



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΕΘΝΙΚΗΣ
ΠΑΙΔΕΙΑΣ & ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
Β' ΚΟΙΝΟΤΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΣΤΗΡΙΞΗΣ**



Συγχρηματοδότηση: Ευρωπαϊκή
Επιτροπή, Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο, Δ/ση V
& Ευρωπαϊκό Ταμείο Περιφερειακής
Ανάπτυξης, Δ/ση XVI.



**ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ»**

**ΣΥΝΘΕΣΗ, ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΡΑΔΙΟΧΗΜΙΚΗ
ΜΕΛΕΤΗ ΝΕΩΝ ΜΙΚΤΩΝ ΚΑΡΒΟΝΥΛΙΚΩΝ
ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ ΡΗΝΙΟΥ (I) ΚΑΙ ΤΟΥ
ΤΕΧΝΗΤΙΟΥ-99m (I) ΩΣ ΔΟΜΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Βασιλειάδης Βασίλειος

Φαρμακοποιός

Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης

Αθήνα 2012

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	σελ.
A.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗΝ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗ	1
A.1.1 Ορισμός ραδιοφαρμάκων-Βασικές έννοιες	2
A.1.2 Κατηγορίες ραδιοφαρμάκων	2
A.2 ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	4
A.3 ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΤΕΧΝΗΤΙΟΥ ΣΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΗΣΕΙΣ	7
A.4 ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ ΤΟΥ ΤΕΧΝΗΤΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΡΗΝΙΟΥ	10
A.4.1 Τεχνητίο	10
A.4.1.1 Οξειδωτικές βαθμίδες του τεχνητίου	11
A.4.2 Ρήνιο	13
A.5 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΩΝ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ	14
A.5.1 Γενικές αρχές σχεδιασμού στοχευμένων ραδιοφαρμάκων	14
A.5.2 Μέθοδοι παρασκευής στοχευμένων ραδιοφαρμάκων ραδιομετάλλων	15
A.5.2.1 Η μέθοδος του ενιαίου μορίου	17
A.5.2.2 Η μέθοδος του συναρμοστή διπλής λειτουργίας (BFCA)	18
A.6 ΧΗΜΕΙΑ ΤΟΥ ΠΥΡΗΝΑ $[M(CO)_3]^+$ ($M=^{99m}Tc, ^{188}Re$)	20
A.6.1 Εισαγωγή	20
A.6.2 Ο πυρήνας $[M(CO)_3]^+$	21
A.6.3 Το πρόδρομο σύμπλοκο <i>fac</i> - $[M(CO)_3(H_2O)_3]^+$	21

A.6.3.1 Σύνθεση του συμπλόκου $fac-[^{99m}Tc(CO)_3(H_2O)_3]^+$	21
A.6.3.2 Σύνθεση του συμπλόκου $fac-[^{188}Re(CO)_3(H_2O)_3]^+$	23
A.6.4 Αντιδράσεις με συναρμοτές	24
A.6.4.1 Μονοδότες συναρμοτές	24
A.6.4.2 Διδότες συναρμοτές	25
A.6.4.3 Μικτά '2+1' σύμπλοκα	26
A.6.4.4 Τριδότες συναρμοτές	28
A.7 ΣΥΝΑΡΜΟΤΕΣ ΔΙΠΛΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΠΥΡΗΝΑ $[M(CO)_3]^+$ ΣΤΗΝ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΒΙΟΜΟΡΙΩΝ	30
A.7.1 Βιομόρια για την στόχευση υποδοχέων	30
A.7.1.1 Πεπτίδια	30
A.7.1.2 Μονοκλωνικά αντισώματα	30
A.7.1.3 Άλλες φαρμακοφόρες ομάδες	31
A.7.2 Χηλικοί συναρμοτές αμινοξέων (SAAC)	31
A.8 ΦΘΟΡΙΖΟΥΣΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΡΗΝΙΟΥ	33
A.8.1 Ορισμός-Βασικές έννοιες	33
A.8.2 Απεικόνιση in vitro και in vivo	34
A.9 ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ	36

B. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B.1. ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ, ΥΛΙΚΑ, ΔΙΑΛΥΤΕΣ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΑ	38
B.1.1 Αντιδραστήρια, υλικά και διαλύτες	38
B.1.2 Όργανα	39

B.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ ΡΗΝΙΟΥ	40
B.2.1 Σύνθεση του πρόδρομου συμπλόκου <i>fac</i> -τετρααιθυλαμμωνιο τριβρωμοτρικαρβονυλο-ρήνιο(I), <i>fac</i> -(NEt ₄) ₂ [ReBr ₃ (CO) ₃]	40
B.2.1.1 Βρωμοπεντακάρβονυλο-ρήνιο (I), [ReBr(CO) ₅]	40
B.2.1.2 <i>fac</i> -τετρααιθυλαμμωνιοτριβρωμοτρικαρβονυλο-ρήνιο(I), <i>fac</i> -(NEt ₄) ₂ [ReBr ₃ (CO) ₃]	42
B.2.2 Σύνθεση συμπλόκων του ρηνίου με διδότες συναρμοτές	42
B.2.3 Σύνθεση των μικτών '2+1' συμπλόκων του ρηνίου	46
B.2.3.1 Σύνθεση μικτών συμπλόκων με τριφαινυλοφωσφίνη (PPh ₃)	46
B.2.3.1.1 Σύνθεση του <i>fac</i> - [8-μερκαπτοκινολινοτριφαινυλοφωσφινιοτρι-κάρβονυλο-ρηνίου(I)], <i>fac</i> - [Re(CO) ₃ (Sqn)(PPh ₃)] (Re3)	46
B.2.3.1.2 Σύνθεση του <i>fac</i> -[2-μερκαπτοπυριδινοτριφαινυλοφωσφίνο-τρικάρβονυλο-ρηνίου(I)], <i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (Spy)(PPh ₃)] (Re4)	48
B.2.3.1.3 Σύνθεση των 8-μερκαπτοκινολινοδιτριφαινυλοφωσφινιοδικαρβονυλο-ρηνίου(I), Re(CO) ₂ (Sqn)(PPh ₃) ₂ και 2-μερκαπτοπυριδινοδιτριφαινυλοφωσφινιοδικαρβονυλο-ρηνίου(I), Re(CO) ₂ (Spy)(PPh ₃) ₂ , (Re5 και Re6)	49
B.2.3.2 Σύνθεση μικτών συμπλόκων με βενζυλοϊσονιτρίλιο	52
B.2.3.2.1 Σύνθεση του <i>fac</i> -[8-μερκαπτοκινολινοβενζυλοϊσονιτριλοτρι-κάρβονυλο-ρηνίου(I)], <i>fac</i> -Re(CO) ₃ (Sqn)(B-ISO) (Re7)	52
B.3 ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΑΙ ΑΝΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΚΡΥΣΤΑΛΛΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΜΕ ΚΡΥΣΤΑΛΛΟΓΡΑΦΙΑ ΑΚΤΙΝΩΝ Χ	53
B.4 ΑΝΑΛΥΣΗ ΦΑΣΜΑΤΩΝ ΦΘΟΡΙΣΜΟΥ	57
B.5 ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ ΤΕΧΝΗΤΙΟΥ-99m ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ IN VITRO	57
B.5.1. Σύνθεση του πρόδρομου συμπλόκου τριυδατοτρικαρβονυλο-τεχνητίου-99m(I), <i>fac</i> -[^{99m} Tc(H ₂ O) ₃ (CO) ₃] ⁺	58
B.5.2 Σύνθεση των επισημασμένων μικτών '2+1' επισημασμένων συμπλόκων με τεχνητίο-99m	59
B.5.2.1 Σύνθεση επισημασμένου συμπλόκου με Sqn	59

B.5.2.1.1	Σύνθεση του δις-(8-μερκαπτοκινολινοτρικαρβονυλο-τεχνητίου-99m), $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Sqh})]_2$ ($^{99\text{m}}\text{Tc1}$)	59
B.5.2.2	Σύνθεση επισημασμένων μικτών συμπλόκων με τα ριφαινυλοφωσφίνη (PPh_3)	60
B.5.2.2.1	Σύνθεση του fac-(8-μερκαπτοκινολινοτριφαινυλοφωσφινωτρι-καρβονυλο-τεχνητίου-99m), fac- $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Sqh})(\text{PPh}_3)]$ ($^{99\text{m}}\text{Tc3}$)	60
B.5.2.2.2	Σύνθεση του fac-(2-μερκαπτοπυριδινοτριφαινυλοφωσφινωτρι-καρβονυλο-τεχνητίου-99m), fac- $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Sprg})(\text{PPh}_3)]$ ($^{99\text{m}}\text{Tc4}$)	60
B.6.2.2.3	Σύνθεση του fac-(8-μερκαπτοκινολινο-δις(τριφαινυλοφωσφίνο)-δικαρβονυλο-τεχνητίου-99m), fac- $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_2(\text{Sqh})(\text{PPh}_3)_2$ ($^{99\text{m}}\text{Tc5}$)	61
B.5.2.3	Σύνθεση επισημασμένων μικτών συμπλόκων με βενζυλοϊσονιτρίλιο	62
B.5.2.3.1	Σύνθεση του fac-(8-μερκαπτοκινολινοβενζυλοϊσονιτριλοτρι-καρβονυλο-τεχνητίου-99m), $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Sqh})(\text{B-ISO})$ ($^{99\text{m}}\text{Tc7}$)	62
B.5.3	Πειράματα σταθερότητας των επισημασμένων συμπλόκων in vitro	63

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Γ.1	ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ ΡΗΝΙΟΥ	64
Γ.1.1	Σύνθεση των συμπλόκων του ρηνίου	64
Γ.1.1.1	Σύνθεση των συμπλόκων Re1 και Re2	64
Γ.1.1.2	Σύνθεση και μελέτη αντίδρασης των μικτών συμπλόκων του ρηνίου του τύπου $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NS})(\text{P})]$ (Re3 , Re4) και $[\text{Re}(\text{CO})_2(\text{NS})(\text{P})_2]$ (Re5 , Re6)	65

Γ.1.2 Φασματοσκοπική ανάλυση υπερύθρου (IR)	69
Γ.1.3 Φασματοσκοπική ανάλυση πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (Nuclear Magnetic Resonance, NMR)	70
Γ.1.4 Κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ συμπλόκων	73
Γ.1.5 Φασματοσκοπική ανάλυση φθορισμού	80
Γ.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ ΤΕΧΝΗΤΙΟΥ-99m – ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ IN VITRO	81
Γ.2.1 Σύνθεση και ταυτοποίηση του πρόδρομου συμπλόκου $fac-[^{99m}Tc(H_2O)_3(CO)_3]^+$	81
Γ.2.2 RP-HPLC	81
Γ.2.3 Σύνθεση και ταυτοποίηση των επισημασμένων μικτών '2+1' Συμπλόκων	82
Γ.2.4 Έλεγχος σταθερότητας in vitro	84
Δ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	86
Ε. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	89
ΣΤ. ABSTRACT	91
Ζ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	93
Η. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	102

A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A.1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗ

A.1.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ-ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ⁽¹⁾

Η Ραδιοφαρμακευτική αποτελεί κλάδο της φαρμακευτικής επιστήμης και έχει ως αντικείμενο τη σύνθεση, τη φυσικοχημική καθώς και βιολογική μελέτη φαρμακευτικών ενώσεων των ραδιονουκλιδίων. Οι ενώσεις αυτές ονομάζονται *Ραδιοφάρμακα (Radiopharmaceuticals ή Radioactive Drugs)* και προορίζονται για κλινική εφαρμογή. Είναι συνήθως μικρά ανόργανα ή οργανικά μόρια, μπορεί όμως να είναι και μακρομόρια, όπως μονοκλωνικά αντισώματα ή θραύσματα αντισωμάτων. Τα ραδιοφάρμακα χρησιμοποιούνται κυρίως ως μέσα διάγνωσης αλλά και θεραπείας, σε μικρότερο ποσοστό, παθήσεων στην Πυρηνική Ιατρική.

Εξαιτίας λοιπόν της χρήσης τους κατά κύριο λόγο ως διαγνωστικά μέσα και όχι για φαρμακολογική δράση δεν είναι δυνατό να ισχύουν οι ίδιοι κανόνες που διέπουν τα συμβατικά φάρμακα. Ορισμένοι όροι όμως, όπως αυτοί που αφορούν την «ορθή διαδικασία παραγωγής φαρμάκων» (Good Manufacturing Practice, GMP), η στείριότητα, η απουσία πυρετογόνων, η χημική σταθερότητα, οι αντιδράσεις ευαισθησίας κτλ. ισχύουν και στις δυο περιπτώσεις.

Μια κύρια διαφορά ανάμεσα στα ραδιοφάρμακα και στα συμβατικά φάρμακα είναι η έννοια της «*θεραπευτικής δόσης*». Όσον αφορά τα ραδιοφάρμακα, η έννοια αυτή αναφέρεται στο ποσοστό της χορηγούμενης ακτινοβολίας και όχι στη φαρμακολογικά δραστική ουσία, η οποία περιέχεται σε πολύ μικρή ποσότητα, της τάξεως μερικών mg ή ακόμα και μg. Κατά την εξέταση γίνεται μια εφάπαξ χορήγηση με τη μικρότερη δυνατή ποσότητα ραδιενέργειας, ώστε να έχουμε και την ελάχιστη δυνατή επιβάρυνση του οργανισμού. Χορήγηση μπορεί να επαναληφθεί μετά από σχετική εντολή του ειδικού πυρηνικού ιατρού.

Οι ραδιοφαρμακευτικές ενώσεις μετά τη χορήγησή τους στον ανθρώπινο οργανισμό παρουσιάζουν βιολογική εξειδίκευση για ένα συγκεκριμένο όργανο-στόχο ή σύστημα, στο οποίο παραμένουν για κάποιο χρονικό διάστημα. Αυτό εξαρτάται από τις βιολογικές και φυσικοχημικές ιδιότητες του φαρμάκου. Έτσι μεταφέρεται μια δόση ακτινοβολίας στο επιθυμητό στόχο, η οποία ή δρα θεραπευτικά ή ανιχνεύεται από εξωτερικές ανιχνευτικές διατάξεις (γ -camera). Η πρόσληψή τους πραγματοποιείται σε μεγαλύτερο βαθμό από όργανα με υψηλή αιμάτωση όπως καρδιά, νεφροί, ήπαρ, πνεύμονες ενώ η απέκκρισή τους γίνεται κυρίως από τους νεφρούς (υδρόφιλες ενώσεις) ή το ηπατοχολικό σύστημα (λιπόφιλες ενώσεις).

A.1.2 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Ανάλογα με τη χρήση τους τα ραδιοφάρμακα χωρίζονται σε δυο κατηγορίες α) *Διαγνωστικά* και β) *Θεραπευτικά*.^{(2),(3)}

A) Διαγνωστικά Ραδιοφάρμακα: Κύρια προϋπόθεση ενός διαγνωστικού ραδιοφαρμάκου αποτελεί η εκπομπή ακτινοβολίας γ του αντίστοιχου ραδιοϊσοτόπου, χωρίς την παράλληλη εκπομπή α ή β σωματιδιακής ακτινοβολίας. Η γ ακτινοβολία σε αυτή την περίπτωση έχει εύρος από 35 έως 200 keV, η βέλτιστη τιμή όμως αυτής βρίσκεται στα 80-100 keV. Ενέργεια μικρότερη των 35 keV δεν είναι επαρκής λόγω της απορρόφησής της από τους ιστούς του σώματος, ενώ ενέργεια μεγαλύτερη των 200 keV είναι ακατάλληλη λόγω της υψηλής ακτινοβόλησης του ασθενούς αλλά και της χαμηλής ανάλυσης της λαμβανόμενης εικόνας. Χορηγούνται σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις στον οργανισμό (10^{-6} - 10^{-8} M) στον οργανισμό και δεν έχουν κάποιο φαρμακολογικό αποτέλεσμα. Η ανιχνευτική διάταξη που χρησιμοποιείται για την απεικόνιση είναι η Υπολογιστική Τομογραφία Μονοφωτονικής Εκπομπής ή SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography).

Υπάρχει και μια δεύτερη κατηγορία διαγνωστικών ραδιοφαρμάκων, των οποίων τα ραδιονουκλίδια εκπέμπουν ακτινοβολία β^+ (ποζιτρόνια). Η ανιχνευτική διάταξη εδώ είναι η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίου ή PET (Positron Emission Tomography).

Οι ανιχνευτικές διατάξεις PET και SPECT έχουν ως αρχή λειτουργίας την Τομογραφία Εκπομπής, με άλλα λόγια την "τομή" του εξεταζόμενου οργάνου σε ξεχωριστές επίπεδες επιφάνειες με τη βοήθεια υπολογιστή. Διασφαλίζεται με αυτό τον τρόπο η ακρίβεια της μέτρησης, εφόσον αφαιρούνται οι επιδράσεις της ραδιενέργειας με γειτονικούς ιστούς.

Στόχος μιας διαγνωστικής εξέτασης είναι η απεικόνιση μορφολογικών χαρακτηριστικών οργάνων και ιστών για την αξιολόγηση της λειτουργίας τους μέσω της κατακράτησης του ραδιοφαρμάκου.

Β)Θεραπευτικά Ραδιοφάρμακα: Τα θεραπευτικά ραδιοφάρμακα χρησιμοποιούνται κυρίως στην ογκολογία. Η θεραπεία γίνεται με εκλεκτική μεταφορά δόσεων ακτινοβολίας στα καρκινικά κύτταρα-στόχους με συνέπεια τη συρρίκνωση ή και καταστροφή του όγκου σε συνδυασμό με τη μικρότερη δυνατή επιβάρυνση των γειτονικών ιστών από την ακτινοβολία. Στόχος του σχεδιασμού θεραπευτικών ραδιοφαρμάκων είναι η υψηλή εκλεκτικότητα από τα καρκινικά κύτταρα αλλά και η υψηλή αιματική του κάθαρση, ούτως ώστε να ασκείται εκλεκτικά η αντικαρκινική του δράση. ⁽²⁾

Τα ραδιονουκλίδια που χρησιμοποιούνται σε αυτή την κατηγορία των ραδιοφαρμάκων πρέπει να διασπώνται σύμφωνα με έναν από τους παρακάτω τρεις τρόπους: α) με εκπομπή σωματιδίων α , β) με εκπομπή σωματιδίων β και γ) με εκπομπή ηλεκτρονίων Auger. Κάθε τύπος των παραπάνω σωματιδίων έχει διαφορετικά επίπεδα Γραμμικής Ενέργειας Μεταφοράς (LET: Linear Energy Transfer). Τα σωματίδια α έχουν την υψηλότερη LET, ενώ η διεισδυτική τους ικανότητα κυμαίνεται μεταξύ 40-90 μm , γεγονός που επιτρέπει την ακτινοβολήση μόνο των καρκινικών κυττάρων στόχων. Τα ηλεκτρόνια Auger έχουν διεισδυτική ικανότητα της τάξεως των 10 nm, γεγονός που σημαίνει ότι το ραδιοφάρμακο πρέπει να εισέλθει στο εσωτερικό του κυττάρου ώστε να υπάρξει θεραπευτικό αποτέλεσμα. Τέλος, τα σωματίδια β διαθέτουν τη μεγαλύτερη διεισδυτική ικανότητα της τάξεως μερικών mm αλλά και τη χαμηλότερη LET. Η επιλογή του ραδιονουκλιδίου εξαρτάται από το είδος και το μέγεθος του όγκου. ⁽⁴⁾

Πίνακας Α.1: Παραδείγματα διαγνωστικών και θεραπευτικών ραδιονουκλιδίων ^{(1),(2)}

Ραδιονουκλίδια	Χρόνος ημιζωής($t_{1/2}$)	Τρόπος Διάσπασης
<i>Διαγνωστικά</i>		
⁶⁷ Ga	77.9h	EC*
¹²³ I	13.3h	EC
^{99m} Tc	6h	IT*
⁸² Rb	1.2min	
¹⁸ F	109.7min	β^+ , EC
¹¹ C	20.3min	β^+
<i>Θεραπευτικά</i>		
⁹⁰ Y	64.1h	β^-
¹⁵³ Sm	46.7h	β^-
¹⁸⁶ Re	90.6h	β^- , EC
¹⁸⁸ Re	17h	β^-

*EC: Σύλληψη ηλεκτρονίου, IT: Ισομερής μετάπτωση

A.2 ΣΥΝΤΟΜΗ ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ^{(1),(5)}

Η ιστορία της Ραδιοφαρμακευτικής επιστήμης είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την ανάπτυξη και εξέλιξη της Πυρηνικής Ιατρικής. Στην ιστορία αυτή εμπλέκονται ονόματα χαρισματικών επιστημόνων του παρελθόντος των οποίων η συνεισφορά προέρχεται από διαφορετικά επιστημονικά πεδία, όπως αυτά της Φυσικής, Χημείας, Μηχανικής και Ιατρικής. Αυτή ακριβώς η διεπιστημονική φύση της Πυρηνικής Ιατρικής καθιστά δύσκολο τον καθορισμό των "γενεθλίων" της. Σήμερα, η Ραδιοφαρμακευτική αποτελεί ξεχωριστό κλάδο της Φαρμακευτικής επιστήμης, ο

οποίος εξελίσσεται δυναμικά συνδυάζοντας τις γνώσεις της Φαρμακοχημείας με τη Ραδιοχημεία.

Η απαρχή της Πυρηνικής Ιατρικής τοποθετείται στο 1934, όταν το ζεύγος Frederic Joliot-Curie και Irene Joliot-Curie δημοσίευσε στο περιοδικό *Nature* ένα άρθρο στο οποίο αναφέρεται η απομόνωση ραδιενεργών Αζώτου-13 και Φωσφόρου-30 μετά από βομβαρδισμό βορίου και αργιλίου αντίστοιχα με σωματίδια. Το έργο τους βασίστηκε σε προηγούμενες ανακαλύψεις των Wilhelm Conrad Roentgen (ακτίνες Χ), Henri Becquerel (ραδιενεργά άλατα Ουρανίου) και Marie Curie (Θόριο, Πολώνιο δημιουργία του όρου "ραδιενέργεια"). Τέλος, σημαντική ήταν και η συμβολή του Taro Takemi με τη μελέτη της εφαρμογής της Πυρηνικής Φυσικής στην Ιατρική.

Ο σημαντικότερος ίσως σταθμός στην ιστορία της Πυρηνικής Ιατρικής θεωρείται το 1946, όταν ασθενής με μεταστατικό καρκίνο του θυρεοειδούς θεραπεύτηκε με τη χρήση Ιωδίου-131. Το γεγονός αυτό δημοσιεύτηκε σε άρθρο στο περιοδικό *Journal of the American Medical Association* από τον Sam Seidlin. Αργότερα το Ιώδιο-131 χρησιμοποιήθηκε και μελέτη λειτουργίας καθώς και τη διάγνωση παθήσεων του θυρεοειδούς.

Η ευρεία διάδοση και χρήση της Πυρηνικής Ιατρικής ξεκίνησε από τη δεκαετία του 1950, οπότε και παρασκευάστηκε με την πάροδο του χρόνου πλήθος τεχνητών ραδιονουκλιδίων αλλά και ανιχνευτικές διατάξεις που βοήθησαν στη διάγνωση διαφόρων νόσων. Στις αρχές της ίδιας δεκαετίας όμως τοποθετείται και η αρχή της Ραδιοφαρμακευτικής ως ξεχωριστής επιστήμης.

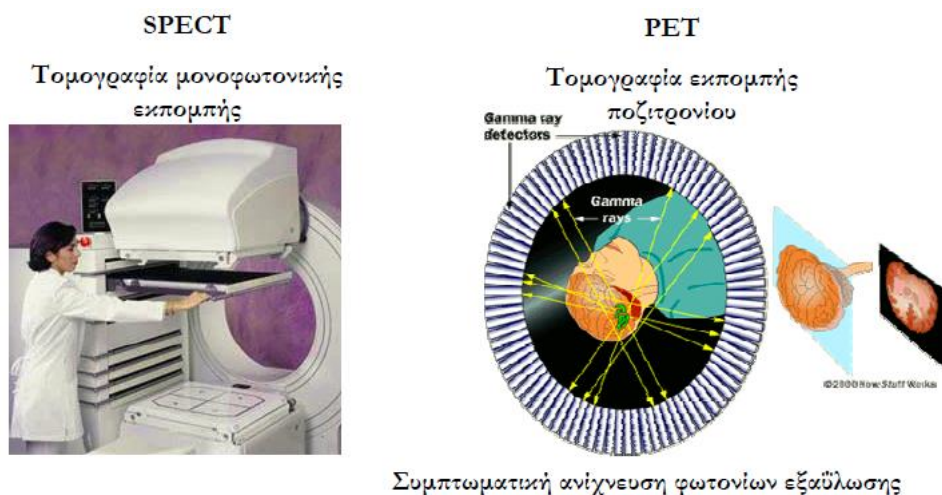
Στις δεκαετίες που ακολούθησαν με την ανακάλυψη και λειτουργία πυρηνικών αντιδραστήρων και γεννητριών ένας σημαντικός αριθμός ραδιοϊσοτόπων ήταν διαθέσιμος στο ιατροφαρμακευτικό οπλοστάσιο. Μετά την εφαρμογή απλών ραδιενεργών ενώσεων, όπως το $^{131}\text{I}\text{Na}$, άρχισαν να χρησιμοποιούνται οργανικές ραδιενεργές ενώσεις, όπως η επισημασμένη με ραδιενεργό ιώδιο ανθρώπινη λευκωματίνη και η ραδιενεργός βιταμίνη B_{12} . Το σημαντικότερο όμως νουκλίδιο που αναπτύχθηκε είναι το **Τεχνητίο-99m**, το οποίο αρχικά ανακαλύφθηκε το 1937 από τους C. Perrier και E. Segre ως ένα τεχνητό ραδιοστοιχείο και έμεινε ουσιαστικά ανεκμετάλλευτο για μια εικοσαετία. Το 1960, η ανακάλυψη γεννήτριας παρασκευής του το έκανε πιο προσιτό για ιατρική χρήση, ώστε να φτάσει σήμερα να καθιερωθεί ως το πλέον χρησιμοποιούμενο ραδιονουκλίδιο.

Τη δεκαετία του 1980, η Ραδιοφαρμακευτική είχε προσανατολιστεί στο σχεδιασμό φαρμακευτικών μορίων για τη διάγνωση καρδιοπαθειών αλλά και μορφών καρκίνου. Την ίδια δεκαετία αναπτύχθηκαν παράγωγα, περιλαμβανομένων των μονοκλωνικών αντισωμάτων και της FDG, τα οποία μεταφέρουν ραδιονουκλίδια στοχευμένα σε καρκινικά κύτταρα. Σε μικρές δόσεις χρησιμοποιούνται για την ταυτοποίηση και την τοποθεσία του καρκινικού όγκου,

ενώ σε μεγαλύτερες δόσεις επισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα χρησιμοποιούνται σήμερα για να ακτινοβοληθεί ο όγκος.

Όσον αφορά τις ανιχνευτικές διατάξεις, η ανακάλυψή τους ξεκίνησε σχεδόν ταυτόχρονα με την ανακάλυψη των ακτινοβολιών. Ήδη από το 1895 χρησιμοποιήθηκε ο θάλαμος Wilson, ενώ αργότερα, το 1929, αρχίζει να χρησιμοποιείται ο μετρητής Geiger. Για την ικανοποιητική ανίχνευση γ ακτινοβολίας έπρεπε να βρεθούν διατάξεις με μεγαλύτερη ευαισθησία. Το 1947 ανακαλύφθηκε από τον Kallmann ο ανιχνευτής σπινθηρισμών με κρυστάλλους ναφθαλενίου. Αργότερα, το 1951, στον πρώτο γραμμικό σπινθηρογράφο ο Benedict Cassen χρησιμοποίησε βελτιωμένο σύστημα με τη χρήση κρυστάλλων ασβεστίου-βολφραμίου και το 1958 ο Hal O. Anger εφηύρε το στατικό σπινθηρογράφο, τύπου γ -camera (Anger camera). Η εφαρμογή του στην Πυρηνική Ιατρική επέτρεψε τη λήψη σπινθηρογραφημάτων μεγάλης ακρίβειας και ευκρίνειας.

Μεταγενέστερες ανακαλύψεις σε αυτό το πεδίο περιλαμβάνουν την Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίου (PET), μέσα από την οποία μετεξελίχθηκε αργότερα η Υπολογιστική Τομογραφία Μονοφωτονικής Εκπομπής (SPECT) από τον David Kuhl και Roy Edwards στις αρχές της δεκαετίας του 1950. Η εργασία τους οδήγησε στο σχεδιασμό και κατασκευή τομογραφικών διατάξεων στο Πανεπιστήμιο της Πενσυλβάνια. Αργότερα οι διατάξεις αυτές εξελίχθηκαν στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου της Ουάσινγκτον. Αυτές οι καινοτομίες οδήγησαν στην απεικόνιση με SPECT και CT από τον Bruce Hasegawa από το Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνια, Σαν Φρανσίσκο, και το πρωτότυπο PET/CT από τον T. W. Townsend από το Πανεπιστήμιο του Pittsburg το 1998.



Εικόνα Α.1: Ανιχνευτικές διατάξεις PET και SPECT ⁽⁶⁾

Εν κατακλείδι, η εξέλιξη της Ραδιοφαρμακευτικής μέσα από την Πυρηνική Ιατρική αλλά και ξεχωριστά ως αυτόνομη επιστήμη υπήρξε ραγδαία από τα μέσα του προηγούμενου αιώνα και μετά. Το αντικείμενο της Ραδιοφαρμακευτικής συνδυάζει γνώσεις από άλλα επιστημονικά πεδία και ο συδυασμός των γνώσεων αυτών είναι απαραίτητος για τη συνέχιση της εξέλιξης και ανάπτυξης περισσότερο εξειδικευμένων ραδιοφαρμάκων.



Εικόνα Α.2: Η εξέλιξη της Πυρηνικής Ιατρικής: ⁽⁵⁾

1951: Ο Benedict Cassen παρουσιάζει το πρώτο γραμμικό σπινθηρογράφο.

1968: Image Display and Analysis minicomputer system.

2000: Ομάδα πυρηνικών ιατρών αξιολογεί το σπινθηρογράφημα ασθενούς.

A.3 ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ ΤΟΥ ΤΕΧΝΗΤΙΟΥ ΣΤΙΣ ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΗΣ

Η ελληνική και η ευρωπαϊκή φαρμακοποιία περιέχουν μια γενική μονογραφία με τίτλο «Ραδιοφαρμακευτικά σκευάσματα» καθώς και ειδικές μονογραφίες για το κάθε ραδιοφάρμακο ξεχωριστά. Η γενική μονογραφία περιγράφει τις γενικές αρχές και μεθόδους χαρακτηρισμού και ποιοτικού ελέγχου των ραδιοφαρμάκων που περιέχονται στις ειδικές μονογραφίες.

Στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία 5.0 περιέχονται 56 ειδικές μονογραφίες ραδιοφαρμάκων από τις οποίες 18 είναι του τεχνητίου.

Οι μονογραφίες του τεχνητίου είναι οι παρακάτω:

- Radiopharmaceuticals (γενική μονογραφία)
- Sodium pertechnetate (^{99m}Tc) injection (fission)
- Sodium pertechnetate (^{99m}Tc) injection (non-fission)
- Technetium (^{99m}Tc) colloidal rhenium sulphide injection
- Technetium (^{99m}Tc) colloidal sulphur injection
- Technetium (^{99m}Tc) colloidal tin injection
- Technetium (^{99m}Tc) etifenin injection
- Technetium (^{99m}Tc) exametazime injection
- Technetium (^{99m}Tc) gluconate injection
- Technetium (^{99m}Tc) human albumin injection
- Technetium (^{99m}Tc) macrosalb injection
- Technetium (^{99m}Tc) medronate injection
- Technetium (^{99m}Tc) mertiatide injection
- Technetium (^{99m}Tc) microspheres injection
- Technetium (^{99m}Tc) pentetate injection
- Technetium (^{99m}Tc) sestamibi injection
- Technetium (^{99m}Tc) succimer injection
- Technetium (^{99m}Tc) tin pyrophosphate injection

Το υπερτεχνητικό νάτριο $^{99m}\text{TcO}_4^-$ αποτελεί την μορφή με την οποία παραλαμβάνεται το τεχνητίο από την γεννήτρια $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ και ανάλογα με την μέθοδο παρασκευής του μητρικού μολυβδαινίου-99, είτε από σχάση ουρανίου είτε από νετρονική ενεργοποίηση μολυβδαινίου-98 σε πυρηνικό αντιδραστήρα, προκύπτει διαφορετικής ποιότητας, ως προς τις ραδιονουκλιδικές προσμίξεις, θυγατρικό ραδιονουκλίδιο τεχνητίο-99m. Γι' αυτό οι ποιοτικές προδιαγραφές του καθενός περιγράφονται ξεχωριστά σε δύο διαφορετικές μονογραφίες (σχάσης και μη-σχάσης). Το υπερτεχνητικό χρησιμοποιείται ως ραδιοφάρμακο για την σπινθηρογράφιση θυρεοειδούς, σιελογόνων αδένων, του γαστρικού βλεννογόνου, των δακρυϊκών πόρων κ.α. καθώς και αποτελεί την πρώτη ύλη για την παρασκευή των υπόλοιπων ραδιοφαρμάκων του τεχνητίου.

Τα κολλοειδή του τεχνητίου περιγράφονται σε τρεις διαφορετικές μονογραφίες, ανάλογα με το είδος του σχηματιζόμενου κολλοειδούς (ρηνίου-θείου, θείου, κασσιτέρου) και χρησιμοποιούνται για την σπινθηρογράφιση ήπατος, σπληνός, και μυελού των οστών.

Τα επισημασμένα με τεχνητίο παράγωγα του ιμινοδιοξικού οξέος (etifenin) χρησιμοποιούνται για την σπινθηρογραφική απεικόνιση του ηπατοχολικού συστήματος. Είναι λιπόφιλες, ανιονικές ενώσεις οι οποίες προσλαμβάνονται από τα ηπατοκύτταρα μέσω του μηχανισμού μεταφοράς της χολερυθρίνης.

Το τεχνητίο εξαμεταζίμη αποτελεί μια λιπόφιλη, ουδέτερη ένωση του οξοτεχνητίου (V) η οποία διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και χρησιμοποιείται για την απεικόνιση της τοπικής αιματικής ροής του εγκεφάλου.

Τα ραδιοφάρμακα για την απεικόνιση των νεφρών είναι υδρόφιλες ανιονικές ενώσεις: α) το γλυκονικό τεχνητίο που χρησιμοποιείται για την λειτουργική και ανατομική απεικόνιση των νεφρών, β) το ^{99m}Tc -μερκαπτοακετυλοτριγλυκίνη που χρησιμοποιείται για την λειτουργική σπινθηρογράφιση των νεφρών και απεκκρίνεται μέσω των νεφρικών σωληναρίων, γ) το ^{99m}Tc -DTPA που χρησιμοποιείται για την λειτουργική σπινθηρογράφιση των νεφρών και απεκκρίνεται μέσω σπειραματικής διήθησης, δ) το $^{99m}\text{Tc(III)}$ -DMSA (succimer) που χρησιμοποιείται για την στατική και μορφολογική σπινθηρογράφιση των νεφρών όταν παρασκευάζεται σε όξινο pH. Το ίδιο σκεύασμα όταν παρασκευάζεται σε ασθενώς αλκαλικό pH σχηματίζει διαφορετικής δομής ένωση το $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA και χρησιμοποιείται για την διάγνωση του καρκινώματος του θυρεοειδούς.

Το ραδιοφάρμακο ^{99m}Tc -αλβουμίνη χρησιμοποιείται για την σπινθηρογράφιση της καρδιακής αιματικής δεξαμενής, για κοιλιογραφία και για την απεικόνιση της τοπικής αιματικής ροής.

Τα ραδιοφάρμακα ^{99m}Tc -μεγαλοσυσσωματώματα αλβουμίνης (macrosalb) και μικροσφαιρίδια αλβουμίνης (microspheres) με μέγεθος 10-90 μm και 10-50 μm αντίστοιχα χρησιμοποιούνται για την απεικόνιση της αιμάτωσης του πνεύμονα.

Τα διφωσφονικά παράγωγα του τεχνητίου (^{99m}Tc -medronate) και το ^{99m}Tc -πυροφωσφορικό χρησιμοποιούνται για την σπινθηρογράφιση των οστών και συγκεκριμένα για την διάγνωση οστικών τραυμάτων και οστικών μεταστάσεων. Επιπλέον, το σκεύασμα του πυροφωσφορικού χρησιμοποιείται και για την επισήμανση των ερυθρών αιμοσφαιρίων για την διάγνωση παθήσεων του αίματος.

Το ^{99m}Tc -sestamibi είναι ένα από τα πιο χρησιμοποιούμενα ραδιοφάρμακα για την απεικόνιση της καρδιακής λειτουργίας. Δίνει πληροφορίες σχετικά με την αιμάτωση της στεφανιαίας αρτηρίας και χρησιμοποιείται για την εκτίμηση καρδιακών παθήσεων.

A.4 ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ ΤΟΥ ΤΕΧΝΗΤΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΡΗΝΙΟΥ

A.4.1 ΤΕΧΝΗΤΙΟ

Το πλέον χρησιμοποιούμενο ισότοπο στην Πυρηνική Ιατρική είναι το τεχνητίο. Πιο συγκεκριμένα, δύο ισότοπά του χρησιμοποιούνται ευρέως: α) το ^{99m}Tc (τεχνητίο-ιχνηθέτης) και β) το ^{99}Tc (τεχνητίο-φορέας).

A) ^{99m}Tc μετασταθερό ή τεχνητίο-ιχνηθέτης: Αποτελεί ένα από τα σπουδαιότερα ραδιονουκλίδια στην Πυρηνική Ιατρική λόγω της ακτινοβολίας γ που εκπέμπει και επομένως της χρήσης του ως ιχνηθέτης σε διαγνωστικές εξετάσεις (SPECT). Χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σε άνθρωπο το 1961 για την απεικόνιση του θυροειδούς. Έχει χρόνο ημιζωής $t_{1/2} = 6.03\text{h}$, που κρίνεται επαρκής για τη σύνθεση των ραδιοφαρμάκων του και την ακολουθούμενη εξέταση, ενώ παράλληλα η έλλειψη ακτινοβολίας β^- το καθιστά ασφαλές ώστε να χορηγείται σε μεγαλύτερες ποσότητες.

Το ^{99m}Tc προκύπτει από τη διάσπαση του μητρικού ραδιονουκλιδίου ^{99}Mo ($t_{1/2}=66\text{h}$). Το τελευταίο παράγεται σε πυρηνικό αντιδραστήρα ή κύκλοτρο. ⁽¹⁾

Παραλαβή ^{99m}Tc : Ο διαχωρισμός του θυγατρικού ^{99m}Tc από το μητρικό του ισότοπο ^{99}Mo βασίζεται στις διαφορές της σταθεράς διάσπασης των δύο ισότοπων ($\lambda_{\text{Mo}} < \lambda_{\text{Tc}}$), στις διαφορετικές φυσικοχημικές τους ιδιότητες καθώς και στην διαφορετική οξειδωτική τους κατάσταση. Στις παραπάνω αρχές βασίστηκε η δημιουργία των γεννητριών $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, που αποτελούν τον πλέον εύχρηστο και συνηθισμένο τρόπο παραλαβής τεχνητίου. ⁽¹⁾

B) Τεχνητίο-φορέας (carrier technetium, ^{99}Tc): ⁽¹⁾ Το ^{99m}Tc που παράγεται από τη γεννήτρια δεν είναι ποτέ *ελεύθερο φορέα*. Ένα μέρος του μολυβδαινίου (13%) διασπάται στο μακρόβιο ισότοπο ^{99}Tc ($t_{1/2}=2.1 \cdot 10^5\text{y}$). Μεταπίπτει στο σταθερό στοιχείο ^{99}Ru με εκπομπή μόνο ακτινοβολίας β^- . Λόγω της αλληλεπίδρασης των εκπεμπόμενων ηλεκτρονίων με τους πυρήνες του μετάλλου δημιουργείται συγχρόνως και ακτινοβολία Χ πέδησης (Bremsstrahlung), η οποία δεν είναι σημαντική όταν η ποσότητα του νουκλιδίου είναι μικρή. Ο πολύ μεγάλος χρόνος

ημιζωής του το καθιστά ψευδοσταθερό ισότοπο. Χρησιμοποιείται κυρίως για το χαρακτηρισμό ενώσεων του τεχνητίου.

A.4.1.1 Οξειδωτικές βαθμίδες του τεχνητίου

Το τεχνητίο ανήκει στην VIIB ομάδα και η ηλεκτρονιακή του διαμόρφωση είναι $[Kr]4d^65s^1$, αποδεικνύοντας έτσι την ύπαρξη πολλών οξειδωτικών βαθμίδων. Τα ηλεκτρόνια της εξωτερικής στιβάδας χάνονται εύκολα, σχηματίζοντας έτσι υπερτεχνητικά ιόντα στην οξειδωτική βαθμίδα VII. Τα τελευταία δε μπορούν να συναρμοστούν με οργανικά μόρια, οπότε και ανάγονται σε χαμηλότερες οξειδωτικές βαθμίδες.

