutres que condueixen a la formació dels complexos objectiu en condicions similars.^{133,136} Una explicació raonable de la diferència en el comportament observat en el present treball podria estar relacionada amb el caràcter hidrofílic del MESNA, ja que en els estudis previs tots els lligands monodentats utilitzats són neutres i habitualment molt lipofílics.

Per tal d'esbrinar aquest resultat anòmal, es va realitzar un estudi de la síntesi del complex 3+1 de reni a partir del gluconat de reni. Aquest va aportar informació valuosa, ja que es va comprovar que després de l'addició del lligand tridentat també existeix un equilibri en solució entre el complex 3+1 i el complex amb MESNA, de manera paragonable al comportament observat per als complexos de tecneci.



Aquest fet s'ha comprovat via HPLC, injectant la solució resultant de la reacció de substitució del lligand monodentat pel tridentat abans de la precipitació del complex "3+1". Aquesta anàlisi mostra com a la solució hi ha una mescla de complexos de reni, $[ReO(SCH_2CH_2SO_3Na)_4]^-$ i $Na[ReO(SSS)(SCH_2CH_2SO_3)]$ en una relació aproximada 1:1 (Figura 66), un valor no gaire diferent de l'observat per als complexos de tecneci. Per tant, a la síntesi del complex "3+1" a partir del gluconat de reni, l'equilibri entre ambdós complexos es desplaça cap al complex "3+1" en el moment de la precipitació, ja que el rendiment final és de l'ordre del 70%. Aquest resultat és justificable pel major caràcter lipofílic del complex "3+1" respecte el complex de reni amb el quatre lligands MESNA. En canvi, els complexos de ^{99m}Tc es preparen a concentracions molt baixes, de manera que en aquestes condicions s'observa la mescla d'ambdós complexos.

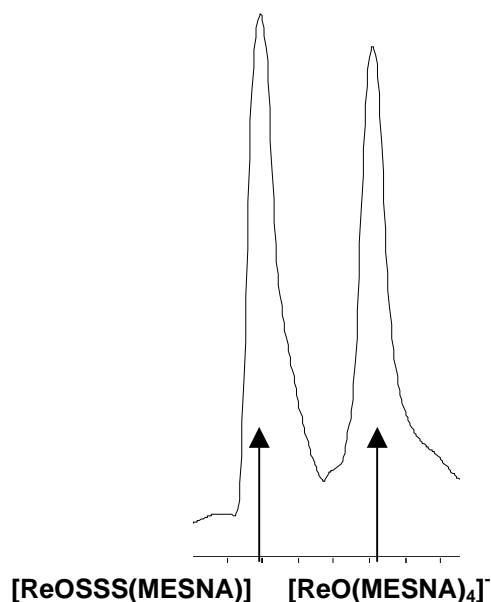
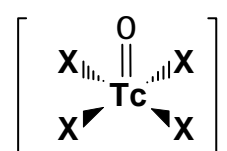


Figura 66

7. Intents de síntesi de $\text{Na}[\text{}^{99}\text{TcO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ ¹³⁷

La síntesi de complexos ${}^{99m}\text{Tc}(\text{V})$ emprà majoritàriament com a precursor el gluconat de tecneci(V). En el estudis realitzats amb l'isòtop ${}^{99}\text{Tc}$, s'ha escollit una ruta sintètica anàloga a l'emprada en la preparació de radiofàrmacs, essent per tant el producte de partida el gluconat de tecneci(V). Tanmateix, cal recordar que el ${}^{99}\text{Tc}$ permet treballar amb quantitats macroscòpiques de precursor, la qual cosa implica que hi hagi diverses alternatives pel que fa als precursors i per tant a les rutes sintètiques.

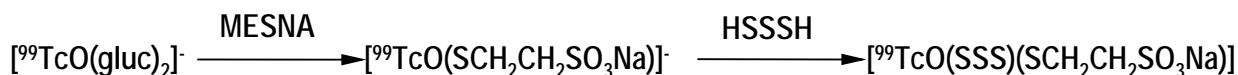
Els tetrakis(halo)oxotecnets, també coneguts com oxotetrahalotecnets són un altre possible material de partida per a sintetitzar complexos de tecneci. El seu ús més comú és la síntesi de complexos de ${}^{99}\text{Tc}$ com a models de comportament de complexos anàlegs de ${}^{99m}\text{Tc}$. Les síntesis posteriors que utilitzen aquest precursor estan basades en el bescanvi de lligands. Aquesta ruta sintètica proporciona la barreja de productes més simple i és per tant, potencialment, de gran utilitat en la preparació de complexos de ${}^{99}\text{Tc}$.⁸



Aquests assaigs de sintetitzar el complex $\text{Na}[\text{}^{99}\text{TcO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ van realitzar-se en els laboratoris del grup de recerca del Professor U.Mazzi a la *Università di Padova*. Dissortadament, no es va poder fer ús de tècniques espectroscòpiques per a caracteritzar el compost ja que aquestes instal·lacions no tenien permisos per a estudis radiològics. Per tant, l'alternativa era aïllar el producte en forma cristal·lina per a caracteritzar el complex mitjançant difracció de raigs X de monocristall.

Les propietats feblement β emissores de l'isòtop ${}^{99}\text{Tc}$ ($E_{\beta} = 0.292\text{MeV}$, $t_{1/2} = 2.12 \cdot 10^5$ anys) impliquen que els seus complexos puguin ser manipulats amb seguretat utilitzant material convencional, amb certes precaucions, en una caixa de guants. No obstant això cal seguir els protocols de protecció radiològica habituals per a prevenir la contaminació i/o inhalació. La llarga vida d'aquest isòtop permet el seu ús per aïllar complexos i caracteritzar-los completament emprant un ampli ventall de tècniques espectroscòpiques, incloent la difracció de raigs X.

La reacció de preparació del complex "3+1" consta de diversos passos:



Inicialment es redueix el pertecnecat amb clorur d'estany(II) en presència d'un excés de gluconat de sodi en medi aquós. Aquest procés redox té lloc en medi lleugerament àcid. La solució esdevé ràpidament de color rosat, la qual cosa indica que s'ha format el complex gluconat de tecneci(V). En comparació amb la preparació de gluconat de reni(V), el procés té lloc a molta major velocitat i de forma pràcticament quantitativa. La diferència rau en el fet que el perrenat és més fàcilment oxidable que el tecneci.

El pas següent és l'addició del lligand monodentat (MESNA) el qual aprofita la labilitat del lligand de bescanvi (gluconat) per a formar el complex $[^{99}\text{TcO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^-$, de manera que la solució adquireix un to marró.

