



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ



**ΡΑΔΙΟ-ΕΠΙΣΗΜΑΣΜΕΝΑ ΣΥΜΠΛΟΚΑ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟ
ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ**



ΑΝΤΩΝΗΣ ΣΕΓΚΑΝΗΣ

MSc ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2019



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ



**ΡΑΔΙΟ-ΕΠΙΣΗΜΑΣΜΕΝΑ ΣΥΜΠΛΟΚΑ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟ
ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ**



ΑΝΤΩΝΗΣ ΣΕΓΚΑΝΗΣ

MSc ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ

«Το έργο συγχρηματοδοτείται από την Ελλάδα και την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού, Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση», στο πλαίσιο της Πράξης «Ενίσχυση του ανθρώπινου ερευνητικού δυναμικού μέσω της υλοποίησης διδακτορικής έρευνας» (MIS-5000432), που υλοποιεί το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ)»



**Επιχειρησιακό Πρόγραμμα
Ανάπτυξη Ανθρώπινου Δυναμικού,
Εκπαίδευση και Διά Βίου Μάθηση**

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΡΑΔΙΟ-ΕΠΙΣΗΜΑΣΜΕΝΑ ΣΥΜΠΛΟΚΑ ΜΕ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Τσοτίνης Ανδρέας Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ

Α΄ ΣΥΝΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

Παπαδόπουλος Μηνάς, Ερευνητής Α΄, ΕΚΕΦΕ “Δημόκριτος”

Β΄ ΣΥΝΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

Ζωίδης Γρηγόρης, Επ. Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μαράκος Παναγιώτης, Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ

Πουλή Νικολαΐς, Καθηγήτρια, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ

Τσοτίνης Ανδρέας Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ

Ζωίδης Γρηγόρης, Επ. Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ

Παπαναστασίου Ιωάννης, Επ. Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής, ΕΚΠΑ

Παπαδόπουλος Μηνάς, Ερευνητής Α΄, ΕΚΕΦΕ “Δημόκριτος”

Πιρμεττής Ιωάννης, Ερευνητής Α΄, ΕΚΕΦΕ “Δημόκριτος”

Ημερομηνία Εξέτασης: 11 Ιουλίου 2019

Αφιερωμένο
Στην οικογένειά μου

I. ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε κατά τα ακαδημαϊκά έτη 2015-2019 στο Εργαστήριο Ραδιοφαρμακευτικής Χημείας του Ινστιτούτου Πυρηνικών & Ραδιολογικών Επιστημών & Τεχνολογίας, Ενέργειας & Ασφάλειας (Ι.Π.Ρ.Ε.Τ.Ε.Α.) του Εθνικού Κέντρου Έρευνας Φυσικών Επιστημών (Ε.Κ.Ε.Φ.Ε.) “Δημόκριτος” με τη συνεργασία του τμήματος Φαρμακευτικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (Ε.Κ.Π.Α.) υπό την επίβλεψη του Δρ. Μηνά Παπαδόπουλο, Ερευνητής Α΄. Επίσης μέρος των πειραμάτων πραγματοποιήθηκαν στο Εργαστήριο Ραδιοφαρμακευτικής Χημείας του ερευνητικού πυρηνικού αντιδραστήρα του Πανεπιστημίου Μιζούρι στις Ηνωμένες πολιτείες της Αμερικής.

Ευχαριστώ τη διοίκηση του Ιδρύματος Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ) για την παροχή υποτροφίας για την εκπλήρωση του διδακτορικού καθώς και το ΙΠΡΕΤΕΑ για τη διάθεση των αναγκαίων μέσων για τη διεξαγωγή της έρευνας αυτής.

Ευχαριστώ θερμά το ίδρυμα υποτροφιών Fulbright στην Ελλάδα για την χορήγηση υποτροφίας για το πρόγραμμα ανταλλαγής στην Αμερική για διάστημα έξι μηνών.

Ευχαριστώ τα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής και συγκεκριμένα τον επιβλέπων καθηγητή Α. Τσοτίνη, τον επίκουρο καθηγητή Γ. Ζωΐδη και τον ερευνητή Α΄ Δρ. Μηνά Παπαδόπουλο, για την αμέριστη υποστήριξη και τις πολύτιμες υποδείξεις τους. Ευχαριστώ τον καθηγητή Π. Μαράκο, την καθηγήτρια Ν. Πουλή, τον επίκουρο καθηγητή Ι. Παπαναστασίου και τον ερευνητή Α΄ Δρ. Ι. Πιρμεττή, ως μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, για τις υποδείξεις και παρατηρήσεις τους.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον Δρ. Μηνά Παπαδόπουλο και Δρ. Ι. Πιρμεττή για την πολύπλευρη ουσιαστική υποστήριξη, εμπιστοσύνη και καθοδήγησή τους από το προπτυχιακό επίπεδο μέχρι και σήμερα.

Ευχαριστώ θερμά την Δρ. Η. Hennkens από το πανεπιστήμιο του Μιζούρι για την καθοδήγηση και εκπαίδευση σε όλο το διάστημα της συνεργασίας μας.

Ευχαριστώ θερμά τον Δρ. F. Tisato από το «Istituto per l'Energetica e le Interfasi» για την λήψη των φασμάτων NMR, την Δρ. Μ. Πελεκάνου από το ΕΚΕΦΕ “Δημόκριτος”, για τις υποδείξεις της στην απόδοση των φασμάτων NMR καθώς και την Δρ. Κ. Ραμποπούλου και τον Δρ. Α. Τερζή από το Ινστιτούτο Προηγμένων Υλικών, Φυσικοχημικών Διεργασιών, Νανοτεχνολογίας και Μικροσυστημάτων Επιστήμης Υλικών του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. “Δημόκριτος”, για

την κρυσταλλογραφική ανάλυση των συμπλόκων. Ευχαριστώ την Δρ. Τ. Μάινα και τον Δρ. Β. Nock για τις υποδείξεις τους και την συμπαράστασή τους.

Ένα πολύ μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να εκφράσω στα μέλη του εργαστηρίου και συγκεκριμένα στον ερευνητή Γ' Δρ. Άρη Χιωτέλλη, στους μετα-διδακτορικούς Δρ. Χρήστο Κυρίτση, Δρ. Μιχάλη Καπλάνη και Δρ. Ιωάννα Ρούπα, στη διδακτορικό Α. Παπασάββα και στους μεταπτυχιακούς Μ. Ισχυροπούλου, Κ. Μακρυπίδη και Χ. Φλαμπουράρη. Με τον καθένα ξεχωριστά μοιραστήκαμε και ζήσαμε μοναδικές στιγμές όλο αυτό το διάστημα.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένεια μου και τους φίλους μου, για την υποστήριξη και την ενθάρρυνσή τους.

Αθήνα, Ιούλιος 2019

II. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I.	ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	5
II.	ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	7
III.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	10
1.	Εισαγωγή στη Ραδιοφαρμακευτική.....	11
2.	Τα στοιχεία τεχνητίο και ρήνιο.....	16
2.1.	Το τεχνητίο.....	16
2.2.	Ρήνιο.....	23
3.	Φυσικές και χημικές ιδιότητες τεχνητίου και ρηνίου.....	27
3.1.	Η χημεία συναρμογής των ενώσεων τεχνητίου και ρηνίου.....	27
3.1.1.	Οξειδωτική βαθμίδα (I).....	28
3.1.1.1.	Το μονοξείδιο του άνθρακα ως υποκαταστάτης.....	29
3.1.1.2.	Μέθοδος αντικατάστασης υποκαταστατών στην ένωση <i>fac</i> -[Re/ ^{99m} Tc(CO) ₃] ⁺	30
3.1.1.2.1.	Τριδραστικοί υποκαταστάτες.....	30
3.1.1.2.2.	Διδραστικοί και μονοδραστικοί υποκαταστάτες.....	31
4.	Τα αρυλο-βορονικά οξέα στη στόχευση του σιαλικού οξέος.....	31
5.	Στρατηγική σχεδιασμού ραδιοφαρμάκων.....	34
6.	Σκοπός Εργασίας.....	36
IV.	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ.....	38
7.	Υλικά και μέθοδοι.....	39
8.	Παρασκευή υποκαταστατών.....	43
8.1.	Παρασκευή FeCp3PBArin και FeCp4PBArin.....	43
9.	Παρασκευή συμπλόκων ^{185/187} Re.....	44
9.1.	Παρασκευή πρόδρομου συμπλόκου [Et ₄ N] ₂ [Re(CO) ₃ Br ₃], Re1.....	44
9.2.	Παρασκευή <i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (PO)(H ₂ O)], Re2.....	45
9.3.	Παρασκευή <i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (NO)(H ₂ O)], Re3.....	45
9.4.	Παρασκευή <i>fac</i> -[(CO) ₃ Re(SS) ₂ Re(CO) ₃ (SS)], Re4.....	46
9.5.	Παρασκευή <i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (SS)(POH)], Re5 <i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (NO)(POH)], Re6 και <i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (4imCOO)(POH)], Re7.....	47
9.6.	Παρασκευή <i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (PO)(py)], Re8, <i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (PO)(cisc)], Re9, <i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (PO)(PPh ₃)], Re10, <i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (SS)(py)], Re11, <i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (SS)(cisc)], Re12, <i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (SS)(PPh ₃)], Re13, <i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (NO)(py)], Re14, <i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (NO)(cisc)], Re15, <i>fac</i> -	

[Re(CO) ₃ (NO)(PPh ₃), Re16, <i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (PO)(pyPBApin)], Re17, <i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (SS)(pyPBApin)], Re18 και <i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (NO)(pyPBApin)], Re19	48
9.7. Παρασκευή πρόδρομου συμπλόκου <i>fac</i> -[Re(CO) ₃ CpCOOH], Re20.....	50
9.8. Παρασκευή <i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (Cp3PBApin)], Re21 και <i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (Cp4PBApin)], Re22.....	51
10. Παρασκευή συμπλόκων ¹⁸⁶ Re	52
10.1. Παρασκευή <i>fac</i> -[¹⁸⁶ Re(CO) ₃ (H ₂ O) ₃] ⁺ , ¹⁸⁶ Re1.....	52
10.2. Παρασκευή <i>fac</i> -[¹⁸⁶ Re(CO) ₃ (PO)(H ₂ O)], ¹⁸⁶ Re2, <i>fac</i> -[¹⁸⁶ Re(CO) ₃ (SS)(H ₂ O)], ¹⁸⁶ Re3 και <i>fac</i> -[¹⁸⁶ Re(CO) ₃ (NO)(H ₂ O)], ¹⁸⁶ Re4.....	52
10.3. Παρασκευή <i>fac</i> -[¹⁸⁶ Re(CO) ₃ (PO)(py)], ¹⁸⁶ Re8, <i>fac</i> -[¹⁸⁶ Re(CO) ₃ (PO)(<i>cis</i>)], ¹⁸⁶ Re9, <i>fac</i> -[¹⁸⁶ Re(CO) ₃ (PO)(PPh ₃)], ¹⁸⁶ Re10, <i>fac</i> -[¹⁸⁶ Re(CO) ₃ (SS)(py)], ¹⁸⁶ Re11, <i>fac</i> -[¹⁸⁶ Re(CO) ₃ (SS)(<i>cis</i>)], ¹⁸⁶ Re12, <i>fac</i> -[¹⁸⁶ Re(CO) ₃ (SS)(PPh ₃)], ¹⁸⁶ Re13, <i>fac</i> -[¹⁸⁶ Re(CO) ₃ (NO)(py)], ¹⁸⁶ Re14, <i>fac</i> -[¹⁸⁶ Re(CO) ₃ (NO)(<i>cis</i>)], ¹⁸⁶ Re15, <i>fac</i> -[¹⁸⁶ Re(CO) ₃ (NO)(PPh ₃)], ¹⁸⁶ Re16, <i>fac</i> -[¹⁸⁶ Re(CO) ₃ (PO)(pyPBApin)], ¹⁸⁶ Re17, <i>fac</i> -[¹⁸⁶ Re(CO) ₃ (SS)(pyPBApin)], ¹⁸⁶ Re18, και <i>fac</i> -[¹⁸⁶ Re(CO) ₃ (NO)(pyPBApin)], ¹⁸⁶ Re19	53
10.4. Παρασκευή <i>fac</i> -[¹⁸⁶ Re(CO) ₃ CpCOOH], ¹⁸⁶ Re20, <i>fac</i> -[¹⁸⁶ Re(CO) ₃ (Cp3PBApin)], ¹⁸⁶ Re21 και <i>fac</i> -[¹⁸⁶ Re(CO) ₃ (Cp4PBApin)], ¹⁸⁶ Re22.....	54
11. Παρασκευή συμπλόκων ^{99m} Tc.....	55
11.1. Παρασκευή <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (H ₂ O) ₃] ⁺ , ^{99m} Tc1	55
11.2. Παρασκευή <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (PO)(H ₂ O)], ^{99m} Tc2, <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (NO)(H ₂ O)], ^{99m} Tc3 και <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (SS)(H ₂ O)], ^{99m} Tc4	55
11.3. Παρασκευή <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (PO)(py)], ^{99m} Tc8, <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (PO)(<i>cis</i>)], ^{99m} Tc9, <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (PO)(PPh ₃)], ^{99m} Tc10, <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (SS)(py)], ^{99m} Tc11, <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (SS)(<i>cis</i>)], ^{99m} Tc12, <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (SS)(PPh ₃)], ^{99m} Tc13, <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (NO)(py)], ^{99m} Tc14, <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (NO)(<i>cis</i>)], ^{99m} Tc15, <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (NO)(PPh ₃)], ^{99m} Tc16, <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (PO)(pyPBApin)], ^{99m} Tc17, <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (SS)(pyPBApin)], ^{99m} Tc18 και <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (NO)(pyPBApin)], ^{99m} Tc19.....	56
11.4. Παρασκευή <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ CpCOOH], ^{99m} Tc20, <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (Cp3PBApin)], ^{99m} Tc20 και <i>fac</i> -[^{99m} Tc(CO) ₃ (Cp4PBApin)], ^{99m} Tc22.....	57
12. Μελέτες σταθερότητας	58
12.1. Μελέτες σταθερότητας πρόδρομων συμπλόκων ¹⁸⁶ Re και ^{99m} Tc	58
12.2. Μελέτες σταθερότητας συμπλόκων ¹⁸⁶ Re και ^{99m} Tc.....	58
12.2.1. Σταθερότητα παρουσία ανταγωνιστών ιστιδίνης και κυστεΐνης.....	58
13. Μελέτες λιποφιλικότητας των συμπλόκων ¹⁸⁶ Re και ^{99m} Tc.....	59
14. Μελέτες βιοκατανομής και απεικόνισης σε πειραματόζωα.....	60
14.1. Μελέτες σε υγιείς μύες.....	60
14.2. Μελέτες σε ανοσοκατασταλαμένους μύες που φέρουν όγκο.....	61
14.3. Απεικόνιση πειραματόζωων με SPECT κάμερα	61
V. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	63

15.	Παρασκευή και ταυτοποίηση συμπλόκων Re	64
15.1.	Παρασκευή των μικτών 2+1 συμπλόκων Re	64
15.1.1.	Παρασκευή του πρόδρομου μορίου [Et ₄ N] ₂ [Re(CO) ₃ Br ₃], Re1	64
15.1.2.	Παρασκευή των ενδιάμεσων συμπλόκων νερού Re2 – Re4.....	65
15.1.3.	Παρασκευή των μικτών 2+1 συμπλόκων Re5 - Re7	67
15.1.4.	Παρασκευή των μικτών 2+1 συμπλόκων Re8 - Re16	68
15.1.5.	Παρασκευή των μικτών 2+1 συμπλόκων βορονικού, Re17 – Re19	71
15.2.	Παρασκευή των κυκλοπενταδιένο-συμπλόκων Re20 – Re22.....	71
15.3.	Ταυτοποίηση των συμπλόκων Re	73
16.	Παρασκευή και ταυτοποίηση συμπλόκων ¹⁸⁶ Re.....	80
16.1.	Παρασκευή των μικτών 2+1 συμπλόκων ¹⁸⁶ Re	80
16.2.	Παρασκευή των κυκλοπενταδιένο-συμπλόκων ¹⁸⁶ Re.....	85
17.	Παρασκευή και ταυτοποίηση συμπλόκων ^{99m} Tc	87
17.1.	Παρασκευή των μικτών 2+1 συμπλόκων ^{99m} Tc.....	87
17.2.	Παρασκευή των κυκλοπενταδιένο-συμπλόκων ^{99m} Tc.....	88
18.	Σταθερότητα συμπλόκων ¹⁸⁶ Re και ^{99m} Tc	91
19.	Λιποφιλικότητα συμπλόκων ¹⁸⁶ Re και ^{99m} Tc	95
20.	Βιολογική αξιολόγηση και απεικόνιση συμπλόκων ^{99m} Tc	96
20.1.	Βιολογική αξιολόγηση συμπλόκων ^{99m} Tc8 - ^{99m} Tc10 και ^{99m} Tc12 - ^{99m} Tc16	96
20.2.	Βιολογική αξιολόγηση συμπλόκων ^{99m} Tc18 και ^{99m} Tc19	100
20.3.	Βιολογική αξιολόγηση συμπλόκων ^{99m} Tc21 και ^{99m} Tc22	104
20.4.	Απεικόνιση των συμπλόκων ^{99m} Tc8 - ^{99m} Tc10, ^{99m} Tc12 - ^{99m} Tc16, ^{99m} Tc18, ^{99m} Tc19, ^{99m} Tc21 και ^{99m} Tc22.....	111
VI.	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	112
VII.	ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	117
VIII.	ΑΒSTRACT.....	121
VIII.	ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	124
IX.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	126
X.	ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	139
XI.	ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ	151

III. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

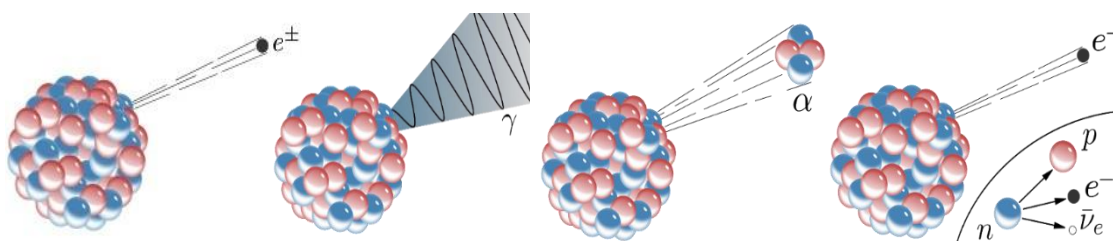
1. Εισαγωγή στη Ραδιοφαρμακευτική

Η Πυρηνική Φαρμακευτική γνωστή περισσότερο ως Ραδιοφαρμακευτική αποτελεί έναν σημαντικό κλάδο της Φαρμακευτικής Επιστήμης με κύριο αντικείμενο τη σύνθεση και την αξιολόγηση φαρμακευτικών ενώσεων που φέρουν ραδιονουκλίδια, γνωστά ως ραδιοφάρμακα (Radioactive drugs ή Radiopharmaceuticals).¹ Περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον καπετάνιο William H. Briner το 1960 και αποτελεί την πρώτη ειδικότητα φαρμακοποιού που ιδρύθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες από το Συμβούλιο Φαρμακευτικών Ειδικοτήτων (Board of Pharmaceutical Specialties) το 1978.² Η Ραδιοφαρμακευτική αναπτύχθηκε χάρις στους H. Becquerel, P. και M. Curie (βραβείο Nobel το 1903), οι οποίοι ανακάλυψαν το φαινόμενο της ραδιενέργειας και στη συνέχεια, οι F. και I. Joliot-Curie πραγματοποίησαν την πρώτη σύνθεση νέων ραδιενεργών στοιχείων, των ραδιονουκλιδίων (βραβείο Nobel 1935) (Εικόνα 1.1).¹



Εικόνα 1.1. Antoine Henri Becquerel, Pierre και Maria Curie, Frédéric Joliot-Curie και Irène Joliot-Curie (από αριστερά προς τα δεξιά)

Ο όρος ραδιονουκλίδιο αναφέρεται σε έναν ασταθή πυρήνα ο οποίος χαρακτηρίζεται από ενεργειακό πλεόνασμα. Ο ασταθής πυρήνας διασπάται με αποτέλεσμα την εκπομπή ακτίνων γάμμα ή / και υποατομικών σωματιδίων, όπως άλφα ή βήτα (Εικόνα 1.2).^{1,2}



Εικόνα 1.2. Σχηματική απεικόνιση εκπομπής γ, α, β⁺, και β⁻ ακτινοβολιών από έναν ατομικό πυρήνα

Πολλά ραδιονουκλίδια υπάρχουν στη φύση ενώ άλλα παράγονται τεχνητά σε πυρηνικούς αντιδραστήρες και κυκλοτρόνια. Ραδιονουκλίδια με κατάλληλο χρόνο ημίσειας ζωής έχουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των ραδιοφαρμάκων.¹

Ως ραδιοφάρμακα ορίζονται οι οργανικές και ανόργανες ενώσεις που περιέχουν τουλάχιστον ένα ραδιονουκλίδιο. Έχουν κατάλληλες φυσικοχημικές και βιολογικές ιδιότητες και μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην Πυρηνική Ιατρική με σκοπό τη διάγνωση ή θεραπεία του ασθενούς.¹

Αντίθετα με τα συμβατικά φάρμακα, στα ραδιοφάρμακα η έννοια της «δόσης» αναφέρεται στη ποσότητα της χορηγούμενης ακτινοβολία και όχι της χορηγούμενης ουσίας. Στα διαγνωστικά ραδιοφάρμακα, η χορήγηση του ραδιοφαρμάκου γίνεται εφάπαξ και η δόση ακτινοβολίας είναι τόση ώστε να είναι δυνατή η εξέταση για την οποία προορίζονται. Η έννοια της «θεραπευτικής δόσης» αναφέρεται στην ποσότητα της χορηγούμενης ακτινοβολίας, η οποία δρα θεραπευτικά.^{1,2} Όσον αφορά την ποσότητα της δραστικής ουσίας των διαγνωστικών και των θεραπευτικών ραδιοφαρμάκων που χορηγούνται, αυτή είναι πολύ μικρή, της τάξης των μg με ng και mg με μg, αντίστοιχα. Οι κανόνες «ορθής διαδικασίας παραγωγής φαρμάκων» (GMP: Good Manufacturing Practice), καθώς και η στειρότητα, η απουσία πυρετογόνων, οι αντιδράσεις ευαισθησίας και η χημική σταθερότητα ισχύουν και στα ραδιοφάρμακα.¹

Τα περισσότερα ραδιοφάρμακα χορηγούνται ενδοφλέβια και το χρονικό διάστημα στο οποίο συγκεντρώνονται σε ένα όργανο ή ιστό είναι ανάλογο των φυσικοχημικών ή/και βιολογικών ιδιοτήτων του. Η συμμετοχή του ραδιοφαρμάκου σε ορισμένους βιολογικούς μηχανισμούς είναι η αιτία της εκλεκτικής εντόπισης που εμφανίζουν, η οποία είναι αποτέλεσμα κατάλληλου σχεδιασμού της χημικής δομής και των φυσικοχημικών ιδιοτήτων του μορίου όπως π.χ. μέγεθος, λιποφιλικότητα και φορτίο. Η εκπεμπόμενη ακτινοβολία, είτε ανιχνεύεται εξωτερικά με κατάλληλη ανιχνευτική διάταξη, είτε δρα θεραπευτικά.^{1,2}

1.1. Χρήση της ακτινοβολίας στη διάγνωση

Τα διαγνωστικά ραδιοφάρμακα περιέχουν στο μόριό τους ραδιονουκλίδια που εκπέμπουν ακτινοβολία γ ή β⁺.

Ένα ραδιονουκλίδιο για να μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην ανάπτυξη διαγνωστικών ραδιοφαρμάκων πρέπει να έχει τις εξής ιδιότητες:

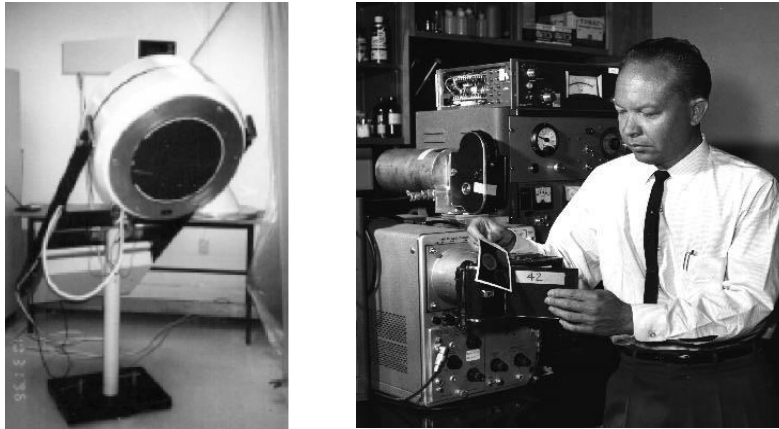
- 1) Εύκολη και χαμηλού κόστους παραγωγή του ισotόπου με υψηλή ειδική ραδιενέργεια.
- 2) Να έχει λειτουργικό χρόνο ημιζωής, δηλαδή να μην είναι πολύ μικρός, ώστε να καθίσταται δυνατή η σύνθεση του ραδιοφαρμάκου και η ολοκλήρωση της εξέτασης για την οποία προορίζεται, αλλά ούτε πολύ μεγάλος, με αποτέλεσμα να ακτινοβολείται άσκοπα ο ασθενής.
- 3) Να εκπέμπει μόνο γ ή β^+ ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία, χωρίς ταυτόχρονη εκπομπή σωματιδιακής ακτινοβολίας όπως α ή β^- .³
- 4) Η ακτινοβολία γ την οποία εκπέμπει το ραδιονουκλίδιο, πρέπει να είναι μονοενεργειακή, με μέση τιμή ενέργειας 150 KeV και όχι κάτω των 80 KeV, ώστε να είναι ανιχνεύσιμη από τις υπάρχουσες ανιχνευτικές διατάξεις (γ -camera). Τα ραδιονουκλίδια που εκπέμπουν ποζιτρόνια ανιχνεύονται με κάμερα ποζιτρονίων.⁴

Όλοι οι παραπάνω παράγοντες περιορίζαν σημαντικά τον αριθμό των ραδιονουκλιδίων, στην ανάπτυξη νέων ραδιοφαρμάκων, με αποτέλεσμα μόνο ένας μικρός αριθμός ραδιονουκλιδίων να χρησιμοποιείται σήμερα. Τα πιο συχνά ραδιονουκλίδια που υπάρχουν στα μόρια διαγνωστικών ραδιοφαρμάκων είναι το τεχνητίο-99m (^{99m}Tc), το ιώδιο-123 (^{123}I), το ίνδιο-111 (^{111}In), το γάλλιο-68 (^{68}Ga) και το φθόριο-18 (^{18}F).⁴

1.1.1. Ανιχνευτικές διατάξεις

Οι ανιχνευτικές διατάξεις που χρησιμοποιούνται σήμερα για τα διαγνωστικά ραδιοφάρμακα είναι η υπολογιστική τομογραφία μονοφωτονικής εκπομπής (SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography) και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET: Positron Emission Tomography).⁵

Η SPECT είναι η πιο εξελιγμένη εκδοχή της απλής σπινθηρογραφικής απεικόνισης (γ -camera) και χρησιμοποιείται για ραδιονουκλίδια, που εκπέμπουν μονοενεργειακή ακτινοβολία γ , όπως το ^{99m}Tc και το ^{123}I .⁴⁻⁶ Η πρώτη γ -κάμερα (γνωστή και ως Anger camera) κατασκευάστηκε το 1958 από τον H. Anger και αποτελεί το βασικό σύστημα της Πυρηνικής Ιατρικής με το οποίο μπορούμε να πραγματοποιούμε διαγνωστικές εξετάσεις (Εικόνα 1.3).⁶



Εικόνα 1.3. Φωτογραφία μιας γ -camera (αριστερά) και του H. Anger (1950) (δεξιά)

Η PET τεχνική στηρίζεται στο φαινόμενο της εξαΰλωσης, το οποίο λαμβάνει χώρα μετά τη διάσπαση του ραδιενεργού πυρήνα με εκπομπή ποζιτρονίων. Το πιο χαρακτηριστικό ραδιονουκλίδιο της κατηγορίας είναι το ^{18}F .⁷ Σύμφωνα με την αρχή λειτουργίας της, η απεικόνιση εξαρτάται από την ταυτόχρονη ανίχνευση ζευγών φωτονίων ενέργειας 511 KeV, τα οποία προέρχονται από την αλληλεξουδετέρωση των ποζιτρονίων με ηλεκτρόνια.⁷

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί υβριδικά συστήματα (Εικόνα 1.4) για την ταυτόχρονη συλλογή ανατομικών και λειτουργικών πληροφοριών όπως SPECT/CT και PET/CT, όπου CT: X-ray Computed Tomography.



Εικόνα 1.4. Σύγχρονες ανιχνευτικές διατάξεις SPECT/CT (αριστερά), PET/CT (δεξιά)

1.2. Χρήση της ακτινοβολίας στη θεραπεία

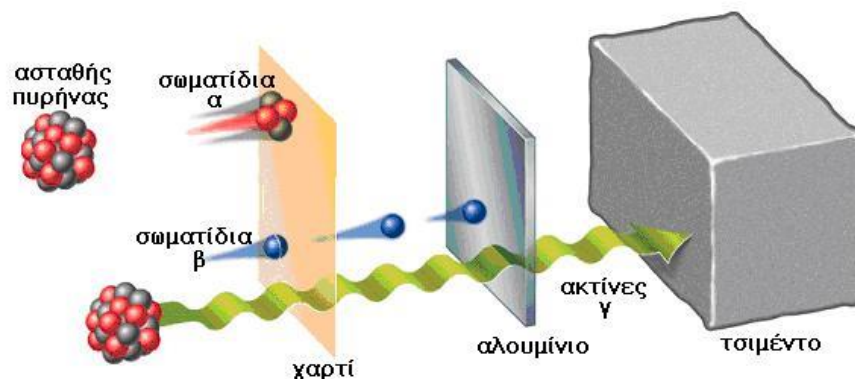
Η θεραπεία με ραδιοφάρμακα είναι μορφή εκλεκτικής ακτινοθεραπείας που δίνει τη δυνατότητα θεραπευτικής χρήσης ραδιοϊσοτόπων με ελάχιστη επιβάρυνση των περιβαλλόντων ιστών.

Η χρήση των θεραπευτικών ραδιοφαρμάκων βασίζεται στην κυτταροτοξική δράση της σωματιδιακής ακτινοβολίας (καταστροφή DNA, κυτταρικός θάνατος). Ως στόχος τίθεται το καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα, δηλαδή η συρρίκνωση ή η καταστροφή της πάσχουσας περιοχής με τη μικρότερη δυνατή επιβάρυνση των γύρω ιστών.⁸

Οι ιδιότητες που πρέπει να έχουν τα ραδιονουκλίδια, για να είναι χρήσιμα ως θεραπευτικά ραδιοφάρμακα είναι οι εξής :

- 1) Διάσπαση με εκπομπή σωματιδιακής ακτινοβολίας (α , β^- ή με Auger ηλεκτρόνια).
- 2) Υψηλή γραμμική ενέργεια μεταφοράς ακτινοβολίας (Linear Energy Transfer) (Εικόνα 1.5).⁹
- 3) Διέλευση σωματιδίου από το πυρήνα και αύξηση ιονισμών στη περιοχή του DNA.
- 4) Επιθυμητή η εκπομπή, σε μικρή αναλογία, διεισδυτικής ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας για δοσιμετρικούς υπολογισμούς.
- 5) Κατάλληλος χρόνος ημιζωής των ραδιονουκλιδίων για την εκλεκτική συγκέντρωση και παραμονή του ισοτόπου στον ακτινοβολούμενο ιστό.
- 6) Υψηλή ειδική ραδιενέργεια και παραγωγή σταθερού νουκλιδίου.
- 7) Χαμηλό κόστος και εύκολη διαθεσιμότητα.
- 8) Εύκολη μέθοδος σύζευξης με βιομόρια.

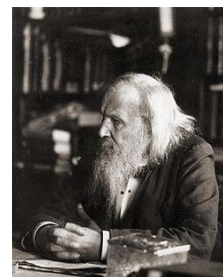
Σημαντικά ραδιονουκλίδια που χρησιμοποιούνται στην θεραπευτική είναι το ^{186}Re , ^{188}Re , ^{90}Y , ^{177}Lu και ^{131}I .¹⁰⁻¹²



Εικόνα 1.5. Διείσδυση της ακτινοβολίας στην ύλη.

2. Τα στοιχεία τεχνητίο και ρήνιο

Το τεχνητίο και το ρήνιο ανήκουν στην 7^η υποομάδα του Περιοδικού Πίνακα και χαρακτηρίζονται ως στοιχεία μετάπτωσης. Ο Mendeleev (Εικόνα 2.1) προέβλεψε την ύπαρξη τους στον περιοδικό πίνακα ως ομόλογα του μαγγανίου την δεκαετία του 1880, ωστόσο η ταυτοποίησή τους πραγματοποιήθηκε σχεδόν μισό αιώνα αργότερα.^{13,14}

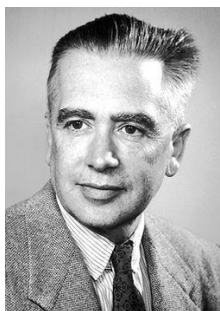


Εικόνα 2.1.
D. Mendeleev

2.1. Το τεχνητίο

Το τεχνητίο ($Z=43$) ανήκει στη 5^η περίοδο και στη δεύτερη σειρά των στοιχείων μετάπτωσης. Έχει επτά ηλεκτρόνια στην εξωτερική στιβάδα και η ηλεκτρονιακή του δομή είναι $[\text{Kr}]4d^55s^2$.^{15,16}

Ανακαλύφθηκε από τους C. Perrier και E. Segre το 1937 (Εικόνα 2.2), οι οποίοι κατάφεραν να απομονώσουν νουκλίδια του στοιχείου με ατομικό αριθμό 43 από μολυβδαίνιο που είχε πρίν βομβαρδιστεί με πυρήνες δευτερίου στο κύκλοτρο του Berkeley. Η ονομασία τεχνητίο (technetium, Tc) προήλθε από την ελληνική λέξη “τεχνητός” επειδή ήταν το πρώτο στοιχείο που παρασκευάστηκε τεχνητά.¹⁷⁻²³



Εικόνα 2.2. E. Segre (αριστερά) και C. Perrier (δεξιά)

Τα σημαντικότερα ραδιονουκλίδια του τεχνητίου είναι το ψευδοσταθερό ^{99}Tc , το οποίο κατέστησε δυνατή τη μελέτη της χημείας του τεχνητίου, και το μετασταθερό $^{99\text{m}}\text{Tc}$, λόγω της εκτεταμένης χρήσης του στη διάγνωση.²⁴

2.1.1. Το τεχνητίο-99

Το τεχνητίο ^{99}Tc αποτελεί ένα από τα πλέον μακρόβια νουκλίδια του τεχνητίου με χρόνο ημιζωής $2.1 \cdot 10^5$ χρόνια και χάρη σε αυτό έγινε δυνατή η ανάπτυξη της έρευνας πάνω στη χημεία του. Το τεχνητίο μεταπίπτει στο σταθερό στοιχείο ^{99}Ru με εκπομπή ασθενούς β^- ακτινοβολίας ($E = 107 \text{ MeV}$) ενώ δημιουργείται συγχρόνως και ακτινοβολία X πεδήσεως, λόγω της αλληλεπίδρασης των εκπεμπόμενων ηλεκτρονίων με τους πυρήνες του μετάλλου.²⁴

Η σύνθεση συμπλόκων του ^{99}Tc σε ημιπαρασκευαστική κλίμακα και η μελέτη της χημικής δομής με τις συνήθειες αναλυτικές μεθόδους έδωσαν σημαντικές πληροφορίες για τον τρόπο συναρμογής του μετάλλου με τους διάφορους υποκαταστάτες.^{13,14}

Το ^{99}Tc , λόγω της χαμηλής β^- ακτινοβολίας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε σχετικά μεγάλες ποσότητες, της τάξης των mg δεδομένου ότι ένα mg αντιστοιχεί σε 17 μCi και επομένως μπορεί να μελετηθεί με τις κλασικές αναλυτικές μεθόδους. Όμως, απαιτούνται ειδικές εγκαταστάσεις και αδειοδότηση για το χειρισμό του. Επιπλέον, η παρουσία μακρόβιων ραδιενεργών καταλοίπων, περιορίζει σημαντικά τη χρήση του.²⁴

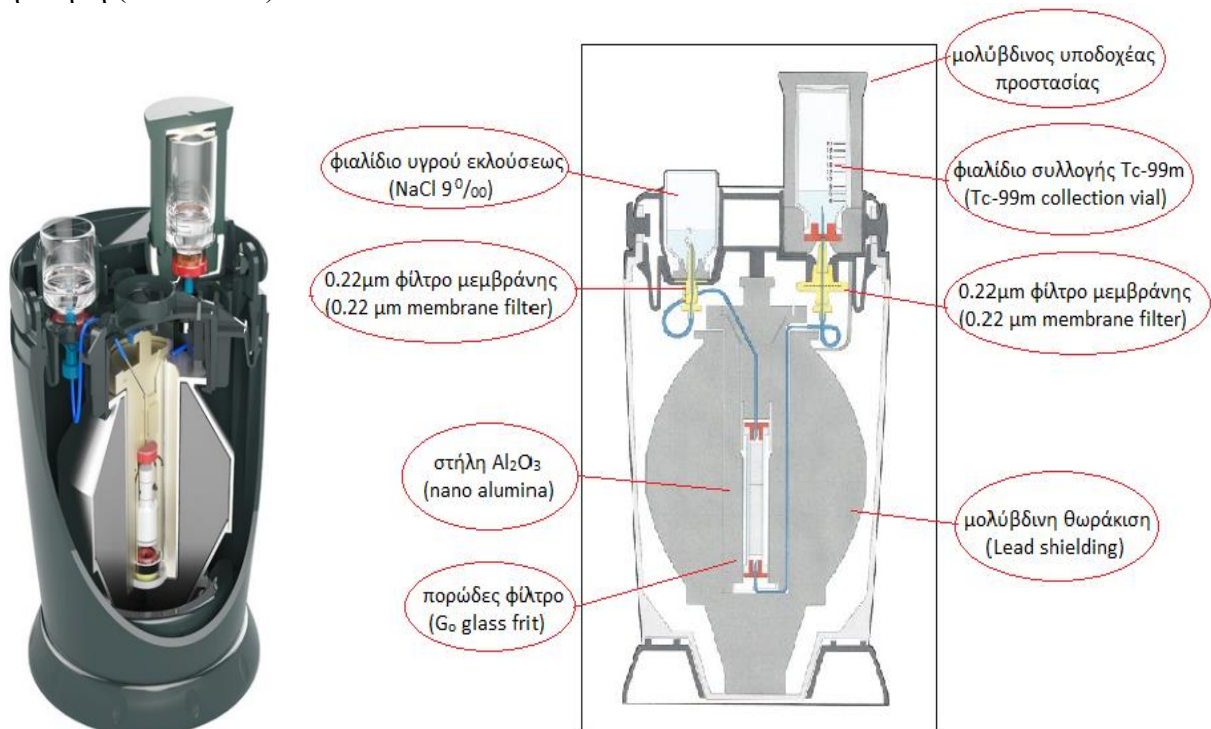
2.1.2. Το μετασταθερό τεχνητίο-99m

Η εκτεταμένη χρήση του μετασταθερού ^{99m}Tc στην Πυρηνική Ιατρική ως διαγνωστικού παράγοντα οφείλεται στις πολύ καλές φυσικές του ιδιότητες.²⁵ Ο χρόνος υποδιπλασιασμού του ^{99m}Tc ($t_{1/2} = 6.02$ ώρες) θεωρείται ικανοποιητικός τόσο για τις διάφορες χημικές συνθέσεις των ραδιοφαρμάκων, όσο και για την εφαρμογή τους σε πλήθος ιατρικών διαγνώσεων. Παράλληλα, ο σχετικά βραχύς χρόνος υποδιπλασιασμού του ^{99m}Tc , σε συνδυασμό με την έλλειψη β^- ακτινοβολίας έχει ως αποτέλεσμα τη μικρή επιβάρυνση του ασθενούς με ακτινοβολία.²⁶ Η γ ακτινοβολία, ενέργειας 140 KeV που εκπέμπεται από το ^{99m}Tc , διαπερνά τους ιστούς του σώματος και ανιχνεύεται εύκολα από τις υπάρχουσες ανιχνευτικές διατάξεις. Στα πλεονεκτήματα αυτά του ^{99m}Tc προστίθεται και το συγκριτικά μικρό κόστος παρασκευής καθώς και η ικανότητα διάθεσής του σε μεγάλες αποστάσεις από τον τόπο παραγωγής με τις γεννήτριες $^{99}\text{Mo}-^{99m}\text{Tc}$.²⁷⁻³¹

2.1.2.1. Μέθοδος παραγωγής ^{99m}Tc

Το ^{99m}Tc παράγεται κατά τη διάσπαση του μητρικού του ραδιονουκλιδίου ^{99}Mo . Το ^{99}Mo ($t_{1/2} = 66.02$ ώρες) διασπάται με εκπομπή β^- (1.23 MeV, 86%) προς το μετασταθερό ραδιονουκλίδιο ^{99m}Tc ($t_{1/2} = 6.02$ ώρες). Το τελευταίο διασπάται με εκπομπή γ (140 KeV) προς το ψευδοσταθερό ^{99}Tc ($t_{1/2} = 2.1 \cdot 10^5$ έτη). Αυτό στη συνέχεια υφίσταται μεταστοιχείωση προς το σταθερό ρουθίνιο (^{99}Ru) με εκπομπή β^- .³¹

Για το διαχωρισμό του θυγατρικού ^{99m}Tc από το μητρικό ^{99}Mo χρησιμοποιείται η μέθοδος της χρωματογραφίας στήλης. Η γεννήτρια ^{99m}Tc αποτελεί σύστημα το οποίο χρησιμοποιείται για εύκολη παραγωγή στείρου διαλύματος υπερτεχνητικού νατρίου.^{32,33} Οι γεννήτριες είναι ανθεκτικά συστήματα, μικρών διαστάσεων και αποτελούνται από μικρή γυάλινη στήλη χρωματογραφίας, η οποία περιέχει οξείδιο του αργιλίου. Στη στήλη αυτή είναι επιστοιβαδευμένο το μητρικό ραδιονουκλίδιο με τη μορφή διαλύματος μολυβδαινικών ανιόντων $[\text{}^{99}\text{MoO}_4]^{2-}$, το οποίο διασπώμενο παράγει συνεχώς το θυγατρικό ^{99m}Tc με τη μορφή $[\text{}^{99m}\text{TcO}_4]^-$. Αυτό αποχωρίζεται με έκλουση της στήλης με στείρο διάλυμα φυσιολογικού ορού, ενώ τα $[\text{}^{99}\text{MoO}_4]^{2-}$ κατακρατούνται στη στήλη (Εικόνα 2.3).³¹



Εικόνα 2.3. Γεννήτρια $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$

Η ειδική ραδιενέργεια του ^{99m}Tc είναι της τάξεως του 10^6 Ci/g. Ως ειδική ραδιενέργεια ενός ραδιονουκλιδίου ορίζεται το πηλίκο της ραδιενέργειας προς τη μάζα του.³ Η συγκέντρωση ^{99m}Tc στο διάλυμα έκλουσης της γεννήτριας είναι πολύ χαμηλή, της τάξης των nM. Το γεγονός αυτό καθιστά αδύνατη τη χρήση των κλασικών αναλυτικών μεθόδων, όπως στοιχειακή ανάλυση, φασματοσκοπία NMR, IR, UV-vis, φασματογράφο μάζας και κρυσταλλογραφική ανάλυση με ακτίνες X.³⁴⁻³⁶ Οι αναλυτικές μέθοδοι που συνήθως χρησιμοποιούνται σε επίπεδο ^{99m}Tc είναι η χρωματογραφία και η ηλεκτροφόρηση. Οι πληροφορίες που λαμβάνονται είναι μη ειδικές (ραδιοχημική καθαρότητα, απόδοση επισήμανσης) και δεν παρέχουν καμία πληροφορία για τη δομή των συμπλόκων.^{2,37-41} Οι γνώσεις τόσο για τη δομή, όσο και για την οξειδωτική βαθμίδα του τεχνητίου στις ενώσεις του, ακόμα και των αγνώστου δομής ραδιοφαρμακευτικών σκευασμάτων που ήδη χρησιμοποιούνται, προέκυψαν με τη χρήση είτε του ψευδοσταθερού ισοτόπου ^{99}Tc , είτε του $^{185/187}\text{Re}$.^{1,38,40}

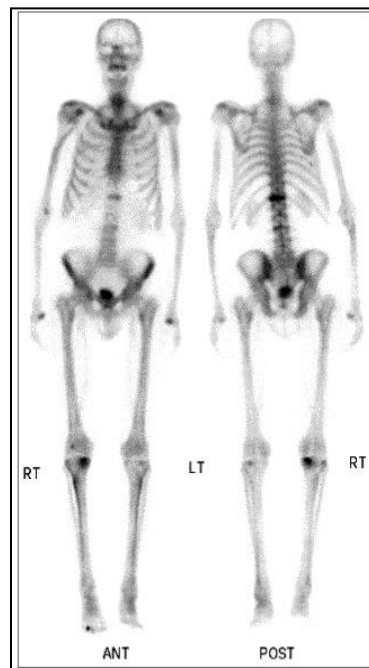
2.1.2.2. Ραδιοφάρμακα ^{99m}Tc

Τα ραδιοφάρμακα του τεχνητίου παρέχουν πληροφορίες τόσο για τη μορφολογία, όσο και για τη λειτουργία διαφόρων οργάνων ή συστημάτων του ανθρώπινου σώματος. Οι ενώσεις αυτές μπορούν να ταξινομηθούν, ανάλογα με τη χρονολογία ανάπτυξης και εφαρμογής τους ως ραδιοφάρμακα πρώτης, δεύτερης και τρίτης γενιάς.^{1,41-70}

Τα ραδιοφάρμακα πρώτης γενιάς, τα οποία αναπτύχθηκαν κατά τη δεκαετία του 1960 και του 1970, περιλαμβάνουν σχετικά απλές ενώσεις, κολλοειδή σωματίδια και μικροσωματίδια επισημασμένα με τεχνητίο.² Το 1971 χαρακτηρίζεται από τη σημαντική ανακάλυψη άγνωστης δομής συμπλόκων του ^{99m}Tc με διφωσφονικές ενώσεις, τα οποία δίνουν εξαιρετικά αποτελέσματα στην απεικόνιση του σκελετικού συστήματος και καρκινικών μεταστάσεων στα οστά.⁴²⁻⁴⁵

Οι διφωσφονικές ενώσεις που χρησιμοποιούνται είναι τα μεθανοδιφωσφονικό οξύ (MDP) (DRAXIMAGE® MDP-25), υδροξυμεθανοδιφωσφονικό οξύ (HMDP) (Technescan™ HDP), 1-υδροξυαιθανο-1,1-διφωσφονικό οξύ (HEDP) και 1-υδροξυ-4-αμινοβουτανό-1,1-διφωσφονικό οξύ (ABP) (Εικόνα 2.4). Η δομή των τελικών συμπλόκων δεν έχει χαρακτηριστεί και πιστεύεται ότι σχηματίζονται πολυμερή.⁴²⁻⁴⁶

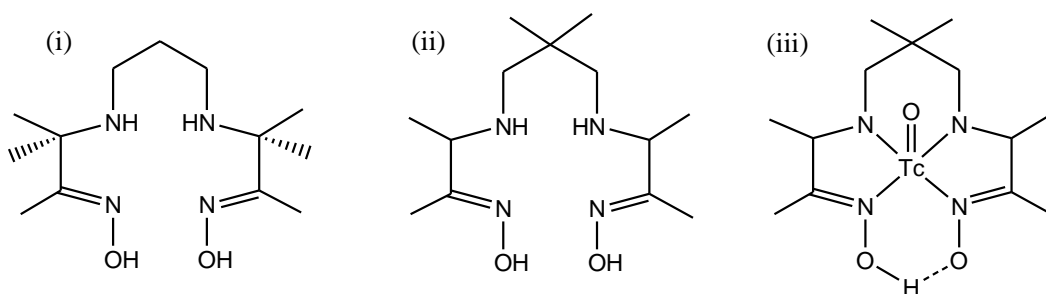
Εικόνα 2.4. Τυπική σάρωση οστού που παράγεται από ιατρική απεικόνιση ενός ασθενούς με $^{99m}\text{Tc-MDP}$



Από το 1972 ως το 1978 η μελέτη του συσχετισμού της δομής-βιολογικής δράσης του ^{99m}Tc με πυριδοξάλη, αμινοξέα και παράγωγα της λιδοκαΐνης κατέληξαν σε πολύτιμα ραδιοφάρμακα του τεχνητίου για το ηπατοχολικό σύστημα.⁵⁰⁻⁵³

Η δεκαετία του 1980 χαρακτηρίζεται από την ανακάλυψη νέων συμπλόκων του τεχνητίου (ραδιοφάρμακα δεύτερης γενιάς), για τη μελέτη του εγκεφάλου, του μυοκαρδίου και των νεφρών, τα οποία αποτελούν πολύτιμο βοήθημα στην εξέλιξη της πυρηνικής ιατρικής. Τα σύμπλοκα αυτά είναι γνωστής δομής και η φαρμακολογική τους δράση εξαρτάται από τις φυσικές τους ιδιότητες (φορτίο, μέγεθος, λιποφιλικότητα, κλπ.).⁵⁵⁻⁶⁰

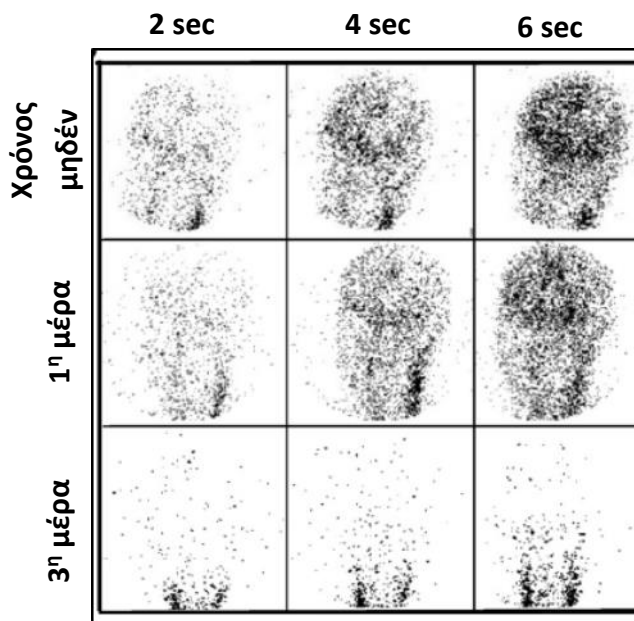
Τα πρώτα πολλά υποσχόμενα γνωστής δομής σύμπλοκα περιείχαν ως υποκαταστάτες τροποποιημένες προπυλεναμινοξίμες (PnAO). Όταν χρησιμοποιήθηκε ως περιφερειακός υποκαταστάτης η διοξίμη της 3,6,6,9-τετραμεθυλο-4,8-διαζαενδεκανο-2,10-διόνης (Σχήμα 2.1), το προκύπτον σύμπλοκο [$^{99m}\text{Tc-d,l-HMPAO}$] ήταν ουδέτερο στο pH του αίματος, λιπόφιλο και περνούσε σε υψηλό ποσοστό τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό ενώ παρουσίαζε παρατεταμένη καθήλωση στον εγκέφαλο.⁵⁸⁻⁶²



Σχήμα 2.1. Δομή του PnAO (i), του HMPAO (ii) και του ^{99m}Tc -HMPAO (iii)

Σήμερα, το ^{99m}Tc -d,l-HMPAO είναι ραδιοφάρμακο του τεχνητίου που χρησιμοποιείται σε καθημερινή κλινική πράξη για τη μέτρηση της τοπικής αιματικής ροής του εγκεφάλου. Χρησιμοποιείται με επιτυχία στη διάγνωση διαφόρων ασθενειών, όπως εγκεφαλικών επεισοδίων εμφραγμάτων, ισχαιμίας, επιληψίας, νόσο του Parkinson, άνοιας και διάκριση των μορφών της.⁶³⁻⁶⁶ Επίσης χρησιμοποιείται για την ανίχνευση όγκων και τραυμάτων στον εγκέφαλο, καθώς και για την επιβεβαίωση του εγκεφαλικού θανάτου (Εικόνα 2.5) (Ceretec™).⁶⁴

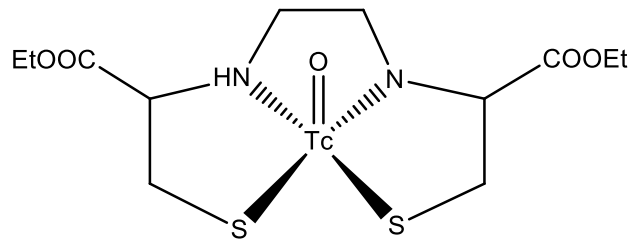
Εικόνα 2.5. Απεικόνιση ασθενούς με χρήση ^{99m}Tc -d,l-HMPAO για την επιβεβαίωση του εγκεφαλικού θανάτου



Ένα άλλο ραδιοφάρμακο του ^{99m}Tc είναι το [^{99m}Tc -ECD] (Σχήμα 2.2) [72] (Neurolite®). Σε αυτό ο περιφερειακός υποκαταστάτης είναι ο διαιθυλεστερας της N, N'- αιθυλενοδικυστεΐνης

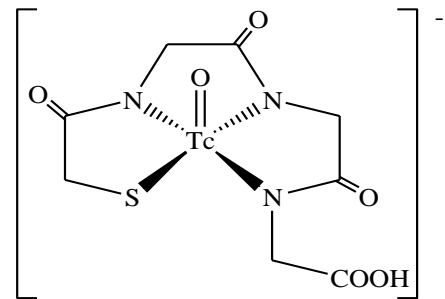
(ECD). Χρησιμοποιείται κυρίως για την εκτίμηση της εικόνας ασθενών με εγκεφαλικό επεισόδιο.^{67,68}

Σχήμα 2.2. Δομή του ^{99m}Tc -ECD



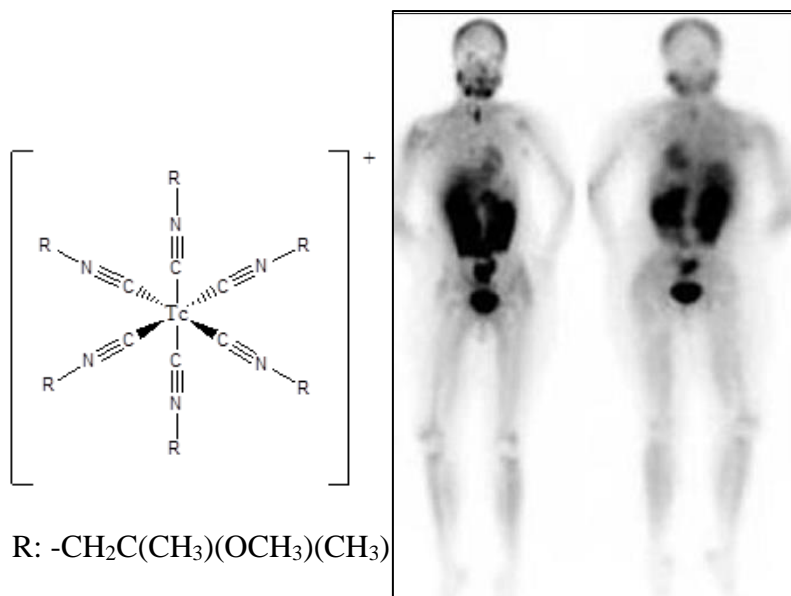
Ένα σύμπλοκο του ^{99m}Tc που χρησιμοποιείται εκτεταμένα για την απεικόνιση της λειτουργίας των νεφρών είναι το $[\text{}^{99m}\text{Tc-MAG}_3]^-$ (Technescan MAG3TM) (Σχήμα 2.3). Το σύμπλοκο αυτό έχει εξαιρετικά *in vivo* χαρακτηριστικά νεφρικής κάθαρσης.⁶⁹

Σχήμα 2.3. Δομή του $[\text{}^{99m}\text{TcO}(\text{MAG}_3)]^-$

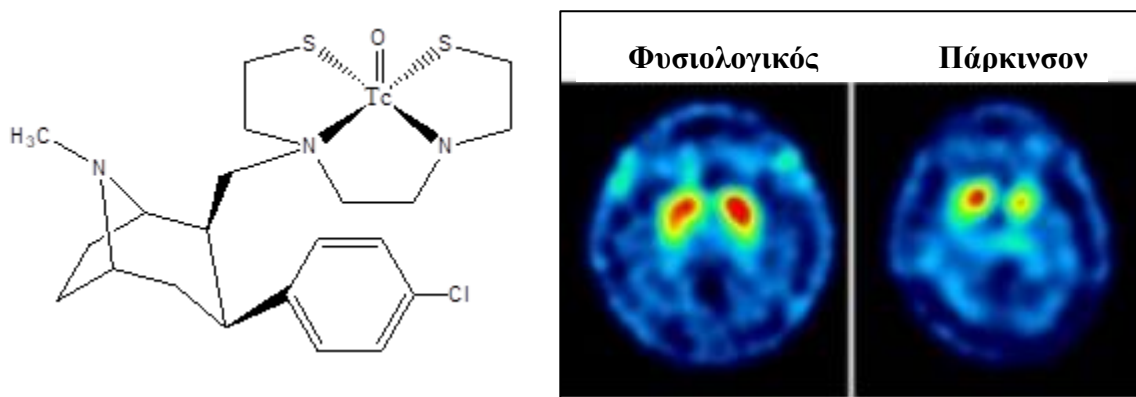


Επίσης σημαντικό ραδιοφάρμακο είναι το σύμπλοκο ^{99m}Tc -sestamibi (Cardiolite®) (Σχήμα 2.4). Χρησιμοποιείται για απεικόνιση του μυοκαρδίου.⁷⁰

Σχήμα 2.4. Αριστερά: δομή του συμπλόκου ^{99m}Tc -sestamibi. Δεξιά: απεικόνιση με ^{99m}Tc -sestamibi



Κατά τη δεκαετία του 2000 αναπτύχθηκαν τα ραδιοφάρμακα τρίτης γενιάς. Στόχος της κατηγορίας αυτής είναι τα ραδιοφάρμακα να λαμβάνουν μέρος σε βιοχημικούς μηχανισμούς ή σε εξειδικευμένες ενζυμικές αντιδράσεις.⁷¹⁻⁷⁵ Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το σύμπλοκο του ^{99m}Tc με ένα περιφερειακό υποκαταστάτη της ομάδας των διαμινοδιθειολών, ο οποίος συνδέεται με δακτύλιο τροπανίου (TRODAT-1) και χρησιμοποιείται με επιτυχία για την *in vivo* εκτίμηση της απώλειας ντοπαμινεργικών νευρώνων κατά τη νόσο του Parkinson και άλλων νευροεκφυλιστικών ασθενειών (Σχήμα 2.5).^{72,73}



Σχήμα 2.5. Αριστερά, δομή του ^{99m}Tc -TRODAT-1. Δεξιά, εικόνα φυσιολογικού και Παρκινσονικού εγκεφάλου με χρήση ^{99m}Tc -TRODAT-1

2.2. Ρήνιο

Το ρήνιο είναι το 75^ο στοιχείο του περιοδικού πίνακα. Ανήκει στην έκτη περίοδο και στην VIIB υποομάδα του περιοδικού πίνακα. Η ανακάλυψή του αποδίδεται στους W. Noddack, I. Tacke και O. Berg το 1925.^{1,16}

Στη φύση το ρήνιο συναντάται σαν μίγμα του μοναδικού σταθερού ισότοπου του ^{185}Re και του ασταθούς, αλλά εξαιρετικά μακρόβιου ραδιοϊσοτόπου ^{187}Re .⁷⁶ Η ηλεκτρονιακή δομή του ρηνίου είναι $[\text{Xe}]4f^{14}5d^56s^2$. Το φυσικό ισότοπο ^{187}Re έχει χρόνο ημιζωής $7 \cdot 10^{10}$ έτη, εκπέμπει ασθενή ακτινοβολία β^- ($\beta^- \text{max} = 0.003 \text{ MeV}$) και μεταπίπτει στο θυγατρικό ^{187}Os . Εκτός από τα δύο αυτά φυσικά ισότοπα του ρηνίου έχουν συντεθεί και τεχνητά ισότοπα.^{77,78}

Το φυσικό ρήνιο ($^{185/187}\text{Re}$) χρησιμοποιείται εναλλακτικά με το ^{99}Tc για την ταυτοποίηση των συμπλόκων του $^{99\text{m}}\text{Tc}$, καθώς οι φυσικοχημικές τους ιδιότητες είναι παρόμοιες.

Τα τελευταία χρόνια το ρήνιο, εκτός από τη σημασία του στη μελέτη των ενώσεων συναρμογής, βρίσκει μεγάλη εφαρμογή και στη θεραπεία διαφόρων ασθενειών και κυρίως του καρκίνου. Τα ασταθή ισότοπα του ^{186}Re και ^{188}Re εκπέμπουν ακτινοβολία β^- κατάλληλης ενέργειας για το σκοπό αυτό.^{79,80} Δεδομένου ότι η ισχυρή ακτινοβολία β^- είναι κυτταροτοξική, κατάλληλα σχεδιασμένα ραδιοφάρμακα των δυο αυτών ραδιονουκλιδίων βρίσκουν εφαρμογή στην Πυρηνική Ογκολογία.^{1,79} Με βάση τη διεισδυτική ικανότητα της ακτινοβολίας που εκπέμπουν στους ανθρώπινους ιστούς, το ^{186}Re (εμβέλεια σε ιστούς: 5 mm) είναι κατάλληλο για θεραπεία μικρών όγκων, ενώ το ^{188}Re (εμβέλεια σε ιστούς: 11 mm) προορίζεται για μεγαλύτερες καρκινικές μάζες.⁸¹⁻⁸³

2.2.1. Ρήνιο-186

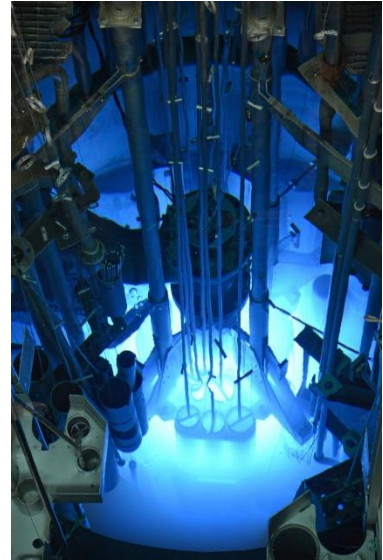
Το ^{186}Re αναγνωρίστηκε γρήγορα ως σημαντικό ραδιονουκλίδιο για ακτινοθεραπεία καθώς έχει κατάλληλες ιδιότητες.¹ Μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής (90.64 ώρες) τόσο για τις διάφορες χημικές συνθέσεις των ραδιοφαρμάκων, όσο και για την εφαρμογή τους, όπως για χορήγηση με επισημασμένα αντισώματα και διαθέτει β^- ενέργεια (349 keV) που καλύπτει μια περιοχή περίπου 5 mm σε έναν ιστό. Η γ ακτινοβολία, ενέργειας 137 KeV που εκπέμπεται σε αναλογία 9%, διαπερνά τους ιστούς του σώματος και ανιχνεύεται από τις υπάρχουσες ανιχνευτικές διατάξεις.⁷⁹

2.2.1.1. Μέθοδος παραγωγής του Ρηνίου-186

Το ^{186}Re παράγεται με ακτινοβόληση νετρονίων του φυσικού ρηνίου ή εμπλουτισμένου με ^{185}Re σε πυρηνικό αντιδραστήρα (Εικόνα 2.6). Η ροή των νετρονίων που απαιτείται χαρακτηρίζεται ως μέτρια, με αποτέλεσμα η παραγωγή να είναι εφικτή σχεδόν σε όλους τους πυρηνικούς αντιδραστήρες παγκοσμίως.⁷⁹ Το φυσικό ρήνιο (37.4% ^{185}Re και 62,6% ^{187}Re) οδηγεί στην παραγωγή χαμηλής ραδιοϊσοτοπικής καθαρότητας ^{186}Re , καθώς στο τελικό δείγμα υπάρχουν

ποσότητες του ^{188}Re .⁸¹ Για την παραγωγή υψηλής ειδικής ραδιενέργειας χρησιμοποιείται ως στόχος για ακτινοβόληση φυσικό ρήνιο εμπλουτισμένο με ^{185}Re . Αυτό ελαχιστοποιεί την παρουσία του ^{188}Re (<3%). Ωστόσο, η παρουσία των ψυχρών ισοτόπων ($^{185/187}\text{Re}$) συνεχίζει να αποτελεί πρόβλημα σε επισημάνσεις.

Εικόνα 2.6. Ερευνητικός πυρηνικός αντιδραστήρας στο πανεπιστήμιο του Μιζούρι



Η παραγωγή υψηλής ραδιοϊσοτοπικής καθαρότητας ^{186}Re μπορεί να επιτευχθεί με βομβαρδισμό βολφραμίου-186 σε κυκλοτρόνιο, αλλά η συγκεκριμένη προσέγγιση για παρασκευή σε βιομηχανική κλίμακα δεν είναι πρακτική (Εικόνα 2.7).

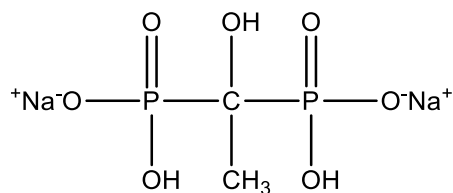
Εικόνα 2.7. Εγκαταστάσεις κύκlotrou στο πανεπιστήμιο του Σικάγο. IBA Cyclone® 18 cyclotron



2.2.1.2. Ραδιοφάρμακα του Ρηνίου-186

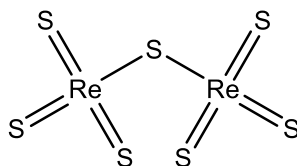
Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της χρήσης του Re-186 είναι ότι μπορεί να παραχθεί σε πολλούς πυρηνικούς αντιδραστήρες σε ολόκληρο τον κόσμο και ο χρόνος ημιζωής του (90.64 ώρες) επιτρέπει τη διανομή σε τοποθεσίες μακριά από την εγκατάσταση παραγωγής.^{82,83}

Το επισημασμένο 1-υδροξυαιθυλιδENO-1,1-διφωσφονικό νάτριο (HEDP) με ¹⁸⁶Re αποτελεί το νεότερο θεραπευτικό ραδιοφάρμακο του ρηνίου και προορίζεται για ανακούφιση των πόνων από μεταστάσεις στα οστά (Σχήμα 2.6).⁸⁴



Σχήμα 2.6. Δομή του 1-υδροξυαιθυλιδENO-1,1-διφωσφονικό νάτριο (HEDP)

Άλλο ραδιοφάρμακο του ¹⁸⁶Re είναι το κολλοειδές επτασουλφίδιο του ρηνίου (¹⁸⁶Re₂S₇) (Σχήμα 2.7) το οποίο σχηματίζεται με όξινη αναγωγή των υπερρηνικών με παρουσία θειοθειικού νατρίου και ενδείκνυται για φλεγμονές στον αγκώνα, στον καρπό, στο ισχίο και στον ταρσό.⁸⁵



Σχήμα 2.7. Δομή του ¹⁸⁶Re₂S₇

3. Φυσικές και χημικές ιδιότητες τεχνητίου και ρηνίου

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες του ρηνίου και του τεχνητίου είναι παρόμοιες. Η χημική αυτή συμπεριφορά είναι γενική για τα στοιχεία μεταπτώσεως της δεύτερης και της τρίτης σειράς, τα οποία ανήκουν στην ίδια υποομάδα. Η αναμενόμενη αύξηση της ατομικής ακτίνας μεταξύ του δεύτερου και του τρίτου στοιχείου μετάπτωσης της ίδιας ομάδας δεν πραγματοποιείται παρά μόνο ελάχιστα εξαιτίας της συμπλήρωσης των εσωτερικών τροχιακών. Οι παραπλήσιοι ατομικοί όγκοι καθώς και οι ισοδύναμες ατομικές ακτίνες μεταξύ του τεχνητίου και του ρηνίου εξηγούν σε μεγάλο βαθμό τις παρόμοιες χημικές ιδιότητες που εμφανίζουν (Πίνακας 3.1).⁸⁶

Τα στοιχεία Tc και Re χάνουν εύκολα τα ηλεκτρόνια της εξωτερικής τους στιβάδας και σχηματίζουν ενώσεις στην ανώτατη οξειδωτική βαθμίδα VII, όπως υπερτεχνητικά και υπερρηνικά. Μια άλλη χαρακτηριστική ιδιότητα είναι ότι παρουσιάζουν μεταβλητά σθένη και σχηματίζουν σύμπλοκες ενώσεις σε ποικιλία οξειδωτικών βαθμίδων.⁸⁷

Πίνακας 3.1. Φυσικές ιδιότητες του μαγγανίου, του τεχνητίου και του ρηνίου

Ιδιότητες	Τεχνητίο	Ρήνιο
Ατομική ακτίνα (Å)	1.358	1.373
Μαγνητική επιδεκτικότητα	$2.7 \cdot 10^{-4}$	$0.69 \cdot 10^{-3}$
Ενέργεια ιονισμού	7.28	7.87

3.1. Η χημεία συναρμογής των ενώσεων τεχνητίου και ρηνίου

Η χημική ομοιότητα του Re με το Tc σε συνδυασμό με το γεγονός ότι το Re μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μεγάλες ποσότητες (mg) σε μη ραδιενεργή μορφή το καθιστά πολύ σημαντικό στοιχείο για τη μελέτη του Tc.

Στις ενώσεις τους, το τεχνητίο και το ρήνιο, βρίσκονται σε διάφορες οξειδωτικές βαθμίδες.^{87,88} Ιδιαίτερα σταθερές οξειδωτικές βαθμίδες είναι η (VII) και η (IV). Στις υπόλοιπες βαθμίδες απαιτείται ισχυρή σύμπλεξη με κατάλληλους περιφερειακούς υποκαταστάτες για τη σταθεροποίησή τους.