Στις ενώσεις του τεχνητίου βρίσκεται στις οξειδωτικές βαθμίδες από VII έως -I. Στις βαθμίδες αυτές το μέταλλο παρουσιάζει αριθμούς συναρμογής από 4 έως 9. Στις υψηλότερες οξειδωτικές βαθμίδες VII, VI και V ο πυρήνας του συμπλόκου είναι συνδεδεμένος με άτομα δότες ηλεκτρονίων, όπως άζωτο, οξυγόνο, θείο αλλά και περιφερειακοί συναρμοτές είναι συνδεδεμένοι με τον πυρήνα μέσω ατόμων δοτών. Τα άτομα αυτά εξουδετερώνουν την έλλειψη ηλεκτρονιακής πυκνότητας που υφίσταται το μέταλλο. Αντίθετα σε χαμηλότερες οξειδωτικές βαθμίδες, όπου η ηλεκτρονιακή πυκνότητα του μετάλλου είναι αυξημένη, είναι απαραίτητη η παρουσία συναρμοτών που μπορούν να συμπεριφερθούν ως δέκτες του ηλεκτρονιακού νέφους μέσω του φαινομένου της π-επαναφοράς (π-backbonding). Είναι συνήθως 'μαλακές' βάσεις (HSAB theory). Τέτοιοι υποκαταστάτες μεταξύ άλλων είναι το μονοξείδιο του άνθρακα, οι φωσφίνες και τα ισονιτρίλια, που μελετώνται εκτενώς ως προς τη συναρμογή τους με το ρήνιο και το τεχνητίο στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία.

Ακολουθεί ένας πίνακας με τις οξειδωτικές βαθμίδες του τεχνητίου και τους αντίστοιχους πυρήνες των συμπλόκων του, καθώς και περιγραφή των οξειδωτικών καταστάσεων V, III και I.

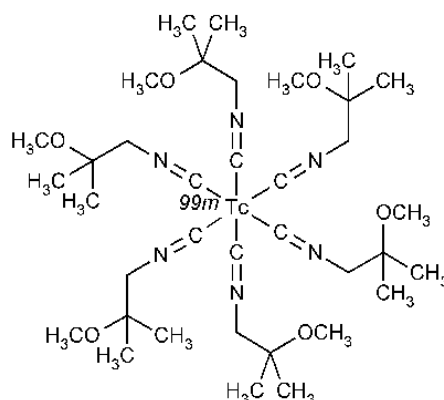
Πίνακας Α. 2: Οξειδωτικές βαθμίδες του τεχνητίου και αντίστοιχοι πυρήνες συμπλόκων

Οξειδωτική βαθμίδα	Πυρήνας συμπλόκων
VII (d ⁰)	TcO ₄ ⁻
VI (d ¹)	TcN ³⁺
V (d ²)	TcO ³⁺ , trans-TcO ²⁺ , Tc ₂ O ₃ ⁴⁺ , TcN ²⁺
IV (d ³)	Tc ⁴⁺ , TcO(OH) ⁺ , Tc(OH) ₂ ²⁺
III (d ⁴)	Tc ³⁺
II (d ⁵)	Tc ⁴⁺
I (d ⁶)	Tc ⁺ , Tc(CO) ₃ ⁺
0 (d ⁷)	Tc, Tc ₂
-I (d ⁸)	Tc ⁻

Τεχνητίο I

Στην οξειδωτική κατάσταση +1 το τεχνητίο σχηματίζει οργανομεταλλικά σύμπλοκα. Τα σύμπλοκα αυτά είναι συνήθως low spin d⁶ ηλεκτρονιακής διαμόρφωσης καθώς και κινητικά αδρανή λόγω σταθεροποίησης με συναρμοτές που έχουν τη δυνατότητα π-επαναφοράς όπως ισониτρίλια, μονοξείδιο του άνθρακα και φωσφίνες.

Η χημεία του τεχνητίου I συγκέντρωσε το ενδιαφέρον των ερευνητών όταν συντέθηκαν τα πρώτα εξαϋποκατεστημένα σύμπλοκα με συναρμοτές ισониτρίλιων. Συγκεκριμένα, η σπουδαιότερη εφαρμογή της ερευνητικής αυτής προσπάθειας ήταν η ανάπτυξη του ^{99m}Tc-MIBI ή ^{99m}Tc-Sestamibi, όπου MIBI= εξακίς(2-μεθοξυ-ισοβουτυλο)-ισοκυανίδιο, γνωστό με την εμπορική ονομασία Cardiolite ^(12,13). Χρησιμεύει στην απεικόνιση του μυοκαρδίου. Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται η χημική του δομή.



Σχήμα Α.4: Δομή του ^{99m}Tc-Sestamibi

Το προαναφερθέν σύμπλοκο είναι κατιονικής φύσεως. Παρόλα αυτά, καθλώνεται επιτυχώς στο μυοκάρδιο μέσω της διαμεμβρανικής διάχυσής του παρά με τη συμμετοχή των αντλιών Na^+/K^+ , όπως ισχύει για το Θάλλιο 201. Παρουσιάζει επίσης μεγάλη χρησιμότητα στην διαγνωστική ογκολογία και πιο συγκεκριμένα στην αξιολόγηση του καρκίνου του μαστού (χρησιμοποιείται με την εμπορική ονομασία *Miraluma*)⁽¹⁴⁾, αν και ο μηχανισμός εντόπισής του στα καρκινικά κύτταρα δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Τέλος χρησιμοποιείται στην απεικόνιση του παραθυρεοειδούς, όπου και εντοπίζει πιθανό αδένωμα στον πρώιμο υπερπαραθυρεοειδισμό.

Στα μέσα της δεκαετίας του 1990 αναπτύχθηκε από τον Alberto και τους συνεργάτες του μια πολλά υποσχόμενη πρόδρομη ένωση του τεχνητίου I, το $[\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$, το οποίο χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη για την παρασκευή μιας πληθώρας οργανομεταλλικών ενώσεων. Η χημεία του παρόντος συμπλόκου θα αναπτυχθεί σε μεταγενέστερο κεφάλαιο, εφόσον είναι κύριο σύμπλοκο για τις συνθέσεις των ενώσεων που ακολουθούν.

A.4.2 ΡΗΝΙΟ

Το ρήνιο στη φύση απαντάται ως μίγμα δύο σταθερών ισοτόπων του, των ^{185}Re και ^{187}Re σε ποσοστό 37.4% και 62.6% αντίστοιχα. Λόγω των παρόμοιων χημικών ιδιοτήτων με το τεχνητίο (οφείλεται στη λανθανιδική συστολή)⁽¹⁵⁾ μπορεί να αντικαταστήσει το τελευταίο στα σύμπλοκά του (΄ψυχρό΄ ανάλογο), ώστε τα σύμπλοκα του ρηνίου να χαρακτηριστούν ως προς τη δομή τους με πολλούς τρόπους ανάλυσης (φασματοφωτομετρία UV-Vis, φθορισμού, κρυσταλλογραφία, HPLC και άλλες). Ο χαρακτηρισμός των συμπλόκων του τεχνητίου γίνεται μόνο με τεχνητίο-99 που εκπέμπει ακτινοβολία β και επομένως ο χειρισμός του γίνεται σε ειδικά αδειοδοτημένο εργαστήριο.

Τα ασταθή ισότοπα του ρηνίου ^{186}Re ($t_{1/2}=90.6\text{h}$, β^- 1.075 MeV, γ 137 keV) και ^{188}Re ($t_{1/2}=17\text{h}$, β^- 2.11 MeV, γ 155 keV) εκπέμπουν β ακτινοβολία κατάλληλης ενέργειας η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάπτυξη θεραπευτικών ραδιοφαρμάκων για την αντιμετώπιση του καρκίνου. Παράλληλα, η εκπομπή ικανοποιητικής γ ακτινοβολίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην απεικόνιση για την αξιολόγηση της θεραπείας (SPECT).

Το ρήνιο έχει βαθμίδες οξείδωσης από VII έως -I. Η πιο συνηθισμένη από αυτές είναι η VII, με το υπερρηνικό ιόν $[\text{ReO}_4^-]$ να είναι εξαιρετικά σταθερό, ώστε ακόμη και τα σύμπλοκα του ρηνίου να υδρολύονται τελικά προς αυτό.

A.5 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΩΝ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

A.5.1 ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΩΝ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ

Η εξέλιξη της μοριακής βιολογίας, της φαρμακολογίας και της φαρμακευτικής χημείας επιτρέπει τον προσανατολισμό της σύγχρονης έρευνας στον τομέα των ραδιοφαρμάκων προς το σχεδιασμό ραδιοφαρμακομορίων εξειδικευμένων ως προς έναν υποδοχέα-στόχο (παράγραφος A.3.2.2). Τα πρώτα ραδιοφάρμακα (1^η και 2^η γενιά) είχαν αναπτυχθεί εμπειρικά και σε κάποιες περιπτώσεις ακόμη και η μοριακή τους δομή είναι άγνωστη μέχρι σήμερα (οστεοκαθηλωτικά HEDP, HMDP). Αντίθετα, η ανάπτυξη των σύγχρονων ραδιοφαρμάκων βασίζεται στον ορθό σχεδιασμό του μορίου, το οποίο πρέπει να έχει τις κατάλληλες φυσικοχημικές και βιολογικές ιδιότητες, ώστε μετά την επισήμανση να κατευθύνεται σε όργανο-στόχο με σκοπό τον εντοπισμό αλλοιώσεων στη μορφολογία ή στη λειτουργία του οργάνου.

Γενικά ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη νέων ραδιοφαρμάκων περιλαμβάνει τα εξής στάδια ⁽¹⁶⁾:

A) *Μελέτη του οργάνου συστήματος που παρουσιάζει παθολογική βλάβη*: Μελετάται το ιατρικό πρόβλημα που παρουσιάζει το όργανο ή σύστημα. Αν δεν μπορεί να υπάρξει θεραπεία με τα υπάρχοντα ραδιοφάρμακα, τότε τίθεται σε εφαρμογή σχέδιο ανάπτυξης ραδιοεπισημασμένων ενώσεων κατάλληλης χημικής δομής, που μπορεί να αποτελέσουν πιθανά ραδιοφάρμακα.

B) *Επιλογή ραδιονουκλιδίου*: Ανάλογα με την περίπτωση, επιλέγεται το κατάλληλο ραδιονουκλίδιο για διάγνωση ή θεραπεία (παράγραφος A.1.2).

Γ) Σχεδιασμός του ραδιοφαρμάκου: Αφού επιλεγεί η μέθοδος απεικόνισης και το κατάλληλο ραδιονουκλίδιο για την παρασκευή του ραδιοφαρμάκου, τότε σχεδιάζεται η χημική δομή των επισημασμένων ενώσεων που πρόκειται να επισημανθούν.

Το ραδιοφάρμακο που προκύπτει μέσω των παραπάνω διαδικασιών πρέπει να πληρεί ορισμένες προϋποθέσεις, ώστε να κριθεί κατάλληλο για τον εντοπισμό και απεικόνιση υποδοχέων⁽¹⁷⁾. Αυτές είναι οι παρακάτω:

- 1) Υψηλή συγγένεια προς τον υποδοχέα
- 2) Χαμηλή μη ειδική δέσμευση
- 3) Μεγάλη in-vivo σταθερότητα
- 4) Υψηλή ειδική ραδιενέργεια (Ci/g) ώστε να εμφανίζει ευαισθησία σε χαμηλες συγκεντρώσεις υποδοχέων
- 5) Εκλεκτικότητα όσον αφορά στον υποδοχέα-στόχο έναντι άλλων υποδοχέων
- 6) Για απεικόνιση στο ΚΝΣ, το ραδιοφάρμακο πρέπει να έχει κατάλληλη λιποφιλικότητα (logP) ώστε να διαβαίνει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB, blood-brain barrier).
- 7) Χαμηλός ρυθμός μεταβολισμού και χαμηλή τοξικότητα, ώστε να είναι ασφαλές για να χορηγηθεί στον ανθρώπινο οργανισμό.

Τα αμέταλλα ραδιονουκλίδια, όπως τα ^{11}C , ^{123}I και ^{18}F έχουν τη δυνατότητα άμεσης ενσωμάτωσης στα βιομόρια ώστε να μη μεταβάλλεται η συγγένεια πρόσδεσης του επισημασμένου προϊόντος ως προς τον υποδοχέα. Αντίθετα, τα ραδιομέταλλα απαιτούν την ύπαρξη ενός (χηλικού) συστήματος συναρμογής και επομένως οι μέθοδοι επισήμανσης διαφοροποιούνται.

A.5.2 ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΩΝ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ ΡΑΔΙΟΜΕΤΑΛΛΩΝ

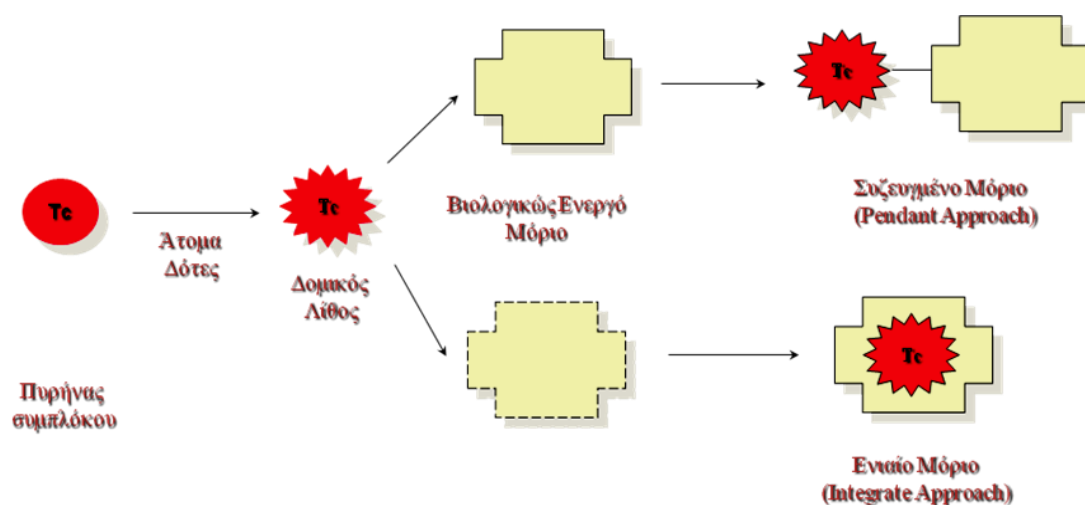
Όπως αναφέρθηκε στην προηγούμενη παράγραφο, τα μέταλλα συναρμίζονται με διαφορετικό τρόπο συγκριτικά με τα αμέταλλα. Η προσθήκη του χηλικού συστήματος μπορεί να προκαλέσει ελάττωση της χημικής συγγένειας της

φαρμακοφόρου ομάδος, καθώς και διαφορές στις φυσικοχημικές ιδιότητες του μορίου.

Για τον παραπάνω λόγο ο σχεδιασμός ενός ραδιοφαρμάκου ραδιομετάλλου γίνεται με ειδικό τρόπο. Έχουν αναπτυχθεί δύο προσεγγίσεις σχεδιασμού στοχευμένων ραδιοφαρμάκων:

- Η μέθοδος του ενιαίου μορίου (integrated approach) και
- Η μέθοδος του συναρμοστή διπλή λειτουργίας (bifunctional chelating agent approach, BFCA) ή μέθοδος του συζυγούς μορίου (pendant or conjugate approach)

Οι μέθοδοι αυτές αναπτύσσονται εκτενέστερα παρακάτω. Και οι δύο έχουν αναπτυχθεί επιτυχώς στο σχεδιασμό και ανάπτυξη των ^{99m}Tc επισημασμένων φαρμακομορίων για την απεικόνιση ενδο- και εξωκυττάρων υποδοχέων.



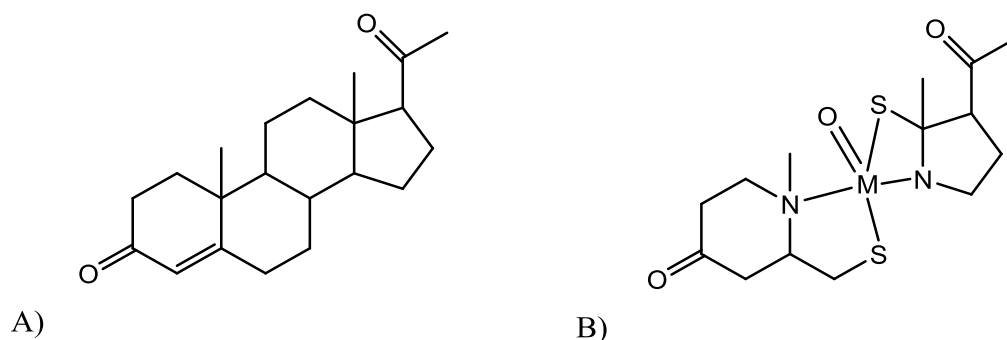
Εικόνα Α.5: Σχηματική παράσταση των δύο μεθόδων ανάπτυξης στοχευμένων ραδιοφαρμάκων του ^{99m}Tc .⁽¹⁸⁾

A.5.2.1 Η μέθοδος του ενιαίου μορίου (intergrated approach) ⁽¹⁹⁾

Η μέθοδος του ενιαίου μορίου συνίσταται στην αντικατάσταση μέρους μιας πρότυπης βιολογικά δραστικής ένωσης με το (χηλικό) σύμπλοκο του ραδιομετάλλου. Το τελευταίο 'μιμείται' δομικά το τμήμα της ένωσης που έχει αφαιρεθεί, έτσι ώστε να προκύπτει ένα συνολικό μόριο με ελάχιστες αλλαγές στο μέγεθος, στη στερεοχημεία καθώς και στη βιοδραστικότητα. Με βάση τα παραπάνω σχεδιάζεται νέα ένωση ικανή να συναρμοστεί με το μέταλλο και η οποία από μόνη της δεν παρουσιάζει βιολογική δράση, παρά μόνο μετά τη συναρμογή. Είναι επομένως κατάλληλη στις περιπτώσεις όπου η φύση ή/και η θέση του βιομορίου δύσκολα 'ανέχεται' δομικές αλλαγές στη βιοδραστική ένωση που αλληλεπιδρά με αυτό.

Μειονεκτήματα της μεθόδου αυτής είναι η πολυπλοκότητα σύνθεσης του συναρμοτή (πρέπει να συνδέεται και με το μέταλλο αλλά και με την βιολογικά δραστική ένωση ταυτόχρονα) και η απώλεια της ικανότητας πρόσδεσης του μορίου με τον βιολογικό υποδοχέα, τα οποία και αποτρέπουν τους ερευνητές να την ακολουθήσουν. Από τα παραπάνω επίσης γίνεται προφανές ότι η αντικατάσταση των δεσμών C-C και C-ετεροάτομο από δεσμό M-N, M-O ή M-S (όπου M=Tc, Re) επιδρά σημαντικά στο μέγεθος, στη λιποφιλικότητα και στη διαμόρφωση στο χώρο, χαρακτηριστικά τα οποία είναι απαραίτητα για την πρόσδεση σε συγκεκριμένο υποδοχέα.

Λόγω των μειονεκτημάτων που περιγράφηκαν ελάχιστες εφαρμογές της μεθόδου αυτής έχουν αναπτυχθεί μέχρι σήμερα. Ενδεικτικά, η μέθοδος αυτή έχει χρησιμοποιηθεί για την ανάπτυξη ραδιοφαρμακευτικών ενώσεων αναλόγων της προγεστερόνης για τη στόχευση καρκινικών εστιών με υπερέκφραση ενδοκυττάρων υποδοχέων οιστρογόνων. ⁽²⁰⁾



Σχήμα A.6: Σύμπλοκο που 'μιμείται' τη δομή της προγεστερόνης (intergrated approach), όπου M=Tc, Re

A.5.2.2 Η μέθοδος του συναρμοτή διπλής λειτουργίας (Bifunctional Chelating Agent approach, BFCA approach) ή μέθοδος του συζυγούς μορίου (pendant or conjugate approach) ⁽¹⁹⁾

Η μέθοδος του συναρμοτή διπλής λειτουργίας περιλαμβάνει τη συναρμογή του ραδιομετάλλου με υποκαταστάτη (BFCA), ο οποίος έχει το κατάλληλο σύστημα ατόμων-δοτών για τη σύζευξή του με αυτό και ταυτόχρονα φέρει μια βιολογικά δραστική ένωση που έχει σχηματίσει ομοιοπολικό δεσμό με μια χημική ομάδα του. Η σύνδεση του μεταλλικού συμπλόκου με την ένωση μπορεί να γίνει είτε απευθείας είτε μέσω ενός συνδετικού μορίου, του βραχίονα (*spacer* ή *linker*). Σύμφωνα με αυτή την προσέγγιση το δημιουργούμενο ραδιοσύμπλοκο συνήθως βρίσκεται όσο πιο μακριά γίνεται από τη θέση αναγνώρισης του βιομορίου-στόχου ώστε να μην επηρεαστεί η ικανότητα αλληλεπίδρασής του με αυτό. Συνεπώς ο συναρμοτής εξυπηρετεί δύο 'καθήκοντα': αφενός τη σύζευξη με το μέταλλο και αφετέρου την ένωση του συμπλόκου μέσω του βραχίονα με τη βιολογικά δραστική ένωση.

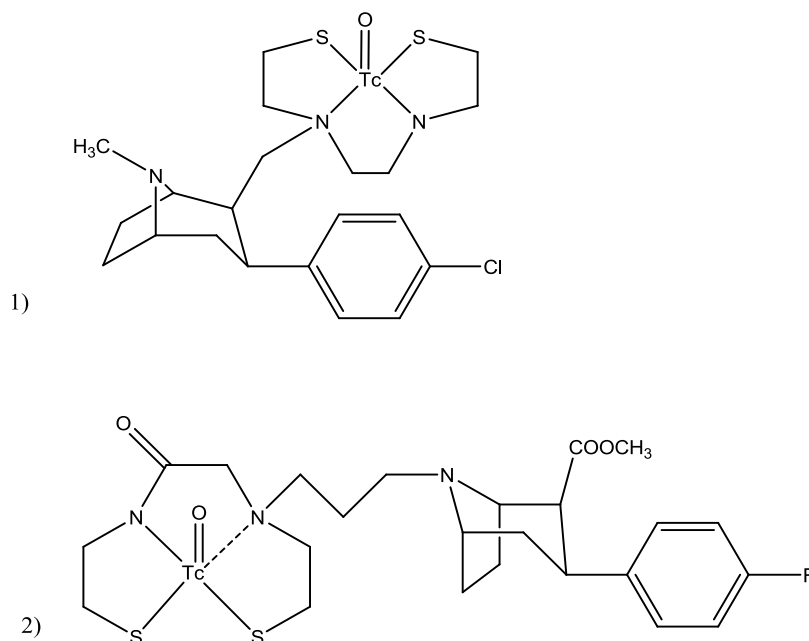
Ο συνδετικός βραχίονας, ανάλογα με το μήκος του αλλά και το είδος των στοιχείων από τα οποία αποτελείται, τροποποιεί τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του συνολικού μορίου και επομένως μπορεί να δράσει ως *φαρμακοκινητικός τροποποιητής* (*pharmacokinetic modifier*, PKM). Έτσι ο βραχίονας μπορεί να είναι μια απλή υδρογονανθρακική αλυσίδα για την αύξηση της λιποφιλικότητας, μια πεπτιδική αλληλουχία (πολυασπαρτικό οξύ) για την αύξηση της υδροφιλικότητας και της νεφρικής κάθαρσης ή ακόμη μια αλυσίδα πολύ-αιθυλενογλυκόλης για τη μείωση της ηπατικής απέκκρισης.

Για την παρασκευή συμπλόκου με τη μέθοδο του BFCA ακολουθούνται δύο διαφορετικές 'πορείες':

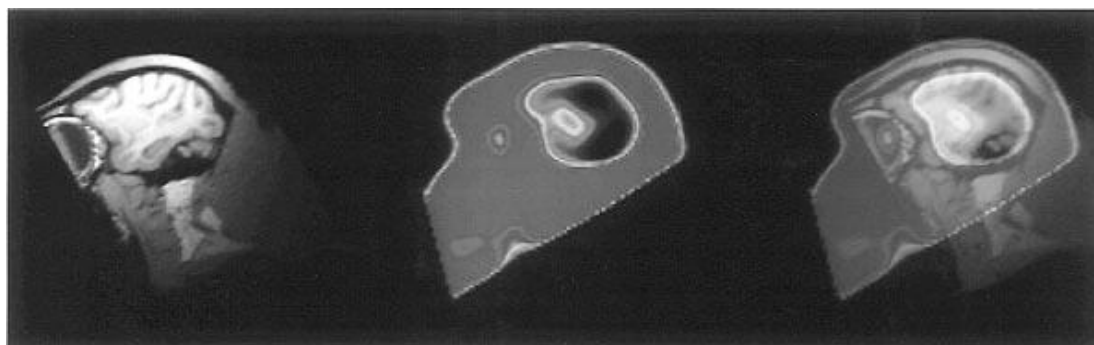
1. Σύνδεση του βιομορίου με τον BFCA πριν τη συναρμογή με το μέταλλο (post-conjugation labeling) και
2. Συναρμογή του BFCA με το μέταλλο και ακολούθως σύνδεση με το βιομόριο (pre-conjugation labeling).

Σύμφωνα με την πρώτη 'πορεία', παρασκευάζεται αρχικά ο συναρμοτής που περιλαμβάνει τη βιολογικά δραστική ένωση και μετά δημιουργείται το σύμπλοκο. Για τη δημιουργία της τελικής ένωσης μεσολαβούν πολλά στάδια οργανικής σύνθεσης. Όσον αφορά τη δεύτερη 'πορεία', παρασκευάζεται το σύμπλοκο και έπειτα συνδέεται με τη βιολογικά δραστική ένωση. Συνεπώς, η τελευταία δεν εκτίθεται στις πιθανές 'σκληρές' χημικές συνθήκες της συναρμογής του BFCA με το μέταλλο. Παρόλα αυτά, η πρώτη 'πορεία' είναι η πλέον χρησιμοποιούμενη, εφόσον η δεύτερη είναι αρκετά χρονοβόρα.

Η μέθοδος του συναρμοστή διπλής λειτουργίας είναι πιο πρακτική από την αντίστοιχη του ενιαίου μορίου και χρησιμοποιείται με επιτυχία στην παρασκευή στοχευμένων ραδιοφαρμακευτικών μορίων ^{99m}Tc και $^{186,188}\text{Re}$. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν τα ραδιοφάρμακα για την απεικόνιση των μεταφορέων της ντοπαμίνης ^{99m}Tc -TRODAT-1 και ^{99m}Tc -Technepine.



Σχήμα Α.7: Δομές των 1) ^{99m}Tc -TRODAT-1 και 2) ^{99m}Tc -Technepine



Εικόνα Α. 6: Απεικόνιση SPECT και MRI εγκεφάλου πιθήκου Rhesus με τη χρήση του ^{99m}Tc -Technepine. Αριστερά προς δεξιά: Εικόνα MRI, εικόνα SPECT και συνδυασμός SPECT και MRI.⁽²¹⁾

A.6 ΧΗΜΕΙΑ ΤΟΥ ΠΥΡΗΝΑ $[M(CO)_3]^+$ ($M=^{99m}Tc, ^{188}Re$)

A.6.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η 'βαρύτητα' των ερευνών, όσον αφορά τις ραδιοφαρμακευτικές ενώσεις του τεχνητίου, είχε επικεντρωθεί κυρίως στη μελέτη αυτών στις οποίες το τεχνητίο βρίσκεται σε υψηλές βαθμίδες οξειδωσης, κυρίως στην +5. Τα οργανομεταλλικά σύμπλοκα του τεχνητίου σε χαμηλότερες βαθμίδες οξειδωσης έτυχαν μικρής προσοχής και μελέτης ώσπου ο Davison και οι συνεργάτες του παρασκεύασαν το σύμπλοκο $[Tc(CNR)_6]^+$ από ισονιτρίλιο και σταθερά υδατοδιαλυτά σύμπλοκα του τεχνητίου σε βαθμίδα +1. Η ένωση αυτή αποτελεί το ραδιοφάρμακο ^{99m}Tc -Sestamibi, που αποτελεί και το πρώτο επιτυχημένο ραδιοφάρμακο για την απεικόνιση του μυοκαρδίου. ⁽²²⁾

Η στροφή αυτή της ραδιοφαρμακευτικής έρευνας σε ενώσεις του τεχνητίου σε χαμηλές οξειδωτικές βαθμίδες οδήγησε στη σύνθεση του συμπλόκου *fac*- $[^{99m}Tc(CO)_3(H_2O)_3]^+$ σε μεγάλη απόδοση και υψηλή ραδιοχημική καθαρότητα. Στα μέσα της δεκαετίας του 1990 ο Alberto και οι συνεργάτες του ⁽²³⁾ ανέφεραν τη σύνθεση του προαναφερθέντος συμπλόκου, το οποίο είναι σταθερό σε υδατικό περιβάλλον και οδηγεί σε πλήθος ενώσεων με ανταλλαγή των ευκίνητων μορίων ύδατος (*trans effect*) με άλλους συναρμοτές μονο-, δι- ή και τριδότες, όπως φωσφίνες, ισονιτρίλια, θειόλες, κινολίνες.

A.6.2 Ο ΠΥΡΗΝΑΣ $[M(CO)_3]^+$

Τα οργανομεταλλικά σύμπλοκα του $[M(CO)_3]^+$ έχουν αποκτήσει μεγάλο ενδιαφέρον στην επισήμανση βιοδραστικών μορίων την τελευταία δεκαετία καθώς παρουσιάζουν σημαντικά πλεονεκτήματα. Ο πυρήνας είναι μικρός, συμπαγής με σχεδόν σφαιρικό σχήμα μειώνοντας σημαντικά το μέγεθος της επισημασμένης ένωσης ενώ είναι και κινητικά αδρανής. Το τεχνητίο βρίσκεται στην οξειδωτική κατάσταση +1, έχοντας low spin d^6 ηλεκτρονιακή διαμόρφωση, ενώ τα τρία μόρια

CO συμπλέκονται σε *facial* διάταξη με δεσμούς π-επιαναφοράς (*p-backbonding*) $Md \rightarrow Lp$ σε οκταεδρικό πεδίο. Επιπλέον η κλειστή οκταεδρικής γωνίας σφαίρα συναρμογής που δημιουργείται μετά από σύμπλεξη με κατάλληλο συναρμοτή προστατεύει το μεταλλικό κέντρο από απώτερη προσβολή ή οξειδωση.⁽²⁴⁾

Οι παραπάνω ιδιότητες οδήγησαν στην ανάπτυξη του πρόδρομου συμπλόκου $fac-[M(CO)_3(H_2O)_3]^+$, όπου $M=^{99m}Tc, ^{188}Re$, του οποίου η χημεία αναπτύσσεται στις επόμενες παραγράφους. Αυτό το σύμπλοκο αποτέλεσε και την οδηγό ένωση των περισσότερων ενώσεων που συντέθηκαν και αναλύθηκαν στα πλαίσια των εργασιών της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

A.6.3 ΤΟ ΠΡΟΔΡΟΜΟ ΣΥΜΠΛΟΚΟ $fac-[M(CO)_3(H_2O)_3]^+$

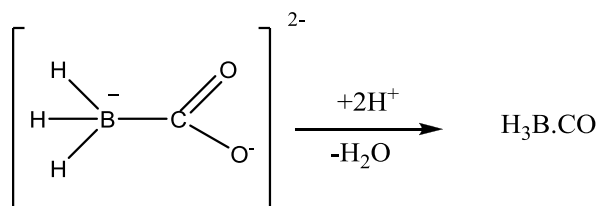
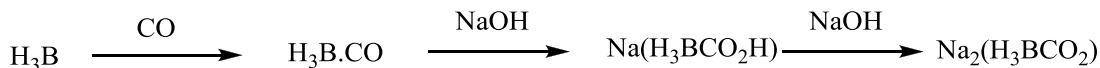
A.6.3.1 Σύνθεση του συμπλόκου $fac-[^{99m}Tc(CO)_3(H_2O)_3]^+$

Με την πάροδο του χρόνου αναπτύχθηκαν τρεις διαφορετικές συνθέσεις του πρόδρομου συμπλόκου $fac-[^{99m}Tc(CO)_3(H_2O)_3]^+$.

Η αρχική σύνθεση πραγματοποιήθηκε με αντικατάσταση των ατόμων χλωρίου του συμπλόκου ιόντος $[^{99}Tc(CO)_3Cl_3]^{2-}$ από μόρια ύδατος του διαλύματος. Η σύνθεση του τελευταίου πραγματοποιείται σε 1 atm CO σε τετραϋδροφουράνιο (THF) και απευθείας αναγωγή του $[NBu_4][^{99}TcO_4]$ με $BH_3 \cdot THF$ ⁽²⁵⁾. Στην ερευνητική και κλινική πράξη όμως απαιτούνται πρόδρομα σύμπλοκα που παρασκευάζονται ποσοτικά σε ένα στάδιο, χωρίς ιδιαίτερες απαιτήσεις στις συνθήκες και κατά προτίμηση σε υδατικό περιβάλλον.

Με βάση τα παραπάνω το $BH_3 \cdot THF$ αντικαταστάθηκε με το σταθερότερο σε υδατικό περιβάλλον νατριοβοριοϋδρίδιο ($NaBH_4$) και πραγματοποιήθηκε η παρασκευή του πρόδρομου συμπλόκου σε ένα στάδιο από υπερτεχνητικά $[^{99m}TcO_4]^-$ ⁽²⁶⁾. Η μέθοδος περιλαμβάνει βρασμό στους 95°C για 30 λεπτά επίσης παρουσία CO 1 atm. Σημαντικό μειονέκτημα των δύο παραπάνω μεθόδων αποτελεί η χρήση του ιδιαίτερα τοξικού μονοξειδίου του άνθρακα, που τις καθιστά μη ασφαλείς.

Για την περαιτέρω βελτίωση της μεθόδου έπρεπε να βρεθεί ένα αναγωγικό αντιδραστήριο σταθερό σε υδατικό περιβάλλον και να απελευθερώνει CO in situ. Το αντιδραστήριο αυτό ήταν το βορανο-ανθρακικό νάτριο (BC), $Na_2(H_3BCO_2)$ που απελευθερώνει μονοξείδιο κάτω από όξινες συνθήκες. Τροποποιημένη σύνθεση που ξεκινά με την αντίδραση του CO με $H_3B \cdot THF$ και διαβίβαση αερίου $H_3B \cdot CO$ που παράγεται σε αλκοολικό διάλυμα καυστικού νατρίου επέτρεψε τη σύνθεση μεγάλων ποσοτήτων βορανο-ανθρακικού νατρίου.^(27,28,29,30) Παρακάτω περιγράφεται σχηματικά:



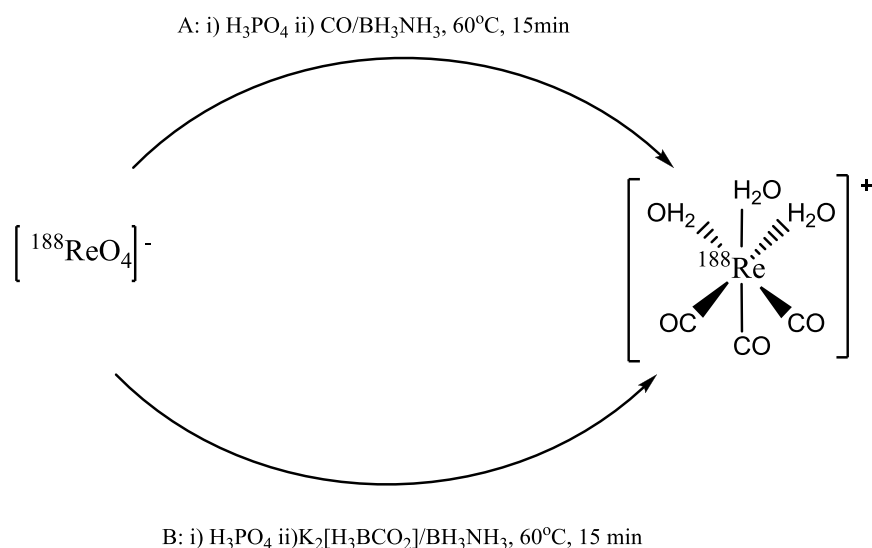
Σχήμα A.8: Επάνω: Σύνθεση του BC Κάτω: Πρωτονίωση σε όξινο περιβάλλον και αφυδάτωση σε καρβονυλοβοράνιο το οποίο διασπάται απελευθερώνοντας CO.

Το BC είναι σταθερό σε υδατικό διάλυμα, μπορεί να λυοφιλοποιηθεί και αποτελεί τη βάση του ραδιοφαρμακευτικού τυποποιημένου σκευάσματος (kit) με την εμπορική ονομασία Isolink (Mallinckrodt Med). Έκλουσμα της γεννήτριας $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ διαβιβάζεται με σύριγγα στο φιαλίδιο του kit και θερμαίνεται στους 98°C για 20 λεπτά δίνοντας ποσοτικά το $fac\text{-}[^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$.

A.6.3.2 Σύνθεση του συμπλόκου $fac\text{-}[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$

Η παρασκευή του αναλόγου του ρηνίου $fac\text{-}[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ διαφοροποιείται μερικώς λόγω της δυσκολότερης αναγωγής του σε σύγκριση με το τεχνητίο, αλλά και λόγω της αστάθειας των ανηγμένων ενδιαμέσων του ρηνίου Re(III/IV) σε αλκαλικό περιβάλλον. Έτσι έκλουσμα της γεννήτριας $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$ οξινίζεται αρχικά με πυκνό φωσφορικό οξύ και κατόπιν μεταφέρεται σε φιαλίδιο που περιέχει $\text{H}_3\text{B}\cdot\text{NH}_3$ για την αναγωγή του ρηνίου σε όξινο περιβάλλον, όπου και τα ενδιάμεσα του ρηνίου αλλά και το αναγωγικό $\text{H}_3\text{B}\cdot\text{NH}_3$ είναι σταθερά. Κατόπιν το μίγμα μεταφέρεται σε φιαλίδιο που περιέχει το βορανοανθρακικό κάλιο BC, με θέρμανση στους 60°C για 15 λεπτά οπότε σχηματίζεται το τελικό προϊόν το $fac\text{-}[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ σε απόδοση 80-90%. Η μέθοδος αυτή που περιγράφηκε αφορά το εμπορικά διαθέσιμο kit αναγωγής του ρηνίου. Επιπλέον, στη βιβλιογραφία έχει περιγραφεί η σύνθεση του $fac\text{-}[^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ σε δύο στάδια όπου το πρώτο στάδιο αφορά την οξίνιση του εκλούσματος με φωσφορικό οξύ και το δεύτερο την αναγωγή /συναρμογή με το μονοξείδιο του άνθρακα. Το δεύτερο στάδιο μπορεί να

πραγματοποιηθεί είτε με προσθήκη του υπερρηνικού σε φιαλίδιο που περιέχει το $\text{H}_3\text{B.NH}_3$ ως αναγωγικό και αέριο CO , είτε σε φιαλίδιο που περιέχει $\text{H}_3\text{B.NH}_3$ και βορανοανθρακικό κάλιο (Σχήμα Α.9).^(31,32)



Σχήμα Α.9: Μέθοδοι σύνθεσης του $\text{fac-} [{}^{188}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$

A.6.4 ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΣΥΝΑΡΜΟΤΕΣ

Το σύμπλοκο $\text{fac-}[\text{M}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, όταν χορηγείται ενδοφλεβίως, δεσμεύεται μη αντιστρεπτά από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Σχηματίζει σύμπλοκα με τις πλευρικές ομάδες των αμινοξέων των πρωτεϊνών και κυρίως με το ιμιδαζόλιο της ιστιδίνης και την σουλφυδρυλική ομάδα της κυστεΐνης. Η πρωτοταγής αμινομάδα της λυσίνης ή ομάδες όπως η αμιδική συναρμόζονται ασθενώς και συνεπώς οι επιδράσεις δεν είναι σημαντικές.^(33,34)

Το σύμπλοκο $\text{fac-}[\text{M}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ μπορεί να θεωρηθεί η ενυδατωμένη μορφή του πυρήνα $\text{fac-}[\text{M}(\text{CO})_3]^+$. Ο τελευταίος έχει τρεις θέσεις συναρμογής, οι οποίες καταλαμβάνονται από τρία ευκίνητα μόρια ύδατος και μπορούν να αντικατασταθούν από μια πληθώρα μονο/δι/τριδοτών συναρμοτών όπως αμίνες, ιμίνες, θειαιθέρες, θειόλες, φωσφίνες, καρβοξύλια και ισониτρίλια. Εκτός των αλειφατικών αμινών και των καρβοξυλικών οξέων όλες οι υπόλοιπες ομάδες συναρμόζονται εξίσου σταθερά ως μονοδότες συναρμοτές. Η ταχύτητα της συναρμογής είναι πολύ μεγαλύτερη σε συστήματα δι/τριδοτών αντί των μονοδοτών συναρμοτών και

εξαρτάται και από την ίδια την ομάδα συναρμογής. Έτσι τα ισονιτρίλια θεωρούνται 'ταχείς' συναρμοτές (fast ligands) ενώ οι θειαιθέρες 'αργοί' συναρμοτές (slow ligands). Οι τελευταίοι ως μονοδότες συμπλέκονται πολύ αργά αλλά το προκύπτον σύμπλοκο παρουσιάζει εξαιρετική κινητική σταθερότητα. Συνδυασμοί sp^2 αρωματικού αζώτου με θειαιθέρα, καρβοξύλια και αμίνες σε δι/τριδότες συναρμοτές αποτελούν τον ιδανικό συνδυασμό τόσο από την πλευρά της ταχύτητας των αντιδράσεων όσο και από την πλευρά της κινητικής σταθερότητας.

