

Γεώργιος Β. Πάτσης
Χημικός

**Σύνθεση μικτών συμπλόκων του τεχνητίου με
τριδραστικούς υποκαταστάτες που φέρουν
φαρμακοφόρες ομάδες**

Διδακτορική διατριβή

Αθήνα 1999

Θερμότατα ευχαριστώ το Δρα Ε. Χιωτέλλη, Διευθυντή του Ινστιτούτου
Ραδιοϊσοτόπων-Ραδιοδιαγνωστικών Προϊόντων, για την υπόδειξη του θέματος,
τις πολύτιμες συμβουλές και την αμέριστη συμπαράσταση του για την
ολοκλήρωση αυτής της διδακτορικής διατριβής

Ευχαριστίες

Η εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής έγινε στο εργαστήριο Ραδιοφαρμάκων του Ινστιτούτου Ραδιοϊσοτόπων-Ραδιοδιαγνωστικών Προϊόντων (I/P-ΡΠ) του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. “Δημόκριτος”, υπό την επίβλεψη του Δρα Ε. Χιωτέλλη και τη συνεργασία του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Εκφράζω τις θερμές μου ευχαριστίες προς τη Διοίκηση του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. “Δημόκριτος” για την παροχή υποτροφίας διάρκειας 4,5 ετών καθώς και προς το I/P-ΡΠ για τη διάθεση των αναγκαίων μέσων στη διεξαγωγή αυτής της έρευνας.

Ευχαριστώ θερμά την εισηγητική επιτροπή, η οποία αποτελείται από τον επιβλέπωντα Γ. Βαρβούνη Επίκουρο Καθηγητή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, τον Ν. Χατζηλιάδη Καθηγητή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και Ε. Χιωτέλλη Ερευνητή Α΄ του (I/P-ΡΠ) για την υποστήριξη της διατριβής, τις πολύτιμες συμβουλές και υποδείξεις τους.

Ευχαριστώ θερμά το Δρ. Μ. Παπαδόπουλο και το Δρ. Ι. Πιρμεττή, επιστήμονες του Εργαστηρίου Ραδιοφαρμάκων του I/P-ΡΠ για τις πολύτιμες συμβουλές και υποδείξεις και το γενικότερο ενδιαφέρον τους σε αυτή την προσπάθεια. Επίσης ευχαριστώ θερμά το Δρ. Δ. Σπυριούννη, συνεργαζόμενο επιστήμονα του Εργαστηρίου Ραδιοφαρμάκων του I/P-ΡΠ για την πρόθυμη και πολύτιμη συνεργασία του, καθώς και τη Δρ. Α. Βαρβαρήγου και τη Ε. Πασχάλη, επιστήμονες του Εργαστηρίου Ραδιοφαρμάκων του I/P-ΡΠ.

Ευχαριστώ θερμά τη Δρα Χ. Στασινοπούλου και τη Δρα Μ. Πελεκάνου επιστήμονες του Ινστιτούτου Βιολογίας του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. “Δημόκριτος” για την πολύτιμη βοήθειά τους στην αποτίμηση των φασμάτων NMR και ιδιαίτερα για την πρόθυμη και πολύτιμη συνεργασία τους.

Ευχαριστώ θερμά το Δρα Α. Τερζή και τη Δρα Κ. Ραπτοπούλου επιστήμονες του Εργαστηρίου Ακτίνων Χ του Ινστιτούτου Επιστήμης Υλικών του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. “Δημόκριτος” για την επίλυση των κρυσταλλικών δομών.

Ευχαριστώ θερμά το τεχνικό προσωπικό Β. Σταματόπουλο, Ε. Βασιλάτου, Β. Θανάσουλα, Α. Δημακοπούλου, Σ. Κάκο για την υποστήριξη και την συμπαράστασή τους.

Θερμότατα ευχαριστώ τους συναδέλφους Π. Μπουζιώτη, Χ. Τσουκαλά, Α. Λαδοπούλου, Δ. Παπαγιανοπούλου, Α. Νικολοπούλου, Κ. Τσίπρα, Γ. Νικολόπουλο για τη βοήθεια, τη συμπαράσταση, την ανοχή τους και την καλή παρέα. Επίσης, για τους ίδιους λόγους, τη Δρα Ε. Κωνσταντοπούλου, το Δρα Γ. Νουνεση και το Δρα Δ. Γιαννουκάκο.

Εισαγωγή

Ραδιοφάρμακα

Τα ραδιοφάρμακα (radiopharmaceuticals ή radioactive drugs) αποτελούν ανόργανες ή οργανικές ενώσεις ραδιονουκλιδίων (ιχνηθέτες), με κατάλληλες φυσικοχημικές και βιολογικές ιδιότητες, για επωφελή αλλά ταυτόχρονα και ασφαλή χορήγηση στον άνθρωπο.

Τα ραδιοφάρμακα χρησιμοποιούνται, κυρίως, στη διάγνωση διαφόρων ασθενειών και, σε μικρότερο ποσοστό, σαν μέσα θεραπείας. Επειδή δεν ασκούν συστηματική δράση δεν είναι δυνατό να μεταφέρει κανείς σε αυτά όλους τους κανόνες που έχουν θεσπιστεί για τα συμβατικά φάρμακα.

Διάφοροι όροι, οι οποίοι χαρακτηρίζουν τα συμβατικά φάρμακα, όπως η μέγιστη εφάπαξ ή η μέγιστη ημερησία δόση, δεν χαρακτηρίζουν τα ραδιοφάρμακα, για τα οποία η έννοια της "δόσης" αναφέρεται κυρίως στο ποσοστό της χορηγούμενης ακτινοβολίας και όχι στη φαρμακολογικώς δραστική ουσία. Τα ραδιοφάρμακα, σε ότι αφορά τη δραστική ουσία, χορηγούνται σε πολύ μικρή ποσότητα, της τάξης των μερικών mg ή μg . Η χορήγηση γίνεται εφάπαξ, σε δόση ακτινοβολίας τόση ώστε να διεκπεραιωθεί η εξέταση, για την οποία προορίζονται. Μόνο εφόσον κριθεί αναγκαίο από τον αρμόδιο ιατρό μπορεί η εξέταση να επαναληφθεί. Η έννοια της "θεραπευτικής δόσης" χρησιμοποιείται επίσης στα ραδιοφάρμακα, αλλά πάλι αφορά το ποσοστό ακτινοβολίας, το οποίο δρα θεραπευτικά. Ορισμένες προϋποθέσεις, όπως οι κανόνες "ορθής διαδικασίας παραγωγής φαρμάκων" (Good Manufacturing Practice, GMP), η στειρότητα, η απουσία πυρετογόνων, η χημική σταθερότητα, οι αντιδράσεις ευαισθησίας κλπ, αφορούν και τα ραδιοφάρμακα.

Οι ραδιοφαρμακευτικές ενώσεις χορηγούμενες στον οργανισμό, παρουσιάζουν εκλεκτική εντόπιση σε ένα όργανο ή ιστό του σώματος. Η εκλεκτική αυτή εντόπιση οφείλεται στη συμμετοχή του ραδιοφαρμάκου σε ορισμένους βιολογικούς μηχανισμούς και είναι αποτέλεσμα πολλές φορές κατάλληλου σχεδιασμού της χημικής δομής του μορίου. Η κατάλληλη φαρμακοτεχνική μορφή (π.χ. η διαμόρφωση του ραδιονουκλιδίου σε κολλοειδή ή συσσωματώματα με την βοήθεια εκδόχων) μπορεί επίσης να κατευθύνει ένα ραδιοφάρμακο στο όργανο-στόχο. Έτσι ανάλογα με τις φυσικοχημικές ή βιολογικές ιδιότητες του ραδιοφαρμάκου, αυτό καθηλώνεται για μικρό ή μεγάλο χρονικό διάστημα, στα διάφορα όργανα ή ιστούς μεταφέροντας δόση ακτινοβολίας στο όργανο-στόχο. Η ακτινοβολία αυτή είτε δρα θεραπευτικά είτε ανιχνεύεται εξωτερικά με κατάλληλη ανιχνευτική διάταξη (σπινθηρογράφος ή γ -camera) και χρησιμεύει για τη μελέτη της μορφολογίας, της λειτουργικότητας του οργάνου, ή τον εντοπισμό τυχούσας βλάβης.¹

Στο κεφάλαιο αυτό αναφερόμαστε αποκλειστικά στα διαγνωστικά ραδιοφάρμακα, τα οποία αποτελούν τη μεγαλύτερη κατηγορία ραδιενεργών ουσιών, που χρησιμοποιούνται στην πυρηνική ιατρική.

Η επιλογή ενός ραδιοφαρμάκου για διαγνωστικούς σκοπούς είναι αποτέλεσμα τριών κυρίως παραγόντων:

α. των φυσικών ιδιοτήτων του ραδιονουκλιδίου το οποίο περιέχεται στο ραδιοφάρμακο και από τις οποίες εξαρτάται περισσότερο ή λιγότερο η ικανοποιητική ανίχνευσή του.

β. των βιοχημικών ιδιοτήτων και του μεταβολισμού του ραδιοφαρμάκου.

γ. του ραδιοβιολογικού αποτελέσματος, δηλαδή της δόσης ακτινοβολίας την οποία θα δεχθεί ο οργανισμός. Η δόση αυτή εξαρτάται από τη φύση και την ένταση της ακτινοβολίας του ραδιονουκλιδίου, το χρόνο της ενεργού ημιπεριόδου και τέλος από την ύπαρξη ενός κρίσιμου οργάνου (όργανο-στόχος).²

Τα πρώτα ραδιοφάρμακα αναπτύχθηκαν εμπειρικά και ήταν ενώσεις άγνωστης χημικής δομής τις περισσότερες φορές. Σήμερα η ανάπτυξη νέων ραδιοφαρμάκων βασίζεται στον ορθό σχεδιασμό του μορίου το οποίο πρέπει να έχει τις κατάλληλες φυσικοχημικές και βιολογικές ιδιότητες, ώστε να κατευθύνεται σε όργανο-στόχο με σκοπό την εντόπιση αλλοιώσεων ή τη μελέτη της λειτουργίας του οργάνου. Η δυνατότητα συμμετοχής επίσης του ραδιοφαρμάκου σε βιοχημικούς μηχανισμούς παρέχει την ευχέρεια της μελέτης της φυσιολογίας μιας νόσου.