Τα σύμπλοκα σε χαμηλότερες οξειδωτικές βαθμίδες είχαν τύχει περιορισμένης προσοχής, κυρίως λόγω της δυσκολίας ελέγχου της αναγωγής των υπερτεχνητικών ανιόντων, μέχρι τη στιγμή που βρέθηκε ότι μονοδραστικοί υποκαταστάτες, όπως ισοκυανίδια, σχηματίζουν πολύ σταθερά σύμπλοκα στην οξειδωτική βαθμίδα I. Οι πιο σημαντικές ενώσεις είναι σύμπλοκα των ισοκυανιδίων $[M(CNR)_6]^+$ και τα καρβόνυλο-σύμπλοκα $[M(CO)_3L_3]^+$ (όπου L= τριδραστικός περιφερειακός υποκαταστάτης). Αναλυτικότερα εξετάζεται η οξειδωτική βαθμίδα I καθώς η παρούσα εργασία αναφέρεται σε σύμπλοκα της.^{89,90}

3.1.1. Οξειδωτική βαθμίδα (I)

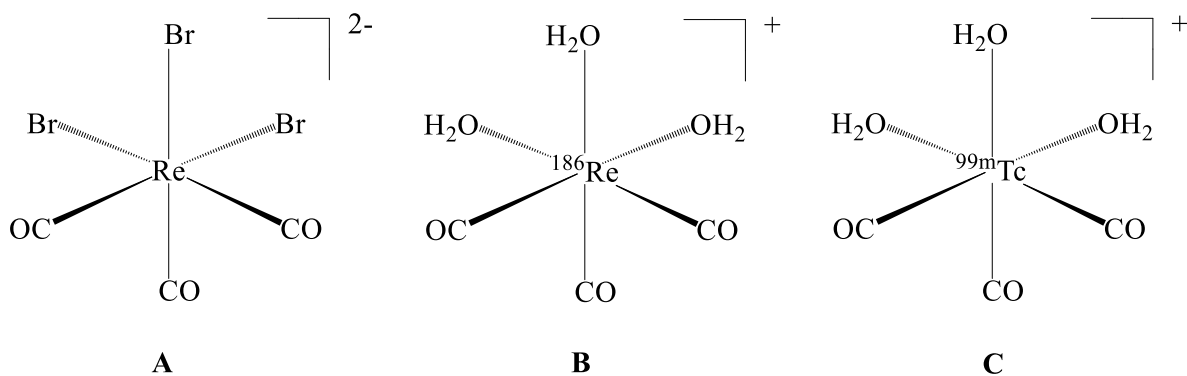
Το Tc και το Re στην οξειδωτική βαθμίδα (I) σχηματίζουν σταθερά σύμπλοκα με περιφερειακούς υποκαταστάτες οι οποίοι φέρουν ομάδες ικανές να σταθεροποιούν το μέταλλο με το φαινόμενο της π-οπισθοσύνδεσης όπως είναι τα ισοκυανίδια και οι φωσφίνες καθώς και τα καρβονύλια.⁹¹⁻⁹⁷

Την δεκαετία του 1990 ο R. Alberto (Εικόνα 3.1) και οι συνεργάτες του, κατάφεραν να συνθέσουν σε ατμοσφαιρική πίεση το σύμπλοκο *fac*- $[^{99m}Tc(CO)_3(H_2O)_3]^+$ σε υψηλή ραδιοχημική καθαρότητα το οποίο περιέχει τον πυρήνα *fac*- $[^{99m}Tc(CO)_3]^+$. Επίσης, για το ρήνιο έχει πραγματοποιηθεί η σύνθεση των ανάλογων συμπλόκων *fac*- $[Re(CO)_3Br_3]^{2-}$ και *fac*- $[^{186}Re(CO)_3(H_2O)_3]^+$. Τα σύμπλοκα αυτά είναι υδατοδιαλυτά και σταθερά στο νερό (Σχήμα 3.1).⁹⁸⁻¹⁰³



Εικόνα 3.1. R. Alberto

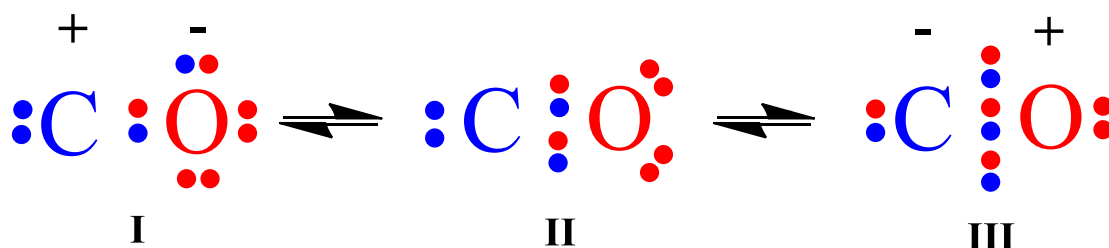
Η σύνθεση του *fac*- $[^{99m}Tc/^{186}Re(CO)_3(H_2O)_3]^+$ συμπλόκου πραγματοποιείται με απευθείας αναγωγή είτε των $^{99m}TcO_4^-$, είτε $^{186}ReO_4^-$ με $NaBH_4$ και BH_3NH_3 αντίστοιχα, σε υδατικό διάλυμα, παρουσία $CO_{(αέριο)}$. Η απόδοση σχηματισμού των συμπλόκων είναι > 90%. Επίσης, σε προπαρασκεύασμα (Kit) χρησιμοποιείται το $K_2[H_3BCO_2]$, το οποίο απελευθερώνει μονοξειδίο του άνθρακα μέσω υδρόλυσης.¹⁰²



Σχήμα 3.1. Δομή των συμπλόκων: A) $fac-[ReBr_3(CO)_3Br_3]^{2-}$, B) $fac-[^{186}Re(CO)_3(H_2O)_3]^+$ και $fac-[^{99m}TcRe(CO)_3(H_2O)_3]^+$

3.1.1.1. Το μονοξείδιο του άνθρακα ως υποκαταστάτης

Σε ενώσεις συναρμογής το μονοξείδιο του άνθρακα ως υποκαταστάτης ονομάζεται «καρβονύλιο» και χρησιμοποιείται στην ονομασία των ενώσεων αυτών με το πρόθεμα «καρβονυλ(ο)-». Η δομή του CO μπορεί να αποδοθεί με έναν, δύο ή τρεις ομοιοπολικούς δεσμούς. Το μήκος δεσμού μεταξύ των ατόμων άνθρακα και οξυγόνου στο μονοξείδιο του άνθρακα είναι 112.8 pm (Εικόνα 3.2). Αυτό το μήκος δεσμού είναι αναμενόμενο για έναν τριπλό δεσμό. Το μονοξείδιο του άνθρακα παρουσιάζει αξιοσημείωτη συγγένεια με τα περισσότερα μέταλλα μεταπτώσεως, με τα οποία σχηματίζει καρβονυλικά σύμπλοκα.^{101,103}



Εικόνα 3.2. Δομές συντονισμού του CO. Η δομή (III) είναι η επικρατέστερη

Το μονοξείδιο του άνθρακα αντιδρά ως μονοδραστικός υποκαταστάτης με ρήνιο και τεχνήτιο στις χαμηλότερες οξειδωτικές καταστάσεις σχηματίζοντας σταθερά σύμπλοκα. Η χαμηλή

οξειδωτική κατάσταση εξασφαλίζει την απαραίτητη ηλεκτρονιακή πυκνότητα εκ μέρους των d-τροχιακών του μετάλλου προς το π-αντιδεσμικό τροχιακό του CO. Η σύνδεση πραγματοποιείται μέσω του ασύζευκτου ζεύγους ηλεκτρονίων του άνθρακα, το οποίο σχηματίζει με κατάλληλο d τροχιακό του μετάλλου ένα σ-δεσμό ($M \leftarrow C$). Συγχρόνως, ηλεκτρονιακή πυκνότητα μεταφέρεται από ένα πλήρες d τροχιακό του μετάλλου, σε ένα κενό π^* μοριακό τροχιακό του άνθρακα, π-δεσμός, ($M \rightarrow C$).¹⁰³

3.1.1.2. Μέθοδος αντικατάστασης υποκαταστατών στην ένωση $fac-[Re^{99m}Tc(CO)_3]^+$

Οι περιφερειακοί υποκαταστάτες μπορεί να είναι μονοδραστικοί, διδραστικοί ή τριδραστικοί. Οι μονοδραστικοί υποκαταστάτες μπορούν να αντικαταστήσουν ένα, δύο ή και τα τρία ευκίνητα μόρια. Στην περίπτωση που χρησιμοποιείται ένας διδραστικός υποκαταστάτης, στο σύμπλοκο που σχηματίζεται παραμένει ένα σχετικά ευκίνητο μόριο νερού το οποίο μπορεί να αντικατασταθεί στη συνέχεια από ένα μονοδραστικό υποκαταστάτη. Τέλος, οι τριδραστικοί υποκαταστάτες αντικαθιστούν και τα τρία ευκίνητα μόρια. (Σχήμα 3.2)

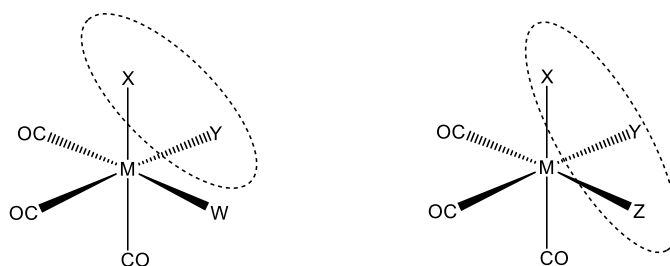
Όταν οι υποκαταστάτες φέρουν επιπλέον μια ελεύθερη καρβοξυλική ομάδα ή αμινομάδα, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόσδεση βιομορίων στον υποκαταστάτη, χαρακτηρίζονται ως διλειτουργικοί (bifunctional).

3.1.1.2.1. Τριδραστικοί υποκαταστάτες

Πολλοί ερευνητές πραγματοποίησαν αντιδράσεις του πρόδρομου συμπλόκου $fac-[^{99m}Tc(CO)_3(H_2O)_3]^+$ με ποικίλους τριδραστικούς υποκαταστάτες με αποτέλεσμα το σχηματισμό συμπλόκων τύπου $fac-[^{99m}Tc(CO)_3(XYZ)]$, όπου XYZ άτομα δότες όπως το άζωτο (N), το οξυγόνο (O), το θείο (S) και ο φώσφορος (P). Οι τριδραστικοί υποκαταστάτες προσδένονται ισχυρά στο μεταλλικό πυρήνα σχηματίζοντας δύο ή/και τρεις χηλικούς δακτυλίους. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζει ο υποκαταστάτης κυκλοπενταδιένιο που αντικαθιστά και τα τρία ευκίνητα μόρια και συμπεριφέρεται ως τριδραστικός υποκαταστάτης.¹⁰⁴⁻¹⁰⁹ Η χρήση των τριδραστικών υποκαταστατών οδηγεί σε ιδιαίτερα σταθερά σύμπλοκα αλλά δεν προσφέρει τη μέγιστη ευελιξία ως προς τις φυσικοχημικές ιδιότητες του συμπλόκου.

3.1.1.2.2. Διδραστικοί και μονοδραστικοί υποκαταστάτες

Η λεγόμενη μικτή προσέγγιση [2 + 1] χρησιμοποιείται, τελευταία, εκτεταμένα στην οξειδωτική βαθμίδα I. Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιείται ένας συνδυασμός μονοανιονικού διδραστικού και μονοδραστικού υποκαταστάτη για την συμπλήρωση όλων των κενών θέσεων συναρμογής του μετάλλου. Τόσο ο μονοδραστικός, όσο και ο διδραστικός υποκαταστάτης μπορούν να συνδεθούν με ένα βιομόριο. Ταυτόχρονα, ο έτερος υποκαταστάτης, μέσα από τροποποιήσεις, μπορεί να επηρεάσει τις φυσικοχημικές ιδιότητες. Οι διδραστικοί υποκαταστάτες που χρησιμοποιούνται, σχηματίζουν, όπως και οι τριδραστικοί, έναν χηλικό δακτύλιο, ο οποίος μπορεί να είναι είτε πενταμελής, είτε εξαμελής, είτε και τετραμελής. Η ανάπτυξη νέων διδραστικών και μονοδραστικών υποκαταστατών απασχολεί ευρέως την ερευνητική κοινότητα, καθώς υπάρχει αυξημένη ανάγκη για δημιουργία σταθερών συμπλόκων που θα λειτουργούν ως δομικοί λίθοι στην ανάπτυξη νέων εξειδικευμένων ραδιοφαρμάκων.¹¹⁰⁻¹¹⁴



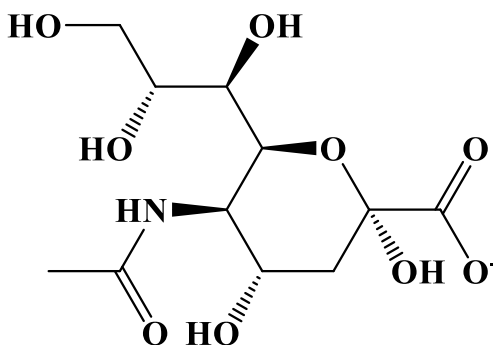
Σχήμα 3.2. Θέσεις σύμπλεξης τριδραστικών (XYZ), διδραστικών (XY) και μονοδραστικών (W) υποκαταστατών σε σύμπλοκα τύπου $fac-[M(CO)_3]^+$, όπου M: Re ή ^{99m}Tc

4. Τα αρυλο-βορονικά οξέα στη στόχευση του σιαλικού οξέος

Το σιαλικό οξύ (SA) αποτελεί σημαντικό βιοδείκτη της μεταστατικής δραστηριότητας των όγκων και η ποσοτική του έκφραση συσχετίζεται με την πρόγνωση του καρκίνου.¹¹⁵ Η ονομασία σιαλικό οξύ (Sialic acid, SA) χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια ομάδα παραγώγων του νευραμινικού οξέος που έχουν σημαντικό ρόλο, καθώς αποτελούν το τελικό άκρο ολιγοσακχαριτών συνδεδεμένων με λιπίδια και πρωτεΐνες (γλυκολιπίδια και γλυκοπρωτεΐνες).¹¹⁶ Στον άνθρωπο, το σιαλικό οξύ συναντάται κυρίως με τη μορφή N-ακετυλιωμένου παραγώγου του

νευραμινικού οξέος (Εικόνα 4.1).¹¹⁷⁻¹¹⁸ Όλα τα SAs έχουν μια καρβοξυλική ομάδα, η οποία βρίσκεται ιονισμένη σε φυσιολογικό pH.¹¹⁹ Το φορτίο αυτό συμβάλλει σημαντικά σε πληθώρα βιολογικών λειτουργιών και συγκεκριμένα:

- 1) Συμβάλλει στη σταθεροποίηση της δομής των γλυκοπρωτεϊνών και των κυτταρικών μεμβρανών - χάρη στις δυνάμεις που αναπτύσσονται, λόγω της ηλεκτραρνητικότητας των μορίων του σιαλικού οξέος που βρίσκονται στις γλυκοπρωτεΐνες της εξωτερικής επιφάνειας της κυτταρικής μεμβράνης. Υπολογίζεται ότι τα μόρια του σιαλικού οξέος ευθύνονται για το 50% του αρνητικού φορτίου των κυτταρικών μεμβρανών.
- 2) Συμβάλλει στην διακυτταρική αναγνώριση και επικοινωνία δρώντας ως χημικός μεσολαβητής σε ιστούς και σωματικά υγρά.
- 3) Επιδρά στη διαμεμβρανική μεταφορά ουσιών.
- 4) Επιδρά στη λειτουργία μεμβρανικών υποδοχέων με τη δημιουργία ειδικών θέσεων σύνδεσης με αντισώματα, ένζυμα και μικροβιακούς παράγοντες.
- 5) Επηρεάζει τη λειτουργικότητα και το χρόνο ζωής των γλυκοπρωτεϊνών του αίματος.
- 6) Ρυθμίζει τη διαπερατότητα της βασικής μεμβράνης του σπειράματος.
- 7) Συμβάλλει στην σταθερότητα του ενδοθηλίου και απομάκρυνση του σιαλικού από το ενδοθήλιο σηματοδοτεί την έναρξη αθηροσκλήρυνσης.¹¹⁵⁻¹²⁰

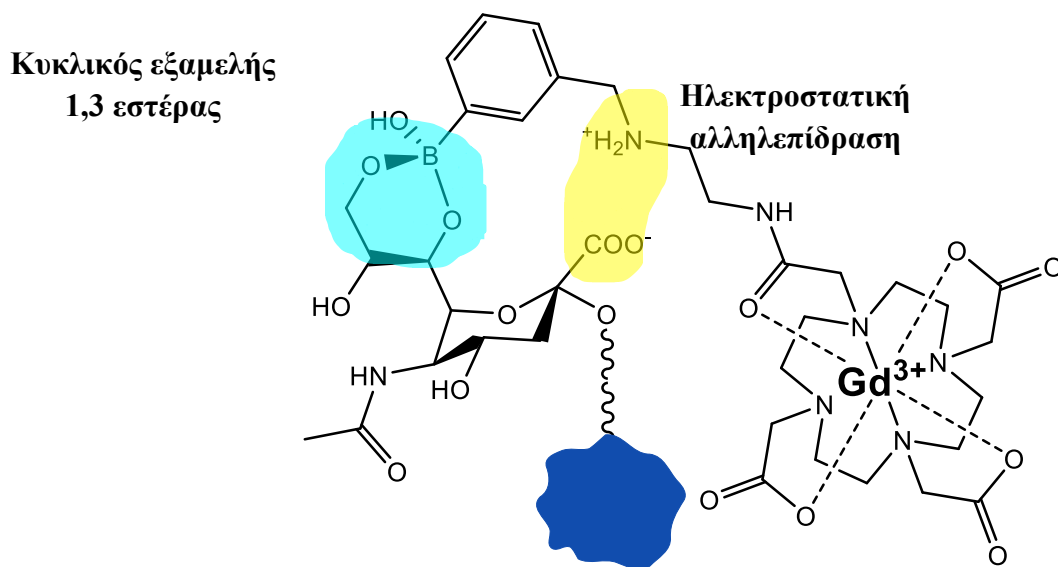


Εικόνα 4.1. Μοριακή δομή σιαλικού οξέος

Έχει βρεθεί ότι τα SAs υπερεκφράζονται έως και 1000 φορές περισσότερο σε διάφορες νεοπλασίες, όπως ο καρκίνος της μήτρας και το μελάνωμα και έγινε γρήγορα αντιληπτό πόσο σημαντικός είναι ο προσδιορισμός του επιπέδου SA στην διάγνωση ωθώντας την έρευνα στην αναζήτηση ειδικών παραγόντων στόχευσής τους.¹²²

Τα αρυλο-βορονικά οξέα απεδείχθη ότι είναι η κατηγορία ενώσεων με τα περισσότερα υποσχόμενα αποτελέσματα στη στόχευση SA.^{119,120} Είναι γνωστό ότι το φαινυλοβορονικό οξύ σχηματίζει κυκλικούς πενταμελείς και εξαμελείς εστέρες με 1,2- και 1,3- διόλες.¹²³ Η παρουσία της αρυλο-ομάδας δίνει την δυνατότητα πρόσδεσης ομάδων, οι οποίες μπορούν να ανιχνεύονται εύκολα *in vitro*.¹²⁴ Σήμερα, παράγωγα του PBA χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό SA σε τομές συμπαγών όγκων που λαμβάνονται από βιοψία. Αυτή η διαδικασία οδηγεί σε εσφαλμένα αποτελέσματα καθώς το δείγμα δεν είναι αντιπροσωπευτικό στους ετερογενείς όγκους.¹²²

Πολύ πρόσφατα δοκιμάστηκε για πρώτη φορά με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα η *in vivo* απεικόνιση SA με MRI μέσω του συμπλόκου του γαδολινίου Gd^{III} με το DOTA-PBA. Ο συγκεκριμένος υποκαταστάτης αποτελείται από το χηλικό DOTA (συναρμογή Gd) συνδεδεμένο με αμιδικό δεσμό με το PBA. Η δευτεροταγής αμίνη, που βρίσκεται σε μετα-θέση ως προς το βορονικό, είναι φορτισμένη θετικά σε φυσιολογικά pH και φαίνεται να αλληλεπιδρά ηλεκτροστατικά με την ανιονική καρβοξυλική ομάδα SA οδηγώντας σε πιο ισχυρή και εκλεκτική σύνδεση του μορίου (Εικόνα 4.2).¹²²⁻¹²⁴



Εικόνα 4.2. Σχηματική απεικόνιση της αλληλεπίδρασης του Gd^{III} -dota-en-pba με το σιαλικό οξύ στην μεμβράνη καρκινικού κυττάρου

Όλα τα παραπάνω υποστηρίζουν ότι είναι πιθανή η *in vivo* δυναμική απεικόνιση του SA με ένα μη παρεμβατικό τρόπο χρησιμοποιώντας αντίστοιχα σύμπλοκα του ^{99m}Tc . Ο προσδιορισμός του SA θα παίζει έναν σημαντικό ρόλο στην πρόωμη διάγνωση διαφόρων όγκων, αλλά και στην αποτελεσματικότερη καταπολέμηση τους.

5. Στρατηγική σχεδιασμού ραδιοφαρμάκων

Αρχικά, η ανάπτυξη των ραδιοφαρμάκων γινόταν εμπειρικά και στις περισσότερες περιπτώσεις ήταν ενώσεις άγνωστης χημικής δομής. Σήμερα, η ανάπτυξη των νέων εξειδικευμένων ραδιοφαρμάκων βασίζεται στον ορθολογικό σχεδιασμό του μορίου, ώστε να κατευθύνεται στο επιλεγόμενο όργανο-στόχο και να καθλώνεται εκλεκτικά.¹

Η σύγχρονη έρευνα προσανατολίζεται στον σχεδιασμό νέων εξειδικευμένων ραδιοφαρμάκων, τα οποία θα φέρουν κατάλληλες φαρμακοφόρες ομάδες και θα αλληλεπιδρούν σε κυτταρικό επίπεδο με το βιολογικό υπόστρωμα. Έτσι, παρέχεται δυνατότητα απεικόνισης όχι μόνο της παθοφυσιολογίας αλλά και της *in vivo* βιοχημείας των παθήσεων με σκοπό πάντα την αποτελεσματικότερη διάγνωση και πρόγνωση διαφόρων ασθενειών καθώς και τον σχεδιασμό εξατομικευμένων θεραπευτικών σχημάτων.¹

Η στρατηγική σχεδιασμού νέων ραδιοφαρμάκων περιλαμβάνει τα εξής στάδια:

- 1) Επιλογή του ισότοπου και της κατάλληλης οξειδωτικής βαθμίδας.
 - 2) Σταθεροποίηση του μετάλλου με κατάλληλους υποκατάστατες, ώστε να σχηματιστεί σταθερό και βιολογικά αδρανές σύμπλοκο. Ο πυρήνας του μετάλλου μαζί με τον περιφερειακό υποκαταστάτη αποτελούν τον δομικό λίθο (*building block*). Ο δομικός λίθος του ραδιοφαρμάκου καθορίζει το φορτίο, τη σταθερότητα και τη χημική δομή της τελικής ένωσης. Η ανάπτυξη νέων δομικών λίθων αποτελεί επίσης μέρος της παρούσας διατριβής.
 - 3) Σύζευξη ή εισαγωγή του δομικού λίθου σε βιολογικά δραστική ένωση ή σε φαρμακοφόρο ομάδα, ώστε το τελικό σύμπλοκο να διατηρεί την επιθυμητή βιολογική δράση.
- Το τρίτο στάδιο του σχεδιασμού γίνεται με δύο τρόπους¹ (Σχήμα 4.1):

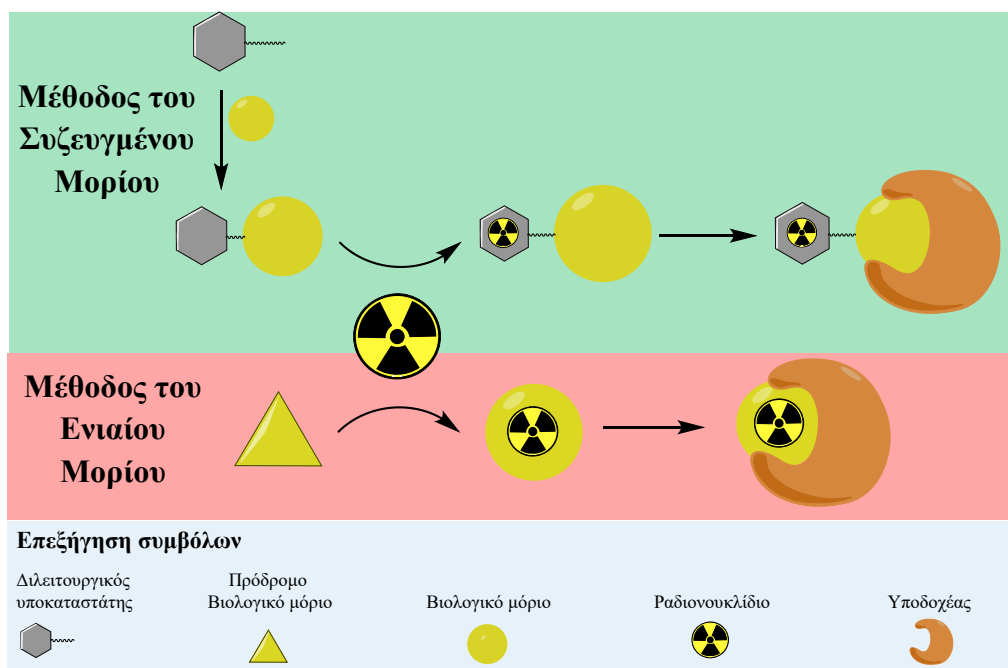
A) Μέθοδος του Συζευγμένου Μορίου (*Pendant Approach*)

Η μέθοδος του Συζευγμένου Μορίου αναφέρεται σε ομοιοπολική πρόσδεση του συμπλόκου του ραδιομετάλλου σε κατάλληλη θέση της βιοδραστικής δομής ενδιαφέροντος σε όσο το δυνατόν μεγαλύτερη απόσταση από την θέση αναγνώρισης του βιομορίου-στόχου έτσι ώστε να επηρεάζεται λιγότερο η ικανότητα αλληλεπίδρασής του με αυτό. Εκτός από την επιλογή της κατάλληλης θέσης πρόσδεσης του μεταλλικού συμπλόκου, ουσιαστικό ρόλο στην διαγνωστική ικανότητα του τελικού ραδιοφαρμάκου έχουν η πορεία απέκκρισης από το σώμα και τους παρακείμενους ιστούς καθώς και η μεταβολική τους σταθερότητα. Η μέθοδος επιφέρει σημαντικές

αλλαγές στο μέγεθος, στον όγκο, στο φορτίο, στη λιποφιλικότητα και στη δομή της μητρικής ένωσης επηρεάζοντας ουσιαστικά τη φαρμακοκινητική και, εν τέλει, την ικανότητα στόχευσης του ραδιοφαρμάκου.¹

B) Μέθοδος του Ενιαίου Μορίου (*Integrated Approach*)

Η μέθοδος του Ενιαίου Μορίου (*Integrated Approach*) αναφέρεται στην αντικατάσταση τμήματος μίας βιολογικά δραστικής ένωσης από τον δομικό λίθο, με κατάλληλο τρόπο. Η επιτυχία της μεθόδου διασφαλίζεται, όταν οι αλλαγές στο μέγεθος, στην στερεοχημεία και στην βιοδραστικότητα που επιφέρουν οι τροποποιήσεις στην αρχική ένωση, είναι ελάχιστες. Είναι, επομένως, κατάλληλη στις περιπτώσεις που η φύση ή/και η θέση του βιομορίου-στόχου δύσκολα «δέχεται» δομικές αλλαγές στην βιοδραστική ένωση που αλληλεπιδρά με αυτό.¹



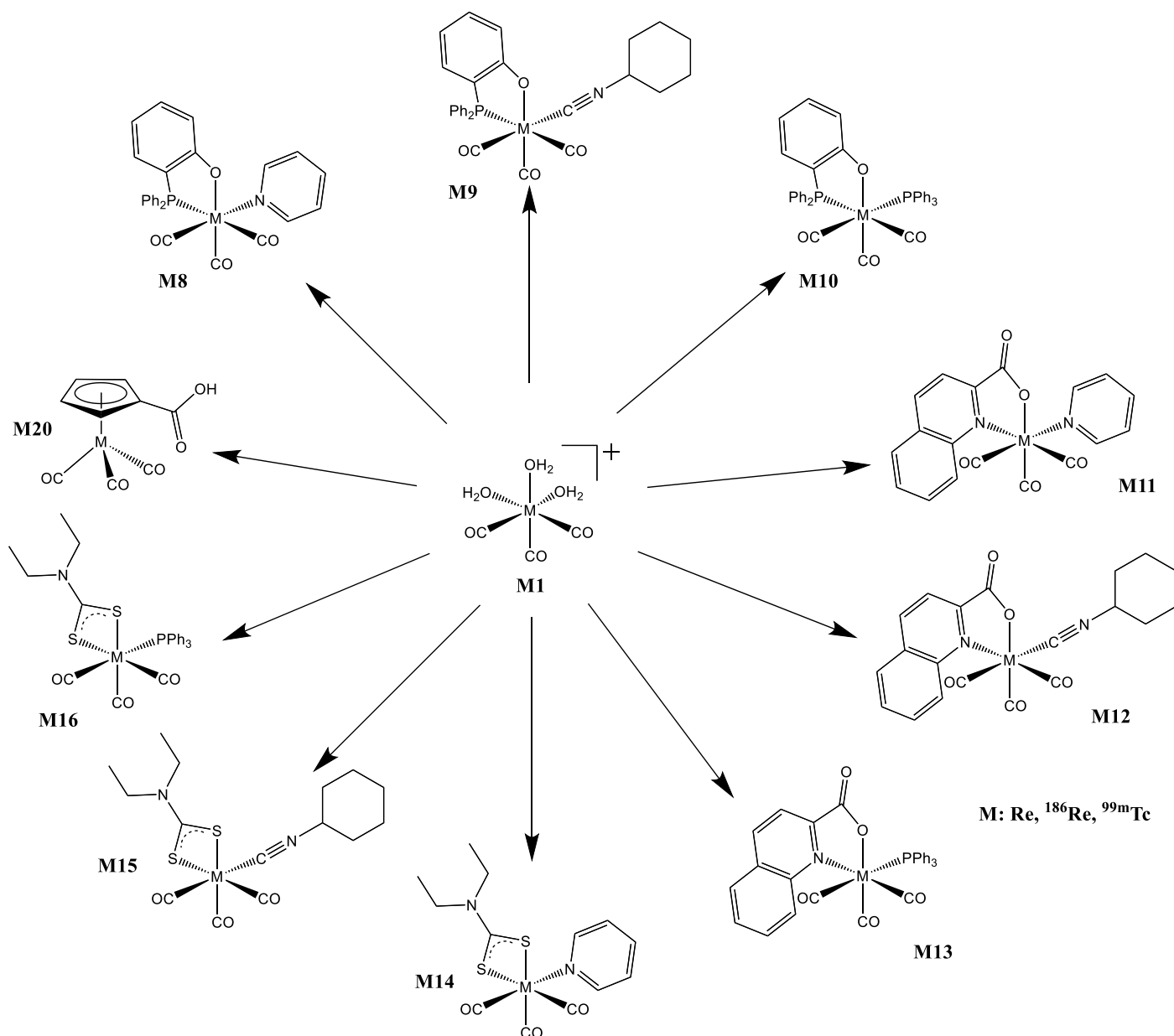
Σχήμα 5.1. Νεότερη στρατηγική σχεδιασμού σύνθεσης ραδιοφαρμάκων

6. Σκοπός Εργασίας

Οι στόχοι της παρούσας διατριβής είναι η ανάπτυξη νέων δομικών λίθων του φυσικού ρηνίου, ρηνίου-186 και τεχνητίου-99m στην οξειδωτική βαθμίδα I και σύζευξη αυτών με φαρμακοφόρο για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς. Για τον σκοπό αυτό, θα παρασκευαστούν και θα αξιολογηθούν νέα μικτά 2+1 τρικαρβονυλο σύμπλοκα των παραπάνω μετάλλων με τους διδραστικούς υποκαταστάτες (2-υδροξυφαινυλο)διφαινυλοφωσφίνη (POH), κιναιλικό οξύ (NOH) και διαιθυλοδιθειοκαρβαμιδικό νάτριο (SS) σε συνδυασμό με τους μονοδραστικούς υποκαταστάτες πυριδίνη (py), κυκλοεξυλοϊσοκυανίδιο (cisc) και τριφαινυλοφωσφίνη (PPh₃). Και οι τρεις διδραστικοί υποκαταστάτες που επιλέχθηκαν έχουν χρησιμοποιηθεί στην βιβλιογραφία για ανάπτυξη συμπλόκων και συγκεκριμένα το POH και το NOH έχουν αναπτυχθεί και μελετηθεί διεξοδικά από το εργαστήριο μας.¹²⁵⁻¹²⁸ Το SS έχει χρησιμοποιηθεί περιστασιακά¹²⁹ στην ανάπτυξη συμπλόκων αλλά δεν έχει μελετηθεί από το εργαστήριο μας διεξοδικά σαν δομικός λίθος. Συνεπώς, δεν υπάρχει μια ολοκληρωμένη εργασία στην ανάπτυξη μικτών 2+1 συμπλόκων ρηνίου και τεχνητίου-99m με χρήση του SS. Οι μονοδραστικοί υποκαταστάτες που θα χρησιμοποιηθούν είναι ενδεικτικοί για την κάθε κατηγορία ατόμων δοτών με σκοπό στην δημιουργία διαφορετικών συνδυασμών καλύπτοντας έτσι ένα ευρύ φάσμα ενώσεων όπως φαίνεται και στο παρακάτω σχήμα. Βασικό πλεονέκτημα των μικτών συμπλόκων είναι ότι υπάρχει η δυνατότητα το φαρμακοφόρο να βρίσκεται τόσο στον διδραστικό, όσο και στον μονοδραστικό υποκαταστάτη. Επιπλέον, θα παρασκευαστούν σύμπλοκα με την χρήση του κυκλοπενταδιενίου, το οποίο εισήχθη την τελευταία δεκαετία στη Ραδιοφαρμακευτική και τα αποτελέσματα φαίνονται να είναι ενδιαφέροντα σε επίπεδο τεχνητίου-99m.¹³⁰ Οι μέχρι τώρα προσπάθειες σε επίπεδο ρηνίου-186 δεν είχαν αποδώσει κανένα αποτέλεσμα.

Τα σύμπλοκα θα συντεθούν αρχικά σε επίπεδο φυσικού ρηνίου, και θα χαρακτηριστούν με στοιχειακή ανάλυση και φασματοσκοπικές μεθόδους IR και NMR, ενώ θα γίνουν προσπάθειες επιβεβαίωσης της δομής τους με κρυσταλλογραφία ακτίνων X. Στη συνέχεια θα μελετηθούν οι αντιδράσεις για την παρασκευή των αντίστοιχων συμπλόκων σε επίπεδο ρηνίου-186 και τεχνητίου-99m και τα τελικά σύμπλοκα θα ταυτοποιηθούν με συγκριτική χρωματογραφία HPLC με τα ανάλογα χαρακτηρισμένα σύμπλοκα ρηνίου. Στη συνέχεια, θα μελετηθεί η σταθερότητα *in vitro* και η λιποφιλικότητα των συμπλόκων τόσο για τα σύμπλοκα του ρηνίου-186, όσο και για τα σύμπλοκα του τεχνητίου-99m. Ακολούθως, τα σταθερά σύμπλοκα σε επίπεδο τεχνητίου-99m θα

αξιολογηθούν *in vivo* σε πειραματόζωα με μελέτες βιοκατανομής και απεικόνισης. Τέλος, τα σύμπλοκα με τα καλύτερα χαρακτηριστικά *in vitro* και *in vivo* θα χρησιμοποιηθούν για την ανάπτυξη συμπλόκων που θα φέρουν την ομάδα του βορονικού οξέος για εκλεκτική στόχευση του σιαλικού οξέος που υπερεκφράζεται στην κυτταρική μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων. Τα σύμπλοκα αυτά θα παρασκευαστούν σε επίπεδο φυσικού ρηνίου, ρηνίου-186 και τεχνητίου-99m και στη συνέχεια θα μελετηθούν *in vitro* και *in vivo*. Τα σύμπλοκα με τα επιθυμητά χαρακτηριστικά θα μελετηθούν σε φυσιολογικά Swiss Albino πειραματόζωα και σε ανοσοκατασταλμένα πειραματόζωα που φέρουν όγκο και συγκεκριμένα την καρκινική σειρά B16F10.



IV. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ

7. Υλικά και μέθοδοι

Κατά την διάρκεια των πειραμάτων γίνεται χρήση των παρακάτω οργάνων:

Φασματοσκοπία IR και NMR

Τα φάσματα IR λαμβάνονται σε φασματογράφο τύπου Nicolet 6700 FT-IR της εταιρείας Thermo Scientific.

Τα φάσματα ^1H NMR ελήφθησαν στο φασματόμετρο 500 MHz DRX-Avance της εταιρείας Bruker. Τα φάσματα των υποκαταστατών και των συμπλόκων ελήφθησαν σε διάλυμα δευτεριωμένου διμεθυλοσουλφοξειδίου (DMSO- d_6) ή δευτεριωμένου χλωροφορμίου (CDCl_3) σε θερμοκρασία 25 °C, όπως αναφέρεται σε κάθε περίπτωση. Οι χημικές μετατοπίσεις (δ , ppm) υπολογίστηκαν με τη χρήση τετραμεθυλοσιλανίου, TMS, ως εσωτερικού προτύπου.

Τα φάσματα ^{31}P NMR λαμβάνονται από φασματόμετρο AMX-300 MHz της εταιρείας Bruker, από τον Δρ. F. Tisato από το «Istituto per l'Energetica e le Interfasi» στην Ιταλία. Τα φάσματα των συμπλόκων λαμβάνονται σε διάλυμα δευτεριωμένου CDCl_3 σε θερμοκρασία 25°C. Στα φάσματα ^{31}P NMR γίνεται χρήση 85% H_3PO_4 , ως πρότυπο αναφοράς. Τα φάσματα ^{31}P συλλέγονται με αποδέσμευση ^1H .

Σύστημα υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC)

Η πορεία όλων των αντιδράσεων σε επίπεδο $^{185/187}\text{Re}$, ^{186}Re και $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ελέγχεται με HPLC. Η HPLC που χρησιμοποιείται για την ανάλυση, την ταυτοποίηση και την απομόνωση των συμπλόκων ^{186}Re και $^{99\text{m}}\text{Tc}$ αποτελείται από:

- Αντλία τύπου 600 Waters. Η χρωματογραφική ανάλυση πραγματοποιείται με κινητή φάση σύστημα διαλυτών, κλιμακωτά μεταβαλλόμενης σύστασης (gradient) (Πίνακας 7.1), όπου A: μεθανόλη (Sigma-Aldrich) και B: H_2O . Στους διαλύτες πραγματοποιείται απαέρωση, με διαβίβαση ηλίου υψηλής καθαρότητας.
- Σύστημα εισαγωγής δείγματος στη χρωματογραφική στήλη (injector UK6). Όλα τα διαλύματα διέρχονται αρχικά από στείρα φίλτρα διαμέτρου 0.22 μm της εταιρείας Milipore.
- Αναλυτική στήλη αντίστροφης φάσης EC 250/4.6 Nucleosil 100-10 C18 της εταιρείας MACHEREY-NAGEL GmbH & Co. KG για τα σύμπλοκα $^{185/187}\text{Re}$ και $^{99\text{m}}\text{Tc}$, και BetaBasic-18, 150x4.6, 5 μm της εταιρείας Thermo Fisher Scientific για τα σύμπλοκα $^{185/187}\text{Re}$ και ^{186}Re .

- Ανιχνευτή UV, Dual Absorbance Detector τύπος 2487 της εταιρείας Waters με καταγραφή φασμάτων σε μήκος κύματος 254 nm.
- Ανιχνευτή ακτινοβολίας γ GABI-Raytest για την ανίχνευση των ραδιενεργών.

Μετά τη δίοδο από τη χρωματογραφική στήλη, οι ενώσεις που διαχωρίζονται διέρχονται από τις δύο ανιχνευτικές διατάξεις. Αρχικά από τον ανιχνευτή UV και ακολούθως εν σειρά από τον ανιχνευτή γ ακτινοβολίας. Οι διατάξεις αυτές είναι συνδεδεμένες με υπολογιστή και καταγράφονται ταυτόχρονα η μεταβολή της απορρόφησης στα 254 nm και ο ρυθμός μεταβολής των λαμβανόμενων κρούσεων του ^{99m}Tc και του ^{186}Re .

Πίνακας 7.1. Gradient χρωματογραφικής ανάλυσης HPLC.

Χρόνος t (min)	Ρόη (mL)	Διαλύτης A %	Διαλύτης B %
00.0	1.00	5	95
08.0	1.00	85	15
22.0	1.00	85	15
25.0	1.00	95	5
30.0	1.00	5	95

Στοιχειακή Ανάλυση

Οι στοιχειακές αναλύσεις των στερεών προϊόντων έγιναν σε αυτόματο στοιχειακό αναλυτή CHN τύπου 2400 της εταιρείας Perkin - Elmer στο ΕΚΕΦΕ “Δημόκριτος”.

Αναμίκτης

Η ανάμιξη των διαλυμάτων πραγματοποιείται με συσκευή Vortex.

Φυγόκεντρος

Η φυγόκεντρωση των διαλυμάτων πραγματοποιείται σε φυγόκεντρο Beckman Coulter J2-MC High Speed Centrifuge για 10 λεπτά στις 5000 στροφές.

Rotary Evaporator System

Η εξάτμιση των διαλυτών μέχρι ξηρού πραγματοποιείται υπό κενό με χρήση Rotary Evaporator System της εταιρείας BUCHI.

Γεννήτρια ^{99m}Tc

Το $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ προέρχεται από τις γεννήτριες $^{99}\text{Mo}-^{99m}\text{Tc}$ της εταιρείας General Electric Healthcare Drytec στο Εργαστήριο Παραγωγής Ραδιονουκλιδίων του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. «Δημόκριτος».

$^{186}\text{ReO}_4^-$

Το $^{186}\text{ReO}_4^-$ προέρχεται από τον ερευνητικό πυρηνικό αντιδραστήρα του πανεπιστημίου Μιζούρι, στην Πολιτεία του Μιζούρι στην Αμερική.

Μετρητής Ραδιενέργειας

Η ραδιενέργεια των δειγμάτων μετράται με μετρητή ραδιονουκλιδίων (Isotope Calibrator) CRC-12 της εταιρείας Capintec και με μετρητή Packard A550 Minaxi Auto Gamma 5000 Series.

Ρυθμιστικό διάλυμα PBS

Προστίθενται 3.1 g από $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ και 10.9 g από Na_2HPO_4 (άνυδρο) σε 1 L απιονισμένο νερό. Το pH του διαλύματος ισούται με 7.4. Το ρυθμιστικό διάλυμα διατηρείται έως 1 μήνα σε θερμοκρασία 4°C.

Αναισθητικό

Ως αναισθητικό χρησιμοποιείται μίγμα υδροχλωρικής ξυλαζίνης [20 mg/mL Bayer] και υδροχλωρικής κεταμίνης [100 mg/mL Merial] σε αναλογία 1:10 v/v.

Πειραματόζωα

Τα πειραματόζωα προστατεύονται από το Προεδρικό Διάταγμα 56/2013 που εναρμονίζει την εθνική μας νομοθεσία με την κοινοτική οδηγία 2010/63 και τον νόμο 2015/2001, ο οποίος ενσωματώνει στο εθνικό δίκαιο την Σύμβαση του Συμβουλίου της Ευρώπης για τα σπονδυλωτά ζώα που χρησιμοποιούνται για ερευνητικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς.

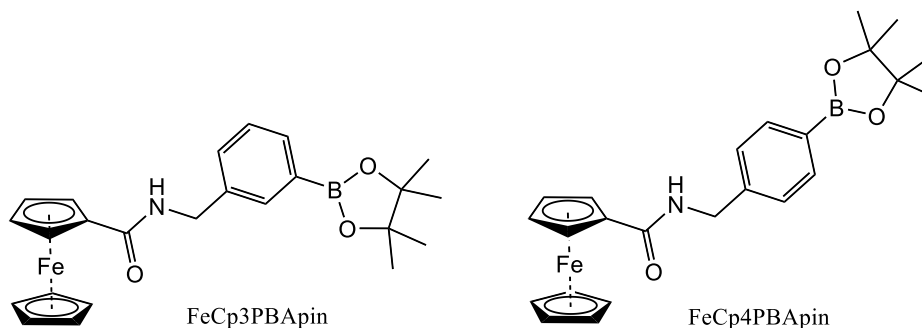
Τα πειραματόζωα, που χρησιμοποιούνται τόσο για τις μελέτες βιοκατανομής σε υγιείς μύες, όσο και για την απεικόνιση των συμπλόκων ^{99m}Tc , είναι λευκοί θηλυκοί Swiss Albino, ηλικίας τριών περίπου μηνών και μέσου βάρους 25-30 g. Επιπλέον χρησιμοποιήθηκαν ανοσοκατασταλμένοι SCID Albino μύες για τα πειράματα εκλεκτικής πρόσληψης στον όγκο. Η προμήθεια τους και ο εσταβλισμός τους γίνεται στο εκτροφείο πειραματόζωων του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε «Δημόκριτος» σύμφωνα με τις προδιαγραφές της ορθής εργαστηριακής πρακτικής για χρήση πειραματόζωων.

SPECT camera

Η σπινθηρογραφική απεικόνιση των μυών πραγματοποιείται σε πειραματική γ-κάμερα μικρού πεδίου. Οι διαστάσεις του πεδίου είναι έτσι σχεδιασμένες ώστε να επιτρέπουν την ολόσωμη απεικόνιση ενός ποντικού.

8. Παρασκευή υποκαταστατών

8.1. Παρασκευή FeCp3PBApin και FeCp4PBApin



Γενική μέθοδος: Σε σφαιρική φιάλη 10 mL διαλύονται 50 mg καρβοξυφερροκενίου (0.22 mmol) σε 1 mL οξαλλοχλωριδίου και το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση για 1 ώρα στους 0 °C. Το διάλυμα συμπυκνώνεται σχεδόν μέχρι ξηρού και το σχηματισθέν χλωρίδιο επαναδιαλυτοποιείται με προσθήκη στάγδην ενός 1 mL τετραϋδροφουράνιο (THF). Στη συνέχεια, προστίθενται 0.66 mmol 3- ή 4-αμινοφαινυλβορονικό εστέρα πινακόλης, διαλυτοποιημένο σε 1 mL THF και N,N-δισοπροπυλαιθυλαμίνη (DIPEA). Η αντίδραση αφήνεται υπό ανάδευση για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου. Το μείγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται και το προϊόν καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (silica gel και σύστημα διαλυτών ACOEt:CH₂Cl₂:εξάνιο = 5:3:2).

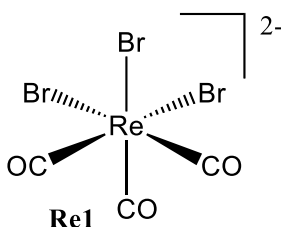
FeCp3PBApin: Απόδοση: 48%. RP-HPLC: t_R : 15.5 min. IR (cm⁻¹): 3285, 1631, 1549, 703. C₂₄H₂₇BFeNO₃: υπολογισθέν C: 64.76%, H: 6.34%, N: 3.15% ευρεθέν C: 64.52%, H: 6.27%, N: 3.03%. ¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆): 8.4 (1 H), 7.8 (1 H), 7.5 (1 H), 7.4 (1 H), 7.3 (1 H), 4.8 (2 H), 4.4 (4 H), 4.1 (4 H), 1.3 (12 H).

FeCp4PBApin: Απόδοση: 52%. RP-HPLC: t_R : 15.7 min. IR (cm⁻¹): 3288, 1628, 1549. C₂₄H₂₇BFeNO₃: υπολογισθέν C: 64.76%, H: 6.34%, N: 3.15% ευρεθέν C: 64.53%, H: 6.26%, N: 3.03%. ¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆): 8.5 (1 H), 7.5 (2 H), 7.4 (2 H), 6.4 (2 H), 4.4 (4 H), 4.1 (4 H), 1.3 (12 H).

9. Παρασκευή συμπλόκων ^{185/187}Re

Τα σύμπλοκα **Re1**, **Re2**, **Re4**, **Re8 - Re10**, **Re13 - Re16** και **Re20** παρασκευάστηκαν σύμφωνα με την συνθετική πορεία που περιγράφηκε στο μεταπτυχιακό δίπλωμα εξειδίκευσης και την σχετική βιβλιογραφία.^{125,126,130,131} Η ταυτοποίησή τους πραγματοποιήθηκε με HPLC και IR. Τα σύμπλοκα **Re3**, **Re5 - Re7**, **Re11**, **Re12**, **Re17 - Re19**, **Re21** και **Re22** παρασκευάζονται για πρώτη φορά και χαρακτηρίζονται πλήρως.

9.1. Παρασκευή πρόδρομου συμπλόκου [Et₄N]₂[Re(CO)₃Br₃], **Re1**



Η σύνθεση του συμπλόκου [Et₄N]₂[Re(CO)₃Br₃] πραγματοποιείται σε δύο στάδια:

Στάδιο 1^ο: Παρασκευή της ένωσης [Re(CO)₅Br]

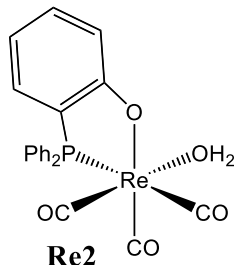
Σε σφαιρική φιάλη των 100 mL φέρονται 60 mL εξανίου σε ατμόσφαιρα αζώτου, 1.78 g [Re₂(CO)₁₀] και 0.48 g Br₂. Το διάλυμα αναδεύεται για 30 min μέχρις αποχρωματισμού. Το σχηματιζόμενο λευκό ίζημα διηθείται και λαμβάνονται 2.08 g προϊόντος (απόδοση 94%). Το προϊόν χρησιμοποιείται χωρίς περαιτέρω επεξεργασία στο δεύτερο στάδιο.⁹⁸

Στάδιο 2^ο: Παρασκευή της ένωσης [Et₄N]₂[Re(CO)₃Br₃]

Σε εσφυρισμένη τρίλαιμη σφαιρική φιάλη, εφοδιασμένη με κάθετο ψυκτήρα φέρονται 300 mL διγλύμης και διαβιβάζεται άζωτο για 10 min. Προστίθεται Et₄NBr (1.69 g) και το διάλυμα θερμαίνεται σε ελαιόλουτρο στους 80°C. Προστίθεται αργά εναιώρημα Re(CO)₅Br (1.5 g) σε θερμή διγλύμη. Το μίγμα θερμαίνεται στους 115°C για 4 ώρες. Σχηματίζεται λευκό ίζημα το οποίο διηθείται εν θερμώ. Το ίζημα εκπλένεται με διγλύμη, διαιθυλαιθέρα 5 mL και 10 mL ψυχρής αιθανόλης για την απομάκρυνση του βρωμιούχου τετρααιθυλαμμωνίου και αφήνεται να ξηραθεί υπό κενό. Λαμβάνονται 2.2 g [Et₄N]₂[Re(CO)₃Br₃], **Re1**.

Re1: Απόδοση: 78%. RP-HPLC: t_R: 4.4 min. IR: 1998 και 1883 cm⁻¹.⁹⁸

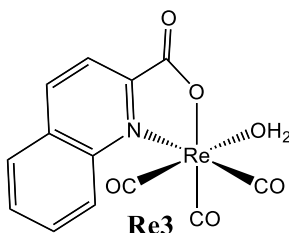
9.2. Παρασκευή *fac*-[Re(CO)₃(PO)(H₂O)], **Re2**



Σε κωνική φιάλη 50 mL διαλύονται 83 mg (0.3 mmol) POH σε 8 mL μεθανόλης. Στη συνέχεια προστίθεται 231 mg (0.3 mmol) πρόδρομο σύμπλοκο [Et₄N]₂[Re(CO)₃Br₃] διαλυμένα σε 2 mL νερό. Ακολουθεί ανάδευση σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 30 min. Παρατηρείται υποκίτρινη χροιά του διαλύματος. Στη συνέχεια εξατμίζεται ο διαλύτης υπό κενό και λαμβάνεται υποκίτρινο στερεό. Ακολουθεί ανακρυστάλλωση από διχλωρομεθάνιο/εξάνιο και λαμβάνονται 165 mg του συμπλόκου *fac*-[Re(CO)₃(PO)(H₂O)], **Re2**.

Re2: Απόδοση: 97%. RP-HPLC: t_R: 18.1 min. IR (cm⁻¹): 2022, 1933, 1880, 742, 690.¹²⁶

9.3. Παρασκευή *fac*-[Re(CO)₃(NO)(H₂O)], **Re3**



Σε κωνική φιάλη των 50 mL προστίθενται 51.9 mg (0.3 mmol) κινναδικού οξέος σε 5 mL νερού. Στη συνέχεια προστίθεται διάλυμα του πρόδρομου συμπλόκου [Et₄N]₂[Re(CO)₃Br₃] (231 mg, 0.3 mmol) σε 5 mL νερού και ακολουθεί ανάδευση σε θερμοκρασία 60 °C για 1 ώρα. Το σχηματισθέν υποκίτρινο ίζημα συλλέγεται με διήθηση, εκπλένεται με νερό και CH₂Cl₂ και ανακρυσταλλώνεται από μεθανόλη/νερό. Λαμβάνονται 35.8 mg προϊόντος **Re3**. Το διάλυμα του CH₂Cl₂ ανακρυσταλλώνεται από CH₂Cl₂/εξάνιο και παραλαμβάνονται 9 mg μίγματος των συμπλόκων *fac*-[Re(CO)₃(NO)(Br)][Et₄N], **Re3a** και *fac*-[Re(CO)₃(NOH)(Br)], **Re3b**. Σε όλες τις

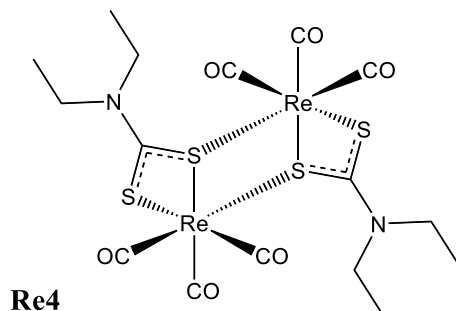
παρασκευές το **Re3b** ήταν το κύριο προϊόν με το **Re3a** να κυμαίνεται από 10% έως 20% του **Re3b** όπως φάνηκε και από το NMR και το IR.

Re3: Απόδοση: 78%. HPLC: $t_R = 13.1$ min, IR (cm^{-1}): 2026, 1876, 1636.

Re3a και Re3b: Απόδοση: 4%. HPLC: $t_R = 13.1$ min, IR (cm^{-1}): 2012, 1868, 1592. **Re3a**: $^1\text{H-NMR}$ (ppm, DMSO-d_6): 8.72 (H-3), 8.61 (H-8), 8.17 (H-5), 8.15 (H-2), 8.04 (H-7), 7.84 (H-6).

Re3b: $^1\text{H-NMR}$ (ppm, DMSO-d_6): 8.91 (H-3), 8.67 (H-8), 8.29 (H-5), 8.27 (H-2), 8.17 (H-7), 7.91 (H-6). Με αργή εξάτμιση από διάλυμα διχλωρομεθάνιο/εξάνιο λαμβάνονται κρύσταλλοι κατάλληλοι για κρυσταλλογραφία.¹²⁵

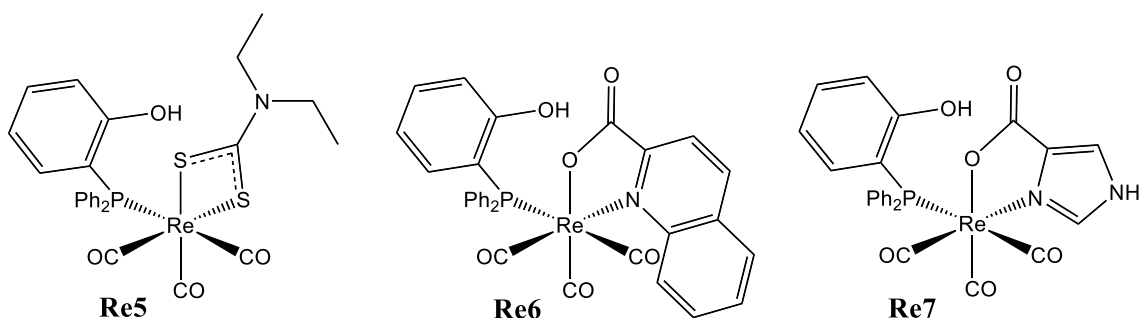
9.4. Παρασκευή *fac*-[(CO)₃Re(SS)₂Re(CO)₃(SS)], **Re4**



Σε κωνική φιάλη 50 mL διαλύονται 67 mg (0.3 mmol) διαιθυλο-διθειοκαρβαμιδικού νατρίου (SS) σε 5 mL μεθανόλης. Στη συνέχεια προστίθεται 231 mg (0.3 mmol) πρόδρομο σύμπλοκο $[\text{Et}_4\text{N}]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$ διαλυμένα σε 5 mL νερό. Ακολουθεί ανάδευση στους 70 °C για 30 min. Παρατηρείται κίτρινος χρωματισμός του διαλύματος. Το διάλυμα αφήνεται να έρθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος όπου και σχηματίζονται κίτρινοι κρύσταλλοι. Οι κρύσταλλοι διηθούνται και λαμβάνονται 120 mg του συμπλόκου **Re4**.

Re4: Απόδοση: 93%. RP-HPLC: $t_R = 15.2$ min. IR (cm^{-1}): 2018, 1884. Στοιχειακή ανάλυση για $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{Re}_2\text{S}_4$: υπολογισθέν C: 22.96%, H: 2.41%, N: 3.35% ευρεθέν C: 22.91%, H: 2.37%, N: 3.30%.

9.5. Παρασκευή *fac*-[Re(CO)₃(SS)(POH)], Re5 *fac*-[Re(CO)₃(NO)(POH)], Re6 και *fac*-[Re(CO)₃(4imCOO)(POH)], Re7



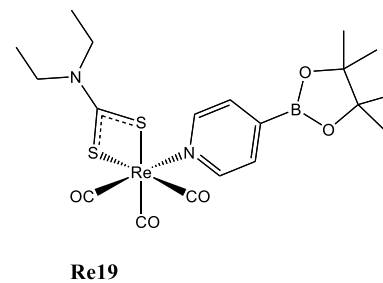
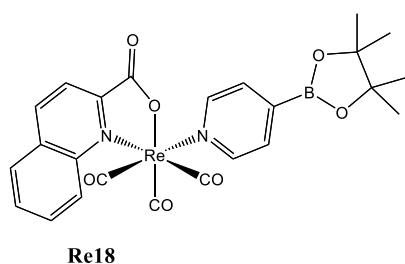
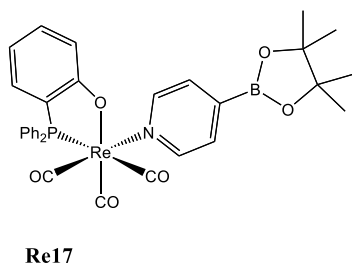
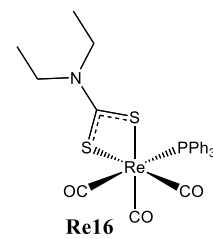
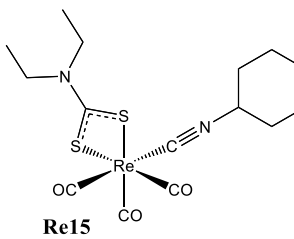
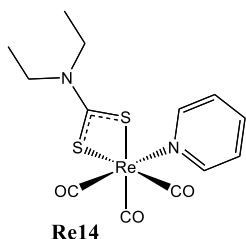
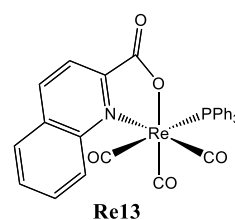
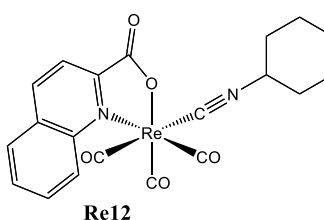
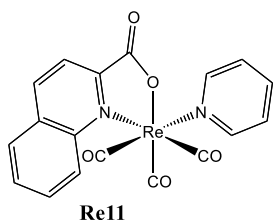
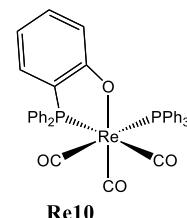
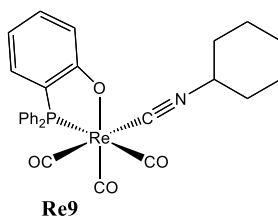
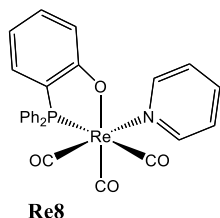
Σε εσφυρισμένη κωνική φιάλη διαλύονται 0.1 mmol *fac*-[Re(CO)₃(PO)(H₂O)] σε 2 mL μεθανόλης. Στη συνέχεια προστίθεται ισομοριακή ποσότητα του αντίστοιχου διδραστικού υποκαταστάτη (διαιθυλο-διθειοκαρβαμιδικού νατρίου (SS), κιναιδικού οξέος (NOH) ή ιμιδαζολο-4-καρβοξυλικό οξύ (4imCOOH)) διαλυμένου σε 2 mL μεθανόλης. Προσαρμόζεται κάθετος ψυκτήρας και ακολουθεί ανάδευση για 2 ώρες υπό βρασμό. Ακολουθεί εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό και λαμβάνεται λευκό στερεό. Ακολουθεί ανακρυστάλλωση από CH₂Cl₂/εξάνιο και λαμβάνονται τα τελικά σύμπλοκα με υψηλή απόδοση (<92%).

Re5: Απόδοση: 92%. HPLC: $t_R = 15.6$ min, IR (cm⁻¹): 3554, 2007, 1906, 1884, 749, 694. Στοιχειακή ανάλυση για C₂₆H₂₅NO₄PreS₂: υπολογισθέν C: 44.82%, H: 3.62%, N: 2.01% ευρεθέν C: 44.66%, H: 3.55%, N: 1.97%. ³¹P NMR (CDCl₃, ppm): 13 (1 P). ¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆): 7.7 (4 H) 7.4-7.2 (8 H), 6.9 (3 H), 3.2 (4 H), 1.0 (6 H). Με αργή εξάτμιση από διάλυμα διγλωρομεθάνιο/εξάνιο λαμβάνονται κρύσταλλοι κατάλληλοι για κρυσταλλογραφία.

Re6: Απόδοση: 95%. HPLC: $t_R = 14.2$ min, IR (cm⁻¹): 2021, 1884, 1639, 749, 691. Στοιχειακή ανάλυση για C₃₁H₂₁NO₆Pre: υπολογισθέν C: 51.66%, H: 2.94%, N: 1.94% ευρεθέν C: 51.48%, H: 2.81%, N: 1.85%. ³¹P NMR (CDCl₃, ppm): 11 (1 P).

Re7: Απόδοση: 95%. HPLC: $t_R = 14.5$ min, IR (cm⁻¹): 2011, 1908, 1889, 1638, 745, 694. Στοιχειακή ανάλυση για C₂₅H₁₈N₂O₆Pre: υπολογισθέν C: 45.52%, H: 2.75%, N: 4.25% ευρεθέν C: 45.44%, H: 2.67%, N: 4.19%. ³¹P NMR (CDCl₃, ppm): 11 (1 P). Με αργή εξάτμιση από διάλυμα διγλωρομεθάνιο/εξάνιο λαμβάνονται κρύσταλλοι κατάλληλοι για κρυσταλλογραφία.

9.6. Παρασκευή *fac*-[Re(CO)₃(PO)(py)], Re8, *fac*-[Re(CO)₃(PO)(cisc)], Re9, *fac*-[Re(CO)₃(PO)(PPh₃)], Re10, *fac*-[Re(CO)₃(SS)(py)], Re11, *fac*-[Re(CO)₃(SS)(cisc)], Re12, *fac*-[Re(CO)₃(SS)(PPh₃)], Re13, *fac*-[Re(CO)₃(NO)(py)], Re14, *fac*-[Re(CO)₃(NO)(cisc)], Re15, *fac*-[Re(CO)₃(NO)(PPh₃)], Re16, *fac*-[Re(CO)₃(PO)(pyPBApin)], Re17, *fac*-[Re(CO)₃(SS)(pyPBApin)], Re18 και *fac*-[Re(CO)₃(NO)(pyPBApin)], Re19



Μέθοδος A: Με χρήση του ενδιάμεσου συμπλόκου νερού (Re2 ή Re3)

Σε εσμυρισμένη κωνική φιάλη των 50 mL διαλύονται 0.1 mmol του ενδιάμεσου συμπλόκου νερού (Re2 ή Re3) σε 5 mL μεθανόλης. Στη συνέχεια προστίθεται ισομοριακή ποσότητα του αντίστοιχου μονοδραστικού υποκαταστάτη (πυριδίνη (py) ή κυκλοεξυλοϊσοκυανίδιο (cisc) ή τριφαινυλοφωσφίνη (PPh₃) ή 4-πυριδινοβορονικού εστέρα πινακόλης (pyPBApin)) διαλυμένου σε 5 mL μεθανόλης. Προσαρμόζεται κάθετος ψυκτήρας και ακολουθεί ανάδευση για 4 ώρες υπό

βρασμό. Ακολουθεί εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό και λαμβάνεται στερεό. Ακολουθεί ανακρυστάλλωση από διχλωρομεθάνιο/εξάνιο και λαμβάνονται τα αντίστοιχα σύμπλοκα με απόδοση >70%.

Μέθοδος B: Αντίδραση ενός σταδίου (one-pot synthesis)

Σε εσφυρισμένη κωνική φιάλη των 50 mL διαλύονται 0.1 mmol του πρόδρομου μορίου **Re1** σε 5 mL μεθανόλης και προστίθεται ισομοριακή ποσότητα του αντίστοιχου διδραστικού υποκαταστάτη (POH ή NOH ή SS) και του αντίστοιχου μονοδραστικού υποκαταστάτη (py ή cisc ή PPh₃ ή pyPBArin). Προσαρμόζεται κάθετος ψυκτήρας και ακολουθεί ανάδευση για 4 ώρες υπό βρασμό. Ακολουθεί εξάτμιση του διαλύτη υπό κενό και λαμβάνεται στερεό. Ακολουθεί ανακρυστάλλωση από διχλωρομεθάνιο/εξάνιο και λαμβάνονται τα αντίστοιχα σύμπλοκα με απόδοση >70%.

Re8: Απόδοση: 92%. RP-HPLC: t_R : 18.5 min. IR (cm⁻¹): 2024, 1938, 1860, 740, 691.

Re9: Απόδοση: 97%. RP-HPLC: t_R : 20.0 min. IR (cm⁻¹): 2190, 2016, 1942, 1893, 749, 693.

Re10: Απόδοση: 95%. RP-HPLC: t_R : 24.2 min. IR (cm⁻¹): 2024, 1941, 1892, 736, 691.

Re11: Απόδοση: 88%. RP-HPLC: t_R : 13.5 min. IR (cm⁻¹): 2021, 1926, 1880, 1672.

Re12: Απόδοση: 90%. RP-HPLC: t_R : 14.1 min. IR (cm⁻¹): 2208, 2022, 1929, 1889, 1664.

Re13: Απόδοση: 93%. RP-HPLC: t_R : 14.3 min. IR (cm⁻¹): 2017, 1920, 1890, 1663, 741, 692.

Re14: Απόδοση: 87%. RP-HPLC: t_R : 15.4 min. IR (cm⁻¹): 2012, 1916, 1864, 749, 692. Στοιχειακή ανάλυση για C₁₃H₁₅N₂O₃ReS₂: υπολογισθέν C: 31.38%, H: 3.04%, N: 5.63% ευρεθέν C: 31.22%, H: 2.98%, N: 5.54%.

Re15: Απόδοση: 92%. RP-HPLC: t_R : 16.0 min. IR (cm⁻¹): 2024, 1938, 1860, 740, 691. Στοιχειακή ανάλυση για C₁₅H₂₁N₂O₃ReS₂: υπολογισθέν C: 34.14%, H: 4.01%, N: 5.31% ευρεθέν C: 34.07%, H: 3.96%, N: 5.25%. ¹H-NMR (ppm, CDCl₃-d): 4.08, (1 H), 3.70 (2H), 3.59 (2H), 1.50 (2 H), 1.40 (2 H), 1.27 (6H), 1.13(2 H), 1.08 (2 H), 0.88 (2 H). Με αργή εξάτμιση από διάλυμα διχλωρομεθάνιο/εξάνιο λαμβάνονται κρύσταλλοι κατάλληλοι για κρυσταλλογραφία.

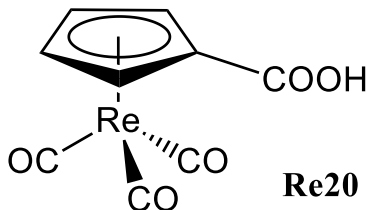
Re16: Απόδοση: 90%. RP-HPLC: t_R : 18.1 min. IR (cm⁻¹): 2007, 1893, 742, 693. ¹H-NMR (ppm, CDCl₃-d): 7.50-7.37 (m, 15H), 3.24 (q, 4H), 0.96 (q, 6H).

Re17: Απόδοση: 92%. RP-HPLC: t_R : 16.8 min. IR (cm⁻¹): 2016, 1919, 1876, 749, 694. Στοιχειακή ανάλυση για C₃₂H₃₀BNO₆Pre: υπολογισθέν C: 51.07%, H: 4.02%, N: 1.86% ευρεθέν C: 50.91%, H: 3.94%, N: 1.77%. ³¹P NMR (CDCl₃, ppm): 32 (1 P).

Re18: Απόδοση 90%. RP-HPLC: t_R : 13.8 min. IR (cm^{-1}): 2013, 1918, 1885, 1663. Στοιχειακή ανάλυση για $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{BN}_2\text{O}_5\text{ReS}_2$: υπολογισθέν C: 36.54%, H: 4.36%, N: 4.49% ευρεθέν C: 36.41%, H: 4.22%, N: 4.33%. $^1\text{H-NMR}$ (ppm , DMSO-d_6): 9.0 (1 H), 8.5 (1 H), 8.4 (2 H), 8.2 (1 H), 8.1 (1 H), 8.0 (1 H), 7.9 (1 H), 7.5 (2 H), 1.3 (12 H)

Re19: Απόδοση: 88%. RP-HPLC: t_R : 15.9 min. IR (cm^{-1}): 2007, 1867. Στοιχειακή ανάλυση για $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{BN}_2\text{O}_7\text{ReS}_2$: υπολογισθέν C: 36.60%, H: 4.20%, N: 4.49% ευρεθέν C: 36.51%, H: 4.13%, N: 4.40%.

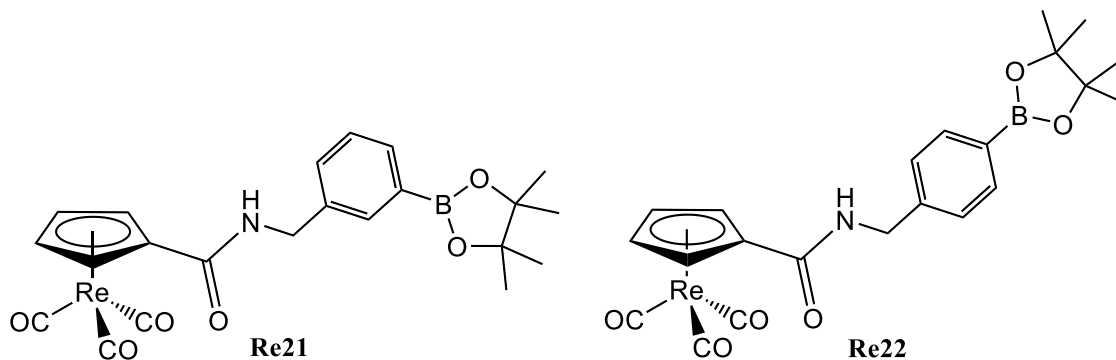
9.7. Παρασκευή πρόδρομου συμπλόκου *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{CpCOOH}]$, **Re20**



Σε σφαιρική φιάλη 50 mL προστίθενται 196 mg (0.3 mmol) ReCO_{10} , 132 mg δικυκλοπενταδιενο-δικαρβοξυλικό οξύ (thiele's acid) και 1.5 mL μεσιτυλένιο υπό άζωτο. Ακολουθεί βρασμός υπό άζωτο για 1 ώρα. Παραλαμβάνεται σκουρόχρωμο διάλυμα το οποίο εκχυλίζεται 2 φορές με 10 mL κορεσμένου διαλύματος Na_2CO_3 . Οι υδατικές φάσεις εκπλένονται με 15 mL διαιθυλαιθέρα. Εν συνεχεία, το διάλυμα οξινίζεται με 20% HCl . Σχηματίζεται λευκό στερεό το οποίο διηθείται και εκπλένεται 2 φορές με 25 mL διαιθυλαιθέρα. Οι αιθερικές στοιβάδες πλένονται με νερό και ξηραίνονται με MgSO_4 . Ακολουθεί διήθηση και συμπύκνωση. Το τελικό προϊόν απομονώνεται χρησιμοποιώντας χρωματογραφία στήλης (silica gel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}/9.5:0.5$). Λαμβάνονται 144 mg του συμπλόκου **Re20**.

Re20: Απόδοση: 61%. RP-HPLC: t_R : 12.0 min. IR (cm^{-1}): 3127, 2027, 1925, 1766.¹³³

9.8. Παρασκευή *fac*-[Re(CO)₃(Cp3PBArin)], **Re21** και *fac*-[Re(CO)₃(Cp4PBArin)], **Re22**



Σε εσφυρισμένη κωνική φιάλη των 10 mL διαλυτοποιούνται 0.08 mmol συμπλόκου **Re20** σε 1 mL διμεθυλοφορμαμίδιου (DMF). Στη συνέχεια προστίθενται 0.12 mmol N-μέθυλομορφολίνη και 0.12 mmol hexafluorophosphate azabenzotriazole tetramethyl uronium (HATU). Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία δωματίου για 30 min και στη συνέχεια γίνεται προσθήκη 0.08 mmol 3- ή 4-αμινοφαινυλοβορονικό εστέρα πινακόλης. Το διάλυμα αφήνεται υπό ανάδευση σε θερμοκρασία για 18 ώρες. Το μείγμα της αντίδρασης συμπυκνώνεται και καθαρίζεται με χρωματογραφία στήλης (silica gel, CH₂Cl₂:MeOH/9.5:0.5).

Re21: Απόδοση: 62%. RP-HPLC: t_R : 16.0 min. IR (cm⁻¹): 2023, 1912, 1637. C₂₂H₂₃BNO₆Re: υπολογισθέν C: 44.53%, H: 3.90%, N: 2.36% ευρεθέν C: 44.45%, H: 3.81%, N: 2.29%. ¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆): 8.8 (1 H), 7.7 (1 H), 7.6 (1 H), 7.5 (1 H), 7.4 (1 H), 6.4 (2 H), 5.8 (2 H), 4.4 (2 H), 1.3 (12 H).

Re22: Απόδοση: 65%. RP-HPLC: t_R : 16.2 min. IR (cm⁻¹): 2019, 1930, 1911, 1626. C₂₂H₂₃BNO₆Re: υπολογισθέν C: 44.53%, H: 3.90%, N: 2.36% ευρεθέν C: 44.44%, H: 3.82%, N: 2.27%. ¹H-NMR (ppm, DMSO-d₆): 8.8 (1 H), 7.6 (2 H), 7.3 (2 H), 6.4 (2 H), 5.8 (2 H), 4.4 (2 H), 1.3 (12 H).

10. Παρασκευή συμπλόκων ^{186}Re

Τα σύμπλοκα ^{186}Re παρασκευάζονται για πρώτη φορά και η ταυτοποίησή τους πραγματοποιήθηκε με συγκριτική HPLC με τα αντίστοιχα πλήρως χαρακτηρισμένα σύμπλοκα ρηνίου. Εξαίρεση αποτελεί το πρόδρομο σύμπλοκο $^{186}\text{Re1}$, το οποίο παρασκευάστηκε σύμφωνα με την βιβλιογραφία.⁹⁸ Η ανάκτηση της ραδιενέργειας από την στήλη της RP-HPLC για όλα τα σύμπλοκα είναι πάνω από 90%.