A.6.4.1 Μονοδότες συναρμοτές

Οι μονοδότες συναρμοτές χρησιμοποιούνται για την παρασκευή συμπλόκων με τρία μόρια αυτού ή σε μικτά '2+1' σύμπλοκα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα συναρμογής με μονοδότη συναρμοτή αποτελεί το σύμπλοκο $[^{99m}\text{Tc}(\text{im})_3(\text{CO})_3]^+$ (όπου im: ιμιδαζόλιο). Η αντίδραση γίνεται σε φυσιολογικό ορό ταχύτατα για τα δύο πρώτα ιμιδαζόλια, ενώ η εισαγωγή του τρίτου προχωράει αργά, γιατί το $[^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})(\text{im})_2(\text{CO})_3]^+$ που προκύπτει ανταλλάσσει το μόριο ύδατος με ένα ιόν χλωρίου για λόγους εξουδετέρωσης φορτίου προσδίδοντας έτσι στο $[^{99m}\text{TcCl}(\text{im})_2(\text{CO})_3]^+$ κινητική σταθερότητα ^(35,36). Άλλοι συναρμοτές που αντιδρούν με παρόμοιο τρόπο είναι θειαιθέρες, νιτρίλια, ισονιτρίλια ή φωσφίνες.

Μειονεκτήματα των συναρμοτών αυτών είναι η δυσκολία εισαγωγής του τρίτου συναρμοτή σε δις-υποκατεστημένα σύμπλοκα αλλά και η μειωμένη τους σταθερότητα στο πλάσμα, η οποία οφείλεται στην αντικατάσταση του νερού ή αλογόνου της τρίτης θέσης από πλευρικές ομάδες αμινοξέων πρωτεϊνών με αποτέλεσμα τη δέσμευση του συμπλόκου από αυτές.

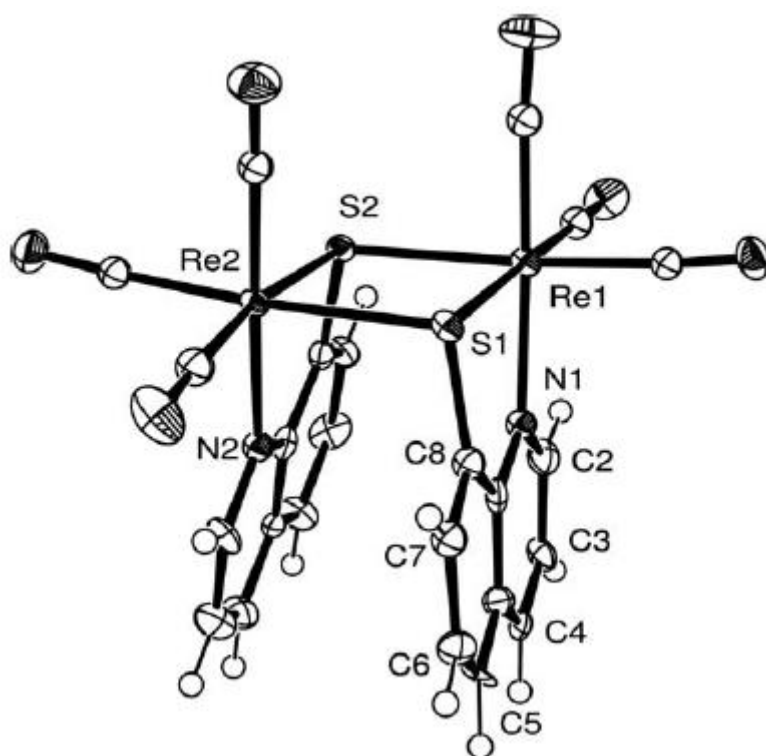
A.6.4.2 Διδότες συναρμοτές

Οι διδότες συναρμοτές δίνουν πολύ σταθερά σύμπλοκα λόγω του ηλικικού φαινομένου. Χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: ουδέτεροι και ανιονικοί. Οι ουδέτεροι συναρμοτές στα σύμπλοκα $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})(\text{διδότης})(\text{CO})_3]^+$ που σχηματίζουν ανταλλάσσουν το μόριο ύδατος με ανιόν χλωρίου για λόγους εξουδετέρωσης φορτίου. ⁽³⁴⁾

Και σε αυτή την κατηγορία συναρμοτών παρουσιάζεται το μειονέκτημα της ανεπιθύμητης δέσμευσης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Το ποσοστό του συμπλόκου που δεσμεύεται δεν φτάνει στο στόχο, επομένως σε πιθανή εξέταση με κάποιο ραδιοφάρμακο μειώνεται η ένταση το σήματος και παράλληλα αυξάνεται η ανεπιθύμητη ακτινοβόληση ιστών/ θόρυβος της απεικόνισης.

Οι ανιονικοί διδότες συναρμοτές 8-υδροξυκινολίνη και 8-μερκαπτοκινολίνη(Sqnt) συναρμόζονται με τον πυρήνα $fac\text{-}[\text{M}(\text{CO})_3]^+$ και σχηματίζουν διμερή σύμπλοκα ⁽³⁸⁾. Το άτομο θείου του συναρμοτή ενώνεται και με τα δύο άτομα του μετάλλου και

έτσι σχηματίζονται σύμπλοκα του τύπου $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{διδότης})_2]$. Ακολουθεί εικόνα με το σχήμα ORTEP του διμερούς με την 8-μερκαπτοκινολίνη.



Εικόνα Α.7: Σχήμα ORTEP του συμπλόκου $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{Sant})]_2$ ⁽³⁸⁾

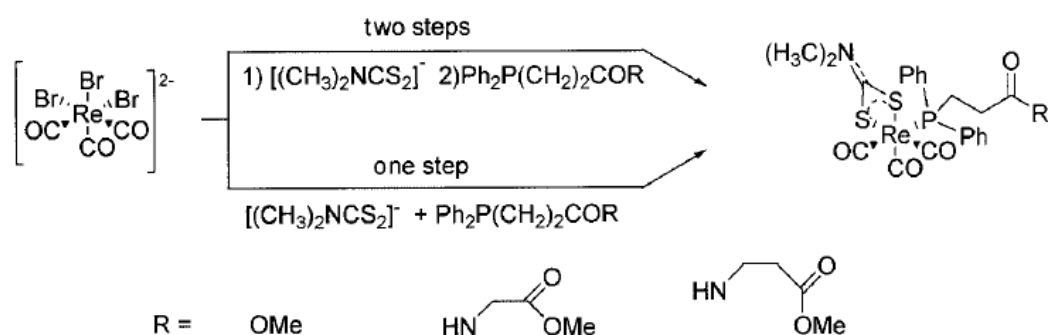
A.6.4.3 Μικτά '2+1' σύμπλοκα

Συνδυασμός μονοδότη/διδότη συναρμοτή δίνει μικτό '2+1' σύμπλοκο (mixed-ligand complex). Η σύνθεση των συμπλόκων αυτών γίνεται σε δύο στάδια, όπου το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει την εισαγωγή του διδότη και σε δεύτερο στάδιο του μονοδότη συναρμοτή ή σε ένα στάδιο (one-pot reaction). Η εισαγωγή του μονοδότη συναρμοτή δεν προκαλεί φαινόμενα εκτόπισης του συμπλεγμένου διδότη συναρμοτή.

Κύρια πλεονεκτήματα των συστημάτων αυτών είναι ο σχηματισμός αποκλειστικά ενός προϊόντος αλλά και η μη αλληλεπίδρασή του με πλευρικές ομάδες αμινοξέων πρωτεϊνών *in vivo*, καθώς η τρίτη θέση συναρμογής είναι κατελημμένη.⁽³⁴⁾

Χρησιμοποιείται πλήθος συνδυασμών μονοδότη/διδότη συναρμοστή. Ως διδότες χρησιμοποιούνται διθειοκαρβαμιδικό, πικολινικό οξύ, τριυδρο-μερκαπτοϊμιδαζολυλο-βοράνια⁽³⁸⁾ ή ακετυλακετόνη (acac)⁽³⁹⁾, ενώ ως μονοδότες αρωματικές αμίνες (πυριδίνη⁽⁴⁰⁾, ιμιδαζόλιο), φωσφίνες (τριφαινυλοφωσφίνη, PPh₃ και μεθυλδιφαινυλοφωσφίνη, PMePh₂)⁽³⁹⁾ ή ισониτρίλια. Τα ισониτρίλια γενικότερα θεωρούνται συναρμοτές 'επιλογής', εφόσον οι αντιδράσεις συναρμογής τους λαμβάνουν χώρα σε χαμηλές συγκεντρώσεις και ήπιες συνθήκες, ακόμη και σε θερμοκρασία δωματίου.^(34,41)

Παραδείγματα '2+1' μικτών συμπλόκων που έχουν παρασκευαστεί και παρουσιαστεί είναι αυτά είναι τα M(CO)₃(acac)(Py), M(CO)₃(acac)(PPh₃) και M(CO)₃(acac)(PMePh₂), που περιέχουν ως διδότη συναρμοστή ακετυλακετόνη (acac) και αρωματική αμίνη ή φωσφίνη.⁽³⁹⁾ Έχουν παρασκευαστεί επίσης σύμπλοκα με το διμεθυλοδιθειοκαρβαμιδικό άλας ως διδότη και φωσφίνη ως μονοδότη συναρμοστή⁽⁴²⁾. Τα παραπάνω παρασκευάζονται με προσθήκη σε διάλυμα του [M(CO)₃]⁺ των συναρμοτών σε ένα (*one-pot reaction*) ή δύο στάδια. Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζονται οι τρόποι σύνθεσης του συμπλόκου με διθειοκαρβαμιδικό (SS) και φωσφίνη (P).



Σχήμα A.10: Σύνθεση του συμπλόκου Re(CO)₃(SS)(P) σε 1) δύο και 2) ένα στάδια⁽⁴²⁾

Οι παραπάνω συνθέσεις πραγματοποιούνται με ισομοριακές ποσότητες αντιδρώντων. Εάν στη σύνθεση των συμπλόκων M(CO)₃(acac)(PPh₃) και M(CO)₃(acac)(PMePh₂) προστεθεί περίσσεια της αντίστοιχης φωσφίνης τότε το καρβονύλιο που βρίσκεται σε *trans* θέση ως προς τη φωσφίνη αντικαθίσταται με

ένα δεύτερο μόριο φωσφίνης. Συνεπώς σχηματίζονται σύμπλοκα με δύο *cis* καρβονύλια και δύο *trans* φωσφίνες.

A.6.4.4 Τριδότες συναρμοτές

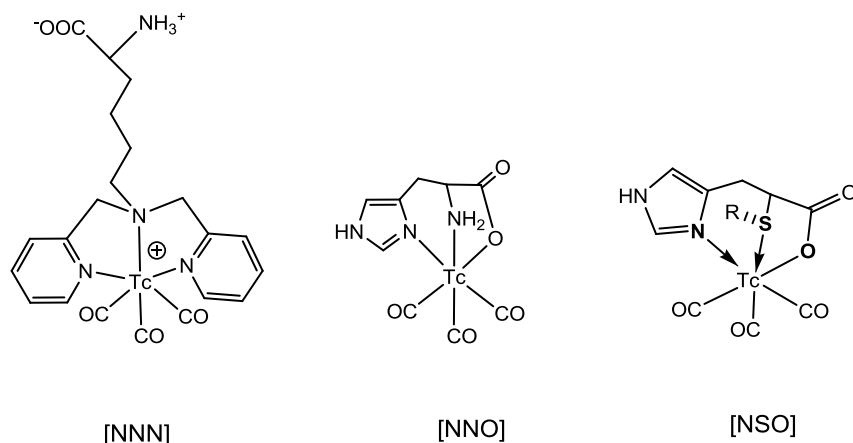
Οι τριδότες συναρμοτές συναρμίζονται με τον πυρήνα $fac-[M(CO)_3]^+$ και δίνουν σύμπλοκα θερμοδυναμικά και κινητικά σταθερά. Επιπλέον, το πιο σημαντικό πλεονέκτημά τους είναι η υψηλή σταθερότητά τους στο αίμα, αφού η σφαίρα συναρμογής του μετάλλου είναι πληρωμένη και έτσι αποκλείεται η ανεπιθύμητη δέσμευση από πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως παρατηρείται στα σύμπλοκα με διδότες συναρμοτές.

Οι αντιδράσεις επισήμανσής τους πραγματοποιούνται σε χαμηλές συγκεντρώσεις. Όσο χαμηλότερη είναι η συγκέντρωση του συναρμοτή τόσο υψηλότερη είναι η ειδική ραδιενέργεια και το σύμπλοκο μπορεί να χορηγηθεί χωρίς προηγούμενο καθαρισμό.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα τριδοτών συναρμοτών αποτελούν τα αμινοξέα ιστιδίνη και κυστεΐνη. Η ιστιδίνη συμπλέκεται ποσοτικά με τον πυρήνα $fac-[^{99m}Tc(CO)_3]^+$ σε συγκέντρωση μικρότερη του $10^{-6}M$ και η κυστεΐνη σε $10^{-5}M$ ⁽³³⁾. Τα σύμπλοκα που προκύπτουν είναι ιδιαίτερα σταθερά. Κατά τη μελέτη νέων συμπλόκων του πυρήνα $fac-[^{99m}Tc(CO)_3]^+$ πραγματοποιείται έλεγχος σταθερότητας αυτών. Ο έλεγχος αυτών έγκειται στη σταθερότητα του μελετούμενου συμπλόκου σε διάλυμα ιστιδίνης και κυστεΐνης και παρατηρείται ή όχι η δημιουργία συμπλόκου με το αντίστοιχο αμινοξύ.

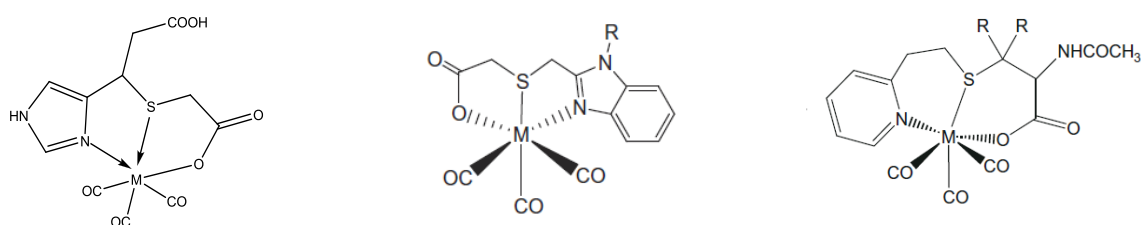
Παράγωγα ιστιδίνης έχουν χρησιμοποιηθεί ως τριδραστικοί NNO συναρμοτές για την παρασκευή στοχευμένων καρβονυλικών συμπλόκων του τεχνητίου. Πρόσφατα επιπλέον περιγράφηκε κι ένα δομικό ανάλογο της ιστιδίνης, όπου η α-αμινομάδα αντικαταστάθηκε από θειόλη, με χαρακτηριστικό παράδειγμα το 3-(1H-ιμιδαζολ-4-υλο)-2-(π-μεθοξυβενζυλοθειο)προπιονικό οξύ ⁽⁴³⁾. Πλεονέκτημα αυτού του αναλόγου είναι η χρησιμότητά του στην παρασκευή υποκατεστημένων παραγώγων για ανάπτυξη στοχευμένων ραδιοφαρμάκων (Σχήμα A.11).

Επιπλέον ενδιαφέρον στην εφαρμογή τους παρουσιάζουν οι τριαμινικοί [NNN] συναρμοτές του τύπου δις(πυριδινυλομεθυλο)αμίνη και παράγωγα αυτών έχουν προκύψει από την λυσίνη, γεγονός που δίνει την δυνατότητα σύζευξης με πεπτίδια (Σχήμα A.11) (βλ. παρακάτω SAAC).



Σχήμα A.11: Σύμπλοκα του πυρήνα $fac-M(CO)_3^+$ με τριδότες συναρμοτές του τύπου [NNN], [NNO], NSO]

Πληθώρα καρβονυλικών συμπλόκων με συναρμοτές του τύπου NSO έχουν αναπτυχθεί λόγω της σταθερότητάς τους, που περιέχουν σύστημα ατόμων-δοτών ένα αρωματικό άζωτο (N), μια θειασθερική ομάδα (S) και μια καρβοξυλική ομάδα (O), όπως φαίνονται και στο Σχήμα A.12. Παραδείγματα τέτοιων συναρμοτών είναι το (3-(1H-ιμιδαζολ-4-υλο)-2-(π-μεθοξυβενζυλοθειο)προπιονικό οξύ και 3-(καρβοξυμεθυλοθειο)-3-(1H-ιμιδαζολ-4-υλο)προπιονικό οξύ ⁽⁴⁴⁾, παράγωγα της N-ακετυλοκυστεΐνης ⁽⁴⁵⁾, παράγωγα βενζιμιδαζολίου ⁽⁴⁶⁾.



Σχήμα A.12: Σύμπλοκα με NSO συναρμοτές: 1) 3-(καρβοξυμεθυλοθειο)- 3-(1H-ιμιδαζολ-4-υλο)-προπιονικό οξύ, 2) παράγωγα βενζιμιδαζολίου και 3) παράγωγα N-ακετυλοκυστεΐνης

A.7 ΣΥΝΑΡΜΟΤΕΣ ΔΙΠΛΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥ ΠΥΡΗΝΑ [M(CO)₃]⁺ ΣΤΗΝ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΒΙΟΜΟΡΙΩΝ

A.7.1 ΒΙΟΜΟΡΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Η στρατηγική του διλειτουργικού συναρμοστή έχει χρησιμοποιηθεί για την επισήμανση πλήθους βιομορίων με τα ^{99m}Tc και ^{186/188}Re. Παρακάτω περιγράφονται τα σημαντικότερα από αυτά.

A.7.1.1 Πεπτίδια

Οι υποδοχείς πεπτιδορμονών που υπερεκφράζονται σε όλες τις μορφές καρκίνου μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως στόχοι στη διάγνωση και θεραπεία. Αυτοί ανήκουν κατά κύριο λόγο στην υπεροικογένεια υποδοχέων που συνδέονται με G-πρωτεΐνες και αριθμούν πάνω από 800 μέλη⁽¹⁷⁾. Τα πεπτίδια πλεονεκτούν επειδή λόγω του μικρότερου μεγέθους εντοπίζονται καλύτερα στα καρκινικά κύτταρα ενώ παρουσιάζουν υψηλή κάθαρση. Διάφορα πεπτίδια έχουν χρησιμοποιηθεί στην ραδιοφαρμακευτική με κυριότερα τα ανάλογα της σωματοστατίνης (SRIF), της νευροτενσίνης (NT), της μπομπεσίνης (BB), του νευροπεπτιδίου Υ (NPY), του αγγειοδραστικού εντερικού πολυπεπτιδίου (VIP), της γαστρίνης/ χολοκυστοκίνης (CCK), πεπτίδια τύπου RGD και της ορμόνης διέγερσης μελανοκυττάρων (α-MSH).

A.7.1.2 Μονοκλωνικά αντισώματα

Τα μονοκλωνικά αντισώματα χρησιμοποιούνται στη ραδιοανοσοθεραπεία του καρκίνου. Παρουσιάζουν υψηλή συγγένεια σύνδεσης με το αντιγόνο στόχο και υψηλή εκλεκτικότητα. Κλινικές μελέτες όμως έχουν δείξει ότι κατανέμονται συνήθως σε μικρό βαθμό στους όγκους και έχουν χαμηλή κάθαρση, γεγονός που

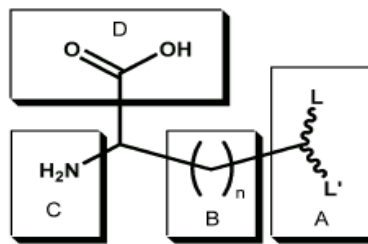
αυξάνει την ακτινοβολία υποστρώματος. Συνεπώς σε πολλές περιπτώσεις κρίνονται ακατάλληλα για τη στόχευση των καρκινικών κυττάρων. Η χαμηλή πρόσληψη από τους όγκους οφείλεται στην αδυναμία πρόσβασης των μακρομορίων σε συμπαγείς όγκους λόγω της ετερογένειας κατανομής των καρκινικών κυττάρων στην επιφάνειά τους. Το πρόβλημα της μειωμένης εντόπισης στα καρκινικά κύτταρα επιλύεται μερικώς με την τεχνική της προστόχευσης με το σύστημα αβιδίνης-βιοτίνης (pre-targeted Radioimmunotherapy).⁽⁴⁷⁾

A.7.1.3 Άλλες φαρμακοφόρες ομάδες

Άλλες ενώσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι νουκλεϊνικά οξέα (π.χ. θυμιδίνη)⁽⁴⁸⁾, λιπαρά οξέα και φωσφολιπίδια⁽⁴⁹⁾, σάκχαρα (π.χ. γλυκόζη), βιταμίνη B12, αντιβιοτικά κ.ά. Όσον αφορά τη στόχευση του ΚΝΣ ενδιαφέρει παρουσιάζει το WAY100635 για τη στόχευση υποδοχέων σεροτονίνης 5-HT_{1A} και ανάλογα βενζοθειαζολίου του PIB (Pittsburg Compound B) για τη στόχευση β-αμυλοειδών πλακών.

A.7.2 ΧΗΛΙΚΟΙ ΣΥΝΑΡΜΟΤΕΣ ΑΜΙΝΟΞΕΩΝ (SAAC)⁽⁵⁰⁾

Η μέθοδος των χηλικών συναρμοτών αμινοξέων (single amino acid chelate, SAAC), που αναπτύχθηκε από τους Valliant και Zubieta, έγκειται στην τροποποίηση ενός φυσικού ή συνθετικού αμινοξέος με την εισαγωγή ενός χηλικού τριδραστικού άκρου (A) και ενός τελικού άκρου (C) για την εισαγωγή τους σε μικρά πεπτίδια. Το τμήμα B ονομάζεται *βραχίονας* και αλλάζοντας το μήκος του ο συναρμοτής μπορεί να βελτιστοποιηθεί ως προς τις ιδιότητές του. Το αμινοξύ επιλογής για τροποποίηση είναι η λυσίνη, όπου εισάγονται ομάδες πυριδίνης, ιμιδαζολίου, θειόλης, καρβοξυλίου κ.ά. Το πλεονέκτημα των SAACs είναι η δυνατότητα της ενσωμάτωσής τους σε ενδιάμεση θέση της πεπτιδικής αλυσίδας κατά τη σύνθεση πεπτιδίων σε στερεά φάση (solid phase peptide synthesis, SPPS).



Σχήμα A.15: Σχηματικά αναπαράσταση ενός χηλικού συναρμοτή αμινοξέος (SAAC)⁽⁵⁰⁾

Η τεχνολογία SAAC έχει χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή συναρμοτών για διάφορες εφαρμογές. Πιο συγκεκριμένα:

1. Φθορίζοντα σύμπλοκα για μελέτες in vitro μέσω μικροσκοπίας φθορισμού, που θα αναπτυχθούν εκτενέστερα στην επόμενη παράγραφο.
2. Πεπτιδικές βιβλιοθήκες.
3. Επισήμανση αδιαφοροποίητων νευρικών κυττάρων (Neural Stem Cells, NSC).
4. Απεικόνιση αμυλοειδών πλακών στη νόσο του Alzheimer.
5. Επισήμανση πλήθους άλλων βιομορίων όπως νουκλεοζίτες, υδατάνθρακες, βιταμίνη B12, βιοτίνη, παράγωγα μαλεϊμιδίου.

A.8 ΦΘΟΡΙΖΟΥΣΕΣ ΕΝΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΡΗΝΙΟΥ

A.8.1 ΟΡΙΣΜΟΣ-ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

Κατά την απορρόφηση ακτινοβολίας από μια ουσία, αυτή μεταπίπτει σε μια διεγερμένη κατάσταση (excited state) για ορισμένο χρόνο (της τάξεως των μs). Με το πέρας αυτού του χρόνου επανέρχεται στη θεμελιώδη κατάσταση (ground state), εκπέμποντας ακτινοβολία μικρότερης ενέργειας (και συνεπώς μεγαλύτερου μήκους κύματος) από την απορροφηθείσα. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται *φθορισμός*.

Κατά την απορρόφηση ακτινοβολίας στα οργανομεταλλικά σύμπλοκα παρατηρούνται πιο συγκεκριμένα οι εξής διεγερμένες καταστάσεις: ⁽⁵¹⁾

- *Metal to Ligand Charge Transfer (MLCT) Excited State*, φάσμα μεταφοράς φορτίου από το μέταλλο στο συναρμοτή: Κατά το φαινόμενο αυτό μεταπίπτει ένα ηλεκτρόνιο από ένα τροχιακό του μετάλλου σε ένα τροχιακό του συναρμοτή.
- *Ligand to Metal Charge Transfer (LMCT) Excited State*, φάσμα μεταφοράς φορτίου από το συναρμοτή στο μέταλλο: Είναι το αντίθετο του παραπάνω φαινομένου.
- *Ligand Field Excited State*: Η κατάσταση αυτή δημιουργείται από τη μεταφορά φορτίου μεταξύ των d τροχιακών του μετάλλου.
- *Intraligand Excited State*: Σε αυτή την περίπτωση παρατηρούνται μεταθέσεις μεταξύ τροχιακών του συναρμοτή. Είναι του τύπου $\pi \rightarrow \pi^*$.
- *Metal to Metal Charge Transfer (MMCT) Excited State*: Παρατηρείται μετάθεση φορτίου ανάμεσα σε τροχιακά που ανήκουν σε άτομα του μετάλλου του ίδιου συμπλόκου. Τα άτομα του μετάλλου συνδέονται μεταξύ τους.

Είναι πιθανό σε ένα σύμπλοκο να λάβουν χώρα περισσότερες της μίας διεγερμένες καταστάσεις, οι οποίες αλληλεπικαλύπτονται. Στα σύμπλοκα που παρασκευάστηκαν και μελετήθηκαν στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται οι διεγερμένες καταστάσεις ML, LF, και IL.

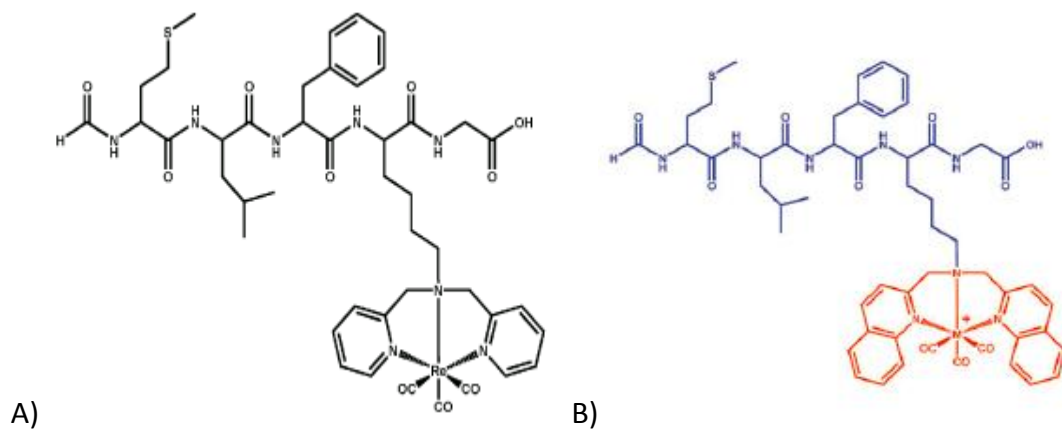
A.8.2 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ IN VITRO ΚΑΙ IN VIVO

Δύο από τις πιο διαδεδομένες τεχνικές παρακολούθησης βιολογικών διαδικασιών in vitro και in vivo είναι η μικροσκοπία φθορισμού και η ραδιοαπεικόνιση, αντίστοιχα. Για την μελέτη αυτών των διεργασιών απαιτείται η παρασκευή συμπλόκων τα οποία εκπέμπουν γ ακτινοβολία για την απεικόνιση in vivo. Αντικατάσταση του μετάλλου του συμπλόκου με φθορίζουσα χρωστική επιτρέπει την απεικόνιση in vitro, πιθανόν όμως να αλλάξει τις φυσικοχημικές ιδιότητες του συμπλόκου. Όπως γίνεται προφανές, ένα ιδανικό σύστημα θα ήταν ένα σύμπλοκο του οποίου οι προσθετικές ομάδες, φθορίζουσα και ραδιενεργός, θα ήταν ίσης δομής (isostructural).

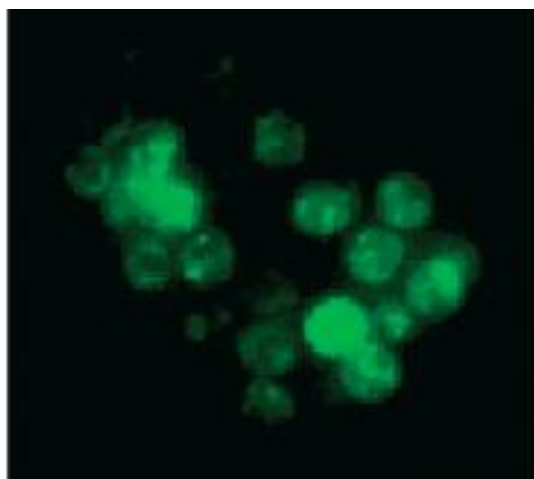
Για να αποφευχθεί το παραπάνω μειονέκτημα παρασκευάστηκαν φθορίζοντα σύμπλοκα του Re, ανάλογα αυτών του τεχνητίου που χρησιμοποιούνται για την εκάστοτε ραδιοαπεικόνιση. Τα σύμπλοκα του Re(I) προτιμώνται για μελέτη φθορισμού λόγω της μεγάλης διάρκειας ζωής τους, της πολωμένης εκπομπής και των μεγάλων μετατοπίσεων Stoke 's. Αυτά τα συστήματα των ανάλογων συμπλόκων ρηνίου/τεχνητίου έχουν τη δυνατότητα να συνδεθούν με βιομόρια και να δώσουν μια πλήρη απεικόνιση βιολογικών συστημάτων in vitro και in vivo μέσω μικροσκοπίας φθορισμού και ραδιοαπεικόνισης, αντίστοιχα.⁽⁵¹⁾

Τα πολυαρωματικά σύμπλοκα του πυρήνα $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ παρουσιάζουν δυνατότητα φθορισμού. Πιο συγκεκριμένα, ένας αριθμός συμπλόκων του τύπου $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{L})(\text{X})]^+$ όπου X μόριο διαλύτη όπως μεθανόλη, ακετονιτρίλιο ή ιόν αλογόνου και L διδότης συναρμοτής με πολυαρωματικό σύστημα όπως φαινανθρολίνη, δικινολίνη, διπυριδίνη και υδροξυκινολίνη.

Φθορίζοντα σύμπλοκα έχουν παρασκευαστεί με την τεχνολογία SAACs και ενσωματωθεί σε χημειοτακτικά πεπτίδια. Οι συναρμοτές των συμπλόκων αυτών είναι η διμεθυλπυριδυλαμίνη (dpm) και η δικινολυλ-μεθυλ-λυσίνη (dqK ή Q) και τα αντίστοιχα σύμπλοκα τα fMLK $\{[\text{Re}(\text{CO})_3\}$ -dpK]G-OH και fMLF- $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{-SAACQ}]$ G.⁽⁵⁰⁾



Σχήμα A.16: Τα σύμπλοκα $fMLK[Re(CO)_3]-dpKIG-OH$ και $fMLF-[Re(CO)_3-SAACQ]G$



Εικόνα A.8: Εικόνα από μικροσκόπιο φθορισμού ανθρώπινων λευκοκυττάρων που έχουν επωαστεί με $fMLF-[Re(CO)_3-SAACQ]G$.⁽⁵⁰⁾

A.9 ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Στόχο της διπλωματικής εργασίας αποτέλεσε η ανάπτυξη μικτών τρικαρβονυλικών συμπλόκων του ρηνίου (I) και του τεχνητίου (I) του τύπου '2+1' με πιθανές ραδιοφαρμακευτικές εφαρμογές. Στη βιβλιογραφία μέχρι τώρα (βλ. παρ. Α.6.4.3) έχουν αναπτυχθεί σύμπλοκα του τύπου '2+1' που περιέχουν NO, OO και SS ως διδότες συναρμοτές. Στην παρούσα εργασία για πρώτη φορά χρησιμοποιούνται NS διδότες συναρμοτές τύπου αρωματικής αμινοθειόλης.

Αναπτύχθηκαν δύο κατηγορίες συμπλόκων: Η μία περιλαμβάνει τον διδότη συναρμοτή 8-μερκαπτοκινολίνη (*Sqh*) και η δεύτερη τη 2-μερκαπτοπυριδίνη (*Spy*). Ως μονοδότες συναρμοτές χρησιμοποιήθηκαν η τριφαινυλοφωσφίνη και το βενζυλοϊσοκυανίδιο.

Πιο συγκεκριμένα, η παρούσα διπλωματική εργασία περιλαμβάνει τα παρακάτω στάδια:

- Σύνθεση και χαρακτηρισμό (IR, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR, κρυσταλλογραφία ακτίνων-Χ) των συμπλόκων του ρηνίου με τους συναρμοτές *Sqh*, *Spy* σε μακροσκοπικό επίπεδο.
- Επισήμανση με τεχνητίο-99m (σε επίπεδο ιχνηθέτη), ταυτοποίηση των συμπλόκων με συγκριτική χρωματογραφία RP-HPLC με τα αντίστοιχα πλήρως χαρακτηρισμένα σύμπλοκα του ρηνίου και βελτιστοποίηση των συνθηκών αντίδρασης
- Μελέτη σταθερότητας των ραδιοεπισημασμένων συμπλόκων $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Ως πρόδρομες ενώσεις για τη σύνθεση των μικτών συμπλόκων του ρηνίου χρησιμοποιήθηκαν οι βρωμοπεντακαρβονυλορήνιο(I), $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$ και τετρααιθυλαμμωνιο *fac*-τριβρωμοτρικαρβονυλορήνιο(I), *fac*-(NEt_4) $_2$ $[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$. Τα τελικά σύμπλοκα του ρηνίου '2+1' παρασκευάστηκαν με δύο μεθόδους: σε ένα ή σε δύο στάδια.

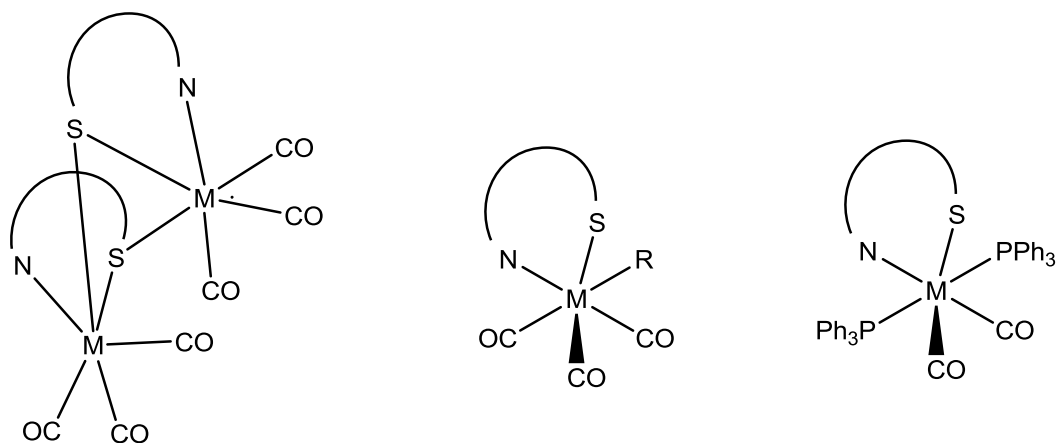
Επιπλέον, είναι γνωστό στη βιβλιογραφία ότι η τριφαινυλοφωσφίνη μπορεί να σχηματίσει με τον καρβονυλικό πυρήνα του ρηνίου και τεχνητίου διφωσφινοπαράγωγα του τύπου *mer*, *trans*- $\text{Re}(\text{CO})_3(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$. Αντίδραση αυτής της πρόδρομης ένωσης με ένα διδότη συναρμοτή (πχ NO) μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό διφωσφινο δικαρβονυλο προϊόντος του τύπου *trans*- $\text{Re}(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2(\text{NO})$ (ref). Για το λόγο αυτό, επιπλέον στόχος της εργασίας ήταν να

μελετηθεί ο πιθανός σχηματισμός τέτοιων προϊόντων του τύπου $M(\text{CO})_2(\text{PPh}_3)_2(\text{NS})$, όπου $\text{NS}=\text{Sqη}$, Srg σε επίπεδο ιχνηθέτη ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) καθώς και να πραγματοποιηθεί μελέτη σταθερότητάς του ως νέα δομή του τεχνητίου-99m για πιθανή ραδιοφαρμακευτική εφαρμογή.

Τα σύμπλοκα που συντέθηκαν ανήκουν σε τρεις κατηγορίες:

- Διμερή σύμπλοκα του τύπου $[\text{Re}/^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NS})]_2$, όπου NS διδότης συναρμοτής.
- Μικτά '2+1' σύμπλοκα του τύπου $\text{Re}/^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NS})(\text{L})$, όπου L μονοδότης συναρμοτής.
- Μικτά *trans*-διφωσφίνο σύμπλοκα του τύπου $\text{Re}/^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_2(\text{NS})(\text{P}_2)$, όπου P τριφαινυλοφωσφίνη.

Παρακάτω παρουσιάζονται οι δομές των συμπλόκων των τριών κατηγοριών που προαναφέρθηκαν.



Σχήμα A.18: Δομές των (από αριστερά προς δεξιά): $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NS})]_2$, $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NS})(\text{R})]$, $[\text{Re}(\text{CO})_2(\text{NS})(\text{P}_2)]$.

Τα σύμπλοκα και των τριών τύπων που έχουν την 8-μερκαπτοκινολίνη στο μόριό τους $[\text{Re}/^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NS})]_2$, $\text{Re}/^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NS})(\text{R})$, $\text{Re}/^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_2(\text{NS})(\text{P}_2)$ έχουν την ιδιότητα του φθορισμού. Τέλος, στόχο της εργασίας αποτέλεσε και ο προσδιορισμός των ιδιοτήτων φθορισμού των συμπλόκων της μερκαπτοκινολίνης (μέγιστα απορρόφησης και εκπομπής). Οι φθορίζουσες ενώσεις του ρηνίου μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε *in vitro* μελέτες, όπως στη μικροσκοπία φθορισμού, ως ανάλογα των ενώσεων του τεχνητίου-99m με στόχο τον ορθολογικό σχεδιασμό ραδιοφαρμακευτικών ενώσεων του τεχνητίου-

B. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B.1. ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ, ΥΛΙΚΑ, ΔΙΑΛΥΤΕΣ ΚΑΙ ΟΡΓΑΝΑ

B.1.1 ΑΝΤΙΔΡΑΣΤΗΡΙΑ, ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΑΛΥΤΕΣ

Όλα τα αντιδραστήρια και οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν υψηλής καθαρότητας.

Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα 1) Δεκακαρβονυλο-διρρήνιο ($[\text{Re}_2(\text{CO})_{10}]$), 2) Υδροχλωρική 8-μερκαπτοκινολίνη (8-Quinolinethiol.HCl, $\text{C}_9\text{H}_7\text{NS}$, *Sqnt*), 3) 2-μερκαπτοπυριδίνη (2-mercaptopyridine, $\text{C}_5\text{H}_5\text{NS}$, *Spy*), 4) τριφαινυλοφωσφίνη (triphenylphosphine, $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{P}$, *PPh₃*) και 5) βενζυλοϊσοκυανίλιο (benzylisocyanide, $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}$, *B-ISO*).

Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι μεθανόλη, τετραϋδροφουράνιο, βενζόλιο, διχλωρομεθάνιο.

Οι πλάκες TLC που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι TLC Silica gel 60-F₂₅₄ της Merck (Darmstadt, Germany). Για τη χρωματογραφία στήλης χρησιμοποιήθηκε η Silica gel 60 (0.040-0.063mm) της Merck.

B.1.2 ΟΡΓΑΝΑ

Για τη λήψη φασμάτων υπερύθρου (IR) χρησιμοποιήθηκε φασματοφωτόμετρο Perkin Elmer Spectrum BX σε μορφή δισκίων KBr. Για τα φάσματα ¹H-NMR των ενώσεων χρησιμοποιήθηκαν τα όργανα Bruker AC300 (Bruker, Germany). Οι στοιχειακές αναλύσεις των προϊόντων πραγματοποιήθηκαν στον Perkin-Elmer 2400 CHN στοιχειακό αναλυτή. Η ραδιενέργεια των διαλυμάτων μετρήθηκε στο δοσομετρητή ATOMLAB™ 100 Biodex Medical Systems. Οι λήψεις των φασμάτων ορατού-υπεριώδους πραγματοποιήθηκαν στο φασματοφωτόμετρο Hitachi U-2001 της και οι λήψεις των φασμάτων φθορισμού στο φθορισμόμετρο Hitachi F-2000.