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

α. Επιλογή του προς μελέτη οργάνου ή συστήματος που ενδεχομένως παρουσιάζει βλάβη.

Μελετάται το ιατρικό πρόβλημα και διερευνάται αν τα υπάρχοντα ραδιοφάρμακα μπορούν να παρέχουν τις απαιτούμενες πληροφορίες. Σε περίπτωση αδυναμίας ή μερικής επιλύσεως του ιατρικού προβλήματος από τα ραδιοφάρμακα που διατίθενται, σχεδιάζεται συστηματική μελέτη ανάπτυξης νέων ραδιοεπισημασμένων ενώσεων κατάλληλης χημικής δομής, οι οποίες θα παρουσιάζουν πιθανότητες εφαρμογής ως νέα ραδιοφάρμακα.

β. Επιλογή του κατάλληλου ραδιονουκλιδίου του ραδιοφαρμάκου.

Γενικά, το ραδιονουκλίδιο το οποίο χρησιμοποιείται στην ανάπτυξη ραδιοφαρμάκων για διαγνωστική χρήση πρέπει να έχει τις εξής ιδιότητες:

α) να παράγεται με σχετικά εύκολη μέθοδο, να είναι χαμηλού κόστους και να έχει υψηλή ειδική ραδιενέργεια. Η τελευταία αυτή ιδιότητα περιορίζει τους κινδύνους ραδιοτοξικότητας που προέρχονται από το ραδιονουκλίδιο.

β) να μην έχει πολύ βραχεία φυσική ημιπερίοδο ώστε να επιτρέπεται ευχερώς η παρασκευή του ραδιοφαρμάκου, αλλά και η ολοκλήρωση της εξέτασης για την οποία προορίζεται, σε σχετικά μικρό χρονικό διάστημα. Ωστόσο, πολύ μακρόβια ραδιονουκλίδια πρέπει να αποφεύγονται, ώστε να μην ακτινοβολείται περιττά ο ασθενής.

γ) να εκπέμπει αποκλειστικά ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία γ ή X χωρίς την ταυτόχρονη, αν είναι δυνατόν, εκπομπή άλλης ακτινοβολίας (α ή β).

δ) η ακτινοβολία γ την οποία εκπέμπει το ραδιονουκλίδιο πρέπει να είναι μονοενεργειακή με μέση ενέργεια 150 KeV, ώστε να είναι ευχερής η ανίχνευσή

του με τις υπάρχουσες σήμερα ανιχνευτικές διατάξεις (σπινθηρογράφος ή γ-camera). Ραδιονουκλίδια που εκπέμπουν ποζιτρόνια ανιχνεύονται με camera ποζιτρονίων.

ε) να παρέχει τη δυνατότητα ευχερούς και προσιτής μέθοδου σύνθεσης των ραδιοφαρμάκων.

Όλοι οι παραπάνω παράγοντες που αναφέρθηκαν περιορίζουν σημαντικά τον αριθμό των ραδιονουκλιδίων, τα οποία θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στην ανάπτυξη νέων ραδιοφαρμάκων. Κατά συνέπεια ένας μικρός μόνο αριθμός ραδιονουκλιδίων χρησιμοποιείται σήμερα στην πυρηνική ιατρική για διαγνωστικούς σκοπούς.

γ. Σχεδιασμός ραδιοφαρμάκων.

Όταν επιλεγεί η μέθοδος απεικόνισης και το κατάλληλο ραδιονουκλίδιο για την παρασκευή του ραδιοφαρμάκου, τότε σχεδιάζεται η χημική δομή των επισημασμένων ενώσεων που πρόκειται να δοκιμαστούν. Ανάλογα με το όργανο-στόχο ή το βιολογικό σύστημα που θα μελετηθεί, οι νέες ενώσεις πρέπει να έχουν κατάλληλες φυσικοχημικές ιδιότητες (μέγεθος, λιποφιλικότητα, διαλυτότητα) ή να φέρουν φαρμακοφόρες ομάδες, ώστε να εξειδικεύουν τη δράση του ραδιοφαρμάκου.

Η επισήμανση με ραδιονουκλίδια μορίων με γνωστή φαρμακολογική δράση ενδείκνυται να γίνεται με αντικατάσταση ενός στοιχείου της ένωσης με ραδιονουκλίδιο του ίδιου στοιχείου. Αν αυτό δεν είναι δυνατό, λόγω μη καταλλήλων φυσικών ιδιοτήτων του ραδιονουκλιδίου ή πολυπλοκότητας της μεθόδου σύνθεσης, τότε άλλο ραδιονουκλίδιο με κατάλληλες ιδιότητες, ξένο προς τα άτομα της ένωσης, εισάγεται στο μόριο σε τέτοια θέση, ώστε να μην επιφέρεται αλλοίωση των βιολογικών ιδιοτήτων του μορίου.

Πολλά από τα διαγνωστικά ραδιοφάρμακα είναι σύμπλοκα ραδιενεργών μετάλλων. Στην περίπτωση αυτή ο χημικός υποκαταστάτης ο οποίος επιλέγεται να συναρμολογείται με το μέταλλο πρέπει να φέρει κατάλληλες χημικές ομάδες ώστε να εξασφαλίζεται η σταθερότητα του συμπλόκου και η επιθυμητή αλληλεπίδραση του συμπλόκου με το μελετούμενο βιολογικό υπόστρωμα.

Το τεχνητίο

Το τεχνητίο είναι το 43^ο στοιχείο του περιοδικού πίνακα. Ανήκει στην τέταρτη περίοδο και δεύτερη σειρά των στοιχείων μετάπτωσης. Μαζί με το μαγγάνιο και το ρήνιο απαρτίζουν την VIIβ υποομάδα. Η θέση του στον περιοδικό πίνακα είχε προβλεφθεί από τον Mendeleev, αλλά παρέμενε κενή μέχρι το 1937. Το γεγονός αυτό ήταν απόλυτα αναμενόμενο, αφού σύμφωνα με τον κανόνα του Mattauch, δύο στοιχεία με διαδοχικούς ατομικούς αριθμούς και ίδιους μαζικούς, δεν μπορεί να είναι και τα δύο σταθερά. Το τεχνητίο επομένως δεν είναι σταθερό, γιατί τα γειτονικά του ισοβαρή νουκλίδια, το μολυβδαινίο και το ρουθένιο, είναι σταθερά.

Το 1925 αναφέρεται λανθασμένα η ανακάλυψή του και δίνεται στο νέο στοιχείο το όνομα μασούριο.³ Το στοιχείο ανακαλύπτεται αποδεδειγμένα από τους Perrier και Segre το 1937.⁴ Βρέθηκε σε ένα δείγμα μολυβδαινίου που είχε βομβαρδιστεί με δευτερόνια σε κύκλοτρο στο Berkeley και το οποίο ο Lawrence έστειλε στους παραπάνω ερευνητές. Ορισμένες από τις ενέργειες των ακτινοβολιών που προσδιόρισαν τις απέδωσαν σε άγνωστα νουκλίδια του στοιχείου με ατομικό αριθμό 43. Οι ερευνητές αυτοί πρότειναν την ονομασία τεχνητίο (teehnetium Tc) για το καινούργιο αυτό στοιχείο από την ελληνική λέξη "τεχνητός", επειδή ήταν το πρώτο στοιχείο που παρασκευάστηκε τεχνητά.⁵

Ισότοπο	Χρόνος υποδιπλασιασμού	Τρόπος διάσπασης	Μέθοδος παρασκευής
⁹² Tc	4.4 min	β ⁺ , EC	⁹² Mo (d, n)
⁹³ Tc	2.75 h	β ⁺ , EC	⁹² Mo (d, n)
^{93m} Tc	43 min	IT, EC	⁹² Mo (d, n)
⁹⁴ Tc	293 min	β ⁺ , EC	⁹⁴ Mo (d, n)
^{94m} Tc	53 min	β ⁺ , EC	⁹⁴ Mo (p, n)
⁹⁵ Tc	20 h	EC	⁹⁵ Mo (p, n)
^{95m} Tc	65 d	β ⁺ , EC, IT	⁹⁵ Mo (p, n)
⁹⁶ Tc	4.35 d	EC	⁹³ Nb (α, n)
^{96m} Tc	52 min	β ⁺ , IT	⁹³ Nb (α, n)
⁹⁷ Tc	2.6x10 ⁶ y	EC	⁹⁷ Ru (β ⁻)
^{97m} Tc	91 d	IT	⁹⁶ Mo (d, n)
⁹⁸ Tc	1.5x10 ⁶ y	β ⁻	⁹⁸ Mo (p, n)
⁹⁹ Tc	2.12x10 ⁵ y	β ⁻	Σχάση, θυγ ^{99m} Tc
^{99m} Tc	6.03 h	IT	Θυγατ. ⁹⁹ Mo
¹⁰⁰ Tc	15.8 sec	β ⁻	¹⁰⁰ Mo (p, n)
¹⁰¹ Tc	14 min	β ⁻	¹⁰⁰ Mo (n, γ)
¹⁰² Tc	4.5 min	β ⁻	Σχάση
¹⁰³ Tc	5 sec	β ⁻	Σχάση
¹⁰⁴ Tc	18 min	β ⁻	Σχάση
¹⁰⁵ Tc	7.7 min	β ⁻	Σχάση
¹⁰⁶ Tc	37 sec	β ⁻	Σχάση
¹⁰⁷ Tc	29 sec	β ⁻	Σχάση