El pas final és l'addició, gota a gota, d'una solució del lligand tridentat en acetona. Es deixa reaccionar al voltant d'una hora i es procedeix a la filtració de la solució. S'ha intentat l'obtenció de cristalls però dissortadament no s'ha reeixit en cap dels assaigs.

8. Estudis amb fosfines sulfonades

La filosofia de l'aproximació "3+1" es fonamenta en l'ús simultani de lligands tridentats i monodentats per a preparar compostos de reni i tecneci,⁸⁶ de manera que el lligand quelatant té la funció bàsica d'aportar estabilitat al complex mentre la modulació de les característiques, lipofíliques entre d'altres, recau en el lligand monodentat.

Tanmateix, es va plantejar la possibilitat de modificar les característiques hidrofòbiques dels complexos "3+1" variant el lligand tridentat, és a dir, emprant aminotriols amb l'estructura:

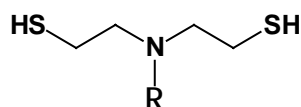
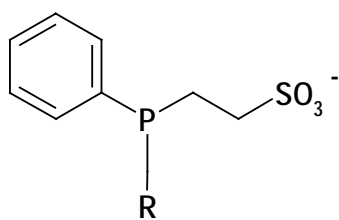


Figura 67

Amb aquesta finalitat, paral·lelament als estudis amb MESNA, es va plantejar la preparació de l'aminotriol de la Figura 67, essent R una cadena n-octil. Els intents de preparació del lligand tridentat es van basar en el procediment sintètic descrit l'any 2000 per Friebe:¹³⁸



Dissortadament, les dificultats sintètiques per a la preparació d'aquest nou lligand tridentat van conduir a una reorientació dels nostres objectius. A més, no s'ha d'oblidar les conclusions extretes en els estudis de ^{99m}Tc amb el lligand tridentat HSSSH i MESNA, on l'estabilitat del complex [^{99m}TcO(SCH₂CH₂SO₃Na)₄] sembla dificultar l'evolució posterior cap a l'obtenció amb bon rendiment de complexos "3+1" amb MESNA. Així, es va decidir modificar les característiques dels complexos utilitzant un altre tipus de lligand monodentat. La nova proposta consisteix en substituir el lligand monodentat aniònic tiolat per un lligand neutre fosfina, mantenint el fragment -CH₂CH₂SO₃⁻ del MESNA. Per assolir aquest objectiu, es van utilitzar els lligands amb la estructura mostrada a l'esquema següent, els quals havien estat prèviament sintetitzats en el nostre grup de recerca.^{103,112-114}

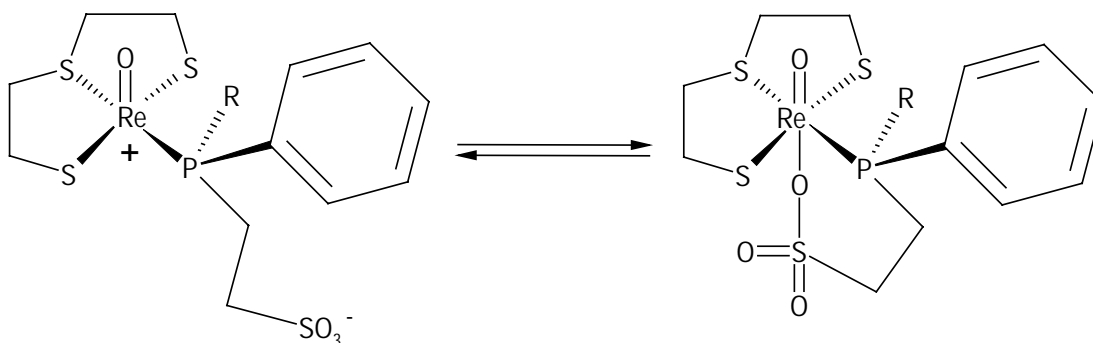


On R = Ph, n-octil

Els avantatges d'aquests nous lligands són:

- El complex que es pugui formar amb el lligand fosfina monodentat probablement serà menys estable en solució, en comparació al que succeïa amb el lligand MESNA. Aquest fet podria facilitar la reacció de substitució pel lligand tridentat, permetent així l'obtenció del complex "3+1" de forma quantitativa.

- Un aspecte remarcable d'aquest estudi és el possible caràcter coordinant del grup sulfonat, fet que podria conduir a una certa hemilabilitat dels lligands fosfina emprats.¹¹⁵ Així, es podrien donar equilibris entre el complex zwitteriònic i molecular, la qual cosa seria de gran interès per les seves potencials aplicacions en el món de la radiofarmàcia (els avantatges d'aquest tipus de complexos es descriuen en la secció IV.2):



- Un darrer atractiu d'aquesta via és la possibilitat de generar complexos ambifílics, és a dir, amb la coexistència d'un grup iònic i una cadena lipofílica. Així, un aspecte a considerar és la possibilitat de modificar les característiques lipofíliques dels complexos "3+1" segons quin sigui el substituent R (R = Ph, n-octil) de la fosfina.

8.1 Complexos de reni

Les rutes sintètiques per a la preparació dels complexos "3+1" de reni amb fosfines sulfonades són comparables a les dels compostos amb MESNA, havent estat utilitzats els mateixos precursors, és a dir, el gluconat de reni(V) i el tetraclorooxorenat(V) de tetrabutilamoni. Així:

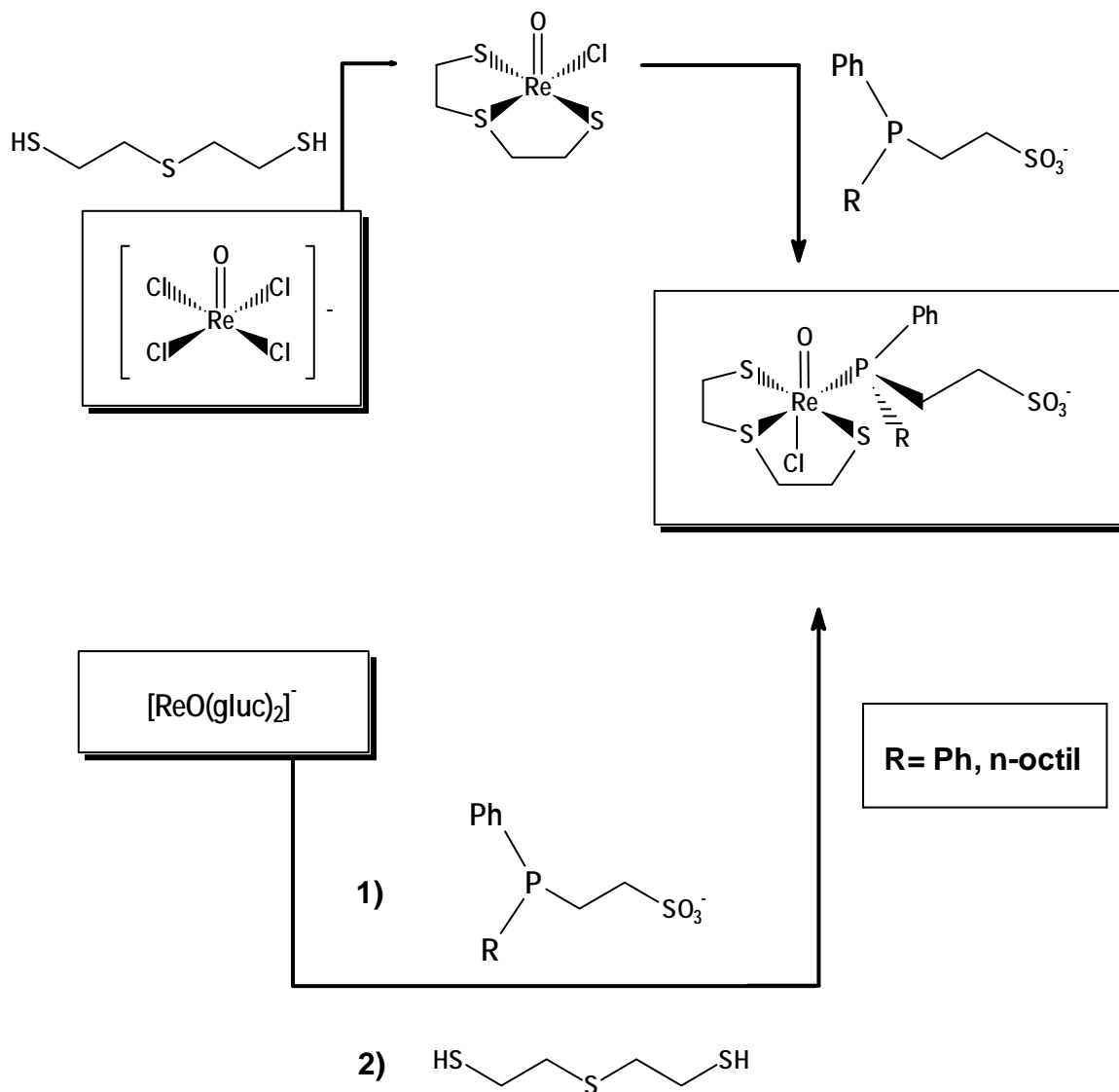
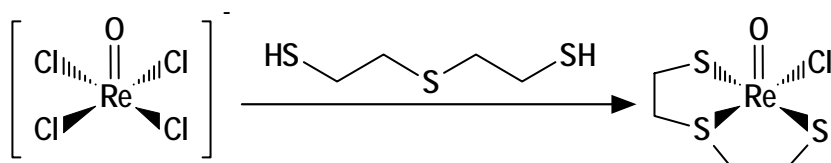
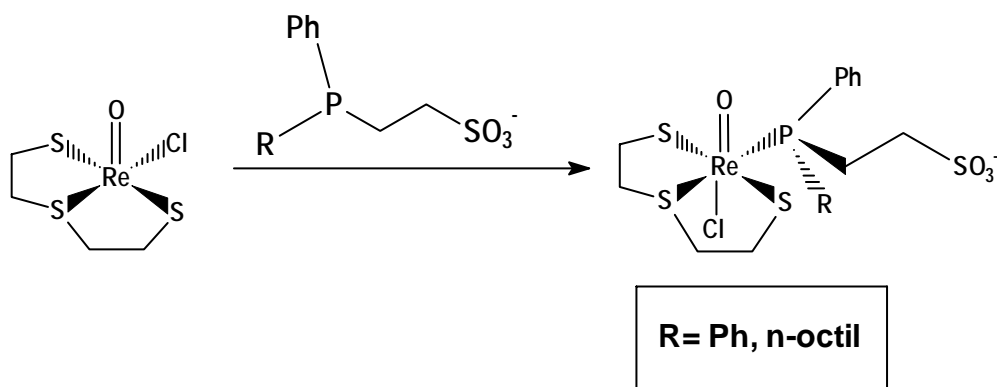


Figura 68

8.1.1 Via del tetraclorooxorenat(V)



L'addició lenta d'una solució del lligand tridentat HSSH sobre una solució del complex tetraclorooxorenat(V) a 0°C, condueix a la formació del **cloro(3-tiopentà-1,5ditiolat)oxoreni(V)**.^{120,121}



El complex "3+1" es prepara mitjançant l'addició d'una solució metanòlica del lligand fosfina sobre una suspensió en metanol de cloro(3-tiopentà-1,5-ditiolat)oxoreni(V) en excés. Inicialment s'aprecia una suspensió blava, ja que aquest complex neutre no és soluble en metanol, però lentament s'enfosqueix fins a esdevenir una solució marronosa. A la Figura 69 es mostra el seguiment de la reacció del cloro(3-tiopentà-1,5-ditiolat)oxoreni(V) amb el lligand monodentat $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ mitjançant ^{31}P -RMN. Es pot copsar com a mesura que avança la reacció desapareix el senyal corresponent al lligand lliure mentre apareix un senyal a camps més baixos ($\delta = 36.8$ ppm) fruit de la coordinació del lligand monodentat al fragment metàl·lic. La reacció amb el lligand $\text{PhP}(\text{n-C}_8\text{H}_{17})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ condueix a resultats semblants i s'observa també la formació d'un únic a senyal $\delta = 47.3$ ppm.

