

УДК 546.719:546.262.3:547.828.1

«2+1_B» ТРИКАРБОНИЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ТЕХНЕЦИЯ-99m С N,N'-БИДЕНТАТНЫМИ ЛИГАНДАМИ И МЕТИЛОВЫМ ЭФИРОМ 14-ИЗОЦИАНО-3-МЕТИЛТЕТРАДЕКАНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2024 г. А. Е. Мирославов^{а, б, в}, П. М. Кузьменко^б, М. Ю. Тюпина^{а, в},
А. П. Сахоненкова^{а, в}, Г. В. Сидоренко^{а, в, *}, А. Р. Кочергина^{а, б, в}, С. А. Кротов^а

^аРадиевый институт им. В.Г. Хлопина, 194021, Санкт-Петербург, 2-й Мушинский пр., д. 28

^бСанкт-Петербургский государственный университет, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

^вОзерский технологический институт — филиал НИЯУ МИФИ, 456783, Озерск Челябинской обл., пр. Победы, д. 48

*e-mail: gevasid@mail.ru

Получена 08.08.2024, после доработки 20.08.2024, принята к публикации 21.08.2024

Разработана оригинальная процедура синтеза метилового эфира 14-изоциано-3-метилтетрадекановой кислоты, включающая 12 стадий. «2+1_B» трикарбонильные комплексы вида $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{CN}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{COOMe}]^+$, где $\text{N}^{\wedge}\text{N} = 2,2'$ -бипиридин (bipy) или 1,10-фенантролин (phen), получены по реакции $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{H}_2\text{O}, \text{EtOH})]^+$ с метиловым эфиром 14-изоциано-3-метилтетрадекановой кислоты в водном этаноле. Образование комплексов технеция-99m подтверждено с помощью ВЭЖХ. Измерен их коэффициент распределения в системе октанол–водный растворитель.

Ключевые слова: технеций, трикарбонильные комплексы, 2,2'-бипиридин, 1,10-фенантролин, метиловый эфир 14-изоциано-3-метилтетрадекановой кислоты, липофильность.

DOI: 10.31857/S0033831124050039

ВВЕДЕНИЕ

Радиофармпрепараты на основе жирных кислот используются для визуализации процессов метаболизма в миокарде [1] за счет их окисления и транспортировки метаболитов в ионизированной форме через клеточную мембрану. Локальные изменения при окислении жирных кислот в миокарде могут указывать на ишемическую болезнь сердца и кардиомиопатию уже на ранних стадиях. В настоящее время в клинической практике используются препараты жирных кислот, меченные только иодом-123 ($T_{1/2} = 13.22$ ч) с γ -излучением с энергией 159.0 кэВ (83.3%). В работах с соединениями, меченными иодом-123, используют чаще всего 15-(n -[^{123}I]иодфенил)пентадекановую кислоту (IPPA) и ее β -метилпроизводные (BMIPP и DMIPP) [2]. Установлен ряд катаболитов [^{123}I]IPPA: 3-(4'-иодфенил)пропановая кислота, 5-(4'-иодфенил)-3-гидроксипентановая кислота, 4-иодбензойная кислота. Кроме того, один из метаболитов был обнаружен исключительно во фракции сложных эфиров липидов (гидролизированных липидов сердца) и был идентифицирован как 11-(4'-иодфенил)ундекановая кислота [3]. Поскольку иод-123 — довольно дорогостоящий изотоп, нарабатываемый с помощью циклотронных технологий, его замена на более дешевый технеций-99m является актуальной задачей. Одним из наиболее широко используемых координационных ядер для связывания данного радионуклида с биомолекулами, включая жирные кислоты, является

трикарбонильное ядро [4–13]. В качестве прекурсора при этом чаще всего выступает трикарбонилтриаквакомплекс $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$. В настоящей работе мы также использовали данный комплекс в качестве исходного. Для введения технециевой метки в молекулу жирной кислоты мы применили так называемый «2+1_B»-подход, в рамках которого координационная сфера трикарбонильного фрагмента заполняется вначале бидентатным лигандом («2»), а затем монодентатным лигандом, соединенным с молекулой жирной кислоты («1_B»). В качестве бидентатных лигандов, как и в предыдущих наших работах [14–16], мы исследовали гетероциклические амины (1,10-фенантролин и 2,2'-бипиридин), а в качестве монодентатного лиганда — метиловый эфир 14-изоциано-3-метилтетрадекановой кислоты, координирующийся через концевую изоцианидную группу. Выбор данного лиганда обусловлен тем фактом, что для исследования миокарда методом ОФЭКТ более эффективными могут оказаться жирные кислоты, разветвленные в β -положении. В частности, используемый в клинической практике препарат с иодом-123 [2] содержит метильный заместитель в β -положении, замедляющий процесс окисления в тканях миокарда и позволяющий получать устойчивое ОФЭКТ изображение миокарда в течение продолжительного времени. Следует отметить, что введение заместителя в β -положение жирной кислоты — это сложный, многостадийный и дорогостоящий органический синтез. Цель данной работы — разработать процедуру синтеза метилового

эфира 14-изоциано-3-метилтетрадекановой кислоты, изучить возможность введения метки ^{99m}Tc в ее молекулу и определить липофильность полученных «2+1_B» трикарбонильных комплексов технеция-99m.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтеза «2+1_B» трикарбонильных комплексов использовали химические чистые реагенты (Fluka и Sigma–Aldrich).

В работе использовали элюат экстракционного генератора Na^{99m}TcO₄ с активностью ≈2 ГБк/мл (для медицинского применения, выпускаемого в Радиовом институте им. В.Г. Хлопина, pH 6.5, радиохимическая чистота ≥99.0%, содержание метилэтилкетона <0.5 мг/мл). Поскольку традиционный метод синтеза трикарбонилтриаквакомплекса путем восстановления пертехнетат-иона борогидридом натрия в присутствии СО или боранокarbonатом натрия [17, 18] оказался недостаточно эффективен в случае элюата экстракционного генератора, мы в данной работе применяли оригинальную процедуру, заключающуюся в первоначальном синтезе пентакарбонилиодида технеция-99m.