EC: σύλληψη ηλεκτρονίου, IT: εσωτερική μετάπτωση

Πίνακας 1. Νουκλίδια του τεχνητίου και τα κυριότερα χαρακτηριστικά τους

Τα πρώτα μετασταθερά ισομερή ραδιονουκλίδια ήταν τα ^{95m}Tc και ^{97m}Tc . Από τότε παρασκευάστηκε μεγάλος αριθμός ισοτόπων νουκλιδίων του τεχνητίου⁶ με διάφορες ημιπεριόδους ζωής, από 15 sec ως αρκετές χιλιάδες χρόνια (πίνακας 1). Τα ραδιονουκλίδια με την μεγαλύτερη ημιπερίοδο ζωής είναι τα ^{97}Tc (2.6×10^6 y), ^{98}Tc (4.2×10^6 y) και ^{99}Tc (2.1×10^5 y). Το τεχνητίο δεν ανευρίσκεται στη γη αφού η ηλικία της είναι πολύ μεγαλύτερη από την ημιπερίοδο ζωής των μακροβιοτέρων νουκλιδίων του τεχνητίου. Έχει όμως αποδειχθεί φασματοσκοπικά ότι τεχνητίο υπάρχει σε διάφορους αστέρες, N και S τύπου.^{7,8}

Τα σημαντικότερα νουκλίδια του τεχνητίου είναι το ^{99m}Tc λόγω της εκτεταμένης χρήσης του στην πυρηνική ιατρική και το ^{99}Tc το οποίο κατέστησε δυνατή την μελέτη της χημείας του τεχνητίου.

Το τεχνητίο ^{99m}Tc

Γενικά

Το μετασταθερό ^{99m}Tc (τεχνητίο ιχνηθέτης, tracer technetium) αποτελεί το σημαντικότερο ραδιονουκλίδιο του τεχνητίου, αφού έχει αποδειχθεί ένα από τα σπουδαιότερα ραδιονουκλίδια για την πυρηνική ιατρική. Αρχικά και για μια εικοσαετία μετά την ανακάλυψη του έμεινε ουσιαστικά αχρησιμοποίητο και μόνον αργότερα, όταν άρχισε να παρασκευάζεται και σε πυρηνικό αντιδραστήρα, άρχισε να βρίσκει πρακτική εφαρμογή.

Κατά την δεκαετία του 1960 άρχισε η χρησιμοποίηση ραδιοσκευασμάτων του τεχνητίου ιχνηθέτη ^{99m}Tc .⁹ Το 1964 γίνεται, για πρώτη φορά, σπινθηρογράφιση του εγκεφάλου με $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$.¹⁰ Ακολουθεί, στη συνέχεια, ταχύτατη ανάπτυξη σειράς ραδιοφαρμάκων του τεχνητίου. Το 1971 χαρακτηρίζεται από την σημαντική ανακάλυψη συμπλόκων του ^{99m}Tc με φωσφορικές ενώσεις, τα οποία δίνουν εξαιρετικά αποτελέσματα στη διάγνωση παθήσεων των οστών.¹¹⁻¹³ Από το 1972 ως το 1978 η μελέτη του συσχετισμού της δομής με τη βιολογική δράση συμπλόκων του ^{99m}Tc με πυριδοξάλη, αμινοξέα και παράγωγα της λιδοκαΐνης κατέληξαν σε πολύτιμα ραδιοφάρμακα του τεχνητίου για το ηπατοχολικό σύστημα.¹⁴⁻¹⁸ Η βασική έρευνα γύρω από το ραδιονουκλίδιο αυτό και τα ραδιοφάρμακα του προχωρεί με γοργό ρυθμό, με αποτέλεσμα η ραδιοφαρμακευτική χημεία του τεχνητίου να ξεχωρίζει ως ιδιαίτερος κλάδος της ραδιοφαρμακευτικής. Στον τομέα αυτό η δεκαετία του 1980 χαρακτηρίζεται από την ανακάλυψη νέων συμπλόκων του τεχνητίου, για την μελέτη του εγκεφάλου,¹⁹⁻²² του μυοκαρδίου²³⁻²⁶ και των νεφρών,^{27,28} τα οποία αποτελούν πολύτιμο βοήθημα στην εξέλιξη της πυρηνικής ιατρικής.

Σήμερα πλέον το τεχνητίο αποτελεί το νουκλίδιο επιλογής στην πυρηνική ιατρική και αυτό οφείλεται στις σχεδόν άριστες φυσικές του ιδιότητες, στην ευκολία διάθεσης του και στη δυνατότητα του να σχηματίζει ευχερώς πληθώρα συμπλόκων ενώσεων, κατάλληλων για in vivo ανίχνευση με τις σημερινές υπάρχουσες μετρητικές διατάξεις.

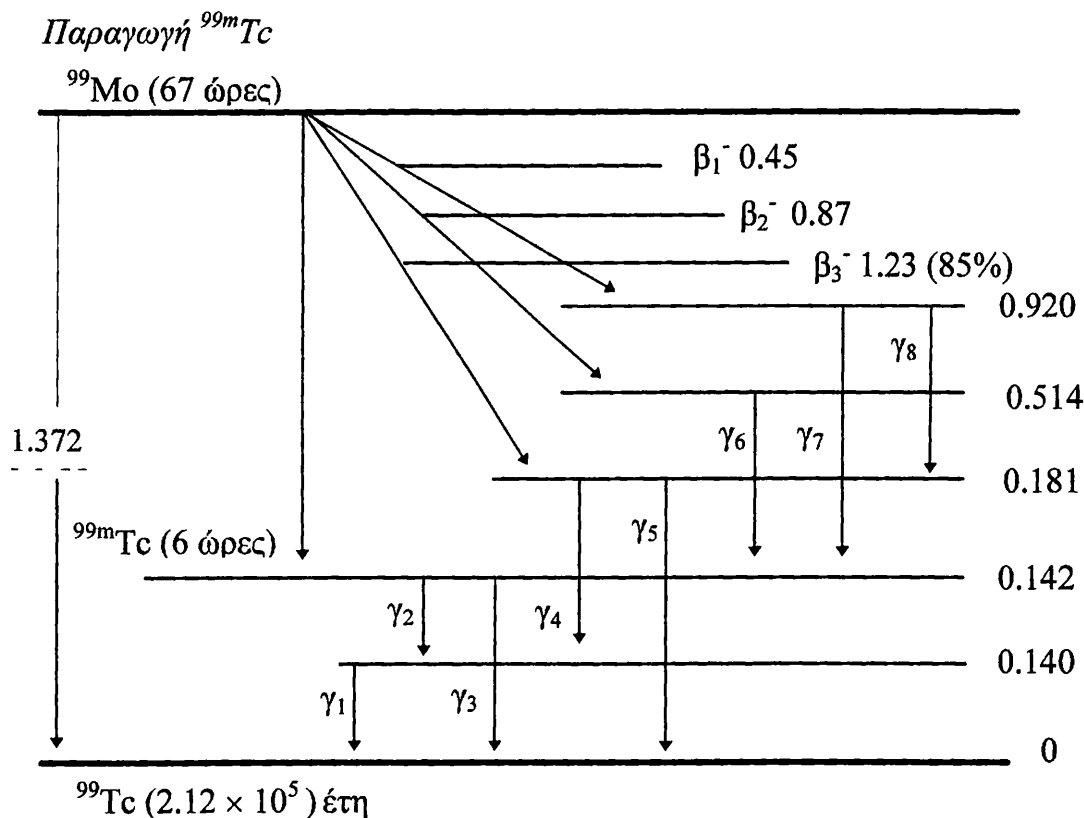
Ο χρόνος υποδιπλασιασμού του τεχνητίου ^{99m}Tc ($t_{1/2}=6.03$ ώρες) θεωρείται ικανοποιητικός τόσο για τις διάφορες χημικές συνθέσεις των ραδιοφαρμάκων που είναι σχετικά σύντομες, όσο και για εφαρμογή σε πλήθος ιατρικών διαγνώσεων.

Παράλληλα ο μικρός χρόνος υποδιπλασιασμού του τεχνητίου ^{99m}Tc , σε συνδυασμό με την έλλειψη β-ακτινοβολίας επιτρέπει την χορήγηση σημαντικής ποσότητας ραδιενέργειας χωρίς σημαντική επιβάρυνση του ασθενούς.²⁹ Σε αυτό συμβάλλει και η μετάπτωση του ^{99m}Tc στο ψευδοσταθερό νουκλίδιο ^{99}Tc .

Η ενέργεια της γ-ακτινοβολίας των 140 KeV, διαπερνά ευχερώς τους ιστούς του σώματος και εστιάζεται εύκολα από τις υπάρχουσες ανιχνευτικές διατάξεις.

Οι υψηλοί αριθμοί κρούσεων που προέρχονται από την χορηγούμενη ποσότητα ακτινοβολίας παρέχουν την δυνατότητα εκτελέσεως μετρήσεων με μεγάλη ακρίβεια.

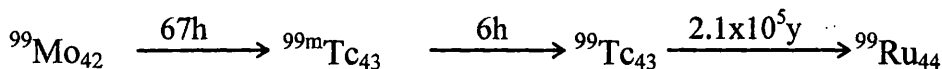
Στα πλεονεκτήματά αυτά του τεχνητίου ^{99m}Tc προστίθεται και το συγκριτικά μικρό κόστος παρασκευής του, καθώς και η ικανότητα διάθεσής του σε μεγάλες αποστάσεις από τον τόπο παραγωγής του, με τις γεννήτριες $^{99}\text{Mo}-^{99m}\text{Tc}$.^{30,31}



Σχήμα 1. Σχήμα διάσπασης του ^{99}Mo .