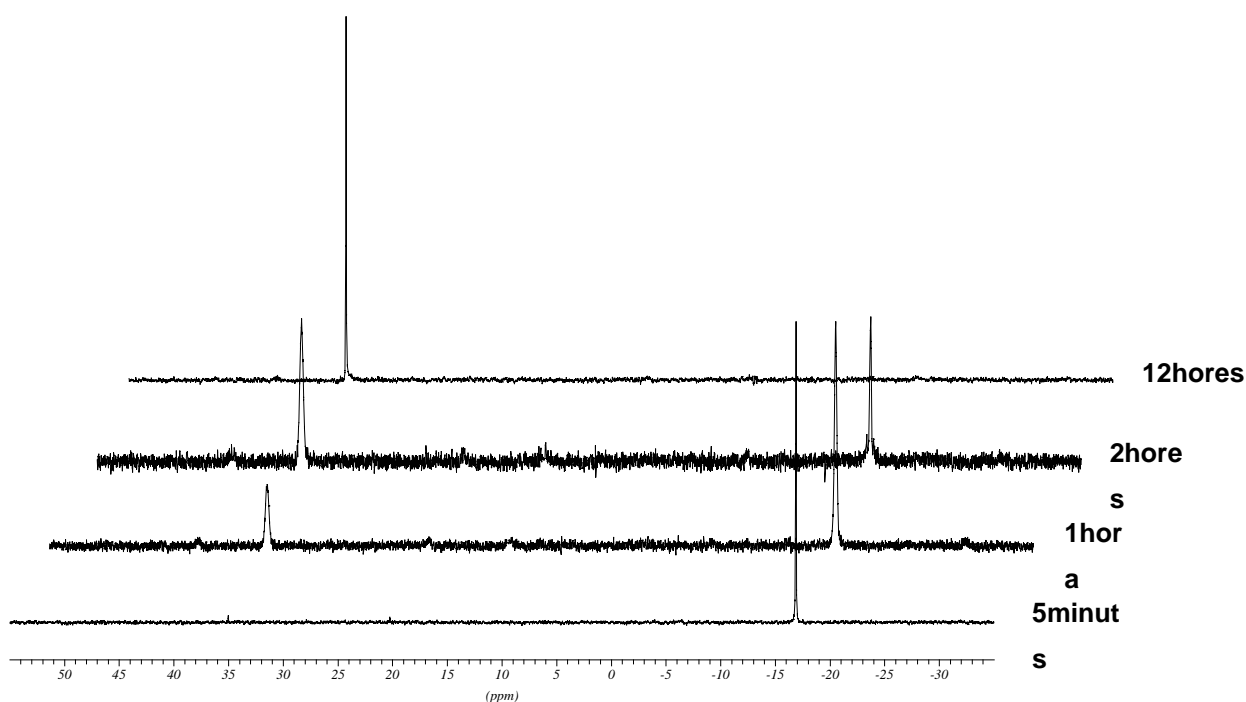


Figura 69 Seguiment de la reacció de formació del complex $\text{Na}[\text{ReO}(\text{Cl})(\text{SSS})(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ per ^{31}P -RMN

La reacció amb el lligand $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ s'ha estudiat amb diferents contraions (sodi, tetrafenilfosfoni i guanidini) i s'han obtingut productes sòlids, alguns d'ells microcristal·lins, però en cap cas s'han pogut obtenir cristalls de prou qualitat per a ser resolta l'estructura cristal·lina per difracció de raigs X de monocristall. Per tant, la caracterització dels compostos s'ha realitzat per mitjà de tècniques espectroscòpiques. L'espectre IR (Figura 70) dels complexos obtinguts amb els dos lligands fosfina mostra els senyals corresponents al grup sulfonat ($1039 - 1190 \text{ cm}^{-1}$) i la típica banda $\text{Re}=\text{O}$ dels oxocomplexos a $954 - 967 \text{ cm}^{-1}$.

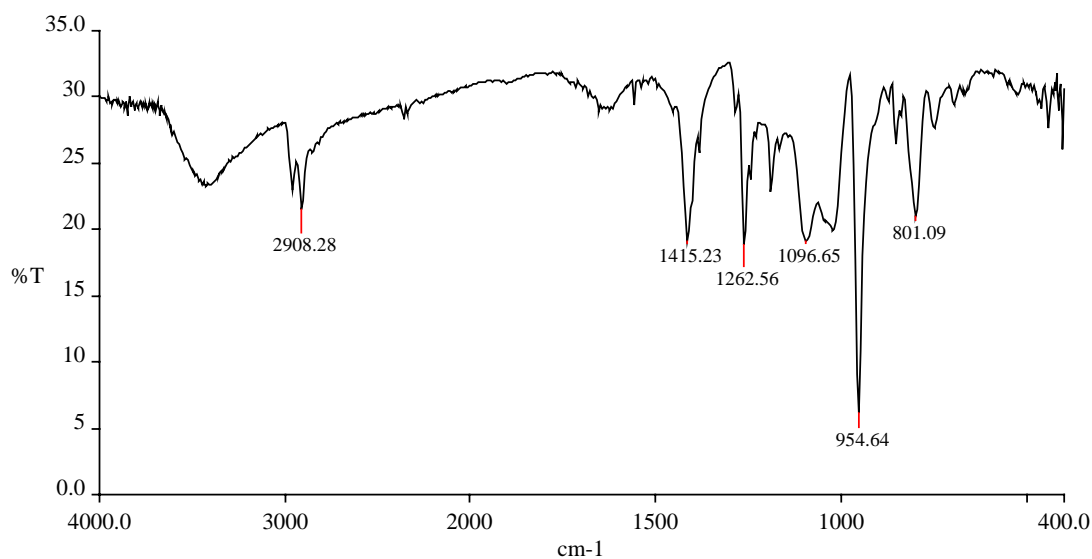


Figura 70 Espectre IR en pastilla de KBr de $\text{Na}[\text{ReO}(\text{Cl})(\text{SSS})(\text{PhP}(\text{n-C}_8\text{H}_{17})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$

Cal comentar que tot i que quan es porta a terme la reacció s'obté una solució nítida, quan es concentra precipita un sòlid i posteriorment aquest és molt difícil de dissoldre. Com a conseqüència de la poca solubilitat dels compostos amb el lligand $[\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-]$, només s'ha aconseguit una dissolució prou concentrada per a enregistrar un espectre ^{13}C -RMN emprant DMSO com a solvent deuterat. Aquest espectre es pot veure a la Figura 71 i la taula següent es mostren els senyals amb les corresponents assignacions:

δ (ppm) / $J_{\text{P-C}}$ (Hz)	Assignació
25.8 / 70.1	$-\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$
35.1	$-\text{S CH}_2\text{CH}_2\text{S CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$
41.5	$-\text{S CH}_2\text{CH}_2\text{S CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$
43.6 / 3.8	$-\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$
128-132	Fenils
158.3	Guanidini