10.1. Παρασκευή *fac*- $^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, $^{186}\text{Re1}$

Σε φιαλίδιο πενικιλίνης φέρονται 5 mg NH_3BH_3 . Το φιαλίδιο πωματίζεται, σφραγίζεται με κυάθιο αλουμινίου και στη συνέχεια διαβιβάζεται ρεύμα μονοξειδίου του άνθρακα για 20 λεπτά. Ακολουθεί η προσθήκη 1 mL διαλύματος $\text{Na}^{186}\text{ReO}_4$ (10 mCi) που περιέχει 7 μL 85% H_3PO_4 και ταυτόχρονα ενίεται σύριγγα 10 mL στο φιαλίδιο για εκτόνωση της πίεσης. Το φιαλίδιο θερμαίνεται στη συνέχεια για 20 λεπτά στους 65 °C. Ακολουθεί επαναφορά του φιαλιδίου σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και ρύθμιση του pH στο 5.5 με την προσθήκη διαλύματος 1 M HCl.
 $^{186}\text{Re1}$: Απόδοση: 91%. RP-HPLC: t_R : 4.5 min.

10.2. Παρασκευή *fac*- $^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{H}_2\text{O})$], $^{186}\text{Re2}$, *fac*- $^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{H}_2\text{O})$], $^{186}\text{Re3}$ και *fac*- $^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{H}_2\text{O})$], $^{186}\text{Re4}$

Σε φιαλίδιο πενικιλίνης φέρονται 500 μL μεθανολικού διαλύματος του αντίστοιχου διδραστικού υποκαταστάτη (POH ή NOH ή SS ($2 \cdot 10^{-3}$ M)) και προστίθενται 500 μL του πρόδρομου συμπλόκου *fac*- $^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, $^{186}\text{Re1}$ (1 mCi, pH 7). Ακολούθως το φιαλίδιο θερμαίνεται σε υδατόλουτρο στους 70 °C για 30 min.

$^{186}\text{Re2}$: Απόδοση: 15%. RP-HPLC: t_R : 18.2 min.

$^{186}\text{Re3}$: Απόδοση: 88%. RP-HPLC: t_R : 13.1 min.

$^{186}\text{Re4}$: Απόδοση: 91%. RP-HPLC: t_R : 15.3 min.

10.3. Παρασκευή $fac-[^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{py})]$, $^{186}\text{Re8}$, $fac-[^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{cisc})]$, $^{186}\text{Re9}$, $fac-[^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{PPh}_3)]$, $^{186}\text{Re10}$, $fac-[^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{py})]$, $^{186}\text{Re11}$, $fac-[^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{cisc})]$, $^{186}\text{Re12}$, $fac-[^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{PPh}_3)]$, $^{186}\text{Re13}$, $fac-[^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{py})]$, $^{186}\text{Re14}$, $fac-[^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{cisc})]$, $^{186}\text{Re15}$, $fac-[^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{PPh}_3)]$, $^{186}\text{Re16}$, $fac-[^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{pyPBApin})]$, $^{186}\text{Re17}$, $fac-[^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{pyPBApin})]$, $^{186}\text{Re18}$, και $fac-[^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{pyPBApin})]$, $^{186}\text{Re19}$

Σε φιαλίδιο πενικιλίνης φέρονται 100 μL μεθανολικού διαλύματος του αντίστοιχου διδραστικού υποκαταστάτη (POH ή NOH ή SS (10^{-2} M)) και 500 μL μεθανολικού διαλύματος του αντίστοιχου μονοδραστικού υποκαταστάτη (py ($2 \cdot 10^{-2}$ M) ή cisc ($2 \cdot 10^{-3}$ M) ή PPh₃ ($2 \cdot 10^{-3}$ M) ή pyPBApin ($2 \cdot 10^{-2}$ M)). Στη συνέχεια προστίθενται 400 μL του πρόδρομου συμπλόκου $fac-[^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, $^{186}\text{Re1}$ (1 mCi, pH 5.5). Ακολουθεί θέρμανση σε υδατόλουτρο στους 70 °C για 30 λεπτά. Η πορεία της αντίδρασης ελέγχεται με HPLC.

$^{186}\text{Re8}$: Απόδοση: 75%. RP-HPLC: t_{R} : 18.6 min.

$^{186}\text{Re9}$: Απόδοση: 88%. RP-HPLC: t_{R} : 20.0 min.

$^{186}\text{Re10}$: Απόδοση: 89%. RP-HPLC: t_{R} : 24.3 min.

$^{186}\text{Re11}$: Απόδοση: 62%. RP-HPLC: t_{R} : 13.7 min.

$^{186}\text{Re12}$: Απόδοση: 92%. RP-HPLC: t_{R} : 14.2 min.

$^{186}\text{Re13}$: Απόδοση: 90%. RP-HPLC: t_{R} : 14.4 min.

$^{186}\text{Re14}$: Απόδοση: 79%. RP-HPLC: t_{R} : 15.5 min.

$^{186}\text{Re15}$: Απόδοση: 90%. RP-HPLC: t_{R} : 16.1 min.

$^{186}\text{Re16}$: Απόδοση: 88%. RP-HPLC: t_{R} : 18.2 min.

$^{186}\text{Re17}$: Απόδοση: 88%. RP-HPLC: t_{R} : 16.9 min.

$^{186}\text{Re18}$: Απόδοση: 78%. RP-HPLC: t_{R} : 14.0 min.

$^{186}\text{Re19}$: Απόδοση: 84%. RP-HPLC: t_{R} : 15.9 min.

10.4. Παρασκευή *fac*-[¹⁸⁶Re(CO)₃CpCOOH], ¹⁸⁶Re20, *fac*-[¹⁸⁶Re(CO)₃(Cp3PBAPin)], ¹⁸⁶Re21 και *fac*-[¹⁸⁶Re(CO)₃(Cp4PBAPin)], ¹⁸⁶Re22

Σε φιαλίδιο πενικιλίνης φέρονται 5 mg NH₃BH₃, 1 mg Mn(CO)₅Br και 1 mg από το αντίστοιχο παράγωγο του φερροκενίου (FeCpCOOH ή FeCp3PBAPin ή FeCp4PBAPin). Το φιαλίδιο πωματίζεται, σφραγίζεται με κυάθιο αλουμινίου και στη συνέχεια διαβιβάζεται ρεύμα μονοξειδίου του άνθρακα για 20 λεπτά. Ακολουθεί προσθήκη 1 mL διαλύματος DMF με Na¹⁸⁶ReO₄ (1 mCi) και 7 μL 85% H₃PO₄. Στη συνέχεια το φιαλίδιο θερμαίνεται σε ελαιόλουτρο στους 110 °C για 60 λεπτά. Η πορεία της αντίδρασης ελέγχεται με HPLC.

¹⁸⁶Re20: Απόδοση: 56%. RP-HPLC: t_R: 12.1 min.

¹⁸⁶Re21: Απόδοση: 50%. RP-HPLC: t_R: 16.1 min.

¹⁸⁶Re22: Απόδοση: 41%. RP-HPLC: t_R: 16.3 min.

11. Παρασκευή συμπλόκων ^{99m}Tc

Τα σύμπλοκα $^{99m}\text{Tc1}$, $^{99m}\text{Tc2}$, $^{99m}\text{Tc4}$, $^{99m}\text{Tc8}$ - $^{99m}\text{Tc10}$ και $^{99m}\text{Tc13}$ - $^{99m}\text{Tc16}$, παρασκευάστηκαν σύμφωνα με την συνθετική πορεία που περιεγράφηκε στο μεταπτυχιακό δίπλωμα και την βιβλιογραφία.^{125,126,131,132} Η ταυτοποίησή των συμπλόκων πραγματοποιήθηκε με συγκριτική HPLC με τα αντίστοιχα χαρακτηρισμένα σύμπλοκα ρηνίου. Η ανάκτηση της ραδιενέργειας από την στήλη της RP-HPLC για όλα τα σύμπλοκα είναι πάνω από 95%.

11.1. Παρασκευή $fac\text{-}[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, $^{99m}\text{Tc1}$

Σε φιαλίδιο πενικιλίνης φέρονται 4 mg ανθρακικού νατρίου, 20 mg τρυγικό κάλιο-νάτριο και 5.5 mg NaBH_4 . Το φιαλίδιο πωματίζεται, σφραγίζεται με κυάθιο αλουμινίου και στη συνέχεια διαβιβάζεται ρεύμα μονοξειδίου του άνθρακα για 20 λεπτά. Ακολουθεί η προσθήκη 1 mL διαλύματος $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ (10 mCi). Ακολούθως το φιαλίδιο σφραγίζεται, διαβιβάζεται άζωτο (N_2) για 2 min και θερμαίνεται σε υδατόλουτρο στους 85 °C για 30 min. Το φιαλίδιο θερμαίνεται στη συνέχεια για 30 λεπτά στους 85°C. Επαναφορά του φιαλιδίου σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και ρύθμιση του pH στο 7 με την προσθήκη διαλύματος 1M HCl.

$^{99m}\text{Tc1}$: Απόδοση: 97%. RP-HPLC: t_R : 4.8 min.

11.2. Παρασκευή $fac\text{-}[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{H}_2\text{O})]$, $^{99m}\text{Tc2}$, $fac\text{-}[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{H}_2\text{O})]$, $^{99m}\text{Tc3}$ και $fac\text{-}[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{H}_2\text{O})]$, $^{99m}\text{Tc4}$

Σε φιαλίδιο πενικιλίνης φέρονται 500 μL μεθανολικού διαλύματος του αντίστοιχου διδραστικού υποκαταστάτη (POH ($2 \cdot 10^{-5}$ M) ή NOH ($2 \cdot 10^{-3}$ M) ή SS ($2 \cdot 10^{-4}$ M)) και προστίθενται 500 μL του πρόδρομου συμπλόκου $fac\text{-}[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ (5 mCi, pH 7). Ακολούθως το φιαλίδιο σφραγίζεται και θερμαίνεται σε υδατόλουτρο στους 70 °C για 30 λεπτά.

$^{99m}\text{Tc2}$: Απόδοση: 60%. RP-HPLC: t_R : 18.5 min.

$^{99m}\text{Tc3}$: Απόδοση: 95%. RP-HPLC: t_R : 13.3 min.

$^{99m}\text{Tc4}$: Απόδοση: 97%. RP-HPLC: t_R : 15.5 min.

11.3. Παρασκευή fac -[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{py})$], $^{99m}\text{Tc}8$, fac -[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{cisc})$], $^{99m}\text{Tc}9$, fac -[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{PPh}_3)$], $^{99m}\text{Tc}10$, fac -[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{py})$], $^{99m}\text{Tc}11$, fac -[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{cisc})$], $^{99m}\text{Tc}12$, fac -[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{PPh}_3)$], $^{99m}\text{Tc}13$, fac -[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{py})$], $^{99m}\text{Tc}14$, fac -[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{cisc})$], $^{99m}\text{Tc}15$, fac -[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{PPh}_3)$], $^{99m}\text{Tc}16$, fac -[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{pyPBApin})$], $^{99m}\text{Tc}17$, fac -[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{pyPBApin})$], $^{99m}\text{Tc}18$ και fac -[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{pyPBApin})$], $^{99m}\text{Tc}19$

Σε φιαλίδιο πενικιλίνης φέρονται 100 μL μεθανολικού διαλύματος του αντίστοιχου διδραστικού υποκαταστάτη (POH (10^{-4} M) ή NOH (10^{-3} M) ή SS 10^{-3} M) και 500 μL μεθανολικού διαλύματος του αντίστοιχου μονοδραστικού υποκαταστάτη (py ή cisc ή PPh₃ ή pyPBApin ($2 \cdot 10^{-3}$ M)). Στη συνέχεια προστίθενται 400 μL του πρόδρομου συμπλόκου fac -[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3$]⁺, $^{99m}\text{Tc}1$ (5 mCi, pH 7). Ακολούθως το φιαλίδιο σφραγίζεται, διαβιβάζεται N₂ για 2 λεπτά και θερμαίνεται σε υδατόλουτρο στους 70 °C για 30 λεπτά.

$^{99m}\text{Tc}8$: Απόδοση: 92%. RP-HPLC: t_R : 18.8 min.

$^{99m}\text{Tc}9$: Απόδοση: 97%. RP-HPLC: t_R : 20.3 min.

$^{99m}\text{Tc}10$: Απόδοση: 95%. RP-HPLC: t_R : 24.6 min.

$^{99m}\text{Tc}11$: Απόδοση: 92%. RP-HPLC: t_R : 13.8 min.

$^{99m}\text{Tc}12$: Απόδοση: 97%. RP-HPLC: t_R : 14.4 min.

$^{99m}\text{Tc}13$: Απόδοση: 95%. RP-HPLC: t_R : 14.6 min.

$^{99m}\text{Tc}14$: Απόδοση: 18%. RP-HPLC: t_R : 15.5 min.

$^{99m}\text{Tc}15$: Απόδοση: 95%. RP-HPLC: t_R : 16.4 min.

$^{99m}\text{Tc}16$: Απόδοση: 97%. RP-HPLC: t_R : 18.3 min.

$^{99m}\text{Tc}17$: Απόδοση: 92%. RP-HPLC: t_R : 17.0 min.

$^{99m}\text{Tc}18$: Απόδοση: 89%. RP-HPLC: t_R : 14.2 min.

$^{99m}\text{Tc}19$: Απόδοση: 22%. RP-HPLC: t_R : 16.1 min.

11.4. Παρασκευή $fac-[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3\text{CpCOOH}]$, $^{99m}\text{Tc20}$, $fac-[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Cp3PBArin})]$, $^{99m}\text{Tc20}$ και $fac-[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{Cp4PBArin})]$, $^{99m}\text{Tc22}$

Μέθοδος Α (Αντίδραση μονής αντικατάστασης υποκαταστάτη):

Σε φιαλίδιο πενικιλίνης φέρονται 500 μL διαλύματος του αντίστοιχου παραγώγου του φερροκενίου (FeCpCOOH ή FeCp3PBArin ή FeCp4PBArin) $2 \cdot 10^{-3}$ M σε DMF και προστίθενται 100 μL του πρόδρομου συμπλόκου $fac-[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, $^{99m}\text{Tc1}$ (1 mCi, pH 7). Ακολούθως το φιαλίδιο θερμαίνεται σε ελαιόλουτρο στους 110 $^\circ\text{C}$ για 120 λεπτά.

Μέθοδος Β (Αντίδραση διπλής αντικατάστασης υποκαταστατών):

Σε φιαλίδιο πενικιλίνης διαλυτοποιούνται σε 500 μL DMF, 1 mg $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$ και 1 mg του αντίστοιχου παραγώγου του φερροκενίου (FeCpCOOH ή FeCp3PBArin ή FeCp4PBArin). Το φιαλίδιο πωματίζεται, σφραγίζεται και διαβιβάζεται N_2 για 2 min. Στη συνέχεια προστίθενται 100 μL $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (1 mCi). Ακολουθεί θέρμανση του φιαλιδίου σε υδατόλουτρο στους 110 $^\circ\text{C}$ για 60 λεπτά.

$^{99m}\text{Tc20}$: Απόδοση: 78%. RP-HPLC: t_R : 12.4 min.

$^{99m}\text{Tc21}$: Απόδοση: 89%. RP-HPLC: t_R : 16.3 min.

$^{99m}\text{Tc22}$: Απόδοση: 91%. RP-HPLC: t_R : 16.4 min.

12. Μελέτες σταθερότητας

Για τις μελέτες σταθερότητας λαμβάνονται δείγματα σε χρονικά διαστήματα 1, 4, 6 (^{99m}Tc), 24 και 48 (^{186}Re) ώρες, τα οποία αναλύονται με RP-HPLC.

12.1. Μελέτες σταθερότητας πρόδρομων συμπλόκων ^{186}Re και ^{99m}Tc

Τα πρόδρομα σύμπλοκα $^{99m}\text{Tc1}$ και $^{186}\text{Re1}$ μελετήθηκαν ως προς την σταθερότητά τους στο μίγμα της αντίδρασης σε θερμοκρασία δωματίου και σε pH 1, 7 και 11.

12.2. Μελέτες σταθερότητας συμπλόκων ^{186}Re και ^{99m}Tc

Δείγμα από το μίγμα της επισήμανσης του εκάστοτε συμπλόκου ενίεται στην RP-HPLC (500 μCi) και συλλέγεται το αντίστοιχο σύμπλοκο με βάση το χρόνο έκλουσης σε φιαλίδιο που περιέχει 17 μL 0.1 M NaHCO_3 και 25 μL 2% Tween80. Το απομονωμένο διάλυμα ξηραίνεται μέχρι ξηρού με ρεύμα αζώτου και ακολουθεί επαναδιαλυτοποίηση σε διάλυμα PBS (pH 7.4, 10% μεθανόλη). Τα απομονωμένα σύμπλοκα, μελετώνται ως προς τη σταθερότητα τους σε θερμοκρασία δωματίου και παρουσία ανταγωνιστών ιστιδίνης και κυστεΐνης. Το κάθε απομονωμένο σύμπλοκο φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου έως 24 ώρες για το ^{99m}Tc και έως 48 ώρες για το ^{186}Re .

12.2.1. Σταθερότητα παρουσία ανταγωνιστών ιστιδίνης και κυστεΐνης

Παρασκευάζονται διαλύματα ιστιδίνης 10^{-2} M και κυστεΐνης 10^{-2} M σε PBS (pH 7.4). Σε 800 μL διαλύματος PBS, προστίθενται 100 μL από το κάθε διάλυμα ανταγωνιστών και στη συνέχεια γίνεται προσθήκη του εκάστοτε απομονωμένου συμπλόκου από την HPLC (100 μL , 200 μCi). Τα διαλύματα επωάζονται στους 37 °C έως 24 ώρες για το ^{99m}Tc και έως 48 ώρες για το ^{186}Re . Η τελική συγκέντρωση του ανταγωνιστή (ιστιδίνης ή κυστεΐνης) είναι 10^{-3} M.¹³⁴

13. Μελέτες λιποφιλικότητας των συμπλόκων ^{186}Re και $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Δείγμα από το μίγμα της επισήμανσης του εκάστοτε συμπλόκου (500 μCi) ενίεται στην RP-HPLC και συλλέγεται το αντίστοιχο σύμπλοκο με βάση το χρόνο κατακράτησης σε φιαλίδιο που εμπεριέχει 17 μL 0.1 M NaHCO_3 και 25 μL 2% Tween80. Το απομονωμένο διάλυμα ξηραίνεται μέχρι ξηρού με ρεύμα αζώτου και το υποκείμενο επαναδιαλυτοποιείται με διάλυμα PBS (pH 7.4, 10% μεθανόλη). Σε σωλήνα φυγοκέντρου φέρονται 1.5 mL n-οκτανόλης και 1.45 mL διαλύματος PBS. Σε αυτά προστίθενται 50 μL του εκάστοτε απομονωμένου συμπλόκου. Ο σωλήνας της φυγοκέντρου αναδεύεται σε συσκευή vortex για 1 λεπτό και ακολουθεί φυγοκέντρηση στις 5000 στροφές για 10 λεπτά. Μετά τη φυγοκέντρηση, από το σχηματισθέν διαφασικό σύστημα n-οκτανόλης/PBS, φέρονται από 100 μL n-οκτανόλης σε 3 δοκιμαστικούς σωλήνες και 100 μL PBS σε 3 διαφορετικούς δοκιμαστικούς σωλήνες, οι οποίοι μετρούνται σε μετρητή γ -ακτινοβολίας. Ακολουθεί επανάληψη του πειράματος άλλες τρεις φορές, με την διαφορά ότι στο σωλήνα φυγοκέντρου φέρονται 0.5 mL από την φάση της οκτανόλης που προέρχεται από το προηγούμενο πείραμα (περιέχει, δηλαδή, ποσοστό του απομονωμένου συμπλόκου), 1.5 mL PBS και 1 mL n-οκτανόλης. Η λιποφιλικότητα δίνεται από το $\log P$, όπου το P υπολογίζεται από τη σχέση:¹³²

$$P = \frac{\text{Κρούσεις ανά mL κανονικής οκτανόλης}}{\text{Κρούσεις ανά mL υδατικού διαλύματος PBS}}$$

14. Μελέτες βιοκατανομής και απεικόνισης σε πειραματόζωα

14.1. Μελέτες σε υγιείς μύες

Η μελέτη πραγματοποιείται σε χρόνους 1, 4 και 24 ώρες, μετά από ενέσιμη χορήγηση (p.i.). Για κάθε χρόνο χρησιμοποιούνται 4 πειραματόζωα.

Δείγμα από το μίγμα της επισήμανσης των συμπλόκων ενίεται στην RP-HPLC (500 μ Ci) και συλλέγεται το αντίστοιχο σύμπλοκο. Ακολουθεί αραιώση με φυσιολογικό ορό με τελική ραδιενεργό συγκέντρωση 5 μ Ci/100 μ L.

Αρχικά παρασκευάζεται το πρότυπο διάλυμα αναφοράς. Όγκος 1.0 mL του προς χορήγηση διαλύματος συμπλόκου αραιώνεται σε τελικό όγκο 100 mL με φυσιολογικό ορό. Το διάλυμα διανέμεται σε σωλήνες ανά 1.0 mL έτσι, ώστε η ραδιενέργειά τους να αντιστοιχεί στο 10% της θεωρητικά χορηγούμενης στο πειραματόζωο δόσης ακτινοβολίας.

Η χορήγηση του διαλύματος του προς μελέτη συμπλόκου, γίνεται με ένεση στη φλέβα της ουράς κάθε πειραματόζωου (100 μ L, 5 μ Ci). Ταυτόχρονα, σημειώνεται ο χρόνος της ένεσης. Κατόπιν, το πειραματόζωο τοποθετείται σε ειδικό θάλαμο συλλογής των απεκκρινόμενων ούρων. Πριν την πάροδο του καθορισμένου χρονικού διαστήματος για κάθε ζώο, το πειραματόζωο αναισθητοποιείται σε θάλαμο κορεσμένο με ατμούς αιθέρα και με τη συμπλήρωση του καθορισμένου χρόνου, θυσιάζεται με καρδιεκτομή. Λαμβάνονται δείγματα αίματος, τα οποία τοποθετούνται σε προζυγισμένους σωλήνες, ζυγίζεται και καταγράφεται το βάρος του ζώου. Στη συνέχεια, συγκεντρώνονται τα προς μελέτη όργανα και δείγματα ιστών, τα οποία είναι: ο εγκέφαλος, το ήπαρ, η καρδιά, το στομάχι, οι νεφροί, ο σπλήνας, οι πνεύμονες, τα έντερα καθώς και δείγματα από μυ. Τα δείγματα τοποθετούνται σε προζυγισμένα χαρτιά ζυγίσεως, ζυγίζονται και καταγράφονται. Τέλος, τοποθετούνται σε αριθμημένους δοκιμαστικούς σωλήνες. Τα μεγαλύτερα όργανα (ήπαρ, έντερα) μοιράζονται σε περισσότερους σωλήνες ώστε να αποφευχθούν σφάλματα μετρήσεων οφειλόμενα στη γεωμετρία των δειγμάτων. Τα απεκκρινόμενα ούρα του ζώου που έχουν συλλεχθεί καθώς και η ουρά του τοποθετούνται σε αριθμημένους δοκιμαστικούς σωλήνες χωρίς ζύγιση. Στη συνέχεια, τα δείγματα ανά ζώο μαζί με δοκιμαστικούς σωλήνες από το διάλυμα αναφοράς τοποθετούνται σε μετρητή ακτινοβολίας γ πολλαπλών δειγμάτων, όπου μετράται και καταγράφεται ο αριθμός των κρούσεων του κάθε δείγματος.¹³⁵

Υπολογισμοί

Από τις κρούσεις του διαλύματος αναφοράς ανά πειραματόζωο (10% της χορηγούμενης δόσης ακτινοβολίας) αφαιρούνται οι κρούσεις της ουράς και υπολογίζεται η συγκέντρωση της ραδιενέργειας ανά όργανο και ανά γραμμάριο βάρους για κάθε πειραματόζωο.

$$\% \text{ ID/organ} = \frac{100 \times (\text{cpm δείγματος οργάνου})}{(\text{cpm διάλυμα αναφοράς} \times 10 - \text{cpm ουράς})}$$

$$\% \text{ ID/g} = \frac{100 \times (\text{cpm δείγματος οργάνου})}{(\text{cpm διάλυμα αναφοράς} \times 10 - \text{cpm ουράς}) \times (\text{βάρους δείγματος g})}$$

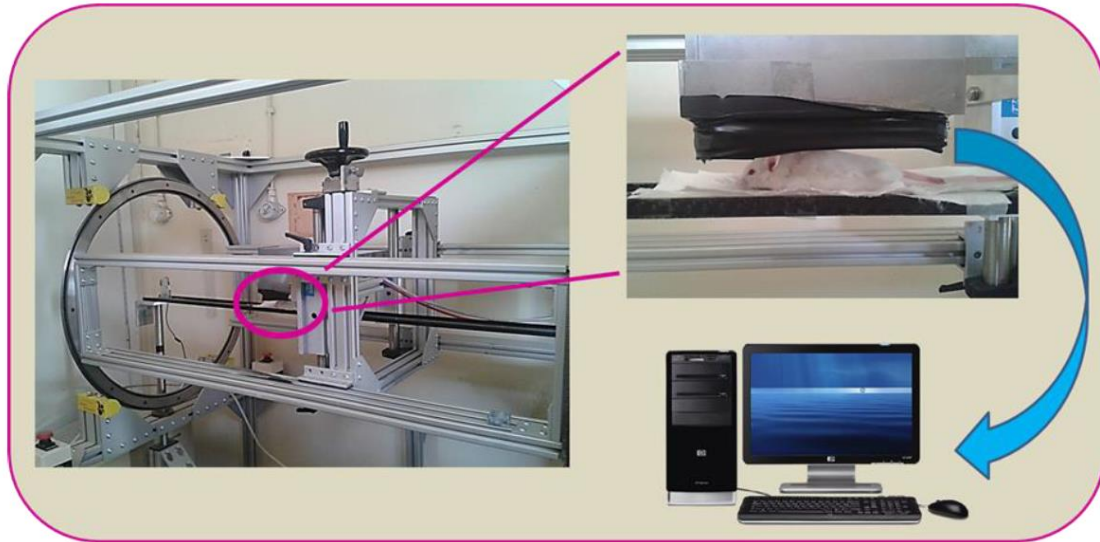
14.2. Μελέτες σε ανοσοκατασταλμένους μύες που φέρουν όγκο

Στα πειραματόζωα ενίεται υποδόρια στο άνω αριστερό άκρο πληθυσμός (~10⁶) καρκινικών κυττάρων B16F10 για την δημιουργία καρκινικού όγκου. Οι μύες σταβλίζονται για διάστημα 7 έως 10 ημερών. Η αύξηση του όγκου ελέγχεται μακροσκοπικά μέχρι αύξησης του όγκου σε διάμετρο 5 mm. Εν συνεχεία, πραγματοποιείται μελέτη βιοκατανομής όμοια με αυτή που πραγματοποιήθηκε στους φυσιολογικούς μύες.

14.3. Απεικόνιση πειραματόζωων με SPECT κάμερα

Δείγμα από την επισήμανση των συμπλόκων (500 μCi) ενίεται στην RP-HPLC και συλλέγεται το αντίστοιχο σύμπλοκο (κύρια κορυφή του χρωματογραφήματος). Ακολουθεί αραίωση με φυσιολογικό ορό με τελική ραδιενεργό συγκέντρωση 100 μCi/100 μL.

Η χορήγηση του διαλύματος των συμπλόκων γίνεται με ένεση στη φλέβα της ουράς του πειραματόζωου (100 μL , 100 μCi). Κατόπιν, το πειραματόζωο αναισθητοποιείται με 200 μL αναισθητικού (ketamine/xylazine) (ενδοπεριτοναϊκά), τοποθετείται στην γ -κάμερα και συλλέγονται δεδομένα.¹³⁵



Εικόνα 14.1. Απεικονιστική διάταξη πειραματικής γ -κάμερας

V. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

15. Παρασκευή και ταυτοποίηση συμπλόκων Re

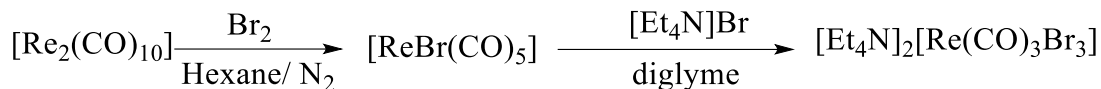
Στην παρούσα εργασία παρασκευάστηκαν μικτά σύμπλοκα γενικού τύπου *fac*-[Re(CO)₃(L¹)(L²)], όπου L¹ οι διδραστικοί υποκαταστάτες (2-υδροξυφαινυλο)διφαινυλοφωσφίνη (POH) ή το κιναλδικό οξύ (NOH) ή το διαιθυλο-διθειοκαρβαμιδικό νάτριο (SS) και L² οι μονοδραστικοί υποκαταστάτες πυριδίνη (py) ή κυκλοεξυλοϊσοκυανίδιο (*cis*c) ή τριφαινυλοφωσφίνη (PPh₃). Οι διδραστικοί υποκαταστάτες αντιδρούν με το ρήνιο και το τεχνητίο μέσω της ανιονικής τους μορφής σχηματίζοντας ουδέτερα σύμπλοκα της μορφής *fac*-[M(CO)₃(L¹)(H₂O)] με τη δημιουργία ενός πενταμελούς ή τετραμελούς χηλικού δακτυλίου όπως περιγράφεται αναλυτικότερα παρακάτω. Οι μονοδραστικοί υποκαταστάτες σταθεροποιούν τον πυρήνα του μετάλλου αντικαθιστώντας το ευκίνητο μόριο νερού. Βασικό πλεονέκτημα των μικτών συμπλόκων στην ανάπτυξη των εξειδικευμένων ραδιοφαρμάκων είναι η δυνατότητα σύνδεσης του φαρμακοφόρου στο διδραστικό ή/και στο μονοδραστικό υποκαταστάτη. Τέλος, παρασκευάστηκαν ουδέτερα σύμπλοκα με χρήση του κυκλοπενταδιενίου ως τριδραστικό υποκαταστάτη. Τα νέα σύμπλοκα ταυτοποιήθηκαν με στοιχειακή ανάλυση και φασματοσκοπικές μεθόδους, ενώ η δομή κάποιων εξ αυτών επιβεβαιώθηκε και με κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ. Όλα τα όχι ραδιενεργά σύμπλοκα του ρηνίου χρησιμοποιήθηκαν ως μόρια αναφοράς για την ταυτοποίηση των ραδιενεργών συμπλόκων ρηνίου-186 και τεχνητίου-99m μέσω συγκριτικής χρωματογραφίας HPLC.

15.1. Παρασκευή των μικτών 2+1 συμπλόκων Re

15.1.1. Παρασκευή του πρόδρομου μορίου [Et₄N]₂[Re(CO)₃Br₃], **Re1**

Στο πρόδρομο μόριο [Et₄N]₂[Re(CO)₃Br₃], **Re1**, τα τρία άτομα βρωμίου είναι ιδιαιτέρως ευκίνητα λόγω της ισχυρής επίδρασης *trans* των καρβονυλίων και αντικαθίστανται εύκολα από κατάλληλο υποκαταστάτη. Η σύνθεση του **Re1** έγινε σε δύο στάδια (Σχήμα 15.1.1). Στο πρώτο στάδιο συντέθηκε με υψηλή απόδοση η ένωση [Re(CO)₅Br] και στη συνέχεια συντέθηκε το **Re1**

ως λευκό στερεό επίσης σε υψηλή απόδοση. Ο χαρακτηρισμός έγινε με φασματοσκοπία υπερύθρου (FT-IR) και τα αποτελέσματα ήταν σύμφωνα με την βιβλιογραφία.⁹⁸

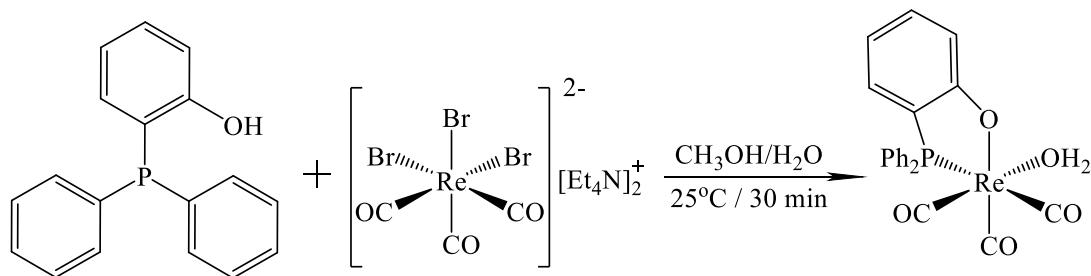


Σχήμα 15.1.1. Αντίδραση παρασκευής $[\text{Et}_4\text{N}]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$, **Re1**

15.1.2. Παρασκευή των ενδιάμεσων συμπλόκων νερού **Re2** – **Re4**

Στη συνέχεια παρασκευάστηκαν ποσοτικά τα ενδιάμεσα σύμπλοκα, *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{H}_2\text{O})]$, **Re2**, *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{H}_2\text{O})]$, **Re3** και $[(\text{CO})_3\text{Re}(\text{SS})_2\text{Re}(\text{CO})_3]$, **Re4**, με ισομοριακή αντίδραση του αντίστοιχου υποκαταστάτη (POH ή NOH ή SS) με το **Re1** (Σχήμα 15.1.2).

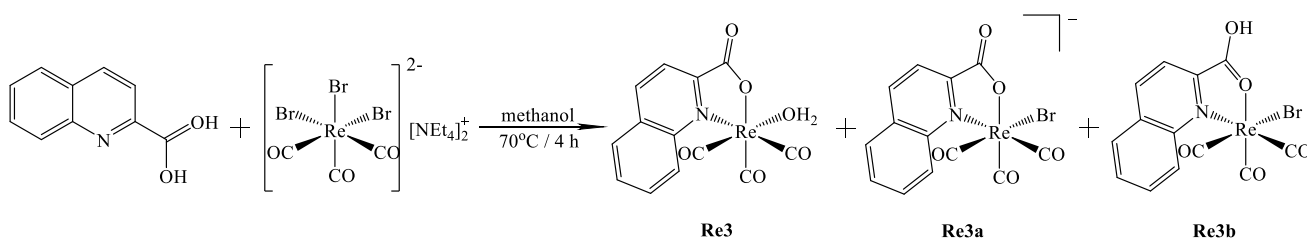
Το σύμπλοκο **Re2** προκύπτει με τη συναρμογή στο μέταλλο του φωσφόρου και του οξυγόνου. Κατά την συναρμογή σχηματίζεται ένας πενταμελής δακτύλιος μέσω αποπρωτονίωσης του οξυγόνου και σχηματίζεται ουδέτερο σύμπλοκο. Ο POH υποκαταστάτης και γενικότερα το σύστημα ατόμων PO (όπου P: φωσφόρος φωσφίνης και O: οξυγόνο υδροξυλίου) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στην οξειδωτική βαθμίδα (I) του ρηνίου και του τεχνητίου από την ομάδα του εργαστηρίου μας.



Σχήμα 15.1.2. Αντίδραση παρασκευής *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{H}_2\text{O})]$, **Re3**

Το σύμπλοκο **Re3** λαμβάνεται σε απόδοση 78% με τη συναρμογή στο μέταλλο του πυριδινικού αζώτου και του οξυγόνου του καρβοξυλικού οξέος που διαθέτει το κιναλδικό οξύ

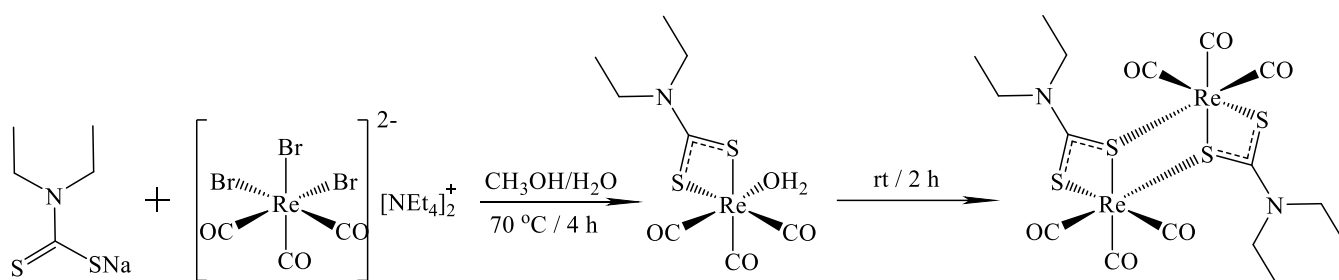
σχηματίζοντας ένα πενταμελή χηλικό δακτύλιο (Σχήμα 15.1.3). Το σύμπλοκο είναι ουδέτερο γιατί αποπρωτονιώνεται το καρβοξύλιο του κιναλδικού οξέος. Το μόριο νερού που φέρει το σύμπλοκο **Re3** στην έκτη θέση είναι ευκίνητο και μπορεί εύκολα να αντικατασταθεί από διάφορους μονοδραστικούς υποκαταστάτες. Σε ποσοστό περίπου 4% απομονώθηκε μίγμα δύο άλλων συμπλόκων του **Re3a** και του **Re3b**. Στην περίπτωση του **Re3a** στην έκτη θέση υπάρχει ένα μόριο βρωμίου αντί για νερό με αποτέλεσμα το σύμπλοκο να είναι ανιονικό. Ενώ στην περίπτωση του συμπλόκου **Re3b**, το κιναλδικό οξύ έχει συμπλεχθεί μέσω του καρβονυλικού οξυγόνου και στην έκτη θέση υπάρχει ένα άτομο βρωμίου με αποτέλεσμα το σύμπλοκο να είναι ουδέτερο (Σχήμα 15.1.3). Παρουσία μονοδραστικού υποκαταστάτη και τα τρία σύμπλοκα αντιδρούν με τον ίδιο τρόπο και δίνουν ένα μόνο τελικό μικό 2+1 σύμπλοκο της γενικής δομής *fac*-[Re(CO)₃(NO)(L²)]. Τα σύμπλοκα **Re3**, **Re3a**, και **Re3b** χαρακτηρίστηκαν με στοιχειακή ανάλυση, IR, NMR και η δομή τους επιβεβαιώθηκε με κρυσταλλογραφία ακτίνων-X. Σύμπλοκα τέτοιου τύπου εμφανίζονται για πρώτη φορά στην βιβλιογραφία.



Σχήμα 15.1.3. Αντίδραση παρασκευής **Re3**, **Re3a**, και **Re3b**

Για τον σχηματισμό του συμπλόκου **Re4** αντέδρασε το **Re1** με ισομοριακή ποσότητα του διδραστικού **SS** υποκαταστάτη σε διάλυμα μίγματος μεθανόλης/νερού. Η HPLC ανάλυση του μίγματος της αντίδρασης έδειξε τον σχηματισμό ενός νέου προϊόντος με χρόνο κατακράτησης 15.2 min. Στο τέλος της αντίδρασης απομονώθηκε δυσδιάλυτο σε όλους τους κοινούς διαλύτες κρυσταλλικό προϊόν σε απόδοση 45%. Το IR φάσμα του έδειξε την ύπαρξη των αναμενόμενων κορυφών των καρβονυλίων συνεπώς πρόκειται για σύμπλοκο που έχει τον τρικαρβόνυλο πυρήνα του ρηνίου. Η στοιχειακή ανάλυση συμφωνεί με διπυρηνικό σύμπλοκο του τρικαρβόνυλο ρηνίου το οποίο έχει δύο διδραστικούς υποκαταστάτες, [(CO)₃Re(SS)₂Re(CO)₃]. Η κρυσταλλογραφία ακτίνων-X επιβεβαίωσε ότι πρόκειται για διπυρηνικό σύμπλοκο με δομή που παρουσιάζεται στο σχήμα 15.1.4. Εκτιμάται ότι το σύμπλοκο *fac*-[Re(CO)₃(SS)(H₂O)], **Re4** υπάρχει αρχικά στο

διάλυμα και το διπυρηνικό σύμπλοκο προκύπτει μετά την απομάκρυνση των δύο ευκινήτων μορίων του νερού. Στην βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές σε επίπεδο τεχνητίου-99m για σύμπλοκα του νερού με διδραστικό υποκαταστάτη διθειοκαρβαμιδικά παράγωγα που φέρουν κάποια φαρμακοφόρα ομάδα. Ωστόσο, οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι πρόκειται για το σύμπλοκο που έχει στην έκτη θέση το μόριο του νερού χωρίς να έχουν πλήρως χαρακτηρίσει το αντίστοιχο σύμπλοκο σε επίπεδο φυσικού ρηνίου. Παρόμοια διπυρηνικά τρικαρβονυλο σύμπλοκα του ρηνίου έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία με διδραστικούς υποκαταστάτες όπως η 2-μερκαπτοπυριδίνη και η 8-υδροξυκινολίνη που φέρουν NS και NO συστήματα ατόμων δοτών.^{137,138}



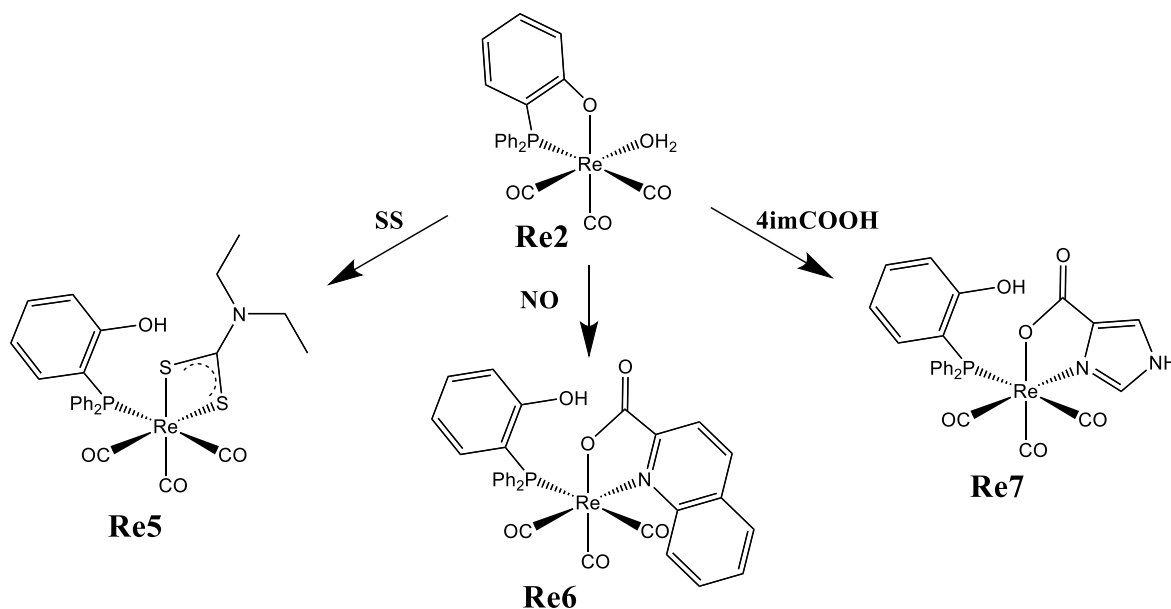
Σχήμα 15.1.4. Αντίδραση παρασκευής *fac*-[Re(CO)₃(SS)(H₂O)], **Re4**

15.1.3. Παρασκευή των μικτών 2+1 συμπλόκων **Re5** - **Re7**

Το σύμπλοκο του νερού **Re2** αντέδρασε με τους διδραστικούς υποκαταστάτες κιναλδικό οξύ (NOH) ή ιμιδαζολο-4-καρβοξυλικό οξύ (4imCOOH) ή διαιθυλο-διθειοκαρβαμιδικό νάτριο (SS). Ο SS υποκαταστάτης αντικατέστησε το νερό στην έκτη θέση καθώς και το οξυγόνο του PO και οδήγησε στον σχηματισμό του συμπλόκου **Re5**, με το SS να σχηματίζει τετραμελή χηλικό δακτύλιο. Το NO και το 4imCOOH έδρασαν όπως το SS και συγκεκριμένα το υδροξύλιο του καρβοξυλικού οξέος αντικατέστησε το οξυγόνο του PO υποκαταστάτη σχηματίζοντας τα νέα ουδέτερα σύμπλοκα **Re6** και **Re7**. Στα σύμπλοκα αυτά, το NOH και το 4imCOOH δρουν ως διδραστικοί μονοανιονικοί υποκαταστάτες σχηματίζοντας έναν πενταμελή χηλικό δακτύλιο με το POH να παραμένει συζευγμένο μέσω του φωσφόρου ως μονοδραστικός υποκαταστάτης. Ακολούθως, έγινε ανάλογη προσθήκη των διδραστικών υποκαταστατών POH και SS ή NOH αντίστοιχα, στα σύμπλοκα **Re3** και **Re4**, χωρίς ωστόσο να παρατηρηθούν αντικαταστάσεις των

αντίστοιχων διδραστικών υποκαταστατών, γεγονός που αποδεικνύει την καλύτερη δοτική ικανότητα του οξυγόνου του οξέος ως προς του υδροξυλίου στο ρήνιο (Σχήμα 15.1.6).

Τέλος, παρόμοιες αντιδράσεις δοκιμάστηκαν και με προσθήκη των διδραστικών υποκαταστατών POH ή NOH ή SS σε όλα τα τελικά μικτά 2+1 σύμπλοκα που περιγράφονται παρακάτω, ωστόσο καμία αντικατάσταση υποκαταστατών δεν παρατηρήθηκε, γεγονός που αποδεικνύει την υψηλή σταθερότητα που εμφανίζουν τα τελικά μικτά 2+1 σύμπλοκα σε σχέση με τα ενδιάμεσα σύμπλοκα του νερού.



Σχήμα 15.1.6. Αντίδραση παρασκευής συμπλόκων **Re5 - Re7**

15.1.4. Παρασκευή των μικτών 2+1 συμπλόκων **Re8 - Re16**

Τα σύμπλοκα **Re2** και **Re3** χρησιμοποιούνται ως πρόδρομα μόρια λόγω του ευκίνητου νερού που υπάρχει στην έκτη θέση και το οποίο εύκολα αντικαθίσταται από μονοδραστικούς υποκαταστάτες όπως η πυριδίνη (py) ή το κυκλοεξυλοϊσοκυανίδιο (cisc) ή η τριφαινυλοφωσφίνη (PPh₃). Έτσι, παρασκευάστηκαν τα αντίστοιχα μικτά 2+1 σύμπλοκα **Re8 - Re13** σε υψηλή απόδοση (Σχήμα 15.1.7 και 15.1.8). Τα σύμπλοκα αυτά παρασκευάστηκαν επίσης μέσω ενός σταδίου αντίδρασης (one-pot synthesis), όπου ο διδραστικός και ο μονοδραστικός υποκαταστάτης προστίθενται ταυτόχρονα στο πρόδρομο σύμπλοκο του ρηνίου **Re1** (15.1.9). Οι υποκαταστάτες

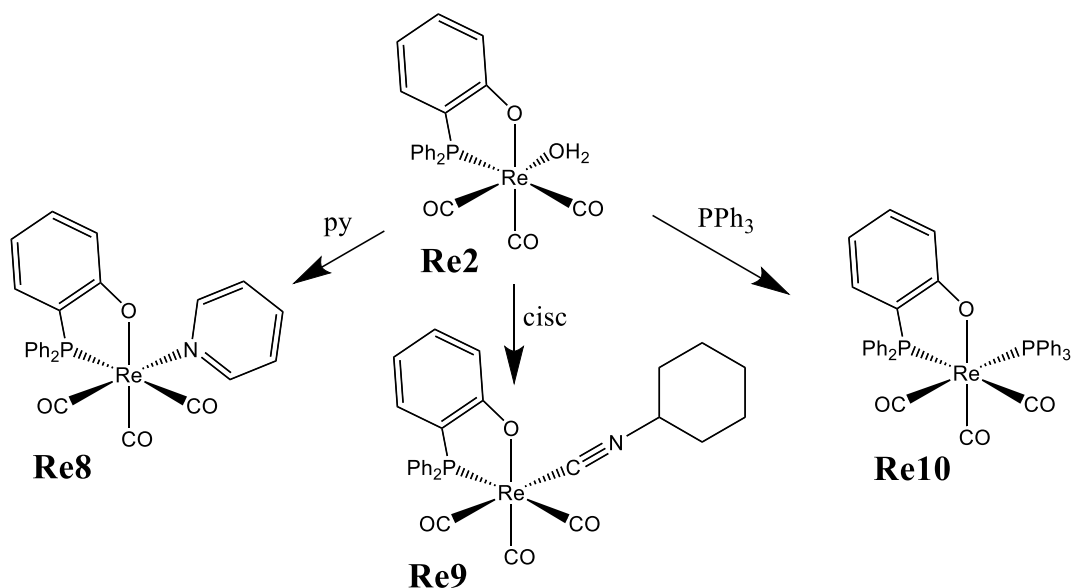
αντικαθιστούν τα τρία ευκίνητα μόρια βρωμίου και συμπλέκονται με το ρήνιο σε παρόμοια απόδοση. Τα σύμπλοκα **Re14** - **Re16** παρασκευάζονται μόνο με την δεύτερη μέθοδο καθώς το ενδιάμεσο σύμπλοκο **Re4** είναι δυσδιάλυτο. Τα σύμπλοκα **Re8** - **Re13** και **Re16** είναι γνωστά και ταυτοποιούνται με βάση το χρόνο έκλουσης στην HPLC και το IR^{125,126} ενώ τα σύμπλοκα **Re14** και **Re15** παρασκευάζονται πρώτη φορά και χαρακτηρίζονται με στοιχειακή ανάλυση, με κλασικές φασματοσκοπικές μεθόδους (IR, NMR) και κάποια εξ' αυτών με κρυσταλλογραφία ακτίνων-X.

Η πυριδίνη (py) μέσω του αρωματικού αζώτου (sp^2 ηλεκτρόνια) και σε συνδυασμό με το μικρό του μέγεθος, καθίσταται κατάλληλος για συναρμογή με το μεταλλικό πυρήνα.

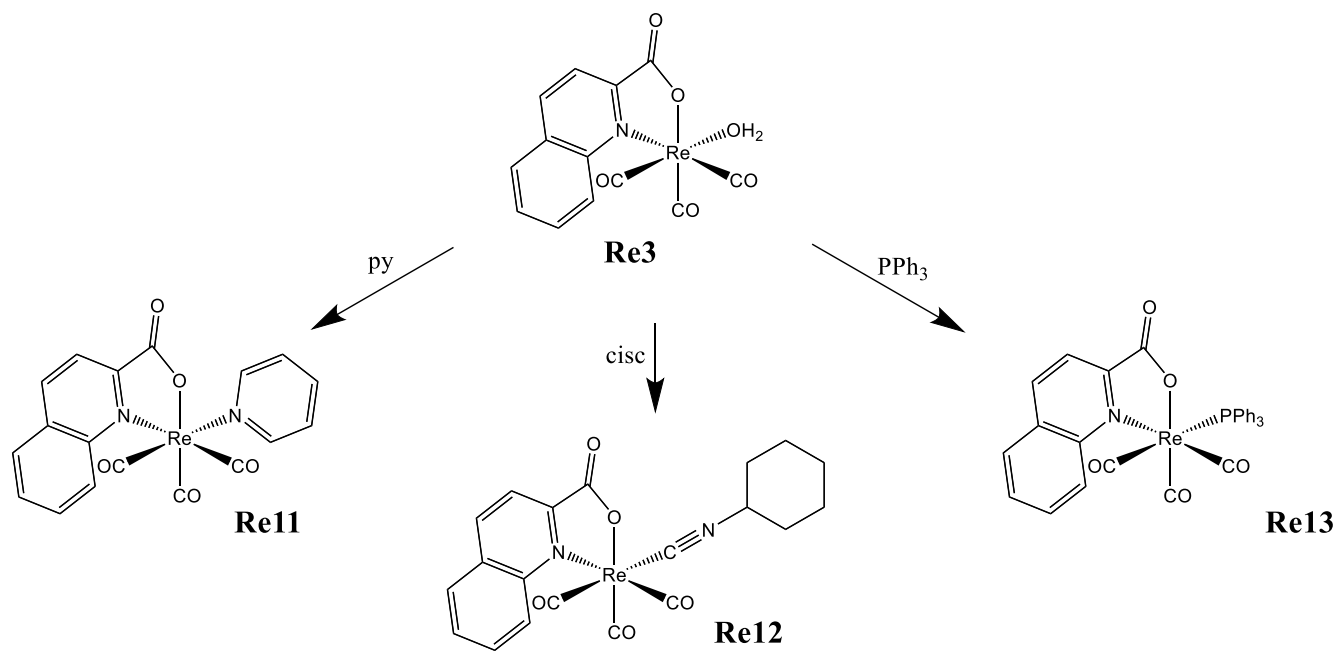
Το κυκλοεξυλοϊσοκυανίδιο (cisc) ανήκει στην κατηγορία των ισοκυανιδίων και χαρακτηρίζεται ως πολύ καλός μονοδραστικός υποκαταστάτης, δεδομένου ότι είναι καλός π-δέκτης ηλεκτρονίων (π-acceptor) και εμφανίζει ισχυρά το φαινόμενο της π-οπισθοσύνδεσης.

Η τριφαινυλοφωσφίνη PPh_3 μέσω του φωσφόρου, δρα ως μονοδραστικός, καθώς ο φώσφορος αποτελεί ιδιαίτερα καλό άτομο-δότης ηλεκτρονίων, για μέταλλα στις χαμηλές οξειδωτικές βαθμίδες.

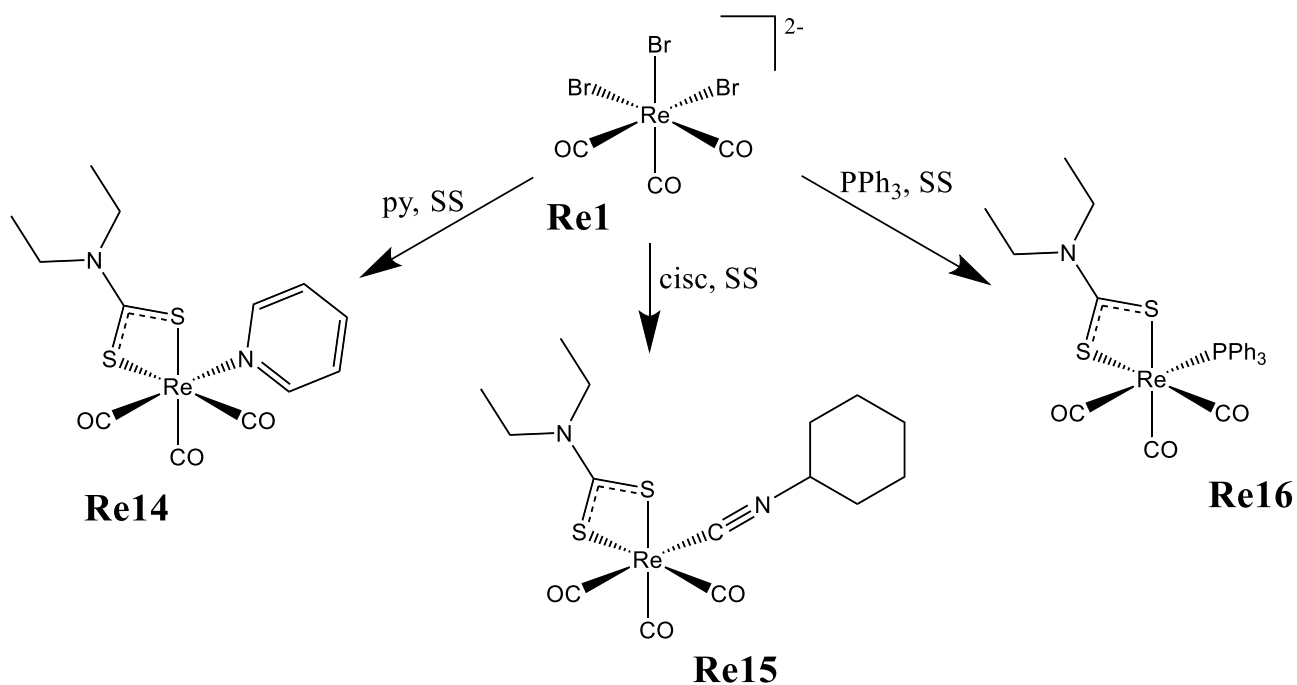
Σε όλους τους υποκαταστάτες, με κατάλληλη διαδικασία τροποποίησης μπορεί εύκολα να ενσωματωθεί τμήμα φαρμακοφόρου για ανάπτυξη νέων εξειδικευμένων ραδιοφαρμάκων.



Σχήμα 15.1.7. Παρασκευή των συμπλόκων **Re8** - **Re10** με χρήση του ενδιάμεσου συμπλόκου νερού **Re2**



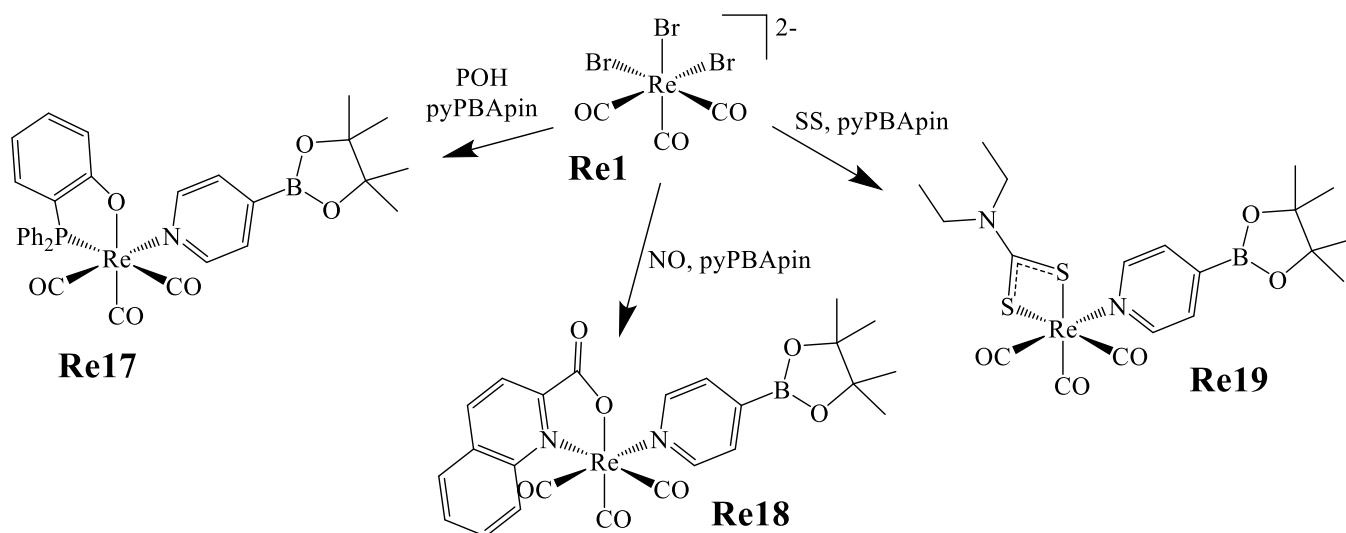
Σχήμα 15.1.8. Παρασκευή των συμπλόκων **Re11** - **Re13** με χρήση του ενδιάμεσου συμπλόκου νερού **Re3**



Σχήμα 15.1.9. Παρασκευή των συμπλόκων **Re14** - **Re16** με αντίδραση ενός σταδίου

15.1.5. Παρασκευή των μικτών 2+1 συμπλόκων βορονικού, **Re17** – **Re19**

Τα σύμπλοκα **Re17** - **Re19** παρασκευάζονται σε ενός σταδίου αντιδράσεις (one-pot reaction), στο οποίο η πρόδρομη ένωση $[\text{Et}_4\text{N}]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$, **Re1** αντιδρά ισομοριακά με το διδραστικό υποκαταστάτη (POH, NOH, SS) και με τον μονοδραστικό υποκαταστάτη 4-πυριδινοβορονικό εστέρα πινακόλης (15.1.10). Τα σύμπλοκα παρασκευάζονται για πρώτη φορά και χαρακτηρίζονται με στοιχειακή ανάλυση και με κλασικές φασματοσκοπικές μεθόδους (IR, NMR).



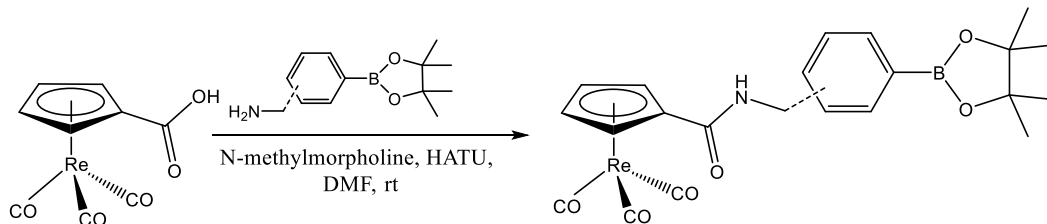
Σχήμα 15.1.10. Παρασκευή των συμπλόκων **Re17** - **Re19**

15.2. Παρασκευή των συμπλόκων **Re20** – **Re22**

Για την παρασκευή των κυκλοπενταδιενο-συμπλόκων, αρχικά, παρασκευάστηκε το ενδιάμεσο σύμπλοκο **Re20**, σύμφωνα με την βιβλιογραφία. Συνοπτικά, πραγματοποιείται αντίδραση του $\text{Re}_2(\text{CO})_{10}$ με δικυκλοπενταδιενο-δικαρβοξυλικό οξύ σε διάλυμα μεσιτυλενίου. Το τελικό προϊόν παραλαμβάνεται ύστερα από καθαρισμό με χρωματογραφία στήλης και χαρακτηρίζεται με στοιχειακή ανάλυση και με κλασικές φασματοσκοπικές μεθόδους (IR, NMR).

Στη συνέχεια το σύμπλοκο **Re20** διαλυτοποιείται σε DMF και γίνεται προσθήκη N-μεθυλομορφολίνης και του ενεργοποιητή HATU. Το διάλυμα αφήνεται για 30 λεπτά και στη συνέχεια γίνεται προσθήκη 3- ή 4-αμινοφαινυλοβορονικού εστέρα πινακόλης και η αντίδραση

αφήνεται για 18 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (Σχήμα 15.2.1). Το τελικό προϊόν απομονώνεται ύστερα από χρωματογραφία στήλης και χαρακτηρίζεται με στοιχειακή ανάλυση και με κλασικές φασματοσκοπικές μεθόδους (IR, NMR).



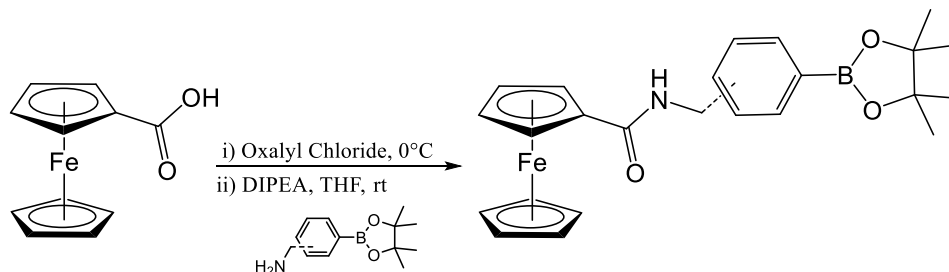
Re20

Σχήμα 15.2.1. Παρασκευή των συμπλόκων *fac*-[Re(CO)₃(Cp3PBApin)], **Re21** και *fac*-[Re(CO)₃(Cp4PBApin)], **Re22**

Για την παρασκευή των αντίστοιχων συμπλόκων ¹⁸⁶Re**21**, ¹⁸⁶Re**22**, ^{99m}Tc**21** και ^{99m}Tc**22**, απαιτείται η σύνθεση των παραγώγων φερροκενίου που θα χρησιμοποιηθούν για την επισήμανση. Η παρασκευή των συμπλόκων τόσο του ¹⁸⁶Re όσο και του ^{99m}Tc ακολουθούν διαφορετική συνθετική πορεία σε σχέση με τα αντίστοιχα μη ραδιενεργά σύμπλοκα ρηνίου.

Η παρασκευή των υποκαταστατών πραγματοποιήθηκε ύστερα από αντίδραση του καρβοξυφερροκενίου με οξαλυλοχλωρίδιο και στη συνέχεια προσθήκη των πρωτοταγών αμινών 3- ή 4-Αμινοφαινυλβορονικό εστέρα της πινακόλης σε άνυδρες συνθήκες. Τα τελικά προϊόντα απομονώθηκαν με χρωματογραφία στήλης silica gel και χαρακτηρίστηκαν με στοιχειακή ανάλυση και με κλασικές φασματοσκοπικές μεθόδους (IR, NMR).

Θεωρητικά, τα σύμπλοκα με φυσικό ρήνιο μπορούν να παρασκευαστούν εξίσου με την χρήση των παραγώγων φερροκενίου αλλά απαιτούνται οβίδες υψηλής πίεσης.



Σχήμα 15.2.2. Παρασκευή των παραγώγων φερροκενίου Cp3PBApin και Cp4PBApin

15.3. Ταυτοποίηση των συμπλόκων Re

Όλες οι αντιδράσεις παρασκευής των υποκαταστατών και των συμπλόκων ελέγχθηκαν με TLC και HPLC. Η ανάλυση των διαλυμάτων της αντίδρασης παρασκευής των συμπλόκων με RP-HPLC έδειξε, σε κάθε περίπτωση, τον σχηματισμό μιας νέας κορυφής. Οι χρόνοι κατακράτησης (t_R) φαίνονται στο Πίνακα 15.3.1.

Πίνακα 15.3.1. Χρόνοι κατακράτησης συμπλόκων **Re1** έως **Re22**

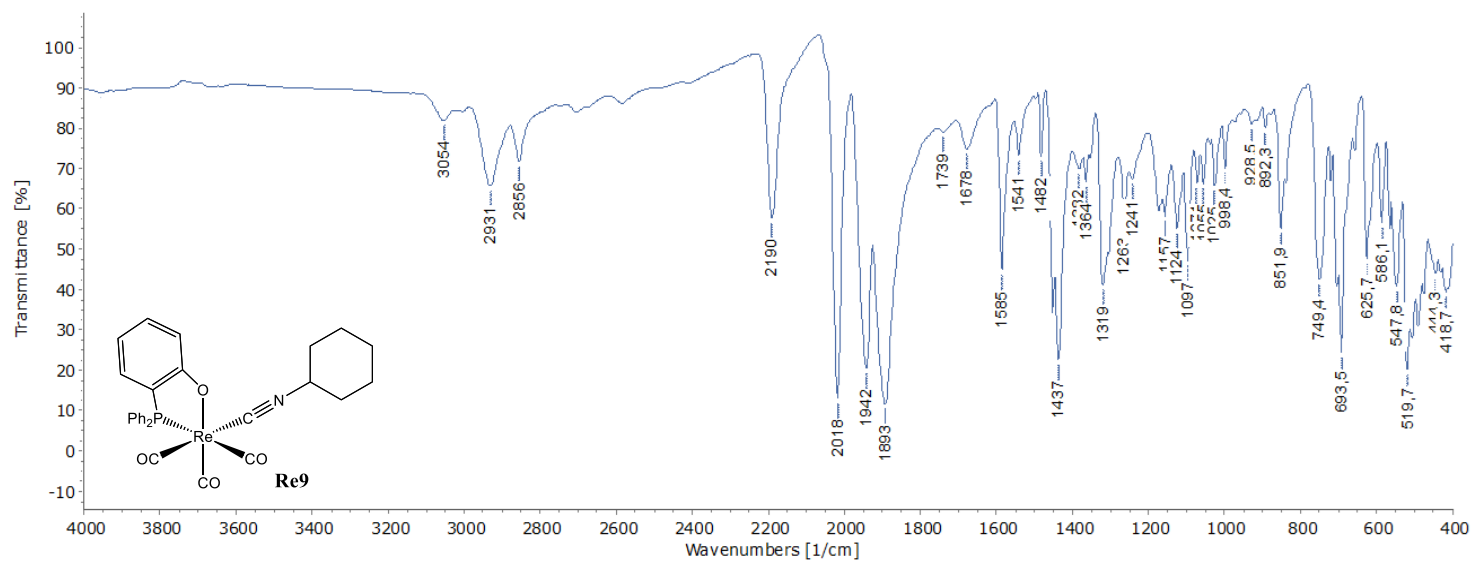
Σύμπλοκο	t_R (min)	Απόδοση %
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃] ⁺ , Re1	4.4	78
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (PO)(H ₂ O)], Re2	18.1	97
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (NO)(H ₂ O)], Re3	13.1	78
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (SS)(H ₂ O)], Re4	15.2	93
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (NO)(POH)], Re5	15.6	92
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (4imCOO)(POH)], Re6	14.2	95
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (SS)(POH)], Re7	14.5	95
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (PO)(py)], Re8	18.5	92
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (PO)(cisc)], Re9	20.0	97
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (PO)(PPh ₃)], Re10	24.2	95
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (NO)(py)], Re11	13.5	88
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (NO)(cisc)], Re12	14.1	90
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (NO)(PPh ₃)], Re13	14.3	93
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (SS)(py)], Re14	15.4	87
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (SS)(cisc)], Re15	16.0	92
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (SS)(PPh ₃)], Re16	18.1	90
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (PO)(pyPBApin)], Re17	16.8	92
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (NO)(pyPBApin)], Re18	13.8	90
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (SS)(pyPBApin)], Re19	15.9	88
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ CpCOOH], Re20	12.0	61
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (Cp3PBApin)], Re21	16.0	62
<i>fac</i> -[Re(CO) ₃ (Cp4PBApin)], Re22	16.2	65

Κατά τη στοιχειακή ανάλυση όλων των υποκαταστατών και όλων των συμπλόκων τα ποσοστά του άνθρακα, του υδρογόνου (FeCp3PBApin, FeCp4PBApin και **Re2** - **Re22**) και του

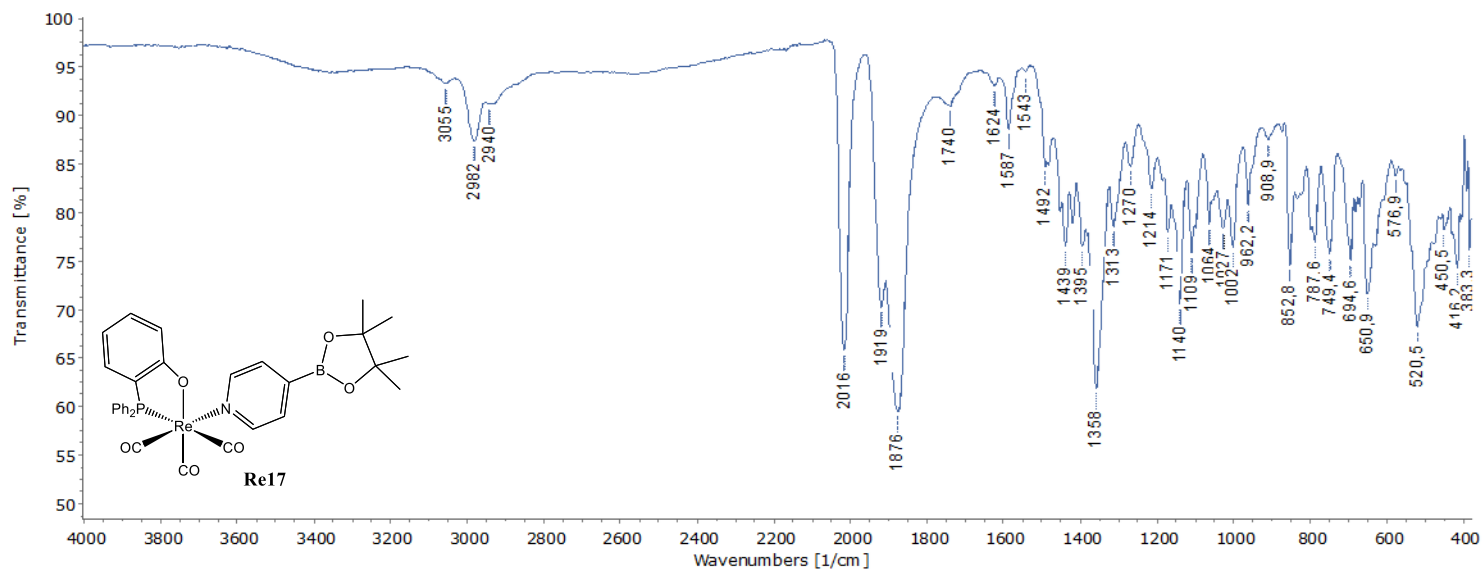
αζώτου (ενώσεις που έχουν άζωτο: FeCr3PBArin, FeCr4PBArin, **Re3 - Re9, Re11 - Re19, Re21** και **Re22**) βρίσκονταν σε συμφωνία με τις υπολογισθείσες τιμές.