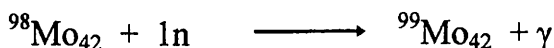
Το τεχνητίο ^{99m}Tc (ιχνηθέτης) παράγεται κατά τη διάσπαση του μητρικού ραδιονουκλιδίου ^{99}Mo (σχ. 1).³²⁻³⁵

Το ^{99}Mo ($t_{1/2}=67$ ώρες) διασπάται με εκπομπή β-ακτινοβολίας ($\beta_3=1,23$ MeV, 85%) προς το μετασταθερό ραδιονουκλίδιο ^{99m}Tc ($t_{1/2}=6.03$ ώρες). Το τελευταίο διασπάται με εκπομπή γ-ακτινοβολίας (140 KeV, ισομερής μετάπτωση) προς το ψευδοσταθερό ^{99}Tc . Αυτό στην συνέχεια υφίσταται μεταστοιχείωση προς το σταθερό ρουθήνιο (^{99}Ru) με εκπομπή β-ακτινοβολίας ($t_{1/2}=2,1 \times 10^5$ έτη). Συνοπτικά οι παραπάνω πυρηνικές αντιδράσεις έχουν ως εξής:



Το μητρικό ραδιονουκλίδιο ^{99}Mo παράγεται σε πυρηνικό αντιδραστήρα ως προϊόν της σχάσης του ^{235}U ή με ακτινοβόληση του ανενεργού νουκλιδίου ^{98}Mo με θερμικά νετρόνια και λαμβάνεται σε ποσότητες Ci. Από τα προϊόντα σχάσης απομονώνεται με ειδική χημική κατεργασία, είναι υψηλής ραδιενέργειας με συνηθέστερες προσμίξεις ^{131}I και ^{103}Ru και χρησιμοποιείται για την παρασκευή γεννητριών ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

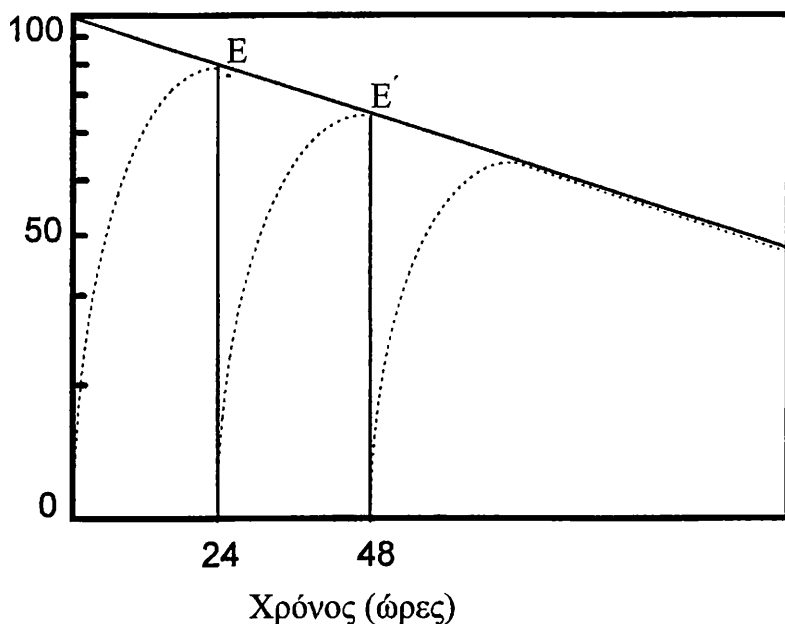
Η παραγωγή ^{99}Mo με βομβαρδισμό εμπλουτισμένου οξειδίου του μολυβδαινίου ($^{98}\text{MoO}_3$) με θερμικά νετρόνια γίνεται κατά την αντίδραση:³⁶



Το μολυβδαίνιο που λαμβάνεται με αυτή την μέθοδο είναι υψηλής ειδικής ραδιενέργειας, απαιτεί απλούστερες συσκευές κατεργασίας και δημιουργεί λιγότερα προβλήματα διαθέσεως καταλοίπων.

Η παραγωγή του ^{99}Mo στο κυκλοτρόνιο είναι πιο δαπανηρή και δύσκολη μέθοδος. Κατ' αυτήν χρησιμοποιείται στόχος ^{100}Mo ο οποίος βομβαρδίζεται με φορτισμένα σωματίδια.³⁷

Ραδιενέργεια %



Σχήμα 2. Καμπύλες διάσπασης του ^{99}Mo και γέννησης του $^{99\text{m}}\text{Tc}$ σε σχέση με τον χρόνο. Στα σημεία E και E' γίνεται ο αποχωρισμός του τεχνητίου-99m.

Ο διαχωρισμός του παραγόμενου $^{99\text{m}}\text{Tc}$ από το μητρικό του νουκλίδιο ^{99}Mo , βασίζεται στις διαφορές της σταθεράς διασπάσεως λ των δύο νουκλιδίων ($\lambda_{\text{Mo}} < \lambda_{\text{Tc}}$) σε συνδυασμό με τις διαφορετικές τους χημικές ιδιότητες.³⁸ Στο σχήμα 2 δίδεται η γραφική παράσταση της διάσπασης του ^{99}Mo και της γεννήσεως του $^{99\text{m}}\text{Tc}$, σαν συνάρτηση του χρόνου.³⁹

Αν χρόνος μηδέν ορισθεί ο χρόνος που η ραδιενέργεια του συστήματος οφείλεται μόνο στο ^{99}Mo , τότε φαίνεται ότι με την πάροδο του χρόνου η ραδιενέργεια του ^{99}Mo ελαττώνεται με ρυθμό ανάλογο προς την σταθερά διασπάσεως του

ραδιονουκλιδίου (λ_{Mo}), ενώ η ραδιενέργεια του $^{99\text{m}}\text{Tc}$ αυξάνει (διακεκομμένες γραμμές στο σχήμα 2) μέχρι να φθάσει σε μια μέγιστη τιμή, όπου το σύστημα βρίσκεται στην κατάσταση μεταβατικής ισορροπίας (transient equilibrium). Στο σημείο αυτό, Ε της καμπύλης, γίνεται ο πρώτος διαχωρισμός του $^{99\text{m}}\text{Tc}$ από το μητρικό του ^{99}Mo . Στο σύστημα αρχίζει πάλι η αύξηση της ποσότητας του $^{99\text{m}}\text{Tc}$, μέχρις ότου ξαναφθάσει σε ένα νέο σημείο μεταβατικής ισορροπίας (σημείο Ε') όπου γίνεται νέος διαχωρισμός. Η πορεία αυτή επαναλαμβάνεται και το σύστημα παράγει $^{99\text{m}}\text{Tc}$ μέχρι αποσβέσεως της ραδιενέργειας του ^{99}Mo .

Για το διαχωρισμό του θυγατρικού $^{99\text{m}}\text{Tc}$ από το μητρικό ^{99}Mo χρησιμοποιούνται οι ακόλουθοι μέθοδοι

- Εξάχνωση

Η μεγάλη πτητικότητα του Tc_2O_7 (σ.ζ. 310.6°C) σε σχέση με το MoO_3 επιτρέπει το διαχωρισμό του επτοξειδίου του τεχνητίου με εξάχνωση. Αυτό στη συνέχεια κατακρατείται από διάλυμα φυσιολογικού ορού, όπου υδρολύεται σε υπερτεχνητικά ανιόντα.⁴⁰

- Εκχύλιση

Το μίγμα κατεργάζεται με 5N NaOH και στη συνέχεια με εκχύλιση με μεθυλοαιθυλοκετόνη παραλαμβάνεται το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ως υπερτεχνητικό νάτριο.^{41,42}

- Χρωματογραφία στήλης

Η πιο απλή και εύχρηστη μέθοδος, γι' αυτό και η πιο διαδεδομένη.^{43,44} Σε αυτή τη μέθοδο στηρίχτηκε η ανάπτυξη των γεννητριών τεχνητίου $^{99\text{m}}\text{Tc}$, συστήματα τα οποία χρησιμοποιούνται για εύκολη παραγωγή στείρου διαλύματος υπερτεχνητικού νατρίου κατάλληλο για τις ιατρικές του εφαρμογές. Οι γεννήτριες τεχνητίου $^{99\text{m}}\text{Tc}$ κατέστησαν δυνατή την εύκολη διάθεση του ραδιονουκλιδίου σε μακρινές αποστάσεις από τον τόπο παραγωγής, γεγονός που συντέλεσε σημαντικά στην καθιέρωση του τεχνητίου ως το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο νουκλίδιο στην πυρηνική ιατρική.

Οι γεννήτριες είναι ανθεκτικά συστήματα, μικρών διαστάσεων και αποτελούνται από μικρή στήλη χρωματογραφίας, η οποία περιέχει οξείδιο του αργιλίου. Στην στήλη αυτή, συνήθως από γυαλί, είναι επιστοιβαδευμένο το μητρικό ραδιονουκλίδιο με την μορφή διαλύματος μολυβδαινικών ανιόντων, όπου διασπώμενο παράγει συνεχώς το θυγατρικό $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ αποχωρίζεται με έκλυση της στήλης με στείρο διάλυμα φυσιολογικού ορού, ενώ το ^{99}Mo κατακρατείται στην στήλη.

Οι γεννήτριες αυτού του τύπου περιέχουν συνήθως πάνω από 500 mCi ^{99}Mo και αποδίδουν διάλυμα $^{99\text{m}}\text{Tc}$ υψηλής ραδιοχημικής και ραδιοϊσοτοπικής καθαρότητας. Εκλούσεις της γεννήτριας γίνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα (περίπου 24 ώρες) και το διάλυμα συλλέγεται. Η ραδιενεργός συγκέντρωση τέτοιων διαλυμάτων είναι της τάξης μερικών δεκάδων mCi/ml.