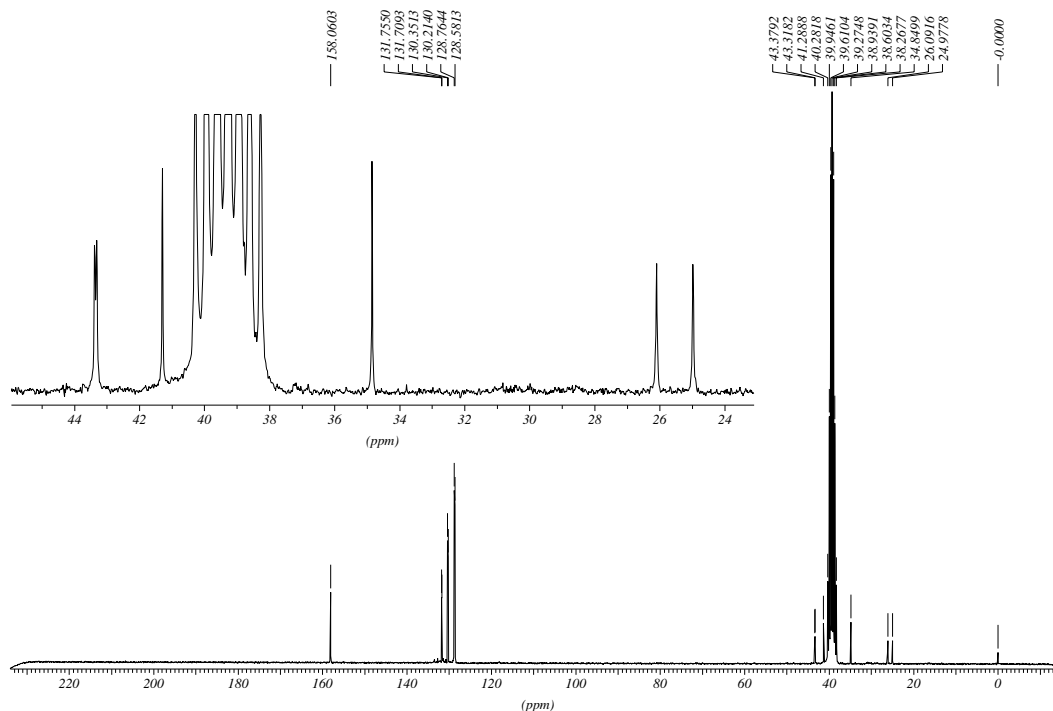
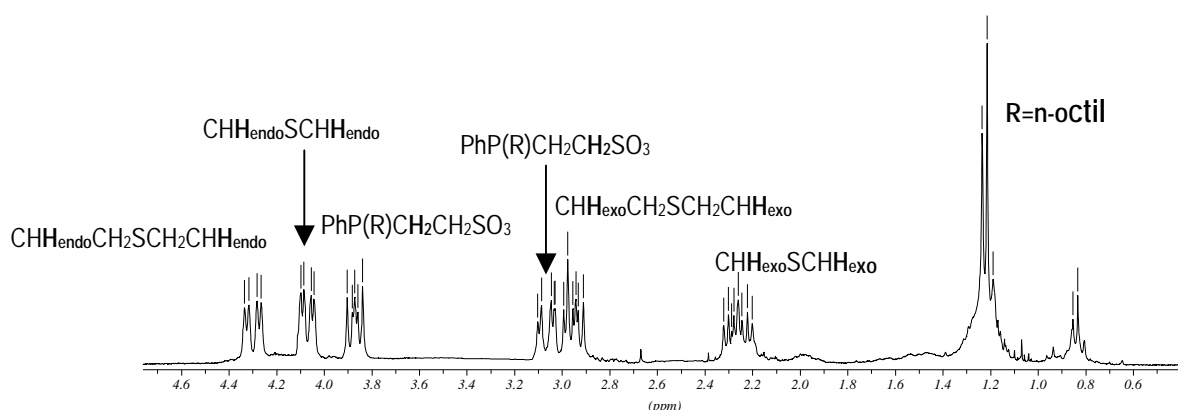


Figura 71 Espectre ^{13}C -RMN del complex $[\text{C}(\text{NH}_2)_3][\text{ReO}(\text{Cl})(\text{SSS})(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$

El fet d'aparèixer un sol senyal a l'espectre ^{31}P -RMN i observar els senyals de tots els grups metilens en l'espectre ^{13}C -RMN és concordant amb la presència del lligand monodentat i el lligand tridentat en el complex. No s'ha adjuntat l'espectre de ^1H -RMN ja que s'observen bandes molt amples.

En el cas del complex amb el lligand $\text{PhP}(\text{n-C}_8\text{H}_{17})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ s'ha pogut enregistrar

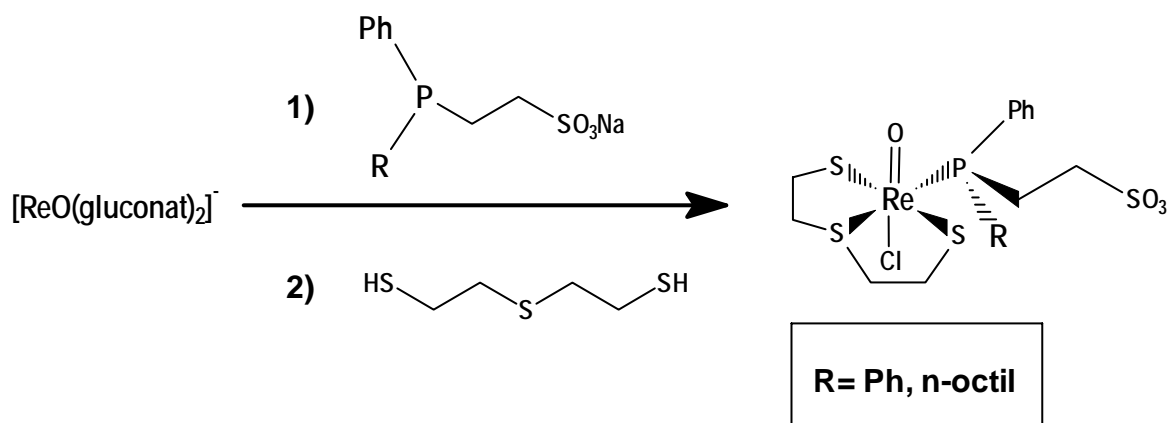


l'espectre ^1H -RMN d'una dissolució en D_2O que es mostra a la Figura 72.

Figura 72 Espectre ^1H -RMN del complex $\text{Na}[\text{ReO}(\text{Cl})(\text{SSS})(\text{PhP}(\text{n-C}_8\text{H}_{17})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ en D_2O .