Η φασματοσκοπία υπερύθρου όλων των συμπλόκων παρουσιάζει τις χαρακτηριστικές κορυφές στην περιοχή 2025 έως 1850 cm^{-1} , οι οποίες αποδίδονται στους δεσμούς άνθρακα-οξυγόνου των τριών *fac* καρβονυλίων του ρηνίου. Οι κορυφές αυτές, βρίσκονται σε συμφωνία με τις απορροφήσεις που εμφανίζονται σε ανάλογα σύμπλοκα του ρηνίου που φέρουν τον πυρήνα *fac*-[Re(CO)₃]⁺.¹²⁶ Οι κορυφές στα 740 και 690 cm^{-1} των συμπλόκων **Re2, Re5 - Re10, Re13, Re16** και **Re17** αποδίδονται στους μονοϋποκατεστημένους βενζολικούς δακτυλίους του POH, και της PPh₃ αντίστοιχα.^{125,126} Επίσης, χαρακτηριστικές κορυφές των συμπλόκων **Re3, Re5, Re6, Re11 - Re13, Re18** και **Re20 - Re22** βρίσκονται στην περιοχή 1673 - 1627 cm^{-1} , οι οποίες αποδίδονται στους δεσμούς C=O του συναρμοσμένου και μη, καρβοξυλικού οξέος.¹³⁷ Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το σύμπλοκο **Re3b** το οποίο εμφανίζει κορυφή στα 1592 cm^{-1} , η οποία αποδίδεται στο δεσμό του C=O που έχει συναρμοστεί στο ρήνιο από το οξυγόνο του καρβονυλίου.^{139,140} Τέλος, οι κορυφές στην περιοχή 2200 με 2100 cm^{-1} που εμφανίζονται στα φάσματα των συμπλόκων **Re9, Re12** και **Re15** αποδίδονται στο τριπλό δεσμό άνθρακα αζώτου των ισοκυανιδίων. Ενδεικτικά παρουσιάζονται τα φάσματα IR για κάθε μια από τις παραπάνω περιπτώσεις (Εικόνα 15.3.1 έως 15.3.4).

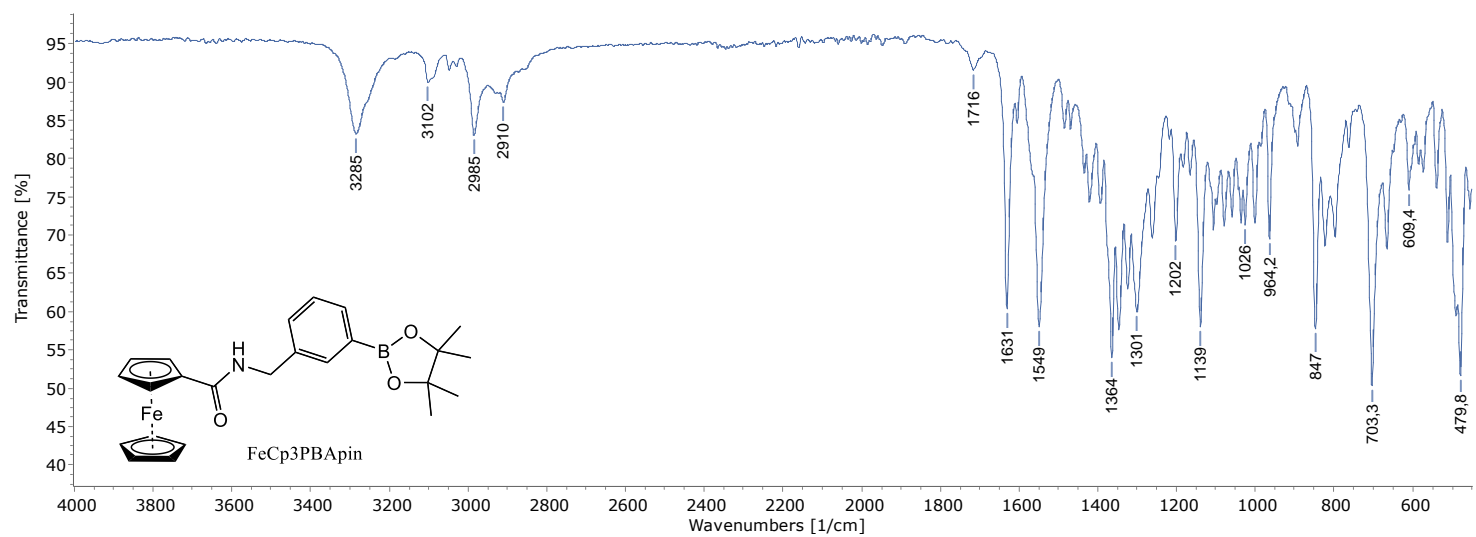
Η ταυτοποίηση των δομών των υποκαταστατών FeCr3PBArin και FeCr4PBArin καθώς και των συμπλόκων **Re5 - Re7, Re14, Re15** και **Re17 - Re22** πραγματοποιήθηκε και με φασματοσκοπία NMR καθώς η σύνθεσή τους πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά. Οι τιμές που ελήφθησαν με ¹H NMR βρίσκονται σε συμφωνία με την αναμενόμενη δομή. Στην Εικόνα 15.3.5. παρουσιάζεται ενδεικτικά ένα φάσμα ¹H NMR του συμπλόκου **Re5**. Στο φάσμα εμφανίζονται χαρακτηριστικά οι κορυφές στην αρωματική περιοχή, καθώς επίσης και η κορυφή στα 12.1 ppm που αναλογεί στο NH του ιμιδαζολίου.



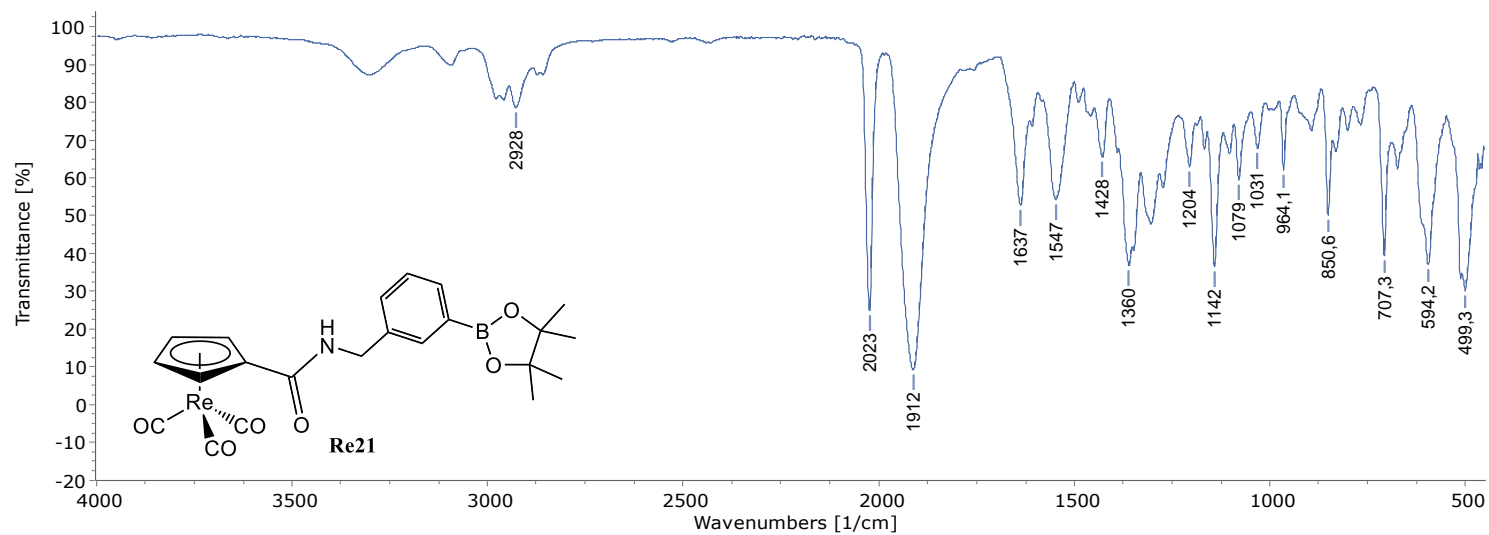
Εικόνα 15.3.1. IR *fac*-[Re(CO)₃(PO)(cisc)], **Re9**



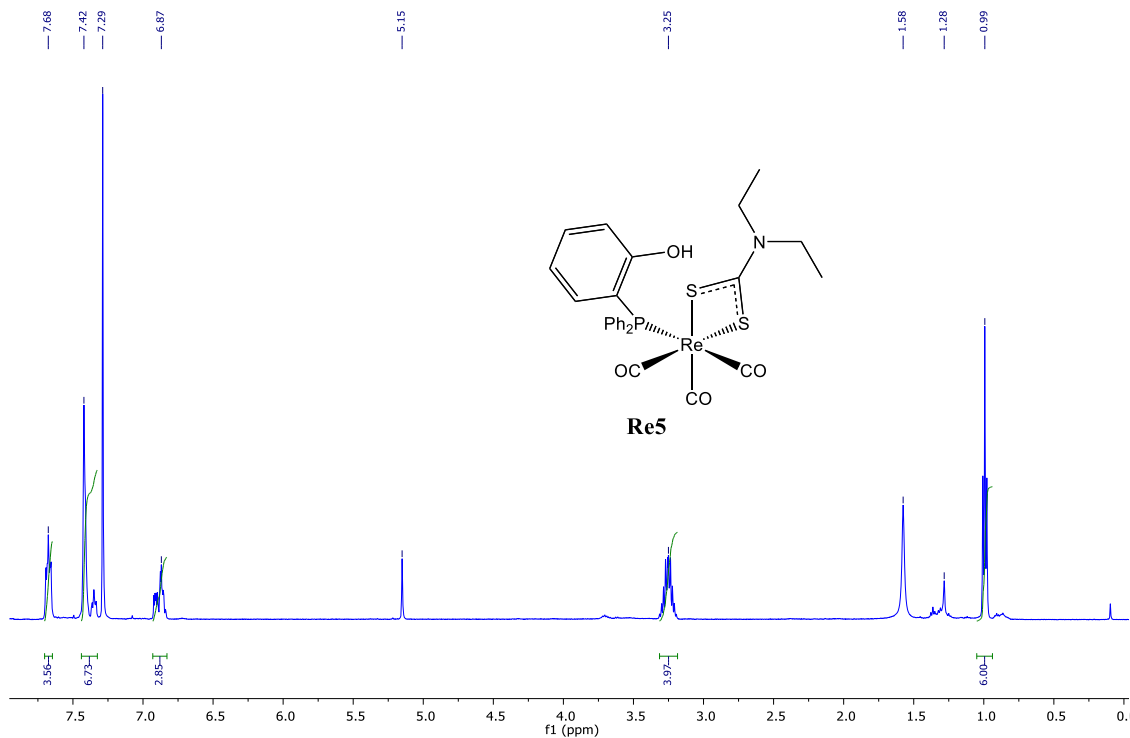
Εικόνα 15.3.2. IR *fac*-[Re(CO)₃(PO)(pyPBApin)], **Re17**



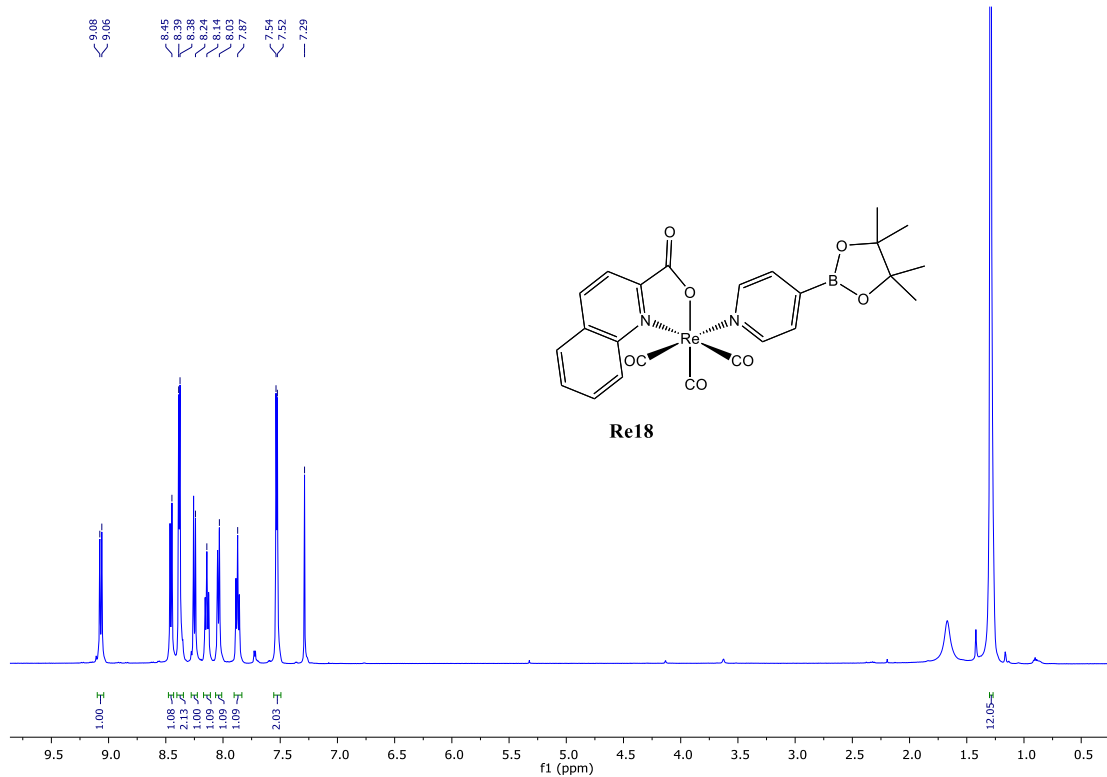
Εικόνα 15.3.3. IR FeCp3PBApin



Εικόνα 15.3.4. IR *fac*-[Re(CO)₃(Cp3PBApin)], Re21

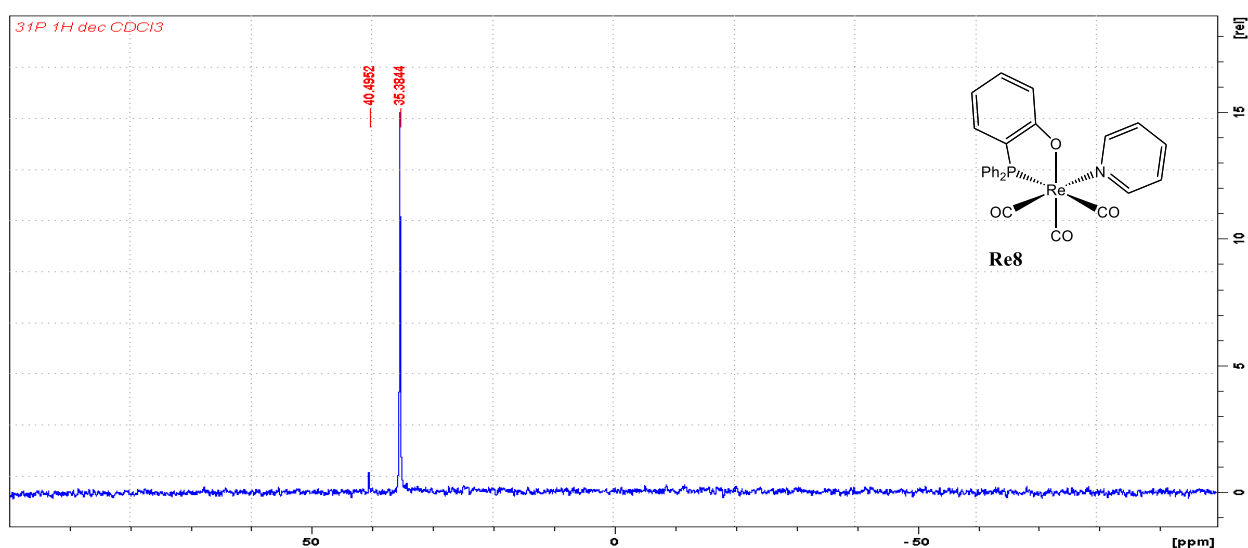


Εικόνα 15.3.5. Φάσμα ¹H NMR του συμπλόκου **Re5** σε CDCl₃



Εικόνα 15.3.5. Φάσμα ¹H NMR του συμπλόκου **Re18** σε CDCl₃

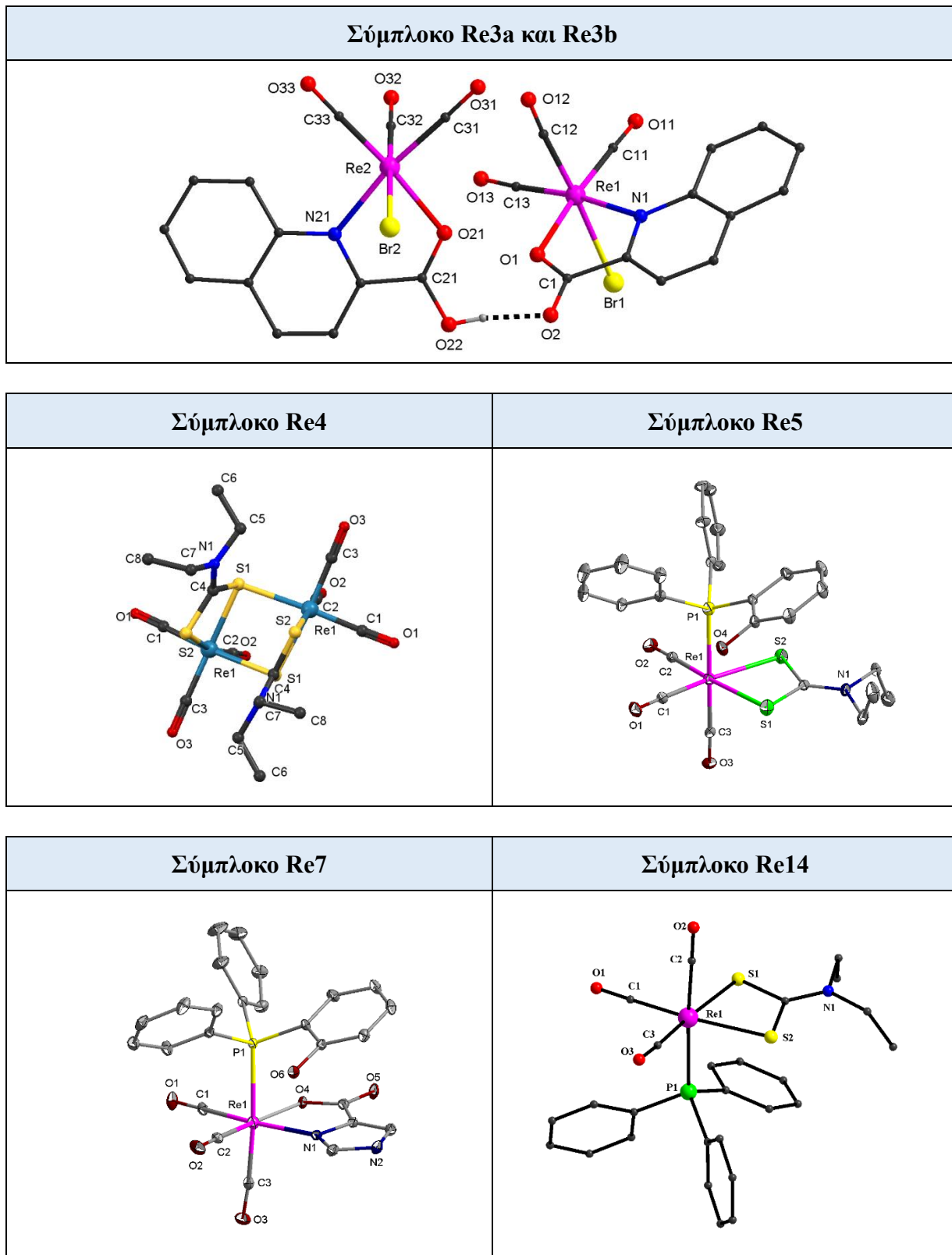
Στα φάσματα ^{31}P NMR των συμπλόκων **Re2**, **Re8** – **Re10**, και **Re17** υπάρχει μια κορυφή στην περιοχή 26-36 ppm που αναλογεί σε σήμα του PO χηλικού, υποδεικνύοντας την παρουσία ενός μοναδικού συμπλόκου. Στο φάσμα του συμπλόκου **Re7** υπάρχει και δεύτερη κορυφή στα 11 ppm χαρακτηριστική για σύζευξη του φωσφόρου του PPh_3 ως μονοδραστικού υποκαταστάτη. Παρόμοια κορυφή εμφανίζουν και τα σύμπλοκα **Re5**, **Re6**, **Re10**, **Re13** και **Re16** που φέρουν τον μονοδραστικό υποκαταστάτη PPh_3 . Στην Εικόνα 15.3.6. παρουσιάζεται ενδεικτικά ένα φάσμα ^{31}P NMR του συμπλόκου **Re8**. Στο φάσμα εμφανίζεται μοναδική κορυφή με απορρόφηση στα 36 ppm.



Εικόνα 15.3.6. Φάσμα ^{31}P NMR του συμπλόκου *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{py})]$, **Re8** σε CDCl_3

Η μοριακή δομή των συμπλόκων **Re3**, **Re5**, **Re7** και **Re11** επιβεβαιώθηκε με κρυσταλλογραφία ακτίνων X. Στα διαγράμματα ORTEP στον Πίνακα 15.3.2 εμφανίζονται οι σφαίρες σύνταξης του Re οι οποίες αποτελούνται από τα άτομα δότες του διδραστικού υποκαταστάτη, τα άτομα άνθρακα των τριών καρβονυλίων και το άτομο δότη του μονοδραστικού υποκαταστάτη. Η γεωμετρία σύνταξης όλων των συμπλόκων Re είναι παραμορφωμένη οκταεδρική.

Πίνακας 15.3.2. Διάγραμμα ORTEP και σχήμα αρίθμησης των συμπλόκων **Re3**, **Re5**, **Re7** και **Re11**

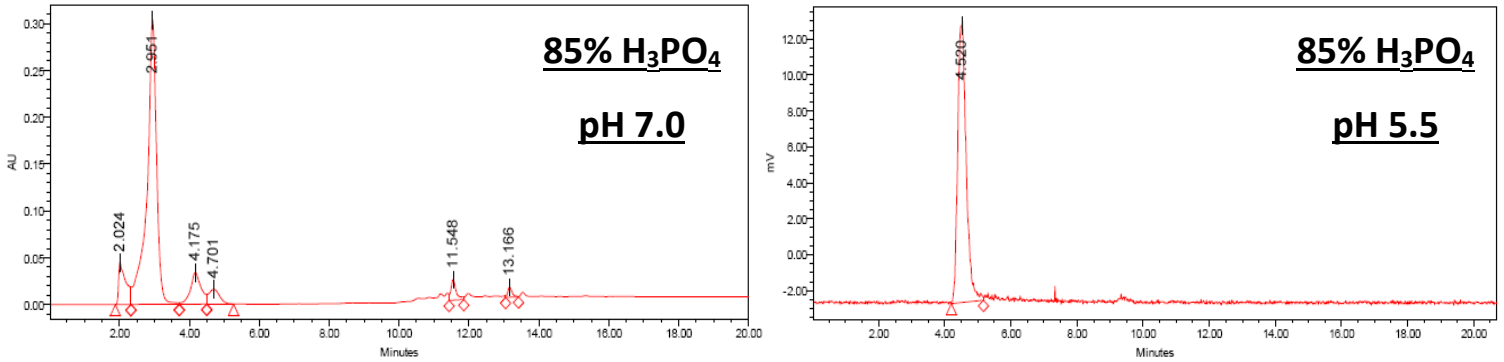


16. Παρασκευή και ταυτοποίηση συμπλόκων ^{186}Re

Το ισότοπο ^{186}Re μελετάται για πρώτη φορά με μικτά 2+1 σύμπλοκα στην οξειδωτική βαθμίδα I. Παρακάτω περιγράφονται οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν αρχικά για την παρασκευή του πρόδρομου συμπλόκου $^{186}\text{Re1}$. Ακολούθως, πραγματοποιούνται αντιδράσεις παρασκευής 2+1 μικτών συμπλόκων καθώς και συμπλόκων με κυκλοπενταδιένιο. Τα σύμπλοκα ταυτοποιήθηκαν με συγκριτική χρωματογραφική ανάλυση με συγχορήγηση του συμπλόκου του ^{186}Re με το ανάλογο καλά χαρακτηρισμένο σύμπλοκο του Re. Η ανάκτηση της ραδιενέργειας από την στήλη της RP-HPLC ήταν πάνω 90% για όλα τα σύμπλοκα.

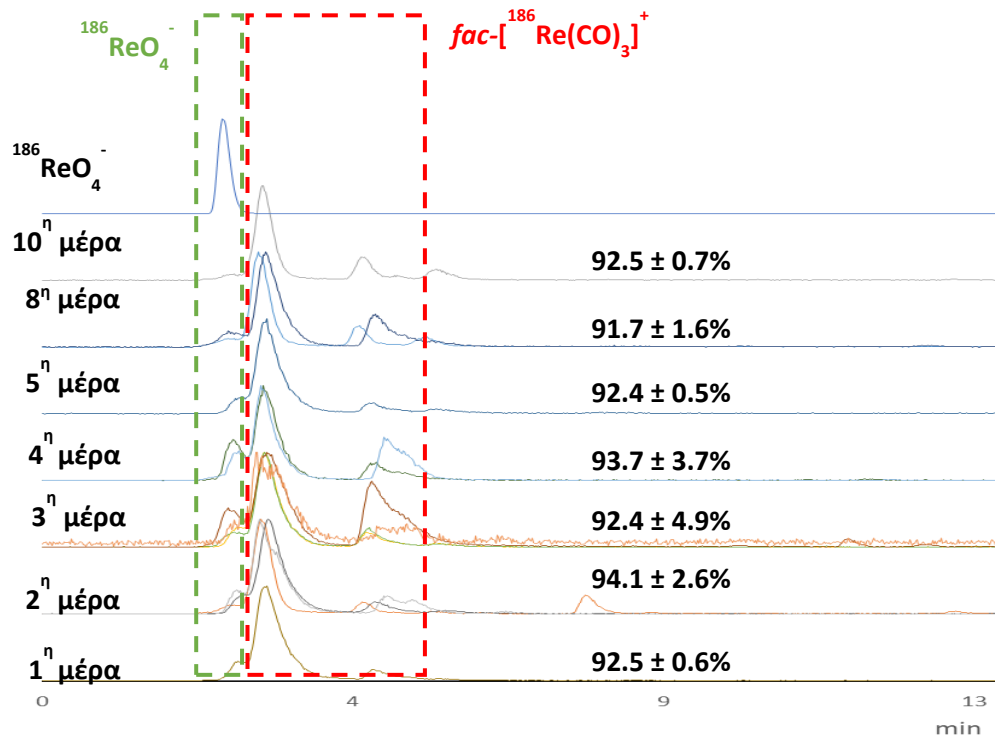
16.1. Παρασκευή των μικτών 2+1 συμπλόκων ^{186}Re

Για την σύνθεση των συμπλόκων ^{186}Re χρησιμοποιήθηκε ως πρόδρομη ένωση το σύμπλοκο $fac-[^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})]^+$, $^{186}\text{Re1}$. Η παρασκευή του έγινε σε ατμόσφαιρα κορεσμένη από αέριο CO, με προσθήκη διαλύματος $\text{Na}^{186}\text{ReO}_4$ (10 mCi) σε φυσιολογικό ορό. Η αναγωγή του ρηνίου έγινε με BH_3NH_3 και 85% H_3PO_4 και το pH ρυθμίστηκε στο 5.5 με προσθήκη 1 M HCl. Ο σχηματισμός του πρόδρομου κατιόντος $^{186}\text{Re1}$ επιβεβαιώθηκε με αναλυτική RP-HPLC με ανιχνευτή ακτινοβολίας γ (ραδιομετρική ανάλυση). Η ανάλυση έδειξε ποσοτικό σχηματισμό του πρόδρομου κατιόντος (91%). Η επιλογή του αναγωγικού είναι πολύ σημαντική καθώς προσπάθειες που πραγματοποιήθηκαν με NaBH_4 δεν οδήγησαν στο σχηματισμό του επιθυμητού μορίου, όπως συμβαίνει αντίστοιχα σε επίπεδο τεχνητίου (περιγράφεται αναλυτικότερα παρακάτω). Επίσης, η επιλογή του οξέος που θα χρησιμοποιηθεί επηρεάζει την απόδοση και την καθαρότητα του τελικού συμπλόκου. Συγκεκριμένα η χρήση του H_3PO_4 οδηγεί στον σχηματισμό δύο νέων κορυφών, με χρόνο έκλουσης 3.1 (78%) και 4.5 min (8%) (Εικόνα 16.1.1) . Στη συνέχεια, με προσθήκη HCl και ρύθμιση του pH στο 5.5 από το 7.0 το σύμπλοκο με χρόνο κατακράτησης 3.1 min μετατρέπεται στο επιθυμητό σύμπλοκο με χρόνο 4.5 min. Το σύμπλοκο στο 3.1 min πιθανότατα προκύπτει από αντίδραση του πρόδρομου μορίου με το H_3PO_4 , το οξύ αντικαθιστά τα ευκίνητα μόρια νερού σχηματίζοντας ένα πιο υδρόφιλο σύμπλοκο.



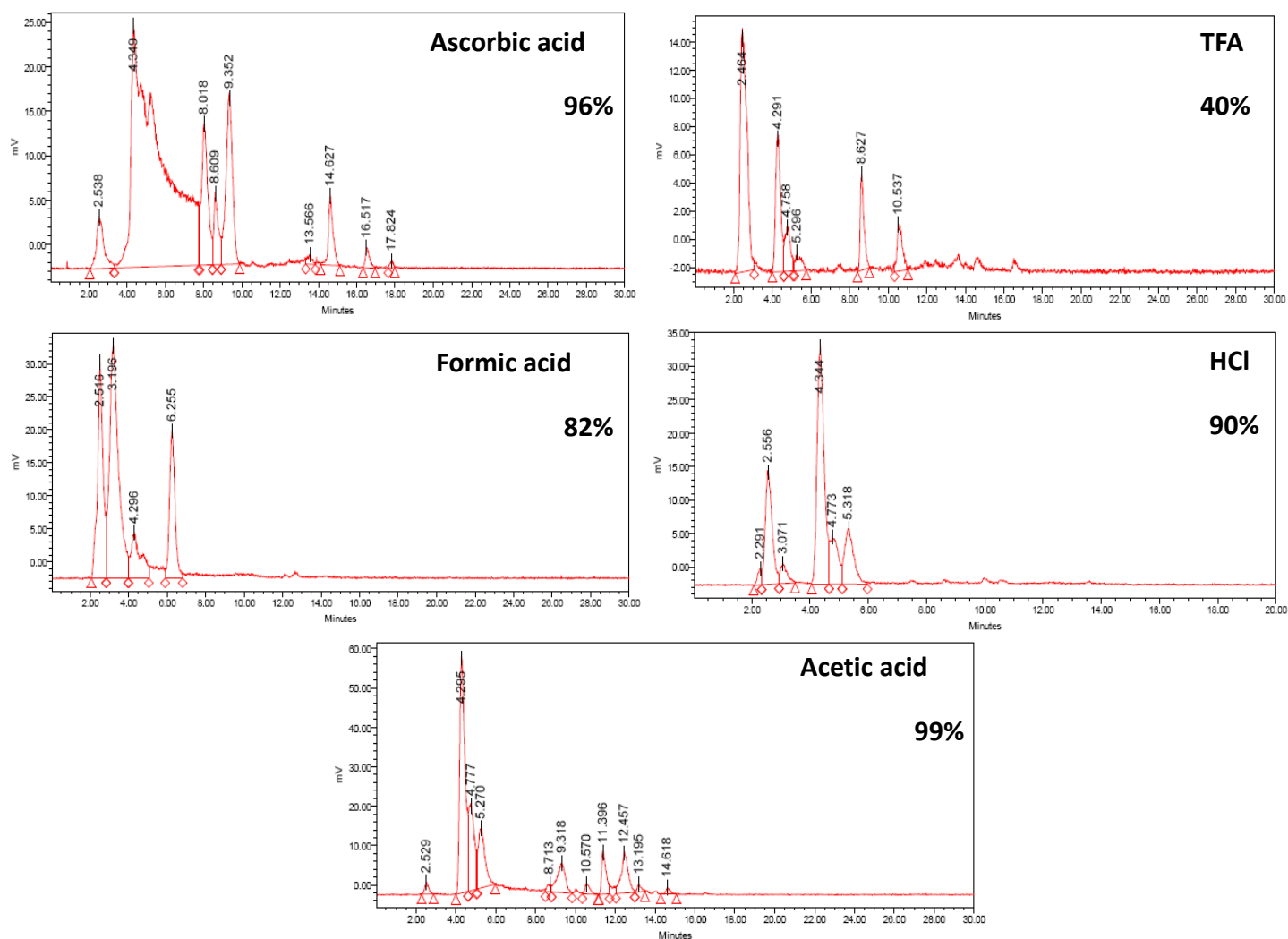
Εικόνα 16.1.1. Γραφήματα HPLC του πρόδρομου $^{186}\text{Re1}$ σε pH 7.0 αμέσως μετά το τέλος της αντίδρασης παρασκευής και σε pH 5.5 έπειτα από προσθήκη 1 M HCl

Στη συνέχεια μελετήθηκε η καταλληλότητα του $\text{Na}^{186}\text{ReO}_4$ για την παρασκευή του πρόδρομου μορίου $^{186}\text{Re1}$ σε σχέση με το χρόνο από την ημέρα παραγωγής του λόγω του μεγάλου κόστους παραγωγής του. Αναλυτικότερα, το πρόδρομο μόριο $^{186}\text{Re1}$ παρασκευάστηκε όπως περιγράφηκε, σε καθημερινή βάση και για διάστημα 10 ημερών από την παραγωγή του $\text{Na}^{186}\text{ReO}_4$. Η απόδοση παρέμεινε σταθερά υψηλή για όλες τις ημέρες, όπως φαίνεται και από τα γραφήματα HPLC (Εικόνα 16.1.2).



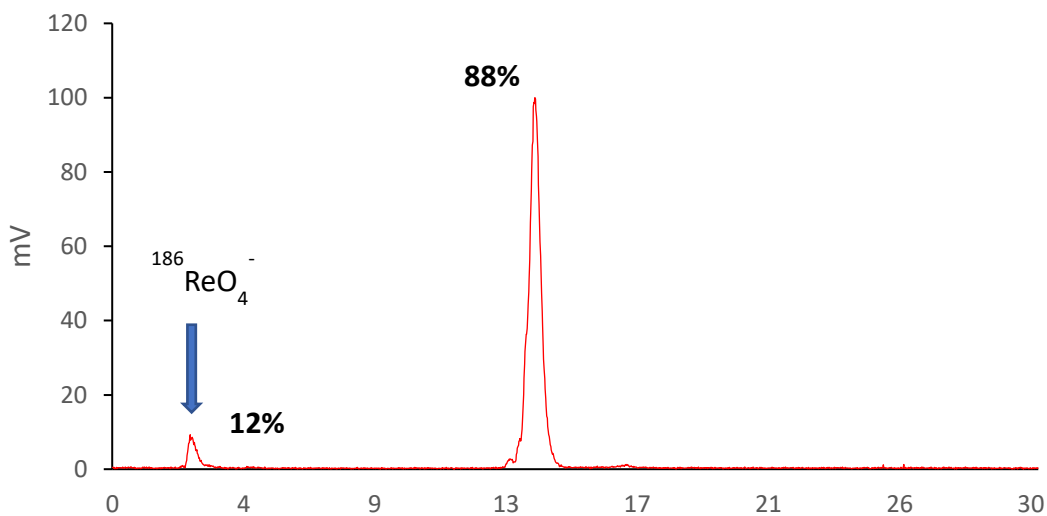
Εικόνα 16.1.2. Γραφήματα HPLC του πρόδρομου $^{186}\text{Re1}$ σε διάστημα 10 ημερών από την παραγωγή του $\text{Na}^{186}\text{ReO}_4$.

Μελετώντας περαιτέρω το πρόδρομο σύμπλοκο πραγματοποιήθηκαν αντιδράσεις παρασκευής με την χρήση διαφορετικών οξέων. Σέ όλες τις περιπτώσεις είχαμε τον σχηματισμό παραπάνω του ενός συμπλόκου με την απόδοση του επιθυμητού να διαφέρει ανά περίπτωση. Σημαντικό είναι το γεγονός ότι το πρόδρομο σύμπλοκο σε όλες τις περιπτώσεις αντιδρά το ίδιο με τους υποκαταστάτες ανεξαρτήτως της μεθόδου παραγωγής του. Παρακάτω εμφανίζονται γραφήματα HPLC από τον έλεγχο της αντίδρασης με την χρήση διαφορετικών οξέων (Εικόνα 16.1.3). Την υψηλότερη απόδοση είχε η αντίδραση με το οξικό οξύ $99 \pm 1\%$, ενώ την χαμηλότερη απόδοση το TFA $40 \pm 4\%$. Ωστόσο, την υψηλότερη καθαρότητα απέδωσε το H_3PO_4 εμφανίζοντας μόνο δύο κορυφές όπου με προσθήκη HCl και ρύθμιση του pH τελικός στο 5.5 εμφανίζεται μια μοναδική κορυφή όπως περιγράφηκε προηγουμένως (Εικόνα 16.1.1).



Εικόνα 16.1.3. Γραφήματα HPLC παρασκευής του πρόδρομου $^{186}Re1$ με την χρήση διαφορετικών οξέων

Στη συνέχεια παρασκευάστηκαν τα ενδιάμεσα σύμπλοκα του νερού $^{186}\text{Re2}$ - $^{186}\text{Re4}$ με προσθήκη $^{186}\text{Re1}$ σε μεθανολικό διάλυμα του διδραστικού υποκαταστάτη (POH ή NOH ή SS) με τελική συγκέντρωση υποκαταστατών 10^{-4} για το POH και 10^{-3} M για NOH και SS, για 1 mCi του πρόδρομου συμπλόκου $^{186}\text{Re1}$. Το σύμπλοκο $^{186}\text{Re2}$ σχηματίζεται σε πολύ μικρή απόδοση 10%, καθώς σε ποσοστό 90% σχηματίζεται το 2+1 μικτό σύμπλοκο, όπου το POH δρα ταυτόχρονα ως διδραστικός και μονοδραστικός υποκαταστάτης. Το σύμπλοκο $^{186}\text{Re3}$ σχηματίζεται με απόδοση 88% χωρίς την παρουσία άλλων συμπλόκων όπως παρατηρήθηκε σε επίπεδο μη ραδιενεργού ρηνίου (Εικόνα 16.1.4). Η κορυφή στα 13.9 min απομονώθηκε και πραγματοποιήθηκε συγχορήγηση (co-injection) με το σύμπλοκο **Re3**. Η HPLC έδειξε ότι οι χρόνοι έκλυσης των δύο συμπλόκων είναι παρόμοιοι επομένως το προϊόν της επισήμανσης είναι το σύμπλοκο *fac*- $^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{H}_2\text{O})$, $^{186}\text{Re3}$. Τέλος, το σύμπλοκο $^{186}\text{Re4}$ σχηματίζεται με απόδοση 85% και με βάση τον χρόνο έκλυσης αντιστοιχεί στο σύμπλοκο **Re4**.



Εικόνα 16.1.4. Γράφημα HPLC του συμπλόκου *fac*- $^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{H}_2\text{O})$, $^{186}\text{Re4}$

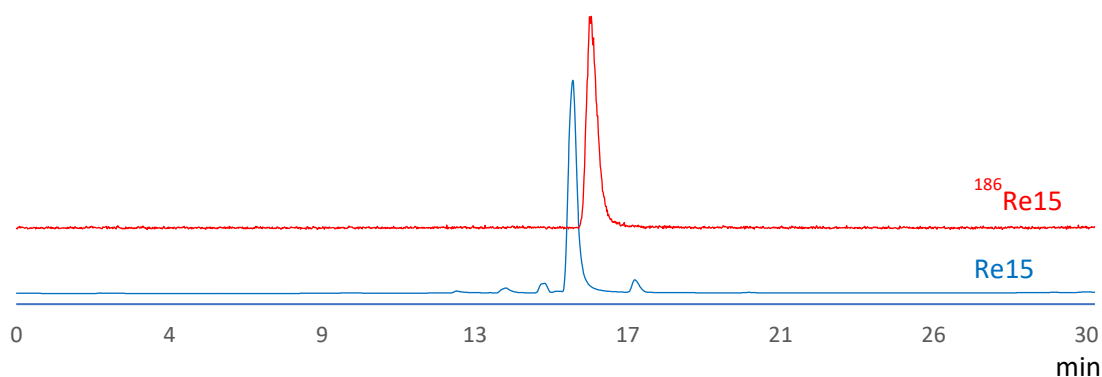
Στη συνέχεια μελετήθηκε η δυνατότητα αντικατάστασης του συμπλεγμένου διδραστικού υποκαταστάτη PO από έναν δεύτερο διδραστικό υποκαταστάτη. Έτσι, στο απομονωμένο ενδιάμεσο σύμπλοκο του POH, $^{186}\text{Re2}$ γίνεται προσθήκη των διδραστικών υποκαταστατών κινυλικού οξέος (NOH) και ιμιδαζολο-4-καρβοξυλικό οξύ (4imCOOH) που επίσης φέρει το NO σύστημα και διαιθυλο-διθειοκαρβαμιδικού νατρίου (SS). Η προσθήκη του NOH και του

4imCOOH οδήγησε στον σχηματισμό νέων συμπλόκων άγνωστης δομής. Εκτιμάται ότι τα σύμπλοκα αυτά είναι τα 2+1 μικτά σύμπλοκα με διδραστικό υποκαταστάτη το POH και ως μονοδραστικό το NOH ή το 4imCOOH. Η προσθήκη SS στο σύμπλοκο $^{186}\text{Re2}$ δεν οδήγησε στο σχηματισμό νέου συμπλόκου. Αντίστοιχα πειράματα πραγματοποιήθηκαν και για τα σύμπλοκα $^{186}\text{Re3}$ και $^{186}\text{Re4}$, ωστόσο σε καμία περίπτωση δεν παρατηρήθηκε η αντικατάσταση του ήδη συμπλεγμένου διδραστικού υποκαταστάτη. Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν ακόμα περισσότερο την καταλληλότητα των παραπάνω διδραστικών υποκαταστατών στην παρασκευή σταθερών συμπλόκων με ρήνιο-186.

Τα τελικά 2+1 μικτά σύμπλοκα του ^{186}Re με διδραστικό υποκαταστάτη το POH ή το NOH ή το SS παρασκευάστηκαν με προσθήκη $\text{fac-}[^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})]^+$, $^{186}\text{Re1}$ σε μεθανολικό διάλυμα μίγματος του διδραστικού και του αντίστοιχου μονοδραστικού υποκαταστάτη (πυριδίνη (py) ή κυκλοεξυλοϊσοκυανίδιο (cisc) ή τριφαινυλοφωσφίνη (PPh₃)). Ο ποσοτικός σχηματισμός των συμπλόκων $^{86}\text{Re8}$ - $^{86}\text{Re16}$ πραγματοποιείται με διαφορετικές αναλογίες υποκαταστατών για να επιτευχθεί η ελάχιστη συγκέντρωση που απαιτείται για την μέγιστη απόδοση. Οι μελέτες έδειξαν ότι για απόδοση πάνω από 90% απαιτείται θέρμανση στους 70 °C σε υδατόλουτρο για 30 min και συγκέντρωση πυριδίνης της τάξεως του 10^{-2} M ενώ το κυκλοεξυλοϊσοκυανίδιο και η τριφαινυλοφωσφίνη χρησιμοποιούνται σε συγκέντρωση 10^{-3} M. Ενδεικτικά φαίνεται το γράφημα από το σύμπλοκο $^{186}\text{Re15}$ ύστερα από συγχρόνηση (co-injection) με το σύμπλοκο **Re15** (Εικόνα 16.1.5). Εξαιρεση αποτελεί η παρασκευή του συμπλόκου $^{86}\text{Re14}$ που πραγματοποιείται στους 70 °C σε υδατόλουτρο για 1 ώρα (απόδοση 65%). Τα σύμπλοκα ταυτοποιήθηκαν με συγκριτική χρωματογραφική ανάλυση με συγχρόνηση του συμπλόκου του ^{186}Re με το ανάλογο καλά χαρακτηρισμένο σύμπλοκο του Re (Πίνακας 16.2.1).

Προσπάθειες βελτίωσης με μείωση της συγκέντρωσης του διδραστικού οδήγησε στην παραμονή υψηλού ποσοστού μη αντιδρώντος $^{186}\text{Re1}$ και σχηματισμό $^{186}\text{ReO}_4^-$.

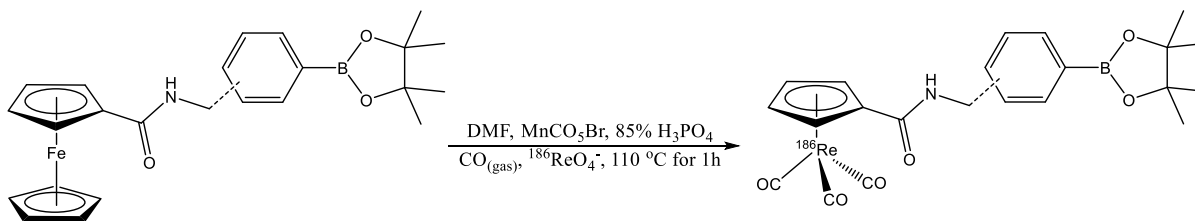
Η εύκολη παρασκευή και σε μεγάλη απόδοση των μικτών συμπλόκων καθιστά τα συστήματα ατόμων δοτών PO, NO και SS ως κατάλληλα για χρήση στην ανάπτυξη συμπλόκων με το ισότοπο ^{186}Re . Επιπλέον, το ισωνιτρίλιο και η φωσφίνη δρουν άριστα στην ανάπτυξη των 2+1 μικτών συμπλόκων με το ^{186}Re σε πολύ χαμηλή συγκέντρωση ενώ η πυριδίνη απαιτεί υψηλότερη συγκέντρωση.



Εικόνα 16.1.5. Γράφημα συγχροήγησης HPLC των συμπλόκων **Re15** και $^{186}\text{Re15}$

16.2. Παρασκευή των συμπλόκων $^{186}\text{Re20}$ – $^{186}\text{Re22}$

Η παρασκευή των συμπλόκων $^{186}\text{Re20}$ - $^{186}\text{Re22}$ πραγματοποιήθηκε με αντίδραση των παραγώγων φερροκενίου FeCpCOOH ή FeCp3PBArin ή FeCp4PBArin με $\text{Na}^{186}\text{ReO}_4$, παρουσία αναγωγικού NH_3BH_3 , 85% H_3PO_4 και $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$ σε ατμόσφαιρα κορεσμένη από αέριο CO . Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν για 1 ώρα στους $110\text{ }^\circ\text{C}$ σε διάλυμα DMF . Το φιαλίδιο που χρησιμοποιείται είναι σφραγισμένο επιτρέποντας έτσι την ανάπτυξη πιέσεων στο εσωτερικό του. Η αντίδραση τέτοιου τύπου είναι γνωστή ως αντίδραση διπλής αντικατάστασης υποκαταστατών κατά την οποία γίνεται μεταφορά των καρβονυλίων από το $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$ στο ^{186}Re και ταυτόχρονα του υποκατεστημένου κυκλοπενταδιενίου από το εκάστοτε παράγωγο φερροκενίου. Η μέθοδος αυτή βρίσκει ευρεία χρήση στην παρασκευή ανάλογων συμπλόκων σε επίπεδο $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Τα σύμπλοκα παρασκευάστηκαν σε ικανοποιητική απόδοση όπως φαίνεται και στον Πίνακα 16.2.1. Ιδιαίτερο ρόλο έχει τόσο το αναγωγικό όσο και πίεση. Προσπάθειες που πραγματοποιήθηκαν με χρήση αναγωγικού NaBH_4 ή/και SnCl_2 καθώς επίσης και με φιαλίδια που έφεραν σύριγγα για ρύθμιση της πίεσης δεν οδήγησαν στον σχηματισμό συμπλόκων. Τέλος, πραγματοποιήθηκαν προσπάθειες παρασκευής με χρήση του πρόδρομου μορίου $^{186}\text{Re1}$ χωρίς κανένα αποτέλεσμα. Παρασκευή συμπλόκων του κυκλοπενταδιενίου με ^{186}Re παρουσιάζονται για πρώτη φορά στην βιβλιογραφία.



Σχήμα 16.2.1. Αντίδραση παρασκευής των συμπλόκων ^{189}Re και ^{187}Re

Πίνακας 16.2.1. Χρόνοι έκλουσης των συμπλόκων Re και ^{186}Re

Σύμπλοκο	tr (min) Re	tr (min) ^{186}Re	Απόδοση %
<i>fac</i> -[M(CO) ₃] ⁺ , M1	4.4	4.5	91
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (PO)(H ₂ O)], M2	18.1	18.2	15
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(H ₂ O)], M3	13.1	13.1	8
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(H ₂ O)], M4	15.2	15.3	91
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(POH)], M5	15.6	-	-
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(POH)], M6	14.2	-	-
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (4imCOO)(POH)], M7	14.5	-	-
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (PO)(py)], M8	18.5	18.6	75
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (PO)(cisc)], M9	20.0	20.0	88
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (PO)(PPh ₃)], M10	24.2	24.3	89
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(py)], M11	13.5	13.7	62
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(cisc)], M12	14.1	14.2	92
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(PPh ₃)], M13	14.3	14.4	90
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(py)], M14	15.4	15.5	79
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(cisc)], M15	16.0	16.1	90
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(PPh ₃)], M16	18.1	18.2	88
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (PO)(pyPBApin)], M17	16.8	18.9	88
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(pyPBApin)], M18	13.8	14.0	78
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(pyPBApin)], M19	15.9	15.9	84
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ CpCOOH], M20	12.0	12.1	56
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (Cp3PBApin)], M21	16.0	16.1	50
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (Cp4PBApin)], M22	16.2	16.3	41

17. Παρασκευή και ταυτοποίηση συμπλόκων ^{99m}Tc

Στο παρόν κεφάλαιο περιγράφονται οι αντιδράσεις παρασκευής 2+1 μικτών συμπλόκων καθώς και συμπλόκων με κυκλοπενταδιένιο. Τα σύμπλοκα ταυτοποιήθηκαν με συγκριτική χρωματογραφική ανάλυση με σύγχρονη χορήγηση του συμπλόκου του ^{99m}Tc με το ανάλογο καλά χαρακτηρισμένο σύμπλοκο του Re. Η ανάκτηση της ραδιενέργειας από την στήλη της RP-HPLC ήταν πάνω 90% για όλα τα σύμπλοκα.

17.1. Παρασκευή των μικτών 2+1 συμπλόκων ^{99m}Tc

Για την σύνθεση των συμπλόκων ^{99m}Tc χρησιμοποιήθηκε ως πρόδρομη ένωση το σύμπλοκο $fac-[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})]^+$, $^{99m}\text{Tc1}$. Η παρασκευή του έγινε σε ατμόσφαιρα κορεσμένη από αέριο CO, με προσθήκη διαλύματος $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ (10 mCi) σε φυσιολογικό ορό. Η αναγωγή του τεχνητίου έγινε με NaBH_4 και το pH ρυθμίστηκε στο 7 με προσθήκη 1 M HCl. Ο σχηματισμός του πρόδρομου κατιόντος $^{99m}\text{Tc1}$ επιβεβαιώθηκε με αναλυτική RP-HPLC με ανιχνευτή ακτινοβολίας γ (ραδιομετρική ανάλυση). Η ανάλυση έδειξε σχεδόν ποσοτικό σχηματισμό του πρόδρομου κατιόντος (>97%) και μικρό ποσοστό προσμίξεων (<3%). Η αναγωγή πραγματοποιήθηκε επίσης με NH_3BH_3 και 85% H_3PO_4 , όπως στην παρασκευή του πρόδρομου συμπλόκου $^{186}\text{Re1}$.

Τα ενδιάμεσα σύμπλοκα του νερού $^{99m}\text{Tc2}$ - $^{99m}\text{Tc4}$ παρασκευάστηκαν με προσθήκη $fac-[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})]^+$, $^{99m}\text{Tc1}$ σε μεθανολικό διάλυμα του διδραστικού υποκαταστάτη (POH ή NOH ή SS) με τελική συγκέντρωση υποκαταστατών 10^{-5} , 10^{-3} και 10^{-4} M, αντίστοιχα, για 5 mCi του πρόδρομου συμπλόκου $^{99m}\text{Tc1}$. Το σύμπλοκο $^{99m}\text{Tc2}$ σχηματίζεται σε με απόδοση 85%, καθώς σε ποσοστό 15% σχηματίζεται το 2+1 μικτό σύμπλοκο, όπου το POH δρα ταυτόχρονα ως διδραστικός και μονοδραστικός υποκαταστάτης. Το σύμπλοκο $^{99m}\text{Tc3}$ σχηματίζεται με απόδοση 97% χωρίς την παρουσία άλλων συμπλόκων όπως παρατηρήθηκε σε επίπεδο μη ραδιενεργού ρηνίου. Τέλος, το σύμπλοκο $^{99m}\text{Tc4}$ σχηματίζεται με απόδοση 95% και με βάση τον χρόνο έκλουσης αντιστοιχεί στο **Re4**.

Στη συνέχεια μελετήθηκε η δυνατότητα αντικατάστασης του συμπλεγμένου διδραστικού υποκαταστάτη από δεύτερο διδραστικό υποκαταστάτη, όπως μελετήθηκε και σε επίπεδο ^{186}Re και

φυσικού ρηνίου. Οι μελέτες έδειξαν ότι δεν πραγματοποιείται αντικατάσταση των διδραστικών υποκαταστατών και σχηματισμός νέων συμπλόκων ούτε σε επίπεδο ^{99m}Tc .

Τα τελικά 2+1 μικτά σύμπλοκα του ^{99m}Tc με διδραστικό υποκαταστάτη το POH, το NOH και το SS παρασκευάστηκαν με προσθήκη $^{99m}\text{Tc1}$ σε μεθανολικό διάλυμα μίγματος του διδραστικού και του αντίστοιχου μονοδραστικού υποκαταστάτη (πυριδίνη ή κυκλοεξυλοϊσοκυανίδιο ή τριφαινυλοφωσφίνη). Ο ποσοτικός σχηματισμός των συμπλόκων $^{99m}\text{Tc8}$ - $^{99m}\text{Tc16}$ πραγματοποιείται με διαφορετικές αναλογίες υποκαταστατών για να επιτευχθεί η ελάχιστη συγκέντρωση που απαιτείται για την μέγιστη απόδοση. Οι μελέτες έδειξαν ότι για απόδοση πάνω από 90% απαιτείται συγκέντρωση πυριδίνης της τάξεως του 10^{-2} M ενώ το κυκλοεξυλοϊσοκυανίδιο και η τριφαινυλοφωσφίνη χρησιμοποιούνται σε συγκεντρώσεις 10^{-3} M. Εξάιρεση αποτελεί η παρασκευή του συμπλόκου $^{99m}\text{Tc14}$ όπου πραγματοποιήθηκε με μικρή απόδοση (~18%). Για την αντίδραση απαιτήθηκαν συνθήκες μικροκυμάτων 800 W για 30 δευτερόλεπτα. Προσπάθειες παρασκευής του συμπλόκου υπό βρασμό σε υδατόλουτρο δεν οδήγησαν στον σχηματισμό του επιθυμητού συμπλόκου. Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί ότι σε επίπεδο ^{186}Re τα αντίστοιχα σύμπλοκα σχηματίζονται σε υψηλότερη απόδοση ~65% στους 70 °C σε υδατόλουτρο για 1 ώρα. Τα σύμπλοκα ταυτοποιήθηκαν με συγκριτική χρωματογραφική ανάλυση με συγχορήγηση του συμπλόκου του ^{99m}Tc με το ανάλογο καλά χαρακτηρισμένο σύμπλοκο του Re (Πίνακας 17.2.1).

17.2. Παρασκευή των συμπλόκων $^{99m}\text{Tc20}$ – $^{99m}\text{Tc22}$

Η παρασκευή των συμπλόκων $^{99m}\text{Tc20}$ - $^{99m}\text{Tc22}$ πραγματοποιήθηκε με δύο μεθόδους.

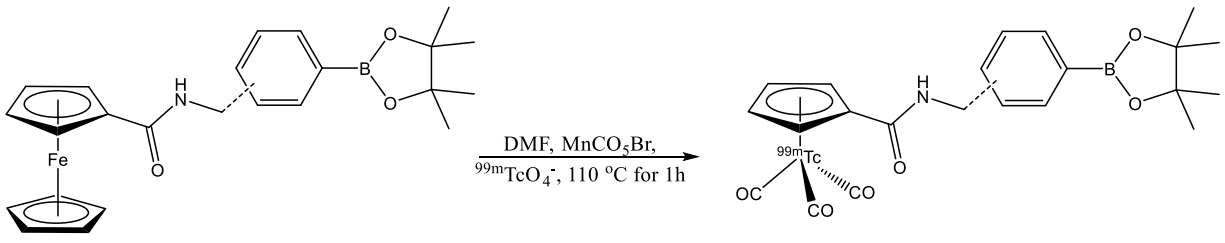
Στην μέθοδο A γίνεται προσθήκη παραγώγων φερροκενίου FeCpCOOH ή FeCp3PBArin ή FeCp4PBArin σε πρόδρομο σύμπλοκο $^{99m}\text{Tc1}$ (pH 7) και το φιαλίδιο θερμαίνεται σε ελαιόλουτρο στους 110 °C για 120 min. Η απόδοση των συμπλόκων χαρακτηρίζεται ως μέτρια και είναι περίπου 45% για όλα τα σύμπλοκα.

Η μέθοδος B εντάσσεται στην κατηγορία της αντίδρασης διπλής αντικατάστασης υποκαταστατών και είναι παρόμοια με την αντίστοιχη αντίδραση που πραγματοποιήθηκε στην παρασκευή των ανάλογων συμπλόκων ^{186}Re . Συγκεκριμένα, το παράγωγο φερροκενίου

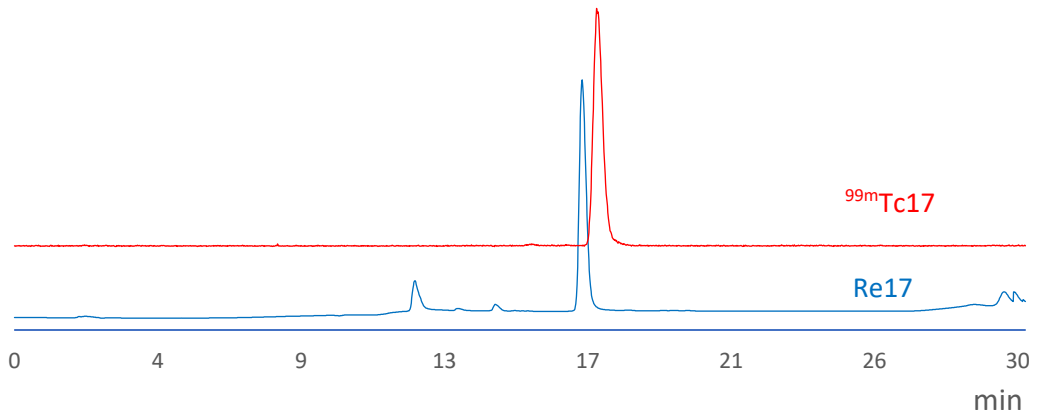
FeCpCOOH ή FeCp3PBAPin ή FeCp4PBAPin αντιδρά με Na^{99m}TcO₄, παρουσία αναγωγικού NaBH₄ και Mn(CO)₅Br και σε ατμόσφαιρα N₂. Οι αντιδράσεις πραγματοποιήθηκαν για 1 ώρα στους 110 °C σε διάλυμα DMF (Σχήμα 17.2.1). Το φιαλίδιο που χρησιμοποιείται είναι σφραγισμένο επιτρέποντας έτσι την ανάπτυξη πιέσεων στο εσωτερικό του. Τα σύμπλοκα παρασκευάστηκαν σε υψηλή απόδοση όπως φαίνεται και στον Πίνακα 17.2.1.

Πίνακας 17.2.1. Χρόνοι έκλυσης των συμπλόκων Re και ^{99m}Tc

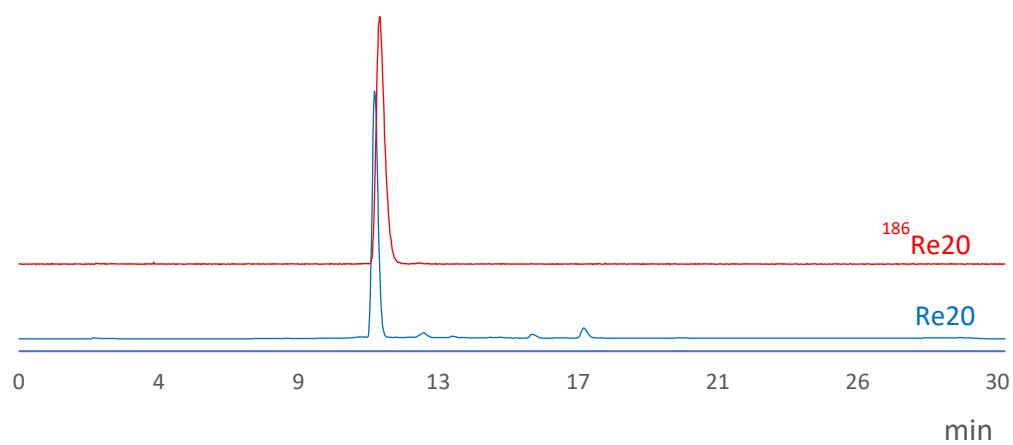
Σύμπλοκο	tr (min) Re	tr (min) ^{99m} Tc	Απόδοση %
<i>fac</i> -[M(CO) ₃] ⁺ , M1	4.4	4.8	97
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (PO)(H ₂ O)], M2	18.1	18.5	60
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(H ₂ O)], M3	13.1	13.3	95
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(H ₂ O)], M4	15.2	15.5	97
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(POH)], M5	15.6	-	-
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(POH)], M6	14.2	-	-
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (4imCOO)(POH)], M7	14.5	-	-
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (PO)(py)], M8	18.5	18.8	92
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (PO)(cisc)], M9	20.0	20.3	97
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (PO)(PPh ₃)], M10	24.2	24.6	95
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(py)], M11	13.5	13.8	92
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(cisc)], M12	14.1	14.4	97
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(PPh ₃)], M13	14.3	14.6	95
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(py)], M14	15.4	15.5	18
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(cisc)], M15	16.0	16.4	95
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(PPh ₃)], M16	18.1	18.3	97
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (PO)(pyPBAPin)], M17	16.8	17.0	92
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(pyPBAPin)], M18	13.8	14.2	89
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(pyPBAPin)], M19	15.9	16.1	22
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ CpCOOH], M20	12.0	12.4	78
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (Cp3PBAPin)], M21	16.0	16.3	89
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (Cp4PBAPin)], M22	16.2	16.4	91



Σχήμα 17.2.1. Αντίδραση παρασκευής των συμπλόκων ${}^{99m}\text{Tc}21$ και ${}^{99m}\text{Tc}22$



Εικόνα 17.2.1. Γράφημα συγχροήγησης HPLC των συμπλόκων **Re17** και ${}^{99m}\text{Tc}17$



Εικόνα 17.2.2. Γράφημα συγχροήγησης HPLC των συμπλόκων **Re20** και ${}^{186}\text{Re}20$

18. Σταθερότητα συμπλόκων ^{186}Re και $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Τα πρόδρομα σύμπλοκα $^{99\text{m}}\text{Tc1}$ και $^{186}\text{Re1}$ μελετήθηκαν ως προς την σταθερότητά τους στο μίγμα της αντίδρασης σε θερμοκρασία δωματίου και σε pH 1, 7 και 11, έως 24 ώρες για το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ και έως 48 ώρες για το ^{186}Re . Όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα τόσο στο τεχνητό όσο και στο ρήνιο, το πρόδρομο σύμπλοκο παραμένει ιδιαίτερα σταθερό σε όξινο pH ενώ φαίνεται να αποσταθεροποιείται πλήρως σε βασικό pH από την πρώτη ώρα (Πίνακας 18.1). Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς το pH μπορεί να επηρεάσει και την απόδοση στην παρασκευή των συμπλόκων καθώς επηρεάζει την σταθερότητα του πρόδρομου συμπλόκου σε πολύ σύντομο χρόνο. Επιπλέον, είναι σημαντικό ότι το πρόδρομο σύμπλοκο $^{186}\text{Re1}$ λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής του ^{186}Re μπορεί να διατηρηθεί σε όξινο περιβάλλον και να χρησιμοποιηθεί έως και μετά από 48 ώρες. Έτσι, μπορεί να περιοριστεί σημαντικά η ανάγκη για καθημερινή παρασκευή του πρόδρομου συμπλόκου μειώνοντας την χρήση επικίνδυνων αντιδραστηρίων, όπως αυτό του CO.

Πίνακας 18.1. Σταθερότητα του συμπλόκου $^{99\text{m}}\text{Tc1}$ και $^{186}\text{Re1}$ στο μίγμα της αντίδρασης σε θερμοκρασία δωματίου και σε pH 1.0, 7.0 και 11.0

Σύμπλοκο <i>fac</i> -[M(CO) ₃] ⁺ , MI	$^{99\text{m}}\text{Tc}$				^{186}Re					
	pH	1 h	4 h	6 h	24 h	1 h	4 h	6 h	24 h	48 h
1.0		99	97	95	90	98	92	90	87	85
7.0		95	90	85	58	91	87	80	43	20
11.0		34	11	0	-	25	7	0	-	-

Τα απομονωμένα σύμπλοκα $^{186}\text{Re2}$ - $^{186}\text{Re22}$ μελετήθηκαν ως προς την σταθερότητά τους σε συνάρτηση με το χρόνο για 1, 4, 24 και 48 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Τα σύμπλοκα παρέμειναν σταθερά πάνω από 97% (Πίνακας 18.2). Μειωμένη σταθερότητα που κυμαίνεται από 45 έως 80% στις 24 ώρες παρουσίασαν τα σύμπλοκα $^{186}\text{Re2}$ - $^{186}\text{Re4}$ και $^{186}\text{Re18}$ ενώ τα σύμπλοκα $^{186}\text{Re14}$ και $^{186}\text{Re19}$ είναι ελάχιστα σταθερά. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε μελέτη των συμπλόκων παρουσία ανταγωνιστών ιστιδίνης και κυστεΐνης 10^{-3} M στους 37°C έως και 24 ώρες. Τα σύμπλοκα είναι ιδιαίτερα σταθερά πάνω από 90%. Μειωμένη σταθερότητα που κυμαίνεται από 11 έως 68% στις 48 ώρες παρουσίασαν τα σύμπλοκα $^{186}\text{Re2}$ - $^{186}\text{Re4}$ και $^{186}\text{Re18}$ ενώ το

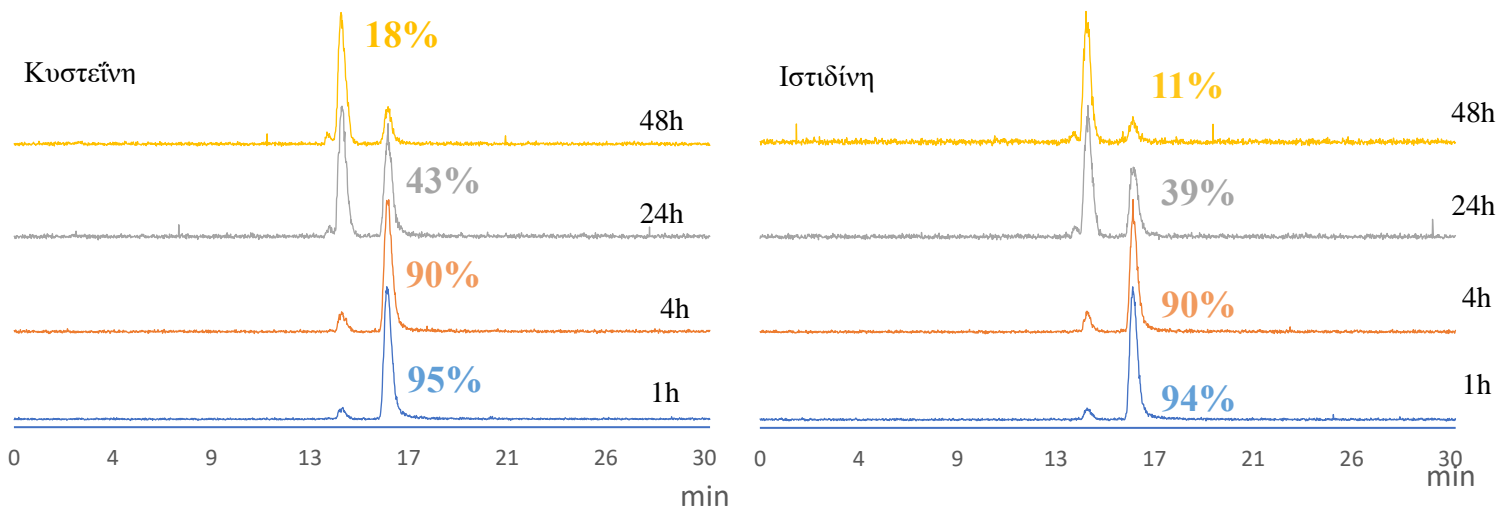
σύμπλοκο $^{186}\text{Re14}$ και $^{186}\text{Re19}$ είναι ιδιαίτερα ασταθή. Τα αντίστοιχα σύμπλοκα σε επίπεδο $^{99\text{m}}\text{Tc}$, εμφανίζουν παρόμοια αποτελέσματα με τα αντίστοιχα σύμπλοκα σε επίπεδο ^{186}Re (Πίνακες 18.2 και 18.3 και Εικόνες 18.1 και 18.2). Τα σύμπλοκα με το κυκλοπενταδιένιο σε επίπεδο ^{186}Re εμφανίζονται να είναι ασταθή από την πρώτη ώρα ως απομονωμένα και παρουσία ανταγωνιστών ιστιδίνης και κυστεΐνης. Ωστόσο σε επίπεδο $^{99\text{m}}\text{Tc}$ εμφανίζουν πολύ υψηλή σταθερότητα ως απομονωμένα σύμπλοκα και παρουσία ανταγωνιστών ιστιδίνης και κυστεΐνης.