Η ειδική ραδιενέργεια του $^{99\text{m}}\text{Tc}$ είναι 5.27×10^6 Ci/g - ως ειδική ραδιενέργεια ενός ραδιονουκλιδίου ορίζεται το πηλίκο της ραδιενέργειας προς τη μάζα του.² Γίνεται φανερό ότι οι συγκεντρώσεις στις οποίες αναφερόμαστε είναι πολύ χαμηλές - της τάξης των nM. Το γεγονός αυτό καθιστά αδύνατη την χρήση των κλασσικών αναλυτικών μεθόδων, όπως στοιχειακή ανάλυση, φασματοσκοπία NMR, IR, UV-vis, ESR, φασματογράφο μάζας και κρυσταλλογραφική ανάλυση με ακτίνες Χ.⁴⁵⁻⁴⁷

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 επισημάνσης - και δεν παρέχουν καμία πληροφορία για την δομή των συμπλόκων.^{9,48,49}

Οι γνώσεις για την δομή και την οξειδωτική κατάσταση του τεχνητίου στις ενώσεις του, ακόμα και των αγνώστου δομής ραδιοφαρμακευτικών σκευασμάτων που ήδη χρησιμοποιούνταν, προέκυψαν την τελευταία εικοσαετία με τη χρήση του ψευδοσταθερού ισotόπου ^{99}Tc (τεχνήτιο φορέας, carrier technetium).

Το τεχνήτιο ^{99}Tc

Γενικά

Το τεχνήτιο ^{99}Tc (τεχνήτιο φορέας, carrier technetium) αποτελεί ένα από τα πλέον μακρόβια νουκλίδια του τεχνητίου με χρόνο ημιζωής 2.1×10^5 χρόνια. Μεταπίπτει στο σταθερό στοιχείο ^{99}Ru με εκπομπή ασθενούς β-ακτινοβολίας ($E_{\max}=0.29 \text{ MeV}$), η οποία δεν συνοδεύεται από γ-ακτινοβολία. Λόγω της αλληλεπίδρασης των εκπεμπομένων ηλεκτρονίων με τους πυρήνες του μετάλλου, δημιουργείται συγχρόνως και ακτινοβολία-X πεδήσεως (Bremsstrahlung), η οποία όμως δεν είναι σημαντική όταν η ποσότητα του νουκλιδίου δεν είναι αρκετά μεγάλη.

Παραγωγή ^{99}Tc

Το τεχνήτιο ^{99}Tc παράγεται με δύο μεθόδους :

- α) Με ακτινοβόληση μολυβδαινίου-98 υψηλής καθαρότητας και
- β) Ως προϊόν σχάσης του ουρανίου-235 κατά τον βομβαρδισμό του με νετρόνια.

Η ακτινοβόληση του μολυβδαινίου-98 σε αντιδραστήρα παράγει μολυβδαίνιο-99 το οποίο διασπάται όπως έχει περιγραφεί στο προηγούμενο κεφάλαιο, σε ^{99m}Tc (τεχνήτιο ιχνηθέτης) που στη συνέχεια μεταπίπτει σε ^{99}Tc (τεχνήτιο φορέας).

Η δεύτερη μέθοδος, η οποία κυρίως χρησιμοποιείται σήμερα για την παρασκευή του ^{99}Tc , παρέχει την δυνατότητα παραγωγής σημαντικών ποσοτήτων (γραμμαρίων) του νουκλιδίου αυτού. Το μίγμα των προϊόντων σχάσης του ουρανίου-235 περιέχει σε σχετικά μεγάλο ποσοστό (>6%) τεχνήτιο ^{99}Tc , έτσι ώστε πυρηνικοί αντιδραστήρες ισχύος μπορούν να παράγουν μέχρι $2.5 \text{ g } ^{99}\text{Tc}$ την ημέρα.⁵⁰

Διάφοροι μέθοδοι ανάκτησης του νουκλιδίου από τα προϊόντα σχάσης, έχουν εφαρμοστεί από διάφορα πυρηνικά κέντρα που ασχολούνται με την παραγωγή του ραδιονουκλιδίου αυτού. Αρχικά τα ραδιενεργά κατάλοιπα που περιέχουν τα προϊόντα σχάσης καθώς και το τεχνήτιο, φυλάσσονται για μερικά χρόνια ώστε να ελαττωθεί σημαντικά το επίπεδο ραδιενέργειας, οπότε και γίνεται δυνατός ο αποχωρισμός των μακροβιοτέρων νουκλιδίων. Οι σημαντικότερες από τις μεθόδους διαχωρισμού του ^{99}Tc περιγράφονται συνοπτικά παρακάτω και είναι οι εξής: α) Η μέθοδος της απόσταξης και β) η μέθοδος της εκχύλισης.

Κατά την μέθοδο της απόσταξης το τεχνήτιο αποχωρίζεται σε πρώτο στάδιο από τα κατάλοιπα, σαν στερεό υπερτεχνητικό τετραφαινυλοαρσίνιο άλας παρουσία υπερχλωρικών, τα οποία λειτουργούν σαν φορέας. Το μικτό υπερτεχνητικό/υπερχλωρικό άλας διαλύεται σε πυκνό θειϊκό οξύ και το διάλυμα το οποίο προκύπτει υφίσταται ηλεκτρόλυση με ηλεκτρόδια από πλατίνα. Από την ηλεκτρόλυση λαμβάνεται στερεό διοξείδιο του τεχνητίου μαύρου χρώματος, από το οποίο, αφού

διαλυθεί σε υπερχλωρικό οξύ, αποχωρίζεται με απόσταξη το επτοξειδίο του τεχνητίου. Το καθαρό πλέον τεχνητίο απομονώνεται υπό την μορφή του στερεού επτασουλφιδίου του. Με αναγωγή του τελευταίου από υδρογόνο λαμβάνεται το μεταλλικό τεχνητίο. Μειονέκτημα της παραπάνω μεθόδου είναι το υψηλό της κόστος.⁵¹

Η δεύτερη μέθοδος ανάκτησης του τεχνητίου στηρίζεται στην εκλεκτική εκχύλιση των υπερτεχνητικών ιόντων με πυριδίνη. Κατά την μέθοδο αυτή αφού γίνει η απομάκρυνση των περισσοτέρων από τα υπόλοιπα μέταλλα με διαδοχικές καταβυθίσεις αλάτων ή των υδροξειδίων τους, τα υπερτεχνητικά ιόντα παραλαμβάνονται με εκχύλιση από πυριδίνη. Μετά την εξάτμιση του οργανικού διαλύτη, το τεχνητίο καθιζάνει υπό την μορφή του υπερτεχνητικού αμμωνίου από υδατικό διάλυμα κορεσμένο με ανθρακικό αμμώνιο. Η εφαρμογή της μεθόδου αυτής έχει μειώσει το κόστος παραγωγής του ^{99}Tc και έχει αυξήσει σήμερα σημαντικά την παραγωγή του.⁵²

Εργαστηριακή χρήση - Απαιτούμενες προφυλάξεις

Η εκπομπή αποκλειστικά β και η απουσία γ -ακτινοβολίας διευκολύνουν τον χειρισμό του τεχνητίου ^{99}Tc , δεδομένου ότι η προστασία από την ραδιενέργεια στην περίπτωση αυτή είναι σχετικά απλή. Η β -ακτινοβολία είναι δυνατόν να ανακόπτεται από το γυαλί των εργαστηριακών συσκευών που χρησιμοποιούνται ή από φύλλα συνθετικού γυαλιού (plexiglass). Έτσι δεν απαιτούνται παχύτοιχες θωρακίσεις από μολύβι όπως τούτο γίνεται κατά τους χειρισμούς ραδιονουκλιδίων με γ -ακτινοβολία. Επομένως οι χημικές εργασίες με ενώσεις του τεχνητίου ^{99}Tc σε ποσότητες mg, μπορούν να εκτελούνται με απλή προστασία μέσα σε κλωβούς χωρίς τον κίνδυνο ακτινοβόλησης.⁵³

Ωστόσο, ιδιαίτερες προφυλάξεις πρέπει να λαμβάνονται για την αποφυγή ραδιομολύνσεων από το ραδιονουκλίδιο. Συνήθως οι χημικές εργασίες με ^{99}Tc εκτελούνται σε χωριστές απομονωμένες εργαστηριακές εγκαταστάσεις, όπου πρέπει να τηρούνται αυστηρά οι διαδικασίες τόσο για την αποφυγή ραδιενεργού μόλυνσης όσο και για την απομόλυνση των χώρων. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά τον χειρισμό πτητικών ενώσεων, όπως το επτοξειδίο του τεχνητίου, και στερεών ενώσεων υπό μορφή σκόνης. Τα διάφορα ραδιενεργά κατάλοιπα απορρίπτονται σε ειδικές δεξαμενές, ενώ τα στερεά κατάλοιπα σε ειδικούς χώρους, όπου φυλάσσονται μέχρι την καταστροφή τους.

Μελέτη της χημείας του τεχνητίου με το νουκλίδιο ^{99}Tc .

Με την χρήση του τεχνητίου φορέα (^{99}Tc) έγινε δυνατή η ανάπτυξη της έρευνας πάνω στη χημεία του στοιχείου αυτού. Η σύνθεση συμπλόκων με το ^{99}Tc (τεχνητίο φορέας, carrier technetium) σε ημιπαρασκευαστική κλίμακα και η μελέτη της χημικής δομής με τις συνήθεις αναλυτικές μεθόδους, έδωσε σημαντικές πληροφορίες για τον τρόπο συναρμογής του μετάλλου με τους διάφορους χημικούς υποκαταστάτες. Δεδομένου ότι σχεδόν όλα τα ραδιοφάρμακα του τεχνητίου είναι σύμπλοκες ενώσεις, οι μελέτες αυτές συμβάλλουν ουσιαστικά στο σχεδιασμό νέων περισσότερων εξειδικευμένων ραδιοφαρμάκων.