[^{99m}TcI(CO)₅] получали по ранее описанной процедуре [19] путем карбонилирования монооксидом углерода (начальное давление 100 атм, до 150 атм при 170°C) при 170°C реакционной смеси, состоящей из элюата экстракционного генератора (3 мл), KI (140 мг) и серной кислоты (200 мкл). ВЭЖ-хроматограмма [^{99m}TcI(CO)₅] (*R_t* = 17.84 мин при *p* = 152.3 бар) представлена на рис. 1, радиохимическая чистота (РХЧ) 100%.

[^{99m}Tc(CO)₃(H₂O)₃]⁺ получали нагреванием водного раствора [^{99m}TcI(CO)₅] по ранее разработанной нами процедуре [14]. Полученный трикарбонильный комплекс содержал небольшое количество пертехнетата и использовался в дальнейшем без

дополнительной очистки. Радиохимическая чистота продукта составила 91% (рис. 2).

Хроматографический анализ проводили на хроматографе 940 Professional IC Vario ONE/LPG (фирма Metrohm AG, Швейцария), UV/Vis детектор – 947 Professional UV/VIS Detector Vario (фирма Metrohm AG, Швейцария), γ-детектор – HERM LB500 (фирма Berthold Technologies GmbH & Co. KG, Германия). Колонка: Atlantis dC18 5 μm, 150 × 4.6 mm. Петля: 20 мкл. Программное обеспечение: MagIC Net 3.3.

Градиентная система: 0.1 М трифторуксусная кислота–ацетонитрил, 35 мин, *T* = 25°C, *P*_{max} = 130–160 бар, расход 1 мл/мин. Состав градиентной системы CH₃CN (А)–0.1 М водная CF₃COOH (В): 0–5 мин – 100% В, 5–6 мин – 0→25% А, 6–9 мин – 25→34% А, 9–10 мин – 34→40% А, 10–11.6 мин – 40→50% А, 11.6–15 мин – 50→70% А, 15–17 мин – 70→82% А, 17–19 мин – 82→94% А, 19–20 мин – 94→100% А, 20–25 мин – 100% А, 25–26 мин – 100% А→100% В, 26–35 мин – 100% В.

Определение липофильности «2+1_B» трикарбонильных комплексов технеция-99m

Липофильность комплексов определяли по стандартной процедуре [20–22]. Водно-спиртовой раствор технециевых комплексов (1 мл) (соотношение объемов воды и этанола 2 : 1) перемешивали при температуре 20–22°C в течение 10 мин (легкое перемешивание в режиме маятника) с 1 мл 1-октанола в узкой пробирке. Разделение фаз проводили центрифугированием при 4000 об/мин с последующей декантацией. Объем отбираемых для измерений органических и водных фаз составлял 0.2 мл. Измерения активности фаз проводили в пенициллиновых флаконах на приборе Curiementor 3 (Германия, погрешность 3%). Эффективную липофильность определяли как логарифм коэффициента распределения препарата между октанольной и водной фазами:

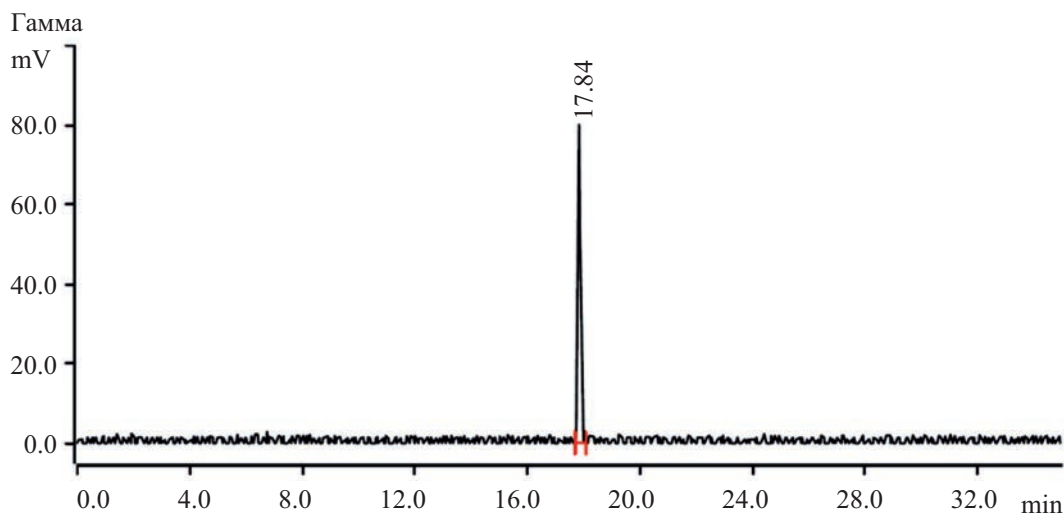


Рис. 1. ВЭЖ-хроматограмма [^{99m}TcI(CO)₅].

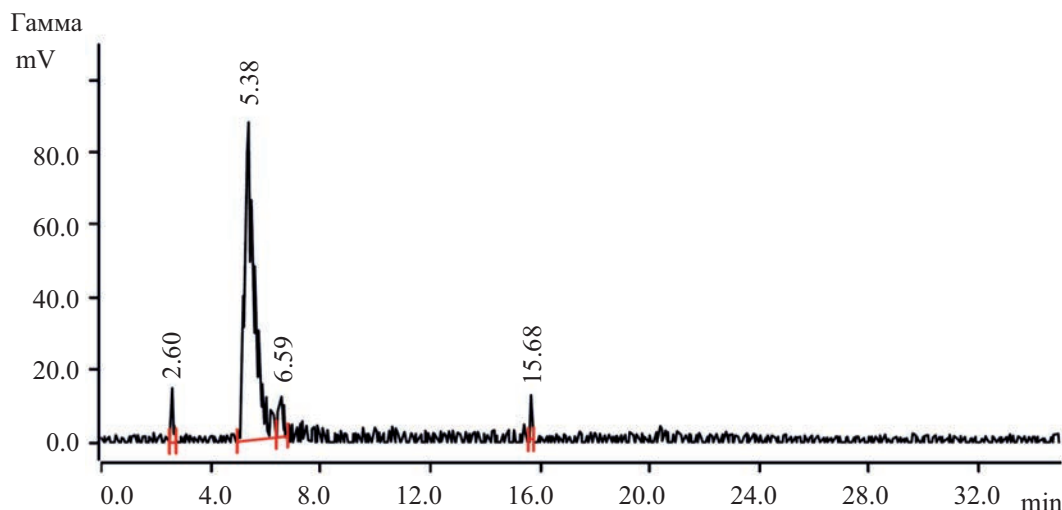


Рис. 2. Хроматограмма $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ ($R_f = 5.38$ мин при $p = 130.5$ бар).