Πίνακας 18.2. Σταθερότητα των συμπλόκων $^{186}\text{Re1} - ^{186}\text{Re22}$ ως απομονωμένα σύμπλοκα καθώς και παρουσία ανταγωνιστών ιστιδίνης/κυστεΐνης

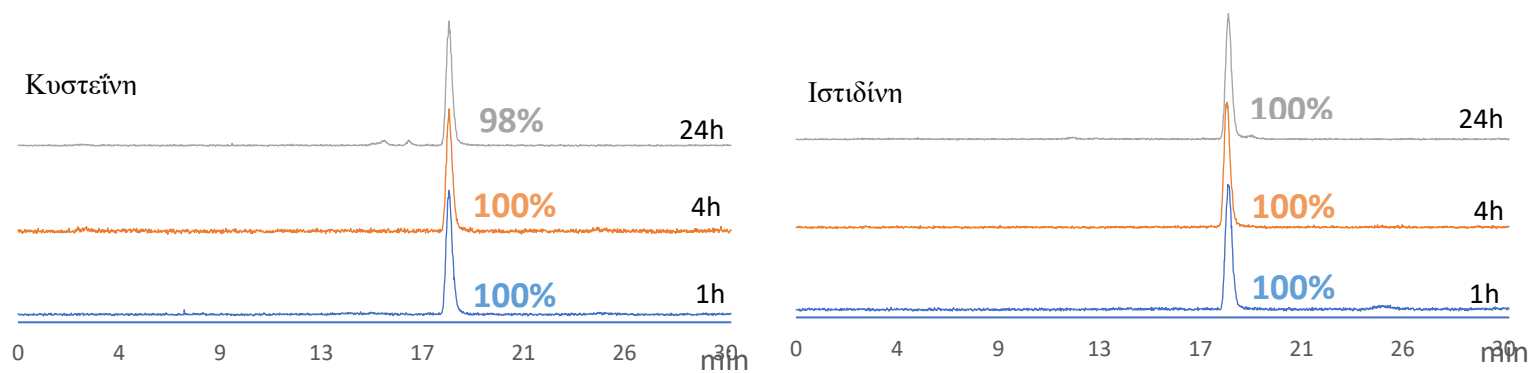
Σύμπλοκο (M = ^{186}Re)	Απομονωμένο σύμπλοκο (%) 48 h	Παρουσία ιστιδίνης (%)				Παρουσία κυστεΐνης (%)			
		1 h	4 h	24 h	48 h	1 h	4 h	24 h	48 h
<i>fac</i> -[M(CO) ₃] ⁺ , M1	62	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (PO)(H ₂ O)], M2	84	90	85	76	65	89	86	75	60
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(H ₂ O)], M3	75	91	83	50	35	88	69	55	38
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(H ₂ O)], M4	82	95	90	77	68	93	89	80	58
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(POH)], M5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (4imCOO)(POH)], M6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(POH)], M7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (PO)(py)], M8	95	98	98	95	95	99	95	95	95
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (PO)(cisc)], M9	98	100	98	98	95	100	98	98	95
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (PO)(PPh ₃)], M10	100	100	100	100	98	100	100	99	98
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(py)], M11	77	92	88	42	15	87	79	38	13
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(cisc)], M12	97	100	95	95	95	100	95	95	95
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(PPh ₃)], M13	97	100	98	98	98	100	98	95	95
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(py)], M14	-	16	-	-	-	22	-	-	-
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(cisc)], M15	95	97	97	95	95	98	98	95	95
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(PPh ₃)], M16	93	100	98	98	95	100	95	95	95
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (PO)(pyPBApin)], M17	100	100	100	100	100	100	100	98	88
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(pyPBApin)], M18	45	94	90	68	11	95	90	55	48
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(pyPBApin)], M19	-	25	-	-	-	19	-	-	-
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ CpCOOH], M20	-	42	11	0	-	39	8	0	-
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (Cp3PBApin)], M21	-	55	8	0	-	51	14	0	-
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (Cp4PBApin)], M22	-	52	12	0	-	50	15	0	-

Πίνακας 18.3. Σταθερότητα των συμπλόκων $^{99m}\text{Tc1}$ - $^{99m}\text{Tc22}$ ως απομονωμένα σύμπλοκα καθώς και παρουσία ανταγωνιστών ιστιδίνης/κυστεΐνης

Σύμπλοκο ($M = ^{99m}\text{Tc}$)	Απομονωμένο σύμπλοκο (%)	Παρουσία ιστιδίνης (%)			Παρουσία κυστεΐνης (%)		
	24 h	1 h	4 h	24 h	1 h	4 h	24 h
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3$] ⁺ , M1	58	-	-	-	-	-	-
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{H}_2\text{O})$], M2	>97	92	88	80	90	89	79
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{H}_2\text{O})$], M3	>97	90	78	36	89	69	42
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{H}_2\text{O})$], M4	>97	>97	>97	>97	>97	>97	>97
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{POH})$], M5	-	-	-	-	-	-	-
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3(4\text{imCOO})(\text{POH})$], M6	-	-	-	-	-	-	-
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{POH})$], M7	-	-	-	-	-	-	-
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{py})$], M8	92	98	98	90	95	95	91
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{cisc})$], M9	>97	>97	>97	>97	>97	>97	>97
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{PPh}_3)$], M10	>97	>97	>97	>97	>97	>97	>97
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{py})$], M11	88	97	92	90	95	95	90
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{cisc})$], M12	>97	>97	>97	>97	>97	>97	>97
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{PPh}_3)$], M13	>97	>97	>97	>97	>97	>97	>97
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{py})$], M14	-	32	-	-	26	-	-
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{cisc})$], M15	>97	>97	>97	>97	>97	>97	>97
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{PPh}_3)$], M16	>97	>97	>97	>97	>97	>97	>97
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{pyPBApin})$], M17	100	100	100	100	100	100	98
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{pyPBApin})$], M18	72	98	92	64	97	88	66
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{pyPBApin})$], M19	-	24	-	-	22	-	-
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3\text{CpCOOH}$], M20	98	98	97	95	98	92	88
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3(\text{Cp3PBApin})$], M21	98	98	97	92	98	95	92
<i>fac</i> -[$M(\text{CO})_3(\text{Cp4PBApin})$], M22	95	98	97	95	97	95	90



Εικόνα 18.1. Γραφήματα σταθερότητας του συμπλόκου $^{186}\text{Re18}$ παρουσία ανταγωνιστών κυστεΐνης και ιστιδίνης έως και 48 ώρες



Εικόνα 18.2. Γραφήματα σταθερότητας του συμπλόκου $^{99\text{m}}\text{Tc17}$ παρουσία ανταγωνιστών κυστεΐνης και ιστιδίνης έως και 48 ώρες

19. Λιποφιλικότητα συμπλόκων ^{186}Re και $^{99\text{m}}\text{Tc}$

Για την μελέτη της λιποφιλικότητας των συμπλόκων χρησιμοποιήθηκε n-οκτανόλη και ρυθμιστικό διάλυμα PBS. Τα σύμπλοκα $^{99\text{m}}\text{Tc3}$ και $^{186}\text{Re3}$ έχουν την χαμηλότερη λιποφιλικότητα, γεγονός που εξηγείται από την παρουσία του H_2O στην έκτη θέση, ενώ τα σύμπλοκα $^{99\text{m}}\text{Tc10}$ και $^{186}\text{Re10}$ έχουν την υψηλότερη λιποφιλικότητα, γεγονός που δικαιολογείται λόγω της παρουσίας των έξι βενζολικών δακτυλίων (Πίνακας 19.1). Τέλος, τα σύμπλοκα του ^{186}Re εμφανίζουν παρόμοια λιποφιλικότητα με τα αντίστοιχα σύμπλοκα του $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Πίνακας 19.1. Λιποφιλικότητα συμπλόκων $^{99\text{m}}\text{Tc}$ και ^{186}Re

Σύμπλοκο	Log P $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{186}\text{Re}$	Σύμπλοκο	Log P $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{186}\text{Re}$
<i>fac</i> -[M(CO) ₃] ⁺ , M1	-/-	<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(<i>cisc</i>)], M12	1.48/1.50
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (PO)(H ₂ O)], M2	2.11/2.18	<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(PPh ₃)], M13	1.50/1.53
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(H ₂ O)], M3	0.75/0.80	<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(py)], M14	-/-
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(H ₂ O)], M4	1.60/1.63	<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(<i>cisc</i>)], M15	1.77/1.81
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(POH)], M5	-/-	<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(PPh ₃)], M16	1.92/2.00
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (4imCOO)(POH)], M6	-/-	<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (PO)(pyPBAPin)], M17	2.32/2.40
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(POH)], M7	-/-	<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(pyPBAPin)], M18	1.80/1.82
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (PO)(py)], M8	2.15/2.24	<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (SS)(pyPBAPin)], M19	-/-
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (PO)(<i>cisc</i>)], M9	2.30/2.30	<i>fac</i> -[M(CO) ₃ CpCOOH], M20	1.12/-
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (PO)(PPh ₃)], M10	2.82/3.00	<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (Cp3PBAPin)], M21	1.87/-
<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (NO)(py)], M11	1.15/1.22	<i>fac</i> -[M(CO) ₃ (Cp4PBAPin)], M22	1.92/-

20. Βιολογική αξιολόγηση και απεικόνιση συμπλόκων ^{99m}Tc

20.1. Βιολογική αξιολόγηση συμπλόκων $^{99m}\text{Tc8}$ - $^{99m}\text{Tc10}$ και $^{99m}\text{Tc12}$ - $^{99m}\text{Tc16}$

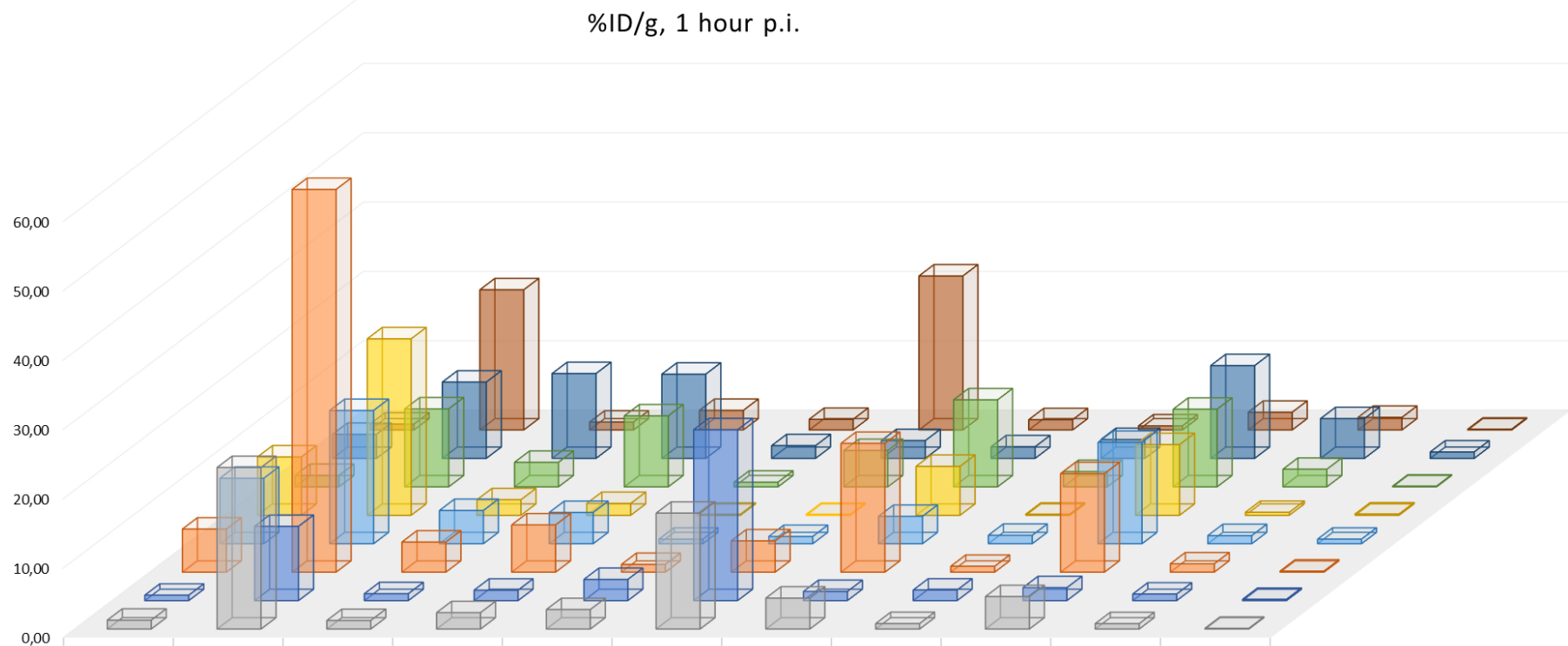
Η βιολογική κατανομή για τα σύμπλοκα $^{99m}\text{Tc8}$ - $^{99m}\text{Tc16}$ (με εξαίρεση το σύμπλοκο $^{99m}\text{Tc14}$ λόγω υψηλής αστάθειας) πραγματοποιήθηκε για τα χρονικά διαστήματα 1, 4 και 24 ώρες έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση του συμπλόκου. Στους Πίνακες 20.1 έως 20.3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της βιοκατανομής των συμπλόκων για κάθε ιστό εκφραζόμενα ως % ID/g.

Στη 1^η ώρα βλέπουμε ότι τα σύμπλοκα με υψηλότερη λιποφιλικότητα $^{99m}\text{Tc10}$, $^{99m}\text{Tc15}$ και $^{99m}\text{Tc16}$ έχουν υψηλό ποσοστό στο αίμα. Τα σύμπλοκα αυτά, έχουν επίσης υψηλές συγκεντρώσεις ραδιενέργειας στα περισσότερα όργανα λόγω του αίματος που βρίσκεται εντός αυτών. Τέλος, το σύμπλοκο $^{99m}\text{Tc10}$, ως το πιο λιπόφιλο, έχει ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό και στο ήπαρ.

Στη 4^η ώρα βλέπουμε αιματική κάθαρση σχεδόν σε όλα τα σύμπλοκα με εξαίρεση το $^{99m}\text{Tc10}$, το οποίο συνεχίζει να διατηρεί υψηλό ποσοστό. Επίσης, παρατηρείται κάθαρση της ραδιενέργειας αποκλειστικά από το ηπατοχολικό, γεγονός που δικαιολογείται από την υψηλή λιποφιλικότητά σχεδόν όλων συμπλόκων. Τέλος, δεν ανιχνεύθηκε ραδιενέργεια στο στομάχι, γεγονός που δείχνει ότι το τεχνήτιο δεν επανοξειδώνεται *in vivo* σε υπερτεχνητικά.

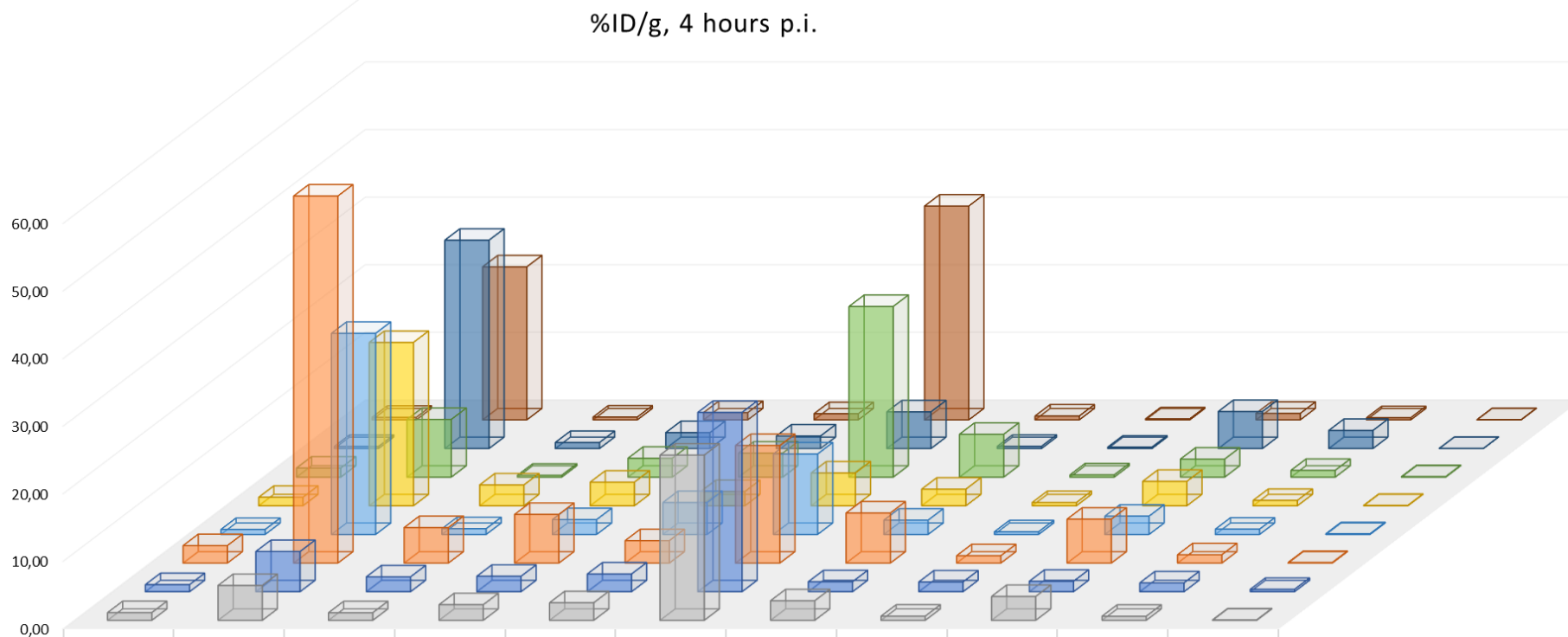
Στην 24^η ώρα τα επίπεδα ραδιενέργειας είναι χαμηλά σε όλα τα όργανα, με εξαίρεση το ήπαρ. Στο ήπαρ φαίνεται να συνεχίζουν να έχουν υψηλά ποσοστά όλα τα σύμπλοκα που φέρουν την τριφαινυλοφωσφίνη ως μονοδραστικό υποκαταστάτη. Το υψηλό ποσοστό που εμφανίζεται στα έντερα σε κάποια από τα σύμπλοκα οφείλεται στην απέκκριση της ραδιενέργειας μέσω του ηπατοχολικού συστήματος. Σημαντικό είναι ότι τα σύμπλοκα δεν εμφανίζουν εκλεκτική συγκέντρωση σε κάποιο από τα υπόλοιπα όργανα, όπως καρδία, πνεύμονες, πάγκρεας κτλ. Έτσι, τα σύμπλοκα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν για σύζευξη με φαρμακοφόρα που στοχεύουν σε κάποιον από αυτούς τους ιστούς. Τέλος, τα σύμπλοκα που φέρουν ως μονοδραστικό υποκαταστάτη την πυριδίνη φαίνεται να απεκκρίνονται ταχύτερα και σε υψηλότερο ποσοστό σε σχέση με τα υπόλοιπα σύμπλοκα. Έτσι, στην παρούσα εργασία η πυριδίνη θα αντικατασταθεί από το 4-πυριδινοβορονικό εστέρα πινακόλης στοχεύοντας το σιαλικό οξύ που υπερεκφράζεται στην κυτταρική μεμβράνη διάφορων όγκων, όπως του μελανώματος.

Πίνακας 20.1. Αποτελέσματα βιοκατανομής των συμπλόκων $^{99m}\text{Tc}8$ - $^{99m}\text{Tc}13$, $^{99m}\text{Tc}15$ και $^{99m}\text{Tc}16$ εκφραζόμενα ως % ID/g στη 1^η ώρα μετά την χορήγηση



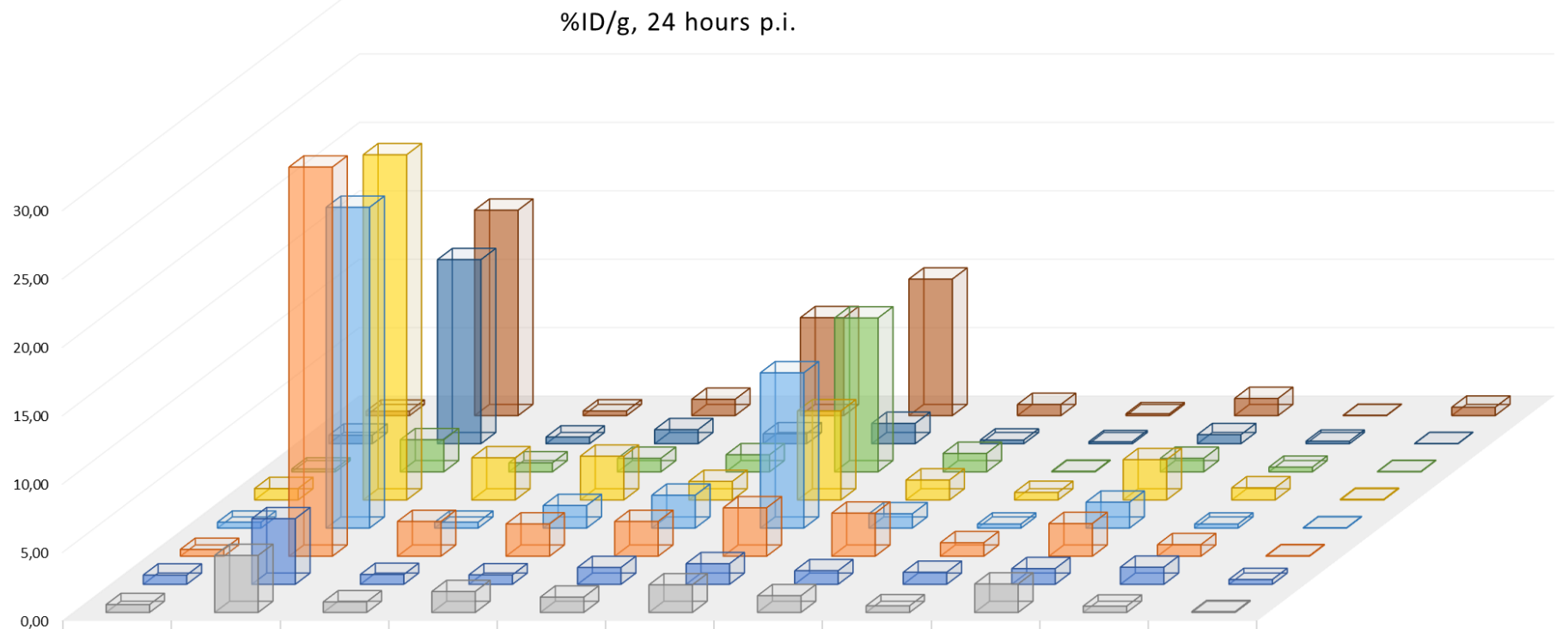
	ΑΙΜΑ	ΗΠΑΡ	ΚΑΡΔΙΑ	ΝΕΦΡΟΙ	ΣΤΟΜΑΧΙ	ΕΝΤΕΡΑ	ΣΠΛΗΝΑ	ΜΥΣ	ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ	ΠΑΓΚΡΕΑΣ	ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{py})$]	1,28	23,30	1,24	2,37	2,81	16,72	4,47	0,79	4,69	0,78	0,11
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{cisc})$]	0,78	10,71	1,00	1,51	3,06	24,65	1,32	1,53	1,87	0,95	0,19
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{PPh}_3)$]	6,22	55,21	4,35	6,82	1,12	4,51	18,58	0,85	14,22	1,20	0,16
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{cisc})$]	9,45	19,22	4,80	4,51	0,66	1,05	3,95	1,21	14,63	1,18	0,66
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{PPh}_3)$]	8,41	25,46	2,24	1,71	0,15	0,14	7,06	0,17	10,20	0,43	0,20
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{py})$]	1,65	11,25	3,54	10,24	0,68	5,24	12,55	2,21	11,20	2,54	0,11
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{cisc})$]	3,48	11,01	12,24	12,16	1,84	2,57	1,68	2,73	13,39	5,74	0,93
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{PPh}_3)$]	0,85	20,23	1,14	2,82	1,54	22,21	1,48	0,59	2,55	1,82	0,12

Πίνακας 20.2. Αποτελέσματα βιοκατανομής των συμπλόκων $^{99m}\text{Tc}8$ - $^{99m}\text{Tc}13$, $^{99m}\text{Tc}15$ και $^{99m}\text{Tc}16$ εκφραζόμενα ως % ID/g στη 4^η ώρα μετά την χορήγηση



	ΑΙΜΑ	ΗΠΑΡ	ΚΑΡΔΙΑ	ΝΕΦΡΟΙ	ΣΤΟΜΑΧΙ	ΕΝΤΕΡΑ	ΣΠΛΗΝΑ	ΜΥΣ	ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ	ΠΑΓΚΡΕΑΣ	ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{py})$]	1,15	5,16	1,14	2,32	2,61	24,46	2,90	0,62	3,54	0,61	0,07
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{cisc})$]	1,05	5,95	2,20	2,29	2,62	26,53	1,48	1,45	1,55	1,32	0,35
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{PPh}_3)$]	2,59	54,32	5,25	7,20	3,32	17,41	7,41	1,09	6,50	1,24	0,09
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{cisc})$]	0,74	29,76	0,85	2,20	4,72	11,91	2,12	0,40	2,71	0,78	0,11
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{PPh}_3)$]	1,26	24,18	3,09	3,50	2,11	4,87	2,47	0,48	3,62	0,80	0,07
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{py})$]	1,35	8,54	0,28	2,80	3,56	25,26	6,35	0,34	2,68	1,01	0,08
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{cisc})$]	0,31	30,83	0,90	2,36	1,85	5,43	0,33	0,21	5,48	2,67	0,03
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{PPh}_3)$]	0,38	22,65	0,42	1,08	0,91	31,65	0,58	0,16	0,96	0,32	0,05

Πίνακας 20.3. Αποτελέσματα βιοκατανομής των συμπλόκων $^{99m}\text{Tc}8$ - $^{99m}\text{Tc}13$, $^{99m}\text{Tc}15$ και $^{99m}\text{Tc}16$ εκφραζόμενα ως % ID/g στη 24^η ώρα μετά την χορήγηση



	ΑΙΜΑ	ΗΠΑΡ	ΚΑΡΔΙΑ	ΝΕΦΡΟΙ	ΣΤΟΜΑΧΙ	ΕΝΤΕΡΑ	ΣΠΛΗΝΑ	ΜΥΣ	ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ	ΠΑΓΚΡΕΑΣ	ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{py})$]	0,58	4,17	0,77	1,53	1,12	2,02	1,22	0,49	2,08	0,47	0,07
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{cisc})$]	0,68	4,80	0,72	0,70	1,23	1,51	1,00	0,88	1,15	1,25	0,35
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{PPh}_3)$]	0,50	28,45	2,54	2,36	2,54	3,54	3,15	0,99	2,39	0,85	0,04
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{cisc})$]	0,43	23,45	0,43	1,65	2,40	11,35	1,05	0,29	1,89	0,30	0,03
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{PPh}_3)$]	0,84	25,24	3,08	3,20	1,36	6,51	1,46	0,56	2,95	0,89	0,05
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{py})$]	0,21	2,35	0,66	0,99	1,25	11,25	1,35	0,05	0,99	0,34	0,03
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{cisc})$]	0,63	13,46	0,49	1,03	0,73	1,49	0,27	0,15	0,66	0,18	0,02
fac-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{PPh}_3)$]	0,32	15,02	0,34	1,19	7,16	9,98	0,82	0,14	1,26	0,02	0,61

20.2. Βιολογική αξιολόγηση συμπλόκων $^{99m}\text{Tc}18$ και $^{99m}\text{Tc}19$

Η βιολογική κατανομή για τα σύμπλοκα $^{99m}\text{Tc}18$ και $^{99m}\text{Tc}19$ πραγματοποιήθηκε για τα χρονικά διαστήματα 2 λεπτά, 1 ώρα και 4 ώρες έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση του συμπλόκου. Στους πίνακες 20.4 έως 20.6 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της βιοκατανομής των συμπλόκων για κάθε όργανο ή ιστό εκφραζόμενα ως % ID/g.

Τα σύμπλοκα $^{99m}\text{Tc}18$ και $^{99m}\text{Tc}19$ διαφέρουν ως προς τον διδραστικό υποκαταστάτη όπου στην μια περίπτωση είναι το (2-υδροξυφαινυλο)διφαινυλοφωσφίνη και στην άλλη το κιναιδικό οξύ αντίστοιχα.

Τα δύο σύμπλοκα εμφανίζουν μεγάλες διαφορές στην βιολογική κατανομή τους στα δύο λεπτά μετά την χορήγηση. Το σύμπλοκο $^{99m}\text{Tc}18$ έχει υψηλότερη συγκέντρωση ραδιενέργειας τόσο στο αίμα όσο και στο ήπαρ. Ενώ το σύμπλοκο $^{99m}\text{Tc}19$ εμφανίζει υψηλότερη συγκέντρωση μόνο στα νεφρά.

Στη μία και στις τέσσερις ώρες η κατανομή της ραδιενέργειας είναι διαφορετική από αυτή των συμπλόκων που φέρουν ως μονοδραστικό την πυριδίνη, $^{99m}\text{Tc}8$ και $^{99m}\text{Tc}11$, γεγονός το οποίο οφείλεται στην προσθήκη του βορονικού εστέρα στην πάρα θέση της πυριδίνης.

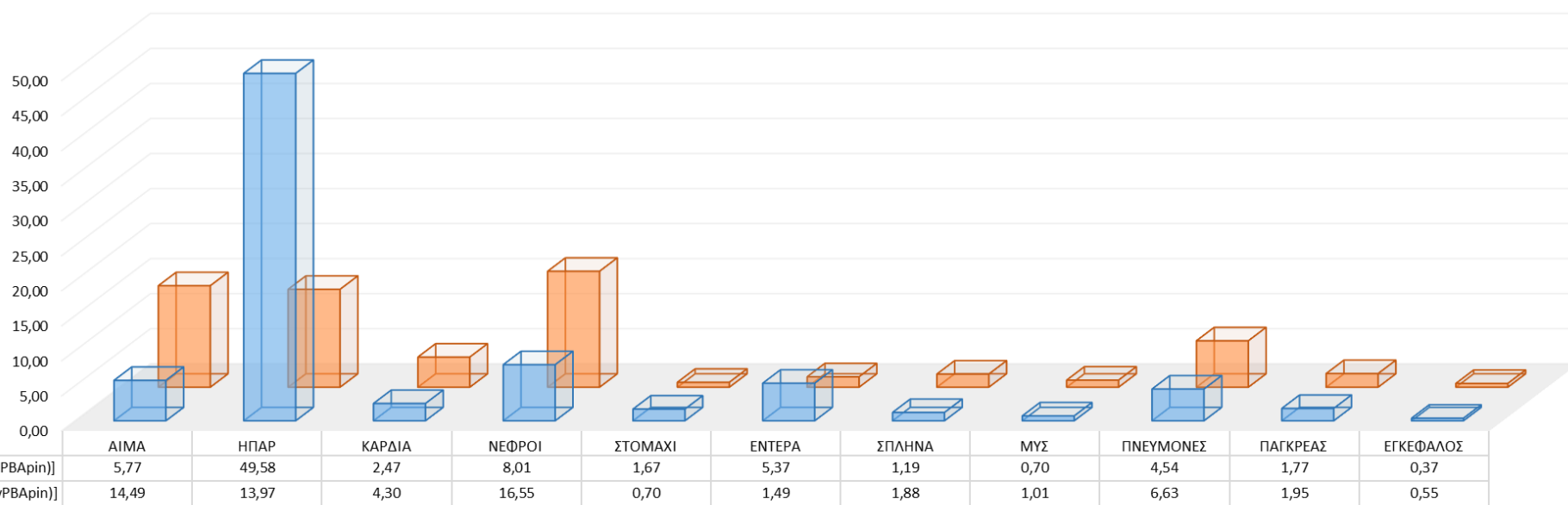
Στη μια ώρα, έχουμε παρόμοια εικόνα και στα δύο σύμπλοκα, με το σύμπλοκο $^{99m}\text{Tc}18$ να έχει ελαφρώς υψηλότερα ποσοστά σε όλους τους ιστούς.

Τέλος, στις τέσσερις ώρες μετά την χορήγηση η διαφορές στην συγκέντρωση της ραδιενέργειας είναι μεγαλύτερες. Το σύμπλοκο $^{99m}\text{Tc}19$ έχει γρηγορότερο ρυθμό αιματικής κάθαρσης, ενώ η ραδιενέργεια σε όλους τους ιστούς μειώνεται σημαντικά. Επίσης, το ποσοστό της ραδιενέργειας του συμπλόκου $^{99m}\text{Tc}18$ στο ήπαρ είναι διπλάσιο από το σύμπλοκο $^{99m}\text{Tc}19$.

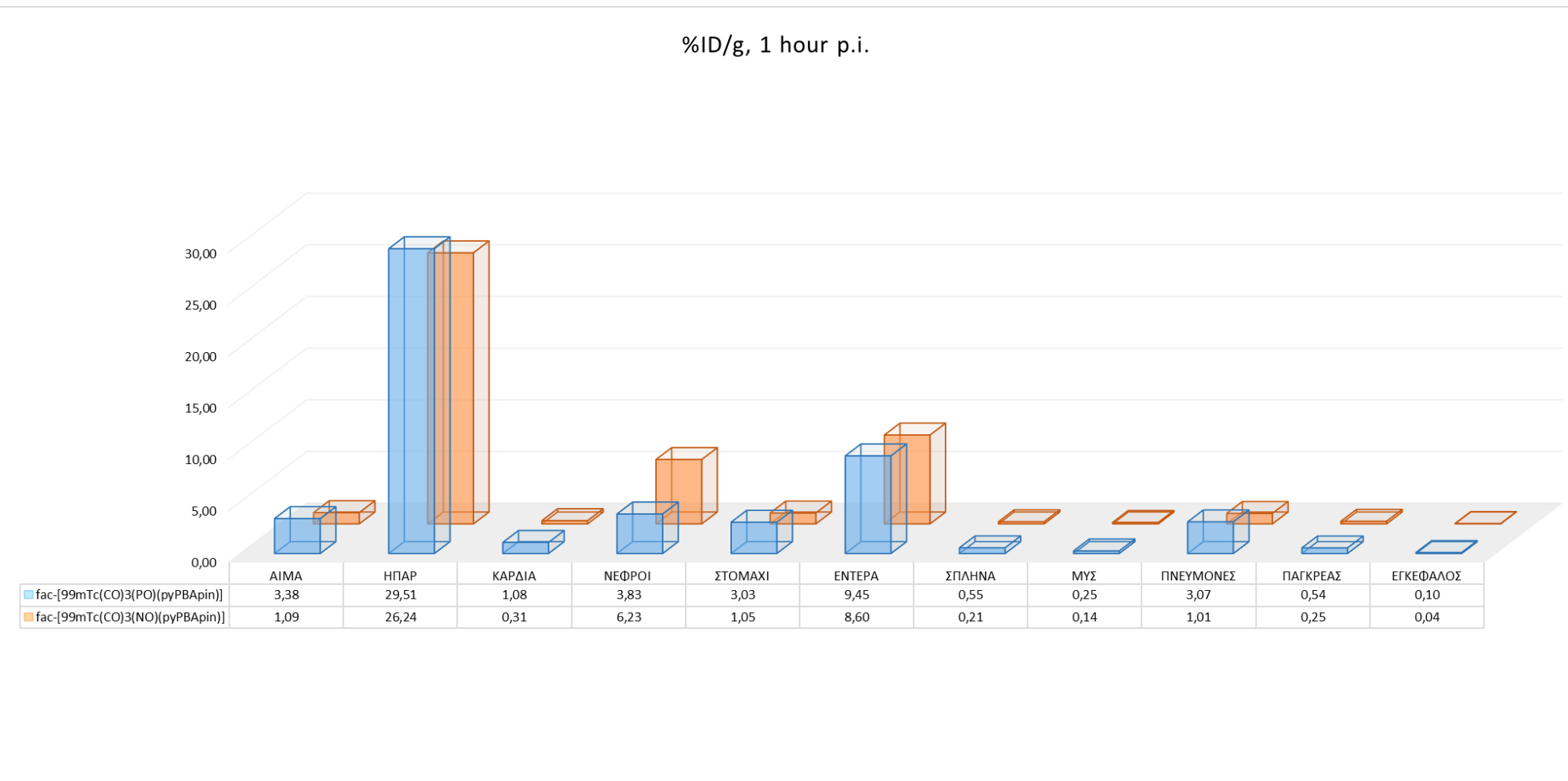
Τα σύμπλοκα $^{99m}\text{Tc}18$ και $^{99m}\text{Tc}19$ δεν θα αξιολογηθούν σε μύες οι οποίοι φέρουν όγκους καθώς τα ποσοστά στο ήπαρ είναι ιδιαίτερα υψηλά και ο ρυθμός απέκκρισης των συμπλόκων είναι ιδιαίτερα αργός σε όλους τους ιστούς, γεγονός το οποίο χαρακτηρίζει τα σύμπλοκα αυτά ως ακατάλληλα ως πιθανά διαγνωστικά εργαλεία.

Πίνακας 20.4. Αποτελέσματα βιοκατανομής των συμπλόκων ^{99m}Tc18 και ^{99m}Tc19 εκφραζόμενα ως % ID/g στα 2 λεπτά μετά την χορήγηση

%ID/g, 2 min p.i.

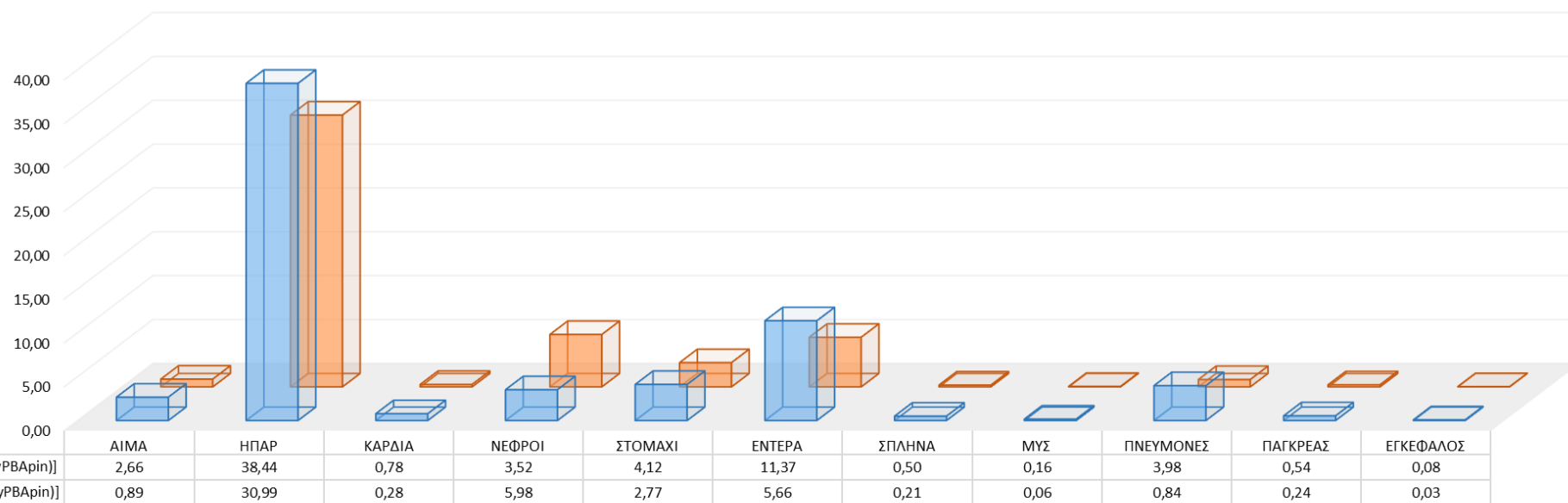


Πίνακας 20.5. Αποτελέσματα βιοκατανομής των συμπλόκων $^{99m}\text{Tc}18$ και $^{99m}\text{Tc}19$ εκφραζόμενα ως % ID/g στη 1^η ώρα μετά την χορήγηση



Πίνακας 20.6. Αποτελέσματα βιοκατανομής των συμπλόκων $^{99m}\text{Tc}18$ και $^{99m}\text{Tc}19$ εκφραζόμενα ως % ID/g στη 4^η ώρα μετά την χορήγηση

%ID/g, 4 hours p.i.



20.3. Βιολογική αξιολόγηση συμπλόκων $^{99m}\text{Tc}21$ και $^{99m}\text{Tc}22$

Η βιολογική κατανομή για τα σύμπλοκα $^{99m}\text{Tc}21$ και $^{99m}\text{Tc}22$ πραγματοποιήθηκε για τα χρονικά διαστήματα 2 λεπτά, 1 ώρα και 4 ώρες έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση του συμπλόκου τόσο σε φυσιολογικούς μύες όσο και σε ανοσοκατασταλαμένους μύες που φέρουν όγκο. Ο όγκος αυτός αναπτύχθηκε ύστερα από υποδόρια ένεση στο άνω αριστερό άκρο πληθυσμού $\sim 10^6$ καρκινικών κυττάρων B16F10. Στους Πίνακες 20.7 έως 20.9 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της βιοκατανομής των συμπλόκων για κάθε όργανο ή ιστό εκφραζόμενα ως %ID/g για τους φυσιολογικούς μύες. Τα αποτελέσματα για τους μύες που φέρουν όγκο παρουσιάζονται στους Πίνακες 20.10 έως 20.12.

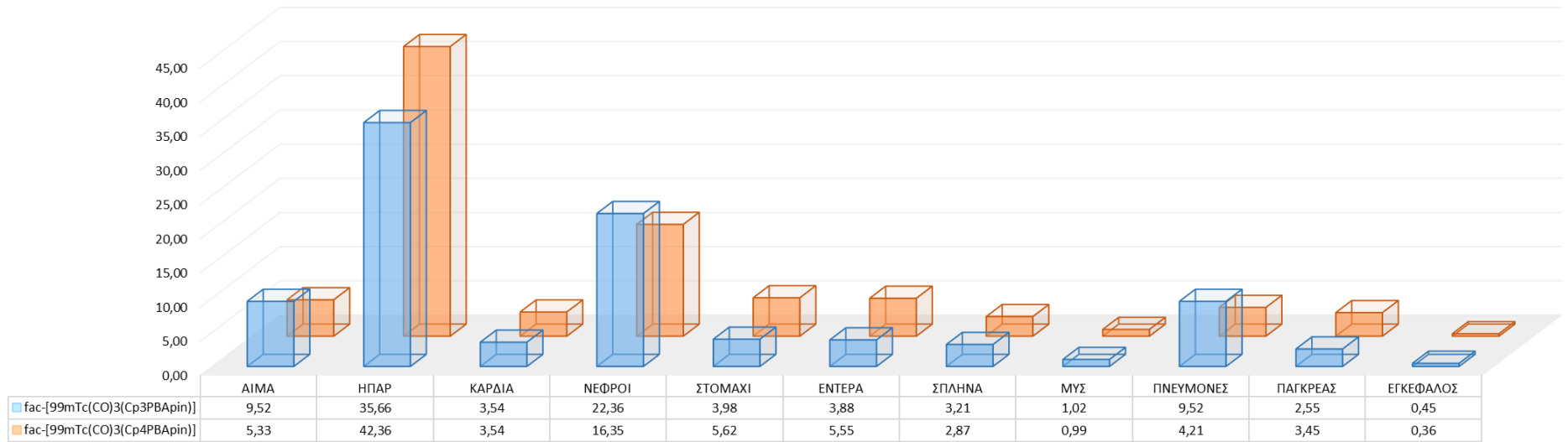
Τα σύμπλοκα $^{99m}\text{Tc}21$ και $^{99m}\text{Tc}22$ παρουσιάζουν παρόμοια βιολογική κατανομή τόσο στα φυσιολογικά όσο και στους ανοσοκατασταλαμένους που φέρουν όγκο. Διαφορές εντοπίζονται στο ποσοστό απέκκρισης της ραδιενέργειας. Συγκεκριμένα οι ανοσοκατασταλαμένοι μύες έχουν υψηλότερα ποσοστά στο ήπαρ έπειτα από 4 ώρες συγκριτικά με τα φυσιολογικά. Μια επιπλέον διαφορά εντοπίζεται στο ποσοστό ραδιενέργειας στο στομάχι. Και τα δύο σύμπλοκα εμφανίζουν υψηλά ποσοστά στο στομάχι μόνο στους ανοσοκατασταλαμένους μύες.

Η πρόσληψη στον όγκο κατά απόλυτη τιμή κυμαίνεται στο 2% στα πρώτα δύο λεπτά μετά την χορήγηση και μειώνεται στο 0.31% για το σύμπλοκο $^{99m}\text{Tc}21$ και στο 0.96% για το σύμπλοκο $^{99m}\text{Tc}22$ στις 4 ώρες. Ωστόσο οι λόγοι των συγκεντρώσεων της ραδιενέργειας στον όγκο ως προς το μυ και ως προς το αίμα και για τα δύο σύμπλοκα είναι παρόμοιοι. Συνεπώς, τα σύμπλοκα έχουν παρόμοια πρόσληψη στον όγκο. Έτσι, προκύπτει ότι η θέση του βορονικού οξέος στον φαινύλιο, παρα- ή μετα- ως προς το αμίδιο να μην έχει σημαντική επίδραση στην βιοκατανομή αλλά και στην εκλεκτική πρόσληψη των συμπλόκων στον όγκο.

Πιθανή αιτία για την χαμηλή πρόσληψη στον όγκο να είναι η υψηλή πρόσληψη των συμπλόκων στον ήπαρ από τα δύο πρώτα λεπτά, με αποτέλεσμα να μειώνεται η βιοδιαθεσιμότητα του συμπλόκου στην κυκλοφορία και συνεπώς να είναι μειωμένο το ποσοστό του συμπλόκου που φτάνει στον όγκο και μπορεί να δεσμευτεί στο σιαλικό οξύ των καρκινικών κυττάρων. Τέλος, τροποποίηση των συμπλόκων ώστε να μειωθεί η λιποφιλικότητα τους ίσως να οδηγήσει σε αύξηση της πρόσληψης από τον όγκο και παράλληλα στην μείωση του ποσοστού στο αίμα και στον μυ.

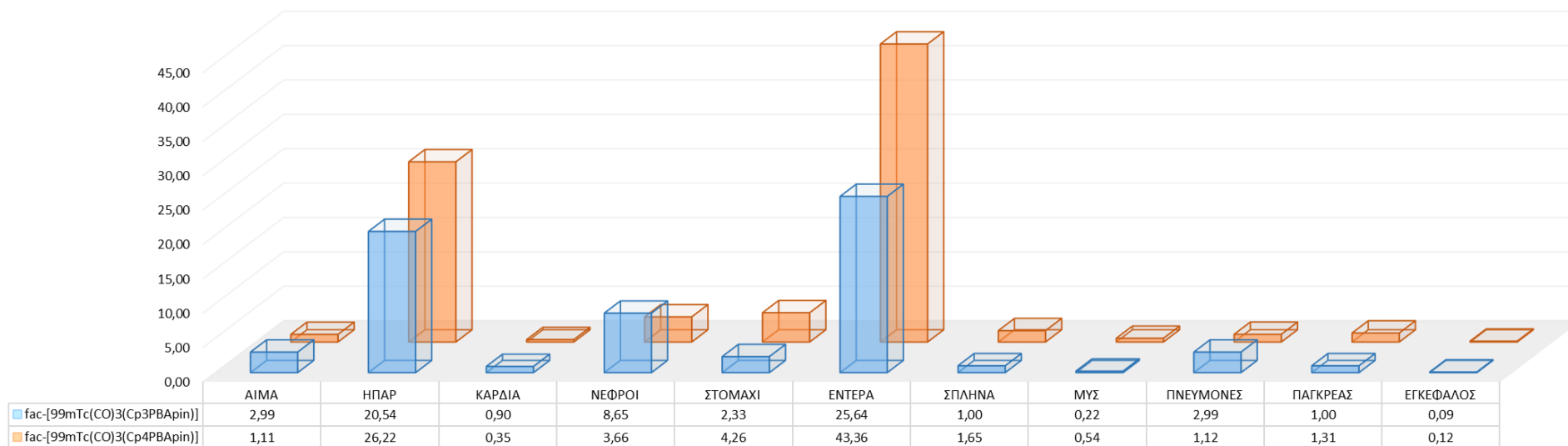
Πίνακας 20.7. Αποτελέσματα βιοκατανομής των συμπλόκων $^{99m}\text{Tc}21$ και $^{99m}\text{Tc}22$ εκφραζόμενα ως % ID/g στα 2 λεπτά μετά την χορήγηση σε φυσιολογικούς μύες

%ID/g, 2 min p.i.



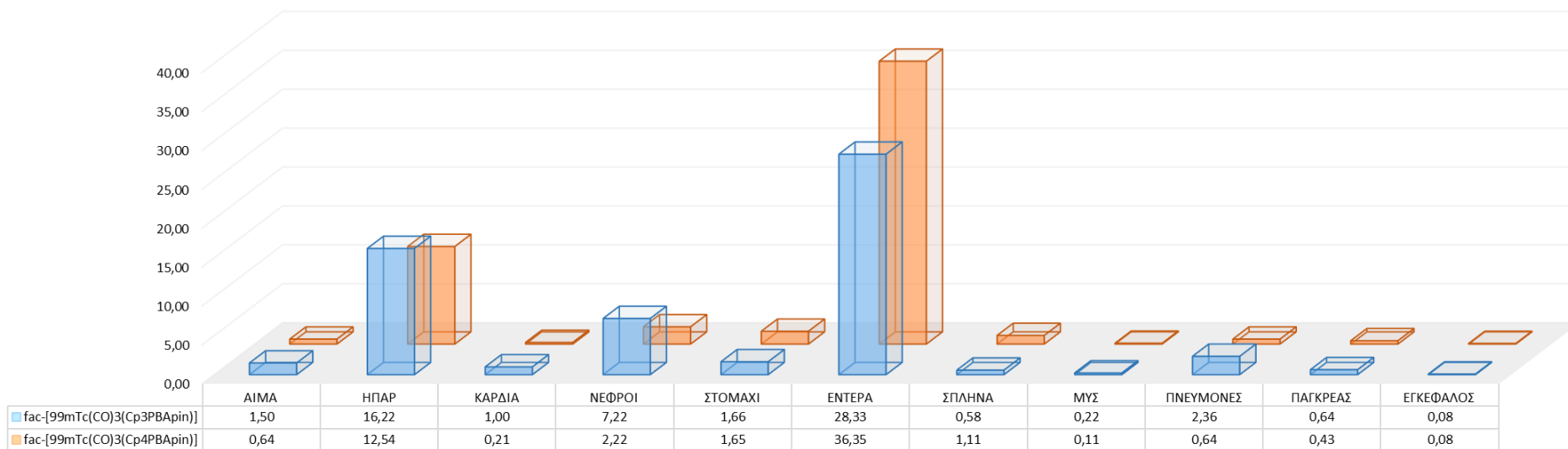
Πίνακας 20.8. Αποτελέσματα βιοκατανομής των συμπλόκων $^{99m}\text{Tc}21$ και $^{99m}\text{Tc}22$ εκφραζόμενα ως % ID/g στη 1^η ώρα μετά την χορήγηση σε φυσιολογικούς μύες

%ID/g, 1 hour p.i.



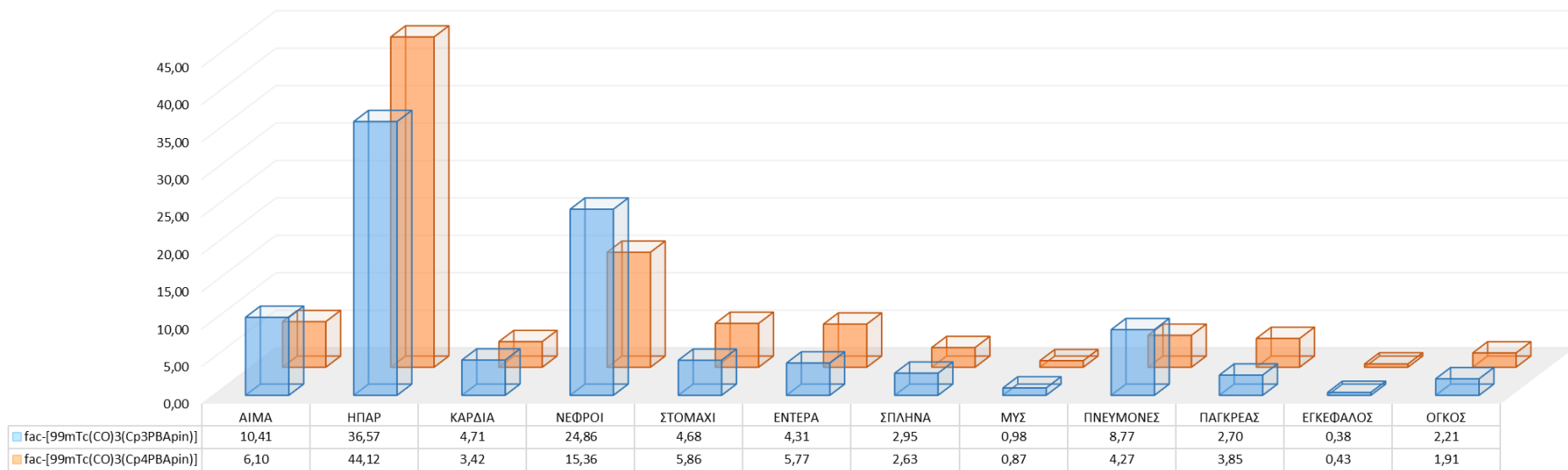
Πίνακας 20.9. Αποτελέσματα βιοκατανομής των συμπλόκων $^{99m}\text{Tc}21$ και $^{99m}\text{Tc}22$ εκφραζόμενα ως % ID/g στη 4^η ώρα μετά την χορήγηση σε φυσιολογικούς μύες

%ID/g, 4 hours p.i.



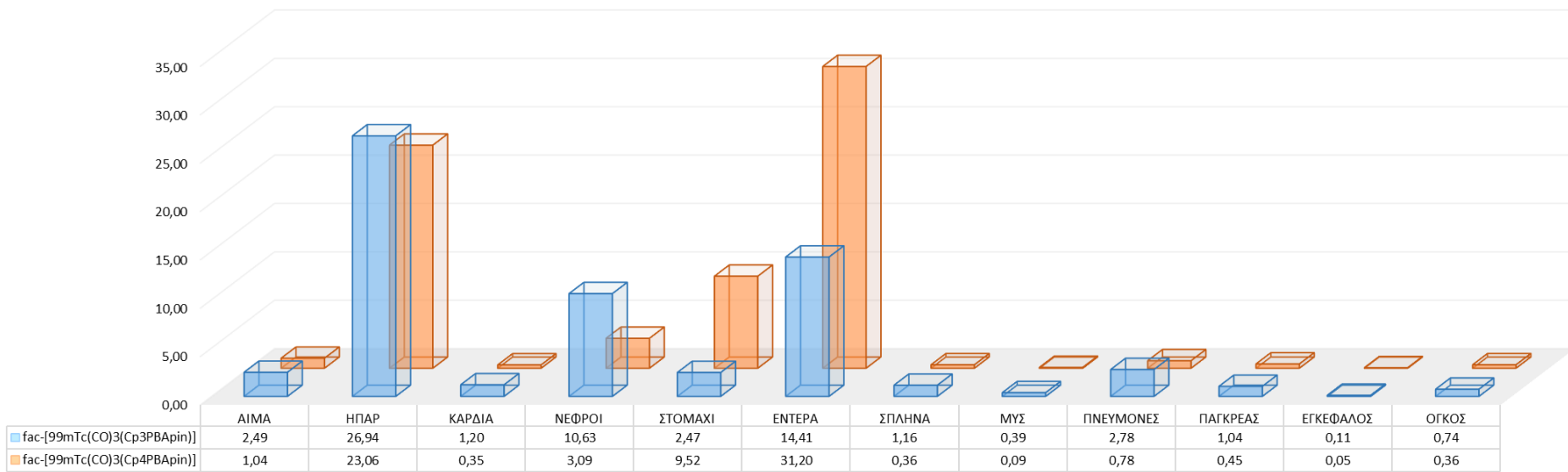
Πίνακας 20.10. Αποτελέσματα βιοκατανομής των συμπλόκων $^{99m}\text{Tc}21$ και $^{99m}\text{Tc}22$ εκφραζόμενα ως % ID/g στα 2 λεπτά μετά την χορήγηση σε μύες που φέρουν όγκο

%ID/g, 2 min p.i.



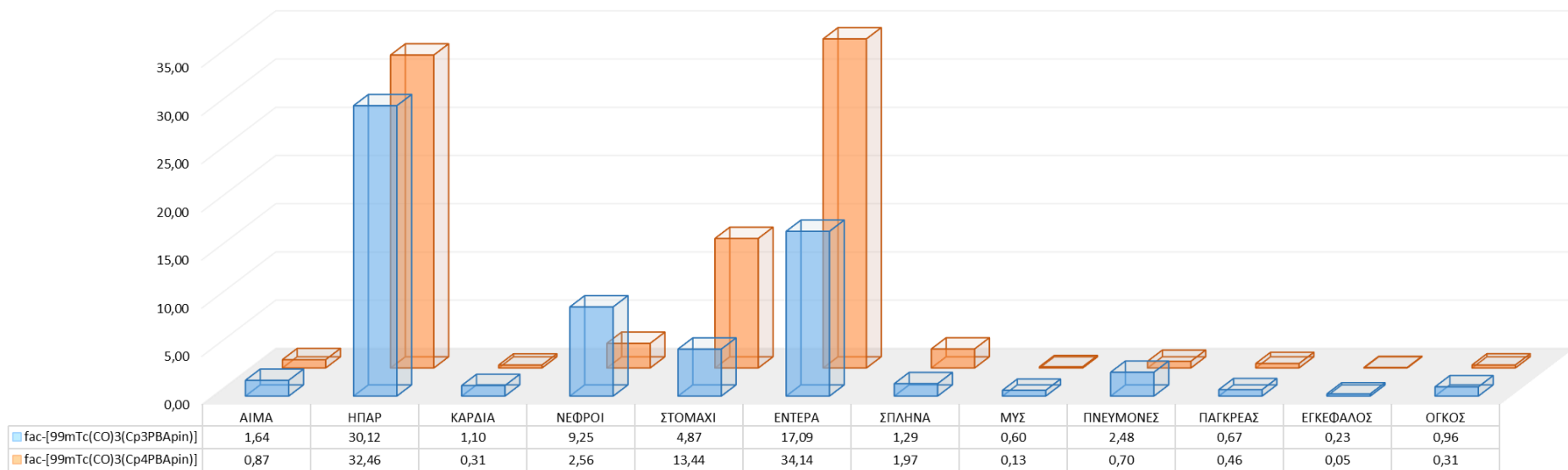
Πίνακας 20.11. Αποτελέσματα βιοκατανομής των συμπλόκων $^{99m}\text{Tc}21$ και $^{99m}\text{Tc}22$ εκφραζόμενα ως % ID/g στη 1^η ώρα μετά την χορήγηση σε μύες που φέρουν όγκο

%ID/g, 1 hour p.i.



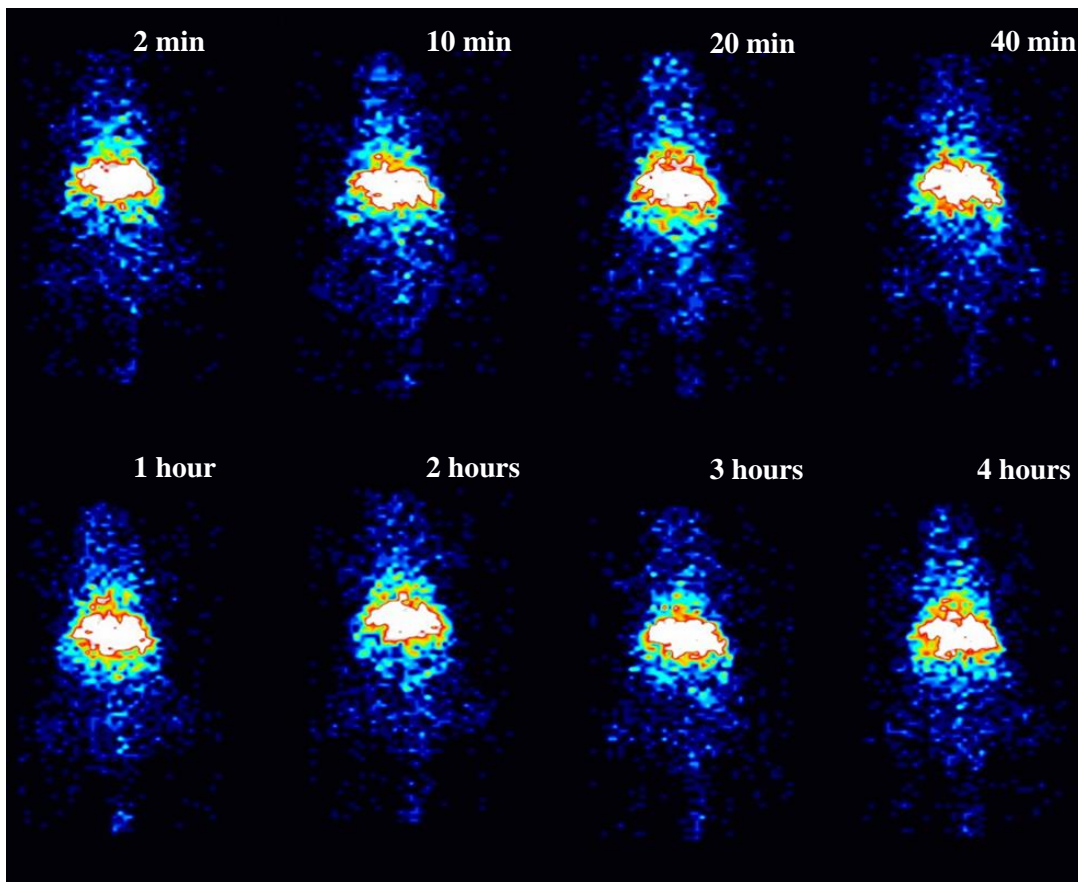
Πίνακας 20.12. Αποτελέσματα βιοκατανομής των συμπλόκων $^{99m}\text{Tc}21$ και $^{99m}\text{Tc}22$ εκφραζόμενα ως % ID/g στη 4^η ώρα μετά την χορήγηση σε μύες που φέρουν όγκο

%ID/g, 4 hours p.i.



20.4. Απεικόνιση των συμπλόκων $^{99m}\text{Tc}8$ - $^{99m}\text{Tc}10$, $^{99m}\text{Tc}12$ - $^{99m}\text{Tc}16$, $^{99m}\text{Tc}18$, $^{99m}\text{Tc}19$, $^{99m}\text{Tc}21$ και $^{99m}\text{Tc}22$

Τα βιολογικά αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν με *in vivo* σπινθηρογραφική απεικόνιση των πειραματόζωων με χρήση γ-κάμερας. Οι εικόνες που ελήφθησαν έρχονται σε συμφωνία με τα αντίστοιχα βιολογικά αποτελέσματα. Ωστόσο, όπως φαίνεται και στις παρακάτω εικόνες, οι φωτογραφίες είναι δύο διαστάσεων με αποτέλεσμα να είναι δύσκολη ακριβής εκτίμηση των ποσοστών σε όλα τα όργανα. Στην Εικόνα 20.4.1 απεικονίζεται το ποντίκι στους χρόνους 2, 10, 20 και 40 λεπτά, 1 ώρα, 2, 3 και 4 ώρες p.i. Από τις απεικονίσεις είναι εμφανές ότι το σύμπλοκο $^{99m}\text{Tc}21$ συσσωρεύεται στο ήπαρ και δεν απομακρύνεται από το ουροποιητικό, όπως έδειξαν και τα πειράματα βιοκατανομής. Επιπλέον είναι εμφανές ότι είναι αδύνατη η εντόπιση του όγκου, καθώς ο λόγος της ραδιενέργειας τόσο προς αίμα, όσο και προς μυ δεν δίνουν την δυνατότητα αυτή.



Εικόνα 20.4.1. Στατικές λήψεις του $^{99m}\text{Tc}21$ σε ανοσοκατασταλμένο μυ που φέρει όγκο

VI. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι στόχοι της παρούσας διατριβής ήταν η ανάπτυξη συμπλόκων του φυσικού ρηνίου, ρηνίου-186 και τεχνητίου-99m στην οξειδωτική βαθμίδα I και σύζευξη αυτών με φαρμακοφόρο για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς. Για τον σκοπό αυτό, παρασκευάστηκαν και αξιολογήθηκαν μικτά 2+1 σύμπλοκα με χρήση διδραστικών υποκαταστατών που φέρουν τα συστήματα ατόμων δοτών PO, NO και SS, καθώς επίσης και σύμπλοκα με χρήση του κυκλοπενταδιενίου. Η χρήση του κυκλοπενταδιενίου εισήχθη την τελευταία δεκαετία και τα αποτελέσματα μέχρι τώρα ιδιαίτερα ελπιδοφόρα.

Τα σύμπλοκα παρασκευάστηκαν με τη χρήση των πρόδρομων οργανομεταλλικών ενώσεων $[\text{Et}_4\text{N}]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$, **Re1**, $\text{fac}-[^{186}\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, **$^{186}\text{Re1}$** και $\text{fac}-[^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, **$^{99\text{m}}\text{Tc1}$** . Η παρασκευή του **$^{186}\text{Re1}$** πραγματοποιείται μόνο με χρήση του αμμωνιούχου βορανίου ενώ η απόδοση επηρεάζεται από την επιλογή του οξέος που θα χρησιμοποιηθεί. Την υψηλότερη καθαρότητα έδωσε η χρήση του H_3PO_4 .

Η (2-υδροξυφαινυλο)διφαινυλοφωσφίνη (POH), το κιναλδικό οξύ (NOH) και το διαιθυλοδιθειοκαρβαμιδικό νάτριο (SS) αντιδρούν με το **Re1** μπορούν να λειτουργήσουν ως διδραστικοί υποκαταστάτες σχηματίζοντας πενταμελή ή τετραμελή δακτύλιο οδηγώντας στον σχηματισμό ενδιάμεσων ουδέτερων συμπλόκων. Συγκεκριμένα:

- Ο POH οδήγησε στο σχηματισμό μοναδικού προϊόντος, του $\text{fac}-[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{H}_2\text{O})]$, **Re2**.
- Ο NO οδήγησε στον σχηματισμό του αναμενόμενου συμπλόκου $\text{fac}-[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{H}_2\text{O})]$, **Re3**, σε ποσοστό 78% αλλά σε μικρό ποσοστό 4% σχηματίστηκαν τα σύμπλοκα $\text{fac}-[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NOH})(\text{Br})]$, **Re3a**, και $\text{fac}-[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{Br})]^-$, **Re3b**. Ωστόσο, αντίδραση του μίγματος των τριών συμπλόκων, **Re3**, **Re3a** και **Re3b**, με μονοδραστικούς υποκαταστάτες οδηγεί στον σχηματισμό των επιθυμητών συμπλόκων με γενικό τύπο $\text{fac}-[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{L}^2)]$, όπου L^2 ο μονοδραστικός υποκαταστάτης.
- Ο SS οδήγησε στον σχηματισμό του διμεταλλικού συμπλόκου $[(\text{CO})_3\text{Re}(\text{SS})_2\text{Re}(\text{CO})_3]$, **Re4**. Είναι πιθανό σε διάλυμα το σύμπλοκο να βρίσκεται στη μορφή $\text{fac}-[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{H}_2\text{O})]$, **Re4a**.

Αντίδραση του συμπλόκου **Re2** με τους διδραστικούς υποκαταστάτες SS, NOH και ιμιδαζολο-4-καρβοξυλικό οξύ (4imCOOH) οδήγησε στον σχηματισμό των νέων ουδέτερων συμπλόκων $\text{fac}-[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{SS})(\text{POH})]$, **Re5**, $\text{fac}-[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{POH})]$, **Re6** και $\text{fac}-[\text{Re}(\text{CO})_3(4\text{imCOO})(\text{POH})]$, **Re7** όπου πραγματοποιήθηκε αντικατάσταση του οξυγόνου του PO υποκαταστάτη από την θείο ομάδα του SS ή το οξυγόνο του καρβοξυλίου του NO ή του

4imCOOH. Η αντικατάσταση αυτή οφείλεται στο ευκίνητο μόριο του νερού και στην καλύτερη δοτική ικανότητα του θείου και του οξυγόνου του καρβοξυλίου σε σχέση με το οξυγόνο του υδροξυλίου. Η μέθοδος αυτή θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στην ανάπτυξη των 2+1 μικτών συμπλόκων προσφέροντας έναν εναλλακτικό τρόπο παρασκευής ξεκινώντας από το **Re2**.

Τα μικτά 2+1 σύμπλοκα του φυσικού ρηνίου με διδραστικό υποκαταστάτη το POH ή το NOH ή το SS και με μονοδραστικό υποκαταστάτη την πυριδίνη ή το κυκλοεξυλοϊσοκυανίδιο ή τη τριφαινυλοφωσφίνη μπορούν να παρασκευαστούν ποσοτικά με αντίδραση ενός σταδίου (one-pot synthesis) και είναι σταθερά σε επίδραση άλλου διδραστικού ή μονοδραστικού υποκαταστάτη.

Στη συνέχεια, τα σύμπλοκα παρασκευάστηκαν σε επίπεδο ρηνίου-186 σε υψηλή απόδοση με εξαίρεση το σύμπλοκο *fac*-[¹⁸⁶Re(CO)₃(SS)(py)], **¹⁸⁶Re14**. Για την επισήμανση των συμπλόκων με ¹⁸⁶Re, όλοι οι διδραστικοί υποκαταστάτες χρησιμοποιήθηκαν σε συγκέντρωση 10⁻³ M. Ωστόσο, η συγκέντρωση αυτή μπορεί να μειωθεί περαιτέρω με την χρήση ρηνίου υψηλής ραδιοϊσοτοπικής καθαρότητας. Οι μονοδραστικοί υποκαταστάτες κυκλοεξυλοϊσοκυανίδιο και τριφαινυλοφωσφίνη χρησιμοποιήθηκαν επίσης σε συγκέντρωση της τάξεως των 10⁻³ M, ενώ η πυριδίνη σε συγκέντρωση 10⁻² M. Ο συνδυασμός των ατόμων δοτών SS και N οδηγεί σε χαμηλή απόδοση του μικτού 2+1 συμπλόκου. Για την επισήμανση των συμπλόκων ^{99m}Tc, όλοι οι διδραστικοί υποκαταστάτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε πολύ χαμηλή συγκέντρωση της τάξεως των 10⁻⁵ M οδηγώντας σε ποσοτικό σχηματισμό των συμπλόκων. Οι μονοδραστικοί υποκαταστάτες κυκλοεξυλοϊσοκυανίδιο και τριφαινυλοφωσφίνη μπορούν να χρησιμοποιηθούν επίσης σε πολύ χαμηλή συγκέντρωση της τάξεως των 10⁻⁴ M, ενώ η πυριδίνη σε συγκέντρωση 10⁻³ M. Ο συνδυασμός των ατόμων δοτών SS και N οδηγεί σε χαμηλή απόδοση του μικτού 2+1 συμπλόκου σε επίπεδο ^{99m}Tc και η αντίδραση μπορεί να πραγματοποιηθεί μόνο με την επίδραση μικροκυμάτων. Τέλος, η παρασκευή του συμπλόκου με κυκλοπενταδιένιο πραγματοποιείται ποσοτικά με αντίδραση διπλής αντικατάστασης με χρήση Mn(CO)₅Br, χωρίς να απαιτείται προσθήκη επιπλέον αναγωγικού και παρουσία CO, όπως συμβαίνει στην περίπτωση των συμπλόκων του ¹⁸⁶Re. Και σε επίπεδο ^{99m}Tc η αντίδραση πραγματοποιείται με διαλύτη DMF και θέρμανση στους 110 °C.

Όλα τα μικτά 2+1 σύμπλοκα σε επίπεδο ρηνίου-186 και σε επίπεδο τεχνητίου-99m είναι ιδιαίτερα σταθερά παρουσία ανταγωνιστών ιστιδίνης και κυστεΐνης 10⁻³ M. Χαμηλή σταθερότητα εμφανίζουν τα σύμπλοκα με συνδυασμό ατόμων δοτών SS και N. Τα ενδιάμεσα σύμπλοκα έχουν επίσης μειωμένη σταθερότητα, λόγω της παρουσίας του ευκίνητου μορίου H₂O. Η λιποφιλικότητα

των σταθερών συμπλόκων που μελετήθηκαν κυμαίνεται από 0.5 έως 2.8. Τα ενδιάμεσα σύμπλοκα του νερού παρουσιάζουν την χαμηλότερη λιποφιλικότητα λόγω παρουσίας του H₂O στην έκτη θέση. Τα μικτά 2+1 σύμπλοκα είναι ιδιαίτερα λιπόφιλα με τα σύμπλοκα *fac*-[¹⁸⁶Re^{99m}Tc(CO)₃(PO)(PPh₃)], **¹⁸⁶Re10** και **^{99m}Tc10** να έχουν την υψηλότερη λιποφιλικότητα. Τα σύμπλοκα του ¹⁸⁶Re παρουσιάζουν παρόμοια λιποφιλικότητα σε σχέση με τα αντίστοιχα σύμπλοκα του ^{99m}Tc.

Η βιολογική κατανομή πραγματοποιήθηκε για τα χρονικά διαστήματα 1, 4 και 24 ώρες έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση των συμπλόκων. Η βιοκατανομή έδειξε ότι τα σύμπλοκα είναι σταθερά *in vivo* (απουσία ραδιενέργειας στο στομάχι και στη σπλήνα) ενώ επίσης έδειξαν αιματική κάθαρση στις 4 ώρες και κάθαρση της ραδιενέργειας αποκλειστικά από το ηπατοχολικό. Επιπλέον, τα σύμπλοκα που φέρουν ως μονοδραστικό υποκαταστάτη την πυριδίνη έχουν ταχύτερη απέκκριση και παραμένουν λιγότερο στο ήπαρ. Το γεγονός ότι τα σύμπλοκα δεν συσσωρεύονται εκλεκτικά σε κάποιο όργανο είναι θετικό, καθώς η σύνδεση με φαρμακοφόρο, το οποίο θα στοχεύει σε όργανο στόχο, θα προσφέρει εκλεκτική πρόσληψη του συμπλόκου. Συνεπώς, ως σύμπλοκα για τροποποίηση των υποκαταστατών και ενσωμάτωση τμήματος φαρμακοφόρου επιλέγονται αυτά που φέρουν πυριδίνη. Η πυριδίνη αντικαθίσταται από το 4-πυριδινοβορονικό εστέρα πινακόλης για την εκλεκτική εντόπιση.

Τα σύμπλοκα που φέρουν το βορονικό οξύ παρασκευάστηκαν αρχικά σε επίπεδο φυσικού ρηνίου και στην συνέχεια σε επίπεδο ¹⁸⁶Re και ^{99m}Tc. Η σταθερότητα και απόδοση των συμπλόκων ήταν παρόμοια με τα σύμπλοκα που παρασκευάστηκαν με χρήση της πυριδίνης, γεγονός που δείχνει ότι η υποκατάσταση στην π- θέση της πυριδίνης δεν επηρεάζει ούτε την απόδοση στην παρασκευή των συμπλόκων ούτε και την σταθερότητά τους. Τα σύμπλοκα αυτά είναι πιο λιπόφιλα σε σχέση με τα αντίστοιχα σύμπλοκα πυριδίνης γεγονός που οφείλεται στην παρουσία του πινακολικού εστέρα. Τα σύμπλοκα **^{99m}Tc18** και **^{99m}Tc19** εμφανίζουν ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά στο ήπαρ και ο ρυθμός απέκκρισης των συμπλόκων είναι αργός από όλους τους ιστούς. Κατάλληλη τροποποίηση των συμπλόκων, όπως για παράδειγμα προσθήκη υδρόφιλων ομάδων είναι πιθανό να δώσει καλύτερα αποτελέσματα.