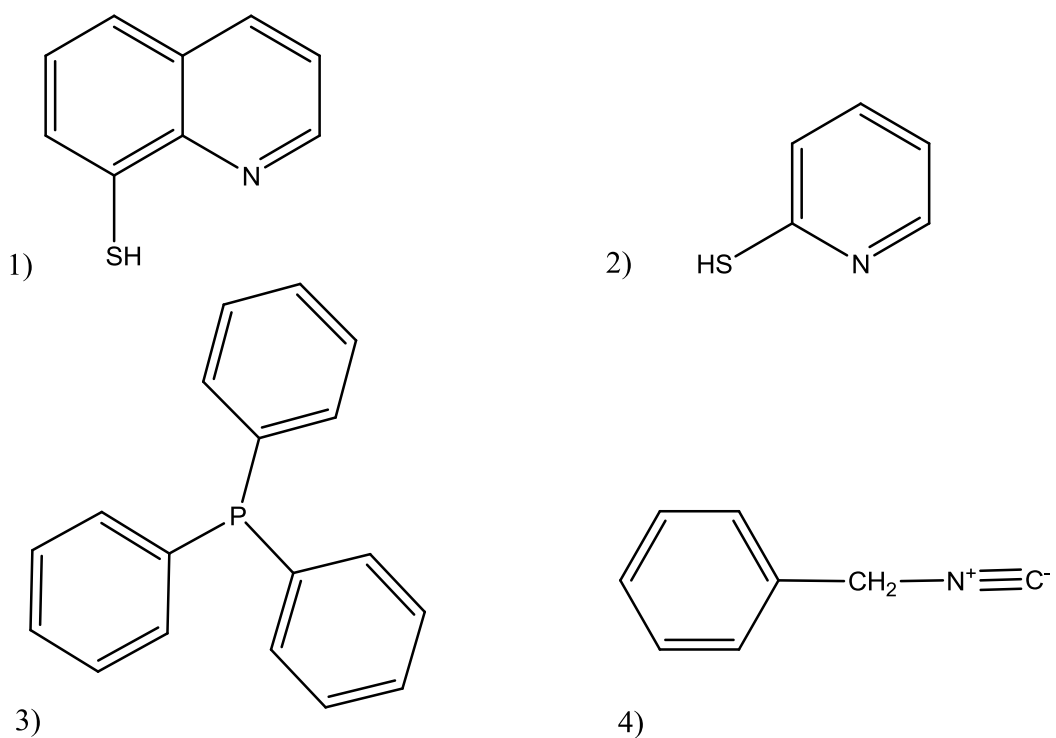
Το σύστημα Υγρής Χρωματογραφίας Υψηλής Απόδοσης Ανάστροφης Φάσης (RP-HPLC) που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση, ταυτοποίηση και απομόνωση των συμπλόκων του ρηνίου και τεχνητίου αποτελείται από:

- Απαερωτή G1322A Degasser, αντλία G1311A QuatPump και ανιχνευτή υπεριώδους G1314A της HP/ Agilent 1100 series ρυθμισμένο στο μήκος κύματος 254nm.
- Σύστημα εγχυτήρα Rheodyne 7725i με υποδοχέα δείγματος (loop) των 500 μL. Η ένεση του δείγματος γίνεται με μικρομετρικές σύριγγες των 50 μL και 500 μL.
- Ανιχνευτή σπινθηρισμών κρυστάλλου NaI τύπου Gabi της Raytest, για την ανίχνευση της γ ραδιενέργειας, ο οποίος έχει συνδεθεί σε σειρά με τον ανιχνευτή UV.
- Αναλυτική στήλη ανάστροφης φάσης Agilent Eclipse XDB-C18 5 μm 4.6 x 250 mm .
- Ηλεκτρονικό υπολογιστή που ελέγχει τη λειτουργία της αντλίας και των ανιχνευτών με το λογισμικό ChemStation for LC 3D systems Rev.B.03.01-SR1.1[317] της Agilent Technologies.

Ο διαχωρισμός πραγματοποιείται με σύστημα δύο διαλυτών γραμμικά μεταβαλλόμενης σύστασης (gradient) το οποίο αποτελείται από: (A) υδατικό διάλυμα 0.1% τριφθοροξικού οξέος (TFA) και (B) μεθανόλη. Το νερό που χρησιμοποιείται είναι υπερκάθαρο και υπόκειται σε διήθηση μέσω φίλτρων 0.45 μm HV DURAPORE MEMBRANE FILTERS της MILLIPORE, ενώ η μεθανόλη είναι HPLC καθαρότητας. Η ροή της αντλίας ρυθμίστηκε στο 1 mL/min.

Πίνακας Β.3: Σύστημα διαλυτών γραμμικά μεταβαλλόμενης σύστασης.

Χρόνος (λεπτά)	A (%)	B(%)
0	95	5
15	25	75
20	5	95
25	5	95
27	95	5
30	95	5

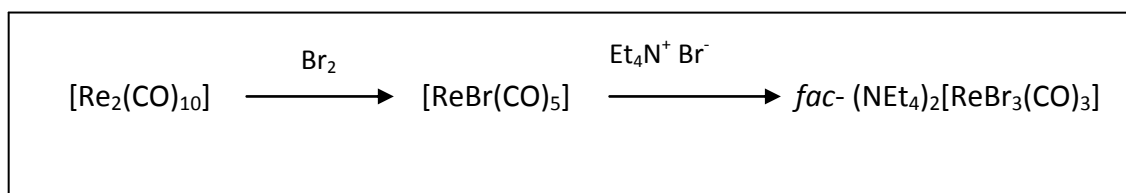


Σχήμα Β. 1: Δομές των 1) Sqn 2) Spq 3) PPh₃ 4) B-ISO

B.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ ΡΗΝΙΟΥ

B.2.1 ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΔΡΟΜΟΥ ΣΥΜΠΛΟΚΟΥ *fac*-ΤΕΤΡΑΑΙΘΥΛΑΜΜΩΝΙΟ ΤΡΙΒΡΩΜΟΤΡΙΚΑΡΒΟΝΥΛΟ-ΡΗΝΙΟ(I), *fac*-(NEt₄)₂[ReBr₃(CO)₃]

Το πρόδρομο σύμπλοκο του ρηνίου παρασκευάστηκε σύμφωνα με την παρακάτω αντίδραση:



B.2.1.1 Βρωμοπεντακαρβονυλο-ρήνιο (I), [ReBr(CO)₅]

Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 1 g (1.53 mmol) [Re₂(CO)₁₀] σε 30 mL εξανίου (πρόσφατα αποσταγμένου από υδρίδιο του ασβεστίου) υπό ατμόσφαιρα αζώτου, προστίθενται στάγδην με σύριγγα 0.27g (1.65 mmol) βρωμίου και αναδεύονται σε θερμοκρασία δωματίου. Καταβυθίζεται άμεσα λευκό ίζημα και η αντίδραση παραμένει για επιπλέον δύο ώρες μέχρι αποχρωματισμού της πορτοκαλί χροιάς του βρωμίου. Το ίζημα συλλέγεται ως λευκό στερεό με διήθηση και εκπλύνεται με εξάνιο.

Απόδοση: 1.12 g (90%)

B.2.1.2 *fac*-τετρααιθυλαμμωνιο τριβρωμοτρικαρβονυλο-ρήνιο(I), *fac*- $(\text{NEt}_4)_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ ⁽⁵²⁾

Σε σφαιρική φιάλη φέρονται σε 200 mL διγλύμης (2,5,8-τριοξανονάνη) και 1.348 g (6.42 mmol) βρωμιούχου τετρααιθυλαμμωνίου (NEt_4Br) υπό ατμόσφαιρα αζώτου και συνεχή ανάδευση. Το εναιώρημα που σχηματίζεται θερμαίνεται στους 80 °C σε ελαιόλουτρο και ακολουθεί η προσθήκη εναιωρήματος 1.1 g (2.71 mmol) $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$ σε 20 mL θερμής διγλύμης. Τα μίγμα της αντίδρασης θερμαίνεται στους 115 °C για 4-5 ώρες. Σχηματίζεται λευκό ίζημα το οποίο συλλέγεται με διήθηση εν θερμώ και πλένεται διαδοχικά με ψυχρή διγλύμη και διαιθυλαιθέρα. Έπειτα το ίζημα εναιωρείται σε 8 mL κρύας αιθανόλης και επαναδιηθείται ώστε να απομακρυνθεί η περίσσεια του NEt_4Br . Το προϊόν λαμβάνεται τελικά ως λευκό στερεό.

Απόδοση: 1.72 g (82%)

RP-HPLC: $t_R=6.4$ min

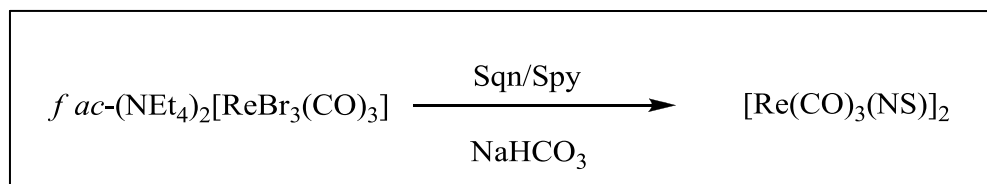
IR (KBr, cm^{-1}): 1999 (CO), 1865 (CO)

B.2.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ ΡΗΝΙΟΥ ΜΕ ΔΙΔΟΤΕΣ ΣΥΝΑΡΜΟΤΕΣ

Σε αυτή την παράγραφο θα περιγραφούν οι μέθοδοι σύνθεσης των συμπλόκων του τύπου $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NS})]_2$, όπου NS 8-μερκαπτοκινολίνη (*Sqh*) ή 2-μερκαπτοπυριδίνη (*Spy*), που συναρμόζεται με τον πυρήνα $\text{Re}(\text{CO})_3^+$. Ως πρόδρομα σύμπλοκα χρησιμοποιήθηκαν τα *fac*- $(\text{NEt}_4)_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ και $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$.

A. Μέθοδος Σύνθεσης με $fac-(NEt_4)_2[ReBr_3(CO)_3]$

Τα σύμπλοκα $[Re(CO)_3(NS)]_2$ παρασκευάζονται σύμφωνα με την ακόλουθη αντίδραση:



Σε σφαιρική φιάλη φέρεται διάλυμα 154 mg (0.2 mmol) $fac-(NEt_4)_2[ReBr_3(CO)_3]$ σε 3 mL μεθανόλης. Ακολουθεί προσθήκη του συναρμοτή, 39,4 mg (0,2 mmol) 8-μερκαπτοκινολίνης ή 22.2 mg (0,2 mmol) 2-μερκαπτοπυριδίνης διαλυμένου σε μεθανόλη καθώς και διττανθρακικού νατρίου 33.6 mg (0.4 mmol) ή 16.8 mg (0.2 mmol) αντίστοιχα. Το μίγμα τίθεται σε βρασμό με επαναρροή (reflux) για τρεις ώρες. Ακολουθεί ψύξη του μίγματος, διήθηση του ιζήματος που προκύπτει και έκπλυση αυτού με μεθανόλη.

- Δις-(8-μερκαπτοκινολινοτρικαρβονυλο-ρήνιο(I)), $[Re(CO)_3(Sqn)]_2$ (Re1).

Απόδοση: 77.75 mg (93%)

TLC: $R_f=0.3$ (οξικός αιθυλεστέρας/πετρελαϊκός αιθέρας 7/3)

RP-HPLC: $t_R=18.2$ min

IR (cm^{-1}): 2009.7, 1910, 1880 (CO)

1H -NMR ($CDCl_3$, 35 °C, 300 MHz): δ_H 6.87 (dd, $J=5.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J=7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J=8.2, 1.3$ Hz, 1H), 8.64 (dd, $J=5.0, 1.4$ Hz, 1H)

1H -NMR ($CDCl_3$, 20 °C, 300 MHz): δ_H 7.88 (dd, $J=6.9, 5.2$ Hz, 1H), 8.00-8.2 (m, 2H), 8.37 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 9.42 (d, $J=5.41$ Hz, 1H)

- Δις-(2-μερκαπτοπυριδινοτρικαρβονυλο-ρήνιο(I)), [Re(CO)₃(Spy)]₂, (Re2).

Απόδοση: 60 mg (80%)

TLC: R_f=0.3 (οξικός αιθυλεστέρας/ πετρελαϊκός αιθέρας 7/3)

RP-HPLC: t_R=17.8 min

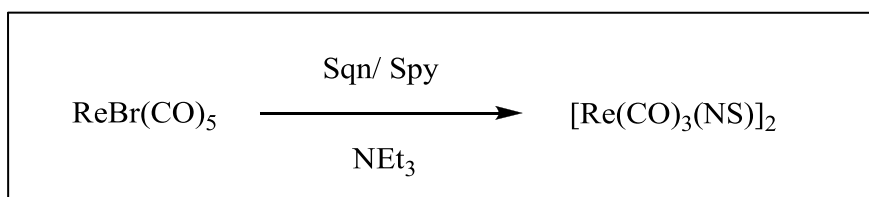
IR (cm⁻¹): 2031, 2012, 1901 (CO)

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz,): δ_H 6.57 (d, J=8 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J=7.5, 5.5, 1.1 Hz, 1H), 7.39(td, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J=5.5 Hz, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz,): δ_C 122.07, 131.55, 135.8, 150.25, 168.07, 190.14, 193.96, 195.98

B. Μέθοδος Σύνθεσης με ReBr(CO)₅]⁽⁵³⁾

Τα σύμπλοκα [Re(CO)₃(NS)]₂ παρασκευάζονται επίσης με την παρακάτω αντίδραση:



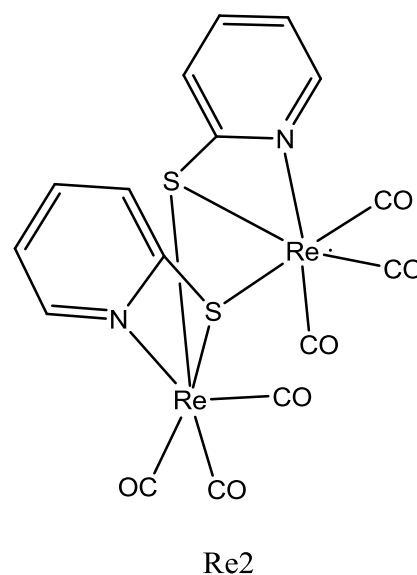
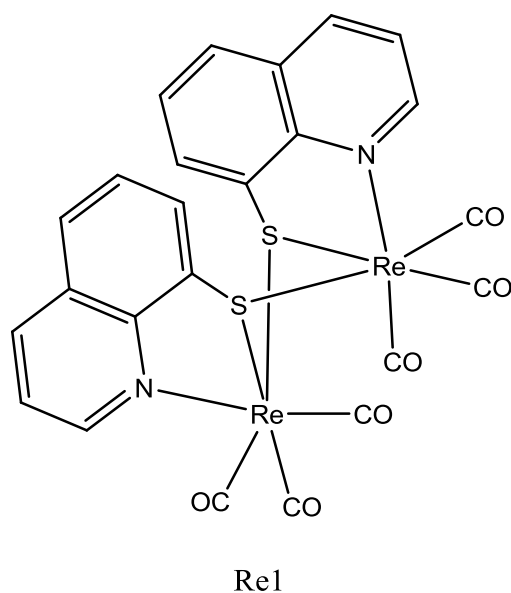
Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 40.6 mg (0.1 mmol) [ReBr(CO)₅] και 39.6 mg (0.2 mmol) 8-μερκαπτοκινολίνης ή 22.2 mg (0.2 mmol) 2-μερκαπτοπυριδίνης και 0.056 mL (0.4 mmol) τριαιθυλαμίνης (NEt₃) σε 15 mL βενζολίου. Το μίγμα τίθεται σε βρασμό με επαναροή για δεκαέξι ώρες. Στη συνέχεια ο διαλύτης απομακρύνεται μέχρι ξηρού και το ίζημα παραλαμβάνεται με κρυστάλλωση από μεθανόλη.

- $[Re(CO)_3(Sqn)]_2$ (**Re1**).

Απόδοση: 34 mg (80%)

- $[Re(CO)_3(Spy)]_2$ (**Re2**).

Απόδοση: 18 mg (50%)



Σχήμα Β.2: Δομές των συμπλόκων του **Re1** και **Re2**

B.2.3 ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ '2+1' ΜΙΚΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ ΡΗΝΙΟΥ

Σε αυτή την παράγραφο περιγράφονται οι μέθοδοι σύνθεσης των μικτών συμπλόκων του ρηνίου '2+1' του τύπου *fac*-[Re(CO)₃(NS)(P/CNR)], όπου NS ο μονοανιονικός διδότης συναρμοτής Sqn ή Sry και P, CNR οι τριφαινυλοφωσφίνη και βενζυλοϊσονιτρίλιο αντίστοιχα. Επιπρόσθετα, περιγράφεται η μέθοδος σύνθεσης συμπλόκων του τύπου [Re(CO)₂(NS)(P₂)].

B.2.3.1 Σύνθεση μικτών συμπλόκων με τριφαινυλοφωσφίνη (PPh₃)

Η τριφαινυλοφωσφίνη δίνει μικτά σύμπλοκα με δυο τρόπους ⁽³⁹⁾:

A) αντιδρά με το *fac*-(NEt₄)₂[ReBr₃(CO)₃] και ένα διδότη συναρμοτή (μέθοδος ενός σταδίου).

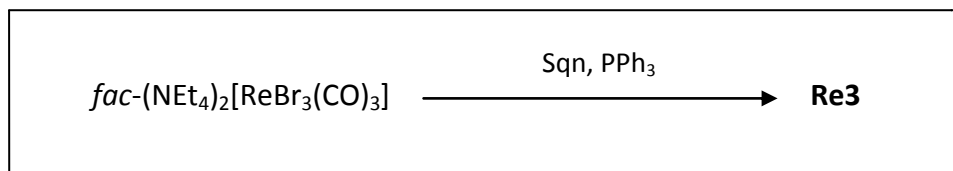
B) αντιδρά με τα **Re1** και **Re2** (μέθοδος δύο σταδίων).

B.2.3.1.1 Σύνθεση του *fac*-[8-μερκαπτοκινολινοτριφαινυλοφωσφινотреκαρβονυλο-ρηνίου(I)], *fac*-[Re(CO)₃(Sqn)(PPh₃)] (Re3)

A. Μέθοδος ενός σταδίου (one-pot reaction)

Σε σφαιρική φιάλη φέρεται διάλυμα 77 mg (0.1 mmol) *fac*-(NEt₄)₂[ReBr₃(CO)₃]. σε 10 mL μεθανόλης. Ακολουθεί προσθήκη 19.8 mg (0.1 mmol) 8-μερκαπτοκινολίνης και 52.4 mg (0.2 mmol) τριφαινυλοφωσφίνης και 16.8 mg (0.2 mmol) NaHCO₃. Το μίγμα τίθεται σε βρασμό με επαναροή για μια ώρα. Σχηματίζεται πορτοκαλί ίζημα, το οποίο παραλαμβάνεται με διήθηση, εκπλύνεται με μεθανόλη και ξηραίνεται. Το

ίζημα ανακρυσταλλώνεται από μίγμα διχλωρομεθανίου/ μεθανόλης. Συνοπτικά η αντίδραση περιγράφεται στο ακόλουθο σχήμα:



Απόδοση: 38mg (55.8%)

TLC: $R_f=0.7$ (οξικός αιθυλεστέρας/ πετρελαϊκός αιθέρας 7/3)

RP-HPLC: $t_R=19.1$ min

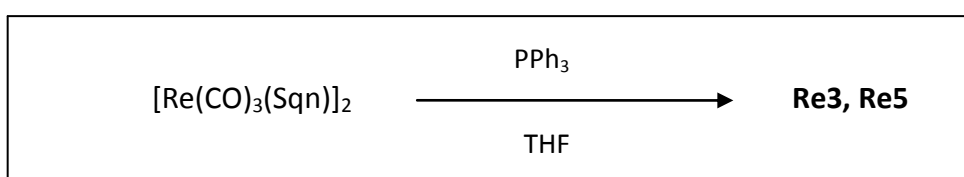
IR (cm^{-1}): 2010.1, 1917.4, 1888.7 (CO)

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ_{H} 7.00 (dd, $J=7.9, 5.5$ Hz, 2H), 7.08-7.23 (m, 10H), 7.33-7.39 (m, 6H), 7.60 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.95 (dd, $^2J=3.6$ Hz, $^3J=1.5$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz): δ_{C} 119.5, 121.22, 127.36, 127.84 (d, $^3J_{\text{C-P}}=9.3$ Hz), 129.79 (d, $^4J_{\text{C-P}}=2.0$ Hz), 130.25, 131.14 (d, $^1J_{\text{C-P}}=42$ Hz), 131.02, 132.65, 133.70 (d, $^2J_{\text{C-P}}=12$ Hz), 138.84, 151.23, 152.93, 153.5, 189.94, 194.61, 196.59

B. Μέθοδος δύο σταδίων

Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 125.4 mg (0.15 mmol) **Re1** και 78.6mg (0.3 mmol) PPh_3 σε 5mL τετραϋδροφουρανίου (THF). Το μίγμα τίθεται σε βρασμό με επαναρροή για 24 ώρες. Έπειτα ο διαλύτης απομακρύνεται μέχρι ξηρού, και το υπόλειμμα επαναδιαλύεται σε μεθανόλη, απ' όπου προκύπτει ίζημα των $\text{fac}[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{Sqη})(\text{PPh}_3)]$ (**Re3**) και $\text{Re}(\text{CO})_2(\text{Sqη})(\text{PPh}_3)_2$ (**Re5**) σε αναλογία 60/40. Το **Re3** παραλαμβάνεται καθαρό με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών οξικού αιθυλεστέρα/ πετρελαϊκού αιθέρα 7/3.

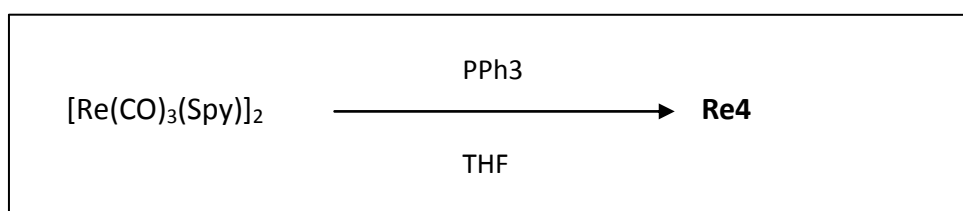


Απόδοση: **Re3**: 25 mg (25.7%), **Re5**: 16.6 mg (17%)

TLC: $R_f=0.7$ (**Re3**), 0.8 (**Re5**) (οξικός αιθυλεστέρας/ πετρελαϊκός αιθέρας 7/3)

B.2.3.1.2 Σύνθεση του *fac*-[2-μερκαπτοπυριδινوترιφαινυλοφωσφινोटρικαρβονυλο-ρηνίου(I)], *fac*-[$\text{Re}(\text{CO})_3(\text{Spy})(\text{PPh}_3)$] (**Re4**)

Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 55 mg (0.07 mmol) του **Re2** και 53 mg (0.21 mmol) PPh_3 σε 5 mL τετραϋδροφουρανίου. Το μίγμα που προκύπτει τίθεται σε βρασμό με επαναρροή για 24 ώρες. Έπειτα ο διαλύτης απομακρύνεται μέχρι ξηρού, προστίθενται μεθανόλη και αφήνεται για μισή ώρα σε χαμηλή θερμοκρασία ώστε να σχηματιστεί λευκό ίζημα, το οποίο παραλαμβάνεται με διήθηση, εκπλύνεται με μεθανόλη και ξηραίνεται (**Re4**). Από την κρυστάλλωση προέκυψαν κρύσταλλοι κατάλληλοι για κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ.



Απόδοση: 27 mg (30%)

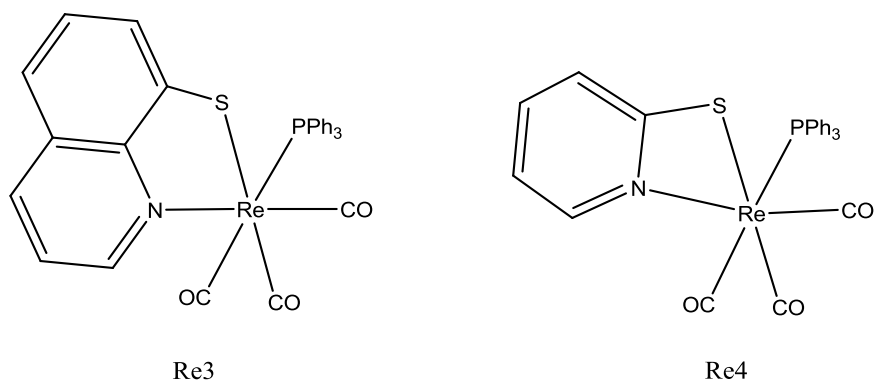
TLC: $R_f=0.7$ (οξικός αιθυλεστέρας/ πετρελαϊκός αιθέρας 7/3)

RP-HPLC: $t_R=19.4$ min

IR (cm^{-1}): 2017.1, 1927.5, 1906.4 (CO)

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ_{H} 6.19 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.51 (ddd, $J=7.3, 5.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.96 (dt, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.27-7.35 (m, 9H), 7.43-7.52 (m, 7H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz): δ_c 116.82, 127.77, 128.02 (d, $^3J_{\text{C-P}}=9.7$ Hz), 129.93 (d, $^4J_{\text{C-P}}=2.1$ Hz), 130.86 (d, $^1J_{\text{C-P}}=44.9$ Hz), 133.43, 133.77 (d, $^2J_{\text{C-P}}=10.5$ Hz), 148.69, 179.12, 190.0 (d, $^2J_{\text{C-P}}=67.2$ Hz), 193.43 (d, $^2J_{\text{C-P}}=8.5$ Hz), 196.52 (d, $^2J_{\text{C-P}}=9.6$ Hz)



Σχήμα B.3: Δομές των μικτών '2+1' συμπλόκων **Re3 και **Re4****

B.2.3.1.3 Σύνθεση των 8-μερκαπτοκινολινοδιτριφαινυλοφωσφινोδικαρβονυλο-ρηνίου(I), $\text{Re}(\text{CO})_2(\text{Sqn})(\text{PPh}_3)_2$ και 2-μερκαπτοπυριδοδιτριφαινυλοφωσφινοδικαρβονυλο-ρηνίου(I), $\text{Re}(\text{CO})_2(\text{Spr}) (\text{PPh}_3)_2$ (Re5** και **Re6**)**

A. Σύνθεση του πρόδρομου συμπλόκου *mer, trans*- $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}]^{(54)}$

Σε σφαιρική φιάλη που περιέχει 150 mL τολουολίου φέρονται 2 g (2.4 mmol) τριχλωρο-δισ(τριφαινυλοφωσφίνο)οξορηνίου (V) ($\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2$), 2 g (7.63 mmol) PPh_3 . Το μίγμα τίθεται σε βρασμό με επαναρροή και παράλληλα διοχετεύεται μονοξείδιο του άνθρακα (1 atm) για τρεις ώρες. Έπειτα ο διαλύτης απομακρύνεται

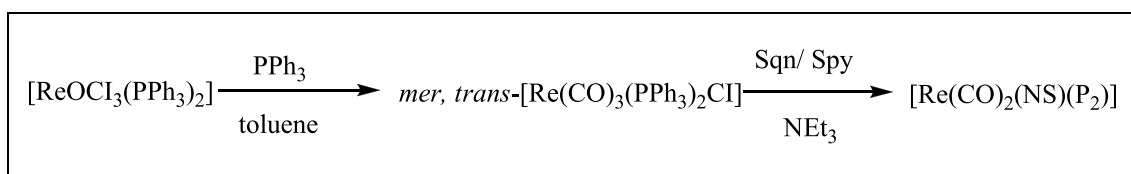
μέχρι ξηρού, στο υπόλειμμα προστίθεται αιθανόλη από το οποίο προκύπτει κοκκινωπό ίζημα, το οποίο ανακρυσταλλώνεται από μίγμα βενζολίου/αιθανόλης.

Απόδοση: 1,5g (78%)

IR (cm⁻¹): 2049, 1954, 1904 (CO)

B. Σύνθεση των $Re(CO)_2(NS)(PPh_3)_2$, όπου NS=8-μερκαπτοκινολίνη ή 2-μερκαπτοπυριδίνη (Re5 και Re6 αντίστοιχα)⁽⁵⁵⁾

Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 82.9 mg (0.1 mmol) του πρόδρομου συμπλόκου *mer, trans*- $Re(CO)_3(PPh_3)_2Cl$, 39.6 mg (0.2 mmol) 8-μερκαπτοκινολίνης ή 22.2 mg (0.2 mmol) 2-μερκαπτοπυριδίνης, 0.028 mL (0.2 mmol) τριαιθυλαμίνης σε 5 mL μεθανόλης. Το μίγμα τίθεται σε βρασμό με επαναρροή για τρεις ώρες και το στερεό που σχηματίζεται διηθείται, εκπλύνεται με μεθανόλη και ξηραίνεται. Προκύπτει ίζημα κόκκινο (Re5) ή λευκό (Re6). Το ίζημα ανακρυσταλλώνεται από διχλωρομεθάνιο/ μεθανόλη.



- 8-μερκαπτοκινολινοδιτριφαινυλοφωσφινοδικαρβονυλο-ρήνιο(I), $Re(CO)_2(Sqñ)(PPh_3)_2$, (Re5)

Απόδοση: 63mg (67.9%)

TLC: R_f=0.8 (οξικός αιθυλεστέρας/ πετρελαϊκός αιθέρας 7/3)

RP-HPLC: t_R= 21.1 min

IR (cm⁻¹): 1904.3, 1823.8 (CO)

¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ_H 6.48-6.55 (m, 2H), 6.84 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.04-7.16 (m, 18H), 7.19 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.40-7.52 (m, 12H), 8.58 (d, J=3.8 Hz, 1H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz): δ_{C} 118.39, 120.83, 126.16, 127.36 (t, $^3J_{\text{C-P}}= 4.3$ Hz), 128.87, 129.76, 131.31, 133.75 (t, $^1J_{\text{C-P}}= 21.2$ Hz), 133.82 (t, $^2J_{\text{C-P}}= 5.0$ Hz), 136.63, 150.71, 151.95, 154.10, 192.50, 203.97

- 2-μερκαπτοπυριδινοδιτριφαινυλοφωσφινοδικαρβονυλο-ρήνιο(I), $\text{Re}(\text{CO})_2(\text{Sqn})(\text{PPh}_3)_2$, (Re6)

Απόδοση: 49.2%

TLC: $R_f=0.8$ (οξικός αιθυλεστέρας/ πετρελαϊκός αιθέρας 7/3)

RP-HPLC: $t_R= 21.2$ min

IR (cm^{-1}): 1913.5, 1831.5 (CO)

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ_{H} 5.66 (d, $^2J=8.3$ Hz, 1H), 5.92 (t, $J=6$ Hz, 1H), 6.51 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J= 5.3$, 1H), 7.21-7.31 (m, 18H), 7.52-7.60 (m, 12H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz): δ_{C} 115.0, 127.06, 127.79 (t, $^3J_{\text{C-P}}=4.7$ Hz), 129.19, 131.35, 133.96 (t, $^2J_{\text{C-P}}=5.4$ Hz), 134.03 (d, $^1J_{\text{C-P}}=45.1$ Hz), 148.11, 177.44, 200.69, 204.14.

B' Μεθοδος σύνθεσης του Re5

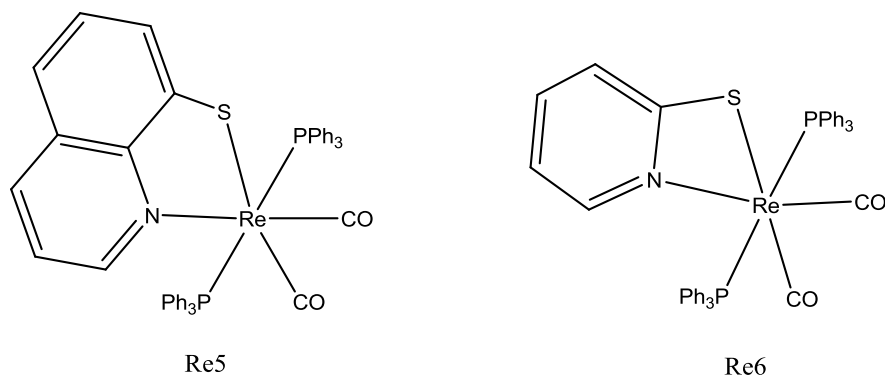
Σε σφαιρική φιάλη φέρεται διάλυμα 77 mg (0.1 mmol) *fac*-(NEt_4) $_2$ [$\text{ReBr}_3(\text{CO})_3$]. σε 10 mL μεθανόλης. Ακολουθεί προσθήκη 19.8 mg (0.1 mmol) 8-μερκαπτοκινολίνης και 105 mg (0.4 mmol) τριφαινυλοφωσφίνης και 16.8 mg (0.2 mmol) NaHCO_3 . Το μίγμα τίθεται σε βρασμό με επαναρροή για 24 ώρες. Σχηματίζεται κοκκινωπό ίζημα, το οποίο παραλαμβάνεται με διήθηση, εκπλύνεται με μεθανόλη και ξηραίνεται. Το παραλαμβάνεται καθαρό μετά από χρωματογραφία στήλης σε σύστημα διαλυτών οξικού αιθυλεστέρα/ πετρελαϊκού αιθέρα 7/3.

Απόδοση: 60 mg (65%)

Γ' Μεθοδος σύνθεσης του Re5

Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 125.4 mg (0.15 mmol) **Re1** και 157.2 mg (0.6 mmol) PPh_3 σε 5mL τετραϋδροφουρανίου (THF). Το μίγμα τίθεται σε βρασμό με επαναρροή για 48 ώρες. Έπειτα ο διαλύτης απομακρύνεται μέχρι ξηρού, και το υπόλειμμα επαναδιαλύεται σε μεθανόλη, απ' όπου προκύπτει ίζημα των *fac*-[$\text{Re}(\text{CO})_3(\text{Sqn})(\text{PPh}_3)$] (**Re3**) και $\text{Re}(\text{CO})_2(\text{Sqn})(\text{PPh}_3)_2$ (**Re5**) σε αναλογία 20/80. Το **Re5** παραλαμβάνεται καθαρό με χρωματογραφία στήλης και σύστημα διαλυτών οξικού αιθυλεστέρα/ πετρελαϊκού αιθέρα 7/3.

Απόδοση: 76 mg (55%)



Σχήμα B.4: Δομές των μικτών '2+1' συμπλόκων **Re5** και **Re6**

B.2.3.2 Σύνθεση μικτών συμπλόκων με βενζυλοϊσοκυανίδιο

B.2.3.2.1 Σύνθεση του *fac*-[8-μερκαπτοκινολινοβενζυλοϊσοκυανοτρι-καρβονυλο-ρηνίου(I), *fac*-Re(CO)₃(Sqn)(B-ISO) (**Re7**) ⁽³⁹⁾

Σε σφαιρική φιάλη φέρονται 83.6 mg (0.1 mmol) **Re1**, 24μL (0.2 mmol) βενζυλοϊσοκυανιδίου σε 5 mL τετραϋδροφουρανίου. Το μίγμα τίθεται σε βρασμό με επαναρροή για έξι ώρες. Έπειτα απομακρύνεται ο διαλύτης μέχρι ξηρού και στο υπόλειμμα προστίθεται μεθανόλη, απ' όπου καθιζάνει το προϊόν. Ακολουθεί καθαρισμός με χρωματογραφία στήλης (μίγμα διαλύτη: οξικός αιθυλεστέρας / πετρελαϊκός αιθέρας 7/3), παραλαμβάνεται το **Re7** και ξηραίνεται.



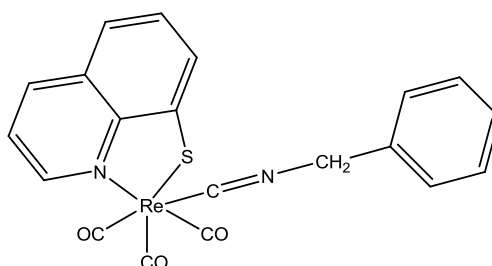
Απόδοση: 55 mg (51.4%)

TLC: $R_f = 0.5$ (οξικός αιθυλεστέρας/ πετρελαϊκός αιθέρας 7/3)

RP-HPLC: $t_R = 16.972$ min

IR (cm^{-1}): 2018.4, 1934.9, 1900.8 (CO), 2200.4 (CN)

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz,): δ_{H} 4.72 (s, 2H), 6.94 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.49 (m, 8H), 7.96 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 9.30 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H)



Σχήμα B.5: Δομή των μικτού συμπλόκου **Re7**

B.3 ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΑΙ ΑΝΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΚΡΥΣΤΑΛΛΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΜΕ ΚΡΥΣΤΑΛΛΟΓΡΑΦΙΑ ΑΚΤΙΝΩΝ Χ

Πορτοκαλί κρύσταλλοι του **Re3** (0.02 x 0.03 x 0.78 mm), κόκκινοι κρύσταλλοι **Re6** (0.07 x 0.12 x 0.57 mm) και άχρωμοι κρύσταλλοι των **Re2** (0.13 x 0.19 x 0.40 mm), **Re4·CH₂Cl₂** (0.03 x 0.18 x 0.51 mm) και **Re6** (0.05 x 0.10 x 0.28 mm) ελήφθησαν από το μητρικό υγρό και ψύχθηκαν στους -113°C . Οι μετρήσεις περίθλασης των συμπλόκων έγιναν με τοποθέτηση του κρυστάλλου πάνω σε περιθλασόμετρο

Rigaku R-AXIS SPIDER Image Plate, με χρήση μονοχρωματικής ακτινοβολίας γραφίτη Cu Kα. Η συλλογή των κρυσταλλικών δεδομένων (ω -scans) και η επεξεργασία των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του προγράμματος CrystalClear⁽⁵⁶⁾.

Οι κρυσταλλικές δομές των συμπλόκων επιλύθηκαν με εφαρμογή της άμεσης μεθόδου και τη χρήση του προγράμματος SHELXS-97⁽⁵⁷⁾. Η βελτίωση των παραμέτρων που υπολογίστηκαν έγινε με τη βοήθεια του προγράμματος SHELXL-97⁽⁵⁸⁾ και με τη χρήση της μεθόδου των ελαχίστων τετραγώνων (full matrix least-squares technique on F^2).

Επιπλέον κρυσταλλογραφικά δεδομένα δίδονται για τα σύμπλοκα **Re2**: $2\theta_{\max} = 130^\circ$; Ανακλάσεις συλλεχθείσες/ανεξάρτητες/χρησιμοποιούμενες, 16723/3157 [Rint=0.0861]/3157; 253 παράμετροι βελτιώθηκαν; $[\Delta\rho]_{\max}/[\Delta\rho]_{\min} = 1.899/-1.774 \text{ e}/\text{\AA}^3$; $[\Delta/\sigma]_{\max} = 0.001$; $R1/wR2$ ((για όλα τα δεδομένα) = 0.0491/0.1010, **Re-3**: $2\theta_{\max} = 130^\circ$; Ανακλάσεις συλλεχθείσες/ανεξάρτητες/χρησιμοποιούμενες, 22621/4257 [Rint=0.0856]/4257; 358 παράμετροι βελτιώθηκαν; $[\Delta\rho]_{\max}/[\Delta\rho]_{\min} = 1.249/-1.176 \text{ e}/\text{\AA}^3$; $[\Delta/\sigma]_{\max} = 0.000$; $R1/wR2$ ((για όλα τα δεδομένα) = 0.0396/0.0873, **Re4**: $2\theta_{\max} = 130^\circ$; Ανακλάσεις συλλεχθείσες/ανεξάρτητες/χρησιμοποιούμενες, 30388/7586 [Rint=0.0524]/7586; 727 παράμετροι βελτιώθηκαν; $[\Delta\rho]_{\max}/[\Delta\rho]_{\min} = 1.422/-1.404 \text{ e}/\text{\AA}^3$; $[\Delta/\sigma]_{\max} = 0.002$; $R1/wR2$ (για όλα τα δεδομένα) = 0.0360/0.0835, **Re5**: $2\theta_{\max} = 130^\circ$; Ανακλάσεις συλλεχθείσες/ανεξάρτητες/χρησιμοποιούμενες, 131556/25886 [Rint=0.0845]/25886; 1945 παράμετροι βελτιώθηκαν; $[\Delta\rho]_{\max}/[\Delta\rho]_{\min} = 2.360/-2.415 \text{ e}/\text{\AA}^3$; $[\Delta/\sigma]_{\max} = 0.004$; $R1/wR2$ ((για όλα τα δεδομένα) = 0.0781/0.1655 και **Re6**·**CH₂Cl₂**: $2\theta_{\max} = 130^\circ$; Ανακλάσεις συλλεχθείσες/ανεξάρτητες/χρησιμοποιούμενες, 64734/12674 [Rint=0.0765]/12674; 928 παράμετροι βελτιώθηκαν; $[\Delta\rho]_{\max}/[\Delta\rho]_{\min} = 3.234/-2.767 \text{ e}/\text{\AA}^3$; $[\Delta/\sigma]_{\max} = 0.003$; $R1/wR2$ ((για όλα τα δεδομένα) = 0.0710/0.1509.