Com en el cas anterior, la presència d'un sol senyal a l'espectre ^{31}P -RMN, junt amb l'observació dels senyals de tots els grups metilens en els espectres de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN és coherent amb la formació del complex amb el lligand monodentat i el lligand tridentat.

8.1.2 Via del gluconat de reni(V)



De forma anàloga als altres oxocomplexos i bisoxocomplexos de reni(V), s'ha portat a terme la síntesi dels complexos "3+1" amb les fosfines a partir del gluconat de reni(V) com a primera aproximació a la posterior preparació de complexos homòlegs de tecneci(V). El procediment sintètic consisteix en addicionar una solució metanòlica que conté lligand fosfina sobre una solució aquosa de gluconat de reni(V), per tal d'aprofitar la labilitat del lligand gluconat envers reaccions de bescanvi, facilitant la coordinació del lligand monodentat. A continuació s'hi addiciona lentament una solució de lligand tridentat en acetona. Els espectres d'IR i ^{31}P -RMN són similars als obtinguts per a la via anteriorment descrita.

L'estudi mitjançant HPLC de les solucions dels complexos obtinguts per les dues vies està també d'acord amb la formació d'un compost majoritari amb els dos lligands, ja que s'observa un senyal principal a 13.4 min i 15.2 min, respectivament.

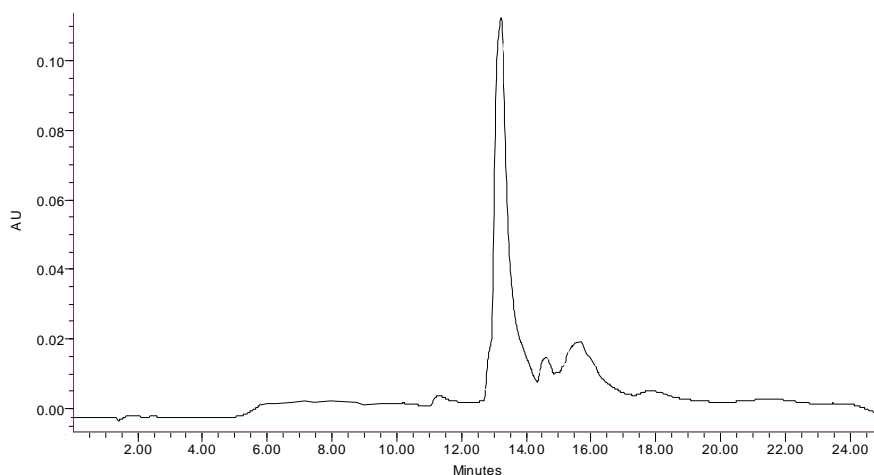


Figura 73 Cromatograma de HPLC del complex $[\text{ReO}(\text{Cl})(\text{SSS})(\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3))]$

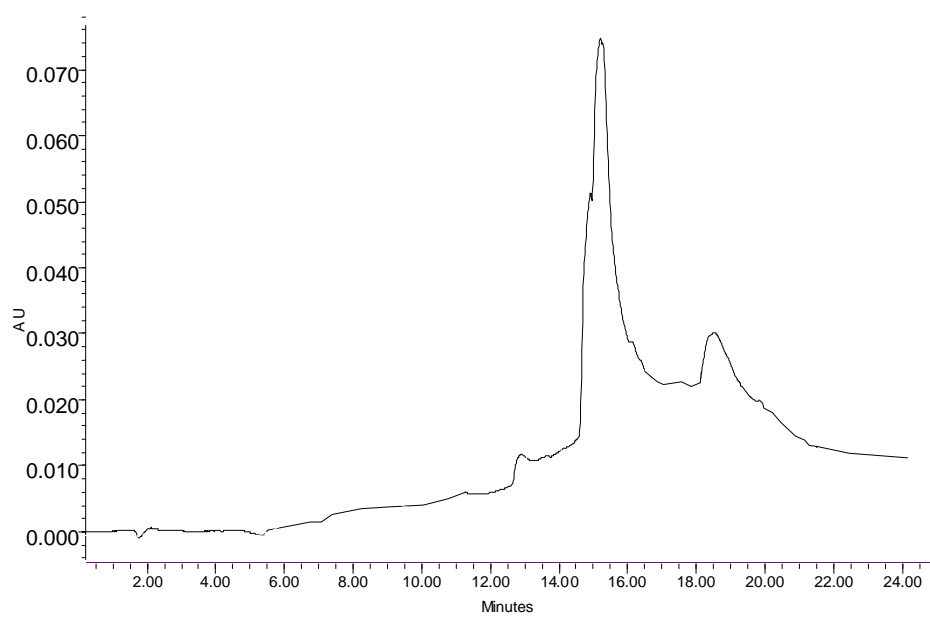
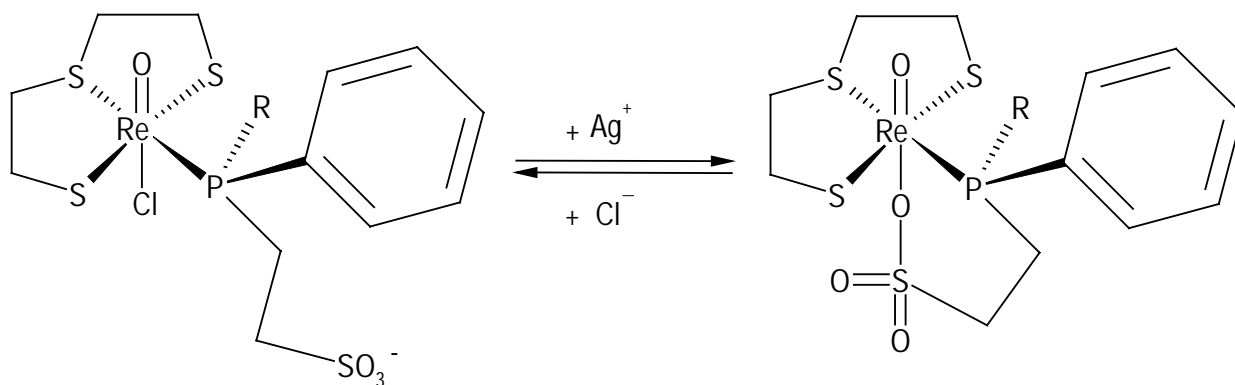


Figura 74 Cromatograma de HPLC del complex $[\text{ReO}(\text{Cl})(\text{SSS})(\text{PhP}(\text{n-C}_8\text{H}_{17})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3))]$

En ambdós casos s'observa un senyal a temps de retenció superiors que podria correspondre a petites quantitats de lligand lliure. S'ha injectat una solució que contenia fosfina a l'equip HPLC en les mateixes condicions i s'ha observat que aquest apareix a un temps de retenció que està d'acord amb la hipòtesi anterior.