Στον πίνακα 2 αναφέρονται οι κυριότερες διαφορές στις φυσικές ιδιότητες του τεχνητίου ιχνηθέτη ^{99m}Tc και του τεχνητίου φορέα ^{99}Tc , καθώς και οι συνήθεις συγκεντρώσεις τους στις αντιδράσεις που λαμβάνουν μέρος.

	Χρόνος υποδιπλασιασμού	Ακτινοβολία	Συγκέντρωση
^{99m}Tc ιχνηθέτης	6.03 ώρες	γ 140 keV	nM
^{99}Tc φορέας	2.1×10^5 έτη	β^- 290 keV	mM

Πίνακας 2. Φυσικά χαρακτηριστικά του ^{99m}Tc και του ^{99}Tc .

Το ^{99}Tc , λόγω της χαμηλής β^- ακτινοβολίας του, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε σχετικά μεγάλες ποσότητες (της τάξης των 100 mg). Συγκεκριμένα στην έρευνα για την ανάπτυξη νέων ραδιοφαρμάκων του ^{99m}Tc γίνεται η σύνθεση των συμπλόκων του τεχνητίου γίνεται πρώτα με τη χρήση του ^{99}Tc σε συγκεντρώσεις ώστε να είναι δυνατή η μελέτη της χημικής δομής με τις κλασσικές αναλυτικές τεχνικές. Μετά τον προσδιορισμό της χημικής δομής, τα σύμπλοκα που σχηματίζονται σε επίπεδο φορέα (^{99}Tc) αποτελούν τα πρότυπα σύμπλοκα. Ακολούθως γίνεται λεπτομερής συγκριτική μελέτη με χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC) των προτύπων συμπλόκων με τα σύμπλοκα που σχηματίζονται σε επίπεδο ιχνηθέτη (^{99m}Tc). Αν ο χρόνος κατακράτησης του προτύπου συμπλόκου συμπίπτει με τον αντίστοιχο των συμπλόκων που σχηματίστηκαν σε επίπεδο ιχνηθέτη τότε συμπεραίνεται ότι τα σύμπλοκα έχουν την ίδια χημική δομή. Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατή η ταυτοποίηση έμμεσα της χημικής δομής των συμπλόκων του ^{99m}Tc στα διάφορα ραδιοφάρμακα. Πολλές φορές η συγκριτική βιοκατανομή σε πειραματόζωα των συμπλόκων που σχηματίζονται σε επίπεδο φορέα και ιχνηθέτη υποβοηθεί στην εξαγωγή συμπερασμάτων στις μελέτες χημικής δομής ραδιοφαρμάκων του ^{99m}Tc .

Έχουν όμως αναφερθεί περιπτώσεις όπου σε επίπεδο φορέα και σε επίπεδο ιχνηθέτη σχηματίζονται σύμπλοκα διαφορετικής χημικής δομής με τον ίδιο χημικό υποκαταστάτη.⁴⁷ Στις περιπτώσεις αυτές τα χρωματογραφικά δεδομένα και η βιοκατανομή των συμπλόκων σε επίπεδο φορέα δεν συμφωνούν με τα αντίστοιχα σε επίπεδο ιχνηθέτη. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε ορισμένους ομάδες χημικών υποκαταστατών, όπως υδροξυκαρβοξυλικά οξέα, πολυαλκοόλες ή ορισμένα θειοπαράγωγα και οφείλεται στην μεγάλη διαφορά συγκεντρώσεων του ^{99m}Tc από την πολλαπλάσια συγκέντρωση του ^{99}Tc στις αντιδράσεις σχηματισμού των συμπλόκων.
46,47,54-61

Φυσικές και χημικές ιδιότητες του τεχνητίου

Το μεταλλικό τεχνητίο παρασκευάζεται με αναγωγή του NH_4TcO_4 με υδρογόνο στους 700-900°C,^{62,63} με ηλεκτρόλυση των υπερτεχνητικών ιόντων με θειϊκό⁶⁴ ή οξαλικό οξύ⁶⁵ ή με διάσπαση του $(\text{NH}_4)_2(\text{TcCl}_6)$ σε αδρανή ατμόσφαιρα και υψηλή θερμοκρασία.⁶⁴

Το τεχνητίο έχει αργυρόχροο χρώμα, είναι σκληρό μέταλλο με σχετικά υψηλό σημείο τήξεως (2250°C), και προσβάλλεται επιφανειακά από το οξυγόνο του αέρα.⁶⁶ Κρυσταλλώνει όπως και το ρήνιο σε εξαγωνική ομάδα συμμετρίας χώρου

$P6/mmc^{67,68}$ σε αντίθεση με το μαγγάνιο το οποίο σχηματίζει κυβική κυψελίδα. Στον πίνακα 3 δίδονται συγκριτικά ορισμένες φυσικές ιδιότητες του μαγγανίου, του τεχνητίου και του ρηνίου.⁵¹

Το τεχνήτιο, όπως κάθε στοιχείο της VIIB υποομάδας, έχει επτά ηλεκτρόνια στις εξωτερικές του στοιβάδες. Η ηλεκτρονιακή δομή του ουδέτερου ατόμου σε κατάσταση ηρεμίας είναι αντίστοιχη του ευγενούς αερίου κρυπτού, συν έξι ηλεκτρόνια στην 4d ενεργειακή στοιβάδα και ένα στην 5s $[(Kr)4d^6 5s^1]$. Τα στοιχεία της υποομάδας αυτής Mn, Tc και Re εύκολα χάνουν αυτά τα ηλεκτρόνια και σχηματίζουν ενώσεις στην οξειδωτική βαθμίδα (VII) σαν υπερμαγγανικά, υπερτεχνητικά και υπερρηνικά κατά αντιστοιχία με τα υπερχλωρικά, υπερβρωμικά και υπερϊωδικά ιόντα της VIIA υποομάδας.

Ιδιότητες	Μαγγάνιο	Τεχνήτιο	Ρήνιο
Πυκνότητα (g/cm^3)	7.47	11.48	21.04
Σημείο ζέσης ($^{\circ}C$)	1247	2250	3180
Διαστάσεις κυψελίδας	a=8.894	a=2.741 c=4.398	a=2.760 c=4.458
Ατομική ακτίνα (Å)	1.261	1.358	1.373
Μαγνητική επιδεκτικότητα	5.27×10^{-4}	2.7×10^{-4}	0.69×10^{-3}
Ενέργεια ιονισμού	7.43	7.28	7.87
Κρίσιμη θερμοκρασία υπεραγωγιμότητας	0.15	7.73	2.4

Πίνακας 3. Φυσικές ιδιότητες του μαγγανίου, του τεχνητίου και του ρηνίου.

Οι χημικές ιδιότητες του τεχνητίου μοιάζουν με αυτές του ρηνίου. Η χημική αυτή συμπεριφορά είναι γενική για τα στοιχεία μεταπτώσεως της δεύτερης και της τρίτης σειράς, τα οποία ανήκουν στην ίδια υποομάδα και οφείλεται στην λανθανιδική συστολή. Λόγω της συστολής αυτής, η αναμενόμενη αύξηση της ατομικής ακτίνας μεταξύ του δεύτερου και του τρίτου στοιχείου μετάπτωσης της ίδιας ομάδας δεν πραγματοποιείται παρά μόνο ελάχιστα. Έτσι οι ατομικές ακτίνες του τεχνητίου και του ρηνίου είναι ισοδύναμες και επομένως έχουν σε μεγάλο βαθμό παρόμοιες ιδιότητες.

Αντίθετα οι ατομικές ακτίνες του τεχνητίου και του μαγγανίου διαφέρουν σημαντικά με αποτέλεσμα να έχουν διαφορετικές χημικές ιδιότητες. Τα υπερτεχνητικά ανιόντα π.χ. ανάγονται ευκολότερα συγκριτικά με τα υπερμαγγανικά, ενώ η οξειδωτική βαθμίδα (II) του μαγγανίου είναι σταθερότερη από την αντίστοιχη του τεχνητίου. Το ιόν Mn^{2+} είναι πολύ σταθερό σε αντίθεση με το Tc^{2+} , το οποίο είναι ασταθές. Το Tc^{2+} σταθεροποιείται μόνο με ισχυρή σύμπλεξη παρουσία κατάλληλου περιφερειακού υποκαταστάτη.

Στις ενώσεις του το τεχνήτιο βρίσκεται στις οξειδωτικές βαθμίδες από (-I) d^6 , π.χ. $[Tc(CO)_5]$,⁶⁹ έως (VII) d^0 , π.χ. TcO_4 και $[TcH_9]^{2-}$.⁷⁰ Στις βαθμίδες αυτές το μέταλλο παρουσιάζει διάφορους βαθμούς συναρμογής, από 4 έως 9. Οι ιδιαίτερα σταθερές οξειδωτικές βαθμίδες είναι η (VII) και η (IV). Γενικά ενώσεις όπου το τεχνήτιο βρίσκεται σε χαμηλές οξειδωτικές βαθμίδες (μικρότερες του IV) εύκολα

οξειδώνονται. Μερικά δυναμικά οξειδοαναγωγής του Mn, Tc και του Re δίνονται συγκριτικά στον πίνακα 4.⁷¹

	Δυναμικό οξειδοαναγωγής E (Volt)		
Me:	Μαγγάνιο	Τεχνητίο	Ρήνιο
MeO ₄ ⁻ /MeO ₂	+1.695	+0.738	+0.510
MeO ₄ ⁻ /Me	+1.781	+0.477	+0.367
MeO ₂ /Me	+0.115	+0.281	+0.260

Πίνακας 4. Δυναμικά οξειδοαναγωγής των στοιχείων της VIIB υποομάδας σε όξινα υδατικά διαλύματα.