$$\lg P = \lg(A_{\text{octanol}}/A_{\text{water}}).$$

Синтез метилового эфира 14-изоциано-3-метилтетрадекановой кислоты

Процедура синтеза данного лиганда была разработана нами и представлена на схеме 1. Превращение амина в изонитрил проводили непосредственно перед проведением синтеза из-за ограниченной устойчивости изонитрила при хранении.

Оксациклотридекан-2-он (2). К раствору циклодеканона (**1**) в хлороформе (1 г на 10 мл) прибавляли *м*-хлорпербензойную кислоту (70%) в количестве 1.5 и 0.4 экв трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, контролируя реакцию с помощью спектроскопии ЯМР. По завершении реакции смесь фильтровали для отделения выпавшего осадка *м*-хлорбензойной кислоты, промывали 10%-ным водным раствором $\text{Na}_2\text{CO}_3 + \text{Na}_2\text{SO}_3$. Хлороформный слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали. Получившийся продукт, содержащий примеси, использовали в следующей стадии без очистки. Выход ~80%.

3-Метилотсакиклотридекан-2-он (3). К раствору диизопропиламина (1.25 экв) в тетрагидрофуране в атмосфере аргона при температуре -78°C прибавляли коммерчески доступный раствор *n*-бутиллития (1.2 экв BuLi). После перемешивания через 20 мин к раствору образовавшегося диизопропиламида лития добавляли по каплям раствор лактона (1 экв) в ТГФ, поддерживая температуру на уровне -78°C , после чего реакционную смесь перемешивали 3 ч и начинали быстро прибавлять по каплям иодистый метил (1.5 экв) (температура не должна превышать -10°C). Реакционную смесь перемешивали 1 ч. Затем к реакционной смеси прибавляли раствор $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{конц}}$ и далее хлороформ, отделяли органическую фазу, промывали ее раствором NaCl и лимонной кислоты, сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали

в вакууме. Получившийся продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 в системе гексан—этилацетат 85 : 15. Выход продукта 65%.

Гидроксикислота (4). К раствору гидроксида калия (1.4 экв) в смеси метанол—вода (1 : 2) добавляли лактон **3**. Гетерогенную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 12 ч. После этого реакционную смесь упаривали в вакууме на ротационном испарителе и подкисляли 10%-ной H_2SO_4 , получившийся продукт экстрагировали хлороформом (двумя равными порциями) и сушили над Na_2SO_4 , а затем упаривали в вакууме. Выход продукта более 95%.

Хлорангидрид 12-хлор-2-метилдодекановой кислоты (5). Гидроксикислоту **4** растворяли в хлористом тиониле (15 экв) и перемешивали при комнатной температуре 2 ч. Затем кипятили с обратным холодильником 7 ч, после чего хлористый тионил упаривали в вакууме. Остаток растворяли в сухом толуоле и упаривали в вакууме досуха, затем сушили в вакууме при температуре 40°C . Выход продукта 95%.

Метилловый эфир 13-хлор-3-метилтридекановой кислоты (7). Предварительно получали *N*-нитрозо-*N*-метилмочевину [23] и затем из нее получали диазометан [24]. Получали диазосоединение **6** по реакции Арндта—Эйстера. К эфирному раствору диазометана (3–3.5 экв) при 0°C добавляли эфирный раствор хлорангидрида (1 : 3). Затем реакционную смесь перемешивали 2 ч при 0°C , убирали охлаждающую баню и мешали еще 1.5 ч. Далее реакционную смесь упаривали на 4/5 объема в вакууме. Следующая подстадия — перегруппировка Вольфа. Реакционную смесь прибавляли по каплям к нагретой до кипения суспензии Ag_2O (~0.2 экв) в сухом метаноле (25 мл) с добавкой триэтиламина. После окончания прибавления выключали нагрев и смесь перемешивали еще 1 ч, фильтровали и упаривали в вакууме. Производили в несколько этапов очистку: сначала методом колоночной хроматографии, затем