Τέλος, παρασκευάστηκαν παράγωγα φερροκενίου που φέρουν την ομάδα του φαινυλοβορονικού οξέος στην π- και μ- θέση ως προς το αμίδιο. Οι υποκαταστάτες συντέθηκαν με υψηλή απόδοση και χαρακτηρίστηκαν με στοιχειακή ανάλυση και φασματοσκοπικές μεθόδους IR και NMR. Στη συνέχεια παρασκευάστηκαν σύμπλοκα σε επίπεδο φυσικού ρηνίου τα οποία

χρησιμοποιήθηκαν για την ταυτοποίηση των αντίστοιχων συμπλόκων ^{186}Re και $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Η παρασκευή των συμπλόκων σε επίπεδο ^{186}Re και $^{99\text{m}}\text{Tc}$ πραγματοποιήθηκε με αντίδραση διπλής αντικατάστασης με χρήση $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$ παρουσία CO και BH_3NH_3 . Τα σύμπλοκα του κυκλοπενταδιενίου παρουσίασαν άριστη σταθερότητα σε επίπεδο $^{99\text{m}}\text{Tc}$ και χαμηλή σταθερότητα σε επίπεδο ^{186}Re . Τα σύμπλοκα είναι λιπόφιλα με $\log P$ περίπου 2 και αξιολογήθηκαν βιολογικά τόσο σε υγιή όσο και σε ανοσοκατασταλμένα πειραματόζωα που φέρουν όγκο. Η κατανομή έδειξε χαμηλή πρόσληψη στον όγκο καθώς και χαμηλούς λόγους όγκο/αίμα και όγκο/μυ. Κατάλληλες τροποποιήσεις των συμπλόκων, όπως για παράδειγμα προσθήκη υδρόφιλης αλυσίδας μεταξύ του συμπλόκου και του φαινυλοβορονικού οξέος είναι πιθανό να δώσει καλύτερα αποτελέσματα.

VI. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα διατριβή πραγματοποιήθηκε η ανάπτυξη νέων δομικών λίθων καθώς και συμπλόκων που φέρουν την φαρμακοφόρο ομάδα του βορονικού οξέος με φυσικό ρήνιο, ρήνιο-186 και τεχνητίο-99m στην οξειδωτική βαθμίδα I. Αρχικά, παρασκευάστηκαν και αξιολογήθηκαν τα νέα μικτά 2+1 τρικαρβόνυλο σύμπλοκα του γενικού τύπου $fac-[M(CO)_3(L^1)(L^2)]$ όπου το M είναι φυσικό ρήνιο ή ρήνιο-186 ή τεχνητίο-99m και L^1H οι διδραστικοί υποκαταστάτες η (2-υδροξυφαινυλο)διφαινυλοφωσφίνη (POH) ή το κιναιδικό οξύ (NOH) ή το διαιθυλοδιθειοκαρβαμιδικό νάτριο (SS) σε συνδυασμό με τους μονοδραστικούς υποκαταστάτες της πυριδίνης (py) ή του κυκλοεξυλοϊσοκυανιδίου (cisc) ή της τριφαινυλοφωσφίνης (PPh₃). Τα σύμπλοκα σε επίπεδο φυσικού ρηνίου χαρακτηρίστηκαν με στοιχειακή ανάλυση, φασματοσκοπικές μεθόδους IR και NMR ενώ η δομή κάποιων εξ' αυτών επιβεβαιώθηκε και με κρυσταλλογραφία ακτίνων X. Ακολούθως, παρασκευάστηκαν τα αντίστοιχα σύμπλοκα σε επίπεδο ¹⁸⁶Re και ^{99m}Tc με τη χρήση των πρόδρομων οργανομεταλλικών ενώσεων $fac-[^{186}Re(CO)_3(H_2O)_3]^+$, **Re1** και $fac-[^{99m}Tc(CO)_3(H_2O)_3]^+$, **99mTc1** και ταυτοποιήθηκαν με συγκριτική χρωματογραφία HPLC.

Το POH και το NOH αντιδρούν με το πρόδρομο σύμπλοκο του ρηνίου **Re1** και σχηματίζουν ποσοτικά τα αντίστοιχα ενδιάμεσα σύμπλοκα, $fac-[Re(CO)_3(PO)(H_2O)]$, **Re2** και $fac-[Re(CO)_3(NO)(H_2O)]$, **Re3**. Αντίδραση του **Re2** με διδραστικούς υποκαταστάτες L^1H (NOH ή SS) οδήγησε στον σχηματισμό νέων συμπλόκων γενικού τύπου $fac-[Re(CO)_3L^1(POH)]$ όπου ο L^1H υποκαταστάτης δρα ως διδραστικός και το POH παραμένει ως μονοδραστικός υποκαταστάτης με ελεύθερο το υδροξύλιο. Ο SS υποκαταστάτης αντιδρά με το πρόδρομο σύμπλοκο του ρηνίου **Re1** σε μεθανόλη/νερό οδηγώντας στον σχηματισμό του διπυρηνικού συμπλόκου $[(CO)_3Re(SS)_2Re(CO)_3]$ όπως αυτό επιβεβαιώθηκε με κρυσταλλογραφία ακτίνων-X. Όλα τα μικτά 2+1 σύμπλοκα $fac-[M(CO)_3(L^1)(L^2)]$ με τους διδραστικούς υποκαταστάτες POH ή NOH παρασκευάστηκαν μέσω του αντίστοιχου ενδιάμεσου συμπλόκου νερού $fac-[Re(CO)_3(L^1)(H_2O)]$ και επίδρασης του μονοδραστικού υποκαταστάτη ή παρασκευάστηκαν με ταυτόχρονη επίδραση ισομοριακής ποσότητας του διδραστικού και μονοδραστικού υποκαταστάτη στο **Re1**. Τα 2+1 μικτά σύμπλοκα $fac-[M(CO)_3(SS)(L^1)]$ παρασκευάστηκαν με ταυτόχρονη επίδραση ισομοριακής ποσότητας του διδραστικού και μονοδραστικού υποκαταστάτη στο **Re1**.

Στη συνέχεια, τα μικτά 2+1 σύμπλοκα παρασκευάστηκαν σε επίπεδο ¹⁸⁶Re με απόδοση από 60 έως 95%. Για την επισήμανση οι διδραστικοί υποκαταστάτες χρησιμοποιήθηκαν σε

συγκέντρωση 10^{-3} M. Οι μονοδραστικοί υποκαταστάτες *cis*c και PPh₃ χρησιμοποιήθηκαν σε 10^{-3} M ενώ η py σε 10^{-2} M.

Για την επισήμανση των συμπλόκων ^{99m}Tc, οι διδραστικοί υποκαταστάτες χρησιμοποιήθηκαν σε συγκέντρωση 10^{-5} M οδηγώντας σε ποσοτικό σχηματισμό των συμπλόκων. Οι μονοδραστικοί υποκαταστάτες *cis*c και PPh₃ χρησιμοποιήθηκαν σε συγκέντρωση 10^{-4} M ενώ η py σε 10^{-3} M.

Στη συνέχεια έγιναν μελέτες σταθερότητας και λιποφιλικότητας. Όλα τα μικτά 2+1 σύμπλοκα με *cis*c και PPh₃ ήταν σταθερά παρουσία ανταγωνιστών ιστιδίνης και κυστεΐνης για 48 ώρες. Τα σύμπλοκα που φέρουν py εμφάνισαν ικανοποιητική σταθερότητα μέχρι και τις 4 ώρες. Τα ενδιάμεσα σύμπλοκα του νερού και τα σύμπλοκα με συνδυασμό ατόμων δοτών SS και N δεν είναι σταθερά. Η λιποφιλικότητα των σταθερών συμπλόκων κυμαινόταν από 0.75 έως 3.0.

Τα σύμπλοκα του ^{99m}Tc τα οποία εμφάνισαν υψηλή σταθερότητα πραγματοποιήθηκαν μελέτες βιοκατανομής και απεικόνισης σε πειραματόζωα. Η βιολογική κατανομή πραγματοποιήθηκε για τα χρονικά διαστήματα 1, 4 και 24 ώρες έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση των συμπλόκων. Η βιοκατανομή έδειξε ότι τα σύμπλοκα είναι σταθερά *in vivo*, έχουν αιματική κάθαρση στις 4 ώρες και η κάθαρση της ραδιενέργειας γίνεται αποκλειστικά από το ηπατοχολικό σύστημα. Επιπλέον, τα σύμπλοκα που έφεραν ως μονοδραστικό υποκαταστάτη την py είχαν ταχύτερη απέκκριση και παραμένουν λιγότερο στο ήπαρ.

Η πυριδίνη αντικαταστάθηκε από το 4-πυριδινοβορονικό εστέρα πινακόλης που φέρει την φαρμακοφόρο ομάδα του βορονικού οξέος για την ανάπτυξη νέων συμπλόκων και την εκλεκτική εντόπιση των καρκινικών όγκων.

Τα σύμπλοκα που φέρουν το βορονικό οξύ παρασκευάστηκαν αρχικά σε επίπεδο φυσικού ρηνίου και στην συνέχεια σε επίπεδο ¹⁸⁶Re και ^{99m}Tc. Η σταθερότητα και απόδοση των συμπλόκων ήταν παρόμοια με τα σύμπλοκα που παρασκευάστηκαν με χρήση της py ενώ εμφάνισαν υψηλότερη λιποφιλικότητα. Τα σύμπλοκα *fac*-[^{99m}Tc(CO)₃(PO)(pyPBApin)], ^{99m}Tc**18** και *fac*-[^{99m}Tc(CO)₃(NO)(pyPBApin)], ^{99m}Tc**19** εμφανίζουν ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά στο ήπαρ και αργό ρυθμό απέκκρισης από όλους τους ιστούς.

Τέλος, παρασκευάστηκαν παράγωγα φερροκενίου που φέρουν την ομάδα του φαινυλοβορονικού οξέος στην παρα- και μετα- θέση ως προς το αμίδιο. Οι υποκαταστάτες συντέθηκαν με υψηλή απόδοση και χαρακτηρίστηκαν με στοιχειακή ανάλυση και φασματοσκοπικές μεθόδους IR και NMR. Στη συνέχεια παρασκευάστηκαν σύμπλοκα σε επίπεδο φυσικού ρηνίου τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την ταυτοποίηση των αντίστοιχων συμπλόκων

^{186}Re και $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Η παρασκευή των συμπλόκων σε επίπεδο ^{186}Re και $^{99\text{m}}\text{Tc}$ πραγματοποιήθηκε με αντίδραση διπλής αντικατάστασης με χρήση $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$ παρουσία CO και ισχυρού αναγωγικού BH_3NH_3 . Τα σύμπλοκα εμφάνισαν υψηλή σταθερότητα σε επίπεδο $^{99\text{m}}\text{Tc}$ και χαμηλή σε επίπεδο ^{186}Re . Τα σύμπλοκα αξιολογήθηκαν βιολογικά τόσο σε υγιή όσο και σε ανοσοκατασταλμένα πειραματόζωα που φέρουν όγκο. Η κατανομή έδειξε χαμηλή πρόσληψη στον όγκο καθώς και χαμηλούς λόγους όγκο/αίμα και όγκο/μυ. Κατάλληλες τροποποιήσεις των συμπλόκων, όπως για παράδειγμα προσθήκη υδρόφιλης αλυσίδας μεταξύ του συμπλόκου και του φαινυλοβορονικού οξέος είναι πιθανό να δώσει καλύτερα αποτελέσματα.

VIII. ABSTRACT

In this dissertation, new building blocks and complexes carrying the rhenium, rhenium-186 and technetium-99m in the oxidation state I were carried out. The new mixed 2 + 1 tricarbonyl complexes $fac-[M(CO)_3(L^1)(L^2)]$ where M is rhenium or rhenium-186 or technetium-99m and L^1H the monoanionic bidentate is (2-hydroxyphenyl)diphenylphosphine (POH) or quinaldic acid (NOH) or sodium diethyldithiocarbamate (SS) in combination with the monodentate pyridine (py) or cyclohexyl isocyanide (cisc) or triphenylphosphine (PPh_3). All complexes have been fully characterized by elemental analysis, IR and NMR spectroscopies. Their solid-state structure has been elucidated by X-ray crystallography. The corresponding complexes at ^{186}Re and ^{99m}Tc level were prepared using the organometallic precursors $fac-[^{186}Re(CO)_3(H_2O)_3]^+$, **Re1** and $fac-[^{99m}Tc(CO)_3(H_2O)_3]^+$, **Tc1** and characterized by comparative HPLC studies after co-injection with the authentic Re-complexes.

POH and NOH react with **Re1** precursor complex and result in the formation of the corresponding intermediate complexes $fac-[Re(CO)_3(PO)(H_2O)]$, **Re2** and $fac-[Re(CO)_3(NO)(H_2O)]$, **Re3**. The reaction of **Re2** with L^1H (NOH or SS) ligands led to the formation of new complexes $fac-[Re(CO)_3L^1(POH)]$ wherein the L^1H ligand acts as a bidentate and POH remains as the monodentate ligand with the hydroxyl-free group. The SS ligand reacts with the rhenium precursor complex **Re1** in methanol/water resulting in the formation of the $fac-[(CO)_3Re(SS)_2Re(CO)_3]$, **Re4** as confirmed by x-ray crystallography. All mixed 2 + 1 complexes $fac-[M(CO)_3(L^1)(L^2)]$ with the POH or NOH ligand were prepared via reaction of the corresponding intermediate $fac-[Re(CO)_3(L^1)(H_2O)]$ and the monodentate ligand or by one-pot reaction of an equimolar amount of the bidentate and monodentate ligand with **Re1**. The 2 + 1 mixed $fac-[M(CO)_3(SS)(L^2)]$ complexes were prepared by one-pot reaction of an equimolar amount of the bidentate and monodentate ligand with **Re1**.

At ^{186}Re level, the mixed 2 + 1 complexes were prepared in high yield (60% - 95%). For the labelling, the bidentate ligands were used in a concentration 10^{-3} M. The cisc and PPh_3 monodentate ligands were used in 10^{-3} M while the py in 10^{-2} M.

At ^{99m}Tc level, complexes are formed in high yield, and the bidentate ligands were used in a concentration of 10^{-5} M. The cisc and PPh_3 monodentate ligands were used in a concentration of 10^{-4} M while the py at 10^{-3} M.

During the stability studies, all 2 + 1 mixed ligand complexes with cisc and PPh_3 were stable in the presence of histidine and cysteine antagonists for 48 hours. The complexes with py as

monodentate ligand are shown high stability for up to 4 hours. Intermediate complexes and complexes with a combination of SS and N donors' atoms are not stable. The lipophilicity of the stable complexes ranged from 0.75 to 3.0.

The ^{99m}Tc complexes with high stability were evaluated *in vivo* via biodistribution and imaging studies in mice. The biodistribution studies were performed at 1, 4 and 24 hours p.i. Biodistribution studies shown that the complexes are stable *in vivo* have a high blood clearance at 4 hours, and the activity was excreted mainly through the hepatobiliary system. Also, the complexes with py as a monodentate ligand have been rapidly excreted and remain less in the liver.

Pyridine was replaced by the 4-Pyridineboronic acid pinacol ester which carrying the boronate pharmacophore for the development of new complexes and the selective localization of the tumor.

At first, the new complexes were prepared with rhenium and then with ^{186}Re and ^{99m}Tc . The stability and yield of the complexes were similar to the complexes prepared using py while exhibiting higher lipophilicity. The *fac*-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{PO})(\text{pyPBApin})$], **$^{99m}\text{Tc18}$** and *fac*-[$^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{NO})(\text{pyPBApin})$], **$^{99m}\text{Tc19}$** complexes exhibit particularly high uptake in the liver and a slow rate of excretion by all tissues.

Finally, ferrocene derivatives bearing in the para- and meta position the phenylboronic group were prepared. The ligands were synthesized in high yield and characterized by elemental analysis and IR and NMR methods. Rhenium-complexes were prepared and used to characterize the corresponding ^{186}Re and ^{99m}Tc complexes. The preparation of the complexes at the ^{186}Re and ^{99m}Tc levels was carried out by a double ligand transfer reaction using $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$ in the presence of CO and BH_3NH_3 . The complexes showed high stability at ^{99m}Tc and low at ^{186}Re . The complexes were evaluated biologically in both normal and tumor-bearing mice. The biodistribution studies shown low uptake as well as low tumor/blood and tumor/muscle ratios. Appropriate modifications of the complexes, such as the addition of a hydrophilic linker between the complex and the phenylboronic acid, are likely to give better results.

VIII. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

- **3PBApin** 3-Αμινοφαινυλβορονικό εστέρα πινακόλης
- **3PBApin** 4-Αμινοφαινυλβορονικό εστέρα πινακόλης
- **4imCOOH** ιμιδαζολο-4-καρβοξυλικό οξύ
- **ABP** 1-υδροξυ-4-αμινοβουτανο-1,1-διφωσφονικό οξύ
- **BH₃NH₃** αμμωνιούχο βοράνιο
- **cisc** Κυκλοεξυλοϊσοκυανίδιο
- **cpm** Κρούσεις ανά λεπτό
- **CT** Αξονική Τομογραφία
- **CT** υπολογιστική τομογραφία ακτίνων X
- **DIPEA** N,N-δισοπροπυλαιθυλαμίνη
- **DMF** διμεθυλοφορμαμίδιο
- **DTC** άλας του διαιθυλοδιθειοκαρβαμδικού νατρίου
- **EC** Σύλληψη Ηλεκτρονίου
- **ECD** διαιθυλεστέρας της N, N'-αιθυλενοδικυστεΐνης
- **fac** facial
- **FDG** Φθοροδεοξυγλυκόζη
- **HATU** hexafluorophosphate azabenzotriazole tetramethyl uronium
- **HEDP** 1-Υδροξυαιθανο-1,1-διφωσφονικό οξύ
- **HMDP** Υδροξυμεθανοδιφωσφονικό οξύ
- **HMPAO** Διοξίμη της 3,6,6,9-τετραμεθυλο-4,8-διαζαενδεκανο-2,10-διόνης
- **HPLC** Υγρή χρωματογραφία Υψηλής Απόδοσης
- **IC** Εσωτερική Μετατροπή
- **ID** Χορηγούμενη Δόση
- **im** Ιμιδαζόλιο
- **IR** Φασματοσκοπία υπέρυθρου
- **IT** Ισομερής Μετάπτωση
- **LET** Γραμμική Ενέργεια Μεταφοράς
- **MDP** Μεθανοδιφωσφονικό οξύ
- **MDP** μεθανοδιφωσφονικό οξύ
- **MIBI** Εξάκις-(2-μεθοξυ-ισοβουτυλο-ισοκυανίδιο)
- **NMR** Φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού
- **NO** κιναλδικό οξύ
- **p.i.** Μετά την ενέσιμη χορήγηση
- **PADA** Πικολιναμινο-N,N-διοξικό οξύ
- **PBS** ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών ιόντων
- **PET** Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων

- **PnAO** Προπτυλενοαμινο-οξίμη
- **POH**
- **PPh₃** τριφαινυλοφωσφίνη
- **py** πυριδίνη
- **pyPBApin** 4-πυριδινοβορονικός
εστέρας πινακόλης
- **RBE** Σχετική Βιολογική
Αποτελεσματικότητα
- **rt** Θερμοκρασία Περιβάλλοντος
- **SA** σιαλικό οξύ
- **SPECT** Υπολογιστική Τομογραφία
Μονοφωτονιακής Εκπομπής
- **STD** Τυπική Απόκλιση
- **tbi** τερτ-βουτυλοϊσοκυανίδιο
- **TFA** Τριφθοροξικό οξύ
- **THF** τετραϋδροφουράνιο
- **TMS** Τετραμεθυλοσιλάνιο
- **t_R** Χρόνος Έκλουσης
- **UV-Vis** Υπεριώδες – ορατό

IX. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Χιωτέλλης Ε., “Ραδιοφαρμακευτική Χημεία”, Τόμος Β, **2004 ISBN: 9789603170754**.
2. Saha G. P., “Fundamentals of nuclear pharmacy”, 5th edition, Springer- Verlag, New York, **2004**. ISBN 978-1-4419-5860-0
3. Σιάτρα-Παπασταϊκούδη Θ, “Ειδικά μαθήματα φαρμακευτικής ραδιοχημείας”, **1993**.
4. Williams E.D., “Radionuclides in diagnosis”, Phys. Educ. **1989**, 24 (4), 196-200. doi:10.1088/0031-9120/24/4/306
5. Sharp, Peter F., Gemmell, Howard G., Murray, Alison D., “Practical Nuclear Medicine”, 3rd edition, Springer, **2005**. ISBN 978-1-84628-018-4
6. Bailey D., Parker J., “Single-Photon Emission Computed Tomography in Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment”, 2nd ed. Vol 2 (I.P.C. Murray and P.J. Ell, P., eds) Churchill Livingstone Edinburgh, **1998**.
7. Gambhir S.S., Czernin J., Schwimmer J., Silverman D.H.S., Coleman R.E., Phelps M.E., “A Tabulated Summary of the FDG PET Literature”, J. Nucl. Med. **2001**, 42, 1S–93S. PMID: 11483694
8. Volkert W.A., Goeckeler W.F., Ehrhardt G.J., Ketring A.R., “Therapeutic Radionuclides: Production and Decay Property Considerations”, J. Nucl. Med., 1991, 32, 174-185. PMID: 1988628
9. Humm J.L., “A microdosimetric model of astatine-211 labeled antibodies for radio immunotherapy”, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1987, 13 (11), 1767-1773. doi:10.1016/0360-3016(87)90176-3
10. C. Sampson “Textbook of Radiopharmacy theory and practice”, 3rd ed., Gordon and breach science publishers 1999. ISBN-13: 978-9056991548
11. Adelstein S.J., Kassis A.I., “Radiobiologic implications of the microscopic distribution of energy from radionuclides”, Int. J. Rad. Appl. Instr. Part B. Nucl. Med. Biol. 1987, 14 (3), 165-169. doi:10.1016/0883-2897(87)90038-9
12. Hashimoto K., Yoshihara K., “Rhenium complexes labeled with 186,188Re for nuclear medicine”, Top. Current chem., 176, 1996, 275-291. doi:10.1007/3-540-59469-8_9
13. De Jonge F.A.A., Pawels E.K.J., “Technetium, the missing element”, Eur.J.Nucl.Med. **1996**, 23 (3), 336-344. doi: 10.1007/BF00837634

14. Zingales R., "From Masurium to Trinacrium: The Troubled Story of Element 43", *J. Chem. Educ.*, **2005**, 82 (2), 221-227. doi: 10.1021/ed082p221
15. Alberto R., "Technetium", *Compr. Coord. Chem. II*, eds J.A. Mc Cleverty, T.S. Meer, Elsevier, Amsterdam, **2003**, 5 (2), 127-270.
16. C.R.C. Handbook of Chemistry and Physics, 96th edition **2015**.
17. Herrmann G., "Technetium or masurium - a comment on the history of element 43", *Nuclear Physics A*, **1989**, 505 (2), 352-360. doi: 10.1016/0375-9474(89)90379-5
18. Mattauch J., "Zur Systematik der Isotopen", *Z. Phys. Chem*, **1934**, 91 (5-6), 361-371. doi: 10.1007/BF01342557
19. Perrier C., Segré E., "Radioactive Isotopes of Element 43", *Nature*, **1937**, 140 (3535), 193-194. doi: 10.1038/140193b0
20. Perrier C., Segré E., "Some Chemical Properties of Element 43", *J. Chem. Phys.*, **1937**, 5 (9), 712-716. doi: 10.1063/1.1750105
21. Paneth F., "The Making of the Missing Chemical Elements", *Nature*, **1947**, 159 (4027), 8-10. doi:10.1038/159008a0
22. Perrier C., Segré E., "Technetium: The element of atomic number 43", *Nature*, **1947**, 159 (4027), 24. doi:10.1038/159024a0
23. Boyd G.E., Sites J.R., Larson Q.V., Baldock C.R., "Production and Identification of Long-Lived Technetium Isotopes at Masses 97, 98, and 99", *Phys. Rev.*, **1955**, 99, 1030-1031. <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRev.99.1030>
24. Smith E.M., "Internal Dose Calculation for ^{99m}Tc", *J. Nucl. Med.*, **1965**, 6, 231-251. PMID: 14291076
25. Τσουκαλάς Χ., Παπαδόπουλος Μ., Μάινα Θ., Χιωτέλλης Ε., "Νεότερες προσεγγίσεις στο σχεδιασμό ραδιοφαρμάκων του ^{99m}Tc", *Ελληνική Πυρηνική Ιατρική*, **1999**, 2 (3), 145-153.
26. Gastronomo F., "Technetium-99m: Basic nuclear physics and chemical properties", *Am. J. Hosp. Pharm.* **1975**, 32, 480-488. PMID: 238387
27. Benjamin P.P., Rejalli A., Friedell H., "Electrolytic complexation of ^{99m}Tc at constant current: its applications in nuclear medicine", *J. Nucl. Med.*, **1970**, 11 (4), 147-154. PMID: 5434843
28. Richards P., "A survey of the production at Brookhaven National Laboratory of radioisotopes for medical research", *Off Trans. 5th Nuclear Congress New York IAEA*, **1960**. 225-244.

29. Balaban A., Palmer A., "Radioisotope production and quality control", Technical Reports Series Vienna IAEA, **1971**, 128, 705.
30. Early P.J., Razzak M.A., Sodec D.B., "Textbook of Nuclear Medicine Technology", The C.V. Mosby Company, London, **1969**. PMID: PMC1501719
31. Hupf H., Tubis M., Wolf W., "Production and purification of radionuclides", Wiley John and Sons Inc., ch.15 "Radiopharmacy", **1976**, 225-253.
32. Abram U., Alberto R., "Technetium and Rhenium - Coordination Chemistry and Nuclear Medical Applications", J. Braz. Chem. Soc., **2006**, 17 (8), 1486-1500. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-50532006000800004>
33. Husak V., Visek J., "Some remarks on ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ generator kinetics", Eur. J. Nucl. Med., **1982**, 7 (7), 331-332. PMID: 7117276
34. Pecsok R.L. et al 2nd edition, John Wiley and Sons, New York, **1976**.
35. Cohen Y., "In Radiopharmacy", M. Tubis, W. Wolf, eds. John Wiley and Sons Inc., 379, **1976**.
36. Παπαδόπουλος Μ., Πιρμεττής Ι., Χιωτέλλης Ε., " $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Κύριος ιχνηθέτης της πυρηνικής ιατρικής. Χημεία του τεχνητίου (μέρος Α)", Ελληνική Πυρηνική Ιατρική, **1998**, 1 (1), 26-32.
37. Harper P.V. et al., Argon Cancer Research Hospital Semiannual Report to the Atomic Energy, **1962**, ch.8, p.76.
38. Harper P.V., Andros G., Lathrop K., "Technetium-99m as a biological tracer", J. Nucl. Med., **1962**, 3, 209-214.
39. Harper P.V., Lathrop K.A., Jiminez F., Fink R., Gottschalk A., "Technetium 99m as a Scanning Agent", Radiology, **1965**, 85, 101-109. PMID: 14303054
40. Steigman J., Richards P., "Chemistry of technetium 99m", Seminar in Nuclear Medicine, **1974**, 4 (3), 269-279.
41. Johansen B., "In Principles of Radiopharmacology", eds. Cox P.H. and Deckart H., V.E.B. Gustav Fisher Verlag Jena, **1987**. ISBN-13: 978-0898387742
42. Schwochau K., "The present status of Technetium chemistry", Radiochim. Acta, **1983**, 32, 139-152. ISSN 0033-8230
43. Eckelman W.C., Richards P., "Instant $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA", J. Nucl. Med., **1970**, 11 (12), 761. PMID: 5490410
44. Subramanian G., McAfee J.C., "A new complex of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ for skeletal imaging", Radiology, **1971**, 99 (1), 613-621. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/99.1.192>

45. Wilson, G.M., Pinkerton T.C., “Determination of charge and size of technetium diphosphonate complexes by anion-exchange liquid chromatography”, *Anal. Chem.* **1985**, 57 (1), 246–253. doi: 10.1021/ac00279a057
46. Pinkerton T.C., Heineman W.R., Deutsch E., “Separation of technetium hydroxyethylidene diphosphonate complexes by anion-exchange high performance liquid chromatography”, *Anal. Chem.* **1980**, 52 (7), 1106–1110. doi: 10.1021/ac50057a025
47. Jurisson S., Berning D., Wei Jia, Dangshe Ma, “Coordination compounds in nuclear medicine”, *Chem. Rev.*, **1993**, 93 (3), 1137–1156. doi: 10.1021/cr00019a013
48. Lin T.H., Khendigan A., Winchell H.S., “A ^{99m}Tc -chelate Substitute for Organoradiomercurial Renal Agents”, *J. Nucl. Med.*, **1974**, 15 (1), 34-35. PMID: 4808675
49. Loberg M.D., Cooper M., Harvey E., Callery P., Faith W., “Development of New Radiopharmaceuticals Based on N-Substitution of Iminodiacetic Acid”, *J. Nucl. Med.*, **1976**, 17 (7), 633-638. PMID: 1271111
50. Baker R.J., Bellen J.C., Ronai P.M., “Technetium ^{99m}Tc -Pyridoxylideneglutamate: A New Hepatobiliary Radiopharmaceutical. I. Experimental Aspects”, *J. Nucl. Med.*, **1975**, 16 (8), 720-727. PMID: 240915
51. Troutner D., Volkert W.A., Hoffman T.J., Holmes R.A., “A neutral lipophilic complex of ^{99m}Tc with a multidentate amine oxime”, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1984**, 35 (6), 467-470. PMID: 6610648
52. Volkert W.A., Hoffman T.J., Seger R.M., Troutner D.E., Holmes R.A., “ ^{99m}Tc -propylene amine oxime (^{99m}Tc -PnAO); a potential brain radiopharmaceutical”, *Eur. J. Nucl. Med.*, **1984**, 9 (11), 511-516. PMID: 6394334
53. Ell P.J., Jarritt P.H., Cullum I., Hocknell J.M.L., Costa D.C., Lui D., Jewkes R.F., Steiner T.J., Nowotnik T.P., Pickett R.D., Neirinckx R.D., “Regular cerebral blood flow mapping with ^{99m}Tc -labelled compound”, *Lancet*, **1985**, 2 (8445), 50-51. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(85\)90110-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(85)90110-2)
54. Ell P.J. et al., “A ^{99m}Tc -labelled radiotracer for the investigation of cerebral vascular disease”, *Nucl. Med. Commun.*, **1985**, 6 (8), 437-441. doi: 10.1097/00006231-198508000-00002
55. Neirinckx R.D., Canninig L.R., Piper I.M., Nowotnik T.P., Prickett R.D., Holmes R.A., Volkert W.A., Forster A.M., Weisner P.S., Marriott J.A., Chaplin S.B., “Technetium- ^{99m}Tc d,l-HM-PAO:

- A new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion”, *J. Nucl. Med.*, **1987**, 28 (2), 191-202. PMID: 3492596
- 56.** Holmes R.A., Chaplin S.B., Royston K.G., Hoffman T.J., Volkert W.A., Nowotnik D.P., Canning L.R., Cumming S.A., Harrison R.C., Higley B., Nechvatal G., Picket R.D., Piper I.M., Neirinckx R.D., “Cerebral uptake and retention of ^{99m}Tc - hexamethylpropyleneamine oxime (^{99m}Tc -HM-PAO)”, *Nucl. Med. Commun.*, **1985**, 6 (8), 443-447. PMID: 3877890
 - 57.** Leonard J.P., Nowotnik D.P., Neirinckx R.D., “Technetium-99m-d,1-HM-PAO: A new radiopharmaceutical for imaging regional brain perfusion using SPECT - a comparison with iodine-123 HIPDM”, *J. Nucl. Med.*, **1986**, 27 (12), 1819-1823. PMID: 3491188
 - 58.** Sharp P.F., Smith F.W., Gemmell H.G., Lyall D., Evans N.T.S., Gvozdanovic D., Davidson J., Tyrell D., Pickett R.D., Neirinckx R.D., “Technetium- ^{99m}Tc -HM-PAO Stereoisomers as Potential Agents for Imaging Regional Cerebral Blood Flow: Human Volunteer Studies”, *J. Nucl. Med.*, **1986**, 27 (2), 171-177. PMID: 3712035
 - 59.** Jurisson S., Schlemper E.O., Troutner D.E., Canning L.R., Nowotnik D.P., Neirinckx R.D., “Synthesis, characterization, and x-ray structural determinations of technetium (V)-oxo-tetradentate amine oxime complexes”, *Inorg. Chem.*, **1986**, 25 (4), 543–549. doi: 10.1021/ic00224a031
 - 60.** Gemmell H.G., Sharp P.F., Besson J.A.O., Crawford J.R., Ebmeier K.P., Davison J., Smith F.W., “Differential diagnosis in dementia using the cerebral blood flow agent ^{99m}Tc HM-PAO: A spect study”, *J. Computer Assist. Tomog.*, **1987**, 11 (3), 398-402. PMID: 3494754
 - 61.** Biersack H.J., Linke D., Brassel F., Reichman K., Kurthen K., Durwen H.F., Reuter B.M., Wappense J., Stephen H., “Technetium- ^{99m}Tc HM-PAO brain SPECT in epileptic patients before and during unilateral hemispheric anesthesia (Wada test): Report of three cases”, *J. Nucl. Med.*, **1987**, 28 (11), 1763-1767. PMID: 3499495
 - 62.** Reid R.H., Gulenchyn K.Y., Ballinger J.R., “Clinical Use of Technetium-99m HM-PAO for Determination of Brain Death”, *J. Nucl. Med.*, **1989**, 30 (10), 1621-1626. PMID: 2795202
 - 63.** Laurin N.R., Driedger A.A., Hurwitz G.A., Mattar A.G., Powe J.E., Champerlain M.J., Zabel P.L., Pavlosky W.F., “Cerebral Perfusion Imaging with Technetium-99m HM-PAO in Brain Death and Severe Central Nervous System Injury”, *J. Nucl. Med.*, **1989**, 30 (10), 1627-1635. PMID: 2795203
 - 64.** Zuckier, L.S., Kolano J., ‘Radionuclide Studies in the Determination of Brain Death: Criteria, Concepts, and Controversies’ *Semin. Nucl. Med.*, 2008, 38 (4), 262–273. PMID: 18514082

65. Deutsch E., Bushong W., Glavan K.A, Elder R.C., Sodd V.J., Scholz K.L., Fortman D.L, Luces S.J., “Heart imaging with cationic complexes of technetium”, *Science*, **1981**, 214 (4516), 85-86. PMID: 6897930
66. Holman B.L., Hellman R.S., Goldsmith S.J., Mena I.G., Leveille J., Gherardi P.G., Moretti J.L., Bischofdelaloye A., Hill T.C., Rigo P.M.; Vanheertum R.L., Ell P.J., Buell U., Deroo M.C., Morgan R.A., “Biodistribution, Dosimetry, and Clinical Evaluation of Technetium-99m Ethyl Cysteinate Dimer in Normal Subjects and in Patients with Chronic Cerebral Infarction”, *J. Nucl. Med.* **1989**, 30, 1018–1024. PMID: 2661751
67. Walovitch R.C., Hill T.C., Garrity S.T., Cheesman E.H., Burgess B.A., Oleary D.H., Watson A.D., Ganey M.V., Morgan R.A., Williams S.J., “Characterization of Technetium-99m-L,L-ECD for Brain Perfusion Imaging, Part 1: Pharmacology of Technetium-99m ECD in Nonhuman Primates”, *J. Nucl. Med.* **1989**, 30, 1892–1901. PMID: 2809756
68. Leveille J., Demonceau G., Deroo M., Rigo P., Taillefer R., Morgan R.A., Kupranick D., Walovitch R.C., “Characterization of Technetium-99m-L,L-ECD for Brain Perfusion Imaging, Part 2: Biodistribution and Brain Imaging in Humans”, *J. Nucl. Med.* **1989**, 30, 1902–1910. PMID: 2809757
69. Fritzberg A.R., Kasina S., Dshima D., Johnson D.L., “Synthesis and Biological Evaluation of Technetium-99m MAG₃ as a Hippuran Replacement”, *J. Nucl. Med.*, **1986**, 27 (1), 111-116. PMID: 2934521
70. Taillefer R., Laflamme L., Dupras G., Picard M., Phaneuf D.C., Leveille J., “Myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI): comparison of short and long time intervals between rest and stress injections. Preliminary results”, *Eur. J. Nucl. Med.*, **1988**, 13 (10), 515-522. PMID: 3371372
71. Eckelman W.C., “Radiolabeling with technetium-99m to study high-capacity and low-capacity biochemical systems”, *Eur. J. Nucl. Med.*, **1995**, 22 (3), 249-263. PMID: 7789399
72. Verbruggen A.M., “Radiopharmaceuticals: state of the art”, *Eur. J. Nucl. Med*, **1990**, 17 (6-8), 346-364. doi: 10.1007/BF01268027
73. Meegalla, S.K., Plössl K., Kung M.P., Stevenson D.A., Mu Mu., Kushner S., Liable-Sands L.M., Rheingold A.L., Kung H.F., “Specificity of diastereomers of [^{99m}Tc]TRODAT-1 as dopamine transporter imaging agents”, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41 (4), 428–436. PMID: 9484494

74. Kung H. F., Kim H. J., Kung M. P., Meegalla S. K., Plossl K., Lee H. K., “Imaging of dopamine transporters in humans with technetium-99m TRODAT 1”, *Eur. J. Nucl. Med.*, **1996**, 23 (11), 1527-1530. Doi: 10.1007/BF01254479
75. Kung M.P., Stevenson D.A., Plossl K., Meegalla, S.K., Beckwith A., Essman, W.D., Mu Mu., Lucki I., Kung H.F., “[^{99m}Tc]TRODAT-1: a novel technetium-99m complex as a dopamine transporter imaging agent”, *Eur. J. Nucl. Med.* **1997**, 24 (4), 372–380. doi: 10.1007/BF00881808
76. Riley G.H., “Isotopic analysis of rhenium from a thermal ionization source”, *J. Sci. Instrum.*, **1967**, 44 (9), 769-774. doi:10.1088/0950-7671/44/9/330
77. Turekian K.K., “Handbook of Geochemistry”, I, K.H. Wedepohl, Ed., Springer-Verlag, Heidelberg, **1969**, Ch. 10. ISSN: 0072-9817
78. Esenov S.E., Egizbayeva K.E., Kalinin S.K., Fayn E.E., “Radiogenic osmium in rhenium-bearing ores”, *Geokhimiya* **1970**, 5, 610–615.
79. Peacock R.D., “The chemistry of technetium and rhenium”, Elsevier Publishing Company, London, **1966**. doi: 10.1002/anie.196800841
80. Strominger, D., Hollander, J.M., Seaborg, G.T., “Table of isotopes”, *Rev. Mod. Phys.*, **1958**, 30 (2), 585-904. doi: <http://dx.doi.org/10.1103/RevModPhys.30.585>
81. Deutch E., Libson K., Vanderheyden J-L, “Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine”, Nicolini M., Bandoli G., Mazzi U. Eds, Cortina Int., Verona, **1990**, 3, 13-22. ISBN-13: 978-8877490636
82. Deutch E., Libson K., Vanderheyden J-L, Ketring A.R., Maxon H.R., “The chemistry of rhenium and technetium as related to the use of isotopes of these elements in therapeutic and diagnostic nuclear medicine”, *Nucl. Med. Biol.*, **1986**, 13 (4), 465-477. PMID: 3793504
83. Alazraki N.P., Mishkin F.S., “Fundamentals of nuclear medicine”, The Society of Nuclear Medicine Inc., New York, **1998**. ISBN-10: 0932004296
84. Liepe K., Hliscs R., Kropp J, Grüning T., Runge R., Koch R., Knapp Jr. F.F., Franke, W.-G., “Rhenium-188-HEDP in the palliative treatment of bone metastases”, *Cancer Bioth. Radioph.*, **2000**, 15 (3), 261-265. PMID: 10941533
85. Larson S.M., Nelp W.B., “Radiopharmacology of a Simplified Technetium-99m-Colloid Preparation for Photoscanning”, *J. Nucl. Med.*, **1966**, 7, 817-826. Print ISSN: 0161-5505
86. Πνευματικάκης Γ., “Μαθήματα χημείας στοιχείων μετάπτωσης”, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, **1987**, κεφ.17, 224-234.

87. Mooney R.C.L., "The crystal structure of element 43", *Phys. Rev.*, **1947**, 72, **1269**. doi: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRev.72.1269>
88. Mooney R.C.L., "Crystal structure of element 43", *Acta Crystallogr.*, **1948**, 1, 161-162. doi:10.1107/S0365110X48000466
89. Schwochau K., "Technetium, Chemistry and Radiopharmaceutical Applications", Wiley-VCH, Weinheim, **2000**. ISBN: 978-3-527-61337-3
90. Hilemann J.C., Huggins D.K., Kaesz H.D., "Derivatives of Technetium Carbonyl. Synthesis and Properties of the Carbonyl Halides and the Pentacarbonyl Hydride", *Inorg. Chem.*, **1962**, 1 (4), 933-938. doi: 10.1021/ic50004a048
91. Abrahams S.C., Ginsberg A.P., Knox K., "Transition Metal-Hydrogen Compounds. II. The Crystal and Molecular Structure of Potassium Rhenium Hydride, K_2ReH_9 ", *Inorg. Chem.*, **1964**, 3 (4), 558-567. doi: 10.1021/ic50014a026
92. Rouschias G., "Recent advances in the chemistry of rhenium", *Chem. Rev.*, **1974**, 74 (5), 531-566. doi: 10.1021/cr60291a002.
93. Mazzi U. et al, "Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine 3", Mazzi U., G.Bandoli, M.Nicolini (eds), Cortina Internatinal Raven Press-New York, 39, **1990**. ISBN-13: 978-8877490636
94. Eakins J.D., Humphries D.G., "Preparation of technetium metal", *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1963**, 25 (6), 737. doi: 10.1007/s10967-007-7259-z
95. Abrams M.J., Davison A., Jones A.G., Costello C.E., Pang H., "Synthesis and characterization of hexakis(alkyl isocyanide) and hexakis(aryl isocyanide) complexes of technetium(I)", *Inorg. Chem.*, **1983**, 22 (20), 2798-2800. doi: 10.1021/ic00162a007
96. Wester D.W., White D.H., Miller F.W., Dean R.T., "Synthesis and characterization of a technetium phosphite complex: hexakis(trimethyl phosphite)technetium (I) tetraphenylborate", *Inorg. Chem.*, **1984**, Vol 23 (11), 1502-1503. doi: 10.1021/ic00179a005
97. Vanderheyden J.L., Kerting A.R., Libson K., Heeg M.J., Roecker L., Motz P., Whittle R., Elder R.C., Deutsch E., "Synthesis and characterization of cationic technetium complexes of 1,2-bis(dimethylphosphino)ethane (DMPE). Structure determinations of trans-[TcV(DMPE)₂(OH)(O)](F₃CSO₃)₂, trans-[TcIII(DMPE)₂Cl₂](F₃CSO₃), and [TcI(DMPE)₃]⁺ using x-ray diffraction, EXAFS, and technetium-99 NMR", *Inorg. Chem.*, **1984**, Vol 23 (20), 3184-3191. doi: 10.1021/ic00188a031

98. A) Schmidt, S. P., Trogler, W. C., Basolo, F., Urbancic, M. A. and Shapley, J. R. Pentacarbonylrhenium Halides, in *Inorganic Syntheses: Reagents for Transition Metal Complex and Organometallic Syntheses*, Volume 28 (ed. R. J. Angelici), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **1990**, 28, 160-165. doi: 10.1002/9780470132593.ch42 B) Alberto R., Egli A., Abram U., Hagetschweiler K., Gramlich V., Schubiger P.A., “Synthesis and reactivity of $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$. Formation and structural characterization of the clusters $[\text{NEt}_4][\text{Re}_3(\mu_3\text{-OH})(\mu\text{-OH})_3(\text{CO})_9]$ and $[\text{NEt}_4][\text{Re}_2(\mu\text{-OH})_3(\text{CO})_6]$ by alkaline titration”, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1994**, 19, 2815-2820. doi: 10.1039/DT9940002815
99. Alberto R., Schibli R., Abram U., Egli A., Knapp F.F., Schubiger A.P., “Potential of the $[\text{M}(\text{CO})_3]^+$ (M = Re, Tc) Moiety for the Labeling of Biomolecules”, *Radiochim. Acta*, **1997**, 79 (2), 99-103. doi: 10.1524/ract.1997.79.2.99
100. Schibli R., Alberto R., Abram U., Abram S., Egli A., Schubiger A.P., Kaden T.A., “Structural and ^{99}Tc NMR Investigations of Complexes with *fac*- $[\text{Tc}(\text{CO})_3]^+$ Moieties and Macrocyclic Thioethers of Various Ring Sizes: Synthesis and X-ray Structure of the Complexes *fac*- $[\text{Tc}(9\text{-ane-S}_3)(\text{CO})_3]\text{Br}$, *fac*- $[\text{Tc}_2(\text{tosylate})_2(18\text{-ane-S}_6)(\text{CO})_6]$, and *fac*- $[\text{Tc}_2(20\text{-ane-S}_6\text{-OH})(\text{CO})_6][\text{tosylate}]_2$ ”, *Inorg. Chem.*, **1998**, 37 (14), 3509-3516. doi: 10.1021/ic980112f
101. Alberto R., Schibli R., Egli A., Abram U., Hubener R., Kaden T.A., Pietzsch H.-J., Schubiger A.P., “Steps towards $[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{TcO}_3]$: Novel synthesis of $[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{Tc}(\text{CO})_3]$ from $[\{\text{Tc}(\mu_3\text{-OH})(\text{CO})_3\}_4]$ and oxidation of $[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{M}(\text{CO})_3]$ (M = Tc, Re) with Br_2 ”, *Polyhedron*, **1998**, 17 (7), 1133-1140. doi: 10.1016/s0277-5387(97)00500-7
102. Alberto R., Schibli R., Egli A., Schubiger A.P., Abram U., Kaden T.A., “A Novel Organometallic Aqua Complex of Technetium for the Labeling of Biomolecules: Synthesis of $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$ from $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4]^-$ in Aqueous Solution and Its Reaction with a Bifunctional Ligand”, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120 (31), 7987-7988. doi: 10.1021/ja980745t
103. Alberto R., Schibli R., Schubiger A.P., “First Application of *fac*- $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{OH}_2)_3(\text{CO})_3]^+$ in Bioorganometallic Chemistry: Design, Structure, and in Vitro Affinity of a 5-HT_{1A} Receptor Ligand Labeled with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ”, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121 (25), 6076–6077. doi: 10.1021/ja990765a
104. Schibli R., Schubiger A.P., “Current use and future potential of organometallic radiopharmaceuticals”, *Eur. J. Nucl. Med.*, **2002**, 29 (11), 1529-1542. doi: 10.1007/s00259-002-0900-8

- 105.** J. Chatt, J.R. Dilworth, H.P. Gunz, G.J. Leigh 'New synthetic routes to mono-, di- and tri-carbonyl halido complexes of rhenium(I) and rhenium(III) with tertiary phosphine' *J Organom Chem*, **1974**, 64, 245-254. doi: 10.1016/S0022-328X(00)87915-2
- 106.** Y. Mikata, K. Takahashi, Y. Noguchi, M. Naemura, A. Ugai, S. Itami, K. Yasuda, S. Tamotsu, T. Matsuo, T. Synthesis of Rhenium(I) Tricarbonyl Complexes with Carbohydrate-Pendant Tridentate Ligands and Their Cellular Uptake. *Storr Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 217–225. doi: 10.1002/ejic.201100953
- 107.** I. Mylonas, C. Triantis, A. Panagiotopoulou, G. Patsis, C. P. Raptopoulou, A. Terzis, V. Psycharis, D. Komiotis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. A new bifunctional tridentate NSN ligand leading to cationic tricarbonyl *fac*-[M(NSN)(CO)₃]⁺ (M =Re, ^{99m}Tc) complexes. *Inorg. Chim. Act.* **2013**. 400, 2–6. doi:10.1016/j.ica.2013.02.001
- 108.** D. Papagiannopoulou, C. Tsoukalas, G. Makris, C. P. Raptopoulou, V. Psycharis, L. Leondiadis, E. Gniazdowska, Przemyslaw Koźmiński, Leon Fuks, Maria Pelecanou, Ioannis Pirmettis, M. S. Papadopoulos. Histidine derivatives as tridentate chelators for the *fac*-[M^I(CO)₃] (Re, ^{99m}Tc, ¹⁸⁸Re) core: Synthesis, structural characterization, radiochemistry and stability. *Inorg. Chim. Act.* **2011**, 378 (1), 333-337. doi:10.1016/j.ica.2011.08.062
- 109.** J.D. Correia, A. Domingos, I. Santos, R. Alberto, K. Ortner. Re Tricarbonyl Complexes with Ligands Containing P, N, N and P, N, O Donor Atom Sets: Synthesis and Structural Characterization. *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 5147-5151. PMID:11559073
- 110.** C. L. Ferreira, C. B. Ewart, Simon R. Bayly, Brian O. Patrick, Jennifer Steele, Michael J. Adam, C. Orvig. Glucosamine Conjugates of Tricarbonyl cyclopentadienyl Rhenium (I) and Technetium (I) Cores. *Canada Inorg. Chem.*, **2006**, 45 (17), 6979–6987. doi: 10.1021/ic0605672
- 111.** A. J. Hallett, S. J.A. Pope. Towards near-IR emissive rhenium tricarbonyl complexes: Synthesis and characterisation of unusual 2,2'-biquinoline complexes. *Inorg. Chem. Comm.* **2011**, 14 (10), 1606–1608. doi:10.1016/j.inoche.2011.06.021
- 112.** D. Papagiannopoulou, C. Triantis, V. Vassileiadis, C. P. Raptopoulou, V. Psycharis, A. Terzis, I. Pirmettis, M. S. Papadopoulos. Synthesis, structural characterization and radiochemistry of di- and tricarbonyl Re (I) and ^{99m}Tc (I) complexes with 8-hydroxyquinoline or 8-mercaptoquinoline and triphenylphosphine. *Polyhedron* **2014**, 68, 46-52. doi:10.1016/j.poly.2013.09.039
- 113.** M. Riondato, D. Camporese, D. Martín, J. Suades, A. A. Larena, U. Mazzi. Synthesis and Characterization of [Re(CO)₃(SS)(P)] Complexes: A [2+1] Concept for ^{99m}Tc- and ¹⁸⁸Re-

- Radiopharmaceutical Applications. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4048–4055. doi: 10.1002/ejic.200500247
- 114.** M. Sagnou, D. Benaki, C. Triantis, T. Tsotakos, V. Psycharis, C. P. Raptopoulou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos, M. Pelecanou. Curcumin as the OO Bidentate Ligand in “2 + 1” Complexes with the $[M(CO)_3]$ ($M = Re, {}^{99m}Tc$) Tricarbonyl Core for Radiodiagnostic Applications. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 1295-1303. doi: 10.1021/ic102228u
- 115.** Martinez-Duncker I., Salinas-Marin R., Martinez-Duncker C. Towards In Vivo Imaging of Cancer Sialylation, *Int. J. Mol. Imaging*, **2011**, Article ID 283497, 10 pages.
- 116.** Schauer R. Achievement and challenges of sialic acid research, *Glycoconj. J.*, 2000, 17, 485-499.
- 117.** Varki A. Sialic acids as ligands in recognition phenomena. *FASEB J*, **1997**, 11, 248-255.
- 118.** Sillanauke, P., Pönniö, M., Jääskeläinen, I.P. Occurrence of sialic acids in healthy humans and different disorders, *Eur. J. Clin. Invest.*, **1999**, 29, 413-425.
- 119.** Lowe J. B., **1994**: Carbohydrate recognition in cell-cell interaction. Fukuda M., Hindsgaul O. *Frontiers In Molecular Biology, Molecular Glycobiology*. 163-205.
- 120.** Kannagi R., Izawa M., Koike T., Miyazaki K., Kimura N. Carbohydrate-mediated cell adhesion in cancer metastasis and angiogenesis, *Cancer Sci.*, **2004**, 95, 377-384.
- 121.** Matsumoto A., Cabral H., Sato N., Kataoka K., Miyahara Y. Assessment of tumor metastasis by the direct determination of cell-membrane sialic acid expression, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, 49, 5494-5497.
- 122.** Crich S.G., Alberti D., Szabo I., Aime S., Djanashvili K. MRI Visualization of melanoma cells by targeting overexpressed sialic acid with a GdIII-dota-enpba imaging reporter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1161–1164.
- 123.** Djanashvili K., Frullano L., Peters J. A. Molecular recognition of sialic acid end groups by phenylboronates, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 4010-4018.
- 124.** Cheng L., Zhang X., Zhang Z., Chen H., Zhang S., Kong J. Multifunctional phenylboronic acid-tagged fluorescent silica nanoparticles via thiol-ene click reaction for imaging sialic acid expressed on living cells, *Talanta*, **2013**, 115, 823–829.
- 125.** C. Triantis, A. Shegani, C. Kiritsis, M. Ischyropoulou, I. Roupa, V. Psycharis, C. Raptopoulou, P. Kyprianidou, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. Dicarboxylate cis- $[Re/{}^{99m}Tc(CO)_2(NO)(C)(P)]$ complexes with a new [2+1+1] donor atom combination. *Inorg. Chem.* **2018**, 57 (14), 8354-8363. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b01014

126. A. Shegani, C. Triantis, B. A. Nock, T. Maina, C. Kiritsis, V. Psycharis, C. Raptopoulou, I. Pirmettis, F. Tisato, M. Papadopoulos. Rhenium(I) Tricarbonyl Complexes with (2-Hydroxyphenyl)diphenylphosphine as PO Bidentate Ligand. *Inorg. Chem.* **2017**, 56, 8175-8186. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.7b00894
127. J. Pietsch, L. Dahlenburg, A. Wolski, H. Berke, I. L. Eremenko. Koordinationschemie funktioneller phosphine II. Carbonyl (nitrosyl) wolfram-komplexe mit 2-diphenylphosphinoanisol sowie 2-diphenylphosphinoanilid, -benzoat und -phenolat als Liganden. *Journal of Organometallic Chemistry* **1995**, 495, 113-125. doi:10.1016/0022-328X(95)05422-L
128. C. Bolzati, F. Tisato, F. Refosco, G. Bandoli. Syntheses of monooxo-technetium (V) and-rhenium (V) complexes of the (o-hydroxyphenyl)diphenylphosphine ligand (POH). Crystal structure of [TcOCl(PO)₂] *Inorg. Chim. Act.* **1996**, 247, 125-127. doi:10.1016/0020-1693(95)04835-9
129. Siaens, R.H., Rennen, H.J., Boerman, O.C., Dierckx, R., Slegers, G. Synthesis and comparison of ^{99m}Tc-enrofloxacin and ^{99m}Tc-ciprofloxacin. *J. Nucl. Med.* 2004, 45, 2088-94.
130. M. Sagnou, B. Mavroidi, A. Shegani, Maria Paravatou-Petsotas, C. Raptopoulou, V. Psycharis, I. Pirmettis, M. Papadopoulos, M. Pelecanou. Remarkable brain penetration of cyclopentadienyl M(CO)₃⁺ (M = ^{99m}Tc, Re) derivatives of benzothiazole and benzimidazole paves the way for their application as diagnostic, with Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), and therapeutic agents for Alzheimer's disease. *J. Med. Chem.* **2019**, 62 (5), 2638-2650. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01949
131. Διδακτορική διατριβή Χαράλαμπου Τριάντη «Σύνθεση, χαρακτηρισμός και αξιολόγηση νέων μικτών [2+1] συμπλόκων Re(I) και ^{99m}Tc(I)» **2013**.
132. Μεταπτυχιακό δίπλωμα εξειδίκευσης Αντώνη Σεγκάνη «(2-υδροξυφαινυλο)διφαινυλοφωσφίνη ως PO διδραστικός υποκαταστάτης στην ανάπτυξη νέων 2+1 μικτών συμπλόκων με ^{185/187}Re (I) και ^{99m}Tc (I)» **2015**.
133. S. Top, J.-S. Lehn, P. Morel, G. Jaouen. Synthesis of cyclopentadienyltricarbonylrhenium(I) carboxylic acid from perrhenate. *J Organomet Chem.* **1999**, 583, 63-68. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(99\)00116-3](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(99)00116-3)
134. M.E. Marmion, S.R. Woulfe, W.L. Neumann, D.L. Nosco, E. Deutch. Preparation and characterization of technetium complexes with Schiff base and phosphine coordination. Complexes of technetium-^{99g} and -^{99m} with substituted acac₂en and trialkyl phosphines (where

acac₂en = N, N'-ethylenebis[acetylacetonate iminato]). Nucl. Med. Biol **1999**, 26 (7), 755-770.
doi:10.1016/S0969-8051(99)00040-2

- 135.**I. Tsiapa, E.K. Efthimiadou, E. Fragogeorgi, J.D. Hazle, G.C. Kagadis. ^{99m}Tc-labeled aminosilane-coated iron oxide nanoparticles for molecular imaging of αvβ3-mediated tumor expression and feasibility for hyperthermia treatment. J. Colloid and Interface Science **2014**, 433, 163-175
doi:10.1016/j.jcis.2014.07.032
- 136.** I. C. Pirmettis, M. S. Papadopoulos, E. Chiotellis. Novel ^{99m}Tc aminobisthiolato/ monothiolato '3 + 1' mixed ligand complexes: Structure-activity relationships and preliminary in vivo validation as brain blood flow imaging agents. J. Med. Chem. **1997**, 40 (16), 2539-46. PMID: 9258360
- 137.**V. Vassiliadis, C. Triantis, C. P. Raptopoulou, V. Psycharis, A. Terzis, I. Pirmettis, M. S. Papadopoulos, D. Papagiannopoulou. Synthesis, structural characterization and radiochemistry of "2+1" fac-[^{99m}Tc/Re(CO)₃(L)(2-mercaptopyridine)] complexes, where L is phosphine or isocyanide. Polyhedron, **2014**, 81, 511-516. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.poly.2014.07.008>
- 138.** H. C. Zhao, B. Mello, B. L. Fu, H. Chowdhury, D. J. Szalda, M. k. Tsai, D. C. Grills, J. Rockford. Investigation of Monomeric versus Dimeric fac-Rhenium(I) Tricarbonyl Systems Containing the Noninnocent 8-Oxyquinolate Ligand. Organometallics, **2013**, 32, 1832-1841.
- 139.**Wang, W.; Spingler, B.; Alberto, R. Reactivity of 2-Pyridine-Aldehyde and 2-Acetyl-Pyridine Coordinated to [Re(CO)₃]⁺ with Alcohols and Amines: Metal Mediated Schiff Base Formation and Dimerization. Inorg. Chim. Acta **2003**, 355, 386–393.
- 140.**Palma, E.; Correia, J. D. G.; Domingos, Â.; Santos, I.; Alberto, R.; Spies, H. Rhenium and Technetium Tricarbonyl Complexes Anchored by 5-HT_{1A} receptor-Binding Ligands Containing P,O/N Donor Atom Sets. J. Organomet. Chem. **2004**, 689 (25), 4811–4819.

X. ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

PERSONAL INFORMATION



Name: Shegani Antonio
Address: Mesogeion 35, Velo-Korinthias, Greece
Phone: +30 6944990064
Email: ant.she@hotmail.gr || **Social profile:** LinkedIn
Sex: Male || **Date of birth:** Feb 11, 1990

EDUCATION AND CERTIFICATIONS

- 10/2015-07/2019 Ph.D. in Radiopharmaceutical Chemistry**
Thesis entitled: "Radiolabeled complexes with pharmacological interest"
Department of Pharmacy, National and Kapodistrian University of Athens and Institute of Nuclear & Radiological Sciences and Technology, Energy & Safety (INRASTES) of the National Centre for Scientific Research "Demokritos" (NCSR "Demokritos"), Athens, Greece
Supervisor Dr. A. Tsoinias and Co-Supervisor Dr. M. Papadopoulos
- 06/2015-10/2015 E-Learning Courses "Certificate of training"**
Training program: "The Production of Pharmaceutical and Parapharmaceutical Products"
E-learning program of the Vocational Training Center of National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece
ECVET Credits: 7.08. Supervisor: Dr. Gr. Zoidis
- 09/2013-07/2015 M.Sc. in Radiopharmaceutical Chemistry**
Thesis entitled: "(2-Hydroxyphenyl)diphenyl-phosphine (PO) as a bidentate ligand in the development of new $^{185/187}\text{Re}$ (I) and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (I) mixed ligand complexes"
Department of Pharmacy, National and Kapodistrian University of Athens and Institute of Nuclear & Radiological Sciences and Technology, Energy & Safety (INRASTES) of the National Centre for Scientific Research "Demokritos" (NCSR "Demokritos"), Athens, Greece
Grade: 9.55 /10. Supervisor Dr. A. Tsoinias and Co-Supervisor Dr. M. Papadopoulos
- 06/2013-present Certified Pharmacist. License to practice Pharmacy in Greece (applies for EU countries)**
Certification authority Greek Ministry of Health
- 08/2008-08/2013 Pharmacy Degree**
Department of Pharmacy, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece
Grade: 6.75 /10
- 09/2012-03/2013 B.Sc. thesis in Radiopharmaceutical Chemistry**
Thesis entitled: "New rhenium-(Re) and technetium-($^{99\text{m}}\text{Tc}$) mixed ligand complexes"
Department of Pharmacy, National and Kapodistrian University of Athens and Institute of Nuclear & Radiological Sciences and Technology, Energy & Safety (INRASTES) of the National Centre for Scientific Research "Demokritos" (NCSR "Demokritos"), Athens, Greece
Grade: 10 /10. Supervisor Dr. G. B. Foscolos and Co-Supervisor Dr. M. Papadopoulos

ADDITIONAL COURSEWORK

May 4-6, 2018 European School of Multimodality Imaging & Therapy (ESMIT)
The Spring School held in Ghent, Belgium and the following topics were attended:
·Neurology ·Theranostics

July 2-6, 2017 XXXVII edition of European School of Medicinal Chemistry (ESMEC)
The XXXVII edition of the school held in Urbino-Italy, July 2-6, 2017, and the scientific program includes the following topics:
-Polypharmacology and Multi-targeting paradigms in drug discovery
-Peptides: from synthesis to applications
-Structures and models in drug design
-Beyond Ph.D.: building up an appealing scientific and professional profile

March 14-21, 2016 Youth exchanges supported by Erasmus⁺
Project entitled: “European Diversity Towards Unity and Integration (no.2)”, Zakopane, Poland

July 20-27, 2015 Youth exchanges supported by Erasmus⁺
Project entitled: “Curious Loud Silence (CLOUDS),” Trakai, Lithuania

WORK EXPERIENCE AND TRAINING

10/2018-04/2019 Doctoral Dissertation Visiting Research Student
University of Missouri Research Reactor (MURR), Columbia, MO, USA
Supervisor Dr. Heather Hennkens

10/2017-07/2018 Hourly Lecturer
Department of Pharmaceutical, Cosmetic & Related Products Technician, Public Institute of Vocational Training of Manpower Employment Organization (OAED) Aigaleo, Greece
Lessons: Practical application in Specialty; Pharmaceutical Technology; Drug Quality Control

02/2016-12/2016 Research associate
INRASTES NCSR ‘Demokritos’, Athens, Greece
Synthesis, characterization and biodistribution studies of new mixed ligand complexes of Technetium-99m and Gallium-68 “RADIOPHARMACEUTICAL CHEMISTRY”

03/2014-10/2015 Research associate
INRASTES NCSR ‘Demokritos’, Athens, Greece
Development of multi-imaging agents for sentinel lymph node detection and cancer diagnosis “APIΣTEIA II - 5264 (DETEGAR)”

11/2012-08/2013 Trainee Pharmacist
Private pharmacy (Robola Panagiota, Agia Paraskevi 17778, Mesogeion 318, +302106390471)

07/2012-09/2012 Trainee Pharmacist
Regional Anti-Cancer-Oncology Hospital “Agios Savvas”

PERSONAL SKILLS

- First language** ▪ Greek
- Other languages** ▪ English
- Key skills**
- Excellent written and verbal communication skills
 - Capable of thinking creatively and multitask
 - Self-motivated and quick learner
- Job-related skills**
- Draft and edit scientific reports, articles, and research proposal
 - Guidance and support of undergraduate and graduate student researchers
 - Radiolabeling with ^{99m}Tc , ^{186}Re , ^{64}Cu , and ^{68}Ga
 - Synthesis and characterization of organic compounds and $^{185/187}\text{Re}$ and $^{69/71}\text{Ga}$ complexes
 - Utilization of spectrophotometric organs IR, UV, NMR
 - Biodistribution studies in mice and Winstar rats
- Computer skills**
- Strong computer skills in Microsoft Office programs (ICBU certificate) and experience with most of the scientific programs, e.g., ChemDraw, OriginLab, Essential FTIR, MestReNova
- Driving license** ▪ B (car driving license)

ADDITIONAL INFORMATION

- Fellowships and Awards (N.:10)**
- 10) Special Award for the Most Outstanding Performance of a Ph.D. Candidate in Greece**
Honor Issuer: Organizing Committee of the Pharmaceutical Market Excellence Awards
The symposium held in Athens-Greece, March 16, 2019
- 9) A travel bursary to the 23rd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences**
Honor Issuer: Society of Radiopharmaceutical Sciences educational committee
The symposium held in Beijing-China, May 26-31, 2019
- 8) Doctoral Dissertation Visiting Research Student at University of Missouri Research Reactor Center, Columbia, MO, USA**
Honor Issuer: Fulbright Foundation in Greece
From October 14, 2018, to April 15, 2019
- 7) A travel bursary to the European School of Multimodality Imaging & Therapy (ESMIT)**
Honor Issuer: European Association of Nuclear Medicine (EANM)
The Spring School held in Ghent, Belgium from May 4 to May 6, 2018
- 6) Scholarship for the participation to the XXXVII edition of European School of Medicinal Chemistry (ESMEC)**
Honor Issuer: European Federation for Medicinal Chemistry Fellowships
The XXXVII edition of the school held in Urbino-Italy, July 2-6, 2017
- 5) A travel bursary to the 22nd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences**
Honor Issuer: Society of Radiopharmaceutical Sciences educational committee

The symposium held in Dresden-Germany, May 14-19, 2017

4) Scholarship for the elaboration of the Ph.D. thesis from December 2016 to March 2019

Honor Issuer: State Scholarships Foundation (IKY)

3) Honor for a poster presentation at 16th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry

Honor Issuer: Hellenic Society of Medicinal Chemistry (HSMC)

The symposium held in Patra, Greece, January 23-25, 2015

Poster entitled: “Mixed pharmacophore *fac*-[M(OO)(isc)(CO)₃] (M = Re, ^{99m}Tc) complexes bearing 2-(4'-aminophenyl)benzothiazole and curcumin for tumor diagnosis and therapy”

2) A travel bursary to the 2nd International Symposium on TECHNETIUM and other RADIOMETALS in CHEMISTRY and MEDICINE

Honor Issuer: Society of Radiopharmaceutical Sciences educational committee

The symposium held in Bressanone (Bolzano), Italy, September 10-13, 2014

Poster entitled: “(2-Hydroxyphenyl)diphenylphosphine as *fac*-[Re/^{99m}Tc(CO)₃]⁺-ligand”

1) Honor for a poster presentation at 16th PanHellenic Pharmaceutical Congress

Honor Issuer: Hellenic Society of Medicinal Chemistry (HSMC)

The symposium held in Athens, Greece, from May 31 to June 3, 2013

Poster entitled: “Synthesis and characterization of new mixed ligand complexes of technetium-99m and rhenium with indole and pyrrole derivatives”

**Committees,
Societies**

- Member of the European Association of Nuclear Medicine **EANM** from 2018
- Member of the Society of Radiopharmaceutical Sciences **SRS** from 2017
- Member of the Hellenic Society of Medicinal Chemistry **HSMC** from 2014

**Scientists for
Recommendations**

- Dr. M. Papadopoulos Researcher A. INRASTES, NCSR “Demokritos” Athens, Greece
- Dr. I. Pirmettis Researcher A. INRASTES, NCSR “Demokritos” Athens, Greece
- Dr. A. Tsoinias Professor at the University of Athens, Faculty of Pharmacy, Greece

**Research
Affiliations**

- Dr. M. Pelecanou Researcher A. IB-A, NCSR “Demokritos” Athens, Greece
- Dr. Th. Maina Researcher A. INRASTES, NCSR “Demokritos” Athens, Greece
- Dr. H. Hennkens Assistant Professor, Department of Chemistry, University of Missouri, Columbia, MO, USA

**Contribution to
Diplomas**

- **Ph.D thesis:** Aphr. Papasavva 2016-2020; I. Roupa 2016-2019; Ch. Triantis 2012-2013
- **Master thesis:** M. Ischyropoulou 2018-2020; M. Vlastara 2016-2018; E. Papadopoulou 2015-2017; Aphr. Papasavva 2014-2016; Al. Stouraitis 2013-2015
- **BSc thesis:** Chr. Chatzopoulou 2018; E. Marra 2017; A. Rousxetos 2017; I. Papadopoulos 2016; M. Ischyropoulou 2016; Al. Filippakis 2015; Aphr. Papasavva 2014

Volunteer Researchers’ night NCSR “Demokritos” from 2014

Patents Total N.: 1

1) M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis, M. Sagnou, B. Mavroidi, **A. Shegani**, Maria Paravatou-Petsotas. **Tricarbonyl complexes of transition metals with benzo-heterocyclic derivatives of the cyclopentadienyl anion with high penetration of the blood-brain barrier for application in diagnosis and therapy of diseases of the CNS.** *Hellenic Industrial Property Organisation (OBI, No 20180100128, 22-3-18)*

Publications in international refereed journals Total N.: 10

- 2017 Impact Factor: **6.253** **10)** M. Sagnou, B. Mavroidi, **A. Shegani**, Maria Paravatou-Petsotas, C. Raptopoulou, V. Psycharis, I. Pirmettis, M. Papadopoulos, M. Pelecanou. **Remarkable brain penetration of cyclopentadienyl $M(\text{CO})_3^+$ ($M = {}^{99m}\text{Tc}$, Re) derivatives of benzothiazole and benzimidazole paves the way for their application as diagnostic, with Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), and therapeutic agents for Alzheimer's disease.** *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (5), 2638-2650. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01949
- 2017 Impact Factor: **4.700** **9)** C. Triantis, **A. Shegani**, C. Kiritsis, M. Ischyropoulou, I. Roupa, V. Psycharis, C. Raptopoulou, P. Kyprianidou, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **Dicarbonyl cis-[Re/ ${}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_2(\text{NO})(\text{C})(\text{P})]$ complexes with a new [2+1+1] donor atom combination.** *Inorg. Chem.* **2018**, *57* (14), 8354-8363. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b01014
- 2017 Impact Factor: **1.970** **8)** F. Tisato, M. Porchia, **A. Shegani**, T. Maina, Minas S. Papadopoulos, R. Seraglia, P. Traldi. **Electrospray ionization study of tricarbonyl fac -[Re(CO) $_3$ (PO)(X)]-type complexes: influence of ancillary co-ligands in the release of carbon monoxide.** *Rapid Commun Mass Spectrom.* **2018**, *32* (15), 1199-1206 DOI: 10.1002/rcm.8162
- 2017 Impact Factor: **2.203** **7)** G. Paparidis, M. Akrivou, V. Tsachouridou, **A. Shegani**, I. S. Vizirianakis, I. Pirmettis, M. S. Papadopoulos, D. Papagiannopoulou. **Synthesis and evaluation of ${}^{99m}\text{Tc}/\text{Re}$ -tricarbonyl complexes of the triphenylphosphonium cation for mitochondrial targeting.** *Nucl. Med. Biol.* **2018**, *57*, 34-41. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2017.11.003
- 2017 Impact Factor: **3.794** **6)** C. Kiritsis, B. Mavroidi, **A. Shegani**, L. Palamaris, G. Loudos, M. Sagnou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos, M. Pelecanou. **2-(4'-Aminophenyl)benzothiazole Labeled with ${}^{99m}\text{Tc}$ -Cyclopentadienyl for Imaging β -Amyloid Plaques.** *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8* (10), 1089-1092. DOI: 10.1021/acsmchemlett.7b00294
- 2017 Impact Factor: **4.700** **5)** **A. Shegani**, C. Triantis, B. A. Nock, T. Maina, C. Kiritsis, V. Psycharis, C. Raptopoulou, I. Pirmettis, F. Tisato, M. Papadopoulos. **Rhenium(I) Tricarbonyl Complexes with (2-Hydroxyphenyl)diphenylphosphine as PO Bidentate Ligand.** *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 8175-8186. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.7b00894
- 2017 Impact Factor: **1.495** **4)** M. Georgiou, G. Loudos, E. Fysikopoulos, E. Lamprou, K. Mikropoulos, **A. Shegani**, P. Georgoulas. **λ -Eye: a high-sensitivity γ imaging probe for axillary sentinel lymph node mapping.** *Nucl. Med. Commun.* **2016**, *37* (10), 1001-1009. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000546
- Acta E is currently included in the Emerging Sources Citation Index **3)** C. Triantis, **A. Shegani**, C. Kiritsis, C. Raptopoulou, V. Psycharis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **Crystal structure of fac -tricarbonyl-(cyclohexyl isocyanide- κC)-(quinoline-2-carboxylato- $\kappa^2\text{N},\text{O}$)-rhenium(I).** *Acta Cryst. E* **2016**, *72*, 358-362. DOI: 10.1107/S2056989016002206

Acta E is currently included
in the Emerging Sources
Citation Index

2) C. Triantis, **A. Shegani**, C. Kiritsis, C. Raptopoulou, V. Psycharis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **Crystal structure of *fac*-tricarbonyl(quinoline-2-carboxylato-κ²N,O)(triphenyl arsane-κAs)-rhenium(I)**. *Acta Cryst. E* **2016**, 72, 114–116. DOI: 10.1107/S2056989015024640