Τα άτομα υδρογόνου εντοπίστηκαν με χάρτες διαφοράς και οι βελτιώσεις υπολογίστηκαν ισοτροπικά ή τοποθετήθηκαν σε υπολογισμένες θέσεις πάνω σε δεσμευμένα άτομα. Όλα τα υπόλοιπα άτομα εκτός του υδρογόνου υπολογίστηκαν ανισοτροπικά. Τα διαγράμματα σχεδιάστηκαν με χρήση του προγράμματος Diamond 3.1⁽⁵⁹⁾.

Τα κρυσταλλικά δεδομένα παραθέτονται στον παρακάτω πίνακα :

Πίνακας Β.2: Κρυσταλλογραφικά δεδομένα για τα σύμπλοκα **Re2**, **Re3**, **Re4**, **Re5** και **Re6**.

	Re2	Re3	Re4	Re5	Re6·CH₂Cl₂
Μοριακός τύπος	C ₁₆ H ₈ N ₂ O ₆ Re ₂ S ₂	C ₃₀ H ₂₁ NO ₃ PreS	C ₂₆ H ₁₉ NO ₃ PreS	C ₄₇ H ₃₆ NO ₂ P ₂ ReS	C _{43.5} H ₃₅ ClNO ₂ P ₂ ReS
Μοριακό βάρος	760.76	692.71	642.65	926.97	919.38
Ομάδα συμμετρίας	<i>Pbca</i>	<i>Pna2₁</i>	<i>P-1</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/n</i>
<i>a</i> (Å)	12.8268(2)	19.6831(3)	11.9830(2)	15.1143(2)	19.9380(2)
<i>b</i> (Å)	17.1611(3)	8.9329(1)	14.8712(2)	24.7094(4)	12.5995(2)
<i>c</i> (Å)	17.3348(3)	14.8897(2)	16.3912(3)	42.1499(7)	31.5036(5)
<i>α</i> (°)	90	90	64.099(1)	90	90
<i>β</i> (°)	90	90	75.330(1)	90.219(1)	102.696(1)
<i>γ</i> (°)	90	90	68.209(1)	90	90
<i>V</i> (Å ³)	3815.77(11)	2618.01(6)	2425.23(7)	15741.4(4)	7720.48(19)

Z	8	4	4	16	8
T (°C)	-113	-113	-113	25	-113
Ακτινοβολία	Cu Kα	Cu Kα	Cu Kα	Cu Kα	Cu Kα
ρ_{calcd} (g cm ⁻³)	2.649	1.757	1.760	1.565	1.582
μ (mm ⁻¹)	26.826	10.672	11.460	7.619	8.381
Ανακλάσεις $I > 2\sigma(I)$	2742	4059	7093	22086	10281
R_1^a	0.0435	0.0377	0.0334	0.0690	0.0599
wR_2^a	0.0974	0.0855	0.0812	0.1602	0.1405

^a $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (\alpha P)^2 + bP]$ and $P = [\max(F_o^2, 0) + 2F_c^2]/3$,

$R_1 = \Sigma(|F_o| - |F_c|) / \Sigma(|F_o|)$ and $wR_2 = \{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2}$.

B.4 ΑΝΑΛΥΣΗ ΦΑΣΜΑΤΩΝ ΦΘΟΡΙΣΜΟΥ

Παρασκευάστηκαν διαλύματα των συμπλόκων της 8-μερκαπτοκινολίνης **Re1**, **Re3**, **Re5** και **Re7** σε διχλωρομεθάνιο. Οι συγκεντρώσεις των διαλυμάτων είναι 0.5 mg/mL για τα **Re1**, **Re3**, **Re5** και 1 mg/mL για το **Re7**. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου.

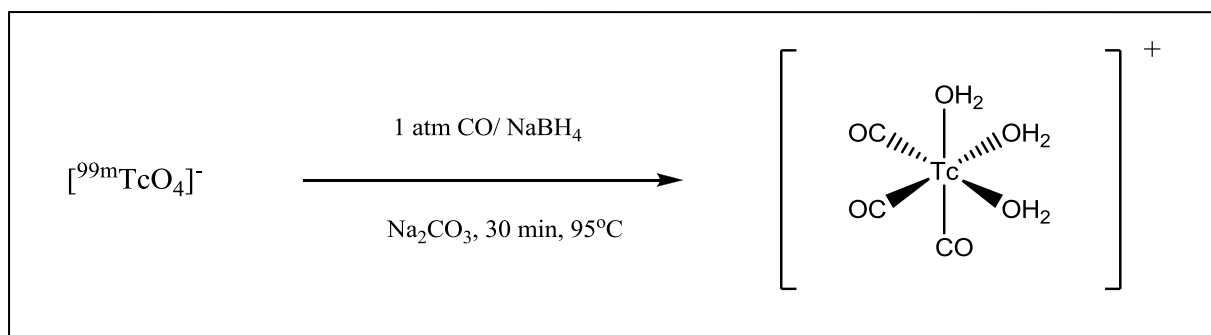
Οι μετρήσεις των φασμάτων UV-Vis πραγματοποιήθηκαν σε μήκη κύματος 200-800 nm και χρησιμοποιήθηκαν κυψελίδες quartz πάχους 1cm. Οι μετρήσεις των φασμάτων φθορισμού πραγματοποιήθηκαν σε μήκη κύματος 400-700 nm χρησιμοποιώντας κυψελίδες quartz πάχους (path length) 1cm. Ελήφθησαν φάσματα εκπομπής (emission spectra) φθορισμού, κατόπιν διέγερσης των συμπλόκων στα αντίστοιχα μήκη κύματος που παρουσιάζουν μέγιστη απορρόφηση, όπως έγινε φανερό από τις μετρήσεις UV-Vis.

B.5 ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ ΤΕΧΝΗΤΙΟΥ-99m ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ IN VITRO

Σε αυτό το κεφάλαιο θα περιγραφούν οι τρόποι παρασκευής των επισημασμένων με τεχνήτιο-99m συμπλόκων. Αρχικά περιγράφεται η σύνθεση του πρόδρομου συμπλόκου $[^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$, από το οποίο με την προσθήκη των συναρμοτών στις κατάλληλες συνθήκες προκύπτουν τα μικτά επισημασμένα σύμπλοκα.

B.5.1. ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΔΡΟΜΟΥ ΣΥΜΠΛΟΚΟΥ ΤΡΙΑΥΔΡΟΤΡΙΚΑΡΒΟΝΥΛΟ-ΤΕΧΝΗΤΙΟΥ-99m(I), *fac*- $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$

Η παρασκευή του πρόδρομου συμπλόκου του τεχνητίου περιγράφεται συνοπτικά στο ακόλουθο σχήμα: ⁽⁶⁰⁾



Σε φιαλίδιο τύπου πενικιλίνης των 10 mL φέρονται 15 mg τρυγικό κάλιο/νάτριο διάλας ($\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), 4 mg ανθρακικό νάτριο (Na_2CO_3) και 5.5 mg νατριοβοριοϋδρίδιο (NaBH_4). Το φιαλίδιο σφραγίζεται αεροστεγώς με αλουμινένιο πώμα και διαβιβάζεται μονοξείδιο του άνθρακα (CO) για 20 λεπτά. Έκλουσμα γεννήτριας $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ραδιενέργειας 10 mCi και όγκου 500 μL (ραδιενεργός συγκέντρωση: 20 mCi/mL) προστίθεται με σύριγγα στο φιαλίδιο και το μίγμα θερμαίνεται σε υδατόλουτρο στους 95°C για 30 λεπτά. Η πίεση από τα αέρια εκτονώνεται με μια σύριγγα των 20 mL και το φιαλίδιο αποσφραγίζεται. Έπειτα γίνεται ρύθμιση σε $\text{pH}=6-7$ με υδατικό διάλυμα υδροχλωρίου 1N.

Απόδοση: >95%

RP-HPLC: $t_R = 8.0 \text{ min}$

B.5.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΣΗΜΑΣΜΕΝΩΝ ΜΙΚΤΩΝ '2+1' ΕΠΙΣΗΜΑΣΜΕΝΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΜΕ ΤΕΧΝΗΤΙΟ-99m⁽⁶⁰⁾

Τα μικτά σύμπλοκα παρασκευάζονται με δύο μεθόδους:

- Σε δύο στάδια:

A) Αντίδραση του πρόδρομου συμπλόκου με διδότη συναρμοτή προς σχηματισμό επισημασμένου συμπλόκου με Sqn ή Spry και

B) Αντίδραση του παραπάνω με μονοδότη συναρμοτή προς σχηματισμό του επιθυμητού μικτού '2+1' επισημασμένου συμπλόκου.

- Σε ένα στάδιο (*one-pot reaction*):

Αντίδραση του πρόδρομου συμπλόκου με διδότη και μονοδότη συναρμοτή ταυτόχρονα.

Για τις παρασκευές των μικτών συμπλόκων χρησιμοποιήθηκαν πρότυπα διαλύματα των συναρμοτών, πρόσφατα παρασκευασθέντα. Αυτά προκύπτουν από διάλυση 5 mg του συναρμοτή σε ύδωρ, αιθανόλη ή μίγμα αυτών όγκου 1 mL.

- Διάλυμα υδροχλωρικής 8-θειοκινολίνης: 5 mg ουσίας διαλύονται σε 1 mL μίγματος ύδατος/αιθανόλης 1/1 με ανάδευση (συγκέντρωση $2.5 \cdot 10^{-2}$ M).

- Διάλυμα 2-μερκαπτοπυριδίνης: 5mg ουσίας διαλύονται σε 1 mL ύδατος με ανάδευση (συγκέντρωση $4.5 \cdot 10^{-2}$ M).

- Διάλυμα τριφαινυλοφωσφίνης: 5mg ουσίας διαλύονται σε 1 mL αιθανόλης με ελαφρά θέρμανση (συγκέντρωση $1.9 \cdot 10^{-2}$ M).

- Διάλυμα βενζυλοϊσοκυανιδίου: 5mL (5mg, $\rho=0.962$ g/mL) ουσίας διαλύονται σε 1 mL ύδατος με ανάδευση (συγκέντρωση $4 \cdot 10^{-2}$ M).

B.5.2.1 Σύνθεση επισημασμένου συμπλόκου με Sqn

B.5.2.1.1 Σύνθεση του δις-(8-μερκαπτοκινολινοτρικαρβονυλο-τεχνητίου-99m), $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Sqn})]_2$ ($^{99m}\text{Tc1}$).

Σε δοκιμαστικό σωλήνα φέρονται 400μL διαλύματος $fac-[^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ ραδιενέργειας 6.5 mCi (Ραδιενεργός συγκέντρωση: 16.25 mCi/mL) και προστίθενται 20 μL πρότυπου διαλύματος υδροχλωρικής 8-μερκαπτοκινολίνης. Το διάλυμα αραιώνεται στο 1 mL με διάλυμα φυσιολογικού ορού 0.9% NaCl, ώστε η τελική

συγκέντρωση του συναρμοτή στο διάλυμα να είναι 10^{-3} M. Ο σωλήνας πωματίζεται και θερμαίνεται στους 80°C για 30 λεπτά. Το μίγμα της αντίδρασης αναλύεται με RP-HPLC και διαπιστώνεται ο σχηματισμός του προϊόντος $^{99\text{m}}\text{Tc1}$.

Απόδοση: >95%

RP-HPLC : $t_{\text{R}}=18.6\text{min}$

B.5.2.2 Σύνθεση επισημασμένων μικτών συμπλόκων με τριφαινυλοφωσφίνη (PPh_3)

B.5.2.2.1 Σύνθεση του $\text{fac}-(8\text{-μερκαπτοκινολινοτριφαινυλοφωσφινोटρι-καρβονυλο-τεχνητίου-99m})$, $\text{fac}-[^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Sqn})(\text{PPh}_3)]$ ($^{99\text{m}}\text{Tc3}$)

Σε δοκιμαστικό σωλήνα φέρονται 1 mL διαλύματος $^{99\text{m}}\text{Tc1}$ και προστίθεται 52μL πρότυπου διαλύματος τριφαινυλοφωσφίνης, ώστε η συγκέντρωση του τελευταίου στο διάλυμα να είναι 10^{-3} M. Ο σωλήνας πωματίζεται και το διάλυμα α) θερμαίνεται στους 35°C για μια ώρα ή β) αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου για μία ώρα και 30 λεπτά. Το μίγμα της αντίδρασης αναλύεται με RP-HPLC και διαπιστώνεται ο σχηματισμός του προϊόντος $^{99\text{m}}\text{Tc3}$.

Απόδοση: α) 60% (στους 35°C) και
β) 50% (σε θερμοκρασία δωματίου)

RP-HPLC: $t_{\text{R}}= 19.4\text{ min}$

B.5.2.2.2 Σύνθεση του $\text{fac}-(2\text{-μερκαπτοπυριδινोटριφαινυλοφωσφινोटρι-καρβονυλο-τεχνητίου-99m})$, $\text{fac}-[^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Spr})](\text{PPh}_3)]$ ($^{99\text{m}}\text{Tc4}$)

Σε δοκιμαστικό σωλήνα φέρονται 400μL διαλύματος $\text{fac}-[^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ ραδιενέργειας 6.5 mCi (Ραδιενεργός συγκέντρωση: 16.25 mCi/mL) και προστίθενται 22 μL πρότυπου διαλύματος 2-μερκαπτοπυριδίνης και 52 μL πρότυπου διαλύματος

τριφαινυλοφωσφίνης. Το διάλυμα που προκύπτει αραιώνεται στο 1mL με διάλυμα φυσιολογικού ορού 0.9% NaCl, ώστε οι συγκεντρώσεις των συναρμοτών στο διάλυμα να είναι 10^{-3} M. Ο σωλήνας πωματίζεται και θερμαίνεται στους 80°C για 30 λεπτά. Το μίγμα της αντίδρασης αναλύεται με RP-HPLC και διαπιστώνεται ο σχηματισμός του προϊόντος $^{99m}\text{Tc}4$.

Απόδοση: >95%

RP-HPLC: $t_R=19.6$ min

B.6.2.2.3 Σύνθεση του *fac*-(8-μερκαπτοκινολινο δις(τριφαινυλοφωσφίνο) δικαρθονυλοτεχνητίου-99m), *fac*- $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_2(\text{Sqn})(\text{PPh}_3)_2$ ($^{99m}\text{Tc}5$)

A. Μέθοδος δύο σταδίων

Σε δοκιμαστικό σωλήνα φέρονται 1 mL διαλύματος $^{99m}\text{Tc}1$ και προστίθεται 52μL πρότυπου διαλύματος τριφαινυλοφωσφίνης, ώστε η συγκέντρωση του τελευταίου στο διάλυμα να είναι 10^{-3} M. Ο σωλήνας πωματίζεται και το διάλυμα θερμαίνεται στους 80°C για μία ώρα. Το μίγμα της αντίδρασης αναλύεται με RP-HPLC και διαπιστώνεται ο σχηματισμός του προϊόντος $^{99m}\text{Tc}5$.

Απόδοση: >95%

RP-HPLC: $t_R= 21.7$ min

B. Μέθοδος ενός σταδίου (one-pot reaction)

Σε δοκιμαστικό σωλήνα φέρονται 400μL διαλύματος *fac*- $^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3^+$ ραδιενέργειας 6.5 mCi (Ραδιενεργός συγκέντρωση: 16.25 mCi/mL) και προστίθενται 20μL του πρότυπου διαλύματος 8-μερκαπτοκινολίνης και 52μL πρότυπου διαλύματος τριφαινυλοφωσφίνης. Το διάλυμα που προκύπτει αραιώνεται στο 1mL με διάλυμα φυσιολογικού ορού 0.9% NaCl, ώστε οι συγκεντρώσεις των συναρμοτών

στο διάλυμα να είναι 10^{-3} M. Το μίγμα της αντίδρασης αναλύεται με RP-HPLC και διαπιστώνεται ο σχηματισμός ενός προϊόντος, $^{99m}\text{Tc5}$.

Απόδοση: >95%

RP-HPLC: $t_R = 21.7$ min

B.5.2.3 Σύνθεση επισημασμένων μικτών συμπλόκων με βενζυλοϊσοκυανίδιο

B.5.2.3.1 Σύνθεση του *fac*-(8-μερκαπτοκινολινοβενζυλοϊσοκυανοτρι-καρβονυλο-τεχνητίου-99m), $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Sqn})(\text{B-ISO})$ ($^{99m}\text{Tc7}$)

Σε δοκιμαστικό σωλήνα φέρονται 1 mL διαλύματος $^{99m}\text{Tc1}$ και προστίθεται 25μL πρότυπου διαλύματος βενζυλοϊσοκυανιδίου, ώστε η συγκέντρωση του τελευταίου στο διάλυμα να είναι 10^{-3} M. Ο σωλήνας πωματίζεται και το διάλυμα θερμαίνεται στους 80°C για 30 λεπτά. Το μίγμα της αντίδρασης αναλύεται με RP-HPLC και διαπιστώνεται ο σχηματισμός του $^{99m}\text{Tc7}$ ως κύριο προϊόν.

Απόδοση: 70%

RP-HPLC: $t_R = 19.7$ min

B.5.3 ΠΕΙΡΑΜΑΤΑ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΕΠΙΣΗΜΑΣΜΕΝΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ IN VITRO ⁽⁶⁰⁾

Στην παράγραφο αυτή θα περιγραφεί η διαδικασία των πειραμάτων, με τις οποίες ελέγχεται η in vitro σταθερότητα των συμπλόκων του τεχνητίου-99m. Τα σύμπλοκα επωάζονται σε διαλύματα κυστεΐνης και ιστιδίνης συγκέντρωσης 10^{-3} M σε ρυθμιστικό διάλυμα 0.1M φωσφορικών (PBS buffer) με φυσιολογικό pH= 7.4.

Καθαρισμός συμπλόκων ^{99m}Tc στην HPLC: Το μίγμα της αντίδρασης των συμπλόκων ^{99m}Tc ενίεται στην HPLC (500 μ L) και λαμβάνεται σε δοκιμαστικό σωλήνα το κλάσμα του συμπλόκου. Το διάλυμα που λαμβάνεται τοποθετείται σε υδατόλουτρο στους 37°C και εξατμίζεται μέχρι ξηρού σε ρεύμα αζώτου.

Επώαση καθαρών συμπλόκων ^{99m}Tc με ιστιδίνη, κυστεΐνη: Σε σωλήνα erpendorf προστίθενται η κατάλληλη ποσότητα συμπλόκου (~50 μ L) και στη συνέχεια προστίθενται στο σωλήνα διάλυμα κυστεΐνης ή ιστιδίνης μέχρι τελικού όγκου 500 μ L, ο σωλήνας σφραγίζεται και θερμαίνεται σε υδατόλουτρο στους 37°C. Η ραδιενέργεια του μίγματος επώασης είναι 500 μ Ci. Ο έλεγχος σταθερότητας του συμπλόκου γίνεται σε διάφορους χρόνους μετά την έναρξης της επώασης με ανάλυση HPLC.

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Γ.1 ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ ΡΗΝΙΟΥ

Γ.1.1 ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ ΡΗΝΙΟΥ

Γ.1.1.1 Σύνθεση των συμπλόκων Re1 και Re2

Η σύνθεση των διμερών συμπλόκων **Re1** και **Re2** του τύπου $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NS})]_2$, όπου NS 8-μερκαπτοκινολίνη (*Sqn*) ή 2-μερκαπτοπυριδίνη (*Spy*), μπορεί να πραγματοποιηθεί με δύο μεθόδους. Κατά την πρώτη μέθοδο χρησιμοποιείται ως πρόδρομο σύμπλοκο το *fac*-(NEt₄)₂[ReBr₃(CO)₃] και προστίθεται ισομοριακή ποσότητα του διδότη συναρμοτή και αντίστοιχη ποσότητα όξινου ανθρακικού νατρίου, ενώ κατά τη δεύτερη μέθοδο χρησιμοποιείται ως πρόδρομο σύμπλοκο το [ReBr(CO)₅] και προστίθεται διπλάσια ισοδύναμα του συναρμοτή και αντίστοιχα ισοδύναμα τριαιθυλαμίνης⁽⁵³⁾. Στην πρώτη μέθοδο η αντίδραση πραγματοποιείται σε μεθανόλη υπό βρασμό για τρεις ώρες, ενώ στη δεύτερη σε βενζόλιο υπό βρασμό για δεκαέξι ώρες.

Οι διδότες συναρμοτές υδροχλωρική 8-μερκαπτοκινολίνη (*Sqn*) και 2-μερκαπτοπυριδίνη (*Spy*) συνδέονται με το άτομο του ρηνίου μέσω του αρωματικού αζώτου και του ιόντος Ar-S⁻. Κατά την αντίδραση του πυρήνα $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ με διδότες συναρμοτές τύπου αμινοθειόλης, σχηματίζεται πρώτα το μονομερές σύμπλοκο $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NS})]$ και στη συνέχεια το συναρμοσμένο άτομο θείου συναρμόζεται με ένα γειτονικό μονομερές στην έκτη θέση ένταξης του ρηνίου, σχηματίζοντας έτσι διμερές σύμπλοκο⁽³⁷⁾. Αντίστοιχα διμερή έχουν παρατηρηθεί και με άλλους χηλικούς συναρμοτές που περιέχουνθειόλη⁽⁶¹⁾.

Η προσθήκη βάσης έχει ως στόχο της αποπρωτονίωση της θειόλης καθιστώντας την πιο πυρηνόφιλη και επιπλέον δεσμεύει το μόριο HCl της 8-μερκαπτοκινολίνης. Στη μέθοδο του $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$, λόγω της παρουσίας του βενζολίου, το NaHCO_3 δεν μπορεί να διαλυθεί και για το λόγο αυτό αντικαθίσταται από τριαιθυλαμίνη, μια οργανική βάση.

Η απόδοση των αντιδράσεων παρασκευής του **Re1** είναι 93% με την πρώτη μέθοδο και 80% με τη δεύτερη. Για τη παρασκευή του **Re2** οι αποδόσεις είναι 80% και 50% αντίστοιχα. Από την σύγκριση των δύο μεθόδων γίνεται φανερό πως η πρώτη μέθοδος παρασκευής δίνει υψηλότερες αποδόσεις σε λιγότερο χρόνο. Όσον αφορά το **Re1**, η δεύτερη μέθοδος παρασκευής έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία, ενώ η πρώτη μέθοδος του ενός σταδίου πραγματοποιήθηκε στην εργασία αυτή και όπως προαναφέρθηκε οδηγεί σε υψηλότερη απόδοση.^(37, 53)

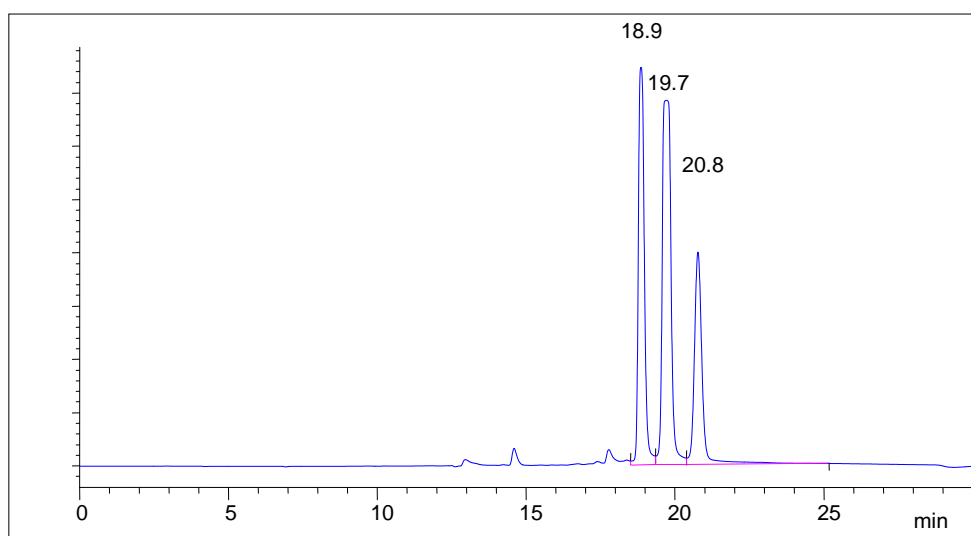
Γ.1.1.2 Σύνθεση και μελέτη αντίδρασης των μικτών συμπλόκων του ρηνίου του τύπου $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NS})(\text{P})]$ (**Re3**, **Re4**) και $[\text{Re}(\text{CO})_2(\text{NS})(\text{P})_2]$ (**Re5**, **Re6**) και $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NS})(\text{CNBn})]$ (**Re7**)

Για τη σύνθεση των μικτών συμπλόκων **Re3- Re6** χρησιμοποιήθηκε ο μονοδότης συναρμοτής τριφαινυλοφωσφίνη (PPH_3). Είναι ουδέτερο μόριο και συμπεριφέρεται ως μαλακή βάση Lewis. Η τριφαινυλοφωσφίνη συναρμόζεται μέσω του ατόμου του φωσφόρου.

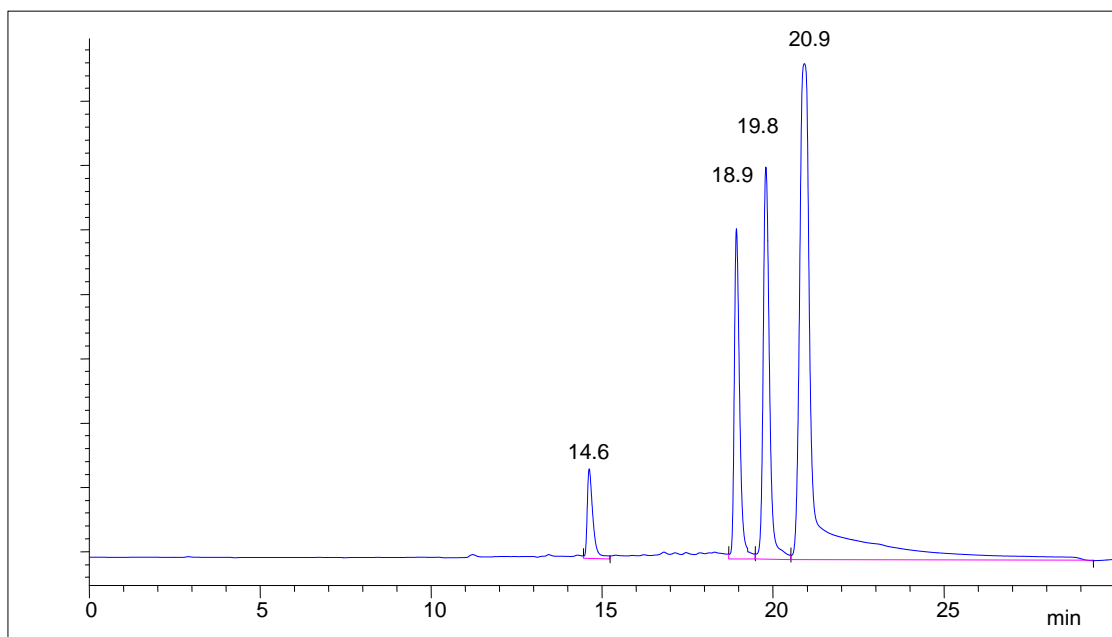
Αρχικά για τη σύνθεση του **Re3** πραγματοποιήθηκε η αντίδραση σε ένα στάδιο (one-pot reaction) από το σύμπλοκο $\text{fac}-(\text{NEt}_4)_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$, 8-μερκαπτοκινολίνη και τριφαινυλοφωσφίνη σε μοριακή αναλογία 1:1:1 σε μεθανόλη. Με αυτό τον τρόπο προκύπτουν τρία προϊόντα, το διμερές **Re1**, το μονοφωσφίνοπαράγωγο **Re3** και ένα τρίτο προϊόν, το οποίο χαρακτηρίστηκε αργότερα ως το **Re5**. Η μεταξύ τους εκατοστιαία αναλογία βάσει HPLC είναι 24/50/26 αντίστοιχα. Παράλληλα πραγματοποιήθηκε η αντίδραση του διμερούς **Re1** με τριφαινυλοφωσφίνη και μοριακή αναλογία 1:2 σε τετραϋδροφουράνιο. Και εδώ προκύπτει παρόμοια αναλογία των παραπάνω προϊόντων, πιο συγκεκριμένα 21/54/25 αντίστοιχα. Η παραπάνω ομοιότητα είναι απόλυτα λογική, εάν ληφθεί υπόψη ότι και στις δύο

μεθόδους η αναλογία των πυρήνων ρηνίου και μορίων τριφαινυλοφωσφίνης είναι 1:1.

Εφόσον και με τις δύο παραπάνω μεθόδους παρέμεινε ποσότητα διμερούς που δεν αντέδρασε, προστέθηκε περίσσεια τριφαινυλοφωσφίνης. Συνεπώς πραγματοποιήθηκε αντίδραση ενός σταδίου όπου χρησιμοποιήθηκε η μοριακή αναλογία: πυρήνας $[\text{Re}(\text{CO})_3]$, μερκαπτοκινολίνη, τριφαινυλοφωσφίνη, 1:1:2, οπότε στα προϊόντα δεν παρέμεινε διμερές. Η αντίδραση έδωσε μονο- και διφωσφινοπαράγωγα σε εκατοστιαία αναλογία 60/40 αντίστοιχα, βάσει HPLC ανάλυσης. Ανάλογα αποτελέσματα προέκυψαν και με τη δεύτερη μέθοδο παρασκευής των δύο σταδίων όπου χρησιμοποιήθηκε περίσσεια τριφαινυλοφωσφίνης σε μοριακή αναλογία $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{Sqn})]_2$: PPh_3 1:4 (που αναλογεί σε $[\text{Re}(\text{CO})_3]$: τριφαινυλοφωσφίνη 1:2). Και με τις δύο μεθόδους, όταν αυξήθηκε ο χρόνος αντίδρασης, το μονοφωσφινοπαράγωγο **Re3** μετατράπηκε σε διφωσφινοπαράγωγο **Re5** και η μεταξύ τους αναλογία βάσει HPLC έγινε 20/80 αντίστοιχα.



Εικόνα Γ.3: Χρωματογράφημα HPLC της αντίδρασης του διμερούς **Re1** με τριφαινυλοφωσφίνη σε μοριακή αναλογία 1:4. Τα προϊόντα μονο- (18.9 min) και διφωσφινοπαράγωγου (20.8 min) είναι σε αναλογία 60/40.



Εικόνα Γ.2: Χρωματογράφημα HPLC της αντίδρασης του διμερούς **Re1** με τριφαινυλοφωσφίνη σε μοριακή αναλογία 1:4, σε παρατεταμένο βρασμό. Η αναλογία μονο- και διφωσφिनοπαραγώγου γίνεται 20/80.

Από τα ως άνω καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει μέθοδος που να παράγει κατά αποκλειστικότητα το μονοφωσφिनοπαραγώγο **Re3**. Παρόλα αυτά, από την αντίδραση ενός σταδίου το προϊόν **Re3** καθιζάνει από το μίγμα αντίδρασης με καθαρότητα $\geq 80\%$, ενώ με ανακρυστάλλωση από μίγμα διχλωρομεθανίου/μεθανόλης λαμβάνεται καθαρό σύμπλοκο.

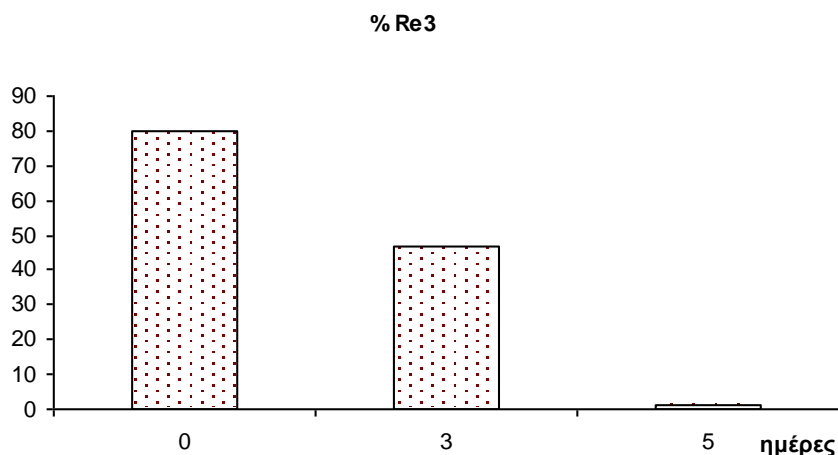
Πίνακας Γ.4: Αναλογίες προϊόντων **Re3** και **Re5** στις συνθήκες και μεθόδους παρασκευής που μελετήθηκαν

	[Re(CO) ₃]:Sqη:PPh ₃ 1:1:1	Re1: PPh ₃ 1:1	[Re(CO) ₃]:Sqη:PPh ₃ 1:1:2		Re1: PPh ₃ 1:2	
			3 h	24 h	24 h	48 h
			[Re(CO) ₃ (Sqη)] ₂	24%	21%	-
Re(CO) ₃ (Sqη)(PPh ₃)	50%	54%	60%	20%	60%	20%
Re(CO) ₂ (Sqηt)(PPh ₃) ₂	26%	25%	40%	80%	40%	80%

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε η μελέτη σταθερότητας του συμπλόκου **Re3** σε διχλωρομεθάνιο υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου. Τακτικός έλεγχος της

αντίδρασης με HPLC έδειξε ότι το σύμπλοκο δεν είναι αρκετά σταθερό όταν βρίσκεται σε διάλυμα και διασπάται εντός 5 ημερών (Σχεδιάγραμμα Γ.1).

Σχεδιάγραμμα Γ.1: Αποτελέσματα μελέτης σταθερότητας του **Re3** σε διάλυμα διχλωρομεθανίου



Η σύνθεση του 2+1 συμπλόκου **Re4** πραγματοποιήθηκε με την αντίδραση του **Re2** και τριφαινυλοφωσφίνης σε μοριακή αναλογία 1:3 και διαλύτη τετραϋδροφουράνιο (μέθοδος δύο σταδίων).⁽³⁹⁾ Η αναλογία πυρήνων $[\text{Re}(\text{CO})_3]$ -τριφαινυλοφωσφίνης που χρησιμοποιήθηκε ήταν 2:3. Σε αυτή τη περίπτωση δεν παρατηρήθηκε ο σχηματισμός του διφωσφिनοπαραγώγου **Re6**.

Οι συνθέσεις των διφωσφινοςυμπλόκων **Re5** και **Re6** πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο που αναφέρεται στη βιβλιογραφία, από το πρόδρομο σύμπλοκο *mer, trans*- $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}]$ και τον αντίστοιχο διδότη συναρμοτή σε μέτρια απόδοση.^(54,55) Εναλλακτικά, το **Re5** παρασκευάστηκε και από τις μεθόδους που περιγράφηκαν παραπάνω (για το **Re3**), σε ένα ή δύο στάδια με περίσσεια τριφαινυλοφωσφίνης και παρατεταμένο βρασμό, σε απόδοση 80%.

Η σύνθεση του συμπλόκου **Re7** πραγματοποιήθηκε από την αντίδραση του διμερούς **Re1** με βενζυλοϊσοκυανίδιο σε μοριακή αναλογία 1:2(δηλαδή η αναλογία πυρήνων $[\text{Re}(\text{CO})_3]$ -μορίων βενζυλοϊσοκυανιδίου ήταν 1:1).⁽⁴¹⁾ Ο καθαρισμός του **Re7** έγινε με χρωματογραφία στήλης silica και σύστημα διαλυτών οξικού αιθυλεστέρα/πετρελαϊκού αιθέρα 70/30.

Γ.1.2 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΥΠΕΡΥΘΡΟΥ (IR)

Ο χαρακτηρισμός των συμπλόκων πραγματοποιήθηκε με φασματοσκοπία υπερύθρου (IR). Τα φάσματα ελήφθησαν από δείγματα με τη μορφή δισκίου βρωμιούχου καλίου (KBr). Στα φάσματα όλων των ενώσεων εμφανίζονται τρεις ισχυρές απορροφήσεις που αντιστοιχούν στις δονήσεις τάσης των καρβονυλικών ομάδων στην περιοχή 2033-1895 cm^{-1} . Τα διφωσφινodikαρβονυλοπαράγωγα **Re5** και **Re6** εμφανίζουν δύο απορροφήσεις που αντιστοιχούν στα καρβονύλια. Τέλος, στο φάσμα του συμπλόκου **Re7** εμφανίζεται η δόνηση τάσης στα 2200 cm^{-1} που αντιστοιχεί στην ομάδα του NC δεσμού. Η ομάδα του ελεύθερου βενζυλοϊσοκυανιδίου απορροφά στα 2150 cm^{-1} . Η παρατηρούμενη μετατόπιση των 50 cm^{-1} οφείλεται στη συναρμογή με το μέταλλο. Παρακάτω παρατίθεται ένας πίνακας με τις χαρακτηριστικές απορροφήσεις των συμπλόκων.

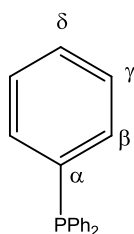
Πίνακας Γ. 5: Απορροφήσεις δονήσεων τάσεων των συμπλόκων του ρηνίου

Σύμπλοκα	Καρβονύλιο (cm^{-1})	Ισονιτρίλιο (cm^{-1})
Re1	2009.7, 1910, 1880	-
Re2	2012, 1901, 1885.3	-
Re3	2010.1, 1917.4, 1888.7	-
Re4	2017.1, 1927.5, 1906.4	-
Re5	1904.3, 1823.8	-
Re6	1913.5, 1831.5	-
Re7	2018.4, 1934.9, 1900.8	2200.4

Γ.1.3 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΠΥΡΗΝΙΚΟΥ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟΥ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΥ (NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE, NMR)

Η μελέτη των φασμάτων πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού ^1H και ^{13}C των συμπλόκων του ρηνίου **Re1-Re7** χρησιμοποιήθηκε προκειμένου για τον χαρακτηρισμό δομής των ενώσεων. Τα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ των συμπλόκων παρουσιάζουν τις χαρακτηριστικές χημικές μετατοπίσεις που οφείλονται στους διδραστικούς συναρμοτές, την 8-μερκαπτοκινολίνη (**Re1, Re3, Re5, Re7**) και την 2-μερκαπτοπυριδίνη (**Re2, Re4, Re6**), αλλά και αυτές της τριφαινυλοφωσφίνης, όπου υπάρχει (**Re3-Re6**) και του βενζυλοϊσοκυανιδίου στο **Re7**. Τα φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$ των συμπλόκων επίσης παρουσιάζουν τις χαρακτηριστικές χημικές μετατοπίσεις των ανθράκων των διδραστικών συναρμοτών και της τριφαινυλοφωσφίνης αλλά επιπλέον ανιχνεύονται και οι χημικές μετατοπίσεις των συναρμοσμένων μορίων του μονοξειδίου του άνθρακα.

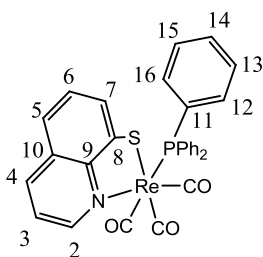
Όσον αφορά τα σύμπλοκα που περιέχουν την τριφαινυλοφωσφίνη, η μελέτη των φασμάτων $^1\text{H-NMR}$ φανερώνει τη μετατόπιση των β πρωτονίων σε χαμηλότερο πεδίο (downfield shift) σε σχέση με την ελεύθερη τριφαινυλοφωσφίνη με διαφορά χημικής μετατόπισης $\Delta\delta \sim 0,2-0,4$ ppm. Οι χημικές μετατοπίσεις των πρωτονίων γ και δ εμφανίζονται στην ίδια περιοχή, οπότε και δεν διακρίνονται οι κορυφές μεταξύ τους. Οι δύο διακριτές περιοχές πρωτονίων β και γ/δ εμφανίζουν $\Delta\delta \sim 0,15$ ppm για τα μονοφωσφίνο σύμπλοκα (**Re3, Re4**) και $\Delta\delta \sim 0,3$ ppm για τα διφωσφίνο σύμπλοκα (**Re5, Re6**).