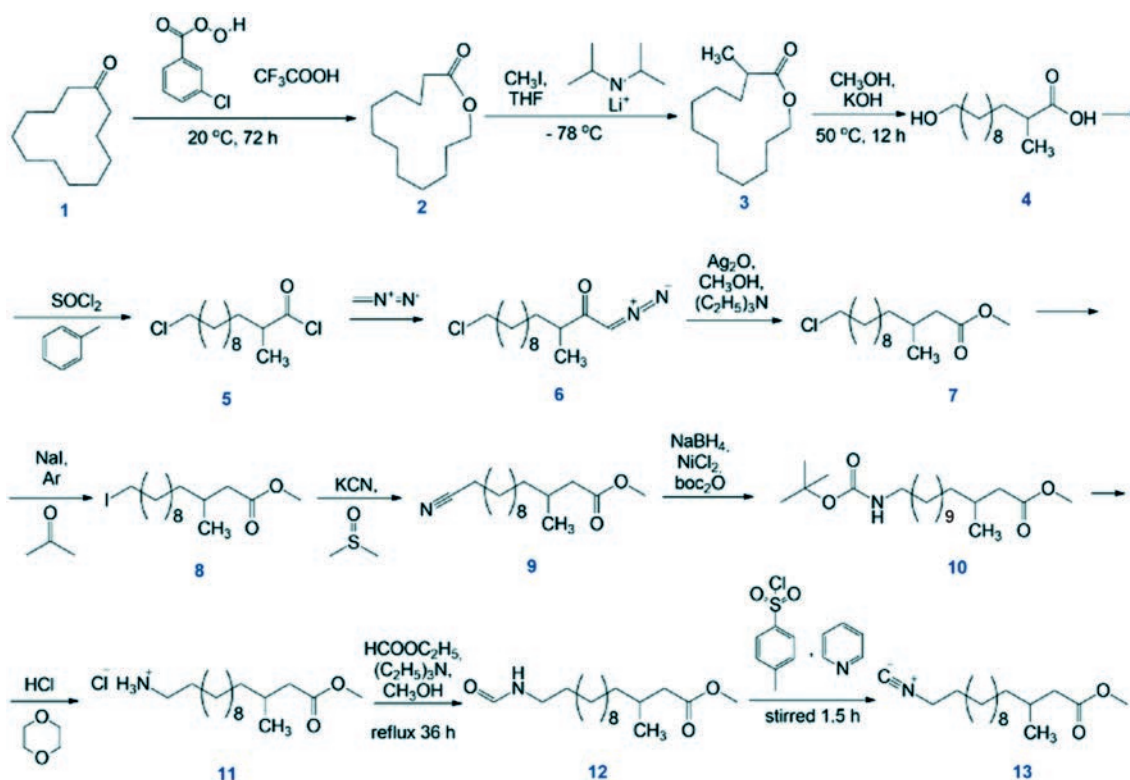


Схема 1. Процедура синтеза метилового эфира 14-изоциано-3-метилтетрадекановой кислоты.

путем растворения в сухом метаноле (1 : 15) и SOCl_2 (2 экв), перемешивания в течение 24 ч при комнатной температуре и упаривания в вакууме.

Метилловый эфир 13-иод-3-метилтридекановой кислоты (8). 1 экв метилового эфира 13-хлоро-3-метилтридекановой кислоты, 6 экв безводного прокаленного NaI растворяли в ацетоне (~1 : 4 по массе) и кипятили 48 ч с обратным холодильником в атмосфере аргона при перемешивании. После этого ацетон отгоняли на ротаторном испарителе, добавляли воду, органику экстрагировали гексаном 2 раза, гексан сушили над безводным Na_2SO_4 , затем упаривали. Выход продукта 90%.

Метилловый эфир 13-циано-3-метилтридекановой кислоты (9). К KCN (2.5 экв) в сухом DMSO (1 : 10 по массе) прибавляли 1 экв метилового эфира 13-иод-3-метилтридекановой кислоты 8. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при температуре 50°C, контролируя степень превращения, до завершения. После этого реакционную смесь выливали в четырехкратный объем воды, органику экстрагировали гексаном. Органическую фазу промывали 8 раз небольшими порциями (~3–5 мл) воды для полного удаления DMSO , сушили безводным Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Выход продукта 80%.

Метилловый эфир 14-вос-амино-3-метилтетрадекановой кислоты (10). Восстановление нитрила в амин с одновременной защитой аминогруппы *трет*-бутоксикарбонилем (вос-) проводили по оригинальной методике [25]. Полученный вос-аминоэфир

очищали методом колоночной хроматографии. Выход ~70%.

Гидрохлорид метилового эфира 14-амино-3-метилтетрадекановой кислоты (11). Метилловый эфир 14-вос-амино-3-метилтетрадекановой кислоты растворяли в безводном диоксане, содержащем ~10% HCl (3 экв). Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере с хлоркальциевой трубкой в течение 1 ч при 60°C, затем все летучие компоненты упаривали на ротаторном испарителе. Для удаления остатков диоксана и хлороводорода остаток растворяли в метаноле, затем упаривали досуха в вакууме и сушили при 60°C. Выход на этой стадии >95%. Данную форму использовали для хранения. Ее спектр ЯМР представлен на рис. 3.

Метилловый эфир 14-формиламино-3-метилтетрадекановой кислоты (12). К гидрохлориду метилового эфира 14-амино-3-метилтетрадекановой кислоты (300 мг) добавляли метанол, этилформиат (1 : 15 по массе) и триэтиламин (1 : 0.5 по массе) и кипятили в течение 36 ч. Продукт отфильтровывали, растворяли в хлороформе и отгоняли растворитель на ротаторном испарителе.

Метилловый эфир 14-изоциано-3-метилтетрадекановой кислоты (13). Метилловый эфир 14-формиламино-3-метилтетрадекановой кислоты растворяли в 5 мл безводного пиридина и прибавляли тозилхлорид (толуол-4-сульфонилхлорид) (25%-ный избыток). Смесь перемешивали 1.5 ч при 0°C и экстрагировали диэтиловым эфиром. Полученный раствор в эфире

промывали водным раствором NaCl и отгоняли растворитель на роторном испарителе. Продукт дополнительно очищали методом флэш-хроматографии. Наполнитель колонки силикагель, элюент – смесь диэтилового эфира и гексана (2 : 5). ИК (CaF₂, гексан : диэтиловый эфир, 5 : 2 v/v, см⁻¹): 2144.7 (C≡N).

*Синтез 2+1 трикарбонильных комплексов
технеция-99т с метиловым эфиром 14-изоциано-3-метилтетрадекановой кислоты*

[^{99m}Tc(CO)₃(bipy)(CN(CH₂)₁₁CH(CH₃)CH₂COOMe)]⁺ (13a). К водному раствору (2 мл) [^{99m}Tc(CO)₃(H₂O)₃]⁺ в пенициллиновом флаконе добавляли 0.002 М раствор bipy в этаноле (1 мл). Флакон закрывали резиновой пробкой, проткнутой медицинской иглой, и нагревали на водяной бане при 80°C в течение 30 мин. В результате получена смесь из двух продуктов: [^{99m}Tc(CO)₃(bipy)Cl]⁺ (*R_t* = 14.86 мин) и [^{99m}Tc(CO)₃(bipy)(H₂O, EtOH)]⁺ (*R_t* = 15.62 мин) в соотношении 6 : 1. Флакон охлаждали водой и добавляли 0.002 М раствор метилового эфира 14-изоциано-3-метилтетрадекановой кислоты в этаноле (1 мл). Ранее [26] мы показали, что реакция переэтерификации в данных системах идет очень медленно и ее вкладом в синтез препарата можно пренебречь. После добавления раствора эфира жирной кислоты реакционная смесь мутнела. Флакон закрывали резиновой пробкой и нагревали на водяной бане при 80°C в течение 30 мин, и реакционная смесь становилась прозрачной. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры проводили ВЭЖХ анализ полученных продуктов. *R_t* = 20.05 мин (при *p* = 156.5 бар).