A l'apartat d'antecedents del capítol anterior s'explica que un dels factors amb major pes específic per a la formació d'oxocomplexos és la neutralització de l'alta càrrega formal del Tc(V), per tant els lligands auxiliars carregats negativament afavoreixen la formació d'oxoespècies. Aquest és el cas del complex $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ on el lligand monodentat és un tiolat. En canvi, les fosfines sulfonades tenen una caràcter σ -donador moderat i certa capacitat π -acceptora, la qual cosa justificaria el manteniment del clorur en la esfera de coordinació del metall. A la literatura hi ha diversos exemples d'oxocomplexos de Re(V) amb lligands fosfina on la sisena posició de l'esfera de coordinació és ocupada per un lligand clorur que aporta la densitat electrònica necessària per a l'estabilització del complex.^{139,140} Malgrat que no es disposa de dades directes que demostrin la presència de l'àtom de clor unit al reni en els complexos amb els lligands fosfina, un fet que avala aquesta hipòtesi és l'espectre ^{31}P -RMN del precipitat obtingut quan es treballa amb el lligand (difenilfosfino)etanosulfonat de tetrafenilfosfoni. En l'espectre ^{31}P -RMN es manté la relació 1:1 entre el fòsfor de la fosfina i el fòsfor del contraïó la qual cosa indica que el complex "3+1" ha de tenir una càrrega negativa implicant per tant la coordinació del clorur.

Aquesta proposta estructural està d'acord amb un experiment consistent en l'addició de Ag^+ a una solució del complex de reni per tal de precipitar l'halur. La conseqüència d'aquest procés ha estat un augment de la insolubilitat del complex i per tant la desaparició del senyal a l'espectre de ^{31}P -RMN. La explicació més plausible seria la coordinació del grup sulfonat, que conduiria a un producte sense càrrega. A més, si a continuació s'hi addicionen clorurs, s'observa com el producte es redissol i reapareix el senyal corresponent al complex en el espectre de ressonància.



Com a conclusió es pot constatar que totes les dades de les que actualment es disposa indiquen clarament la formació d'oxocomplexos de reni amb el lligand tridentat i el lligand fosfina. Malgrat això, les anàlisis elementals dels productes obtinguts difereixen sensiblement de les estequiometries teòriques, i no condueixen a cap estequiometria simple. Una possible explicació d'aquest fet, conjuntament amb el canvi de solubilitat que s'observa un cop ha precipitat el complex podria ser la formació d'oligòmers com a conseqüència de la possible coordinació intermolecular del grup sulfonat, que aleshores substituiria el clorur en la sisena posició de coordinació (Figura 75).

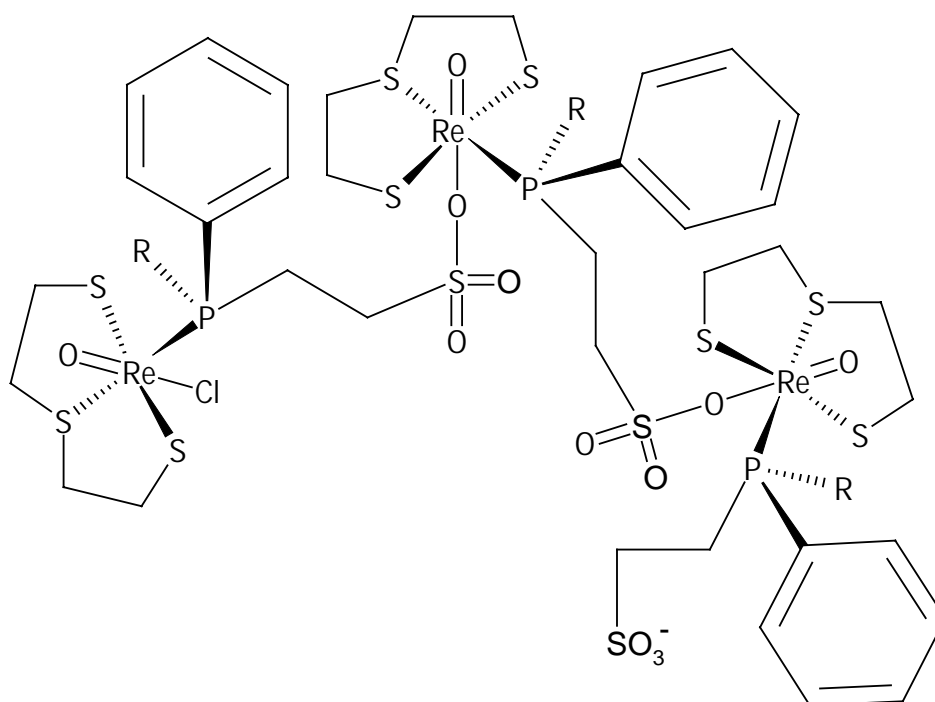
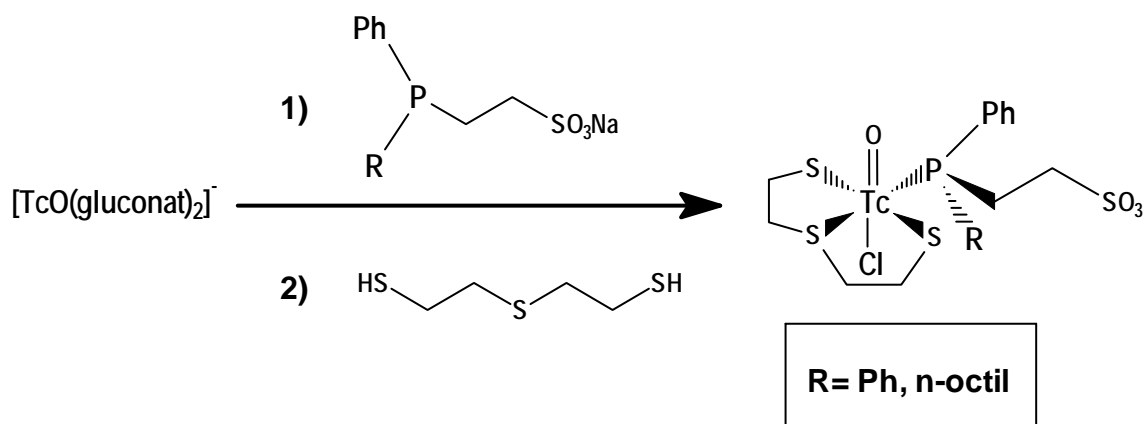