Στα φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$ των συμπλόκων που περιέχουν τριφαινυλοφωσφίνη, επιπλέον είναι εμφανής η σύζευξη $^{31}\text{P}-^{13}\text{C}$ με αποτέλεσμα να διακρίνονται οι άνθρακες C- α , C- β , C- γ και C- δ , όπου ο καθένας έχει διαφορετική σταθερά σύζευξης J. Κατά τη συναρμογή της τριφαινυλοφωσφίνης με το ρήνιο στα μονοφωσφίνο

σύμπλοκα (**Re3**, **Re4**), μεγαλύτερη επίδραση εμφανίζεται στο συντονισμό του C-α, του οποίου η μετατόπιση βρίσκεται σε υψηλότερο πεδίο (upfield shift) σε σχέση με την ελεύθερη τριφαινυλοφωσφίνη, καθώς και η σταθερά σύζευξης $^{31}\text{P}-^{13}\text{C}$ έχει μεγαλύτερη τιμή $^1J \sim 40$ Hz. Η επίδραση του φωσφόρου γίνεται εμφανής επίσης μέσω 2J σύζευξης $^{31}\text{P}-^{13}\text{C}$ με τα συναρμοσμένα καρβονύλια, όπου πιο εμφανής (μεγαλύτερο J) εμφανίζεται για το καρβονύλιο σε θέση trans ως προς τον φώσφορο στη σφαίρα συναρμογής του συμπλόκου. Στη βιβλιογραφία μια ανάλογη περίπτωση απομακρυσμένης σύζευξης μέσω μετάλλου έχει παρατηρηθεί για άλλου τύπου διφωσφίνο σύμπλοκα ^(62,63). Στα διφωσφίνο σύμπλοκα οι μετατοπίσεις των C-α, C-β, C-γ της τριφαινυλοφωσφίνης, μοιάζουν με τριπλή κορυφή, στη πραγματικότητα είναι δύο διπλές κορυφές λόγω της μαγνητικής ανισότητας των δύο μορίων της τριφαινυλοφωσφίνης στα σύμπλοκα **Re5**, **Re6**. Επίσης άλλο χαρακτηριστικό των διφωσφίνο συμπλόκων είναι ότι οι σταθερές σύζευξης $^{31}\text{P}-^{13}\text{C}$ μειώνονται στο μισό των μονοφωσφίνο συμπλόκων, ενώ η χημική μετατόπιση του C-δ είναι απλή κορυφή με μηδενική σύζευξη.

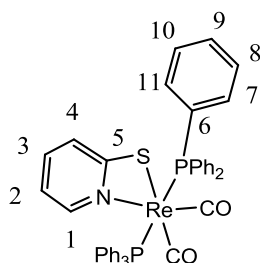
Στα τρικαρβονυλο σύμπλοκα **Re1-Re4**, εμφανίζονται τρεις διαφορετικές απορροφήσεις για τα τρία συναρμοσμένα μόρια μονοξειδίου του άνθρακα στην περιοχή 190-197 ppm. Κατ'αναλογία στα δικαρβονυλο σύμπλοκα **Re5**, **Re6** εμφανίζονται δύο κορυφές λόγω της ύπαρξης δύο μαγνητικά μη-ισοδύναμων καρβονυλίων, όπου για το σύμπλοκο **Re5** οι μετατοπίσεις έχουν τιμή 192.5 και 204 ppm και για το **Re6** αντίστοιχα 200 και 204 ppm.



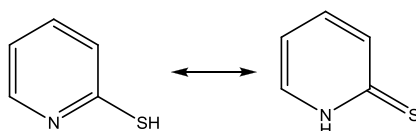
Η συναρμογή της 8-μερκαπτοκινολίνης (**Re1**, **Re3**, **Re5**) παρατηρείται με την παρουσία έξι διακριτών σημάτων συντονισμού στα φάσματα $^1\text{H-NMR}$ που αναλογούν στα έξι πρωτόνια αυτής. Οι χημικές μετατοπίσεις των πρωτονίων της 8-μερκαπτοκινολίνης στο διμερές σύμπλοκο **Re1** βρίσκονται σε χαμηλότερο πεδίο σε σχέση με τις **Re3** και **Re5**, ενώ στο διφωσφίνο σύμπλοκο **Re5** στο υψηλότερο πεδίο. Το μονοφωσφίνο σύμπλοκο **Re3** έχει ενδιάμεσες τιμές χημικών μετατοπίσεων, και η διαφορά Δδ των χημικών μετατοπίσεων των αντιστοιχών πρωτονίων στο κάθε σύμπλοκο είναι περίπου $\sim 0,5$ ppm. Στα φάσματα $^{13}\text{C-NMR}$ εμφανίζονται εννιά κορυφές που αντιστοιχούν στους εννιά άνθρακες της 8-μερκαπτοκινολίνης. Χαρακτηριστική είναι η χημική μετατόπιση του άνθρακα C-2 των συμπλόκων **Re3** και **Re5** με τιμές 153.52 και 151.95 ppm αντίστοιχα, η οποία που εμφανίζεται σε χαμηλότερο πεδίο σε σχέση με τον ελεύθερο συναρμοστή. Σύμφωνα με τη

βιβλιογραφία αντίστοιχη μετατόπιση κατά τη συναρμογή αρωματικού αζώτου έχει παρατηρηθεί και σε άλλες ενώσεις ⁽⁶⁶⁾. Επίσης χαρακτηριστική είναι και η μετατόπιση του άνθρακα C-8 που υποδηλώνει τη συναρμογή της θειόλης από ~135 ppm (στο ελεύθερο ανιόν της μερκαπτοκινολίνης Sqn⁻ ^(37,64)) σε 152, 154 ppm στα μονοφωσφίνο και διφωσφίνο σύμπλοκα αντίστοιχα.

Το διμερές σύμπλοκο **Re1** ήταν πολύ δυσδιάλυτο στο χλωροφόρμιο, αλλά και σε άλλους περισσότερο πολικούς διαλύτες. Έτσι δεν ήταν δυνατή η λήψη φάσματος συντονισμού άνθρακα. Η μελέτη έγινε μόνο με φάσμα πρωτονίου στους 20 °C και στους 35 °C. Οι διαφορές των χημικών μετατοπίσεων ήταν της τάξης του 1 ppm, μεταξύ των δύο φασμάτων που ελήφθησαν σε διαφορετικές θερμοκρασίες, όπου καθώς ανεβαίνει η θερμοκρασία οι μετατοπίσεις εμφανίζονται σε υψηλότερα πεδία.



Η συναρμογή της 2-μερκαπτοπυριδίνης (**Re2**, **Re4**, **Re6**) παρατηρείται με την παρουσία τεσσάρων διακριτών σημάτων συντονισμού στα φάσματα ¹H-NMR που αναλογούν στα τέσσερα πρωτόνια αυτής. Η ελεύθερη 2-μερκαπτοπυριδίνη βρίσκεται σε δύο ταυτομερείς μορφές, και σε άπολους διαλύτες υπερισχύει η δεύτερη μορφή της θειόνης. Κατά τη συναρμογή μετατρέπεται στο πυριδινό-θειολάτο ανιόν και συνεπώς οι χημικές μετατοπίσεις των πρωτονίων διαφέρουν σε σχέση με την αρχική ένωση. Μεταξύ των συμπλόκων **Re2**, **Re4**, **Re6** παρατηρείται μια σταδιακή διαφορά στις μετατοπίσεις προς υψηλότερα πεδία, όπως παρατηρήθηκε προηγουμένως και για τα σύμπλοκα **Re1**, **Re3**, **Re5**. Στα φάσματα ¹³C-NMR παρατηρούνται οι πέντε χαρακτηριστικές κορυφές του ligand, όπου η χημική μετατόπιση του C-1 κατά 15 ppm, αποτελεί ένδειξη της συναρμογής.



Γ.1.4 ΚΡΥΣΤΑΛΛΟΓΡΑΦΙΑ ΑΚΤΙΝΩΝ Χ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ

Οι κρύσταλλοι του συμπλόκου **Re2** ανήκουν στο ορθορομβικό σύστημα και η επίλυση της δομής έγινε στην ομάδα σημείου *Pbca*. Στο σύμπλοκο **Re3**, οι κρύσταλλοι ανήκουν στο ορθορομβικό σύστημα και η επίλυση της δομής έγινε στην ομάδα σημείου *Pna2₁*. Στο σύμπλοκο **Re4** οι κρύσταλλοι ανήκουν στο τρικλινές σύστημα (ομάδα σημείου *P-1*) και περιέχονται δυο κρυσταλλογραφικά ανεξάρτητα μόρια στην ασύμμετρη μονάδα, τα molA και molB αντίστοιχα. Στον πίνακα **Γ.5** δίνονται επιλεγμένες διατομικές αποστάσεις και γωνίες για τα molA και molB. Στο σχήμα **Γ.3** δίνεται η μοριακή δομή του molA. Στο σύμπλοκο **Re5** οι κρύσταλλοι ανήκουν στο μονοκλινές σύστημα και η επίλυση της δομής έγινε στην ομάδα σημείου *P2₁/n*. Η ασύμμετρη μονάδα της **Re5** περιέχει τέσσερα κρυσταλλογραφικά ανεξάρτητα και χημικά όμοια μόρια, λόγω μικρών διαφορών στην διευθέτηση των φαινυλίων η οποία καθιστά τις δομές τους μη συμμετρικές, αλλά μόνο μία από αυτές περιγράφεται παρακάτω. Στο σύμπλοκο **Re6** οι κρύσταλλοι ανήκουν στο μονοκλινές σύστημα και η επίλυση της δομής έγινε στην ομάδα σημείου *P2₁/n*. Η ασύμμετρη μοναδιαία κυψελίδα περιέχει δυο κρυσταλλογραφικά ανεξάρτητα μόρια, τα molA και molB καθώς και ένα μόριο διαλύτη διχλωρομεθανίου. Στον πίνακα **Γ.6** δίνονται επιλεγμένες διατομικές αποστάσεις και γωνίες για τα molA και molB. Στο σχήμα **Γ.5** δίνεται η μοριακή δομή του molA.

Τα διαγράμματα των μοριακών δομών των συμπλόκων **Re3**, **Re4** (molA), **Re5** δίνονται στα Σχήματα **Γ.1-Γ.5** και επιλεγμένες διατομικές αποστάσεις και γωνίες στους πίνακες **Γ.4-Γ.6**.

Η μοριακή δομή του **Re2** αποτελείται από δύο ιόντα ρηνίου(I) τα οποία συνδέονται μέσω γέφυρας θείου των δύο ανιόντων της 2-μερκαπτοπυριδίνης με ενδομοριακή απόσταση $\text{Re}(1)\cdots\text{Re}(2)$ 3.7126(5) Å. Η γεωμετρία της σφαίρας συναρμογής κάθε μεταλλικού ιόντος είναι παραμορφωμένη οκταεδρική και αποτελείται από τον μεταλλικό πυρήνα *fac*-[$\text{Re}(\text{CO})_3$]⁺, το NS σύστημα δοτών του χηλικού διδότη συναρμογή και το άτομο θείου του γειτονικού ανιόντος της 2-μερκαπτοπυριδίνης. Οι αξονικές θέσεις του παραμορφωμένου οκταέδρου του $\text{Re}(1)$ καταλαμβάνονται από τα άτομα S(2) and C(12) και οι αντίστοιχες θέσεις του $\text{Re}(2)$ από τα άτομα S(1) and C(15). Τα άτομα ρηνίου βρίσκονται σχεδόν πάνω στο ισημερινό επίπεδο των οκταέδρων με μετατοπίσεις ~0.06 Å για τα $\text{Re}(1)$ και $\text{Re}(2)$. Ο τετραμελής χηλικός δακτύλιος που ορίζεται από το κάθε άτομο ρηνίου και το αντίστοιχο διδότη συναρμογή είναι επίπεδος. Οι αποστάσεις των δεσμών Re-CO έχουν εύρος 1.913(11)-1.927(10) Å για $\text{Re}(1)$ και 1.873(9)-1.937(9) Å για $\text{Re}(2)$. Οι αποστάσεις των δεσμών Re-S and Re-N έχουν εύρος 2.529(9)-2.554(2) Å and ~2.16 Å, αντίστοιχα. Το μεγαλύτερο μήκος δεσμού Re-S αντιστοιχεί στις αξονικές θέσεις

του οκταέδρου. Οι γωνίες που σχηματίζονται γύρω από το μέταλλο στο τετραγωνικό επίπεδο του οκταέδρου έχουν τιμές από 66.4(2) σε 102.5(3) ° για το Re(1), και από 66.1(2) σε 103.6(2) ° για Re(2), ενώ αυτές που αφορούν τα αξονικά άτομα παίρνουν τιμές από 81.7(1) σε 96.0(2) ° για Re(1) και από 81.3(1) σε 93.5(4) ° για το Re(2).

Πίνακας Γ.3: Επιλεγμένες διατομικές αποστάσεις (Å) και γωνίες (°) για το **Re2**

Αποστάσεις			
Re(1)-C(11)	1.913(11)	Re(2)-C(15)	1.873(9)
Re(1)-C(13)	1.916(10)	Re(2)-C(16)	1.913(11)
Re(1)-C(12)	1.927(10)	Re(2)-C(14)	1.937(9)
Re(1)-N(1)	2.156(7)	Re(2)-N(2)	2.158(6)
Re(1)-S(1)	2.529(2)	Re(2)-S(2)	2.548(2)
Re(1)-S(2)	2.552(2)	Re(2)-S(1)	2.554(2)
Γωνίες			
C(11)-Re(1)-C(13)	88.9(4)	C(15)-Re(2)-C(16)	93.5(4)
C(11)-Re(1)-C(12)	89.8(3)	C(15)-Re(2)-C(14)	88.3(4)
C(13)-Re(1)-C(12)	90.2(4)	C(16)-Re(2)-C(14)	89.2(3)
C(11)-Re(1)-N(1)	102.0(3)	C(16)-Re(2)-N(2)	101.0(3)
C(13)-Re(1)-N(1)	168.1(3)	C(14)-Re(2)-N(2)	169.7(3)
C(12)-Re(1)-N(1)	94.5(3)	C(15)-Re(2)-N(2)	91.5(3)
C(11)-Re(1)-S(1)	168.3(2)	C(16)-Re(2)-S(2)	166.0(3)
C(13)-Re(1)-S(1)	102.5(3)	C(14)-Re(2)-S(2)	103.6(2)
C(12)-Re(1)-S(1)	93.0(3)	C(15)-Re(2)-S(2)	92.5(3)
N(1)-Re(1)-S(1)	66.4(2)	N(2)-Re(2)-S(2)	66.1(2)
C(11)-Re(1)-S(2)	96.0(2)	C(16)-Re(2)-S(1)	92.7(3)
C(13)-Re(1)-S(2)	88.2(3)	C(14)-Re(2)-S(1)	92.9(2)
C(12)-Re(1)-S(2)	174.0(3)	C(15)-Re(2)-S(1)	173.7(3)
N(1)-Re(1)-S(2)	86.0(2)	N(2)-Re(2)-S(1)	86.3(2)
S(1)-Re(1)-S(2)	81.7(1)	S(2)-Re(2)-S(1)	81.3(1)

Η γεωμετρία της σφαίρας συναρμογής τους ρηνίου στο σύμπλοκο **Re3** και **Re4** είναι παραμορφωμένη οκταεδρική και αποτελείται από τον μεταλλικό πυρήνα *fac*-[Re(CO)₃]⁺ ένα διδότη χηλικό συναρμοτή (την 8-μερκαπτοκινολίνη στο **Re3** και την 2-μερκαπτοπυριδίνη στο **Re4** αντίστοιχα) και τη μονοδραστική PPh₃. Οι αξονικές θέσεις του οκταέδρου καταλαμβάνονται από τη φωσφίνη και το ένα από τα μόρια CO. Στα **Re3** and **Re4** το ρήνιο βρίσκεται σχεδόν πάνω στο ισημερινό επίπεδο στο με μετατόπιση 0.007 Å (**Re3**) και 0.024 and 0.044 Å για τα molA and molB του **Re4** αντίστοιχα. Ο πενταμελής χηλικός δακτύλιος που ορίζεται από το ρήνιο και την 8-μερκαπτοκινολίνη είναι επίπεδος για το **Re3**. Ο τετραμελής χηλικός δακτύλιος που ορίζεται από το κάθε άτομο ρηνίου και το αντίστοιχο διδότη συναρμοτή είναι επίπεδος για τα molA and molB του **Re4**. Οι αποστάσεις των δεσμών Re-CO στις

αξονικές θέσεις είναι μεγαλύτερες (1.942(9) Å για το **Re3** και 1.962(6) and 1.936(6) Å για τα molA και molB του **Re4** αντίστοιχα), σε σύγκριση με αυτές των ισημερινών (1.934(8)/1.937(8) Å για το **Re3** και (1.900(5)/1.919(5) Å και 1.915(5)/1.918(5) Å των molA, molB του **Re4** αντίστοιχα) εξαιτίας της επίδρασης *trans* των μονοδραστικών φωσφινών όπως αναμένεται. Οι αποστάσεις των δεσμών Re-P στα **Re3** and **Re4** είναι παρόμοιες ~2.48-2.49 Å και με μεγαλύτερες διαφορές για τους δεσμούς Re-N και Re-S που κυμαίνονται αντίστοιχα για τα **Re3/Re4** (~2.22/2.17 Å) και (~2.47/2.54 Å). Οι γωνίες που σχηματίζονται γύρω από το μέταλλο στο τετραγωνικό επίπεδο του οκταέδρου έχουν τιμές από 80.0(2) σε 98.7(2) ° στο **Re3**, και από 65.0(1) σε 108.0(1) ° του molA, και από 65.2(1) σε 106.7(1) ° του molB, στο **Re4** αντίστοιχα. Οι γωνίες που αφορούν τα αξονικά άτομα παίρνουν τιμές από 84.8(1) σε 93.1(2) ° για το **Re3** Re(1) και από 85.7(1) σε 93.4(1) ° του molA και από 83.9(1) σε 93.4(2) ° του molB στο **Re4**.

Πίνακας Γ.4: Επιλεγμένες διατομικές αποστάσεις (Å) και γωνίες (°) για το **Re3** and **Re4**.

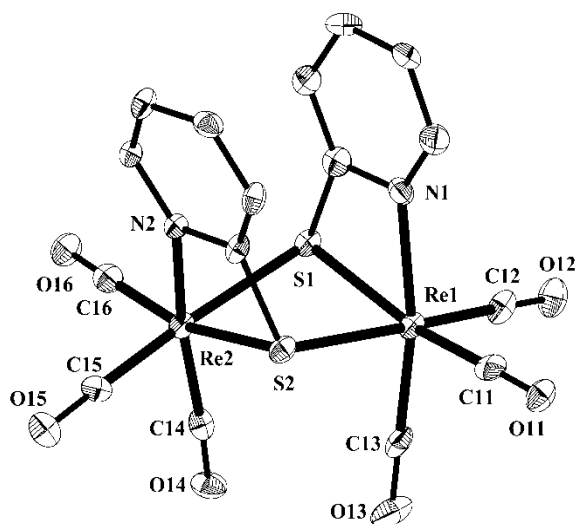
Re3	Re4				
	molA	molB			
Αποστάσεις					
Re-C(33)	1.934(8)	Re(1)-C(33)	1.900(5)	Re(2)-C(72)	1.915(5)
Re-C(31)	1.937(8)	Re(1)-C(32)	1.919(5)	Re(2)-C(73)	1.918(5)
Re-C(32)	1.942(9)	Re(1)-C(31)	1.962(6)	Re(2)-C(71)	1.936(6)
Re-S(1)	2.474(2)	Re(1)-N(21)	2.166(4)	Re(2)-N(61)	2.182(4)
Re-N(1)	2.227(6)	Re(1)-P(1)	2.471(1)	Re(2)-P(41)	2.477(1)
Re-P(1)	2.493(2)	Re(1)-S(21)	2.542(1)	Re(2)-S(61)	2.525(1)
Γωνίες					
C(33)-Re-C(31)	90.9(3)	C(33)-Re(1)-C(32)	89.6(2)	C(72)-Re(2)-C(73)	89.8(2)
C(33)-Re-C(32)	88.4(3)	C(33)-Re(1)-C(31)	87.5(2)	C(72)-Re(2)-C(71)	90.6(2)
C(31)-Re-C(32)	89.1(3)	C(32)-Re(1)-C(31)	93.4(2)	C(73)-Re(2)-C(71)	93.1(2)
C(33)-Re-N(1)	88.4(3)	C(33)-Re(1)-N(21)	173.0(2)	C(72)-Re(2)-N(61)	171.8(2)
C(31)-Re-N(1)	92.3(3)	C(32)-Re(1)-N(21)	97.4(2)	C(73)-Re(2)-N(61)	98.3(2)
C(32)-Re-N(1)	176.5(3)	C(31)-Re(1)-N(21)	92.1(2)	C(71)-Re(2)-N(61)	90.3(2)
C(33)-Re-S(1)	91.9(2)	C(33)-Re(1)-P(1)	90.6(2)	C(72)-Re(2)-P(41)	88.5(2)
C(31)-Re-S(1)	171.7(2)	C(32)-Re(1)-P(1)	92.0(2)	C(73)-Re(2)-P(41)	93.4(2)
C(32)-Re-S(1)	98.7(2)	C(31)-Re(1)-P(1)	174.3(2)	C(71)-Re(2)-P(41)	173.4(1)
N(1)-Re-S(1)	80.0(2)	N(21)-Re(1)-P(1)	89.1(1)	N(61)-Re(2)-P(41)	89.7(1)
C(33)-Re-P(1)	176.5(2)	C(33)-Re(1)-S(21)	108.0(2)	C(72)-Re(2)-S(61)	106.7(1)
C(31)-Re-P(1)	92.2(2)	C(32)-Re(1)-S(21)	162.3(1)	C(73)-Re(2)-S(61)	163.2(1)
C(32)-Re-P(1)	93.1(2)	C(31)-Re(1)-S(21)	89.7(2)	C(71)-Re(2)-S(61)	90.2(1)
N(1)-Re-P(1)	90.0(2)	N(21)-Re(1)-S(21)	65.0(1)	N(61)-Re(2)-S(61)	65.2(1)
S(1)-Re-P(1)	84.8(1)	P(1)-Re(1)-S(21)	85.7(1)	P(41)-Re(2)-S(61)	83.9(1)

Η γεωμετρία της σφαίρας συναρμογής τους ρηνίου στο σύμπλοκο **Re5** και **Re6** είναι παραμορφωμένη οκταεδρική και αποτελείται από δύο καρβονυλικές ομάδες σε *cis* διευθέτηση, δύο *trans* μονοδραστικές φωσφίνες PPh₃, και ένα διδότη συναρμοτή (την 8-μερκαπτοκινολίνη στο **Re5** και την 2-μερκαπτοπυριδίνη στο **Re6** αντίστοιχα). Οι αξονικές θέσεις του οκταέδρου καταλαμβάνονται από δύο μόρια φωσφίνης, ενώ το ρήνιο βρίσκεται πάνω στο ισημερινό επίπεδο (με μετατόπιση 0.013 και 0.014 Å για τα molA και molB του **Re6** αντίστοιχα). Ο πενταμελής χηλικός δακτύλιος που ορίζεται από το ρήνιο και την 8-μερκαπτοκινολίνη είναι επίπεδος για το **Re5**. Ο τετραμελής χηλικός δακτύλιος που ορίζεται από το κάθε άτομο ρηνίου και το αντίστοιχο διδότη συναρμοτή είναι επίπεδος για τα molA and molB του **Re6**. Οι αποστάσεις των δεσμών Re-P και Re-N κυμαίνονται στις τιμές ~2.42/2.41 Å και ~2.21/2.18 Å, **Re5** και **Re6** αντίστοιχα, ενώ οι αποστάσεις των δεσμών Re-S είναι μεγαλύτερες (2.47/~2.55 Å) για τα **Re5/Re6** αντίστοιχα. Οι γωνίες που σχηματίζονται γύρω από το μέταλλο στο τετραγωνικό επίπεδο του οκταέδρου έχουν τιμές από 79.4(2) σε 98.2(3) ° στο **Re5**, και από 65.1(2) σε 107.0(3) ° του molA, και από 64.5(2) σε 107.5(2) ° του molB, στο **Re6** αντίστοιχα. Οι γωνίες που αφορούν τα αξονικά άτομα παίρνουν τιμές από 87.9(1) σε 93.1(3) ° για το **Re5** και από 86.9(2) σε 92.6(2) ° του molA και από 87.5(1) σε 93.6(2) ° του molB στο **Re6**.

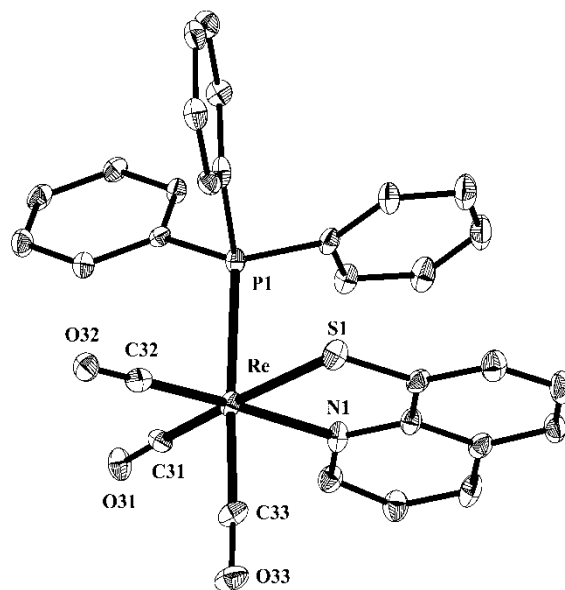
Πίνακας Γ.5: Επιλεγμένες διατομικές αποστάσεις (Å) και γωνίες (°) για το **Re5** and **Re6**.

Re5 ^a	Re6				
	molA	molB			
Αποστάσεις					
Re(1)-C(46)	1.858(11)	Re(1)-C(46)	1.862(9)	Re(2)-C(97)	1.858(8)
Re(1)-C(47)	1.881(11)	Re(1)-C(47)	1.896(8)	Re(2)-C(96)	1.913(8)
Re(1)-N(1)	2.211(7)	Re(1)-N(41)	2.148(6)	Re(2)-N(91)	2.186(6)
Re(1)-P(1)	2.423(2)	Re(1)-P(1)	2.413(2)	Re(2)-P(3)	2.400(2)
Re(1)-P(2)	2.436(2)	Re(1)-P(2)	2.415(2)	Re(2)-P(4)	2.413(2)
Re(1)-S(1)	2.472(2)	Re(1)-S(41)	2.535(2)	Re(2)-S(91)	2.558(2)
Γωνίες					
C(46)-Re(1)-C(47)	89.9(4)	C(46)-Re(1)-C(47)	95.8(4)	C(97)-Re(2)-C(96)	93.3(3)
C(46)-Re(1)-S(1)	171.9(3)	C(46)-Re(1)-N(41)	172.0(3)	C(96)-Re(2)-N(91)	172.0(3)
C(47)-Re(1)-S(1)	98.2(3)	C(47)-Re(1)-N(41)	92.2(3)	C(97)-Re(2)-N(91)	94.7(3)
C(46)-Re(1)-N(1)	92.5(3)	C(46)-Re(1)-P(1)	86.9(2)	C(96)-Re(2)-P(3)	88.3(2)
C(47)-Re(1)-N(1)	177.3(3)	C(47)-Re(1)-P(1)	92.6(2)	C(97)-Re(2)-P(3)	91.5(2)
S(1)-Re(1)-N(1)	79.4(2)	N(41)-Re(1)-P(1)	92.1(2)	N(91)-Re(2)-P(3)	90.6(2)
C(46)-Re(1)-P(2)	91.8(3)	C(46)-Re(1)-P(2)	89.1(2)	C(96)-Re(2)-P(4)	89.7(2)

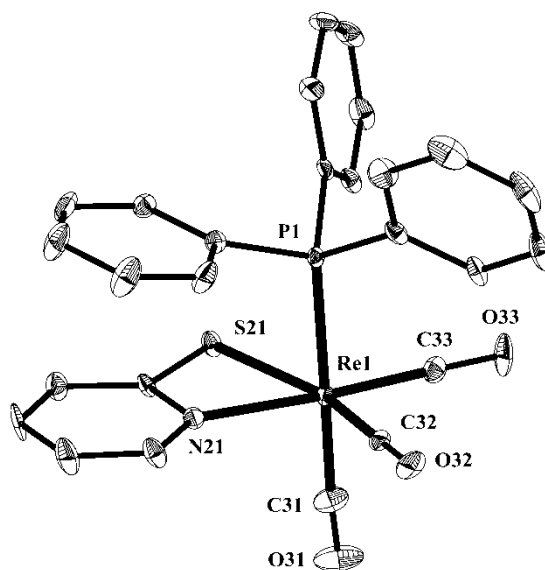
C(47)-Re(1)-P(2)	93.1(3)	C(47)-Re(1)-P(2)	91.5(2)	C(97)-Re(2)-P(4)	93.6(2)
S(1)-Re(1)-P(2)	87.7(1)	N(41)-Re(1)-P(2)	91.4(2)	N(91)-Re(2)-P(4)	90.7(2)
N(1)-Re(1)-P(2)	88.0(2)	P(1)-Re(1)-P(2)	174.5(1)	P(3)-Re(2)-P(4)	174.7(1)
C(47)-Re(1)-P(1)	90.7(3)	C(46)-Re(1)-S(41)	107.0(3)	C(96)-Re(2)-S(91)	107.5(2)
C(46)-Re(1)-P(1)	92.1(3)	C(47)-Re(1)-S(41)	157.1(3)	C(97)-Re(2)-S(91)	159.2(2)
S(1)-Re(1)-P(1)	87.9(1)	N(41)-Re(1)-S(41)	65.1(2)	N(91)-Re(2)-S(91)	64.5(2)
N(1)-Re(1)-P(1)	88.1(2)	P(1)-Re(1)-S(41)	90.5(1)	P(3)-Re(2)-S(91)	88.4(1)
P(1)-Re(1)-P(2)	174.6(1)	P(2)-Re(1)-S(41)	87.1(1)	P(4)-Re(2)-S(91)	87.5(1)



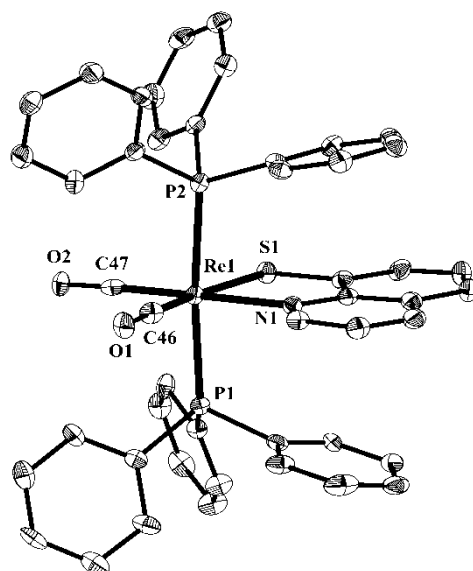
Σχήμα Γ.1: Σχήμα ORTEP του συμπλόκου Re2



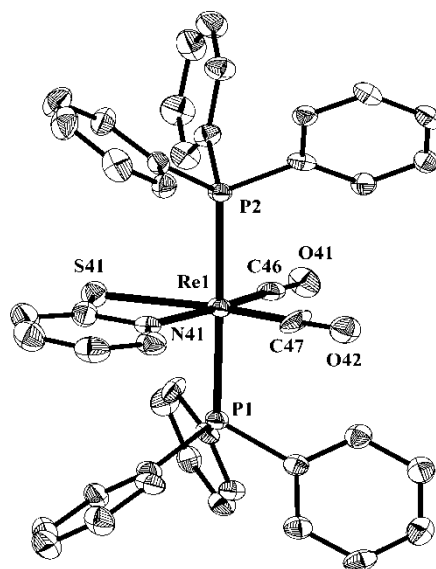
Σχήμα Γ.2: Σχήμα ORTEP του συμπλόκου Re3



Σχήμα Γ.3: Σχήμα ORTEP του συμπλόκου Re4



Σχήμα Γ.4: Σχήμα ORTEP του συμπλόκου Re5



Σχήμα Γ.5: Σχήμα ORTEP του συμπλόκου Re6

Γ.1.5 ΦΑΣΜΑΤΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΦΘΟΡΙΣΜΟΥ

Όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία, πολυαρωματικές ενώσεις του πυρήνα $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ παρουσιάζουν την ιδιότητα του φθορισμού.⁽⁵¹⁾ Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκε μελέτη φθορισμού των μικτών '2+1' συμπλόκων της μερ-καπτοκινολίνης με τριφαινυλοφωσφίνη και βενζυλοϊσοκυανίδιο. Πραγματοποιήθηκε μελέτη φθορισμού και στο διφωσφινোসύμπλοκο **Re5**, παρόλο που έχει δύο καρβονυλικές ομάδες.

Η μελέτη του φθορισμού πραγματοποιήθηκε σε διαλύματα των συμπλόκων συγκέντρωσης 0.5mg/mL σε διχλωρομεθάνιο, το οποίο αφενός διαλύει άριστα όλα τα σύμπλοκα και αφετέρου δεν συμπεριφέρεται ως συναρμοτής και δεν αντικαθιστά κάποιον από τους υπάρχοντες. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε θερμοκρασία δωματίου, εφόσον η τελευταία αποτελεί βασικό παράγοντα που επηρεάζει το μήκος κύματος του φθορισμού μιας ουσίας. Οι κυψελίδες που χρησιμοποιήθηκαν είναι από χαλαζία (quartz), ένα υλικό το οποίο αποτρέπει την απορρόφηση ακτινοβολίας σε οποιαδήποτε συχνότητα, όπως και τη διάθλαση, ώστε οι μετρήσεις να είναι ακριβείς. Επιπλέον παρουσιάζουν ανθεκτικότητα σε καυστικούς διαλύτες, όπως το διχλωρομεθάνιο.

Αρχικά τα διαλύματα των συμπλόκων τοποθετούνται σε φασματοφωτόμετρο υπεριώδους-ορατού, ώστε να μετρηθεί το μήκος κύματος στο οποίο απορροφά ενέργεια η ουσία. Έπειτα, με βάση αυτή την πληροφορία, λαμβάνεται το φάσμα εκπομπής των συμπλόκων από όπου και ανευρίσκεται το μήκος κύματος μέγιστης εκπομπής.

Ο πίνακας Γ.6 καταγράφει τα μήκη κύματος απορρόφησης και εκπομπής.

Πίνακας Γ.6: Μέγιστα απορρόφησης και εκπομπής των συμπλόκων

Σύμπλοκα	Φθορισμός	
	Μέγιστο απορρόφησης (nm)	Μέγιστο εκπομπής (nm)
Re1	376	427
Re3	485	574
Re5	501	543
Re7	487.5	577

Γ.2 ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ ΤΟΥ ΤΕΧΝΗΤΙΟΥ-99m - ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ IN VITRO

Γ.2.1 ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΔΡΟΜΟΥ ΣΥΜΠΛΟΚΟΥ *fac*- $[^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$

Το πρόδρομο οργανομεταλλικό σύμπλοκο *fac*- $[^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ παρασκευάζεται με την προσθήκη διαλύματος υπερτεχνητικών ιόντων $[^{99m}\text{TcO}_4^-]$ (έκλουσμα γεννήτριας $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) σε σφραγισμένο φιαλίδιο, κορεσμένο με μονοξείδιο του άνθρακα, που περιέχει τις παρακάτω ενώσεις: τρυγικό κάλιο/νάτριο διάλας ($\text{KNaC}_4\text{H}_4\text{O}_6 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), ανθρακικό νάτριο (Na_2CO_3) και νατριοβοριοϋδρίδιο (NaBH_4). Το φιαλίδιο αυτό (kit) αποθηκεύεται σε ατμόσφαιρα αζώτου στην κατάψυξη και παραμένει αναλλοίωτο για τουλάχιστον ένα μήνα. Με το πέρας της αντίδρασης το pH ρυθμίζεται στην τιμή 6 με 7 με διάλυμα υδροχλωρικού οξέος 0.1N. Η τιμή αυτή του pH είναι όμοια με την τιμή του πλάσματος και σε αυτή το πρόδρομο σύμπλοκο παραμένει σταθερό. Το pH λόγω της προσθήκης του ανθρακικού νατρίου κυμαινόταν σε τιμή περίπου 11. ⁽⁶⁰⁾

Τελικά προκύπτει το ζητούμενο πρόδρομο σύμπλοκο, που περιέχει τρεις ευκίνητους συναρμοτές ύδατος. Αυτοί μπορούν εύκολα να αντικατασταθούν από πληθώρα άλλων συναρμοτών, όπως αμίνες, θειαιθέρες, θειόλες, φωσφίνες, ισοιτρίλια.

Γ.2.2 RP-HPLC

Τα σύμπλοκα του τεχνητίου παρασκευάζονται σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις και δεν μπορούν να χαρακτηριστούν με τις κλασικές φασματοσκοπικές μεθόδους. Γι' αυτό παρασκευάζονται τα αντίστοιχα σύμπλοκα του ρηνίου (ως 'ψυχρό' ανάλογο), τα οποία και μπορούν να χαρακτηριστούν φασματοσκοπικά. Η ταυτοποίηση των συμπλόκων του τεχνητίου-99m πραγματοποιείται με σύγκρισή τους με τα ανάλογα του ρηνίου βάσει των χρόνων έκλουσης τους από την RP-HPLC. Θεωρείται ότι για μικρού μοριακού βάρους σύμπλοκα ίδιος χρόνος έκλουσης μεταξύ αναλόγων $\text{Re}/^{99m}\text{Tc}$ αντιστοιχεί σε ανάλογης δομής σύμπλοκα.

Τα σύμπλοκα του τεχνητίου παρουσιάζουν ίδιους σχεδόν χρόνους με τα αντίστοιχα του ρηνίου. Αυτή η μικρή χρονική διαφορά των χρόνων έκλουσης οφείλεται κυρίως σε δύο λόγους:

- Στη σειρά διάταξης των ανιχνευτών, εφόσον προηγείται ο φωτομετρικός σύγκριση με αυτά του ρηνίου.
- Στη μεγαλύτερη λιποφιλικότητα των συμπλόκων του τεχνητίου σε σύγκριση με αυτά του ρηνίου.

Οι διαλύτες της κινητής φάσης είναι καθαρότητας HPLC. Το νερό είναι υπερκάθαρο, προστίθεται σε αυτό τριφθοροξικό οξύ με τελική περιεκτικότητα 0.1% και υφίσταται διήθηση με σκοπό την απαλλαγή του από σωματίδια και μικροοργανισμούς που μπορούν να βλάψουν την ανάλυση ή και το όργανο. Είναι δυνατό επίσης φυσαλίδες αέρα να παγιδευτούν στους διαλύτες και να δώσουν ανύπαρκτες κορυφές κατά την ανάλυση ή να προκαλέσουν μεταβολή της ροής. Για αυτό το λόγο και με την εκκίνηση της HPLC αφήνεται χρόνος (περίπου 10 min) κατά τον οποίο η βαλβίδα της πίεσης είναι ανοιχτή και ο διαλύτης δεν ρέει μέσα από τη στήλη, έτσι ώστε να απομακρυνθούν οι φυσαλίδες.

Γ.2.3 ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΣΗΜΑΣΜΕΝΩΝ ΜΙΚΤΩΝ '2+1' ΣΥΜΠΛΟΚΩΝ

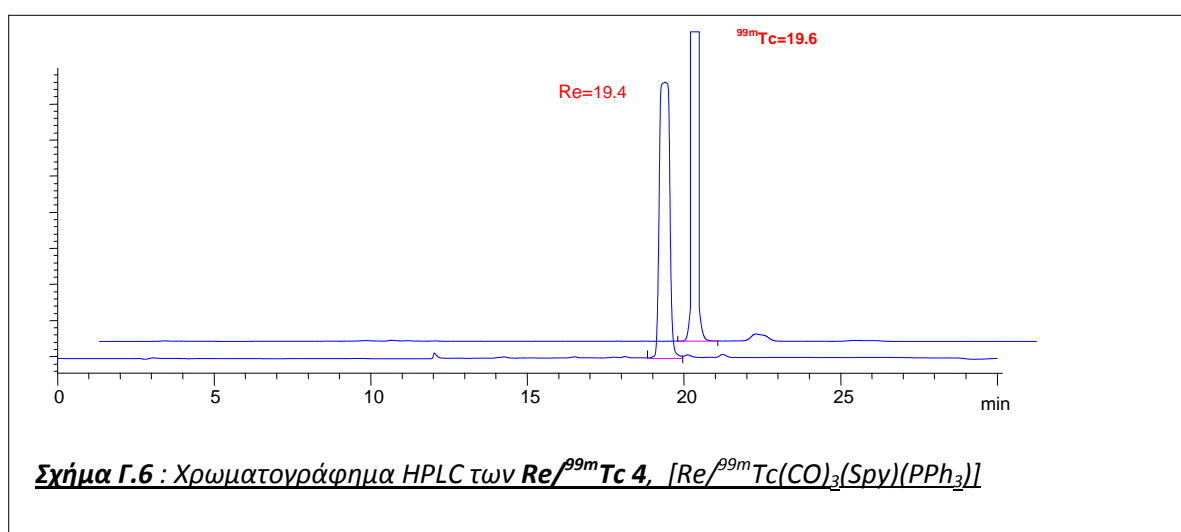
Τα μικτά '2+1' σύμπλοκα συντέθηκαν σε ένα ή δύο στάδια ξεκινώντας πάντοτε από το πρόδρομο σύμπλοκο. Οι συγκεντρώσεις των συναρμωτών στο μίγμα της επισήμανσης ήταν 10^{-3} M και οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν στους 80 °C για 30 λεπτά. Εξαιρέση αποτελεί η αντίδραση του $^{99m}\text{Tc1}$ με τριφαινυλοφωσφίνη, όπου πραγματοποιήθηκε στους 35 °C ή σε θερμοκρασία δωματίου σε χρονικό διάστημα μίας ώρας ή μίας ώρας και 30 λεπτών, αντίστοιχα.