[^{99m}Tc(CO)₃(phen)(CN(CH₂)₁₁CH(CH₃)CH₂COOMe)]⁺ (13б). К водному раствору (2 мл) [^{99m}Tc(CO)₃(H₂O)₃]⁺

в пенициллиновом флаконе добавляли 0.002 М раствор phen в этаноле (1 мл). Флакон закрывали резиновой пробкой, проткнутой медицинской иглой, и нагревали на водяной бане при 80°C в течение 30 мин. В результате получена смесь из двух продуктов: [^{99m}Tc(CO)₃(phen)Cl]⁺ (*R_t* = 15.65 мин) и [^{99m}Tc(CO)₃(phen)(H₂O, EtOH)]⁺ (*R_t* = 16.23 мин) в соотношении 3 : 2. Флакон охлаждали водой и добавляли 0.002 М раствор метилового эфира 14-изоциано-3-метилтетрадекановой кислоты в этаноле (1 мл). После добавления раствора эфира жирной кислоты реакционная смесь мутнела. Флакон закрывали резиновой пробкой и нагревали на водяной бане при 80°C в течение 30 мин, реакционная смесь становилась прозрачной. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры проводили ВЭЖХ анализ полученных продуктов. *R_t* = 19.95 мин (при *p* = 161.3 бар).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе для создания новых кардиотропных препаратов мы изучили возможность использования метилового эфира 14-изоциано-3-метилтетрадекановой кислоты. Выбор данного лиганда обусловлен тем, что он содержит метильный заместитель в β-положении, замедляющий окисление в тканях миокарда. Процедура синтеза данного соединения, разработанная нами, очень сложна и включает 12 стадий (схема 1). Как и в предыдущих наших работах [14, 27], для введения технециевой метки мы использовали так называемый «2+1_Б»-подход. В качестве бидентатных лигандов были взяты гетероциклические амины (2,2'-бипиридин и 1,10-фенантролин),

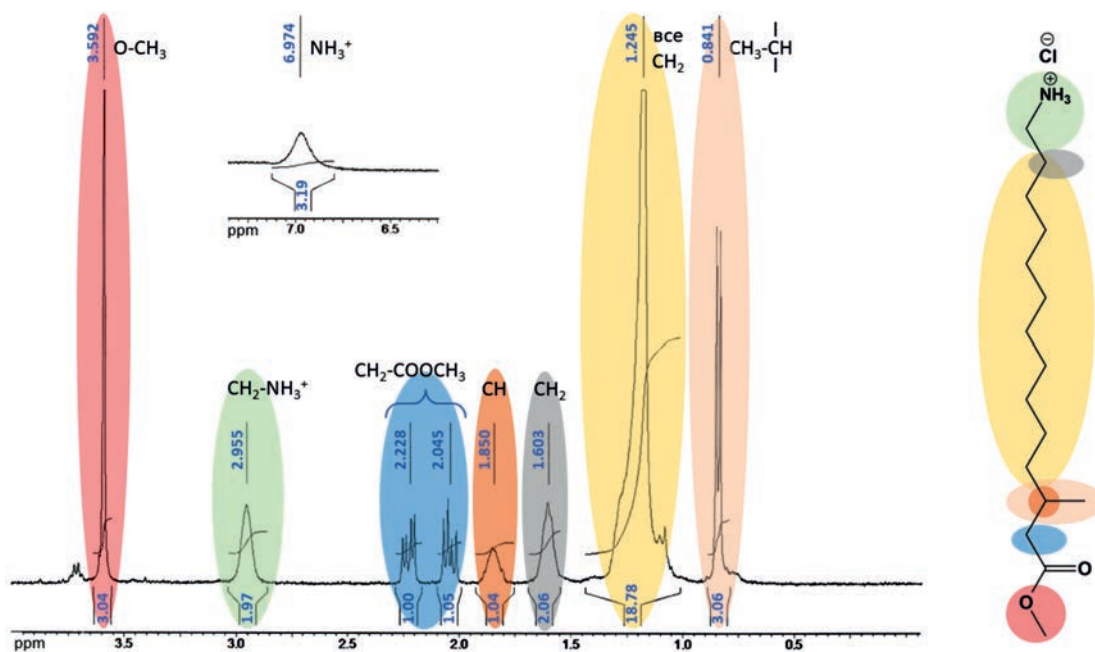


Рис. 3. ЯМР спектр HCl·H₂N(CH₂)₁₁CH(CH₃)CH₂COOMe.