2017 Impact Factor: **1.810**

1) **A. Shegani**, C. Triantis, C. Kiritsis, C. Raptopoulou, V. Psycharis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **Neutral *fac*-[Re(NNN)(CO)₃] complexes with NNN tridentate ligands containing pyrrole or indole**. *Inorg. Chem. Comm.* **2016**, 63, 1-4. DOI: 10.1016/j.inoche.2015.11.002

Presentations in meetings and congresses (Oral) Total N.: 3

3) I. Roupa,* M. Kaplanis, **A. Shegani**, B. Mavroidi, C. Raptopoulou, V. Psycharis, M. Paravatou – Petsotas, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **Synthesis, characterization and in vitro biological assessment of novel mixed “2 + 1” rhenium (I) complexes with a benzothiazole derivative**. *3rd International Symposium on TECHNETIUM and other RADIOMETALS in CHEMISTRY and MEDICINE. Bressanone (Bolzano), Italy, September 26-29, 2018.*

2) A. Stouraitis,* M. Sagnou, B. Mavroidi, C. Kiritsis, **A. Shegani**, M. Paravatou-Petsotas, C. Methenitis, I. Pirmettis, M. Papadopoulos, M. Pelecanou. **2-(4'-aminophenyl)-benzothiazole derivatives as pharmacophores in tricarbonyl [M(CO)₃]⁺ (M = Re, ^{99m}Tc) Complexes**. *2nd EFMC Young Medicinal Chemist Symposium, Antwerp, Belgium, September 17, 2015.*

1) **A. Shegani**,* A. Papisavva, C. Kiritsis, S. Kontogeorgaki, C.-E. Karachaliou, A. Lazopoulos, P. Bouziotis, C. Tsoukalas, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **Labeling and biodistribution studies of a NODAGA mannosylated dextran with ⁶⁸Ga**. *COST TD1004 Final Annual Meeting, Belgrade, Serbia, September 10-11, 2015.*

Presentations in meetings and congresses (Poster) Total N.: 56

56) G. Makris, **A. Shegani**,* M. Kuchuk, R. P. Bandari, C.J. Smith, H. M. Hennkens. **[⁶⁴Cu]Cu-NOTA- and [⁶⁴Cu]Cu-NODAGA-6Ahx-RM2 GRPR-peptide antagonists for the targeting of prostate cancer**. *J Label Compd Radiopharm* **2019**, 62 (Suppl. 1): S422. Link. *23rd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, Beijing, China, May 26-31, 2019. P265*

55) M. Ischyropoulou,* I. Roupa, A. Papisavva, **A. Shegani**, M. Kaplanis, K. Makrypidi, C. Kiritsis, D. Ischyropoulos, Raptopoulou, V. Psycharis, A. Chiotellis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **New trans-[Re(SS)(isc)₂(CO)₂], [Re(SS)(isc)(P)(CO)₂] and [Re(SS)(P)₂(CO)₂], mixed ligand complexes**. *J Label Compd Radiopharm* **2019**, 62 (Suppl. 1): S274. Link. *23rd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, Beijing, China, May 26-31, 2019. P119*

54) **A. Shegani**,* M. Kaplanis, C. Kiritsis, M. Ischyropoulou, M. Vlastara, C. Tsoukalas, P. Bouziotis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **Synthesis and Labelling of a Phenylboronate Derivative with ⁶⁸Ga for Molecular Recognition of Overexpressed Sialic Acid on Tumor Cells**. *3rd International Symposium on TECHNETIUM and other RADIOMETALS in CHEMISTRY and MEDICINE. Bressanone (Bolzano), Italy, September 26-29, 2018. P106*

53) M. Ischyropoulou,* M. Kaplanis, **A. Shegani**, I. Roupa, C. Kiritsis, C. Raptopoulou, V. Psycharis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **New Neutral and Cationic “2+1” Re/^{99m}Tc(CO)₃ complexes with 1,3,5-Triaza-7-phosphaadamantane and its N-benzyl derivative**. *3rd International Symposium on TECHNETIUM and other RADIOMETALS in CHEMISTRY and MEDICINE. Bressanone (Bolzano), Italy, September 26-29, 2018. P72*

- 52) M. Vlastara, **A. Shegani**,* M. Porchia, Marina B. Nock, T. Maina, C. Raptopoulou, V. Psycharis, I. Pirmettis, F. Tisato, Francesco M. Papadopoulos. **Neutral *fac*-[Re(I)/Tc(I)(CO)₃(PO)L] complexes with substituted pyridine as a monodentate ligand.** *3rd International Symposium on TECHNETIUM and other RADIOMETALS in CHEMISTRY and MEDICINE. Bressanone (Bolzano), Italy, September 26-29, 2018. P73*
- 51) K. Makrypidi,* M. Ischyropoulou, **A. Shegani**, A. Papasavva, E. Papadopoulou, C. Raptopoulou, V. Psycharis, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **Synthesis and characterization of Re(CO)₃⁺ and ^{99m}Tc(CO)₃⁺ dithiocarbamate-isocyanide “2 + 1” mixed ligand complexes using [Cu(MIBI)₄]BF₄.** *3rd International Symposium on TECHNETIUM and other RADIOMETALS in CHEMISTRY and MEDICINE. Bressanone (Bolzano), Italy, September 26-29, 2018. P177*
- 50) A. Papasavva,* **A. Shegani**, I. Roupa, M. Ischyropoulou, C. Kiritsis, C. Triantis, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **A Series of Radiolabeled Mannosylated Dextran Derivatives for Sentinel Lymph Node Detection.** *3rd International Symposium on TECHNETIUM and other RADIOMETALS in CHEMISTRY and MEDICINE. Bressanone (Bolzano), Italy, September 26-29, 2018. P75*
- 49) **A. Shegani**,* A. Papasavva, I. Roupa, C. Karachaliou, L. Palamaris, C. Kiritsis, C. Tsoukalas, C. Triantis, G. Loudos, P. Kyprianidou, P. Bouziotis, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **Development of Multimodal Mannosylated Dextran for Sentinel Lymph Node Detection With SPECT/ PET and Optical Imaging.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **2017**, *44 (Suppl 2)*, S119–S956. DOI: 10.1007/s00259-017-3822-1. *Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Vienna, Austria October 21 – 25, 2017. EP-0200*
- 48) B. Mavroidi,* C. Kiritsis, **A. Shegani**, A. Stouraitis, C. Triantis, M. Paravatou-Petsotas, M. Sagnou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos, M. Pelecanou. **2-(4'-Aminophenyl)benzothiazole As Pharmacophore In Tricarbonyl *fac*-[M(CO)₃]⁺ (M = Re, ^{99m}Tc) Complexes For Diagnostic/Therapeutic Applications In Breast Cancer.** *17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry, Thessaloniki, Greece, June 1-3, 2017. P84*
- 47) I. Roupa,* B. Mavroidi, C. Kiritsis, **A. Shegani**, D. Papagiannopoulou, C. Raptopoulou, V. Psycharis, C. Methenitis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **Synthesis Of Mixed “3+2” ReO Complexes As Novel Anticancer Agents.** *17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry, Thessaloniki, Greece, June 1-3, 2017. P83*
- 46) M. Vlastara,* M. Ischyropoulou, I. Roupa, **A. Shegani**, C. Kiritsis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **Neutral “2+1” Mixed Ligand Complexes With Schiff Base (SalH) As Bidentate Ligand.** *17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry, Thessaloniki, Greece, June 1-3, 2017. P82*
- 45) **A. Shegani**,* I. Roupa, C. Kiritsis, C. Tsoukalas, M. Paravatou-Petsotas, P. Bouziotis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **A ^{99m}Tc-Labeled Cyclopentadienyl Phenylboronic Acid Derivative For In Vivo Imaging of Overexpressed Sialic Acid On Tumor Cells.** *17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry, Thessaloniki, Greece, June 1-3, 2017. P81*
- 44) C. Chatzopoulou,* I. Roupa, **A. Shegani**, E. Marra, C. Kiritsis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **Novel Rhenium (I) And Technetium (I) Complexes With An NO Ligand.** *17th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry, Thessaloniki, Greece, June 1-3, 2017. P80*
- 43) C. Kiritsis,* A. Lazopoulos, **A. Shegani**, M. Ischyropoulou, E. Papadopoulou, M. Paravatou-Petsotas, M. Pelecanou², M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **Novel Cyclopentadienyl Complexes of Rhenium and Technetium-99m Bearing a Quinazoline-derivative as a Potential ^{99m}Tc Biomarker for EGFR-TK Imaging.** *J Label Compd Radiopharm* **2017**, *60 (Suppl. 1): S567*. Link. *22nd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, Dresden, Germany, May 14-19, 2017. P 389*
- 42) I. Roupa,* B. Mavroidi, C. Kiritsis, **A. Shegani**, D. Papagiannopoulou, C. Raptopoulou, V. Psycharis, C. Methenitis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **Complexes of ReO(V)³⁺ with polycyclic aromatic ligands as anticancer agents.** *J*

Label Compd Radiopharm **2017**, 60 (Suppl. 1): S566. Link. 22nd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, Dresden, Germany, May 14-19, 2017. P 388

41) B. Mavroidi, C. Kiritsis, **A. Shegani**,* A. Stouraitis, C. Triantis, M. Paravatou-Petsotas, M. Sagnou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos, M. Pelecanou. **Biological evaluation of mixed pharmacophore *fac*-[M(OO)(isc)(CO)₃] and *fac*-[M(NO)(isc)(CO)₃] (M = Re, ^{99m}Tc) complexes bearing 2-(4'-aminophenyl)benzothiazole for tumor diagnosis.** *J Label Compd Radiopharm* **2017**, 60 (Suppl. 1): S521. Link. 22nd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, Dresden, Germany, May 14-19, 2017. P 346

40) **A. Shegani**,* M. Ischyropoulou, A. Papasavva, C. Kiritsis, C. Raptopoulou, V. Psycharis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **Synthesis and evaluation of a new “2+1” Re and ^{99m}Tc tricarbonyl dithiocarbamate complexes with various monodentate ligands.** *J Label Compd Radiopharm* **2017**, 60 (Suppl. 1): S397. Link. 22nd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, Dresden, Germany, May 14-19, 2017. P 233

39) J. Cardinale, C. Kiritsis, **A. Shegani**, K. Kopka, M. Papadopoulos, I. Pirmettis, C. Liolios.* **Fluorine-18 bearing quinazoline derivatives as radiotracers for EGFR-TK imaging.** *J Label Compd Radiopharm* **2017**, 60 (Suppl. 1): S352. Link. 22nd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, Dresden, Germany, May 14-19, 2017. P 189

38) E. Papadopoulou, A. Papasavva,* **A. Shegani**, C. Kiritsis, P. Kyprianidou, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. ***fac*-[^{99m}Tc(CO)₃(CCS₂)(P)] Complexes Bearing Ciprofloxacin Dithiocarbamate: A [2+1] Concept for Potential Infection Imaging Agents.** *J Label Compd Radiopharm* **2017**, 60 (Suppl. 1): S236. Link. 22nd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, Dresden, Germany, May 14-19, 2017. P 084

37) M. Ischyropoulou,* **A. Shegani**, C. Triantis, C. Kiritsis, I. Roupa, A. Papasavva, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **Synthesis and comparative biological evaluation of *fac*-[^{99m}Tc(Quin)(Cisc)(CO)₃], *trans-cis*-[^{99m}Tc(Quin)(Cisc)₂(CO)₂] and [^{99m}Tc(Quin)(Cisc)₃(CO)].** *J Label Compd Radiopharm* **2017**, 60 (Suppl. 1): S235. Link. 22nd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, Dresden, Germany, May 14-19, 2017. P 083

36) G. Papanidis, **A. Shegani**,* V. Tsachouridou, M. Akrivou, I. Vizirianakis, P. Bouzioti, I. Pirmettis, M. Papadopoulos, D. Papagiannopoulou. **Development of a new ^{99m}Tc(CO)₃⁺ Chelate of the Triphenylphosphonium Cation as a Potential Tumor Imaging Agent.** *J Label Compd Radiopharm* **2017**, 60 (Suppl. 1): S186. Link. 22nd International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences, Dresden, Germany, May 14-19, 2017. P 036

35) C. Kiritsis,* B. Mavroidi, **A. Shegani**, A. Stouraitis, M. Sagnou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos, M. Pelecanou. **Synthesis and biological evaluation of 2-(4'-aminophenyl)benzothiazole labeled with ^{99m}Tc-cyclopentadienyl as potential imaging probe for β-amyloid plaques.** 10th Panhellenic Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders and 2nd Mediterranean Conference on Neurodegenerative Diseases, Thessaloniki, Greece, February 2-5, 2017. PP-18

34) **A. Shegani**,* C. Kiritsis, I. Roupa, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **Novel Phenylboranate Rhenium and Technetium-99m Cyclopentadienyl Complexes for Molecular Recognition of Overexpressed Sialic Acid on Tumor Cells.** 24th Young Researcher Fellow Meeting, School of Pharmacy Châtenay-Malabry, France, February 8-10, 2017. PP-037

33) C. Kiritsis,* **A. Shegani**, C. Tsoukalas, P. Bouziotis, A. Papasavva, M. Ischyropoulou, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **Synthesis of a NODAGA Mannosylated Dextran and radiolabeling with Ga-68 for the development of a new PET imaging agent.** 22th Panhellenic Chemistry Conference "Chemistry: Research and Education with a View to Sustainable Development," Thessaloniki, Greece, December 2-4, 2016.

32) A. Papasavva,* C. Kiritsis, **A. Shegani**, G. Sfyroera, D. Mastellos, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **Synthesis and Biological Assessment of Ciprofloxacin Derivatives Labeled with the ^{99m}Tc(CO)₃⁺ Core for Differential Diagnosis of**

Infection. 22th Panhellenic Chemistry Conference "Chemistry: Research and Education with a View to Sustainable Development," Thessaloniki, Greece, December 2-4, 2016.

31) M. Ischyropoulou,* C. Kiritsis, **A. Shegani**, C. Triantis, A. Papasavva, C. Raptopoulou, V. Psycharis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **Synthesis and Characterization New Mixed Ligand Complexes of Re/^{99m}Tc, with Cyclohexylisonitrile and Quinaldic Acid.** 22th Panhellenic Chemistry Conference "Chemistry: Research and Education with a View to Sustainable Development," Thessaloniki, Greece, December 2-4, 2016.

30) C. Kiritsis,* A. Lazopoulos, **A. Shegani**, E. Papadopoulou, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. Preparation of Rhenium and Technetium-99m Complexes Bearing **6-Amino-4-[3-bromophenyl]quinazoline as Pharmacophore for Imaging Tumors overexpressing EGFR.** 22th Panhellenic Chemistry Conference "Chemistry: Research and Education with a View to Sustainable Development," Thessaloniki, Greece, December 2-4, 2016.

29) C. Kiritsis,* A. Lazopoulos, **A. Shegani**, A. Panagiotopoulou, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **Mixed (4+1) ligand Complexes of Rhenium and Technetium-99m Bearing Quinazoline Derivatives as Potential Diagnostic Radiopharmaceuticals.** 22th Panhellenic Chemistry Conference "Chemistry: Research and Education with a View to Sustainable Development," Thessaloniki, Greece, December 2-4, 2016.

28) I. Roupa,* B. Mavroidi, C. Kiritsis, **A. Shegani**, D. Papagiannopoulou, C. Raptopoulou, V. Psycharis, K. Methenitis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **Complexes of ReO(V)³⁺ with polycyclic aromatic ligands as anticancer agents.** 22th Panhellenic Chemistry Conference "Chemistry: Research and Education with a View to Sustainable Development," Thessaloniki, Greece, December 2-4, 2016.

27) C. Triantis, **A. Shegani**,* C. Kiritsis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **A new fac-[^{99m}Tc(quin)(qisc)(CO)₃] complex for imaging of EGFR.** 5th Balkan Congress & the 13th National Congress of Nuclear Medicine, Thessaloniki, Greece, June 17-20, 2016. PP60

26) **A. Shegani**,* C. Kiritsis, A. Papasavva, S. Kontogeorgaki, C. E. Karachaliou, C. Tsoukalas, P. Bouziotis, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **Synthesis And Biodistribution Studies Of ⁶⁸Ga Labeled FITC Fluorophore Mannosylated Dextran For Sentinel Lymph Node Detection.** 5th Balkan Congress & the 13th National Congress of Nuclear Medicine, Thessaloniki, Greece, June 17-20, 2016. PP52

25) I. Papadopoulos, M. Ischyropoulou, **A. Shegani**, C. Kiritsis,* C. Raptopoulou, V. Psycharis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **Synthesis And Characterization Of New Re And Tc Tricarbonyl Dithiocarbamate Complexes.** 5th Balkan Congress & the 13th National Congress of Nuclear Medicine, Thessaloniki, Greece, June 17-20, 2016. PP53

24) A. Lazopoulos, C. Kiritsis, **A. Shegani**,* A. Papasavva, A. Panagiotopoulou, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **Synthesis And Characterization Of New Re And ^{99m}Tc "2+1" Mixed Ligand Complexes Carrying 3-Bromoanilinoquinazoline As Pharmacophore.** 5th Balkan Congress & the 13th National Congress of Nuclear Medicine, Thessaloniki, Greece, June 17-20, 2016. PP49

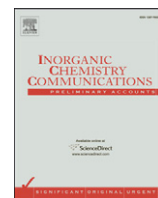
23) C. Triantis,* **A. Shegani**, C. Kiritsis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **A new fac-[^{99m}Tc(quin)(qisc)(CO)₃] complex for imaging of EGFR.** 23rd Young Research Fellow Meeting, Lille, France, February 15-17, 2016.

22) A. Lazopoulos, **A. Shegani**,* I. Pirmettis, T. Tsotakos, P. Kyprianidou, M. Nikoladou, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, P. Bouziotis, C. Tsoukalas. **Synthesis and preclinical evaluation of novel Al¹⁸F-chelates-conjugated Mannosylated Dextran as Sentinel Node Detection agents for PET imaging.** COST TD1004 Final Annual Meeting, Belgrade, Serbia, September 10-11, 2015. WG3-P5

- 21) A. Lazopoulos, A. Shegani,* I. Pirmettis, T. Tsotakos, P. Kyprianidou, M. Nikoladou, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, P. Bouziotis, C. Tsoukalas. **Novel ^{68}Ga -Mannosylated Dextrans as Sentinel Node Detection Agents: in vitro and ex vivo assessment.** *COST TD1004 Final Annual Meeting, Belgrade, Serbia, September 10-11, 2015. WG1-P12*
- 20) A. Lazopoulos, C. Kiritsis, A. Shegani,* A. Papasavva, S. Kontogeorgaki, M. Paravatou-Petsota, P. Kyprianidou, A. Panagiotopoulou, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **Synthesis and characterization of Quinazoline derivatized complexes of Re and $^{99\text{m}}\text{Tc}$.** *COST TD1004 Final Annual Meeting, Belgrade, Serbia, September 10-11, 2015. WG1-P14*
- 19) C. Kiritsis,* A. Lazopoulos, A. Shegani, A. Papasavva, S. Kontogeorgaki, M. Paravatou-Petsota, P. Kyprianidou, A. Panagiotopoulou, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **Synthesis and characterization of Quinazoline derivatized Cyclopentadienyl complexes of Re and $^{99\text{m}}\text{Tc}$.** *COST TD1004 Final Annual Meeting, Belgrade, Serbia, September 10-11, 2015. WG1-P13*
- 18) A. Papasavva,* C. Kiritsis, A. Shegani, S. Kontogeorgaki, C.-E. Karachaliou, L. Palamaris, G. Loudos, G. Sfyroera, D. Mastellos, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **Synthesis and characterization of novel Re and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Ciprofloxacin complexes for differential diagnosis of infection.** *COST TD1004 Final Annual Meeting, Belgrade, Serbia, September 10-11, 2015. WG5-P4*
- 17) S. Kontogeorgaki,* A. Shegani, A. Papasavva, C. Kiritsis, C.-E. Karachaliou, L. Palamaris, G. Loudos, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **In vivo evaluation of a new $^{99\text{m}}\text{Tc}$ labeled Mannosylated Dextran for Sentinel Node Detection.** *COST TD1004 Final Annual Meeting, Belgrade, Serbia, September 10-11, 2015. WG5-P3*
- 16) A. Lazopoulos, A. Shegani,* I. Pirmettis, T. Tsotakos, P. Kyprianidou, M. Nikoladou, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, P. Bouziotis, C. Tsoukalas. **Novel ^{68}Ga chelates-conjugated Mannosylated Dextrans as Sentinel Node Detection agent for PET imaging.** *16th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry. Patra, Greece, January 23-25, 2015.*
- 15) A. Shegani,* C.-E. Karachaliou, C. Kiritsis, C. Tsoukalas, C. Triantis, A. Lazopoulos, P. Kyprianidou, P. Bouziotis, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **Labeling of a NODAGA Mannosylated Dextran with Ga-68.** *16th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry. Patra, Greece, January 23-25, 2015.*
- 14) A. Shegani,* C.-E. Karachaliou, S. Kontogeorgaki, L. Palamaris, C. Kiritsis, C. Tsoukalas, C. Triantis, G. Loudos, P. Kyprianidou, P. Bouziotis, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **Synthesis and biodistribution studies of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ labeled FITC fluorophore Mannosylated Dextran For Sentinel Node Detection.** *16th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry. Patra, Greece, January 23-25, 2015.*
- 13) A. Stouraitis,* M. Sagnou, B. Mavroidi, C. Kiritsis, A. Shegani, M. Paravatou-Petsotas, C. Methenitis, I. Pirmettis, M. Papadopoulos, M. Pelecanou. **Mixed pharmacophore *fac*-[M(OO)(isc)(CO)₃] (M = Re, $^{99\text{m}}\text{Tc}$) complexes bearing 2-(4'-aminophenyl)benzothiazole and Curcumin for tumor diagnosis and therapy.** *16th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry. Patra, Greece, January 23-25, 2015.*
- 12) A. Shegani,* C.-E. Karachaliou, L. Palamaris, C. Kiritsis, C. Tsoukalas, C. Triantis, G. Loudos, P. Kyprianidou, P. Bouziotis, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **Biodistribution studies of a new mannosylated dextran $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -NODAGA-DCM20 for Sentinel Node Detection.** *16th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry. Patra, Greece, January 23-25, 2015.*
- 11) A. Papasavva,* C. Kiritsis, A. Shegani, S. Kontogeorgaki, P. Kyprianidou, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **Synthesis and characterization of novel Re(I) and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (I) isocyano-Ciprofloxacin complexes as infection imaging agents.** *16th Hellenic Symposium on Medicinal Chemistry. Patra, Greece, January 23-25, 2015.*

- 10) C. Tsoukalas, **A. Shegani**,* C. Kiritsis, C.-E. Karachaliou, A. Lazopoulos, P. Kyprianidou, C. Triantis, P. Bouziotis, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **Labeling of a NODAGA Mannosylated Dextran with Ga-68 for Sentinel Node Detection.** *1st International Conference: From Drug Discovery to Drug Delivery. Athens, Greece, November 13-15, 2014.*
- 9) **A. Shegani**,* C. Tsoukalas, C. Kiritsis, C.-E. Karachaliou, A. Lazopoulos, P. Kyprianidou, C. Triantis, P. Bouziotis, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **Introduction of the FITC fluorophore on ^{99m}Tc labeled mannosylated dextran for sentinel node detection.** *1st International Conference: From Drug Discovery to Drug Delivery. Athens, Greece, November 13-15, 2014.*
- 8) A. Papasavva,* **A. Shegani**, C. Triantis, C.-E. Karachaliou, C. kiritsis, P. Kyprianidou, G. Sfyroera, D. Mastellos, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis. **Ciprofloxacin complexes with ^{99m}Tc for differential diagnosis of infection.** *1st International Conference: From Drug Discovery to Drug Delivery. Athens, Greece, November 13-15, 2014.*
- 7) C. Triantis, **A. Shegani**,* C. Raptopoulou, V. Psycharis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **New *trans-cis*-[Re(NO)(isc)₂(CO)₂] and [Re(NO)(isc)₃(CO)] mixed ligand complexes.** *Nuc. Med. Biol.* **2014**, 41 (7), 626-627. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2014.05.083. *2nd International Symposium on TECHNETIUM and other RADIOMETALS in CHEMISTRY and MEDICINE. Bressanone (Bolzano), Italy, September 10-13, 2014.*
- 6) C. Triantis, **A. Shegani**,* C. Raptopoulou, V. Psycharis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **New *cis*-[Re/^{99m}Tc(NO)(P)(isc)(CO)₂] mixed ligand complexes.** *Nuc. Med. Biol.* **2014**, 41 (7), 626. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2014.05.082. *2nd International Symposium on TECHNETIUM and other RADIOMETALS in CHEMISTRY and MEDICINE. Bressanone (Bolzano), Italy, September 10-13, 2014.*
- 5) **A. Shegani**,* C. Triantis, F. Tisato, V. Peruzzo, B. Nock, T. Maina, C. Raptopoulou, V. Psycharis, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **Neutral *fac*-[Re(I)/^{99m}Tc(I)(CO)₃]⁺-complexes with the new PO/L-donor system.** *Nuc. Med. Biol.* **2014**, 41 (7), 626. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2014.05.079. *2nd International Symposium on TECHNETIUM and other RADIOMETALS in CHEMISTRY and MEDICINE. Bressanone (Bolzano), Italy, September 10-13, 2014.*
- 4) **A. Shegani**,* C. Triantis, F. Tisato, V. Peruzzo, B. Nock, T. Maina, C. Raptopoulou, V. Psycharis, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **(2-Hydroxyphenyl)diphenylphosphine as *fac*-[Re/^{99m}Tc(CO)₃]⁺-ligand.** *Nuc. Med. Biol.* **2014**, 41 (7), 625-626. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2014.05.078. *2nd International Symposium on TECHNETIUM and other RADIOMETALS in CHEMISTRY and MEDICINE. Bressanone (Bolzano), Italy, September 10-13, 2014.*
- 3) C. Triantis, **A. Shegani**,* C. Raptopoulou, V. Psycharis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **Synthesis and characterization of new mixed ligand complexes *fac*-[M(NO)(L¹)(CO)₃].** *15th Conference of Medicinal Chemistry: Contributions of Infections to Human Carcinogenesis-Mechanisms and Perspectives. Patra, Greece, April 9-11, 2014.*
- 2) **A. Shegani**,* C. Triantis, C. Raptopoulou, V. Psycharis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **Synthesis and characterization of novel Rhenium(I) complexes with indole and pyrrole derivatives.** *21st Young Research Fellow Meeting-SCT. Montpellier, France, March 24-25, 2014.*
- 1) **A. Shegani**,* C. Triantis, C. Raptopoulou, V. Psycharis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos. **Synthesis and characterization of new mixed ligand complexes of technetium-99m and rhenium with indole and pyrrole derivatives.** *16th PanHellenic Pharmaceutical Congress. Athens, Greece, May 31- June 3, 2013. PP-01016, p.29*

ΧΙ.ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ



Short communication

Neutral *fac*-[Re(NNN)(CO)₃] complexes with NNN tridentate ligands containing pyrrole or indole



Antonio Shegani^a, Charalampos Triantis^a, Christos Kiritsis^a, Catherine Raptopoulou^c, Vassilis Psycharis^c, Maria Pelecanou^b, Ioannis Pirmettis^a, Minas Papadopoulos^{a,*}

^a Institute of Nuclear and Radiological Sciences and Technology, Energy and Safety, National Centre for Scientific Research "Demokritos", 15310 Athens, Greece

^b Institute of Biosciences & Applications, National Centre for Scientific Research "Demokritos", 15310 Athens, Greece

^c Institute of Nanoscience and Nanotechnology, Department of Materials Science, National Centre for Scientific Research "Demokritos", 15310 Athens, Greece

ARTICLE INFO

Article history:

Received 21 October 2015

Accepted 17 November 2015

Available online 26 November 2015

Keywords:

Rhenium(I)

Tricarbonyl

Pyrrole

Indole

X-ray structure

ABSTRACT

New neutral *fac*-ReNNN(CO)₃ complexes where NNN are the Schiff base tridentate ligands N-(1H-pyrrol-2-ylmethylene)-2-(pyridin-2-yl)ethanamine (complex 1) and N-(1H-indol-2-ylmethylene)-2-(pyridin-2-yl)ethanamine (complex 2) were synthesized and characterized by elemental analyses, infrared and ¹H and ¹³C NMR spectroscopies. The molecular structure of complex 1 was confirmed by X-ray crystallographic analysis that revealed a distorted octahedral geometry around Re.

© 2015 Elsevier B.V. All rights reserved.

The coordination chemistry of technetium and rhenium has been studied extensively as a result of the importance of these metals in the development of radiopharmaceuticals for imaging (^{99m}Tc, *t*_{1/2} = 6.03 h; E_{max} = 140 KeV) and radiotherapy with the high-energy beta-emitters ¹⁸⁶Re (*t*_{1/2} = 90 h; E_{max} = 1.07 MeV) and ¹⁸⁸Re (*t*_{1/2} = 17 h; E_{max} = 2.12 MeV) [1]. The tricarbonyl *fac*-[Re(CO)₃]⁺ core is an easily accessible platform for the synthesis of new hexacoordinated complexes of the *fac*-[ReL(CO)₃] type [2]. The tridentate ligand L may contain combinations of N, S, O and P donor atoms leading to neutral or charged complexes [3]. New tridentate ligands are continuously emerging aiming at *fac*-[ReL(CO)₃] complexes with high in vivo stability, favorable pharmacokinetic properties and target tissue specificity.

Pyrrole and indole are aromatic heterocyclic compounds, common components of biologically active molecules with important physiological and pharmacological activities, examples including the porphyrin of heme and the amino acid tryptophan [4]. Pyrrole is part of the tetradentate ligand N-[2(1 H-pyrrolylmethyl)]-N'-(4-pentene-3-one-2)ethane-1,2-diaminate (MRP-20) which forms interesting complexes with ReO(V)³⁺ and ^{99m}TcO(V)³⁺ with potential for radiopharmaceutical application [5]. In addition, pyrrole or pyrrole derivatives form complexes with Re(I) with pyrrole either acting as a monodentate ligand or being part of a bidentate or multidentate ligand [6].

In this work the synthesis and characterization of new tricarbonyl rhenium complexes *fac*-[Re(L¹)(CO)₃], 1 and *fac*-[Re(L²)(CO)₃], 2, where L¹H

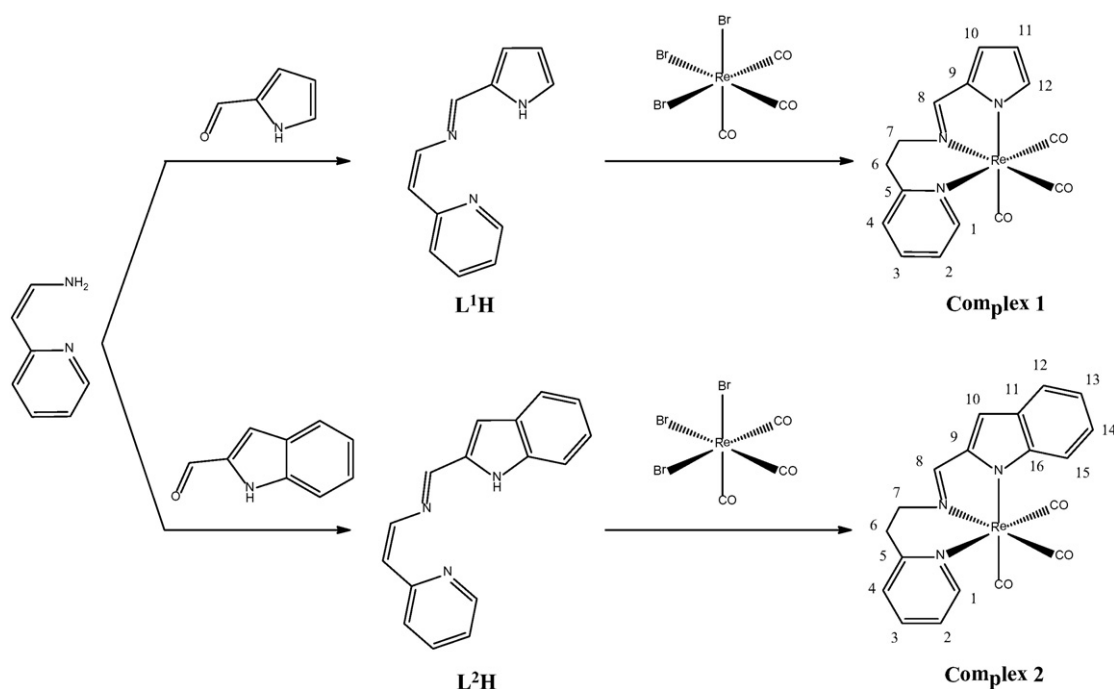
is the tridentate ligand N-(1H-pyrrol-2-ylmethylene)-2-(pyridin-2-yl)ethanamine [7] and L²H is the new tridentate ligand N-(1H-indol-2-ylmethylene)-2-(pyridin-2-yl)ethanamine (Scheme 1) are presented. Both ligands contain three nitrogen donor atoms, the nitrogen of the pyrrole or indole ring, the nitrogen of the imine, and the nitrogen of the pyridine ring, capable of stabilizing the *fac*-[Re(CO)₃]⁺ core. To our knowledge this is the first time that neutral *fac*-[Re(NNN)(CO)₃] complexes with NNN tridentate ligands containing pyrrole or indole is presented.

Ligands L¹H and L²H were prepared by condensation of the corresponding aldehyde (pyrrole-2-carboxaldehyde for L¹H and indole-2-carboxaldehyde for L²H) with 2-(2-pyridyl)ethylamine [8]. Reaction of L¹H or L²H with [NEt₄]₂[ReBr₃(CO)₃] in the presence of triethylamine in refluxing methanol led to the formation of the neutral *fac*-[Re(L¹)(CO)₃], 1, or *fac*-[Re(L²)(CO)₃], 2, complexes respectively [9]. In each case, HPLC analysis of the reaction mixture showed the formation of a single product in excellent yield. Complexes 1 and 2 are soluble in chloroform and ether and insoluble in hexane, methanol and ethanol. They are both stable in the solid state and in solution for months as shown by HPLC and NMR.

Complexes 1 and 2 were characterized by elemental analysis and spectroscopic methods. The infrared spectra demonstrate strong bands at 1998 and 1862 (complex 1) and 1998, 1856 cm⁻¹ (complex 2) attributed to the C=O stretch of the *fac*-[Re(CO)₃]⁺ unit [10]. Furthermore, the C=N imine stretch of the ligands, which appears at 1642 cm⁻¹ (L¹H) or 1635 cm⁻¹ (L²H), is shifted to lower energies after complexation appearing at 1572 cm⁻¹ (complex 1) and 1586 cm⁻¹ (complex 2). It is

* Corresponding author.

E-mail address: msoap@rrp.demokritos.gr (M. Papadopoulos).



Scheme 1. Synthesis of ligands L¹H and L²H and complexes 1 and 2.

notable that after complexation, the characteristic peak at 3200 cm⁻¹ of the N–H vibration of the ligands disappears indicating that deprotonation of the pyrrole and indole moieties has taken place [6b].

Both L¹H and L²H ligands as well as complexes 1 and 2 were characterized by NMR. Their ¹H and ¹³C chemical shift assignments are presented in Table 1 while the HSQC spectrum of complex 1 is shown in Fig. 1. Upon coordination of L¹H and L²H to the Re(CO)₃⁺ core, characteristic chemical shift differentiation of the geminal H-6 and H-7 protons of the N-ethylpyridyl moiety takes place accompanied by downfield shifts. The imine C-8 carbon of L¹H and L²H is shifted downfield upon coordination by 9.6 and 12.4 ppm respectively while the imine H-8 proton is shifted upfield by 0.3 and 0.06 ppm respectively, a fact that is commonly observed in pyrrole imine complexes of transition metals [11]. In both complexes, coupling over the nitrogen is noted between the imine H-8 and the H-7 protons, apparently reflecting the conformationally restricted structure of the pyrrole imine complexes. Long range ¹H–¹³C coupling is present in the HMBC spectra between positions 7 and 8, as well. The NH proton appears as a distinct broad peak in ligand L²H

and as a baseline rise centered at 6.4 ppm in ligand L¹H, while it is absent in complexes 1 and 2.

X-ray crystallography revealed the molecular structure of 1 [12]. An ORTEP diagram of 1 is given in Fig. 2 and selected bond distances and angles are listed in the caption. The coordination environment around the Re atom is distorted octahedral and consists of the three facially bound CO groups and the three nitrogen donor atoms of the Schiff base ligand. The Re–carbonyl bond distances, 1.909(6)–1.920(6) Å, are consistent with those found in other Re–tricarbonyl complexes [13]. The bond length between the rhenium atom and the donor pyridyl nitrogen atom (Re–N(1) = 2.225(5) Å) is longer than that of the Re–N(imine) distance (Re–N(2) = 2.173(4) Å) and also longer than the Re–N(pyrrolyl) distance (Re–N(3) = 2.137(5) Å). There is one five-membered ring in the coordination sphere, defined by atoms Re–N(2)–C(8)–C(9)–N(3), which is planar with C(9) at 0.056 Å out of their best mean plane. The six-membered ring in the coordination sphere defined by atoms Re–N(1)–C(5)–C(6)–C(7)–N(2) adopts an approximately twist-boat conformation with Re and C(6) displaced at 1.25

Table 1

¹H and ¹³C NMR chemical shifts for ligands L¹H, L²H and their corresponding Re(CO)₃⁺ complexes 1 and 2 in CDCl₃ at 25 °C. The numbering of atoms is shown in Scheme 1.

	L ¹ H	1	L ² H	2	L ¹ H	1	L ² H	2
H-1	8.53	8.43	8.56	8.29	C-1	149.29	153.85	149.40
H-2	7.10	7.02	7.11	6.88	C-2	121.26	123.19	121.31
H-3	7.56	7.64	7.57	7.60	C-3	136.23	138.32	136.24
H-4	7.15	7.29	7.17	7.31	C-4	123.56	126.94	123.62
H-6	3.19	3.96/3.28	3.19	4.07/3.38	C-5	160.35	158.84	159.69
H-7	3.93	4.44/3.84	4.04	4.58/4.05	C-6	39.86	39.38	39.70
H-8	7.99	7.70	8.18	8.15	C-7	60.26	55.89	60.56
H-10	6.43	6.62	6.71	6.89	C-8	152.45	162.03	152.80
H-11	6.20	6.22			C-9	130.05	141.14	135.12
H-12	6.87	7.47	7.62	7.57	C-10	114.51	116.67	107.58
H-13			7.09	6.97	C-11	109.53	113.64	128.09
H-14			7.26	7.27	C-12	121.93	138.58	121.72
H-15			7.35	7.87	C-13			120.14
NH	Diffuse peak		9.16 broad		C-14			124.35
					C-15			111.36
					C-16			137.10
					C=O		198.99	199.36
							197.97	197.45
							193.59	193.04

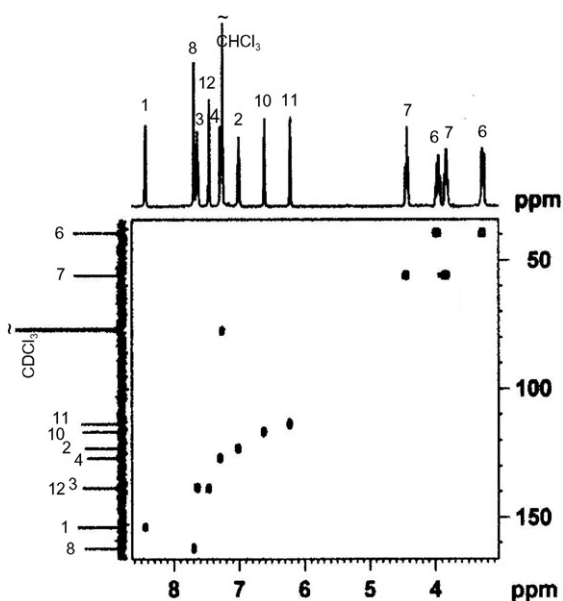


Fig. 1. ^1H - ^{13}C correlation (HSQC) NMR spectrum for complex 1 in CDCl_3 at 25 $^\circ\text{C}$.

and 0.49 Å, respectively, out of the best mean plane of the remaining four atoms. The pyrrole and pyridine rings within the Schiff base ligand are almost perpendicular to each other (dihedral angle is 84.7 $^\circ$) suggesting a bending conformation of the ligand around the metal ion, in agreement with its facial ligation. In all other complexes with this ligand reported so far, the dihedral angles between the pyrrole and pyridine rings are smaller, in the range 25.7–58.7 $^\circ$, in agreement with the observed meridional ligation in octahedral complexes or equatorial ligation in square pyramidal complexes [6a,14].

In conclusion, two tridentate NNN Schiff base ligands containing pyridine and indole or pyrrole were synthesized and successfully used for the generation of stable *fac*-[Re(NNN)(CO) $_3$] complexes. During complexation the weakly acidic NH moiety of pyrrole or indole is deprotonated and as a result the *fac*-[Re(NNN)(CO) $_3$] complexes are

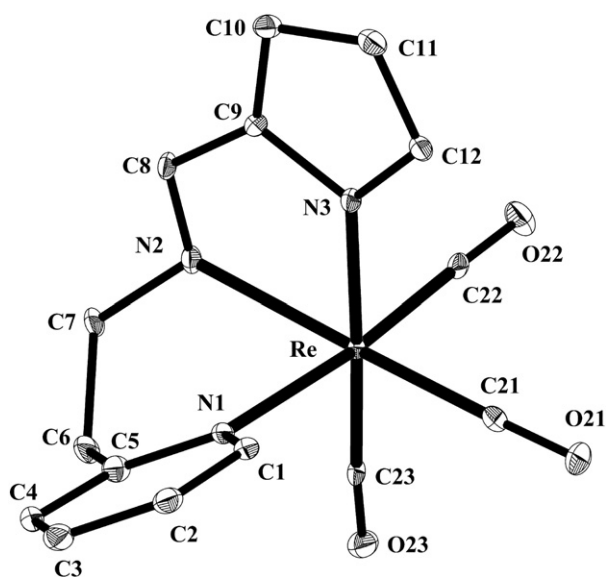


Fig. 2. Labeled ORTEP plot of 1 with ellipsoids drawn at the 30% probability level. Hydrogen atoms are omitted for clarity. Selected bond distances (Å) and angles ($^\circ$): Re–C(21) = 1.920(6), Re–C(22) = 1.909(6), Re–C(23) = 1.912(6), Re–N(1) = 2.225(5), Re–N(2) = 2.173(4), Re–N(3) = 2.137(5), C(21)–Re–N(2) = 168.0(2), C(22)–Re–N(1) = 173.9(2), C(23)–Re–N(3) = 175.1(2), N(1)–Re–N(2) = 75.0(2), N(2)–Re–N(3) = 75.1(2), N(1)–Re–N(3) = 87.2(2), C(21)–Re–C(22) = 88.7(2), C(21)–Re–C(23) = 88.7(2), C(22)–Re–C(23) = 86.1(2).

neutral. The combination of pyridine, imine and indole or pyrrole in a NNN donor atom system that leads to neutral and stable tricarbonyl complexes constitutes an alternative to the NNO, NSO systems usually employed for the development of neutral radiopharmaceuticals. The fact that indole represents a “privileged scaffold” [15] for the discovery of new drug candidates with a wide range of therapeutic targets, highlights yet another application of this type of complexes as probes for the assessment of the biological properties of potential indole-based pharmaceuticals.

Appendix A. Supplementary material

The supplementary crystallographic data (CCDC No. 1428801) for complex 1 can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

References

- (a) P.A. Schubiger, R. Alberto, A. Smith, Vehicles, chelators, and radionuclides: choosing the “building blocks” of an effective therapeutic radioimmunoconjugate, *Bioconjug. Chem.* 7 (1996) 165–179;
- (b) J.R. Dilworth, S.J. Parrott, The biomedical chemistry of technetium and rhenium, *Chem. Soc. Rev.* 27 (1998) 43–55;
- (c) W.A. Volkert, T.J. Hoffman, Therapeutic radiopharmaceuticals, *Chem. Rev.* 99 (1999) 2269–2292;
- (d) S. Liu, The role of coordination chemistry in the development of target-specific radiopharmaceuticals, *Chem. Soc. Rev.* 33 (2004) 445–461;
- (e) S. Jürgens, W. Herrmann, E. Fritz, F. Kühn, Rhenium and technetium based radiopharmaceuticals: development and recent advances, *J. Organomet. Chem.* 751 (2014) 83–89.
- (a) R. Alberto, A. Egli, U. Abram, K. Hagetschweiler, V. Gramlich, P.A. Schubiger, Synthesis and reactivity of [NET $_4$] $_2$ [ReBr $_3$ (CO) $_3$], formation and structural characterization of the clusters [NET $_4$] $_3$ [Re $_3$ (μ -OH)(μ -OH) $_2$ (CO) $_9$] and [NET $_4$] $_2$ [Re $_2$ (μ -OH) $_2$ (CO) $_6$] by alkaline titration, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 19 (1994) 2815–2820;
- (b) W. Wang, B. Spingler, R. Alberto, Reactivity of 2-pyridine-aldehyde and 2-acetylpyridine coordinated to [Re(CO) $_3$] $^+$ with alcohols and amines: metal mediated Schiff base formation and dimerization, *Inorg. Chim. Acta* 355 (2003) 386–393;
- (c) I. Mylonas, C. Triantis, A. Panagiotopoulou, G. Patsis, C.P. Raptopoulou, A. Terzis, V. Psycharis, D. Komitidis, M. Pelecanou, I. Pirmettis, M. Papadopoulos, A new bifunctional tridentate NSN ligand leading to cationic tricarbonyl *fac*-[M(NSN)(CO) $_3$] $^+$ (M = Re, ^{99m}Tc) complexes, *Inorg. Chim. Acta* 400 (2013) 2–6;
- (d) P. Kyprianidou, C. Tsoukalas, A. Chiotellis, D. Papagiannopoulou, C.P. Raptopoulou, A. Terzis, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis, First example of well-characterized Re and ^{99m}Tc tricarbonyl complexes of ciprofloxacin and norfloxacin in the development of infection-specific imaging agents, *Inorg. Chim. Acta* 370 (2011) 236–242.
- (a) R. Alberto, New organometallic technetium complexes for radiopharmaceutical imaging, *Top. Curr. Chem.* 252 (2005) 1–44;
- (b) R. Schibli, R. La Bella, R. Alberto, E. Garcia-Garayoa, K. Ortner, U. Abram, P.A. Schubiger, Influence of the denticity of ligand systems on the in vitro and in vivo behavior of ^{99m}Tc (I)-tricarbonyl complexes: a hint for the future functionalization of biomolecules, *Bioconjug. Chem.* 11 (2000) 345–351;
- (c) S.R. Banerjee, K.P. Maresca, L. Francesconi, J. Valliant, J.W. Babich, J. Zubieta, New directions in the coordination chemistry of ^{99m}Tc : a reflection on technetium core structures and a strategy for new chelate design, *Nucl. Med. Biol.* 32 (2005) 1–20.
- N.M. Kaushik, N. Kaushik, A. Attri, N. Kumar, C. Kim, E.H. Choi, Biomedical importance of indoles, *Molecules* 18 (2013) 6620–6662.
- G.F. Morgan, M. Deblaton, W. Hussein, J.R. Thornback, G. Evrard, F. Durant, J. Stach, U. Abram, S. Abram, Rhenium(V) and technetium(V) complexes with N-[2-(1 H-pyrrolylmethyl)]-N’-(4-pentene-3-one-2) ethane-1,2-diamine (C $_{12}$ H $_{16}$ N $_3$ O, MRP 20). X-ray crystal structures of H $_3$ MRP 20 and TcO(MRP 20), *Inorg. Chim. Acta* 190 (1991) 257–264;
- (b) A. Bossuyt, G.F. Morgan, M. Deblaton, R. Pirotte, A. Chirico, P. Clemens, P. Vandebroek, J.R. Thornback, Technetium-99m-MRP20, a potential brain perfusion agent: in vivo biodistribution and SPECT studies in normal male volunteers, *J. Nucl. Med.* 32 (1991) 399–403.
- (a) N. Tournier, P. André, S. Blondeel, N. Rizzo-Padoin, A.D.M. D’Hardemarre, X. Declèves, J.-M. Scherrmann, S. Cisternino, Ibogaine labeling with ^{99m}Tc -tricarbonyl: synthesis and transport at the mouse blood–brain barrier, *J. Pharm. Sci.* 98 (2009) 4650–4660;
- (b) B. Neumann, C. Krinninger, I.-P. Lorenz, Synthesis, structures and comparison of neutral complexes formed by 2-(2-pyridyl)indole and d $_6$ transition metals, *Eur. J. Inorg. Chem.* 3 (2007) 472–480;
- (c) J.-H. Mirebeau, F. Bideau, J. Marrot, G. Jauou, Synthesis of rhenium carbonyl complexes bearing substituted pyrrolyl ligands, *Organometallics* 27 (2008) 2911–2914;
- (d) M. Toganoh, N. Harada, H. Furuta, Flexible coordination of hetero-scorpionate ligands composed of pyrrole/pyridines hybrid in rhenium(I) tricarbonyl complexes, *Polyhedron* 52 (2013) 1153–1158;

- (e) T. Kaur, A. Ghosh, P. Rajakannu, M. Ravikanth, Synthesis and crystal structure of the rhenium(I) tricarbonyl complex of 5,10,15,20-tetra-*p*-tolyl-21,23-dithiaporphyrin, *Inorg. Chem.* 53 (2014) 2355–2357.
- [7] R. Li, B. Moubaraki, K.S. Murray, S. Brooker, Monomeric, dimeric and 1D chain polymeric copper(II) complexes of a pyrrole-containing tridentate Schiff-base ligand and its 4-brominated analogue, *Dalton Trans.* 43 (2008) 6014–6022.
- [8] Synthesis of L¹H: L¹H was synthesized according to the literature [7]. Yield: 3.74 g (94%), IR (cm⁻¹): 3200, 1642. ¹H and ¹³C NMR data in Table 1. Synthesis of L²H: To a solution of 2-(2-pyridyl)ethylamine (2.44 g, 20 mmol) in 20 mL absolute ethanol, a solution of indole-2-carboxaldehyde in 20 mL absolute ethanol, was added. The solution was stirred overnight in the presence of 4 Å molecular sieves and filtered. The solvent was removed under reduced pressure, and the remaining solid was purified by column chromatography (alumina, dichloromethane) to give L²H, as a yellow solid. L²H: Yield: 4.53 g (91%), IR (cm⁻¹): 3200, 1635. ¹H and ¹³C NMR data in Table 1. Anal. Calc. For C₁₆H₁₅N₃: C, 77.08; H, 6.06; N, 16.85. Found: C, 77.17; H, 5.94; N, 16.83%.
- [9] Synthesis of *fac*-[Re(L¹)(CO)₃], 1 and *fac*-[Re(L²)(CO)₃], 2: To a stirred solution of the corresponding ligand L¹H or L²H (0.1 mmol) in 5 mL methanol a mixture of [NEt₄]₂[ReBr₃(CO)₃] (77 mg, 0.1 mmol) and triethylamine (10 mg, 0.1 mmol) in 5 mL methanol, was added. The solution was refluxed and the reaction progress was monitored by HPLC. After 2 h the solvent was removed under reduced pressure and the residue was recrystallized from dichloromethane/methanol. The product was dried at high vacuum to give complex *fac*-[Re(L¹)(CO)₃], 1 or *fac*-[Re(L²)(CO)₃], 2 as brown solid in high yield. *fac*-[Re(L¹)(CO)₃], 1: Yield: 38 mg (80%), t_R: 19.8 min, IR (cm⁻¹): 1998, 1862, 1572. Anal. Calc. For C₁₅H₁₂N₃O₃Re: C, 38.46; H, 2.58; N, 8.97. Found: C, 38.38; H, 2.69; N, 8.88%. Crystals suitable for X-ray analysis were obtained by slow evaporation from dichloromethane/methanol. *fac*-[Re(L²)(CO)₃], 2: Yield: 41 mg (78%), t_R: 23.1 min, IR (cm⁻¹): 1998, 1856, 1586. Anal. Calc. For C₁₉H₁₄N₃O₃Re: C, 44.01; H, 2.72; N, 8.10. Found: C, 44.17; H, 2.94; N, 8.07%. For ¹H and ¹³C NMR data of 1 and 2 see Table 1.
- [10] (a) A. Bourkoula, M. Paravatou-Petsotas, A. Papadopoulos, I. Santos, H.-J. Pietzsch, E. Livaniou, M. Pelecanou, M. Papadopoulos, I. Pirmettis, Synthesis and characterization of rhenium and technetium-99m tricarbonyl complexes bearing the 4-[3-bromophenyl]quinazoline moiety as a biomarker for EGFR-TK imaging, *Eur. J. Med. Chem.* 44 (2009) 4021–4027;
- (b) J. Giglio, G. Patsis, I. Pirmettis, M. Papadopoulos, C. Raptopoulou, M. Pelecanou, E. León, M. González, H. Cerecetto, A. Rey, Preparation and characterization of technetium and rhenium tricarbonyl complexes bearing the 4-nitrobenzyl moiety as potential bioreductive diagnostic radiopharmaceuticals. In vitro and in vivo studies, *Eur. J. Med. Chem.* 43 (2008) 741–748.
- [11] Y.-S. Li, Y.-R. Li, X.-F. Li, New neutral nickel(II) complexes bearing pyrrole-imine chelate ligands: synthesis, structure and norbornene polymerization behavior, *J. Organomet. Chem.* 667 (2003) 185–191.
- [12] Crystallographic data. 1: C₁₅H₁₂N₃O₃Re, *M* = 468.48, monoclinic, *P*2₁/*c*, *a* = 7.1404(1) Å, *b* = 23.3595(4) Å, *c* = 8.9365(1) Å, $\alpha = 90.000^\circ$, $\beta = 103.114(1)^\circ$, $\gamma = 90.000^\circ$, *V* = 1451.70(4) Å³, *Z* = 4, *D*_c = 2.143 g cm⁻³, μ (Cu K α) = 16.529 mm⁻¹, *T* = 160 K, 19274 reflections collected, 2373 unique (*R*_{int} = 0.0818), *R*₁ on *F* (*wR*₂ on *F*²) = 0.0350 (0.0919) for 2331 observed (*I* > 2 σ (*I*)) reflections. Diffraction measurements were made on a Rigaku R-Axis SPIDER Image Plate diffractometer using graphite monochromated Cu K α radiation. Data collection (*ω*-scans) and processing (cell refinement, data reduction and Numerical absorption correction) were performed using the CrystalClear program package (Rigaku/MSC (2005). *CrystalClear*. Rigaku/MSC Inc., The Woodlands, Texas, USA.). The structure was solved by direct methods using and refined by full-matrix least-squares techniques on *F*² (SHELX-97).
- [13] L. Wei, J. Babich, W.C. Eckelman, J. Zubieta, Rhenium tricarbonyl core complexes of thymidine and uridine derivatives, *Inorg. Chem.* 44 (2005) 2198–2209 and refs therein.
- [14] (a) R. Li, P. Zhao, Y. Zhu, W. Zhang, H. Wang, Synthesis, crystal structures and density functional theory study of dimeric copper(II) complexes of a tridentate Schiff-base ligand, *Inorg. Chim. Acta* 362 (2009) 4081–4086;
- (b) R. Li, S. Brooker, An unexpected mixed-valence cobalt(II)/cobalt(III) complex of a pyrrole-containing tridentate Schiff-base ligand, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 71 (2011) 303–309;
- (c) M. Lin, W. Liu, Z. Chen, L. Yang, H. Pei, J. Wu, X. Wan, T. Lei, Y. Li, Magnesium complexes supported by pyrrolyl ligands: syntheses, characterizations, and catalytic activities towards the polymerization of ϵ -caprolactone, *RSC Adv.* 2 (2012) 3451–3457.
- [15] M.E. Welsch, S.A. Snyder, B.R. Stockwell, Privileged scaffolds for library design and drug discovery, *Curr. Opin. Chem. Biol.* 14 (2010) 347–361.

Rhenium(I) Tricarbonyl Complexes with (2-Hydroxyphenyl)diphenylphosphine as PO Bidentate Ligand

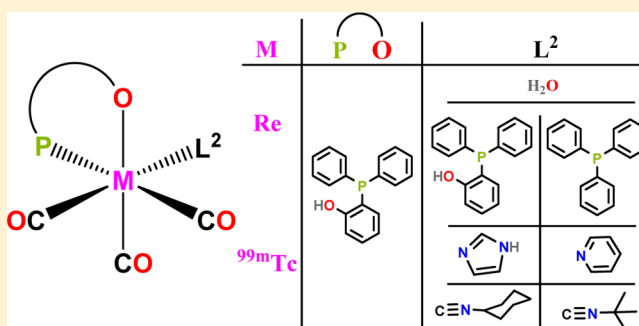
Antonio Shegani,[†] Charalampos Triantis,[†] Berthold A. Nock,[†] Theodosia Maina,[†] Christos Kiritsis,[†] Vassilis Psycharis,[‡] Catherine Raptopoulou,[‡] Ioannis Pirmettis,[†] Francesco Tisato,[§] and Minas S. Papadopoulos^{*,†}

[†]Institute of Nuclear & Radiological Sciences & Technology, Energy & Safety and [‡]Institute of Nanoscience and Nanotechnology, National Center for Scientific Research "Demokritos", 15310 Athens, Greece

[§]Istituto di Chimica della Materia Condensata e di Tecnologie per l'Energia, Consiglio Nazionale delle Ricerche, 35127 Padova, Italy

Supporting Information

ABSTRACT: In the present work, we investigated potential means to obtain neutral tricarbonyl mixed-ligand *fac*-[M(CO)₃L¹L²] complexes (M = Re, ^{99m}Tc) containing the (2-hydroxyphenyl)diphenylphosphine (POH) bidentate ligand (L¹H) and a series of monodentate ligands (L²). First, *fac*-[Re(CO)₃(PO)(H₂O)], **1**, was synthesized by reaction of POH and [Et₄N]₂[Re(CO)₃Br₃] in equimolar amounts in MeOH at room temperature. Interestingly, with excess of POH this reaction afforded *fac*-[Re(CO)₃(PO)(POH)], **2**, with POH operating both as a bidentate and as a monodentate ligand. Owing to the presence of the labile aqua ligand, **1** was readily replaced by various monodentate ligands, **1** was further used as a precursor to generate a small library of the desired *fac*-[M(CO)₃L¹L²] complexes. Specifically, by reaction of triphenylphosphine (PPh₃), imidazole (im), pyridine (py), cyclohexyl isocyanide (cisc), and *tert*-butyl isocyanide (tbi), the following products were readily obtained in excellent yields (92%–95%): *fac*-[Re(CO)₃(PO)(PPh₃)], **3**, *fac*-[Re(CO)₃(PO)(im)], **4**, *fac*-[Re(CO)₃(PO)(py)], **5**, *fac*-[Re(CO)₃(PO)(cisc)], **6**, and *fac*-[Re(CO)₃(PO)(tbi)], **7**. All compounds were fully characterized by elemental analysis, IR and NMR spectroscopies, and electrospray ionization(+) mass spectrometry. Their solid-state structure was elucidated by X-ray crystallography. Of considerable interest is the fact that the corresponding 2'-7' were easily accessible at the ^{99m}Tc-tracer level in quantitative yields after reaction of POH and the respective monodentate ligand L² with *fac*-[^{99m}Tc(CO)₃(H₂O)₃]⁺ in aqueous MeOH, as verified by comparative chromatographic methods adopting dual photo- and radiometric detection modes. The high stability displayed by all ^{99m}Tc complexes during histidine and cysteine challenge assays underscored the suitability of the *fac*-[M(CO)₃(PO)L²] system for radiopharmaceutical development purposes.



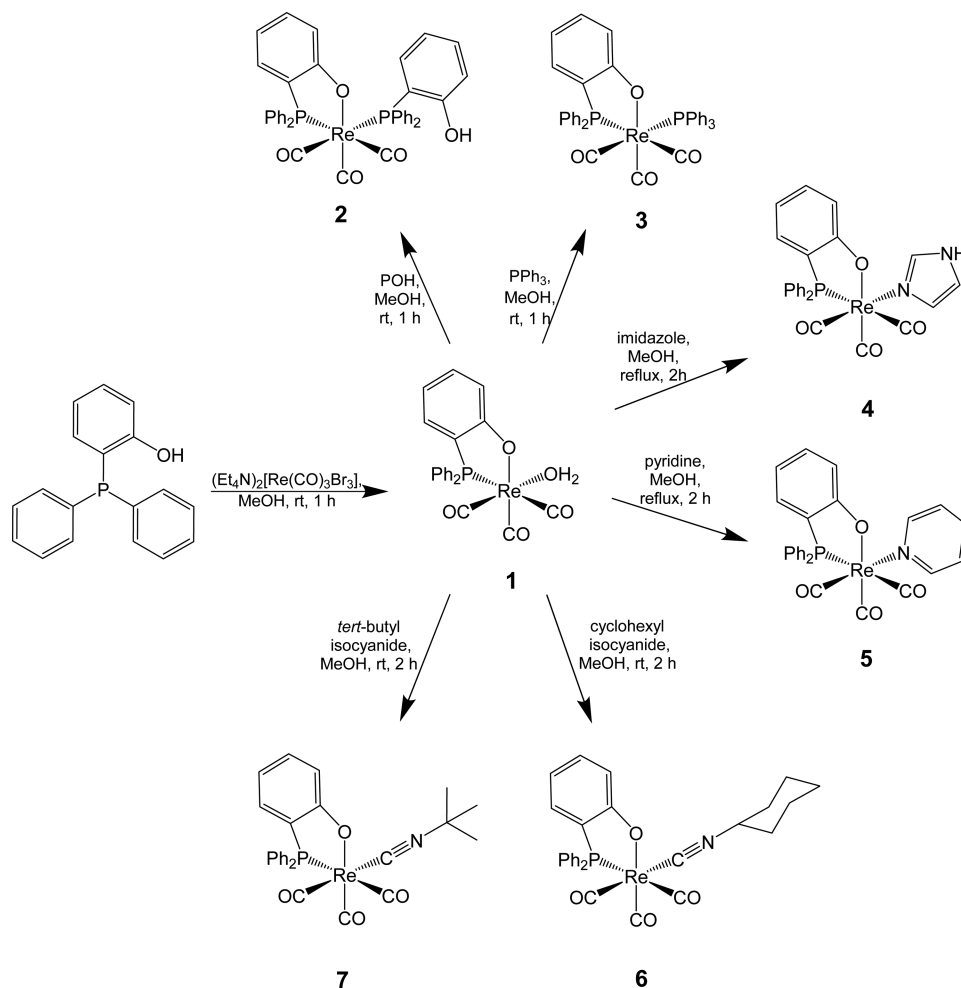
INTRODUCTION

Technetium-based radiopharmaceuticals have long been regarded as advantageous diagnostic tools in clinical practice owing to the excellent physical properties of ^{99m}Tc (*t*_{1/2} = 6 h; single photon emission = 140 keV) and its cost-effective availability via commercial ⁹⁹Mo/^{99m}Tc generators.^{1–3} Promising state-of-the-art peptide-based ^{99m}Tc radiotracers have been already clinically tested with success for molecular imaging of human tumors.^{4–7} In current cancer management the value of theranostic approaches has been strongly emphasized, as they allow more effective patient-tailored treatments.^{4,8–10} In this respect, the high-energy β⁻emitters ¹⁸⁶Re (*t*_{1/2} = 90 h; *E*_{max} = 1.07 MeV) and ¹⁸⁸Re (*t*_{1/2} = 17 h; *E*_{max} = 2.12 MeV) represent excellent therapeutic counterparts for ^{99m}Tc.^{11–15} The high stability of the radiometal chelate should be ensured in the biological milieu for the successful application of ^{99m}Tc/^{186/188}Re theranostic radiopharmaceuticals.^{16,17}

In view of the above, the chemistry of technetium and rhenium continues to stir worldwide interest with new donor atom sets for these two group 7 elements continuously emerging.^{18–21} Molecular structures with electron-rich d⁶ configurations have been developed to achieve higher thermodynamic and/or kinetic stability at the metal center.²² Of particular significance is the advent of the water-soluble *fac*-[M^I(CO)₃(H₂O)₃]⁺ (M = Re, ^{99m}Tc) complex, opening new horizons in technetium and rhenium chemistry at the oxidation state I and establishing the *fac*-[M(CO)₃]⁺ core as an easily accessible platform toward the design of new radiopharmaceuticals.²³ In the *fac*-[M(CO)₃(H₂O)₃]⁺ synthon three coordination sites are occupied by CO ligands in the stable facial configuration, while the remaining three are taken by labile water molecules.^{24,25} The latter can be easily replaced by

Received: April 7, 2017

Published: June 28, 2017

Scheme 1. Synthesis of *fac*-[Re(CO)₃(PO)(L²)] Complexes 1–7

suitable tridentate ligands in aqueous medium to afford octahedral species of high kinetic stability, a property having a tremendous impact on their application in radiopharmaceutical design.^{26,27} Accordingly, a series of suitable tridentate ligands, comprising an aliphatic or aromatic amine N, a thioether S, and a carboxylate O donor atom in various combinations, has been applied to produce kinetically inert hexacoordinated organometallic species.^{28–30}

Alternatively, completion of the coordination sphere of the *fac*-[M(CO)₃]⁺ core can be accomplished as well by combination of a monoanionic bidentate L¹H (2-picolinic acid NO, 8-mercaptoquinoline NS, acetylacetonate OO, dithiocarbamate SS) and a neutral monodentate L² ligand (imidazole, phosphine, isocyanide) under formation of neutral “2 + 1” mixed-ligand *fac*-[M(CO)₃L¹L²] complexes.^{31–38} The “2 + 1” system is particularly interesting for the development of radiopharmaceuticals, because it shows excellent design versatility. By allowing the coupling of a vector to one ligand and tuning of pharmacokinetics with the other, it has fostered facile derivatization and rapid screening of a considerable number of interesting multifunctional compounds.^{39,40}

Our interest in new ligand combinations for the “2 + 1” mixed ligand system led us to investigate the action of (2-hydroxyphenyl)diphenylphosphine (POH) on the *fac*-[M(CO)₃(H₂O)₃]⁺ synthon. A major goal of our ongoing work on this system has been the development of novel radiopharmaceuticals for use in diagnosis, ^{99m}Tc, and therapy,

^{186/188}Re. POH is a monoanionic, bidentate ligand previously used in coordination chemistry of rhenium,^{41–44} but not yet investigated in combination with the “2 + 1” mixed ligand system of the *fac*-[M(CO)₃(H₂O)₃]⁺ synthon. Hence, it may provide new design possibilities versus the previously explored bidentate ligands employed in the “2 + 1” mixed ligand system, such as N,N', N,O, O,O', or PO (an amide and not phenolate O).^{37,38}

Herein, we present the synthesis and characterization of the new mixed-ligand complexes *fac*-[Re(CO)₃(PO)(H₂O)], 1, and *fac*-[Re(CO)₃(PO)(POH)], 2, where POH acts both as a bidentate and as a monodentate ligand. Owing to the presence of the labile aqua ligand, which can be readily replaced by various monodentate ligands, 1 was further used as a precursor to generate a small library of the desired *fac*-[M(CO)₃L¹L²] complexes. Specifically, we investigated the reaction of a series of monodentate coligands, including triphenylphosphine (PPh₃), imidazole (im), pyridine (py), cyclohexyl isocyanide (cisc), and *tert*-butyl isocyanide (tbi). All monodentate ligands tested have strong-coordinating groups (P, N, and CN), are amenable to derivatization, and are often used in rhenium and technetium chemistry as well as in the development of novel radiotracers. Finally, we explored the applicability of this system for radiopharmaceutical design by first extrapolating results acquired at the macroscopic Re level into the ^{99m}Tc-tracer level. Using the corresponding *fac*-[^{99m}Tc(CO)₃(H₂O)₃]⁺ precursor

Table 1a. Crystallographic Data for 1–4

	1·Et ₂ O	2	3	4
formula	C ₂₅ H ₂₆ O ₆ PRE	C ₃₉ H ₂₉ O ₅ P ₂ Re	C ₃₉ H ₂₉ O ₄ P ₂ Re	C ₂₄ H ₁₈ N ₂ O ₄ PRe
Fw	639.63	825.76	809.76	615.57
space group	P $\bar{1}$	P $\bar{1}$	P2 ₁ /c	P2 ₁ /n
a (Å)	9.8210(2)	10.7557(2)	11.7525(4)	9.7316(2)
b (Å)	11.5130(2)	11.7493(2)	13.5609(4)	12.8414(2)
c (Å)	12.9106(2)	12.9340(2)	21.0785(8)	17.3759(3)
α (deg)	70.140(1)	94.423(1)	90.0	90.0
β (deg)	76.997(1)	97.438(1)	98.856(1)	93.226(1)
γ (deg)	70.219(1)	92.536(1)	90.0	90.0
V (Å ³)	1281.93(4)	1613.48(5)	3319.3(2)	2167.98(7)
Z	2	2	4	4
T (°C)	25	−113	−113	−103
radiation	Cu K α	Cu K α	Mo K α	Cu K α
ρ_{calcd} (g cm ^{−3})	1.657	1.700	1.620	1.886
μ (mm ^{−1})	10.167	8.678	3.798	11.958
reflections with $I > 2\sigma(I)$	4035	5028	5698	3388
R ₁ ^a	0.0237	0.0284	0.0418	0.0310
wR ₂ ^a	0.0604	0.0662	0.0903	0.0753

$$^a w = 1/[\sigma^2(F_0^2) + (\alpha P)^2 + bP] \text{ and } P = [\max(F_0^2, 0) + 2F_c^2]/3; R_1 = \sum(|F_0| - |F_c|)/\sum(|F_0|) \text{ and } wR_2 = \{\sum[w(F_0^2 - F_c^2)^2]/\sum[w(F_0^2)^2]\}^{1/2}.$$

we could retrieve the respective *fac*-[^{99m}Tc(CO)₃(PO)L₂] complexes 1'–7' and make first assessments on their stability.

EXPERIMENTAL SECTION

Caution! All manipulations with radioactive solutions of the γ -emitter ^{99m}Tc were performed by authorized personnel behind sufficient lead shielding in supervised licensed laboratories.

Materials and Equipment. All reagents and organic solvents used were of at least reagent grade; they were purchased from Aldrich, Acros, or Fluka and used without further purification. (2-Hydroxyphenyl)diphenylphosphine was purchased from Aldrich. IR spectra were recorded on a Nicolet 6700 FT-IR (Thermo Scientific, USA) in the region of 4000–500 cm^{−1}. Elemental analysis for C, H, and N was conducted on a Perkin-Elmer 2400 automatic elemental analyzer (Perkin-Elmer, USA). ¹H and ³¹P NMR spectra were recorded on a Bruker AMX-300 instrument (Bruker, USA; 300.13 MHz for ¹H and 121.41 MHz for ³¹P), using SiMe₄ as internal reference (¹H) and 85% aqueous H₃PO₄ as external reference (³¹P). Mass spectra were obtained on an LCQ Fleet Thermo-Scientific ion trap mass spectrometer (Thermo-Scientific, Waltham, MA, USA) equipped with an electrospray ionization (ESI) ion source, operating in positive ion mode. Compounds 1–7 (Scheme 1 and Tables 1a–2b) were dissolved in chloroform to form stock solutions of ca. 5 × 10^{−3} M; the latter were further diluted with MeOH to ca. 5 × 10^{−5} M.

Na[^{99m}TcO₄] was eluted from a ⁹⁹Mo/^{99m}Tc generator (Mallinckrodt, Petten, Netherlands) using 0.9% saline (100–200 mCi/10 mL). The CO gas was purchased from Air Liquide (Greece) in a cylinder. High-performance liquid chromatography (HPLC) analysis was performed on a Waters 600 chromatography system (Waters, USA) coupled in parallel to a Waters 2487 Dual λ absorbance detector (Waters, USA) and a Gabi γ detector (Raytest, Germany). Separations were achieved on a Macherey–Nagel Nucleosil RP C-18 column (10 μ m, 250 mm × 4 mm) eluted with a binary gradient system at a 1 mL/min flow rate. The elution gradient was for 0–3 min 50% A, followed by a linear gradient to 80% A (20% B) in 32 min; this composition was held for 10 min. Phase A: 0.1% trifluoroacetic acid (TFA) in MeOH, Phase B: 0.1% aqueous TFA. [NEt₄]₂[Re(CO)₃Br₃] was prepared according to a published procedure.⁴⁵ The *fac*-[^{99m}Tc(CO)₃(H₂O)₃]⁺ precursor was prepared as previously described.²³ Briefly, a vial containing 5.5 mg of NaBH₄, 4 mg of Na₂CO₃, and 10 mg of Na–K tartrate was purged with CO gas for 10 min, and then a solution of Na^{99m}TcO₄ (0.5 mL, ~10 mCi) was added. The vial was heated at 85 °C for 30 min. After it cooled, the pH was adjusted to 7.0 with 1 N HCl, and a sample was analyzed by HPLC. Yield > 95%.