Οι αποδόσεις των αντιδράσεων κυμαίνονται σε ποσοστά μεγαλύτερα του 95%, αποδίδοντας το εκάστοτε ζητούμενο σύμπλοκο $^{99m}\text{Tc1}$, $^{99m}\text{Tc4}$ και $^{99m}\text{Tc5}$. Η αντίδραση επισήμανσης του $^{99m}\text{Tc2}$ είχε πολύ χαμηλή απόδοση <5%. Στην περίπτωση αντίδρασης παρασκευής του $^{99m}\text{Tc3}$ από $^{99m}\text{Tc1}$ και τριφαινυλοφωσφίνη η απόδοση κυμαινόταν από 50 έως 60%, ανάλογα με τις συνθήκες της αντίδρασης (στους 35 °C και σε θερμοκρασία δωματίου, αντίστοιχα), ενώ το υπόλοιπο ποσοστό 50 και 40%, αντίστοιχα, οφειλόταν στο $^{99m}\text{Tc1}$ που δεν αντέδρασε. Το σύμπλοκο $^{99m}\text{Tc7}$ παρασκευάστηκε με απόδοση 70%, ενώ το υπόλοιπο ποσοστό οφειλόταν στον σχηματισμό δύο παραπροϊόντων στα 16.4 min (10%) και 17.2 min (20%).

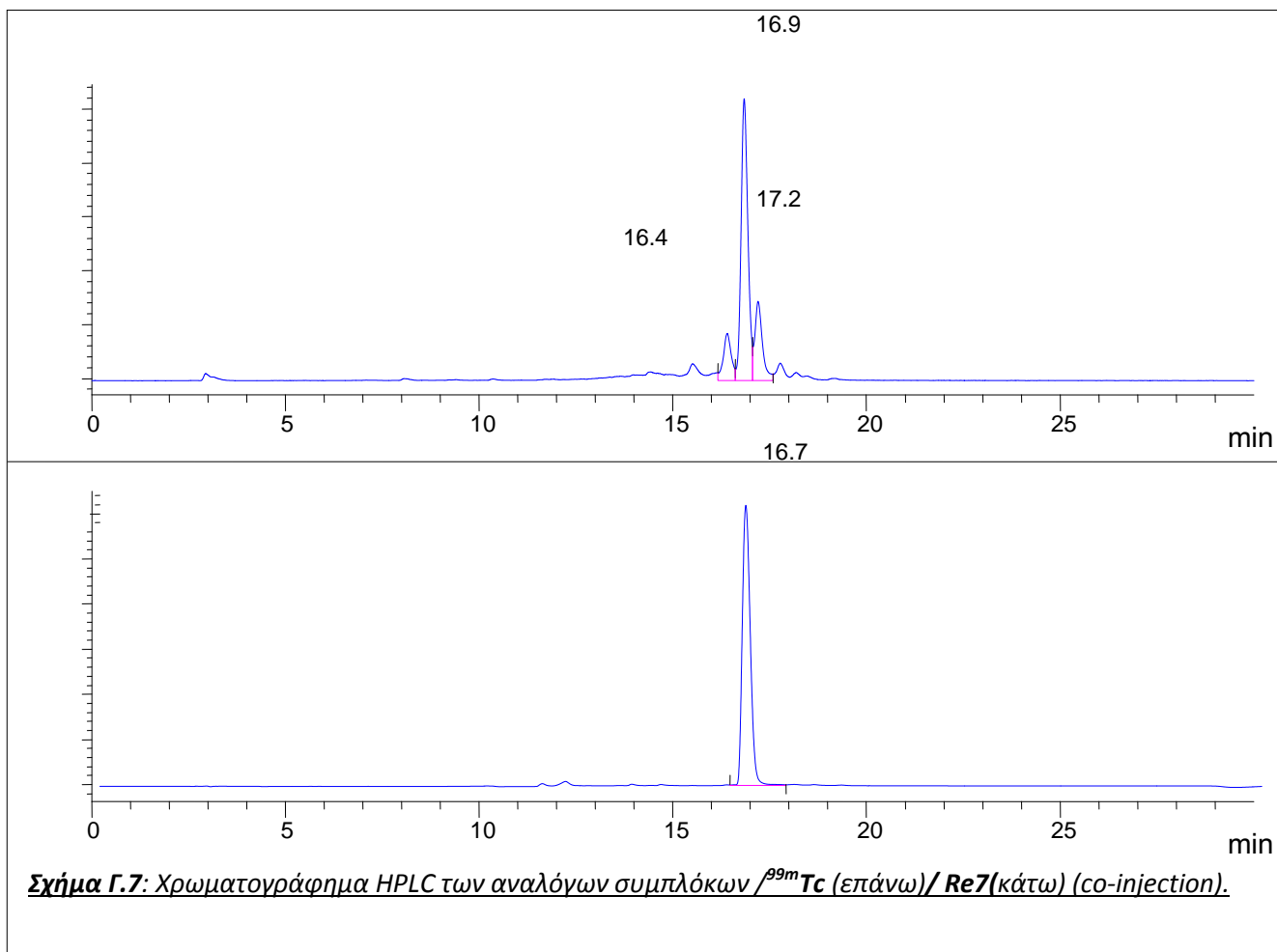
Παρακάτω παρατίθεται ένας συγκριτικός πίνακας των χρόνων έκλουσης των συμπλόκων ρηνίου και τεχνητίου.

Πίνακας Γ.7 : Σύγκριση χρόνων έκλουσης (t_R) ανάλογων συμπλόκων $Re/^{99m}Tc$

Σύμπλοκα	Τύπος συμπλόκου	t_R συμπλόκων Re (min)	t_R συμπλόκων ^{99m}Tc (min)
Re1/ $^{99m}Tc1$	$[Re/^{99m}Tc(CO)_3(Sqn)]_2$	18.2	18.6
Re3/ $^{99m}Tc3$	$[Re/^{99m}Tc(CO)_3(Sqn)(PPh_3)]$	19.1	19.4
Re4/ $^{99m}Tc4$	$[Re/^{99m}Tc(CO)_3(Spy)(PPh_3)]$	19.4	19.6
Re5/ $^{99m}Tc5$	$[Re/^{99m}Tc(CO)_2(Sqn)(PPh_3)_2]$	21.1	21.7
Re7/ $^{99m}Tc7$	$[Re/^{99m}Tc(CO)_3(Sqn)(B-ISO)]$	16.7	16.9



Σχήμα Γ.6 : Χρωματογράφημα HPLC των $Re/^{99m}Tc$ 4, $[Re/^{99m}Tc(CO)_3(Spy)(PPh_3)]$



Γ.2.4 ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ IN VITRO ⁽⁶⁰⁾

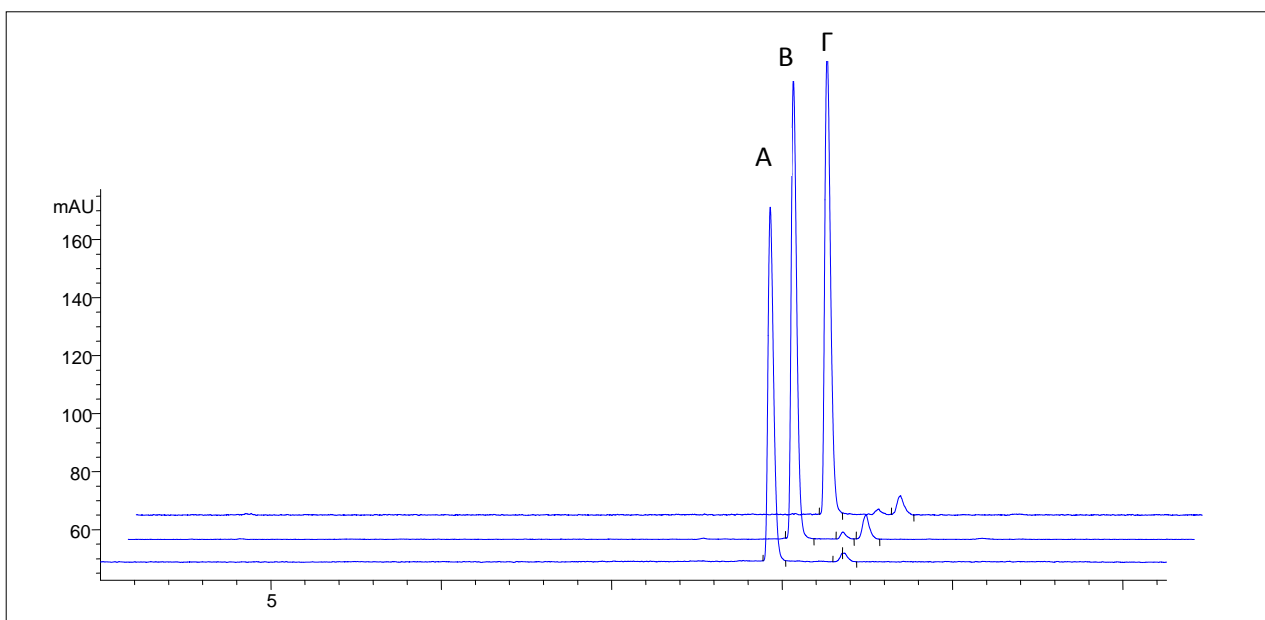
Τα μικτά σύμπλοκα $^{99m}\text{Tc4}$ και $^{99m}\text{Tc7}$ υποβλήθηκαν σε δοκιμασίες σταθερότητας in vitro. Συγκεκριμένα το $^{99m}\text{Tc4}$ επώαστηκε σε διαλύματα κυστεΐνης και ιστιδίνης 10^{-3}M σε ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών 0.1M (PBS buffer) $\text{pH}=7.4$. Οι μετρήσεις έγιναν στις 1, 4 και 24 ώρες από την έναρξη της επώασης. Τα δύο αυτά αμινοξέα είναι ισχυροί συναρμοτές και μπορούν να αντικαταστήσουν κάποιο συναρμοτή του συμπλόκου. Η συγκέντρωση τους στο πλάσμα είναι κατά δύο τάξεις περίπου μικρότερη και επομένως η μελέτη της σταθερότητας in vitro αποτελεί ισχυρή ένδειξη και της σταθερότητας in vivo. Από τη μελέτη αυτή προέκυψε ότι το $^{99m}\text{Tc4}$ παραμένει σταθερό σε ποσοστό 93% σε διάλυμα κυστεΐνης και 95% σε διάλυμα ιστιδίνης 24 ώρες από την έναρξη της επώασης.

Από τα σύμπλοκα της 8-μερκαπτοκινολίνης, τα $^{99m}\text{Tc3}$ και $^{99m}\text{Tc5}$ ήταν ασταθή (όπως και τα ανάλογα σύμπλοκα του ρηνίου) και διασπάστηκαν πλήρως μετά την απομόνωσή τους. Το σύμπλοκο του ισοκυανιδίου $^{99m}\text{Tc7}$ παρέμεινε αρκετά σταθερό μετά την απομόνωσή του και στη συνέχεια μελετήθηκε η σταθερότητά του σε φυσιολογικό ορό καθώς και σε διάλυμα ιστιδίνης 10^{-3}M . Σε φυσιολογικό ορό το $^{99m}\text{Tc7}$ παραμένει σταθερό σε ποσοστό 62%, ενώ το υπόλοιπο 38%

αναλογεί σε ένα προϊόν διάσπασης με χρόνο έκλυσης από την HPLC 14.8 λεπτά. Η μελέτη σταθερότητας στις 16 ώρες σε διάλυμα ιστιδίνης έδειξε πως μόνο το 59% του αρχικού συμπλόκου έχει παραμείνει ανέπαφο ενώ το υπόλοιπο 18% αναλογεί στο ίδιο προϊόν διάσπασης όπως και παραπάνω στα 14.8 λεπτά καθώς και 14% σε ένα άλλο παραπροϊόν στα 14.2 λεπτά.

Πίνακας Γ.8 : Σταθερότητα των συμπλόκων $^{99m}\text{Tc4}$ και $^{99m}\text{Tc7}$.

	$^{99m}\text{Tc4}$		$^{99m}\text{Tc7}$	
	Κυστεΐνη	Ιστιδίνη	0.9% NaCl	Ιστιδίνη
1h	95%	97%	94%	86%
4h	94%	96%	81%	-
16h	-	-	-	59%
24h	93%	95%	62%	-



Σχήμα Γ.8: Χρωματογράφημα HPLC του $^{99m}\text{Tc4}$ (A) και των μιγμάτων επώασης αυτού με 1 mM κυστεΐνης(B) και ιστιδίνης(Γ) για 24 ώρες στους 37 °C.

Μεγάλο ενδιαφέρον εστιάζεται στην ανάπτυξη στοχευμένων ραδιοφαρμάκων του ^{99m}Tc αναπτυχθεί συνήθως περιέχουν τριδραστικούς συναρμοτές ή συνδυασμούς ενός διδότη κι ενός μονοδότη συναρμοτή, όπου ως διδότες συναρμοτές έχουν χρησιμοποιηθεί αμινοκαρβοξυλικά οξέα NO, διθειοκαρβαμιδικά οξέα SS ή ανάλογα ακετυλακετόνης OO και ως μονοδότες φωσφίνες, ισοκυανίδια ή αρωματικές αμίνες. Στην εργασία αυτή, μελετήθηκαν τα τρικαβονυλικά σύμπλοκα του τύπου '2+1', όπου ως διδότες συναρμοτές χρησιμοποιήθηκαν αρωματικές αμινοθειόλες (NS) για πρώτη φορά ενώ ως μονοδότες η τριφαινυλοφωσφίνη και το βενζυλοϊσοκυανίδιο. Επιπλέον εξετάστηκε η δυνατότητα του μικτού αυτού συστήματος

συναρμοτών να χρησιμοποιηθεί ως δομικό μοντέλο για την ανάπτυξη τρικαρβονυλικών ραδιοφαρμάκων του ^{99m}Tc του τύπου $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NS})(\text{L})]$.

Κατ'αρχήν, μελετήθηκε η δραστικότητα δύο διδοτικών συναρμοτών NS, της 8-μερκαπτοκινολίνης (Sqn) και της 2-μερκαπτοπυριδίνης (Spy) με τον καρβονυλικό πυρήνα του ρηνίου και του τεχνητίου $[\text{}^{99m}\text{Tc}/\text{Re}(\text{CO})_3]^+$. Κατά την αντίδραση της Sqn με τα πρόδρομα σύμπλοκα *fac*- $[(\text{NEt}_4)_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ και $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$ παρασκευάζεται σε υψηλή απόδοση το διμερές προϊόν $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NS})]_2$ **Re1**, όπου τα άτομα θείου συνδέονται και με δύο άτομα ρηνίου. Η σύνθεση του **Re1** από την πρόδρομη ένωση $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$ έχει περιγραφεί στην βιβλιογραφία, αλλά στην παρούσα εργασία το **Re1** παρασκευάστηκε επιπλέον και από την πρόδρομη ένωση *fac*- $[(\text{NEt}_4)_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ σε υψηλότερη απόδοση και σε λιγότερο χρόνο αντίδρασης. Το αντίστοιχο διμερές σύμπλοκο με την 2-μερκαπτοπυριδίνη **Re2** παρασκευάστηκε για πρώτη φορά σε αυτή την εργασία και χαρακτηρίστηκε πλήρως φασματοσκοπικά και με κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ. Σε επίπεδο ^{99m}Tc , η Sqn αντιδρά ποσοτικά με την πρόδρομη ένωση *fac*- $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ προς σχηματισμό του διμερούς $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NS})]_2$ $^{99m}\text{Tc1}$, ενώ η αντίστοιχη αντίδραση της Spy σε συγκέντρωση 10^{-3}M με την *fac*- $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ δεν δίνει ποσοτικά το επιθυμητό προϊόν $^{99m}\text{Tc2}$.

Στη συνέχεια, παρασκευάστηκαν τα μικτά σύμπλοκα του τύπου «2+1» $[\text{M}(\text{CO})_3(\text{NS})(\text{L})]$ και σε επίπεδο ρηνίου και τεχνητίου. Το $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{Sqn})(\text{PPh}_3)]$ **Re3** λαμβάνεται σε υψηλή απόδοση κατά την αντίδραση των *fac*- $[(\text{NEt}_4)_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$, Sqn, PPh_3 σε μοριακή αναλογία 1:1:2 αντίστοιχα. Παρόλα αυτά η αντίδραση δεν δίνει ένα μόνο προϊόν, καθώς ένα μέρος του μικτού συμπλόκου «2+1» αντιδρά με τη περίσσεια τριφαινυλοφωσφίνης προς σχηματισμό του διφωσφίνοπαραγώγου $[\text{Re}(\text{CO})_2(\text{Sqn})(\text{PPh}_3)_2]$ **Re5**. Μελέτη της αντίδρασης σε διαφορετικές αναλογίες αντιδρώντων και σε μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης έδειξε ότι σε μοριακή αναλογία 1:1:1 το προϊόν δεν σχηματίζεται ποσοτικά καθώς και ότι σε μεγαλύτερη περίσσεια PPh_3 τελικά λαμβάνεται σε ποσοστό 80% το διφωσφίνοπαραγώγο **Re5**. Το **Re3** μπορεί επιπλέον να σχηματιστεί και από την αντίδραση του διμερούς **Re1** με περίσσεια τριφαινυλοφωσφίνης. Έλεγχος της αντίδρασης σε διαφορετικές αναλογίες τριφαινυλοφωσφίνης και μεγαλύτερους χρόνους αντίδρασης οδηγούν στο σχηματισμό τόσο του **Re3** όσο και του **Re5**, όπου οι αναλογίες των προϊόντων είναι όμοιες με αυτές της αντίδρασης ενός σταδίου. Τέλος, μελετήθηκε η σταθερότητα του **Re3** σε διάλυμα διχλωρομεθανίου και σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και απεδείχθη ότι μεταπίπτει στο **Re5** κι ότι τελικά διασπάται. Ανάλογα αποτελέσματα λαμβάνονται και σε επίπεδο ιχνηθέτη Tc-99m. Η παρασκευή του αντιστοίχου συμπλόκου $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Sqn})(\text{PPh}_3)]$ $^{99m}\text{Tc3}$ γίνεται κατά την ανάμιξη της τριφαινυλοφωσφίνης με το διμερές $^{99m}\text{Tc1}$ και ήπια θέρμανση για 1 ώρα. Η αντίδραση μελετήθηκε σε διαφορετικές θερμοκρασίες και μεγαλύτερους χρόνους απ' όπου διαπιστώθηκε ότι δεν μπορεί να παρασκευαστεί ποσοτικά το $^{99m}\text{Tc3}$. Όταν η αντίδραση γίνεται σε ήπια θερμοκρασία παραμένει και διμερές $^{99m}\text{Tc1}$, ενώ όταν η αντίδραση γίνεται σε υψηλότερη θερμοκρασία (80°C) σχηματίζεται κυρίως το διφωσφίνο παράγωγο $^{99m}\text{Tc5}$. Το $^{99m}\text{Tc5}$ παρασκευάζεται ποσοτικά κι από το *fac*- $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ με ταυτόχρονη προσθήκη και των δύο συναρμοτών και θέρμανση στους 80°C . Όμως και σε επίπεδο ιχνηθέτη ^{99m}Tc , οι μελέτες σταθερότητας έδειξαν ότι τα $^{99m}\text{Tc3}$ και $^{99m}\text{Tc5}$ δεν είναι σταθερά in vitro.

Το «2+1» μικτό σύμπλοκο $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{Sqη})(\text{B-ISO})]$ **Re7** παρασκευάστηκε από την αντίδραση του διμερούς **Re1** με βενζυλοϊσοκυανίδιο, και αντίστοιχα το σύμπλοκο του τεχνητίου $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Sqη})(\text{B-ISO})]$ **${}^{99\text{m}}\text{Tc7}$** παρασκευάστηκε από αντίδραση του **${}^{99\text{m}}\text{Tc1}$** με το βενζυλοϊσοκυανίδιο. Το **Tc7** είναι αρκετά σταθερό in vitro σε αντίθεση με τα **${}^{99\text{m}}\text{Tc3}$** και **${}^{99\text{m}}\text{Tc5}$** .

Το μικτό σύμπλοκο της 2-μερκαπτοπυριδίνης $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{Sprγ})(\text{PPh}_3)]$ **Re4** παρασκευάστηκε σε υψηλή απόδοση από την αντίδραση δύο σταδίων, δηλαδή από την αντίδραση του διμερούς **Re2** με περίσσεια τριφαινυλοφωσφίνης. Σε αυτή τη περίπτωση δεν παρατηρήθηκε καθόλου ο σχηματισμός του αντίστοιχου διφωσφिनοπαραγώγου $[\text{Re}(\text{CO})_2(\text{Sprγ})(\text{PPh}_3)_2]$ **Re6**. Η παρασκευή του αντίστοιχου συμπλόκου του τεχνητίου **${}^{99\text{m}}\text{Tc4}$** πραγματοποιείται με αντίδραση ενός σταδίου από το *fac*- $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ με ταυτόχρονη προσθήκη και των δύο συναρμοτών και θέρμανση στους 80 °C ποσοτικά. Στην αντίδραση αυτή επίσης το διφωσφिनοπαραγώγο δεν σχηματίστηκε καθόλου.

Η σύνθεση των *trans*-διφωσφिनοπαραγώγων $[\text{Re}(\text{CO})_2(\text{NS})(\text{P}_2)]$ όπου NS 8-μερκαπτοκινολίνη (**Re5**) και 2-μερκαπτοπυριδίνη (**Re6**) πραγματοποιείται από το σύμπλοκο *mer, trans*- $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}]$. Τα σύμπλοκα χαρακτηρίστηκαν φασματοσκοπικά και με κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ.

Επίσης τα σύμπλοκα **Re3**, **Re5**, **Re7** μελετήθηκαν ως προς τις ιδιότητες φθορισμού τους και βρέθηκε ότι όλες οι ενώσεις φθορίζουν στην περιοχή του ορατού.

Από τα αποτελέσματα που λήφθηκαν σε αυτή την εργασία συμπεραίνεται ότι τα μικτά σύμπλοκα του τύπου $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NS})(\text{L})]$ μπορούν επιτυχώς να παρασκευαστούν και από αυτά συγκεκριμένα τα $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Sqη})(\text{B-ISO})]$ και $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Sprγ})(\text{P})]$ παρουσιάζουν τις καλύτερες ιδιότητες ως δομικά μοντέλα για την ανάπτυξη ραδιοφαρμάκων του ${}^{99\text{m}}\text{Tc}$.

E. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα ραδιοφάρμακα του τεχνητίου-99m και του ρηνίου-188 διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην Πυρηνική Ιατρική. Το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο διαγνωστικό ραδιονουκλίδιο στην Πυρηνική Ιατρική είναι το τεχνητίο-99m για απεικόνιση SPECT. Ο πυρήνας $fac-[Tc/Re(CO)_3]^+$ διαθέτει μικρό σφαιρικό μέγεθος και υψηλή κινητική σταθερότητα, πλεονεκτήματα που τον καθιστούν πολύ ελκυστικό για την ανάπτυξη νέων ραδιοφαρμακευτικών ενώσεων. Η στρατηγική σύνθεσης ραδιοφαρμακευτικών ενώσεων του τύπου $fac-[Tc(CO)_3]^+$ βασίζεται στη χρήση τριδραστικών συναρμοτών που οδηγούν στο σχηματισμό σταθερών *in vivo* συμπλόκων. Πρόσφατα προτάθηκε η χρήση μικτού συστήματος συναρμοτών '2+1' το οποίο δίνει επίσης σταθερά σύμπλοκα *in vivo* και παρέχει το πλεονέκτημα της μεγαλύτερης ευελιξίας στο σχεδιασμό της δομής τους.

Στην εργασία αυτή το ενδιαφέρον εστιάστηκε σε νέα τρικαρβονυλικά σύμπλοκα του τύπου '2+1', με διδότες συναρμοτές αρωματικές αμινοθειόλες (NS), ως δομικά μοντέλα για την ανάπτυξη ραδιοφαρμάκων του ^{99m}Tc . Πιο συγκεκριμένα πραγματοποιήθηκε ο σχεδιασμός, η σύνθεση και ο χαρακτηρισμός έξι νέων καρβονυλικών συμπλόκων του ρηνίου (I) και πέντε νέων καρβονυλικών συμπλόκων του τεχνητίου-99m (I). Τα σύμπλοκα που μελετήθηκαν έχουν γενικό τύπο διμερών $[M(CO)_3(NS)]_2$, μικτών '2+1' $[M(CO)_3(NS)(L)]$ και *trans*-διφωσφινωπαραγωγών $[M(CO)_2(NS)(P_2)]$, όπου M είναι ρήνιο ή τεχνητίο-99m, NS είναι 8-μερκαπτοκινολίνη (Sqn) ή 2-μερκαπτοπυριδίνη (Spr), L είναι η τριφαινυλοφωσφίνη ή το βενζυλοϊσοκυανίδιο (CNBn) και P η τριφαινυλοφωσφίνη.

Τα διμερή σύμπλοκα $[Re(CO)_3(NS)]_2$ όπου NS 8-μερκαπτοκινολίνη (**Re1**) και 2-μερκαπτοπυριδίνη (**Re2**) αντίστοιχα παρασκευάστηκαν με αντίδραση του πρόδρομου συμπλόκου $fac-[(NEt_4)_2[ReBr_3(CO)_3]]$ ή του $[ReBr(CO)_5]$ με τον NS διδότη συναρμοτή. Η σύνθεση των μικτών '2+1' συμπλόκων του τύπου $[Re(CO)_3(NS)(P)]$ όπου NS 8-μερκαπτοκινολίνη (**Re3**) και 2-μερκαπτοπυριδίνη (**Re4**) πραγματοποιήθηκε από την αντίδραση των διμερών συμπλόκων **Re1** και **Re2** με την PPh_3 , ή εναλλακτικά στην περίπτωση του **Re3** από την αντίδραση του $fac-[(NEt_4)_2[ReBr_3(CO)_3]]$ με τους συναρμοτές Sqn και PPh_3 σε ένα στάδιο. Η σύνθεση των *trans*-διφωσφινωπαραγωγών $[Re(CO)_2(NS)(P_2)]$ πραγματοποιήθηκε από την αντίδραση του *mer, trans*- $[Re(CO)_3(PPh_3)_2Cl]$ με την 8-μερκαπτοκινολίνη (**Re5**) και 2-μερκαπτοπυριδίνη (**Re6**) αντίστοιχα. Η αντίδραση σύνθεσης του **Re4** έδωσε μόνο το επιθυμητό προϊόν, όπως έδειξε η χρωματογραφική ανάλυση TLC και RP-HPLC. Αντίθετα, και οι δύο αντιδράσεις που οδηγούν στο σχηματισμό του **Re3** και περιγράφησαν παραπάνω, οδήγησαν και στο σχηματισμό του **Re5** σε μικρότερο ποσοστό (<40%), ενώ παρατεταμένη θέρμανση του μίγματος αντίδρασης με περίσσεια τριφαινυλοφωσφίνης απέδωσε το δις(τριφαινυλοφωσφίνο) παράγωγο **Re5** ως κύριο προϊόν (>80%). Το μικτό σύμπλοκο $[Re(CO)_3(Sqn)(CNBn)]$ (**Re7**) συντέθηκε με αντίδραση του μονοδότη συναρμοτή με το **Re1**. Όλα τα σύμπλοκα χαρακτηρίστηκαν με NMR, FT-IR και στοιχειακή ανάλυση. Επιπλέον η δομή των συμπλόκων **Re3-Re6** επιλύθηκε με κρυσταλλογραφία ακτίνων-Χ, η οποία έδειξε γεωμετρία παραμορφωμένου οκταέδρου. Επίσης τα σύμπλοκα **Re3, Re5, Re7** παρουσιάζουν φθορισμό και ελήφθησαν τα φάσματά εκπομπής τους.

Σε επίπεδο ιχνηθέτη (^{99m}Tc), το διμερές σύμπλοκο $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Sqη})]_2$ $^{99m}\text{Tc1}$ παρασκευάστηκε ποσοτικά από το πρόδρομο σύμπλοκο $\text{fac-}[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ με θέρμανση στους $80\text{ }^\circ\text{C}$ για 30 λεπτά με τον συναρμοτή Sqη (10^{-3}M). Το ανάλογο διμερές σύμπλοκο με την 2-μερκαπτοπυριδίνη $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Sprγ})]_2$ $^{99m}\text{Tc2}$ όμως σχηματίστηκε σε πολύ χαμηλή απόδοση (<10%) ακόμα και σε υψηλή συγκέντρωση Sprγ $>10^{-3}\text{M}$. Το “2+1” μικτό σύμπλοκο $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Sqη})\text{P}]$ $^{99m}\text{Tc3}$ συντέθηκε από το $^{99m}\text{Tc1}$ με προσθήκη τριφαινυλοφωσφίνης στους $35\text{ }^\circ\text{C}$ σε απόδοση 60%, ενώ με θέρμανση σε υψηλότερη θερμοκρασία σχηματίστηκε το διφωσφिनοπαράγωγο $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_2(\text{Sqη})\text{P}_2]$ $^{99m}\text{Tc5}$ ποσοτικά. Το τελευταίο παρασκευάστηκε επιπλέον σε υψηλή απόδοση >95% από το $\text{fac-}[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ με ταυτόχρονη προσθήκη και των δύο συναρμοτών και θέρμανση στους $80\text{ }^\circ\text{C}$ για 30 λεπτά. Το “2+1” μικτό σύμπλοκο $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Sprγ})\text{P}]$ $^{99m}\text{Tc4}$ παραλήφθηκε ποσοτικά από το $\text{fac-}[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ με ταυτόχρονη προσθήκη των Sprγ και PPh₃ (10^{-3}M το καθένα) στους $80\text{ }^\circ\text{C}$ για 30 min. Το σύμπλοκο $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Sqη})(\text{CNBη})]$ $^{99m}\text{Tc7}$ συντέθηκε από το $^{99m}\text{Tc1}$ με προσθήκη βενζυλοϊσοκυανιδίου στους $80\text{ }^\circ\text{C}$ για 30 λεπτά. Η ταυτοποίησή όλων των επισημασμένων συμπλόκων του ^{99m}Tc έγινε με συγκριτική χρωματογραφία RP-HPLC με τα αντίστοιχα πλήρως χαρακτηρισμένα σύμπλοκα του ρηνίου εφαρμόζοντας παράλληλη φωτομετρική και ραδιομετρική ανίχνευση. Μελέτες in vitro σταθερότητας έδειξαν πως το $^{99m}\text{Tc4}$ είναι σταθερό τουλάχιστον για 24 ώρες σε 1mM L-Ιστιδίνης και 1mM L-Κυστεΐνης.

Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι το μικτό σύμπλοκο “2+1” $^{99m}\text{Tc4}$ παρουσιάζει κατάλληλες ιδιότητες για ραδιοφαρμακευτική εφαρμογή και μπορεί να αποτελέσει δομικό μοντέλο για την ανάπτυξη νέων ραδιοφαρμάκων του τεχνητίου-99m.

ΣΤ. ABSTRACT

Technetium-99m and rhenium-188 radiopharmaceuticals play an important role in Nuclear Medicine. The most useful diagnostic radionuclide in Nuclear Medicine is technetium-99m, which is used in SPECT imaging. The *fac*-[Tc/Re(CO)₃]⁺ moiety is used for the synthesis of novel radiopharmaceutical compounds because of its small, spherical size and kinetic stability. Due to these properties the development of new rhenium and technetium tricarbonyl complexes is currently an active research area. The strategy for the development of *fac*-[Tc(CO)₃]⁺-type radiopharmaceuticals is primarily based on the use of tridentate ligands that lead to in vivo stable complexes. Recently, the use of the combination of a bidentate and a monodentate ligands ('2+1' mixed ligand system) has also been proposed, which also leads to the formation of full-shell in vivo stable complexes. Additionally the *fac*-[Tc(CO)₃('2+1')]⁺ complexes offer the advantage of greater flexibility in the design.

This thesis is focused on the development of novel Re/^{99m}Tc tricarbonyl complexes of the '2+1' type, with aromatic aminothiols (NS) bidentate ligands as model complexes for the development of radiopharmaceuticals. In particular, the design, synthesis and characterization of six new carbonyl rhenium (I) complexes and five new carbonyl technetium (I) complexes was accomplished. The complexes of the general type of dimeric [M(CO)₃(NS)]₂, mixed '2+1' [M(CO)₃(NS)(L)] and *trans*-bisphosphine [M(CO)₂(NS)(P)₂] were studied, where M is rhenium or technetium-99m, NS are 8-mercaptoquinoline (Sqn) or 2-mercaptopyridine (Spy), L triphenylphosphine or benzyliocyanide (CNBn) and P triphenylphosphine.

The dimeric complexes [Re(CO)₃(NS)]₂ where NS are 8-mercaptoquinoline (**Re1**) and 2-mercaptopyridine (**Re2**) respectively, were synthesized by reaction of the Re(I) precursors *fac*-(NEt₄)₂[ReBr₃(CO)₃] or [ReBr(CO)₅] with the bidentate ligands. The syntheses of the '2+1' complexes of the formula [Re(CO)₃(NS)(P)], where NS are Sqn for **Re3** and Spy for **Re4**, were performed by reaction of **Re1** and **Re2** with PPh₃, or alternatively in the case of **Re3** by reaction of *fac*-[(NEt₄)₂[ReBr₃(CO)₃] with 8-mercaptoquinoline and triphenylphosphine in a single step. The syntheses of the respective *trans*-bisphosphine products [Re(CO)₂(NS)P₂] were accomplished by reaction of *mer, trans*-[Re(CO)₃(PPh₃)₂Cl] with 8-mercaptoquinoline (**Re5**) and 2-mercaptopyridine (**Re6**). The reaction for the synthesis of **Re4** led to the formation of only one product as shown by TLC and HPLC analysis. However, both reactions described above for the synthesis of **Re3**, led to the formation of **Re5** as minor product (<40%), while extended heating with excess of triphenylphosphine yielded

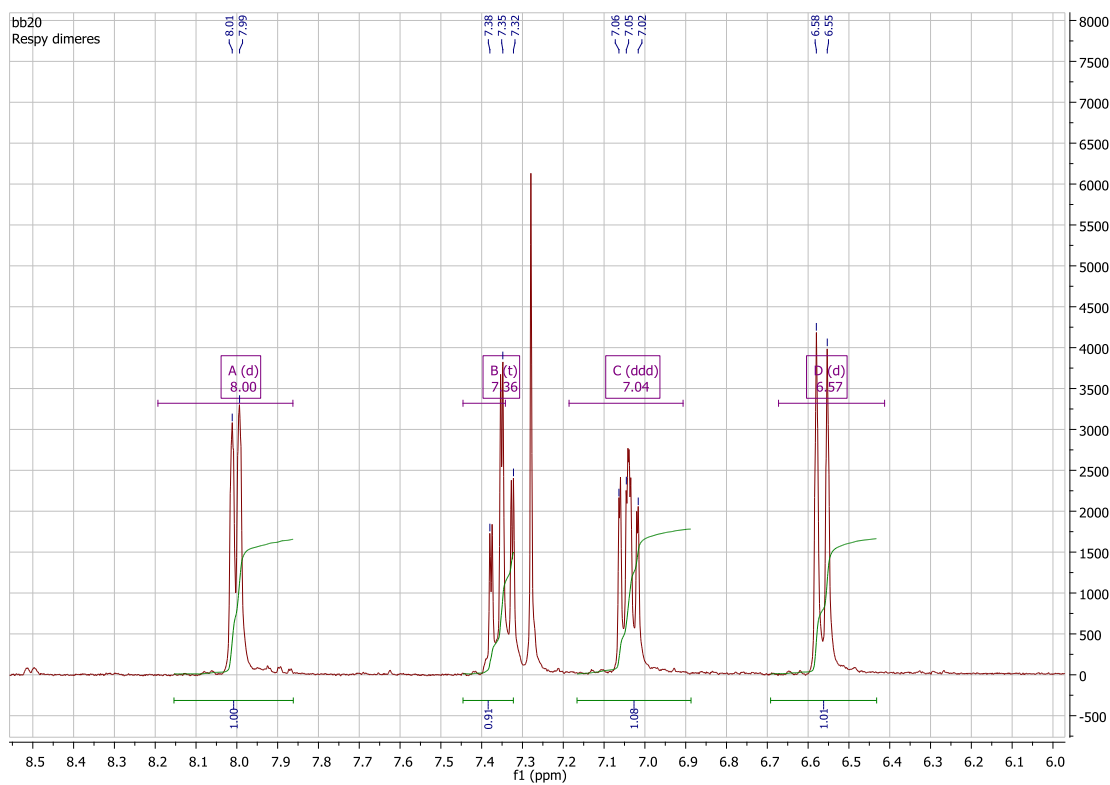
Re5 as the major product (>80%). The mixed complex [Re(CO)₃(Sqn)(CNBn)] (**Re7**) was synthesized by reaction of benzyliocyanide with the **Re1**. All complexes were characterized by NMR, FT-IR and elemental analysis. Moreover, the structure of complexes **Re3-Re6** was elucidated by X-ray crystallography, which was shown to be distorted octahedral. Furthermore, the complexes **Re3, Re5, Re7** were shown to be fluorescent and their emission spectra were recorded.

At the tracer level (^{99m}Tc), the dimeric complex $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{SqN})]_2$ $^{99m}\text{Tc1}$ was quantitatively synthesized from the precursor $\text{fac-}[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ by heating at $80\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 minutes with SqN (10^{-3}M). The analogous dimeric complex with Spy $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Spy})]_2$ $^{99m}\text{Tc2}$ however, could only be formed at very low yield (<10%) even at $>10^{-3}\text{M}$ Spy concentration. The “2+1” mixed ligand complex $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{SqN})\text{P}]$ $^{99m}\text{Tc3}$ was synthesized from $^{99m}\text{Tc1}$ by addition of triphenylphosphine at $35\text{ }^\circ\text{C}$ with 60% yield, whereas by heating at higher temperature the bisphosphine complex $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_2(\text{SqN})\text{P}_2]$ $^{99m}\text{Tc5}$ was quantitatively formed. The latter is also synthesized in >95% yield from $\text{fac-}[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ by addition of SqN and PPh_3 (10^{-3}M each) at $80\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min. The “2+1” mixed ligand complex $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Spy})\text{P}]$ $^{99m}\text{Tc4}$ was synthesized quantitatively from $\text{fac-}[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ by addition of Spy and PPh_3 (at 10^{-3}M each) at $80\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min. Complex $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{SqN})(\text{CNBn})]$ $^{99m}\text{Tc7}$ was synthesized from $^{99m}\text{Tc1}$ by addition of benzyliocyanide at $80\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 minutes. The identification of all ^{99m}Tc labeled complexes was done by comparative RP-HPLC analysis with the analogous fully characterized rhenium complexes by application of parallel photometric and radiometric detection. In vitro studies showed that $^{99m}\text{Tc4}$ is stable at least for 24 hours in 1mM L-Histidine and 1mM L-Cysteine.

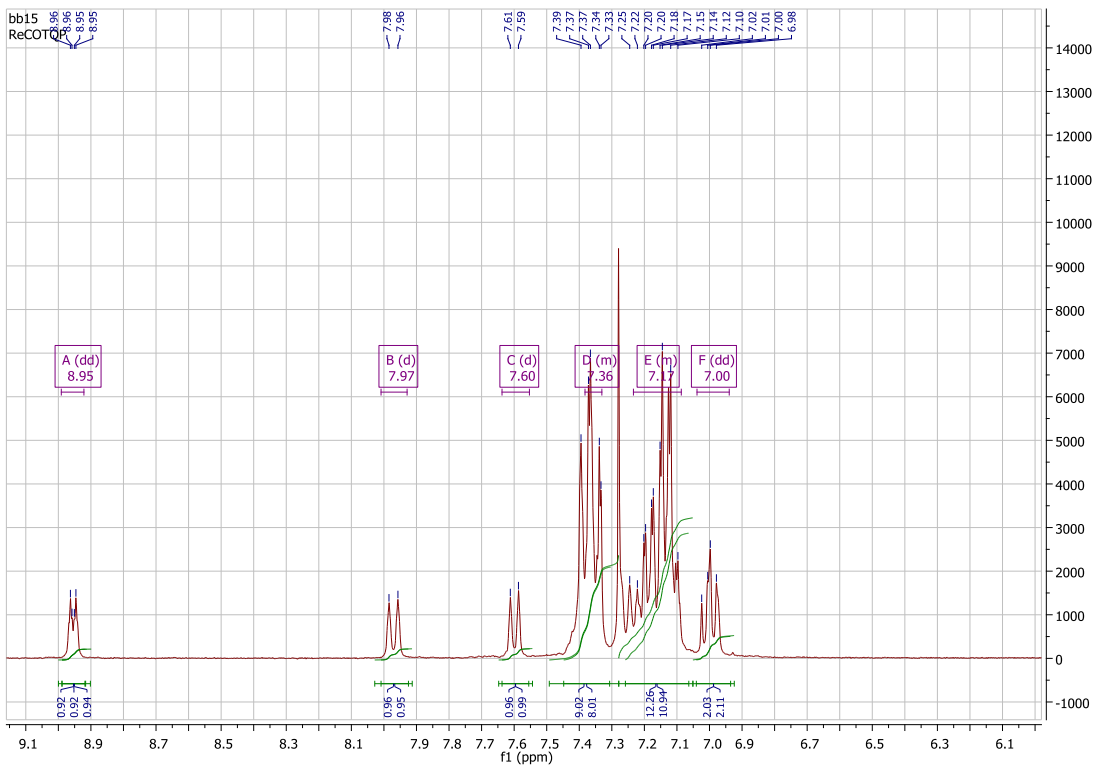
These results show that the “2+1” complex $^{99m}\text{Tc4}$ can be prepared in high yield, is in-vitro stable and therefore can be used as a model complex for the development of novel ^{99m}Tc radiopharmaceuticals.