Στις απλές ενώσεις όπως αλογονίδια, οξείδια ή σουλφίδια το τεχνητίο βρίσκεται συνήθως στις οξειδωτικές βαθμίδες (VII) ή (IV) οι οποίες είναι και οι σταθερότερες. Σε όλες τις υπόλοιπες βαθμίδες απαιτείται ισχυρή σύμπλεξη με κατάλληλους περιφερειακούς υποκαταστάτες για την σταθεροποίηση του μετάλλου.

Στον πίνακα 5 συνοψίζονται οι δυνατές οξειδωτικές καταστάσεις του τεχνητίου και οι αντίστοιχοι πυρήνες των συμπλόκων με διάφορους περιφερειακούς υποκαταστάτες που έχουν ως τώρα μελετηθεί.⁶⁰

Οξειδωτική βαθμίδα	Πυρήνας των συμπλόκων
(VII)	TcO ₄ ⁻
(VI)	TeN ³⁺
(V)	TcO ³⁺ , tr-TcO ₂ ⁺ , Tc ₂ O ₃ ⁴⁺ , TcN ²⁺
(IV)	Tc ⁴⁺ , TcO(OH) ⁺ , Tc(OH) ₂ ²⁺
(III)	Tc ³⁺
(II)	Tc ²⁺
(I)	Tc ⁺
(0)	Te, Tc ₂
(-I)	Tc ⁻

Πίνακας 5. Οξειδωτικές βαθμίδες του τεχνητίου και αντίστοιχοι πυρήνες των συμπλόκων του.

Όπως φαίνεται από τον πίνακα το τεχνητίο στις υψηλότερες βαθμίδες οξείδωσης (VII), (VI), (V) κατέχει τον πυρήνα του συμπλόκου πάντοτε συνδεδεμένο με άτομα που είναι δότες ηλεκτρονίων, όπως άτομα οξυγόνου, αζώτου ή θείου, ενώ και οι περιφερειακοί υποκαταστάτες που σχηματίζουν σύμπλοκα με αυτούς τους πυρήνες είναι επίσης καλοί δότες ηλεκτρονίων. Τα άτομα αυτά βοηθούν στην εξουδετέρωση της έλλειψης ηλεκτρονιακής πυκνότητας την οποία υφίσταται το μέταλλο. Αντίθετα στις χαμηλότερες οξειδωτικές βαθμίδες όπου η ηλεκτρονιακή πυκνότητα στο μέταλλο είναι αυξημένη, είναι απαραίτητοι περιφερειακοί υποκαταστάτες που μπορούν να συμπεριφερθούν και σαν δέκτες ηλεκτρονιακού φορτίου μέσω του φαινομένου της π-

επαναφοράς. Τέτοιοι υποκαταστάτες είναι οι φωσφίνες, τα ισονιτρίλια, τα καρβονύλια κ.α..⁶⁰

Σαν περιφερειακοί υποκαταστάτες του τεχνητίου έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο ανόργανα μονοδραστικά μόρια ή ιόντα όσο και πολυδραστικές οργανικές ενώσεις οι οποίες διαθέτουν άτομα δότες σε κατάλληλη διάταξη όπως αλκοόλες, θειόλες, αμίνες, καρβοξυλικά οξέα, φωσφίνες κ.α..⁶⁰

Παρακάτω περιγράφεται η χημεία των συμπλόκων του τεχνητίου στις διάφορες οξειδωτικές του βαθμίδες με βάση τα μέχρι τώρα πειραματικά δεδομένα. Αναλυτικότερα εξετάζονται τα σύμπλοκα της οξειδωτικής βαθμίδας (V) επειδή τα προϊόντα της παρούσας διατριβής ανήκουν στην κατηγορία αυτή.

Ενώσεις του τεχνητίου στις οξειδωτικές βαθμίδες VII και VI

Στην οξειδωτική βαθμίδα (VII) το τεχνήτιο βρίσκεται κατά κύριο λόγο υπό την μορφή των υπερτεχνητικών ανιόντων (TcO_4^-). Η ένωση αυτή αποτέλεσε και το πρώτο ραδιοφάρμακο του τεχνητίου.⁹ Με τη μορφή αυτή βρήκε εφαρμογή στην απεικόνιση του θυρεοειδούς,⁷² λόγω της ομοιότητας του στο μέγεθος με το μόριο του ιωδίου, αλλά και στην αρνητική απεικόνιση του εγκεφάλου¹⁰. Πιο συγκεκριμένα, το υδρόφιλο υπερτεχνητικό ιον δε μπορεί να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό αλλά παραμένει σε κυκλοφορία. Έτσι συγκεντρώνεται στην “λειτουργική” περιφέρεια του εγκεφάλου και απεικονίζει τα όρια του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Σε περίπτωση που ο εγκέφαλος έχει υποστεί βλάβες, καθίσταται δυνατή η διέλευση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού στα σημεία διακοπής της συνοχής των κυττάρων και η οπτικοποίηση της βλάβης.⁹

Τα υπερτεχνητικά άλατα είναι πολύ σταθερές ενώσεις όταν βρίσκονται σε στερεή κατάσταση. Τα υδατικά διαλύματα υπερτεχνητικών εμφανίζουν όμως οξειδωτικές ιδιότητες, ώστε με την επίδραση ακόμη και ήπιων αναγωγικών αντιδραστηρίων και παρουσία περιφερειακών υποκαταστατών δίνουν σύμπλοκα του τεχνητίου σε χαμηλότερες οξειδωτικές βαθμίδες. Για τον λόγο αυτό μικρός αριθμός συμπλόκων του τεχνητίου στην βαθμίδα οξείδωσης (VII) έχει αναφερθεί. Στις λίγες αυτές περιπτώσεις το τεχνήτιο συνδέεται ισχυρά με περισσότερα από ένα άτομα δότες ηλεκτρονίων, όπως οξυγόνο και άζωτο.

Τα σύμπλοκα του τεχνητίου(VII) με γενικό τύπο $[\text{TcO}_3\text{Cl}(\text{L})]$ όπου $\text{L} = 2,2'$ -διπυριδίνη ή 1,10-φαινανθρολίνη προκύπτουν σαν ενδιάμεσα προϊόντα της αντίδρασης των υπερτεχνητικών ανιόντων με το υδροχλωρικό οξύ και σταθεροποιούνται με την συναρμογή περιφερειακού υποκαταστάτη L , ο οποίος όμως δεν διαθέτει αναγωγικές ιδιότητες.⁷³ Απουσία του υποκαταστάτη L η αντίδραση προχωρεί στον σχηματισμό των αλογονοτεχνητικών συμπλόκων του τεχνητίου (V) και (IV). Επίσης έχει αναφερθεί η σύνθεση συμπλόκων του τεχνητίου (VII) με γενικό τύπο $[\text{TcN}(\text{O}_2)_2\text{X}]$, όπου το τεχνήτιο σταθεροποιείται με την συναρμογή νιτρίδο- και υπερόξο- ομάδων.⁷⁴

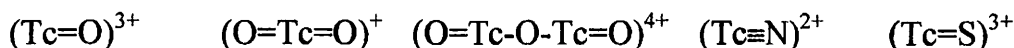
Ελάχιστος είναι επίσης ο αριθμός συμπλόκων του τεχνητίου (VI) που έχει αναφερθεί μέχρι σήμερα. Η οξειδωτική βαθμίδα (VI) είναι γενικά ασταθής και εύκολα μεταπίπτει στις οξειδωτικές βαθμίδες (VII) ή (V). Τα νιτρίδο σύμπλοκα του γενικού τύπου $[\text{Tc}^{\text{VI}}\text{NX}_4] - (\text{X} = \text{Cl}, \text{Br})$, σχηματίζονται από την αντίδραση των υπερτεχνητικών

με νατραζίδιο, παρουσία του αλογονοξέος HX.⁷⁵ Τα σύμπλοκα αυτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν πρόδρομα για την σύνθεση σταθερών νιτρίδο συμπλόκων του τεχνητίου. Η επίδραση ενός περιφερειακού υποκαταστάτη προκαλεί συνήθως, παράλληλα με την αντικατάσταση των αλογόνων και αναγωγή του μεταλλικού κέντρου κατά ένα ηλεκτρόνιο, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό συμπλόκων του τεχνητίου (V) που περιέχουν τον πυρήνα $Tc^V N^{2+}$.⁷⁶ Κανένα όμως από τα σύμπλοκα αυτής της οξειδωτικής βαθμίδας δεν παρουσιάζει μέχρι σήμερα ιδιαίτερο ενδιαφέρον για ιατρική χρήση.