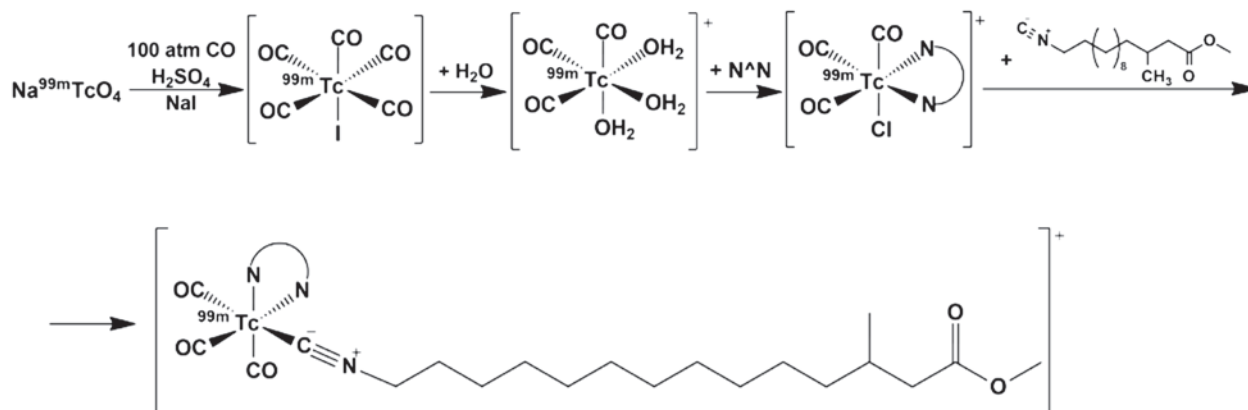


Схема 2. Процедура синтеза $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{CN}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOMe})]^+$, где $\text{N}^{\wedge}\text{N}$ = bipy (13a) или phen (13b).

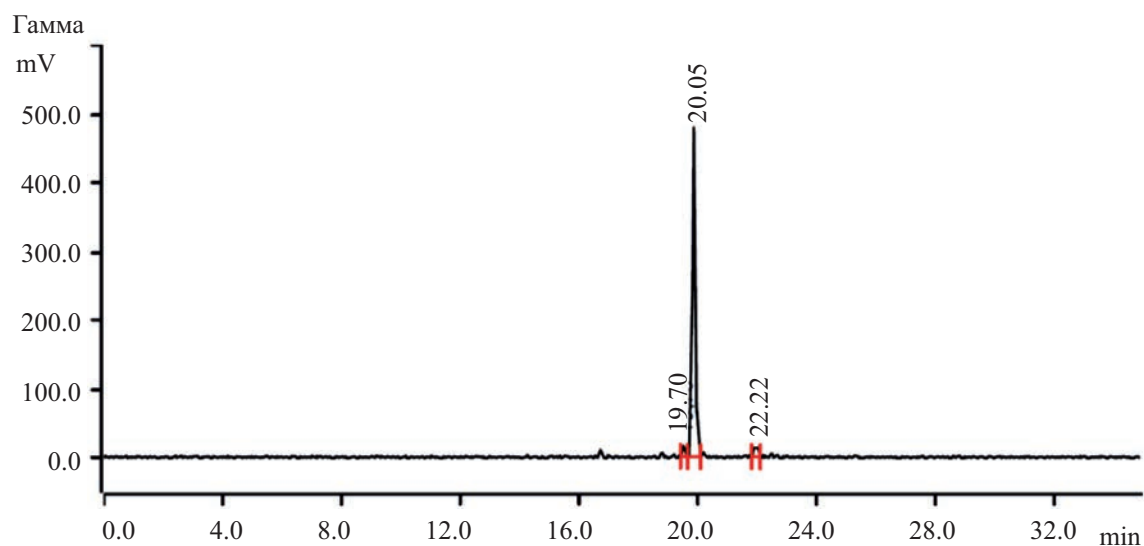


Рис. 4. ВЭЖ-хроматограмма реакционной смеси синтеза $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{bipy})(\text{CN}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOMe})]^+$.

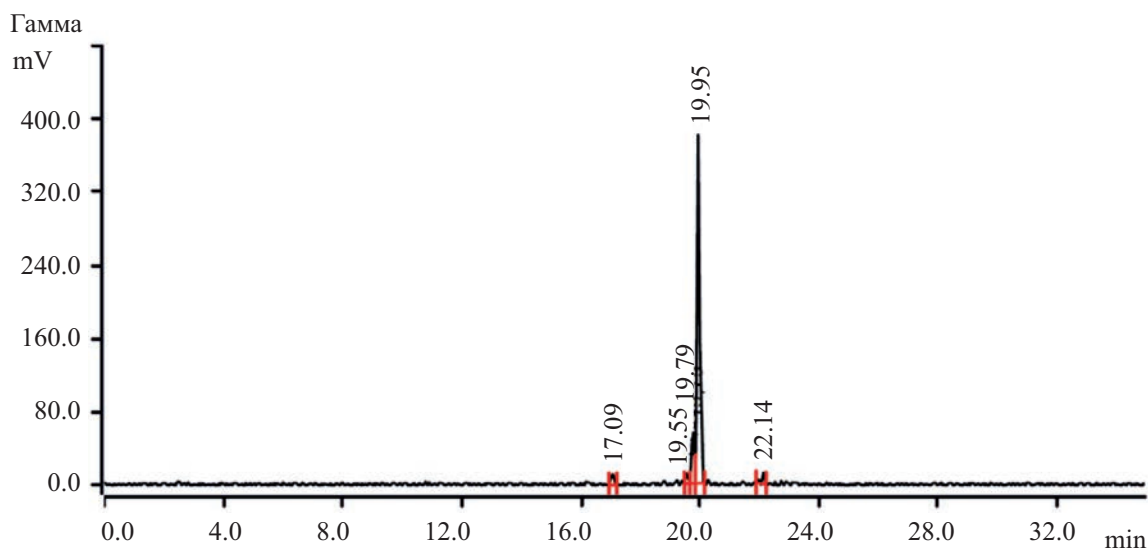


Рис. 5. ВЭЖ-хроматограмма реакционной смеси синтеза $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{phen})(\text{CN}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOMe})]^+$.

Таблица 1. Результаты измерения липофильности комплексов $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{CN}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOMe})]^{+*}$

Комплекс	Водная фаза, МБк	Органическая фаза, МБк	<i>P</i>	lg <i>P</i>
$[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{bipy})(\text{CN}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOMe})]^{+}$	0.115 ± 0.001	0.129 ± 0.001	18.51	1.27 ± 0.04
$[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{phen})(\text{CN}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOMe})]^{+}$	0.064 ± 0.001	0.612 ± 0.003	40.81	1.61 ± 0.05

* Усредненные данные и среднеквадратичное отклонение для трех параллельных измерений каждой из проб.

а в качестве монодентатного лиганда — изоцианид-ная группа жирной кислоты.