Z. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

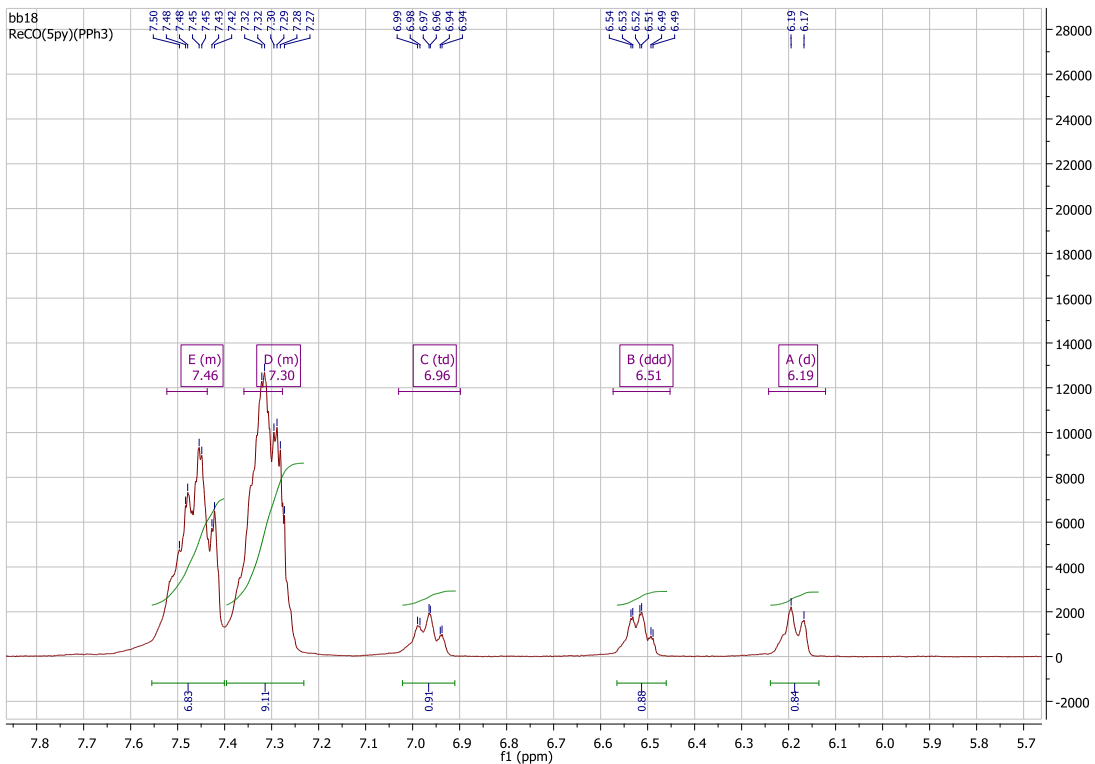
■ ^1H NMR



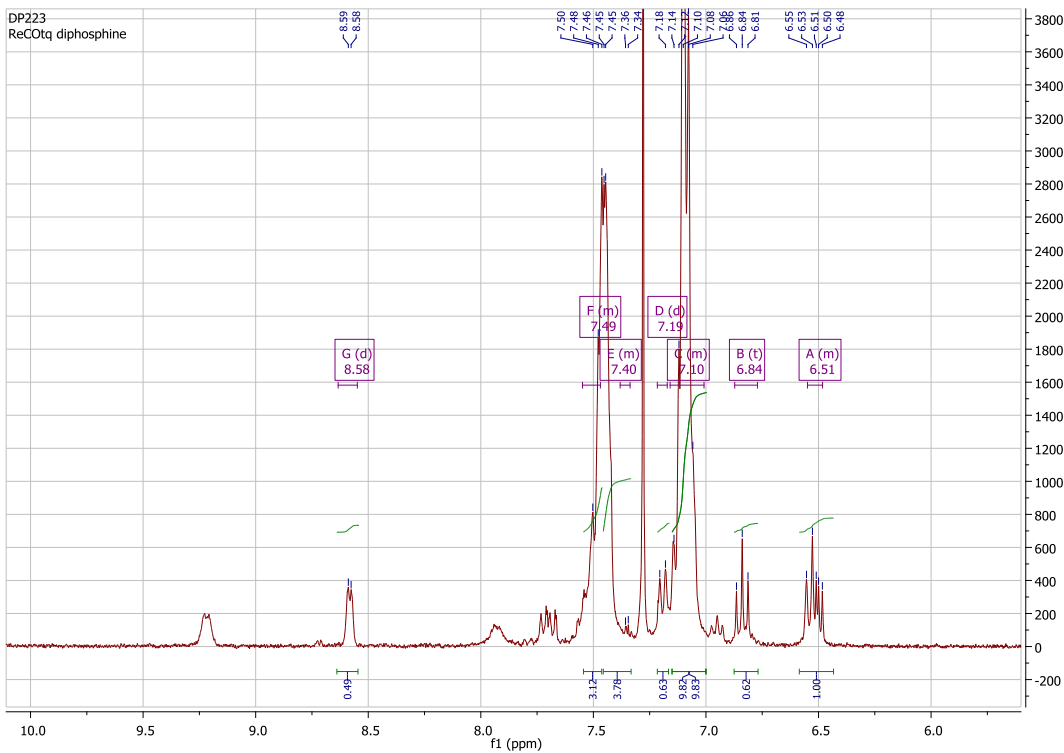
Εικόνα E.1: Φάσμα ^1H -NMR του συμπλόκου $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{Spy})]_2$ (Re2)



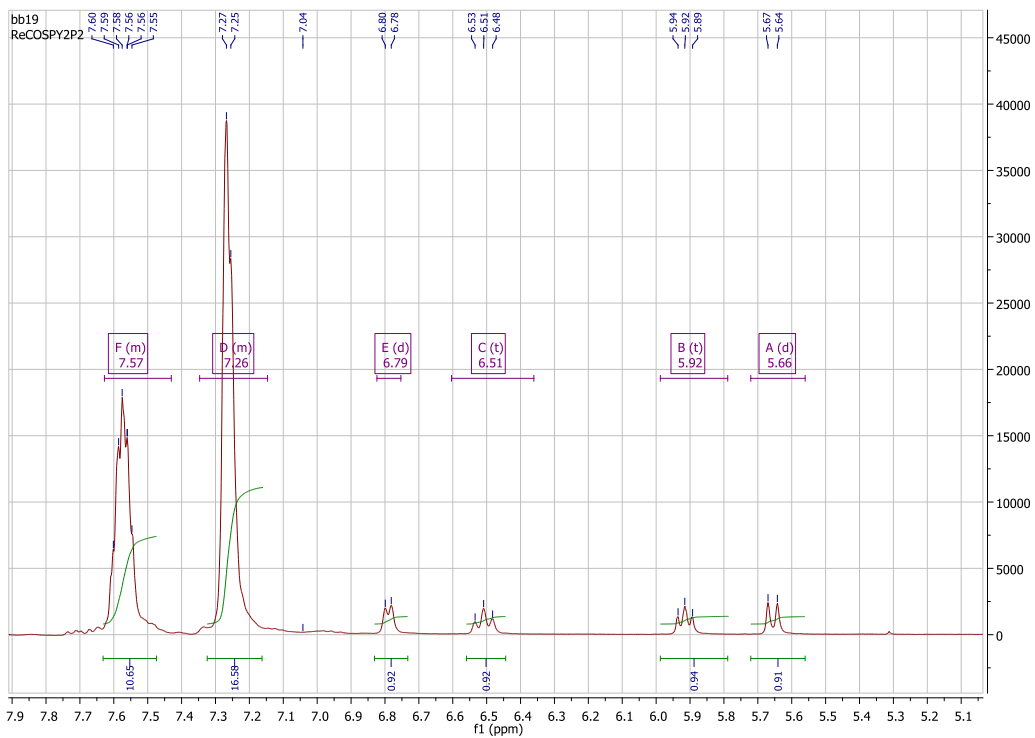
Εικόνα Ε.2: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του συμπλόκου $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{Sqn})(\text{P})]$ (Re3)



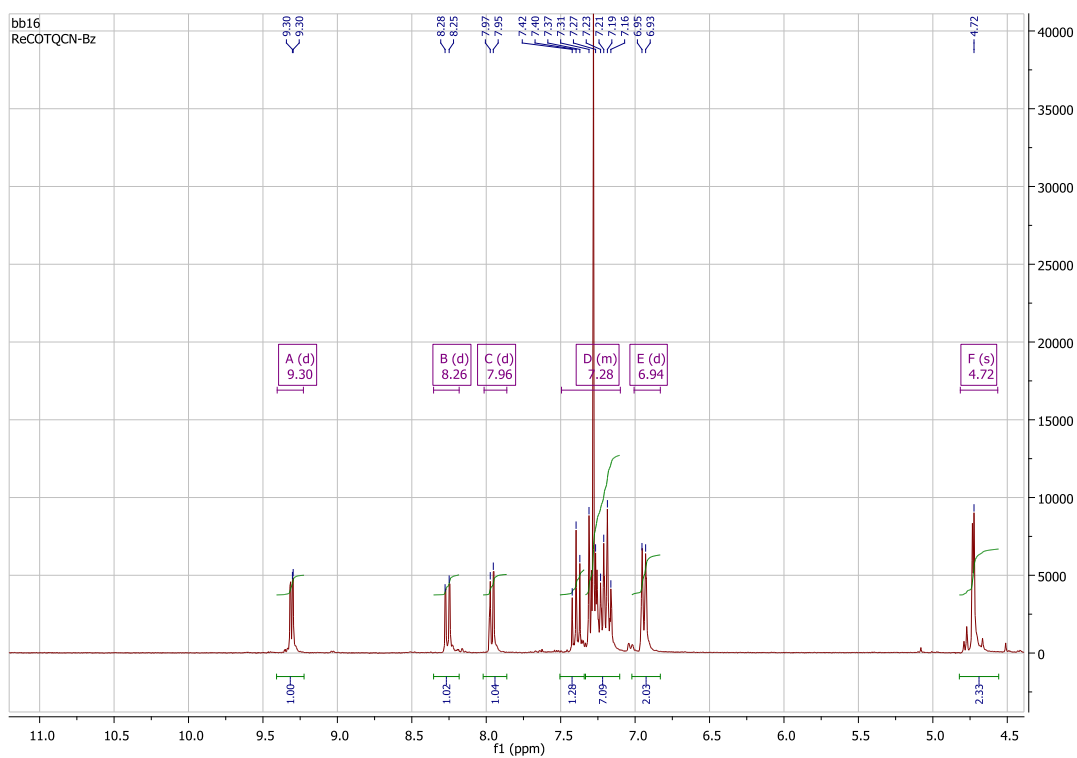
Εικόνα Ε.3: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του συμπλόκου $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{Spy})(\text{P})]$ (Re4)



Εικόνα E.4: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του συμπλόκου $[\text{Re}(\text{CO})_2(\text{Sqn})(\text{P})_2]$ (Re5).

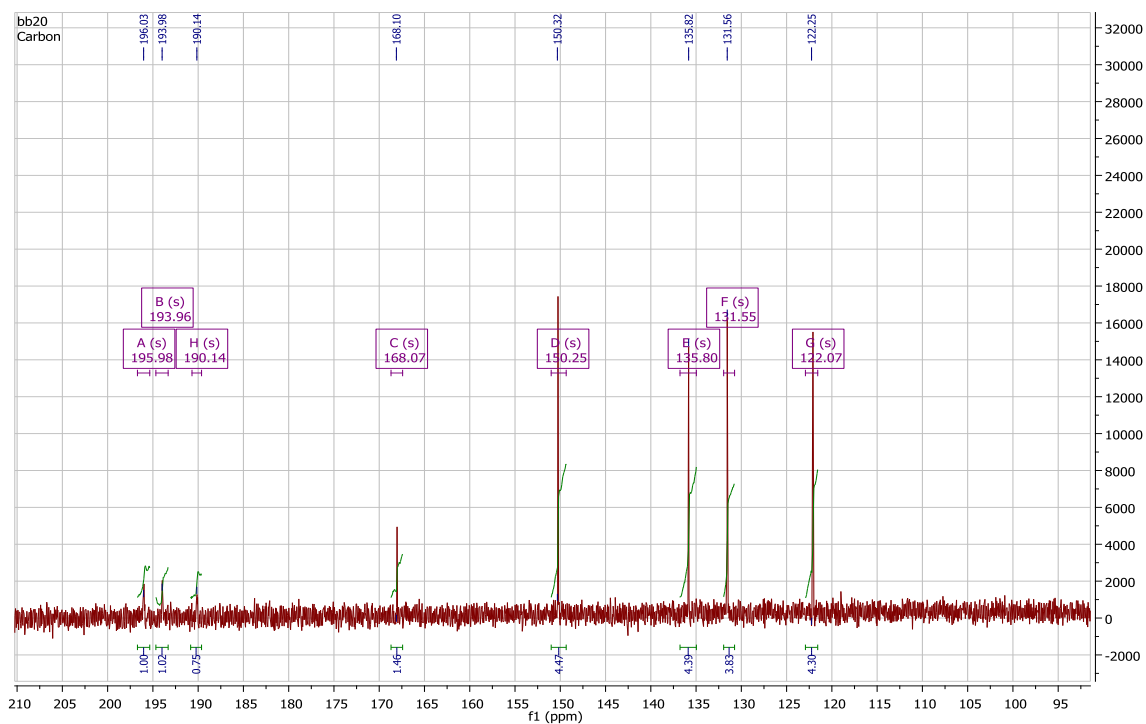


Εικόνα E.5: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του συμπλόκου $[\text{Re}(\text{CO})_2(\text{Spy})(\text{P})_2]$ (Re6)

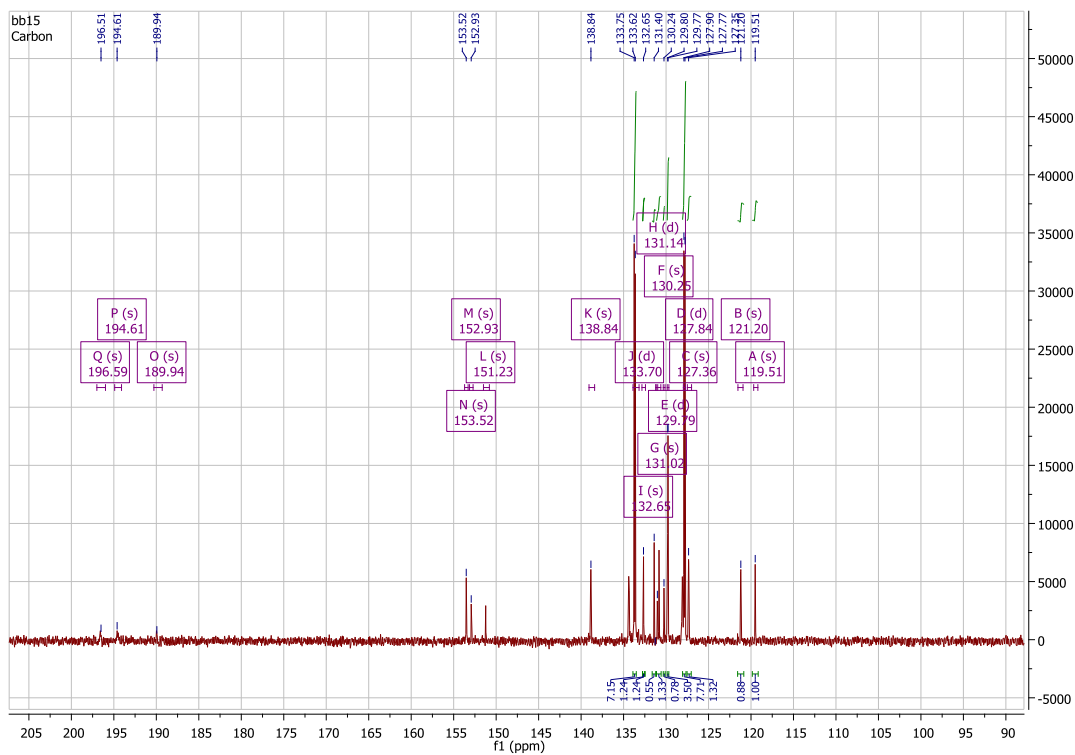


Εικόνα Ε.6: Φάσμα $^1\text{H-NMR}$ του συμπλόκου $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{Sqn})(\text{P})]$ (**Re7**)

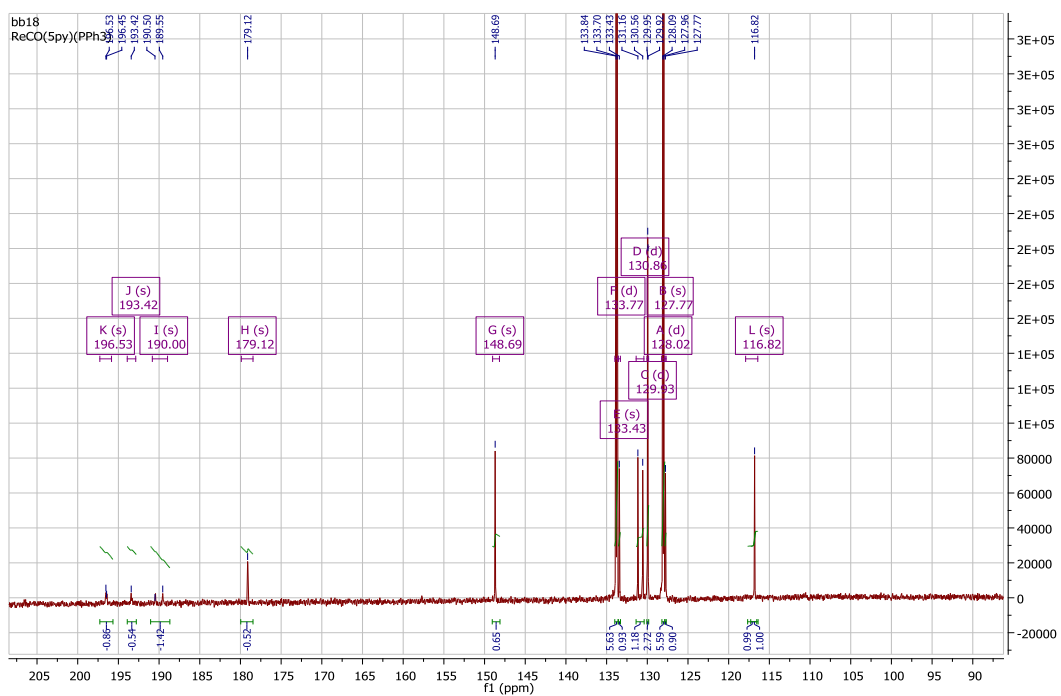
■ ^{13}C NMR



Εικόνα Ε.7: Φάσμα ^{13}C -NMR του συμπλόκου $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{Spy})]_2$ (Re2)

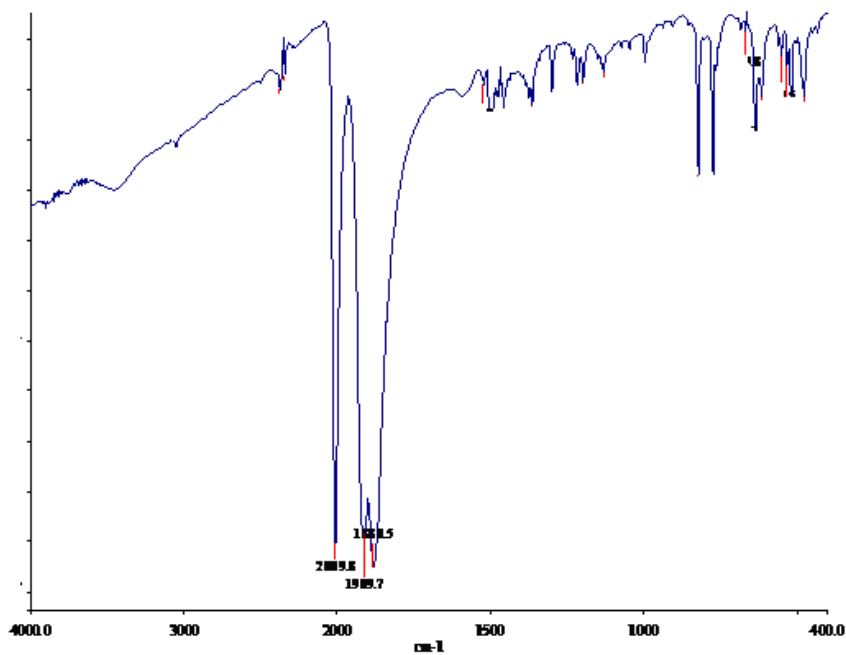


Εικόνα Ε.8: Φάσμα ^{13}C -NMR του συμπλόκου $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{Sqn})(\text{P})]$ (Re3)

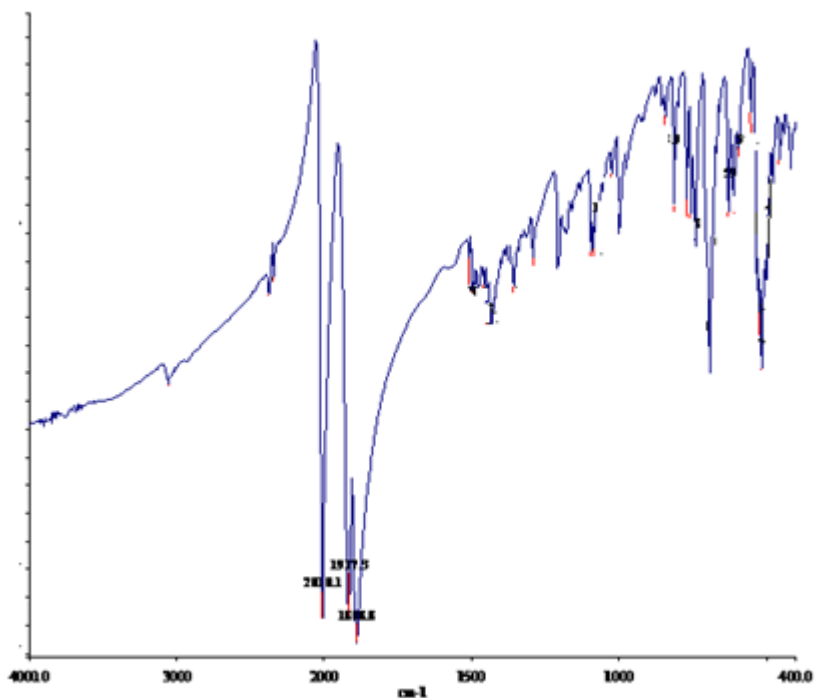


Εικόνα Ε.9: Φάσμα ¹³C-NMR του συμπλόκου [Re(CO)₃(Spy)(P)] (Re4)

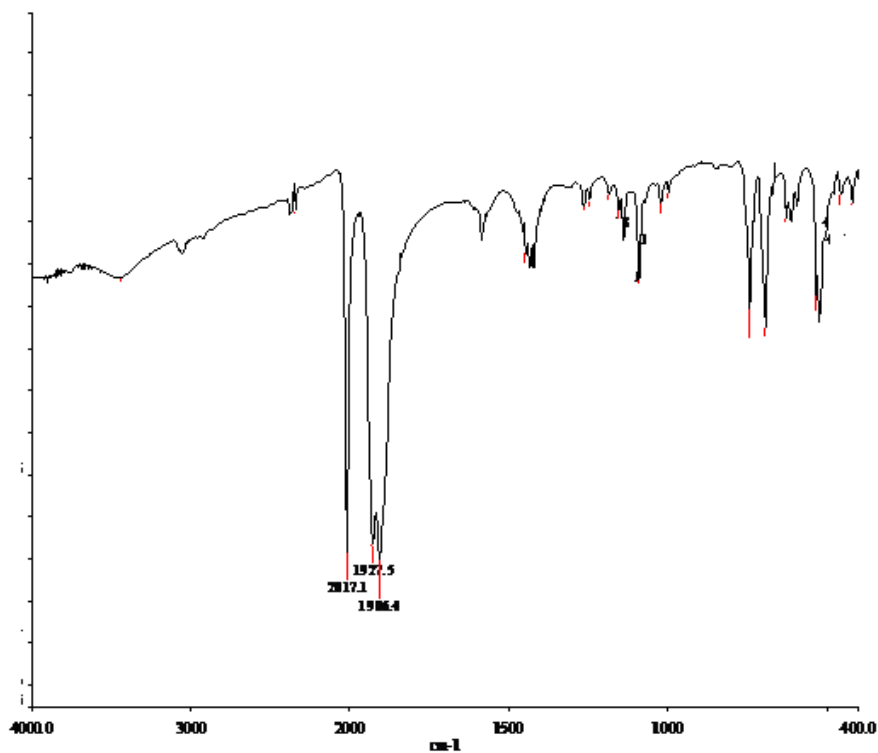
▪ FT-IR



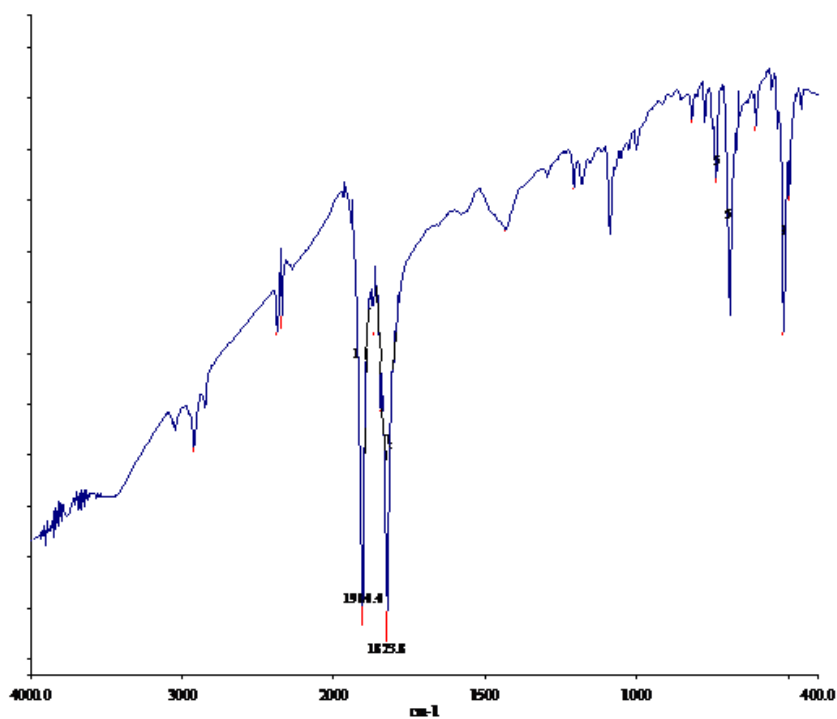
Εικόνα E.10: Φάσμα FT-IR του συμπλόκου $[Re(CO)_3(Sqn)]_2$ (Re1)



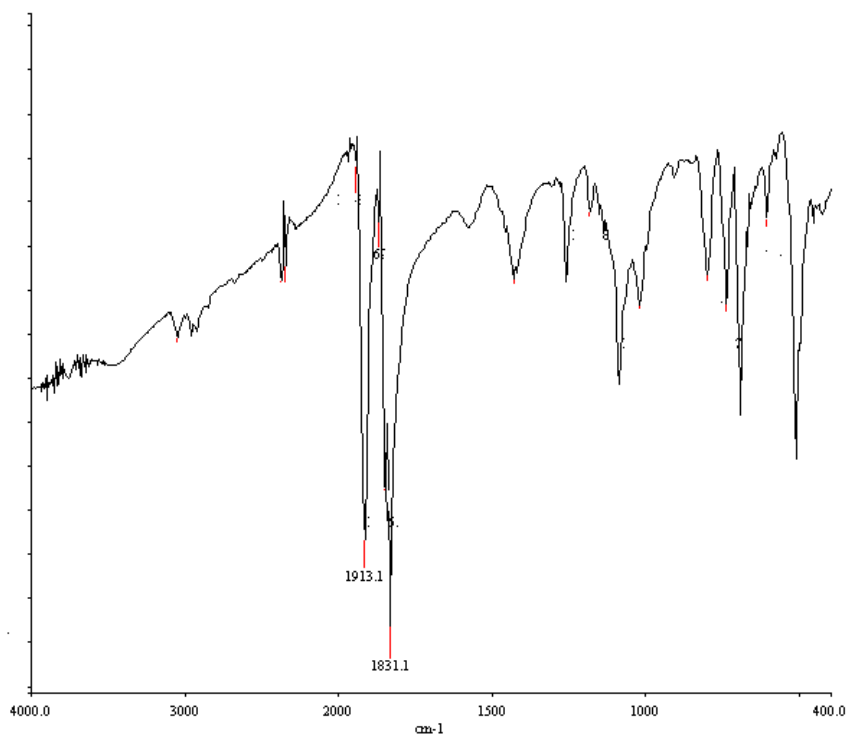
Εικόνα E.11: Φάσμα FT-IR του συμπλόκου $[Re(CO)_3(Sqn)(P)]$ (Re3)



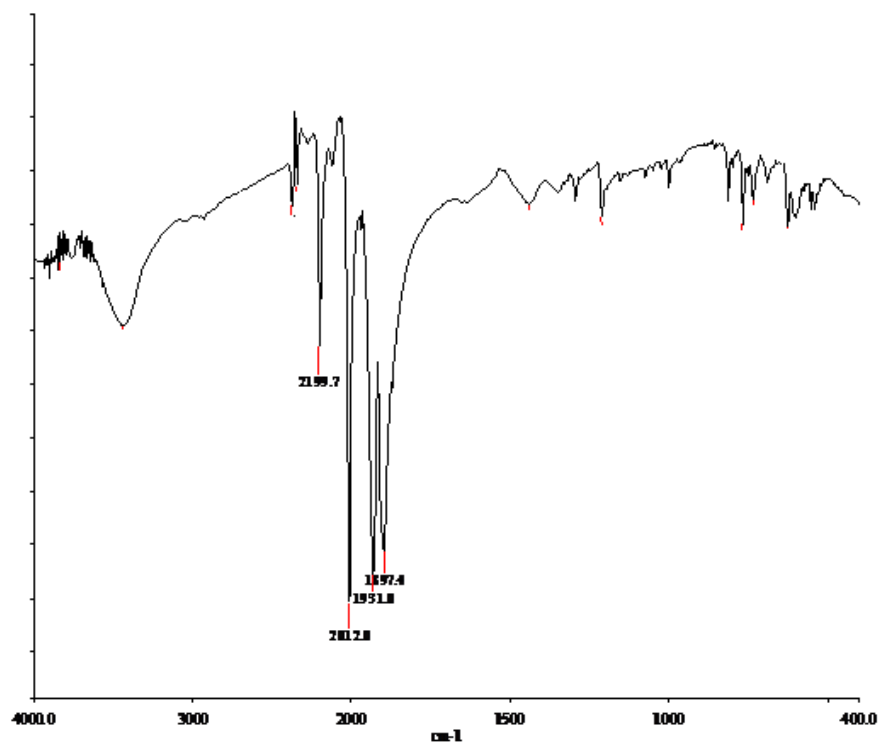
Εικόνα E.12: Φάσμα FT-IR του συμπλόκου $[Re(CO)_3(Spy)(P)]$ (Re4)



Εικόνα E.13: Φάσμα FT-IR του συμπλόκου $[Re(CO)_2(Sqn)(P)_2]$ (Re5)



Εικόνα E.14: Φάσμα FT-IR του συμπλόκου $[Re(CO)_2(Spy)(P)_2]$ (Re6)



Εικόνα E.15: Φάσμα FT-IR του συμπλόκου $[Re(CO)_3(Sqn)(B-ISO)]$ (Re7)

H. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) Χιωτέλλης Ε. , *Ραδιοφαρμακευτική Χημεία*, Πήγασος, **2004**
- 2) Volkert W.A., Hoffman T.J., *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2269-2292
- 3) Ametamey S.M., Honer M., Shubiger P.A., *Molecular Imaging with PET, Chem Rev* **2008**, *108*, 1501-1516
- 4) Pagel J.M., Boerman O.C., Breitz H.B., Meredith R.F., *Principles of Cancer Biotherapy*, **2009**, 463-469
- 5) Society of Nuclear Medicine, *What is nuclear Medicine*
- 6) *Επισημασμένες ενώσεις , Ραδιοφάρμακα* (παρουσίαση)
- 7) Richards P., Tucker W.D., Srivastava S.C., *Intl. J. Appl. Rad. Isotop.* **1982**, *33*, 793-799
- 8) Dilworth J., Parrott S., *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, *27*, 43-55
- 9) Abrams M.J., Davison A., Jones A.G., Costello C.E., Pang H., *Inorg. Chem* ,**1983**, *22*, 2798-2800
- 10) Del Vecchio S. ,Salvatore M., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* *31 Suppl 1*, **2004**, S88-96
- 11) Deutch E., Libson K., Vanderheyden J., Ketring AR., Maxon HR., *Nuclear Med. Biol.*, **1986**, *13*, 465-477
- 12) Ψημάδας Δ., *Επισήμανση και Αξιολόγηση RGD Πεπτιδικών Παραγώγων για Απεικόνιση της Αγγειογένεσης*, Διδακτορική Διατριβή, Αθήνα **2007**
- 13) Παπαγιαννοπούλου Δ., *Μαθήματα Προχωρημένης Φαρμακοχημείας: Στοχευμένα Ραδιοφάρμακα*, **2009**
- 14) Παπαδόπουλος Μ., Πιρμέττης Ι., *Ραδιοφάρμακα του Τεχνητίου και του Ρηνίου*, Εργαστήριο Ραδιοφαρμακευτικής Χημείας, Ινστιτούτο Ραδιοϊσοτόπων και Ραδιοδιαγνωστικών Προϊόντων (παρουσίαση)
- 15) Liu S., Edwards S., *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2235-2268
- 16) Chi D.Y., O'Neil J.P., Anderson CJ., Welch MJ., Katzenellembogen JA., *J. Med. Chem.*, **1994**, *37*, 928-937
- 17) Meltzer , P.C. Blundell P., Jones A.J., Mahmood A., Garada B., Zimmerman R.E., Davison A., Holman B.L., Madras B.K., *J. Med. Chem.*, **1997**, *40* , 1835-1844
- 18) Taillefer R., Laflamme L., Dupras G., Picard M., Phaneuf D.C., Leveille J., *Eur. J. Nucl. Med.*, **1988**, *13*, 513-522
- 19) Alberto R., Egly A., Hageitschweiler K., Gramlich V., Schubiger P.A., *J. Chem. Soc. Dalton Trans*, **1984**, 2815-1820
- 20) Banerjee S.R., Levalada M.K., Lazarova N., Whei L., Valliant J.F, Stephenson K.A., Babich J.W, Maresca K.P., Zubieta J., *Inorganic Chemistry*, **2002**, *41*, 6417-6425
- 21) Alberto R., Schibli R., Schubiger P.A., *Polyhedron*, **1996**, *15*, 1079-1089
- 22) Alberto R., Schibli R., Schubiger P.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 7987-7988
- 23) Malone L.J., Parry R.W., *Inorg Chem.*, **1967**, *6*, 817-822
- 24) Malone L.J., Manley M.R., *Inorg. Chem.*, **1967**, *6*, 2260-2262
- 25) Carter J.C., Parry R.W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 2354-2358

- 26) Alberto R., Ortner K., Wheatly N., Schibli R., Schubiger A.P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 3135-3136
- 27) Schibli R., Schwarzbach R., Alberto R., Ortner K., Schmalte H., Dumas C., Egli A., Schubiger P.A., *Bioconjugate Chem.* **2002**, *13*, 750-756
- 28) Park S.H., Seofert S., Pietzsch H.J., *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 223-225
- 29) Egli A., Alberto R., Tannahill L., Schibli R., Abram U., Schaffland A., Waibel R., Tourwe D., jeannin L., iterbeker K., Schubiger P.A., *J. Nucl. Med.* **1999**, *40*, 1913-1917
- 30) Alberto R., *New Organometallic Technetium Complexes for Radiopharmaceutical Imagin*
- 31) Seifert S., Kunstler J-U, Gupta A., Funke H., Reich T., Hennig C., Rosberg A., Pietzsch H-J., Alberto R., *Radiochim. Acta* **2000**, *3-4*, 239-246
- 32) Seifert S., Kunstler J-U, Gupta A., Funke H., Reich T., Pietzsch H-J., Alberto R., Johannsen B., *Inorg. Chim Acta* **2001**, *322*, 79-86
- 33) Czerwieńiec R., Kapturkiewicz A., Nowacki J., *Inorg. Chem. Commun.* **2005**, *8*, 34-37
- 34) Videira M., Maria L., Paulo A., Santos IC., Santos I., Vaz PD., Calhorda M., *Organometallics*, **2008**, *27*, 1334-1337
- 35) Triantis C., Tsoukalas C., Tsotakos C., Raptopoulou C., Terzis A., Pelecanou M., Pirmettis I., Papadopoulos M., *Nuc. Med. And Biol.*, *37*, 678
- 36) Herrick RS., Ziegler CJ., Sripathongnak S., Barone N., Costa R., Cupelo W., Gambella A., *Journal of Organometallic Chemistry*, **2009**, *694*, 3929-3934
- 37) Gorshkov NI., Schibli R., Schubiger AP., Lumpov AA., Miroslavov AE., Suglobov DN., *Journal of Organometallic Chemistry*, **2004**, *689*, 4757-4763
- 38) Riondato M., Camponese D., Martin D., Suades J., Alvarez-Larena A., Mazzi U., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4048-4055
- 39) Papagiannoulou D., Tsoukalas C., Makris G., Raptopoulou C.P., Psycharis V., Leontiadis L., Gnianzdowska E., Kozminski P., Fucs L, Pelecanou M., *Inorganica Chimica Acta*, **2011**, *378*, 333-337
- 40) Papagiannopoulou D., Makris G., Tsoukalas C., Raptopoulou C.P., Terzis A., Pelekanou M., Pirmettis I., Papadopoulos M., *Polyhedron*, **2010**, *29*, 876-880
- 41) Papagianopoulou D., Karagiorgou O., Kyprianidou M., Patsis G., Panagiotopoulou A., Tsoukalas C., Raptopoulou C.P., Pelekanou M., Pirmettis I., Papadopoulos M., *Polyhedron*, **2009**, *28*, 3317-3321
- 42) Tsotakos T., Tsoukalas C., Patsis G., Panagiotopoulou A., Nikolic N., Jankovic D., Djogic D., *Inorganica Chimica Acta*, **2011**, *377*, 62-68
- 43) Gruaz-Guyon A., Raguin O., Barbet J., *Curr Med Chem.*, **2005**, *12*, 319-338
- 44) Wei L., Babich J., Eckelman WC, Zubieta J., *inorg Chem*, **2005**, *44*, 2198-2209
- 45) Jung CM, Kraus W., Leibnitz P., Pietzsch HJ., Kropp J., Spies H., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2002**, 1219-1225
- 46) Bartholoma M., Valliant J., Maresca K., Babich J., Zubieta J., *Chem. Comm.* **2009**, 493-512
- 47) Alistair J. Lees, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 711-743
- 48) Alberto R., Egli A., Abram U., Hegetschweiler K., Gramlich V., Schubiger PA., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1994**, 2815-2820
- 49) Wringhton M., Morse L.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 998-1003
- 50) Chatt J., Dilworth JR., Gunz HP., Leigh GJ., *J. Organomet. Chem.*, **1974**, *64*, 245-254

- 51) Duatti A., Rossi R., Magon L., *Transition Met. Chem.*, **1982**, *7*, 199-201
- 52) Rigaku/MSO (2005). *CrystalClear*. Rigaku/MSO Inc., The Woodlands, Texas, USA.
- 53) Sheldrick, G.M., SHELXS-97: Structure Solving Program, University of Göttingen, Germany, **1997**.
- 54) Sheldrick, G.M., SHELXL-97: Crystal Structure Refinement Program, University of Göttingen, Germany, **1997**.
- 55) DIAMOND – Crystal and Molecular Structure Visualization, Ver. 3.1, Crystal Impact, Rathausgasse 30, 53111, Bonn, Germany.
- 56) Schibli R., la Bella R., Alberto R., Garcia-Garayoa E., Ortner K., Abram U., Schubiger P.A., *Bioconjugate Chem.* **2000**, *11*, 345-351
- 57) Alberto R., Pok J.K., Van Staveren P., *Biopolymers*, **2004**, *76*, 324-333
- 58) S. K. Schneider, G. R. Julius, C. Loschen, H. G. Raubenheimer, G. Frenking and W. A. Herrmann, *Dalton Trans.*, **2006**, 1226–1233
- 59) Schlaf M., Lough A., Morris R.H., *Organometallics* **1996**, *15*, 4423-4436.
- 60) Czerwieńiec R., Kapturkiewicz A., Anulewicz-Ostrowska R., Nowatski J., *Dalton Trans.*, **2001**, 2756–2761.
- 61) Pecha L., Bankovskis J., Kemme A., Belsky V., Silin' E., Asaks J., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2002**, *38*, 695-699.
- 62)** Tokoro Y., Nagai A., Kokado K., Chujo Y., *Macromolecules*, **2009**, *42*, 2988-2993.