Table 1b. Crystallographic Data for 5–7

	5	6	7
formula	C ₂₆ H ₁₉ NO ₄ PRe	C ₂₈ H ₂₅ NO ₄ PRe	C ₂₆ H ₂₃ NO ₄ PRe
Fw	626.59	656.66	630.62
space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁	P2 ₁ /n
a (Å)	10.8416(2)	9.1368(2)	10.3645(2)
b (Å)	14.0100(3)	16.4414(3)	14.9455(3)
c (Å)	30.9594(6)	9.3599(2)	16.3314(3)
α (deg)	90.0	90.0	90.0
β (deg)	90.0	113.620(1)	95.448(1)
γ (deg)	90.0	90.0	90.0
V (Å ³)	4702.45(16)	1288.26(5)	2518.35(8)
Z	8	2	4
T (°C)	−93	−113	−113
radiation	Cu K α	Cu K α	Cu K α
ρ_{calcd} (g cm ^{−3})	1.770	1.693	1.663
μ (mm ^{−1})	11.027	10.091	10.296
reflections with $I > 2\sigma(I)$	7617	4138	4040
R ₁ ^a	0.0281	0.0461	0.0302
wR ₂ ^a	0.0654	0.1109	0.0721

$$^a w = 1/[\sigma^2(F_0^2) + (\alpha P)^2 + bP] \text{ and } P = [\max(F_0^2, 0) + 2F_c^2]/3; R_1 = \sum(|F_0| - |F_c|)/\sum(|F_0|) \text{ and } wR_2 = \sum[w(F_0^2 - F_c^2)^2]/\sum[w(F_0^2)^2].$$

Rhenium Complexes. Synthesis of *fac*-[Re(CO)₃(PO)(H₂O)], 1.

To a stirred solution of [Et₄N]₂[Re(CO)₃Br₃] (231 mg, 0.3 mmol) in H₂O (1 mL), an equimolar amount of POH (84 mg) in MeOH (5 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature (rt) and at ~30 min a sample was analyzed by HPLC. The solvent was removed under reduced pressure, and the white residue was recrystallized by CH₂Cl₂/hexane to afford *fac*-[Re(CO)₃(PO)(H₂O)], 1, as white crystals. Yield: 165 mg, 75%. HPLC: t_R = 26.9 min. IR (cm^{−1}): 2022, 1933, 1880, 1586, 1435, 1301, 690, 507. ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.32 (m, 1H); 7.80–6.72 (13H). ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃): δ 29.98 (s). ESI(+)-MS in CHCl₃/MeOH (m/z assignment, % intensity): 1095 ([Re₂(CO)₆(PO)(POH)]⁺, 60), 1067 ([Re₂(CO)₅(PO)(POH)]⁺, 100), 581 ([Re(CO)₃(POH)(MeOH)]⁺, 20), 549 ([Re(CO)₃(POH)]⁺, 40). Anal. Calcd for C₂₁H₁₆O₃PRe: C: 44.60%, H: 2.85%. Found: C: 44.87%, H: 2.69%. Crystals suitable for X-ray analysis were obtained by slow evaporation from 3:3:1 CH₂Cl₂/hexane/Et₂O.

Table 2a. Selected Bond Distances and Angles in 1–4

	1		2		3		4	
	distances							
e-C(20)	1.881(4)	Re–C(39)	1.893(4)	Re–C(38)	1.907(6)	Re–C(23)	1.896(5)	
Re–C(21)	1.883(5)	Re–C(37)	1.941(4)	Re–C(39)	1.947(6)	Re–C(22)	1.899(5)	
Re–C(19)	1.959(4)	Re–C(38)	1.961(4)	Re–C(37)	1.962(6)	Re–C(24)	1.943(5)	
Re–O(1)	2.137(2)	Re–O(1)	2.178(2)	Re–O(1)	2.139(4)	Re–O(1)	2.154(3)	
Re–O(1w)	2.193(3)	Re–P(1)	2.454(1)	Re–P(1)	2.468(1)	Re–N(1)	2.203(3)	
Re–P	2.446(1)	Re–P(2)	2.506(1)	Re–P(2)	2.505(1)	Re–P	2.438(1)	
	angles							
C(20)–Re–C(21)	87.7(2)	C(39)–Re–C(37)	87.4(2)	C(38)–Re–C(39)	92.0(2)	C(23)–Re–C(22)	88.8(2)	
C(20)–Re–C(19)	87.6(2)	C(39)–Re–C(38)	91.6(2)	C(38)–Re–C(37)	91.2(2)	C(23)–Re–C(24)	90.0(2)	
C(21)–Re–C(19)	91.3(2)	C(37)–Re–C(38)	88.7(2)	C(39)–Re–C(37)	87.1(2)	C(22)–Re–C(24)	88.3(2)	
C(20)–Re–O(1)	92.5(1)	C(39)–Re–O(1)	175.2(1)	C(38)–Re–O(1)	175.5(2)	C(23)–Re–O(1)	174.1(2)	
C(21)–Re–O(1)	175.0(2)	C(37)–Re–O(1)	92.1(1)	C(39)–Re–O(1)	90.6(2)	C(22)–Re–O(1)	97.0(2)	
C(19)–Re–O(1)	93.7(1)	C(38)–Re–O(1)	93.1(1)	C(37)–Re–O(1)	92.6(2)	C(24)–Re–O(1)	91.4(2)	
C(20)–Re–O(1w)	171.5(1)	C(39)–Re–P(1)	96.4(1)	C(38)–Re–P(1)	97.5(2)	C(23)–Re–N(1)	90.7(2)	
C(21)–Re–O(1w)	100.9(2)	C(37)–Re–P(1)	85.7(1)	C(39)–Re–P(1)	85.6(2)	C(22)–Re–N(1)	173.1(2)	
C(19)–Re–O(1w)	91.7(1)	C(38)–Re–P(1)	170.0(1)	C(37)–Re–P(1)	168.8(2)	C(24)–Re–N(1)	98.6(2)	
O(1)–Re–O(1w)	79.1(1)	O(1)–Re–P(1)	78.9(1)	O(1)–Re–P(1)	79.1(1)	O(1)–Re–N(1)	83.4(1)	
C(20)–Re–P	96.2(1)	C(39)–Re–P(2)	90.4(1)	C(38)–Re–P(2)	90.5(2)	C(23)–Re–P	99.0(2)	
C(21)–Re–P	95.7(2)	C(37)–Re–P(2)	173.3(1)	C(39)–Re–P(2)	173.6(2)	C(22)–Re–P	89.5(1)	
C(19)–Re–P	172.2(1)	C(38)–Re–P(2)	85.1(1)	C(37)–Re–P(2)	86.9(2)	C(24)–Re–P	170.6(1)	
O(1)–Re–P	79.3(1)	O(1)–Re–P(2)	90.6(1)	O(1)–Re–P(2)	87.3(1)	O(1)–Re–P	79.8(1)	
O(1w)–Re–P	83.6(1)	P(1)–Re–P(2)	100.8(1)	P(1)–Re–P(2)	100.0(1)	N(1)–Re–P	83.8(1)	

Table 2b. Selected Bond Distances and Angles in 5–7

	5 ^a		5 ^b		6		7	
Re(1)–C(26)	1.900(9)	Re(2)–C(51)	1.901(9)	Re–C(27)	1.905(17)	Re–C(24)	1.905(4)	
Re(1)–C(24)	1.914(8)	Re(2)–C(50)	1.912(9)	Re–C(26)	1.948(17)	Re–C(26)	1.960(4)	
Re(1)–C(15)	1.949(10)	Re(2)–C(52)	1.959(10)	Re–C(28)	1.982(14)	Re–C(25)	1.962(5)	
Re(1)–O(1)	2.115(5)	Re(2)–O(5)	2.120(5)	Re–C(19)	2.109(13)	Re–C(19)	2.083(4)	
Re(1)–N(1)	2.236(6)	Re(2)–N(2)	2.233(6)	Re–O(1)	2.139(9)	Re–O(1)	2.140(3)	
Re(1)–P(1)	2.444(2)	Re(2)–P(2)	2.439(2)	Re–P	2.446(3)	Re–P	2.447(1)	
C(26)–Re(1)–C(24)	89.4(3)	C(51)–Re(2)–C(50)	92.2(3)	C(27)–Re–C(26)	89.8(5)	C(24)–Re–C(26)	91.4(2)	
C(26)–Re(1)–C(25)	90.0(4)	C(51)–Re(2)–C(52)	91.6(4)	C(27)–Re–C(28)	94.7(5)	C(24)–Re–C(25)	92.8(2)	
C(24)–Re(1)–C(25)	89.3(3)	C(50)–Re(2)–C(52)	87.7(4)	C(26)–Re–C(28)	88.2(5)	C(26)–Re–C(25)	87.5(2)	
C(26)–Re(1)–O(1)	175.8(3)	C(51)–Re(2)–O(5)	173.5(3)	C(27)–Re–C(19)	89.9(5)	C(24)–Re–C(19)	91.0(2)	
C(24)–Re(1)–O(1)	92.0(3)	C(50)–Re(2)–O(5)	91.4(3)	C(26)–Re–C(19)	178.3(5)	C(26)–Re–C(19)	87.9(2)	
C(25)–Re(1)–O(1)	93.9(3)	C(52)–Re(2)–O(5)	93.9(3)	C(28)–Re–C(19)	90.2(5)	C(25)–Re–C(19)	174.1(2)	
C(26)–Re(1)–N(1)	94.2(3)	C(51)–Re(2)–N(2)	93.6(3)	C(27)–Re–O(1)	175.5(4)	C(24)–Re–O(1)	174.5(1)	
C(24)–Re(1)–N(1)	176.2(3)	C(50)–Re(2)–N(2)	173.9(3)	C(26)–Re–O(1)	93.5(5)	C(26)–Re–O(1)	93.4(2)	
C(25)–Re(1)–N(1)	89.4(3)	C(52)–Re(2)–N(2)	90.3(3)	C(28)–Re–O(1)	88.5(5)	C(25)–Re–O(1)	90.0(2)	
O(1)–Re(1)–N(1)	84.5(2)	O(5)–Re(2)–N(2)	83.0(2)	C(19)–Re–O(1)	86.8(5)	C(19)–Re–O(1)	86.6(1)	
C(26)–Re(1)–P(1)	97.0(3)	C(51)–Re(2)–P(2)	94.9(3)	C(27)–Re–P	96.7(3)	C(24)–Re–P	95.8(1)	
C(24)–Re(1)–P(1)	93.0(2)	C(50)–Re(2)–P(2)	92.6(3)	C(26)–Re–P	96.9(4)	C(26)–Re–P	172.2(1)	
C(25)–Re(1)–P(1)	172.6(3)	C(52)–Re(2)–P(2)	173.5(3)	C(28)–Re–P	167.6(4)	C(25)–Re–P	95.3(1)	
O(1)–Re(1)–P(1)	79.0(2)	O(5)–Re(2)–P(2)	79.6(2)	C(19)–Re–P	84.8(4)	C(19)–Re–P	88.9(1)	
N(1)–Re(1)–P(1)	87.9(2)	N(2)–Re(2)–P(2)	88.8(2)	O(1)–Re–P	79.9(2)	O(1)–Re–P	79.3(1)	

^aFor one of the two crystallographically independent molecules. ^bFor the other of the two crystallographically independent molecules.

Synthesis of fac-[Re(CO)₃(PO)(POH)], 2, and fac-[Re(CO)₃(PO)(PPh₃)], 3. To a solution of 1 (56 mg, 0.1 mmol) in MeOH (2 mL), an equimolar amount of the respective phosphine ligand POH (28 mg) or PPh₃ (26 mg) in MeOH (2 mL) was added. The mixture was heated at 60 °C for 1 h, and the reaction progress was monitored by HPLC. The solvent was removed under reduced pressure, and the white residue was recrystallized by CH₂Cl₂/hexane to afford the corresponding *fac*-[Re(CO)₃(PO)(POH)], 2, or *fac*-[Re(CO)₃(PO)(PPh₃)], 3, as white crystals.

fac-[Re(CO)₃(PO)(POH)], 2. Yield: 80 mg, 95%. HPLC: *t_R* = 41.5 min. IR (cm⁻¹): 2024, 1941, 1892, 1586, 1433, 1262, 736, 690, 507.

¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 11.25 (s, 1H; –OH), 7.63–7.36 (10H; >P–C₆H₅), 7.24–6.77 (10H; π -stacked >P–C₆H₅), 7.42–6.61 (4H; chelated >P–C₆H₄–O), 7.24–6.32 (4H; coordinated >P–C₆H₄–OH). ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃): δ 27.56 (d, chelated PO; ³J_{PP} = 29 Hz), 10.44 (d, coordinated POH; ³J_{PP} = 29 Hz). ESI(+)-MS in CHCl₃/MeOH (*m/z* assignment, % intensity): 827 ([Re(CO)₃(PO)(POH) + H]⁺, 100), 848 ([Re(CO)₃(PO)(POH) + Na]⁺, 30), 1673 ([{Re(CO)₃(PO)(POH)}₂ + Na]⁺, 45). ESI(-)-MS (*m/z* assignment, % intensity): 825 ([Re(CO)₃(PO)(POH) – H]⁻, 100). Anal. Calcd for C₃₉H₂₉O₅P₂Re: C: 56.72%, H: 3.54%. Found: C: 56.87%, H: 3.21%.

fac-[Re(CO)₃(PO)(PPh₃)]₃, **3**. Yield: 75 mg, 92%. HPLC: t_R = 42.9 min. IR (cm⁻¹): 2019, 1935, 1884, 1586, 1433, 1318, 740, 692, 515. ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.72–6.65 (all Har). ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃): δ 25.35 (d, chelated PO; ³J_{PP} = 28 Hz), 6.94 (d, coordinated PPh₃; ³J_{PP} = 28 Hz). ESI(+)-MS in CHCl₃/MeOH (*m/z* assignment, % intensity): 811 ([Re(CO)₃(POH)(PPh₃)⁺], 100), 783 ([Re(CO)₂(POH)(PPh₃)⁺], 7). Anal. Calcd for C₃₉H₂₉O₄P₂Re: C: 57.84%, H: 3.61%. Found: C: 57.97%, H: 3.54%. Crystals suitable for X-ray analysis were obtained by slow evaporation from 3:1 CH₂Cl₂/hexane.

Synthesis of *fac*-[Re(CO)₃(PO)(im)], **4, and *fac*-[Re(CO)₃(PO)(py)], **5**.** To a solution of **1** (56 mg, 0.1 mmol) in MeOH (2 mL), an equimolar amount of the respective ligand (7 mg) or py (8 mg) in MeOH (2 mL) was added. The reaction mixture was stirred at reflux and was monitored by HPLC. Upon completion of the reaction after 2 h, the imidazole reaction mixture was purified by silica 60 column chromatography eluted with CH₂Cl₂. The product was collected and dried in vacuum to afford *fac*-[Re(CO)₃(PO)(im)], **4**. The solvent from the pyridine reaction mixture was removed under reduced pressure. The residue was washed with Et₂O and then by petroleum ether, and the product was collected and dried in vacuum to afford *fac*-[Re(CO)₃(PO)(py)], **5**.

fac-[Re(CO)₃(PO)(im)], **4**. Yield: 56 mg, 92%. HPLC: t_R = 29.3 min. IR (cm⁻¹): 2012, 1916, 1864, 1587, 1456, 1432, 1302, 1074, 849, 809, 749, 692, 507. ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 12.13 (bs, 1H; NH_{im}), 7.69–7.39 (5H; >P–C₆H₅), 7.28–6.66 (4H; chelated >P–C₆H₄-O), 7.27–7.06 (5H; π -stacked >P–C₆H₅), 7.25 (bs, 1H; CH_{im}), 6.66 (bs, 1H; CH_{im}), 6.58 (bs, 1H; CH_{im}). ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃): δ 33.66 (s). ESI(+)-MS in CHCl₃/MeOH (*m/z* assignment, % intensity): 617 ([Re(CO)₃(PO)(im) + H]⁺, 75), 639 ([Re(CO)₃(PO)(im) + Na]⁺, 40), 1230 ([{Re(CO)₃(PO)(im)}₂ + H]⁺, 70), 1252 ([{Re(CO)₃(PO)(im)}₂ + Na]⁺, 100). ESI(-)-MS in CHCl₃/MeOH (*m/z* assignment, % intensity): 615 ([Re(CO)₃(PO)(im) – H]⁻, 100), 587 ([Re(CO)₂(PO)(im) + H]⁺, 55). Anal. Calcd for C₂₄H₁₈N₂O₄PRe: C: 46.83%, H: 2.95%, N: 4.55%. Found: C: 46.57%, H: 3.11%, N: 4.32%.

fac-[Re(CO)₃(PO)(py)], **5**. Yield: 58 mg, 93%. HPLC: t_R = 34.4 min. IR (cm⁻¹): 2024, 1938, 1860, 1584, 1449, 1433, 1318, 700, 691. ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 8.34 (d, ³J_{HH} = 4.8 Hz, 2H; Hpy _{α}), 7.49 (t, ³J_{HH} = 4.8 Hz, 1H; Hpy _{γ}), 6.62 (t, ³J_{HH} = 4.8 Hz, 2H; Hpy _{β}), 7.79–7.43 (5H; >P–C₆H₅), 7.31–6.59 (4H; chelated >P–C₆H₄-O), 7.22–6.95 (5H; π -stacked >P–C₆H₅). ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃): δ 35.38 (s). ESI(+)-MS in CHCl₃/MeOH (*m/z* assignment, % intensity): 628 ([Re(CO)₃(PO)(py) + H]⁺, 100), 650 ([Re(CO)₃(PO)(py) + Na]⁺, 20). Anal. Calcd for C₂₆H₁₉NO₄PRe: C: 49.84%, H: 3.06%, N: 2.24%. Found: C: 49.58%, H: 3.27%, N: 2.56%. Pale yellow crystals suitable for X-ray crystallography were obtained by crystallization from 3:1 CH₂Cl₂/petroleum ether.

Synthesis of *fac*-[Re(CO)₃(PO)(cisc)], **6, and *fac*-[Re(CO)₃(PO)(tbi)], **7**.** To a stirred solution of **1** (56 mg, 0.1 mmol) in MeOH (2 mL) an equimolar amount of the corresponding cisc (11 mg) or tbi (8 mg) in MeOH (2 mL) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 1 h, and the reaction was monitored by HPLC. The solvent was removed under reduced pressure, and each product was isolated by silica 60 column chromatography eluted with CH₂Cl₂/MeOH 90:10 to afford the corresponding *fac*-[Re(CO)₃(PO)(cisc)], **6**, or *fac*-[Re(CO)₃(PO)(tbi)], **7**, as white solids.

fac-[Re(CO)₃(PO)(cisc)], **6**. Yield: 62 mg, 95%. HPLC: t_R = 38.4 min. IR (cm⁻¹): 2190, 2017, 1941, 1892, 1585, 1451, 1437, 1319, 1096, 852, 749, 692, 519. ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.72–7.37 (10H; >P–C₆H₅), 7.31–6.57 (4H; chelated >P–C₆H₄-O), 1.55–1.10 (11H; C–H aliphatic cisc). ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃): δ 26.34 (s). ESI(+)-MS in CHCl₃/MeOH (*m/z* assignment, % intensity): 767 ([Re(CO)₃(POH)(cisc)₂]⁺, 100), 658 ([Re(CO)₃(PO)(cisc) + H]⁺, 3). Anal. Calcd for C₂₈H₂₅NO₄PRe: C: 51.21%, H: 3.84%, N: 2.13%. Found: C: 50.97%, H: 3.58%, N: 2.01%.

fac-[Re(CO)₃(PO)(tbi)], **7**. Yield: 60 mg, 95%. HPLC: t_R = 37.2 min. IR (cm⁻¹): 2191, 2015, 1946, 1910, 1584, 1541, 1452, 1438, 1371, 1319, 851, 756, 746, 695, 516. ¹H NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 7.79–7.35 (10H; >P–C₆H₅), 7.32–6.53 (4H; chelated >P–C₆H₄-O), 1.08

(s, 9H; C–H₃ tbi). ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃): δ 26.03 (s). ESI(+)-MS in CHCl₃/MeOH (*m/z* assignment, % intensity): 715 ([Re(CO)₃(POH)(tbi)₂]⁺, 35), 632 ([Re(CO)₃(PO)(tbi) + H]⁺, 100), 654 ([Re(CO)₃(PO)(tbi) + Na]⁺, 25), 1260 ([{Re(CO)₃(POH)(tbi)₂ + H]⁺, 30), 1282 ([{Re(CO)₃(POH)(tbi)₂ + Na]⁺, 25). Anal. Calcd for C₂₆H₂₃NO₄PRe: C: 49.52%, H: 3.68%, N: 2.22%. Found: C: 49.33%, H: 3.44%, N: 2.02%. Yellow crystals suitable for X-ray crystallography were obtained by crystallization from 3:1 CH₂Cl₂/hexane.

X-ray Crystal Structure Determination. A crystal of **1**·Et₂O (0.10 × 0.14 × 0.29 mm) was mounted in air and covered with epoxy glue. Crystals of **2** (0.05 × 0.25 × 0.40 mm), **3** (0.10 × 0.13 × 0.14 mm), **4** (0.13 × 0.17 × 0.21 mm), **5** (0.12 × 0.23 × 0.36 mm), **6** (0.43 × 0.47 × 0.50 mm), and **7** (0.14 × 0.39 × 0.59 mm) were taken from the mother liquor and immediately cooled to –113 °C (**2**, **3**, **6**, and **7**), –103 °C (**4**), –93 °C (**5**). Diffraction measurements were made on a Rigaku R-Axis SPIDER Image Plate diffractometer using graphite monochromated Cu K α (**1**, **2**, and **4–6**) or Mo K α (**3**) radiation. Data collection (ω -scans) and processing (cell refinement, data reduction, and Empirical/Numerical absorption correction) were performed using the CrystalClear program package.⁴⁶ Important crystallographic data are listed in Tables 1a and 1b. The structures were solved by direct methods using SHELXS-97 and refined by full-matrix least-squares techniques on *F*² with SHELXL version 2014/6.⁴⁷ All hydrogen atoms were located by difference maps and were refined isotropically or were introduced at calculated positions as riding on bonded atoms. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. Plots of the structure were drawn using the Diamond 3 program package.⁴⁸

^{99m}Tc Complexes. Preparation of **1' and **2'**.** A solution of POH in MeOH (1 × 10⁻³ M, 500 μ L) was incubated with *fac*-[^{99m}Tc(CO)₃(H₂O)₃]⁺ (~10 mCi, 500 μ L) at room temperature for 15 min. HPLC analysis of the reaction mixture showed the formation of two peaks with t_R of 28.0 min, corresponding to *fac*-[^{99m}Tc(CO)₃(PO)(H₂O)] (yield 60%), **1'**, and 42.0 min, corresponding to *fac*-[^{99m}Tc(CO)₃(PO)(POH)] (yield 40%), **2'**. By further incubation of the mixture for 30 min only **2'** was found present.

Preparation of **3'–7'.** A solution of POH in MeOH (1 × 10⁻³ M, 250 μ L) and the respective L² PPh₃, im, py (4 × 10⁻² M, 250 μ L), cisc, tbi (10⁻³ M, 250 μ L), were incubated with *fac*-[^{99m}Tc(CO)₃(H₂O)₃]⁺ (~10 mCi, 500 μ L) at 70 °C for 30 min under nitrogen. The complexes *fac*-[^{99m}Tc(CO)₃(PO)(PPh₃)]₃, **3'**, *fac*-[^{99m}Tc(CO)₃(PO)(im)]₃, **4'**, *fac*-[^{99m}Tc(CO)₃(PO)(py)]₃, **5'**, *fac*-[^{99m}Tc(CO)₃(PO)(cisc)]₃, **6'**, and *fac*-[^{99m}Tc(CO)₃(PO)(tbi)]₃, **7'**, formed as single radiochemical species in greater than 95% yields. After they cooled at rt, **3'–7'** were isolated in greater than 98% radiochemical purity by HPLC. All ^{99m}Tc complexes were characterized by HPLC analysis using the respective authentic Re samples as references and comparing elution times (Table S1) after adopting dual radio (for ^{99m}Tc) and photometric (for Re) detection modes.

Stability Studies. Cysteine and histidine challenge experiments were performed by addition of 0.5 mL of aqueous solution of 2 × 10⁻² M cysteine or histidine, to 0.5 mL of purified ^{99m}Tc complexes **1'–7'**. The samples were incubated at 37 °C, and HPLC analyses were performed at different time points (1, 3, and 6 h).⁴⁹

RESULTS AND DISCUSSION

Synthesis. The anionic bidentate ligand (2-hydroxyphenyl)-diphenylphosphine, POH, readily reacts with the [NEt₄]₂[Re(CO)₃Br₃] precursor in MeOH/H₂O at room temperature to afford *fac*-[Re(CO)₃(PO)(H₂O)], **1**, in high yield. Excess of POH and heating results in the formation of *fac*-[Re(CO)₃(PO)(POH)], **2**, where POH acts both as a bidentate and as a monodentate ligand. Since the aqua ligand in **1** is labile and can be easily replaced by an appropriate monodentate ligand L², **1** can serve as a precursor for a wide spectrum of daughter *fac*-[Re(CO)₃(PO)(L²)] complexes. Thus, reaction with an equivalent amount of L² (PPh₃, im, py, cisc, and tbi) to

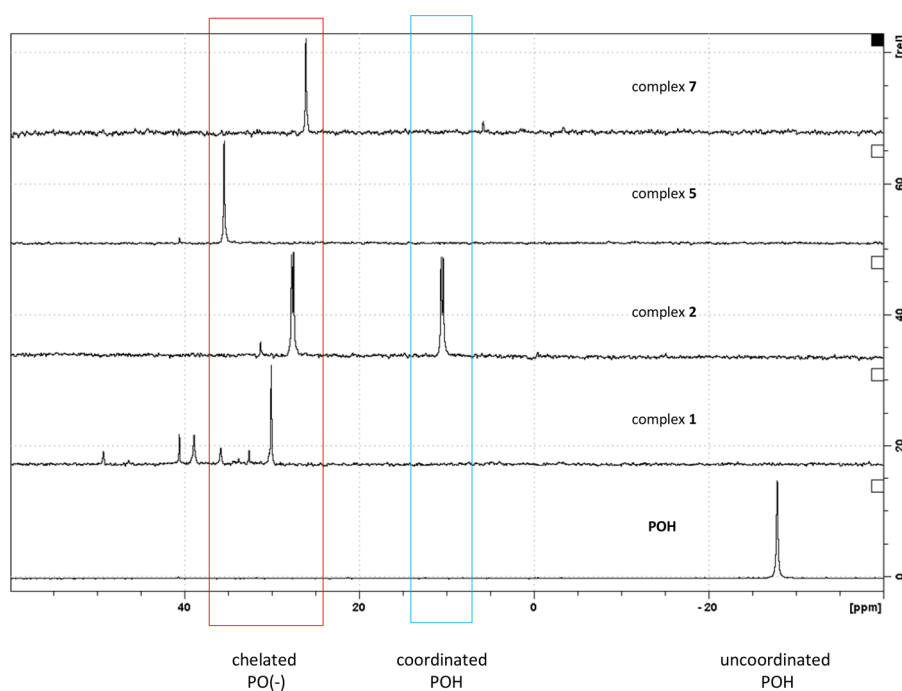


Figure 1. ^{31}P NMR spectra of selected Re tricarbonyl complexes including chelated P,O ligand.

a solution of **1** in MeOH results in the formation of the corresponding “2 + 1” mixed ligand complexes *fac*-[Re(CO)₃(PO)(PPh₃)], **3**, *fac*-[Re(CO)₃(PO)(im)], **4**, *fac*-[Re(CO)₃(PO)(py)], **5**, *fac*-[Re(CO)₃(PO)(cisc)], **6**, and *fac*-[Re(CO)₃(PO)(tbi)], **7**. In all cases, RP-HPLC analysis of the reaction mixture showed the existence of a single product peak. All complexes were isolated in high yield and fully characterized in the solid and solution states by elemental analysis, IR and NMR spectroscopies, ESI(+) mass spectrometry, and X-ray crystallography. While **1** is soluble in methanol, ethanol, dichloromethane, and chloroform and insoluble in water and diethyl ether, **2–7** are soluble in dichloromethane and chloroform and insoluble in methanol, ethanol, ether, hexane, and water. Complexes **2–7** are stable in solution for months as shown by RP-HPLC and NMR.

IR Characterization. The IR spectra of **1–7** show the typical pattern for the *fac*-[Re(CO)₃]⁺ moiety with bands in the range of 2026–1876 cm⁻¹.^{50,51} The presence of two strong bands at ~740 and 690 cm⁻¹ attributed to out-of-plane bending vibrations of the phenyl ring provides evidence for the presence of the phosphine ligand.⁵² The sharp resonance at 2212 cm⁻¹ in the IR spectra of **6** and **7** is attributed to the NC bond.⁵³

NMR Characterization. ^{31}P NMR spectra of complexes **1–7** show a significant downfield shift of the POH phosphorus signal from $\delta = -27.9$ ppm in uncoordinated POH to positive values in coordinated complexes in the range of 7–36 ppm. As illustrated in Figure 1 for selected spectra, chelated P,O signals fall downfield in the narrow 26–36 ppm range as a singlet (complexes **1**, **4–7**) or as a doublet (complexes **2** and **3**). In the latter, bearing two magnetically nonequivalent phosphine P (chelated P,O and monodentate POH in **2** or PPh₃ in **3**), an additional doublet appears at ~10 ppm. The magnitude of the coupling constant (ca. 28 Hz) is in agreement with a *cis*-P arrangement, confirming that the molecular structures in chloroform solution of complexes **2** and **3** are identical to those exhibited in the solid-state (vide infra, X-ray crystallography).⁵⁴ Beyond the singlet at $\delta = 30$ ppm, the aqua-complex **1**

shows other peaks, that increase with the time, likely due to hydrolysis of the original complex and rearrangement into undefined species.

The ^1H NMR spectra of complexes **1–7** show the aromatic protons of the chelated P,O ring as four distinct signals spread in the 7.35–6.66 ppm window (Figures S1 and S2 for representative complex **6**). In the isonitrile-containing complexes **6** and **7**, the residual phenyl proton signals fall in the rather narrow 7.75–7.35 ppm region (Figure S1). Instead, in imidazole- and pyridine-containing complexes **4** and **5**, beyond chelated P,O ring signals, residual phenyl proton signals are spread into two different regions, in the 7.75–7.35 ppm range as above and in a more shielded one at ca. 7.30–6.95 ppm, likely due to π -stack interaction with the aromatic portion of imidazole or pyridine (Figures S3 and S4 for complex **5**). In complexes **2** and **3**, containing a chelated P,O ligand and an additional monodentate P ligand, four sets of phenyl signals are distinguishable as it appears in the two-dimensional ^1H – ^1H COSY map of complex **2** outlined in Figures S5 and S6. Coupled proton signals include those arising from (i) chelated P,O ring (6.60–7.35 ppm range), (ii) monodentate POH ring (6.30–7.35 ppm range), (iii) phenyl groups involved in π -stack interactions (7.00–7.30 ppm range), and (iv) residual phenyl groups not involved in π -stacking (7.40–7.65 ppm range; Figure S5). ^{31}P NMR spectra of all rhenium complexes **1–7** are illustrated as Figures S8–S14 in Supporting Information.

Mass Spectrometry. The ESI(+)MS spectra of complexes **2–5** and **7** are dominated by the pertinent $[\text{M} + \text{H}]^+$ molecular ion peaks at m/z 827 (**2**, Figure S15), 811 (**3**, Figure S16), 617 (**4**, Figure S17), 628 (**5**, Figure S18), and 632 (**7**, Figure S19), respectively. These peaks are often flanked by sodiated $[\text{M} + \text{Na}]^+$ and dimeric $[2\text{M} + \text{H}/\text{Na}]^+$ ions. Complex **6** shows a low abundant $[\text{M} + \text{H}]^+$ molecular ion peak at m/z 658 (3%), along with the rearranged ion $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{POH})(\text{cisc})_2]^+$ at m/z 767 as base peak, suggesting a good affinity of isonitrile groups for the Re tricarbonyl moiety. The aqua complex **1** does not show the molecular ion peak at m/z 566 but its fragment ion

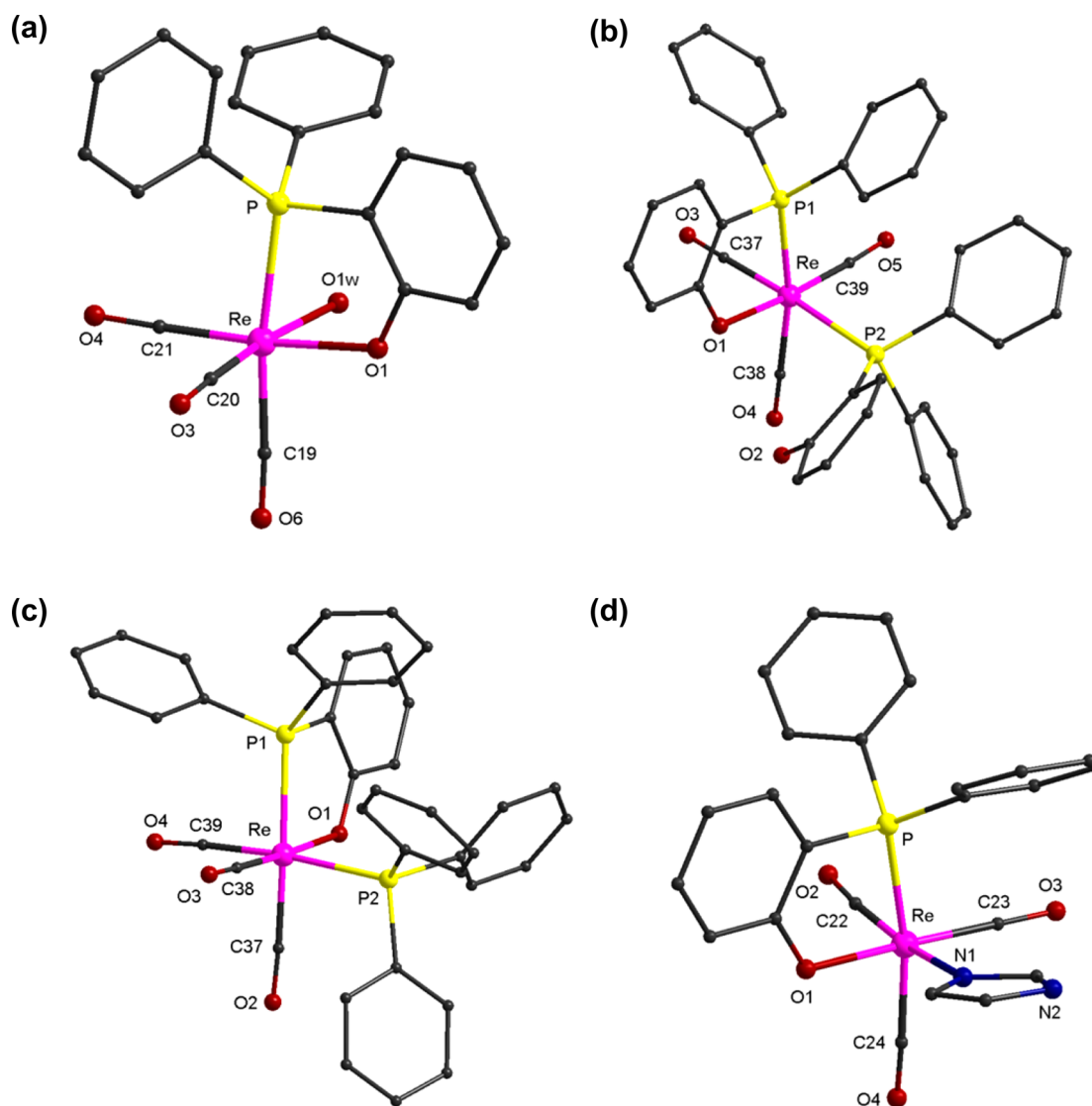


Figure 2. Partially labeled plots of **1** (a), **2** (b), **3** (c), and **4** (d).

$[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{POH})]^+$ at m/z 549, along with rearranged dimeric ions at m/z 1095 ($[\text{Re}_2(\text{PO})(\text{POH})(\text{CO})_6]^+$) and m/z 1067 ($[\text{Re}_2(\text{PO})(\text{POH})(\text{CO})_5]^+$), indicating that water is weakly coordinated to the metal center in the native complex. ESI(+)-MS spectra of selected compounds are included in [Supporting Information](#) as Figures S15–S19. A detailed mass spectrometry study on this class of complexes investigated as potential carbon monoxide release molecules (CORMs)⁵⁵ will be published elsewhere.

X-ray Crystallography. Description of the Crystal Structures. The molecular structures of **1–7** are shown in [Figures 2](#) and [3](#); selected bond distances and angles are listed in [Tables 2a](#) and [2b](#). Complexes **1** and **2** crystallize in the triclinic space group $P\bar{1}$. Complexes **3**, **4**, **6**, and **7** crystallize in monoclinic space groups ($P2_1/n$ for **4**, **7**; $P2_1/c$ for **3**; and non-centrosymmetric $P2_1$ for **6**). Complex **5** crystallizes in the non-centrosymmetric orthorhombic space group $P2_12_12_1$ with two crystallographically independent molecules in the asymmetric unit cell. The coordination geometry about rhenium in **1–7** is distorted octahedral and consists of three carbonyl groups, one chelate bidentate ligand (the monoanion of (2-hydrophenyl)diphenylphosphine, PO^-), and a monodentate ligand, which

varies from H_2O (**1**), to (2-hydrophenyl)diphenylphosphine (**2**), triphenylphosphine (**3**), imidazole (**4**), pyridine (**5**), cyclohexyl isocyanide (**6**), and *tert*-butyl isocyanide (**7**). The three carbonyl groups in **1–7** are bound to the Re^I ion in a *cis-cis-cis* (or *facial*) configuration, and the monodentate ligand is coordinated *trans* to one of the CO groups. In the asymmetric unit of **5** exist two symmetry-independent enantiomeric molecules, which are related with *pseudo* mirror plane [Figure 2a](#). Also in **1–7**, the phosphorus atom of the bidentate PO ligand is coordinated *trans* to a second CO group, which shows larger Re–CO bond distance than the other two in the coordination sphere. Therefore, in **1–7** there are two short Re–CO bond distances in the range of 1.881–1.960 Å, and the longer one Å due to the *trans* effect exerted by the phosphorus atom of PO^- in the range of Re–CO = 1.943–1.984 Å. The Re–CO bond distance of the carbonyl group *trans* to the monodentate ligand falls in the range of 1.881(4)–1.962(5) Å following the trend 1.881(4) Å (**1**, *trans*- H_2O), 1.899(5) Å (**4**, *trans*-imidazole), 1.914(8) and 1.912(9) Å (**5**, *trans*-pyridine), 1.941(4) Å (**2**, *trans*-POH), 1.947(6) Å (**3**, *trans*- PPh_3), 1.948(17) Å (**6**, *trans*-cyclohexyl isocyanide), and 1.962(5) Å (**7**, *trans*-*tert*-butyl isocyanide). The Re–P and Re–O bond

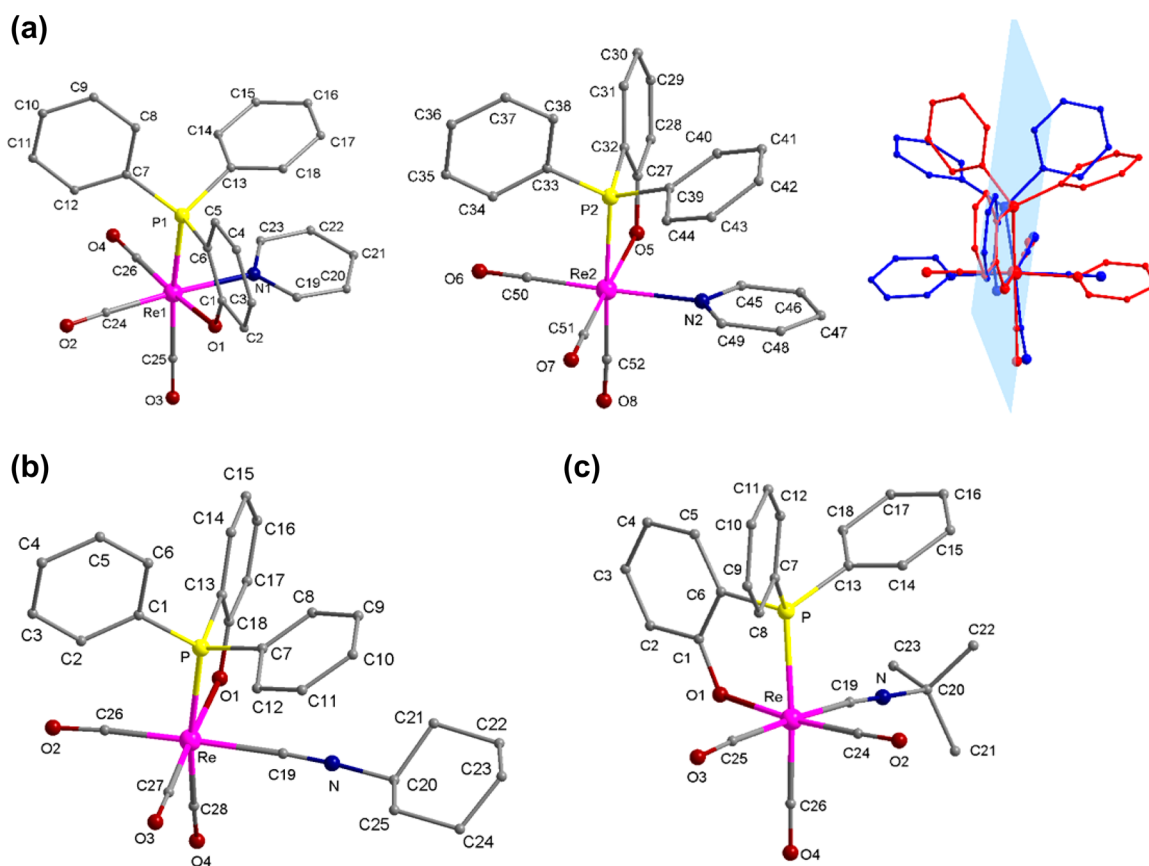


Figure 3. Plots of **5** (a) Re1 and Re2 possessing complexes. Overlap of Re1 (red) and Re2 (blue) molecules indicating the *pseudo*-mirror plane symmetry that relates them, **6** (b) and **7** (c).

distances fall in the ranges of 2.438–2.506 and 2.115–2.193 Å, respectively. The Re–N bond distances in **4** and **5** are 2.203 and 2.236 Å, respectively. The Re–P–C–C–O five-membered ring in the coordination sphere of **1**–**7** is either planar (**2**, **3**, **4**, **6**) or adopts the envelope configuration with the oxygen atom displaced out of the remaining four atoms at 0.24 Å in **1**, 0.22 Å in **5**, and 0.11 Å in **7**. The cyclohexyl group in **6** adopts the stable chair configuration.

The molecular structures of **4** and **5** exhibit intramolecular π – π interactions developed between one of the phenyl rings of the bidentate PO(–) ligand and the imidazole (**4**) or pyridine (**5**) ring of the monodentate ligand [**4**: Cg1...Cg2 = 3.751 Å, Cg1 and Cg2 are the centroids of C7–C12 ring and imidazole, respectively, with interplanar angle 19.1°; **5**: Cg1...Cg2 = 3.732 Å, Cg1 and Cg2 are the centroids of C13–C18 ring and pyridine, respectively, with interplanar angle 19.7° (only one of the enantiomers shows intramolecular π – π interactions)]. The molecular structures of **6** and **7** present C–H...C intramolecular interactions between the methylene (**6**) or the methyl (**7**) groups of the isocyanide ligands and one of the aromatic carbons of the PO(–) ligand [**6**: C21–H21A...C9, C21...C9 = 3.808 Å, H21A...C9 = 2.828 Å, C21–H21A...C9 = 170.9°; **7**: C22–H22C...C17, C22...C17 = 4.040 Å, H22C...C17 = 3.071 Å, C22–H22C...C17 = 170.4°].

Re complexes in **1** form dimers through O1W–H1WA...O1 hydrogen bonds [O1W...O1': 2.587(4) Å, ('): $-x + 1, -y, -z + 2$, H1WA...O1' 1.68(4) Å and O1W–H1WA–O1' 176(4)°], which further extend to layers parallel to (010) planes (Figure S20), through C–H... π [C15–H15...Cg1'', where Cg1 is the centroid of C1,....,C6 phenyl ring, ("): $1 - x, -y, 1 - z$, C15...

Cg1'': 3.814(7) Å, H15...Cg1'': 3.08(5) Å, C15–H15–Cg1'': 143(4)°] and π ... π interactions [centrosymmetrically related C7...C12 and C7'''...C12''', phenyl rings, which lie at 3.61(3) Å apart, ("): $2 - x, -y, 1 - z$]. Lattice solvents of Et₂O are bonded to the complexes forming the layers through O1W–H1WB...O7 hydrogen bonds [O1W...O7: 2.780(4) Å, H1WB...O7: 1.98(5) Å, O1W–H1WB–O7: 171(7)°].

A layered structure with the clusters arranged parallel to (010) plane is also observed for compound **2**, which is built through hydrogen bonds [O2–H2O...O1', O2...O1': 2.674(3) Å, ('): $x, -y, -z + 1$, H2O...O1': 1.87(5) Å and O2–H2O–O1': 167(5)°] and C–H... π [C3–H3...Cg1'', where Cg1 is the centroid of C13,....,C18 phenyl ring, ("): $-x, -y, -z$, C3...Cg1'': 3.621(5) Å, H3...Cg1'': 2.75(4) Å, C3–H3–Cg1'': 155(3)° and C11–H11...Cg2''', where Cg2 is the centroid of C19,....,C24 phenyl ring, ("): $1 + x, y, z$, C11...Cg2''': 3.715(5) Å, H11...Cg2''': 3.17(4) Å, C3–H3–Cg2''': 127(3)°] intermolecular interactions (Figure S21).

In compound **3** a three-dimensional (3D) architecture is observed. The clusters through C–H...O [C22–H22...O3' Å ('): $x + 1, y, z$, C22...O3' 3.553(9) Å, H22...O3' 2.69(9) Å, C22–H22–O3' 162(7)°] hydrogen bonds and C–H... π intermolecular interactions [C23–H23...Cg1'', where Cg1 is the centroid of C13,....,C18 phenyl ring, ("): $3 - x, 1 - y, -z$, C23...Cg1'': 3.768(8) Å, H23...Cg1'': 3.11(7) Å, C23–H23–Cg1'': 127(4)°] form chains. Then through the C–H... π [C33–H33...Cg2''', where Cg2 is the centroid of C1,....,C6 phenyl ring, ("): $-1 + x, 0.5 - y, 0.5 + z$, C33...Cg2''': 3.742(6) Å, H33...Cg2''': 3.07(6) Å, C33–H33–Cg2''': 132(5)°]

intermolecular interactions they build the 3D structure (Figure S22).

In compound **4** layers parallel to the (101) plane are formed through N–H...O [N2–H2N...O1', ('): $-x + 3/2, y - 1/2, -z + 1/2$, N2...O1' 2.838(5) Å, H2N...O1' 1.97(5) Å, N2–H2N–O1' 172(5)°] hydrogen bonds and π ... π interactions [centrosymmetrically related C13...C18 and C13''...C18'', phenyl rings, which lie at 3.53(3) Å apart, ("): $2 - x, 1 - y, z$]. Neighboring layers interacting through C–H...O [C20–H20...O2''', ('''): $x + 1/2, -y + 1/2, z + 1/2$, C20...O2''' 3.151(6) Å, H20...O2''' 2.43(5) Å, and C20–H20–O2''' 138(4)°] built the 3D architecture of the structure (Figure S23).

In structure **5** the two symmetry-independent complexes that exist in the asymmetric unit are arranged in layers parallel to the (001) plane through C–H...O intermolecular interactions [C30–H30...O4, C30...O4 3.31(1) Å, H30...O4 2.47(11) Å, C30–H30–O4 136(8)°; C4–H4...O7', ('): $-1 + x, -1 + y, z$, C4...O7' 3.31(1) Å, H4...O7' 2.64(9) Å, C4–H4–O7' 126.6°; C47–H47...O6'', ("): $1 + x, y, z$, C47...O6'' 3.32(1) Å, H47...O6'' 2.58(9) Å, C47–H47–O6'' 127(6)°] (Figure S24).

In structure **6** layers are formed by the complexes parallel to the (010) plane through C–H...O [C10–H10...O1', ('): $-1 + x, y, -1 + z$, C10...O1' 3.44 Å, H10...O1' 2.423(7) Å, C10–H10–O1' 163.6(8)°] and C–H... π [C16–H16...Cg1'', where Cg1 is the centroid of C1,...,C6 phenyl ring, ("): $1 + x, y, z$, C16...Cg1'': 3.41(1) Å, H16...Cg1'': 2.58(2) Å, C16–H16–Cg1'': 152.6(9)°] intermolecular interactions. These layers are stacked along *b*-axis and interact through C–H...O [C3–H3...O4''', ('''): $2 - x, -0.5 + y, 2 - z$, C3...O4''' 3.48(2) Å, H3...O4''' 2.698(9) Å, C3–H3–O4''' 130.4(7)°; C22–H22A...O2''''', ('''''): $2 - x, 0.5 + y, 1 + z$, C22...O2''''': 3.59(2) Å, H22A...O2''''': 2.79(1) Å, C22–H22A–O2''''': 145.4(9)°] intermolecular interactions thus forming a 3D structure (Figure S25).

In structure **7** C–H...O hydrogen bonds [C10–H10...O1', ('): $0.5 + x, 0.5 - y, -0.5 + z$, C10...O1' 3.213(6) Å, H10...O1' 2.33(5) Å, C10–H10–O1' 162(4)°; C15–H15...O1'', ("): $-0.5 + x, 0.5 - y, -0.5 + z$, C15...O1'' 3.393(6) Å, H15...O1'' 2.55(5) Å, C15–H15–O1'' 177(5)°] and C–H... π [C23–H23C...Cg1'', where Cg1 is the centroid of C7,...,C12 phenyl ring, ("): $-0.5 + x, 0.5 + y, 0.5 + z$, C23...Cg1'': 3.901(6) Å, H23C...Cg1'': 2.97(1) Å, C23–H23C–Cg1'': 160.0(4)°; C23–H23A...Cg2''', where Cg2 is the centroid of C1,...,C6 phenyl ring, ('''): $-1 + x, y, z$, C23...Cg2''': 4.220(6) Å, H23A...Cg2''': 3.34(1) Å, C23–H23A–Cg2''': 150.6(4)°] intermolecular interactions built a layer structure parallel to (010) crystallographic plane, which further extends to a 3D structure through C–H...O hydrogen bond interactions [C23–H23B...O4''''', ('''''): $0.5 - x, 0.5 + y, 1.5 - z$, C23...O4''''': 3.604(7) Å, H23B...O4''''': 2.681(4) Å, C23–H23B–O4''''': 157.1(4)°] (Figure S26).

^{99m}Tc-Tracer Level. Results at the macroscopic Re level were successfully translated at the ^{99m}Tc-tracer level using the corresponding *fac*-[^{99m}Tc(CO)₃(H₂O)₃]⁺ precursor. Reaction of POH and monodentate ligand L² resulted in the quantitative formation of 2'–7'. Comparison of *t_R* of 1'–7' to the respective authentic Re samples 1–7 using dual radiometric (^{99m}Tc γ -trace) and photometric (Re UV trace) detection strongly suggested the formation of isostructural species (Figure 4 and Table S2). This is a widely adopted strategy to assign the structure of ^{99m}Tc complexes, whereby non-radioactive Re serves as a ^{99m}Tc/^{99g}Tc surrogate, based on the similarities of Re and Tc chemistry (especially Re^I and Tc^I).

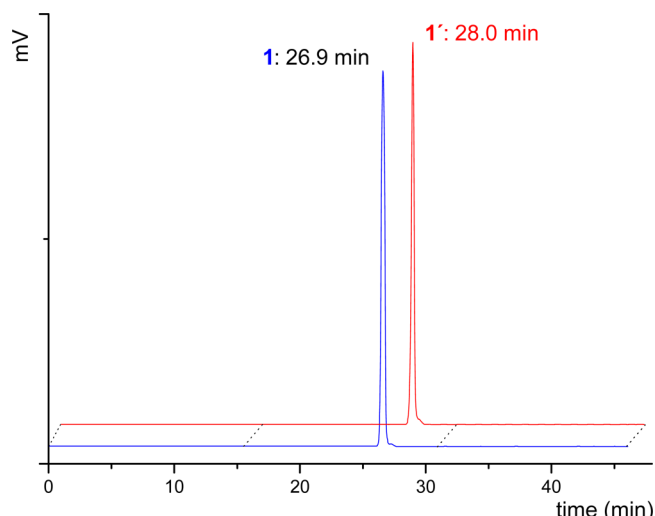


Figure 4. Representative comparative reverse-phase HPLC chromatograms: (i) UV detection at 254 nm of complex **1** (blue). (ii) radiometric detection of complex **1'** (red).

Thus, the Re complexes are expected to have similar physical and chemical properties with the corresponding ^{99m}Tc/^{99g}Tc complexes, including elution times in the HPLC. However, occasionally subtle and sometimes even substantial differences may be observed in the retention times (*t_R*) of isostructural Re and ^{99m}Tc complexes.^{31,56,57} The 1'–7' showed high stability (>95%) during histidine and cysteine challenge assays (Table S3). The successful extrapolation of the *fac*-[M(CO)₃L¹L²] system from the Re to the ^{99m}Tc tracer level seems promising for further application in radiopharmaceutical development. For this purpose, work to optimize labeling conditions and specific activities and to test these analogues and derivatives thereof in biological systems of interest is currently ongoing.

CONCLUSIONS

The *fac*-[Re(CO)₃(PO)(H₂O)] complex, **1**, may serve as a versatile precursor readily yielding complexes **2**–**7**, upon reaction with a number of monodentate ligands, like POH, PPh₃, im, py, cisc, and tbi, that were fully characterized in the solid state and in solution applying classical chemical methods. Of particular interest is the fact that this chemistry could be translated at the ^{99m}Tc tracer level starting from the *fac*-[^{99m}Tc(CO)₃(H₂O)₃]⁺ precursor and reaching to the formation of the respective ^{99m}Tc-complexes **1'**–**7'**. The high stability of the resulting ^{99m}Tc complexes to ligand-substitution reactions along with the derivatization potential of monodentate L² ligands (in particular, imidazole, pyridine, and isocyanide) with carboxylic functions useful for the construction of bifunctional entities highlight the suitability of this new system for the design of new radiopharmaceuticals. For example, such entities may occur after covalent coupling to primary amines of bioactive peptides under formation of a peptide bond. Moreover, the new system could eventually be useful for the development of ¹⁸⁶Re/¹⁸⁸Re therapeutics,⁵⁸ once promising diagnostic ^{99m}Tc candidates have been identified for clinical translation.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.inorgchem.7b00894.

¹H NMR spectra and ³¹P NMR spectra of selected complexes, and selected full ESI(+)MS spectra; supramolecular structures of 1–7 due to intermolecular interactions; crystallographic details; retention times (t_R) of Re and ^{99m}Tc complexes; stability of 1'–7' complexes (PDF)

Accession Codes

CCDC 1542625–1542631 contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, or by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*Phone: +30 210 650 3909. E-mail: mspap@rrp.demokritos.gr.

ORCID

Theodosia Maina: 0000-0002-1123-2486

Author Contributions

The manuscript was written through contributions by all authors. All authors have given approval to the final version of the manuscript.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This work has been partially supported by the Greek General Secretariat for Research and Technology and the European Regional Development Fund under the Action “Development Grants for Research Institutions—KRIPIS” of OPCE II.

■ REFERENCES

- (1) Eckelman, W. C. Unparalleled contribution of technetium-99m to medicine over 5 decades. *JACC Cardiovasc Imaging* **2009**, *2* (3), 364–368.
- (2) Banerjee, S.; Ambikalmajan Pillai, M. R.; Ramamoorthy, N. Evolution of Tc-99m in diagnostic radiopharmaceuticals. *Semin. Nucl. Med.* **2001**, *31* (4), 260–277.
- (3) Alberto, R. The particular role of radiopharmacy within bioorganometallic chemistry. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692* (6), 1179–1186.
- (4) Fani, M.; Maecke, H. R.; Okarvi, S. M. Radiolabeled peptides: valuable tools for the detection and treatment of cancer. *Theranostics* **2012**, *2* (5), 481–501.
- (5) Nock, B.; Maina, T. Tetraamine-coupled peptides and resulting ^{99m}Tc-radioligands: an effective route for receptor-targeted diagnostic imaging of human tumors. *Curr. Top. Med. Chem.* **2013**, *12* (23), 2655–2667.
- (6) Mather, S. J.; Nock, B. A.; Maina, T.; Gibson, V.; Ellison, D.; Murray, I.; Sobnack, R.; Colebrook, S.; Wan, S.; Halberdt, G.; Szysko, T.; Powles, T.; Avril, N. GRP receptor imaging of prostate cancer using [^{99m}Tc]Demobesin 4: a first-in-man study. *Mol. Imaging Biol.* **2014**, *16* (6), 888–895.
- (7) Buchegger, F.; Bonvin, F.; Kosinski, M.; Schaffland, A. O.; Prior, J.; Reubi, J. C.; Blauenstein, P.; Tourwe, D.; Garcia Garayoa, E.; Bischof Delaloye, A. Radiolabeled neurotensin analog, ^{99m}Tc-NT-XI,

evaluated in ductal pancreatic adenocarcinoma patients. *J. Nucl. Med.* **2003**, *44* (10), 1649–1654.

(8) Oberg, K. Molecular Imaging Radiotherapy: Theranostics for Personalized Patient Management of Neuroendocrine Tumors (NETs). *Theranostics* **2012**, *2* (5), 448–458.

(9) Velikyan, I. Molecular imaging and radiotherapy: theranostics for personalized patient management. *Theranostics* **2012**, *2* (5), 424–426.

(10) Baum, R. P.; Kulkarni, H. R. THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy - The Bad Berka Experience. *Theranostics* **2012**, *2* (5), 437–447.

(11) Park, J. A.; Kim, J. Y. Recent advances in radiopharmaceutical application of matched-pair radiometals. *Curr. Top. Med. Chem.* **2013**, *13* (4), 458–469.

(12) Bolzati, C.; Carta, D.; Salvatore, N.; Refosco, F. Chelating systems for ^{99m}Tc/¹⁸⁸Re in the development of radiolabeled peptide pharmaceuticals. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2012**, *12* (5), 428–461.

(13) Nunes, P.; Morais, G. R.; Palma, E.; Silva, F.; Oliveira, M. C.; Ferreira, V. F.; Mendes, F.; Gano, L.; Miranda, H. V.; Outeiro, T. F.; Santos, I.; Paulo, A. Isostructural Re(I)/^{99m}Tc(I) tricarbonyl complexes for cancer theranostics. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13* (18), 5182–5194.

(14) Coogan, M. P.; Doyle, R. P.; Valliant, J. F.; Babich, J. W.; Zubietta, J. Single amino acid chelate complexes of the M(CO)₃⁺ core for correlating fluorescence and radioimaging studies (M = ^{99m}Tc or Re). *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2014**, *57* (4), 255–261.

(15) Boschi, A.; Uccelli, L.; Pasquali, M.; Pasqualini, R.; Guerrini, R.; Duatti, A. Mixed tridentate pi-donor and monodentate pi-acceptor ligands as chelating systems for rhenium-188 and technetium-99m nitrido radiopharmaceuticals. *Curr. Radiopharm.* **2013**, *6* (3), 137–145.

(16) Mindt, T.; Struthers, H.; Garcia-Garayoa, E.; Desbouis, D.; Schibli, R. Strategies for the development of novel tumor targeting technetium and rhenium radiopharmaceuticals. *Chimia* **2007**, *61* (11), 725–731.

(17) Schibli, R.; La Bella, R.; Alberto, R.; Garcia-Garayoa, E.; Ortner, K.; Abram, U.; Schubiger, P. A. Influence of the denticity of ligand systems on the in vitro and in vivo behavior of ^{99m}Tc(I)-tricarbonyl complexes: a hint for the future functionalization of biomolecules. *Bioconjugate Chem.* **2000**, *11* (3), 345–351.

(18) Liu, S. Bifunctional coupling agents for radiolabeling of biomolecules and target-specific delivery of metallic radionuclides. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2008**, *60* (12), 1347–1370.

(19) Jürgens, S.; Herrmann, W. A.; Kuhn, F. E. Rhenium and technetium based radiopharmaceuticals: Development and recent advances. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *751*, 83–89.

(20) Morais, G. R.; Paulo, A.; Santos, I. Organometallic Complexes for SPECT Imaging and/or Radionuclide Therapy. *Organometallics* **2012**, *31* (16), 5693–5714.

(21) Bandoli, G.; Tisato, F.; Dolmella, A.; Agostini, S. Structural overview of technetium compounds (2000–2004). *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250* (3–4), 561–573.

(22) Earnshaw, A.; Greenwood, N. N. Manganese, Technetium, and Rhenium. In *Chemistry of the Elements*, 2nd ed.; Elsevier: Oxford, England, 1997; pp 1040–1069.

(23) Alberto, R.; Schibli, R.; Egli, A.; Schubiger, A. P.; Abram, U.; Kaden, T. A. A novel organometallic aqua complex of technetium for the labeling of biomolecules: Synthesis of [Tc-99m(OH)₂(CO)₃]⁺ from [(TcO₄)-Tc-99m]⁻ in aqueous solution and its reaction with a bifunctional ligand. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (31), 7987–7988.

(24) Alberto, R. [Tc(CO)₃]⁺ chemistry: a promising new concept for SPET? *For. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2003**, *30* (9), 1299–1302.

(25) Alberto, R.; Schibli, R.; Waibel, R.; Abram, U.; Schubiger, A. P. Basic aqueous chemistry of [M(OH)₂(CO)₃]⁺ (M = Re, Tc) directed towards radiopharmaceutical application. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *190*, 901–919.

(26) Mylonas, I.; Triantis, C.; Panagiotopoulou, A.; Patsis, G.; Raptopoulou, C. P.; Terzis, A.; Psycharis, V.; Komiotis, D.; Pelecanou,

M.; Pirmettis, I.; Papadopoulos, M. A new bifunctional tridentate NSN ligand leading to cationic tricarbonyl $fac-[M(NSN)(CO)_3]^+$ ($M = Re, Tc-99m$) complexes. *Inorg. Chim. Acta* **2013**, *400*, 2–6.

(27) Morais, M.; Paulo, A.; Gano, L.; Santos, I.; Correia, J. D. G. Target-specific $Tc(CO)_3$ -complexes for in vivo imaging. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *744*, 125–139.

(28) Shegani, A.; Triantis, C.; Kiritsis, C.; Raptopoulou, C.; Psycharis, V.; Pelecanou, M.; Pirmettis, I.; Papadopoulos, M. Neutral $fac-[Re(NNN)(CO)_3]$ complexes with NNN tridentate ligands containing pyrrole or indole. *Inorg. Chem. Commun.* **2016**, *63*, 1–4.

(29) Alberto, R.; Pak, J. K.; van Staveren, D.; Mundwiler, S.; Benny, P. Mono-, bi-, or tridentate ligands? The labeling of peptides with ^{99m}Tc -carbonyls. *Biopolymers* **2004**, *76* (4), 324–333.

(30) Lin, J.; Qiu, L.; Lv, G.; Li, K.; Wang, W.; Liu, G.; Zhao, X.; Wang, S. Synthesis and preliminary biological evaluation of a ^{99m}Tc -chlorambucil derivative as a potential tumor imaging agent. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2017**, *60* (2), 116–123.

(31) Hayes, T. R.; Lyon, P. A.; Barnes, C. L.; Trabue, S.; Benny, P. D. Influence of functionalized pyridine ligands on the radio/chemical behavior of $[M(I)(CO)_3]^+$ ($M = Re$ and ^{99m}Tc) 2 + 1 complexes. *Inorg. Chem.* **2015**, *54* (4), 1528–1534.

(32) Papagiannopoulou, D.; Triantis, C.; Vassileiadis, V.; Raptopoulou, C. P.; Psycharis, V.; Terzis, A.; Pirmettis, I.; Papadopoulos, M. S. Synthesis, structural characterization and radiochemistry of di- and tricarbonyl $Re(I)$ and $Tc-99m(I)$ complexes with 8-hydroxy quinoline or 8-mercaptoquinoline and triphenylphosphine. *Polyhedron* **2014**, *68*, 46–52.

(33) Sagnou, M.; Tsoukalas, C.; Triantis, C.; Raptopoulou, C. P.; Terzis, A.; Pirmettis, I.; Pelecanou, M.; Papadopoulos, M. A new tricarbonyl $fac-[M(acac)(isc)(CO)_3]$ complex ($M = Re, Tc-99m$) with acetylacetonate ($acac$) and isocyanide (isc) in a 2 + 1 combination. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363* (8), 1649–1653.

(34) Riondato, M.; Camporese, D.; Martin, D.; Suades, J.; Alvarez-Larena, A.; Mazzi, U. Synthesis and characterisation of $[Re(CO)_3(SS)(P)]$ complexes: A [2 + 1] concept for $Tc-99m$ - and $Re-188$ -radiopharmaceutical applications. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *3* (20), 4048–4055.

(35) Fuks, L.; Gniazdowska, E.; Kozminski, P.; Lyczko, M.; Mieczkowski, J.; Narbutt, J. '2 + 1' Tricarbonyltechnetium(I) and -rhenium(I) mixed-ligand complexes with N-methylpyridine-2-carboxamide and isocyanide or imidazole ligands-potential precursors of radiopharmaceuticals. *Appl. Radiat. Isot.* **2010**, *68* (1), 90–95.

(36) Mundwiler, S.; Kundig, M.; Ortner, K.; Alberto, R. A new [2 + 1] mixed ligand concept based on $[^{99m}Tc(OH_2)_3(CO)_3]^+$: a basic study. *Dalton Trans.* **2004**, *9*, 1320–1328.

(37) Schutte, M.; Kemp, G.; Visser, H. G.; Roodt, A. Tuning the reactivity in classic low-spin d^6 rhenium(I) tricarbonyl radiopharmaceutical synthon by selective bidentate ligand variation (L, L' -Bid; $L, L' = N, N', N, O,$ and O, O' donor atom sets) in $fac-[Re(CO)_3(L, L'-Bid)(MeOH)]_n$ complexes. *Inorg. Chem.* **2011**, *50* (24), 12486–12498.

(38) Palma, E.; Correia, J. D. G.; Domingos, A.; Santos, I.; Alberto, R.; Spies, H. Rhenium and technetium tricarbonyl complexes anchored by 5-HT_{1A} receptor-binding ligands containing P,O/N donor atom sets. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689* (25), 4811–4819.

(39) Agorastos, N.; Borsig, L.; Renard, A.; Antoni, P.; Viola, G.; Spingler, B.; Kurz, P.; Alberto, R. Cell-specific and nuclear targeting with $[M(CO)_3]^+$ ($M = ^{99m}Tc, Re$)-based complexes conjugated to acridine orange and bombesin. *Chem. - Eur. J.* **2007**, *13* (14), 3842–3852.

(40) Haefliger, P.; Agorastos, N.; Renard, A.; Giambonini-Brugnoli, G.; Marty, C.; Alberto, R. Cell uptake and radiotoxicity studies of an nuclear localization signal peptide-intercalator conjugate labeled with $[Tc-99m(CO)_3]^+$. *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16* (3), 582–587.

(41) Bolzati, C.; Refosco, F.; Tisato, F.; Bandoli, G.; Dolmella, A. Uncommon anionic dioxorhenium(V) and neutral monooxorhenium(V) mixed-ligand complexes containing heterofunctionalized phosphine ligands: syntheses and structural characterization. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 6221–6229.

(42) Nock, B.; Maina, T.; Tisato, F.; Raptopoulou, C. P.; Terzis, A.; Chiotellis, E. Oxorhenium phosphinophenolato complexes with model peptide fragments: synthesis, characterization, and stability considerations. *Inorg. Chem.* **2000**, *39* (23), 5197–5202.

(43) Nock, B.; Maina, T.; Tisato, F.; Papadopoulos, M.; Raptopoulou, C. P.; Terzis, A.; Chiotellis, E. Novel six-coordinate oxorhenium "3 + 2" mixed-ligand complexes carrying the SNS/PO donor atom set: Synthesis and characterization. *Inorg. Chem.* **1999**, *38* (19), 4197–4202.

(44) Nock, B.; Maina, T.; Tisato, F.; Papadopoulos, M.; Raptopoulou, C. P.; Terzis, A.; Chiotellis, E. Synthesis and characterization of six-coordinate "3 + 2" mixed-ligand oxorhenium complexes with the o-diphenylphosphinophenolato ligand and tridentate coligands of different N and S donor atom combinations. *Inorg. Chem.* **2000**, *39* (10), 2178–2184.

(45) Alberto, R.; Egli, A.; Abram, U.; Hegetschweiler, K.; Gramlich, V.; Schubiger, P. A. Synthesis and Reactivity of $[Net_4]_2[ReBr_3(CO)_3]$ - Formation and Structural Characterization of the Clusters $[Net_4]-[Re_3(\mu-3-OH)(\mu-OH)_3(CO)_9]$ and $[Net_4][Re_2(\mu-OH)_3(CO)_6]$ by Alkaline Titration. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1994**, *19*, 2815–2820.

(46) Rigaku/MS. *CrystalClear*; Rigaku/MS Inc.: The Woodlands, TX, 2005.

(47) (a) Sheldrick, G. M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112–122. (b) Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELX. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *C71*, 3–8.

(48) DIAMOND, Crystal and Molecular Structure Visualization, Version 3.1; Crystal Impact: Bonn, Germany, 2014.

(49) Radford, L.; Gallazzi, F.; Watkinson, L.; Carmack, T.; Berendzen, A.; Lewis, M. R.; Jurisson, S. S.; Papagiannopoulou, D.; Hennkens, H. M. Synthesis and evaluation of a ^{99m}Tc tricarbonyl-labeled somatostatin receptor-targeting antagonist peptide for imaging of neuroendocrine tumors. *Nucl. Med. Biol.* **2017**, *47*, 4–9.

(50) Vassiliadis, V.; Triantis, C.; Raptopoulou, C. P.; Psycharis, V.; Terzis, A.; Pirmettis, I.; Papadopoulos, M. S.; Papagiannopoulou, D. Synthesis, structural characterization and radiochemistry of "2 + 1" $fac-[Tc-99m/Re(CO)_3(L)(2-mercaptopyridine)]$ complexes, where L is phosphine or isocyanide. *Polyhedron* **2014**, *81*, 511–516.

(51) Bourkoula, A.; Paravatou-Petsotas, M.; Papadopoulos, A.; Santos, I.; Pietzsch, H. J.; Livaniou, E.; Pelecanou, M.; Papadopoulos, M.; Pirmettis, I. Synthesis and characterization of rhenium and technetium-99m tricarbonyl complexes bearing the 4-[3-bromophenyl]quinazoline moiety as a biomarker for EGFR-TK imaging. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44* (10), 4021–4027.

(52) Triantis, C.; Tsotakos, T.; Tsoukalas, C.; Sagnou, M.; Raptopoulou, C.; Terzis, A.; Psycharis, V.; Pelecanou, M.; Pirmettis, I.; Papadopoulos, M. Synthesis and characterization of $fac-[M(CO)_3(P)(OO)]$ and $cis-trans-[M(CO)_2(P)_2(OO)]$ complexes ($M = Re, ^{99m}Tc$) with acetylacetonate and curcumin as OO donor bidentate ligands. *Inorg. Chem.* **2013**, *52* (22), 12995–13003.

(53) Herrick, R. S.; Ziegler, C. J.; Sripathongnak, S.; Barone, N.; Costa, R.; Cupelo, W.; Gambella, A. Preparation and characterization of rhenium (I) tricarbonyl dithiocarbamate compounds; $Re(CO)_3(S_2CNMe_2)(L)$. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694* (24), 3929–3934.

(54) Pregosin, P. S.; Kunz, R. W. ^{31}P and ^{13}C NMR of Transition Metal Phosphine Complexes; Diehl, P., Fluck, E., Kosfold, R.; Eds.; Springer: Berlin, Germany, 1979.

(55) Santoro, G.; Beltrami, R.; Kottelat, E.; Blacque, O.; Bogdanova, A. Y.; Zobi, F. N-Nitrosamine- $\{cis-Re[CO]_2\}^{2+}$ cobalamin conjugates as mixed CO/NO-releasing molecules. *Dalton Trans* **2016**, *45* (4), 1504–1513.

(56) Meegalla, S.; Ploessl, K.; Kung, M. P. D.; Stevenson, A.; Liable-Sands, L. M.; Rheingold, A. L.; Kung, H. F. First example of a ^{99m}Tc complex as a dopamine transporter imaging agent. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (44), 11037–11038.

(57) Papadopoulos, M.; Nock, B.; Maina, T.; Pirmettis, I.; Raptopoulou, C.; Tasiopoulos, A.; Troganis, A.; Kabanos, T.; Terzis,

A.; Chiotellis, E. Novel lipophilic amidate oxorhenium and oxotechnetium complexes as potential brain agents: synthesis, characterization and biological evaluation. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2001**, *6* (2), 159–165.

(58) Mastren, T.; Radchenko, V.; Bach, H. T.; Balkin, E. R.; Birnbaum, E. R.; Brugh, M.; Engle, J. W.; Gott, M. D.; Guthrie, J.; Hennkens, H. M.; John, K. D.; Ketring, A. R.; Kuchuk, M.; Maassen, J. R.; Naranjo, C. M.; Nortier, F. M.; Phelps, T. E.; Jurisson, S. S.; Wilbur, D. S.; Fassbender, M. E. Bulk production and evaluation of high specific activity ^{186}Re for cancer therapy using enriched $^{186}\text{WO}_3$ targets in a proton beam. *Nucl. Med. Biol.* **2017**, *49*, 24–29.