Путем последовательного замещения водных лигандов в комплексе $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^{+}$ на бидентатный амин и метиловый эфир 14-изоциано-3-метилтетрадекановой кислоты нами были синтезированы комплексы $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{CN}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOMe})]^{+}$, где $\text{N}^{\wedge}\text{N} = \text{bipy}$ или phen (схема 2).

Общее время синтеза комплексов **13а** и **13б**, начиная от времени загрузки раствора $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ в автоклав, составляет около 3 ч и вполне приемлемо для клинического применения. Хроматограммы полученных комплексов **13а** и **13б** представлены на рис. 4 и 5 соответственно.

Радиохимическая чистота бипиридинного и фенантролинового комплексов, определенная из ВЭЖ-хроматограмм как отношение площади пика целевого продукта к суммарной площади наблюдаемых пиков, составляет 94.6 и 82.5% соответственно.

Важным параметром, определяющим накопление технециевых препаратов в тканях миокарда, является липофильность. Результаты определения липофильности комплексов **13а** и **13б** представлены в табл. 1.

Полученные значения липофильности комплексов **13а** и **13б** несколько выше, чем для трикарбонильных комплексов технеция- 99m с изоцианидом 4-нитроимидазола, у которых одно из самых высоких значений lg*P*: 1.22 ± 0.03 [28], что свидетельствует о их гидрофобности. Следует отметить, что аналогичный коэффициент для метилового эфира тетрадекановой кислоты составляет 6.41 ± 0.77 [29], а для иодсодержащего 4- $[^{123}\text{I}]\text{-N-}\{2\text{-}[4\text{-(6-трифторметил-2-пиридинил)-1-пиперазинил]этил}\}$ бензамида lg*P* = 4.28 [30]. Исследование биораспределения комплексов **13а** и **13б** планируется в дальнейшем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами разработана оригинальная процедура синтеза метилового эфира 14-изоциано-3-метилтетрадекановой кислоты. Впервые синтезированы «2+1_B» трикарбонильные комплексы вида $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{CN}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{COOMe})]^{+}$, где $\text{N}^{\wedge}\text{N} = 2,2'\text{-бипиридин (bipy)}$ или $1,10\text{-фенантролин (phen)}$, они получены по реакции $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{H}_2\text{O}, \text{EtOH})]^{+}$ с метиловым эфиром 14-изоциано-3-метилтетрадекановой кислоты

в водном этаноле. Радиохимическая чистота бипиридинового и фенантролинового комплексов составила 94.6 и 82.5% соответственно. Значения липофильности этих комплексов составили 1.27 ± 0.04 и 1.61 ± 0.05 соответственно.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект 22-13-00057.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с публикацией данной статьи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ К СТАТЬЕ

К статье имеются следующие электронные дополнительные материалы: спектры ЯМР промежуточных продуктов синтеза, таблица с детальными результатами обсчета хроматограмм технециевых комплексов. Дополнительные материалы размещены в электронном виде по ссылке: <https://doi.org/10.31857/S0033831124050039>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богородская М.А., Кодина Г.Е. Химическая технология радиофармацевтических препаратов. М.: ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2010.
2. Morishita S., Kusuoka H., Yamamichi Y., Suzuki N., Kurami M., Nishimura T. // Eur. J. Nucl. Med. 1996. Vol. 23. P. 383–389. <https://doi.org/10.1007/BF01247365>
3. Eisenhut M., Lehmann W.D., Sütterle A. // Nucl. Med. Biol. 1993. Vol. 20. P. 747–754. [https://doi.org/10.1016/0969-8051\(93\)90161-m](https://doi.org/10.1016/0969-8051(93)90161-m)
4. Sidorenko G.V., Miroslavov A.E., Tyupina M.Yu. // Coord. Chem. Rev. 2023. Vol. 476. ID 214911. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214911>
5. Chu T., Zhang Y., Liu X., Wang Y., Hu S., Wang X. // Appl. Radiat. Isot. 2004. Vol. 60. P. 845–850. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2004.02.006>
6. Lee B.C., Kim D.H., Lee J.H., Sung H.J., Choe Y.S., Chi D.Y., Lee K.-H., Choi Y., Kim B.-T. // Bioconjugate