Figura 75

8.2 Complexos de tecneci



S'han realitzat uns primers estudis de preparació de radiocompostos amb els lligands fosfina. La via sintètica escollida per als complexos de ^{99m}Tc amb els lligands fosfina és similar a la descrita per al complex aniónic $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$. S'ha optat per un procediment de dos passos a partir del gluconat de tecneci(V). Aquest precursor ha estat preparat mitjançant l'addició del pertecnecat eluït del generador sobre una solució que conté clorur d'estany(II) i gluconat de sodi. Un cop format el complex làbil, s'ha afegit el lligand fosfina i després d'uns minuts sota agitació s'hi addiciona el lligand tridentat en solució d'acetona. Els complexos "3+1" de tecneci(V) amb les fosfines monodentades s'han caracteritzat mitjançant HPLC per comparació amb els complexos homòlegs de reni. Els temps de retenció (en minuts) dels diversos complexos es mostren a la taula següent:

Substituent R	$[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{PhP}(\text{R})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]^-$	$[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{PhP}(\text{R})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]^-$
Ph	13.4	14.1
n-octil	15.2	15.4

Dels estudis cromatogràfics es dedueix que els complexos de tecneci formats tenen característiques similars als compostos sintetitzats amb reni, ja que presenten temps de retenció comparables (Figura 76). Tanmateix el perfil dels pics és força diferent, en el cas del reni s'aprecia un pic majoritari atribuït al complex "3+1" i un de molt petit a temps major que és fruit de l'elució de lligand fosfina lliure. En els assaigs amb tecneci, s'aprecia un producte principal amb un temps de retenció parangonable al complex de reni, però també roman un senyal atribuït al producte intermedi de la síntesi que es forma abans de l'addició del lligand tridentat.

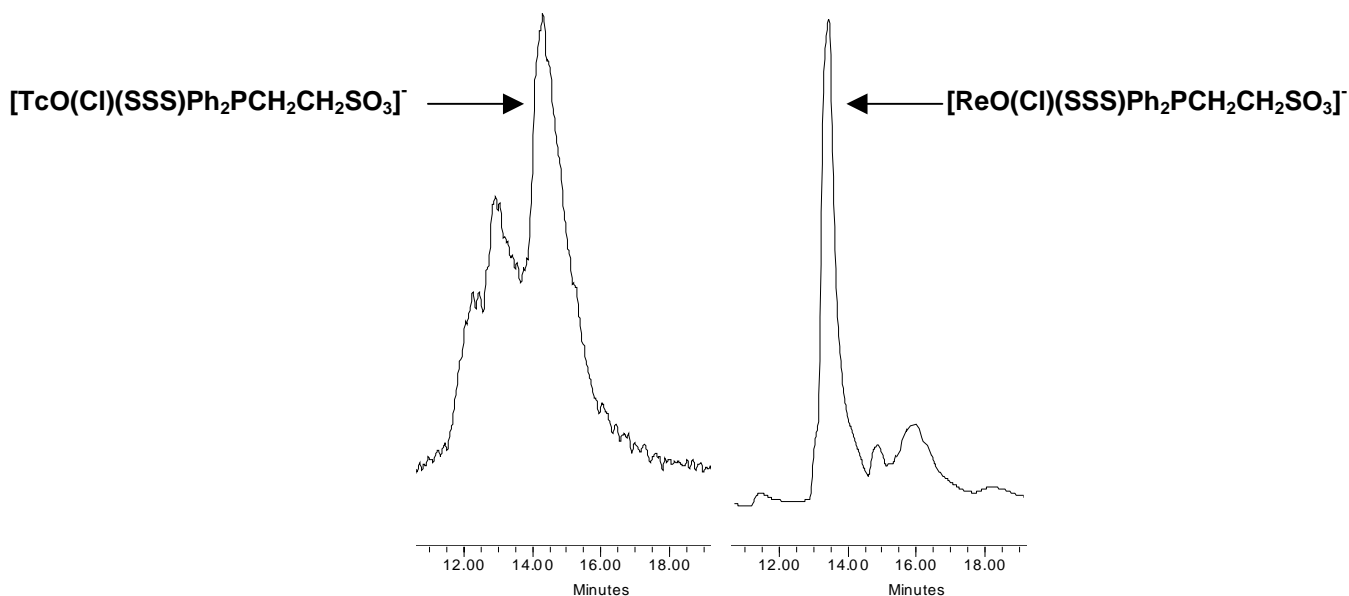


Figura 76 Cromatogrames de HPLC del complex $[\text{MO}(\text{Cl})(\text{SSS})(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]^-$, essent $\text{M} = {}^{99\text{m}}\text{Tc}$, Re

Aquestes dades estan d'acord amb la formació del complex homòleg de tecneci, però resulta evident la formació d'altres compostos que s'observen a temps de retenció inferiors. Tot i que la manca de dades ens impedeix assignar els senyals, uns possibles candidats serien complexos intermedis o bé productes de tecneci en estats d'oxidació inferiors. De fet, a la bibliografia existeixen estudis de complexació amb la 1,2-bis(dimetilfosfina)età on es mostra que depenent de les condicions de reacció, es poden obtenir els complexos $[\text{TcO}_2(\text{dmpe})_2]^+$, $[\text{TcCl}_2(\text{dmpe})_2]^+$ i $[\text{Tc}(\text{dmpe})_3]^+$ (Figura 77), on el tecneci té estats d'oxidació V, III i I respectivament.⁴⁶

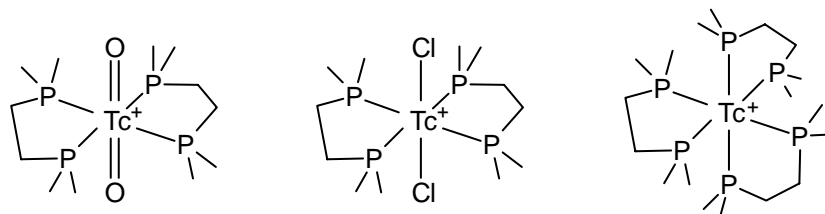


Figura 77: complexos de Tc(V), (III) i (I) amb el lligand 1,2-bis(dimetilfosfina)età