- Chem. 2007. Vol. 18. P. 1332–1337.
<https://doi.org/10.1021/bc060299w>
7. Das S., Mathur A., Sakhare N., Mallia M.B., Sarma H.D., Sachdev S.S., Dash A. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2018. Vol. 61. P. 1048–1057.
<https://doi.org/10.1002/jlcr.3681>
8. Liang J., Hu J., Chen B., Luo L., Li H., Shen L., Luo Z. // Nucl. Sci. Tech. 2007. Vol. 18. P. 159–163.
[https://doi.org/10.1016/S1001-8042\(07\)60039-6](https://doi.org/10.1016/S1001-8042(07)60039-6)
9. Tsotakos T., Tsoukalas C., Papadopoulos A., Pelecanou M., Papadopoulos M., Pirmettis I. // Nucl. Med. Biol. 2010. Vol. 37. P. 683.
<https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2010.04.021>
10. Xue Q., Wang H., Liu J., Wang D., Zhang H. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2016. Vol. 310. P. 1181–1194.
<https://doi.org/10.1007/s10967-016-4916-0>
11. Uehara T., Uemura T., Hirabayashi S., Adachi S., Odaka K., Akizawa H., Magata Y., Irie T., Arano Y. // J. Med. Chem. 2007. Vol. 50. P. 543–549.
<https://doi.org/10.1021/jm061017g>
12. Zeng H., Zhang H. // Eur. J. Med. Chem. 2014. Vol. 72. P. 10–17.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.11.015>
13. Lee B.C., Kim D.H., Lee I., Choe Y.S., Chi D.Y., Lee K.-H., Choi Y., Kim B.-T. // J. Med. Chem. 2008. Vol. 51. P. 3630–3634.
<https://doi.org/10.1021/jm800049h>
14. Miroslavov A.E., Kuz'min V.V., Sakhonenkova A.P., Tyupina M.Yu., Sidorenko G.V., Kochergina A.R., Polukev V.A. // Radiochemistry. 2023. Vol. 65. P. 672–679.
<https://doi.org/10.1134/S1066362223060085>
15. Miroslavov A.E., Sakhonenkova A.P., Tyupina M.Yu., Sidorenko G.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2023. Vol. 93. P. 327–331.
<https://doi.org/10.1134/S1070363223020135>
16. Sidorenko G.V., Miroslavov A.E., Tyupina M.Yu., Gurzhiy V.V., Sakhonenkova A.P., Lumpov A.A. // Inorg. Chem. 2023. Vol. 62. P. 15593–15604.
<https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.3c02204>
17. Alberto R., Schibli R., Egli A., Schubiger A.P., Abram U., Kaden T.A. // J. Am. Chem. Soc. 1998. Vol. 120. P. 7987–7988.
<https://doi.org/10.1021/ja980745t>
18. Alberto R., Ortner K., Wheatley N., Schibli R., Schubiger A.P. // J. Am. Chem. Soc. 2001. Vol. 123. P. 3135–3136.
<https://doi.org/10.1021/ja003932b>
19. Miroslavov A.E., Lumpov A.A., Sidorenko G.V., Levitskaya E.M., Gorshkov N.I., Suglobov D.N., Alberto R., Braband H., Gurzhiy V.V., Krivovichev S.V., Tananaev I.G. // J. Organomet. Chem. 2008. Vol. 693. № 1. P. 4–10.
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2007.09.032>
20. Hassanzadeh L., Erfani M., Sadat Ebrahimi S.E. // J. Label. Compd. Radiopharm. 2012. Vol. 55. P. 371–376.
<https://doi.org/10.1002/jlcr.2953>
21. Mastrostamatis S.G., Papadopoulos M.S., Pirmettis I.C., Paschali E., Varvarigou A.D., Stassinopoulou C.I., Raptopoulou C.P., Terzis A., Chiotellis E. // J. Med. Chem. 1994. Vol. 37. P. 3212–3218.
<https://doi.org/10.1021/jm00046a004>
22. Zhang J., Yu Q., Huo J., Pang Y., Yang S., He Y., Tang T., Yang C., Wang X. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2010. Vol. 283. P. 481–485.
<https://doi.org/10.1007/s10967-010-0455-2>
23. Arndt F., Amstutz E.D., Myers R.R. // Org. Synth. 1935. Vol. 15. P. 48.
<https://doi.org/10.15227/orgsyn.015.0048>
24. Arndt F. // Org. Synth. 1935. Vol. 15. P. 3.
<https://doi.org/10.15227/orgsyn.015.0003>
25. Caddick S., Judd D.B., Lewis A.K. de K., Reich M.T., Williams M.R.V. // Tetrahedron. 2003. Vol. 59. P. 5417–5423.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(03\)00858-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(03)00858-5)
26. Miroslavov A.E., Polotskii Y.S., Gurzhiy V.V., Ivanov A.Yu., Lumpov A.A., Tyupina M.Yu., Sidorenko G.V., Tolstoy P.M., Maltsev D.A., Suglobov D.N. // Inorg. Chem. 2014. Vol. 53. P. 7861–7869.
<https://doi.org/10.1021/ic500327s>
27. Тюпина М.Ю., Мирославов А.Е., Сидоренко Г.В., Гуржий В.В., Сахоненкова А.П. // ЖОХ. 2022. Т. 92. С. 110–120.
<https://doi.org/10.31857/S0044460X22010127>
28. Ruan Q., Zhang X., Gan Q., Fang S., Zhang J. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 2020. Vol. 323. P. 851–859.
<https://doi.org/10.1007/s10967-019-07005-7>
29. Krop H.B., Van Velzen M.J.M., Parsons J.R., Govers H.A.J. // Chemosphere. 1997. Vol. 34. P. 107–119.
[https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(96\)00371-2](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(96)00371-2)
30. Vandecastelle M., De Vos F., Vermeirsch H., De Ley G., Audenaert K., Leysen D., Dierckx R.A., Slegers G. // Nucl. Med. Biol. 2001. Vol. 28. P. 639–643.
[https://doi.org/10.1016/S0969-8051\(01\)00223-2](https://doi.org/10.1016/S0969-8051(01)00223-2)

“2+1_B” Technetium-99m Tricarbonyl Complexes with N,N'-Bidentate Ligands and Methyl 14-Isocyano-3-Methyltetradecanoate

A. E. Miroslovov^{a, b, c, *}, P. M. Kuz'menko^b, M. Yu. Tyupina^{a, c}, A. P. Sakhonenkova^{a, c},
G. V. Sidorenko^{a, c, *}, A. R. Kochergina^{a, b, c}, and S. A. Krotov^a

^aKhlopin Radium Institute, 2-i Murinskii pr. 28, St. Petersburg, 194021 Russia

^bSt. Petersburg State University, Universitetskaya nab. 7/9, St. Petersburg, 199034 Russia

^cOzyorsk Institute of Technology, Branch of National Research Nuclear University MEPhI, pr. Pobedy 48, Ozyorsk, Chelyabinsk oblast, 456783 Russia

*e-mail: gevasid@mail.ru

Received August 8, 2024; revised August 20, 2024; accepted August 21, 2024

A novel procedure was developed for preparing methyl 14-isocyano-3-methyltetradecanoate. It consists of 12 steps. “2+1_B” tricarbonyl complexes $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})\text{CN}(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{COOMe}]^+$, where $\text{N}^{\wedge}\text{N}$ = 2,2'-bipyridine (bipy) or 1,10-phenanthroline (phen), were prepared by the reaction of $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{H}_2\text{O}, \text{EtOH})]^+$ with methyl 14-isocyano-3-methyltetradecanoate in aqueous ethanol. The formation of technetium-99m complexes was confirmed by HPLC, and the partition coefficient (*n*-octanol/water) of these complexes was measured.

Keywords: technetium, tricarbonyl complexes, 2,2'-bipyridine, 1,10-phenanthroline, methyl 14-isocyano-3-methyltetradecanoate, lipophilicity