Τα υπερτεχνητικά ιόντα ωστόσο έχουν ιδιαίτερη σπουδαιότητα καθώς αποτελούν την πρώτη ύλη για την σύνθεση των περισσοτέρων ενώσεων του τεχνητίου. Ανάλογα με το αναγωγικό αντιδραστήριο που χρησιμοποιείται και τους περιφερειακούς υποκαταστάτες σχηματίζονται σύμπλοκα του τεχνητίου σε διαφορετικές οξειδωτικές βαθμίδες.⁷⁷

Ενώσεις του τεχνητίου στην οξειδωτική βαθμίδα V

Η αναγωγή των υπερτεχνητικών ιόντων με την προσθήκη δύο ηλεκτρονίων οδηγεί στο τεχνητίο V το οποίο μπορεί να σταθεροποιηθεί με την παρουσία κατάλληλων περιφερειακών υποκαταστατών.⁷⁷ Σε αυτή την οξειδωτική βαθμίδα το τεχνητίο έχει μεγάλη έλλειψη ηλεκτρονίων, για αυτό και στα σύμπλοκα δε βρίσκεται σαν ελεύθερο μέταλλο αλλά με την μορφή μονοοξο-, διοξο-, νιτρίδο- ή θειο-τεχνητίο.⁶⁰ Οι πυρήνες των συμπλόκων του τεχνητίου που έχουν περιγραφεί στην κατάσταση οξείδωσης V είναι οι εξής:



Για την σταθεροποίηση του παραπέρα ελλείματος ηλεκτρονίων των πυρήνων αυτών απαιτούνται περιφερειακοί υποκαταστάτες που συμπεριφέρονται ως ηλεκτρονιοδότες. Για το σκοπό αυτό έχουν χρησιμοποιηθεί περιφερειακοί υποκαταστάτες με άτομα δότες S, N, O, P, As.^{46,56,60,78}

Τα περισσότερα σύμπλοκα του τεχνητίου (V) που έχουν παρασκευαστεί περιέχουν τουλάχιστο ένα άτομο οξυγόνου στον πυρήνα τους, γεγονός το οποίο δικαιολογείται από την σχεδόν αποκλειστική χρήση των υπερτεχνητικών ανιόντων ως πρώτη ύλη για την σύνθεση τους. Τα σύμπλοκα αυτά μπορούν να χωριστούν σε τρεις βασικές κατηγορίες ανάλογα το είδος του πυρήνα που έχουν :

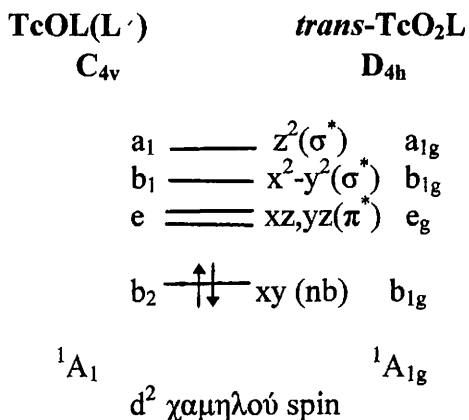
α. μονοόξο- β. διοξο- και γ. διπυρηνικά σύμπλοκα με γέφυρα οξυγόνου.

Η κρυσταλλογραφική μελέτη οξοσυμπλόκων έδειξε ότι όλα περιέχουν ισχυρούς δεσμούς Tc-O με μήκος το οποίο κυμαίνεται από 1.61 έως 1.75 Å.⁷⁸

Με βάση το μήκος αυτό οι δεσμοί αυτοί θεωρούνται ότι έχουν χαρακτήρα διπλού ή τριπλού δεσμού. Τα p ηλεκτρόνια του οξυγόνου αλληλεπιδρούν με τα π συμμετρίας d_{xz} και d_{yz} τροχιακά του μετάλλου.

Από αυτή την π-αλληλεπίδραση σε συνδυασμό με την σ-αλληλεπίδραση των περιφερειακών υποκαταστατών, προκύπτει το ενεργειακό διάγραμμα των d-τροχιακών του μετάλλου που φαίνεται στο σχήμα 4 το οποίο είναι κοινό για όλα τα σύμπλοκα του τύπου α και β.⁷⁷ Η ισχυρή πολλαπλή σ+π σύνδεση της ομάδας Tc=O δημιουργεί

μία κλειστή κυψέλη μέσα στην οποία βρίσκονται τοποθετημένα στο ουσιαστικά μη δεσμικό d_{xy} τροχιακό, τα δύο συζευγμένα d ηλεκτρόνια του μετάλλου.



Σχήμα 3. Ενεργειακό διάγραμμα των d-τροχιακών του μετάλλου για τα μονοοξο- και διοξο- σύμπλοκα.

Το γεγονός αυτό προσδίδει στα σύμπλοκα αυτά κινητική σταθερότητα σε αντιδράσεις αντικατάστασης.⁷⁷ Γίνεται επίσης φανερό ότι το τεχνητίο στην κατάσταση οξειδωσης +5 εμφανίζει χαμηλού spin d^2 ηλεκτρονική δομή. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τα σύμπλοκα του να είναι διαμαγνητικά ή ελαφρά παραμαγνητικά. Οι όποιες μαγνητικές ιδιότητες προέρχονται από την παραμόρφωση των τροχιακών που προκαλείται από την πολωμένη ομάδα Tc-X, όπου X= O, N ή S.^{23,34,52}

Το μέταλλο είναι λοιπόν κυρίως αυτό που καθορίζει τις μαγνητικές ιδιότητες και την πολικότητα του συμπλόκου. Το είδος και η δοτική ικανότητα των χημικών υποκαταστατών είναι καθοριστική για τον αριθμό συναρμογής, τη δομή και την σταθερότητα των συμπλόκων που προκύπτουν, ενώ η γεωμετρία του συμπλόκου εξαρτάται τόσο από το μέταλλο όσο και από τους υποκαταστάτες.⁶⁰

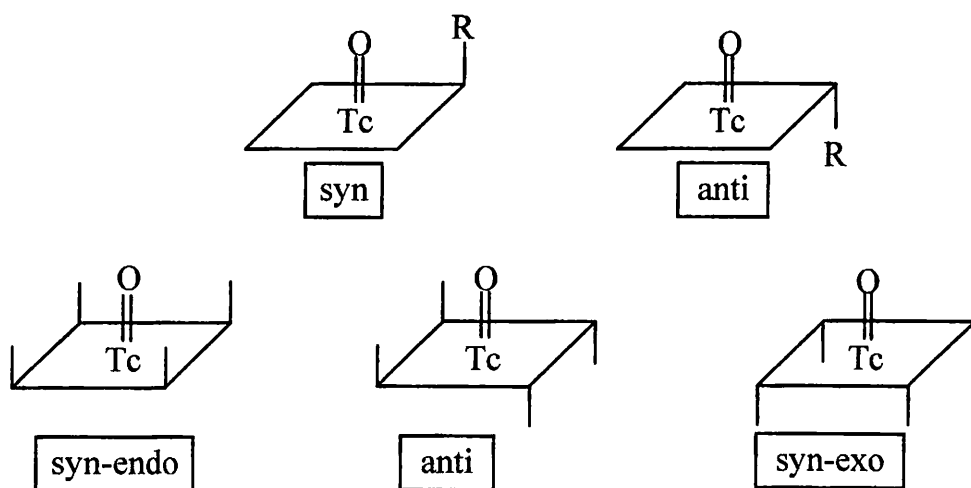
Παρά το γεγονός ότι μεγάλη ποικιλία περιφερειακών υποκαταστατών μπορούν να συμπλεχθούν με το τεχνητίο στην κατάσταση οξειδωσης (V), ορισμένοι μόνο μπορούν να δίνουν κινητικά σταθερά σύμπλοκα. Τα όξοτεχνητικά σύμπλοκα των αλογόνων (Cl, Br) είναι ιδιαίτερα ευκίνητα και δίνουν γρήγορα αντιδράσεις αντικατάστασης με τους περισσότερους χημικούς υποκαταστάτες.^{53,77,79-81} Επιπλέον, υποκαταστάτες με άτομα δότες οξυγόνου, όπως η αιθυλενογλυκόλη, αλλά και διάφορα πολυυδροξυοξέα, όπως το κιτρικό, το γλυκονικό κ.ά., αντικαθίστανται εύκολα από υποκαταστάτες με άτομα δότες θείου.^{82,83} Το σύμπλοκο του γλυκονικού οξέος με το τεχνητίο (V) αντιδρά ακόμη και με υποκαταστάτες με άτομα δότες αζώτου, όπως π.χ. η πυριδίνη. Με βάση τα παραπάνω η σειρά κινητικής σταθερότητας των οξο- συμπλόκων του τεχνητίου (V) ανάλογα τα άτομα δότες που διαθέτουν οι περιφερειακοί υποκαταστάτες είναι η ακόλουθη : $X < O < N < S$. Το άτομο του θείου είναι καλός σ και π δότης και επομένως το ιδανικότερο για την σταθεροποίηση του πυρήνα οξοτεχνητίου.⁸⁴

Με εφαρμογή της ιδιότητας ορισμένων συμπλόκων να αντικαθιστούν εύκολα τους υποκαταστάτες τους, αναπτύχθηκε μεθοδός για την σύνθεση συμπλόκων του τεχνητίου. Σε αυτήν την περίπτωση ένα κινητικό σύμπλοκο αποτελεί το πρόδρομο σύμπλοκο. Επίδραση νέου υποκαταστάτη στο πρόδρομο σύμπλοκο δίνει το επιθυμητό

σύμπλοκο. Πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι οι ήπιες συνθήκες και η απουσία αναγωγικού, αφού το τεχνητίο βρίσκεται ήδη στην επιθυμητή οξειδωτική βαθμίδα.⁶⁰

Η χρησιμοποίηση χημικών υποκαταστατών με κατάλληλη στεreoχημεία βρέθηκε να παίζει σημαντικό ρόλο στην σταθερότητα των συμπλόκων. Χημικοί υποκαταστάτες οι οποίοι περιέχουν τέσσερα συνολικά άτομα δότες θείου ή θείου και αζώτου μαζί, που μπορούν να συναρμοστούν στις *cis* ως προς την όξο ομάδα θέσεις, σχηματίζουν σταθερά σύμπλοκα κινητικά και θερμοδυναμικά. Τα σύμπλοκα αυτά είναι συνήθως πενταϋποκατεστημένα με δομή τετραγωνικής πυραμίδας. Παρ'όλα αυτά σταθερά πενταϋποκατεστημένα ή εξαϋποκατεστημένα σύμπλοκα με χηλικούς υποκαταστάτες αζώτου ή αζώτου και οξυγόνου έχουν επίσης παρασκευαστεί.⁶⁰

Ορισμένοι χημικοί περιφερειακοί υποκαταστάτες εκτός από τα άτομα δότες τα οποία συναρμόζονται με το τεχνητίο διαθέτουν και άλλες πλευρικές ομάδες οι οποίες δεν λαμβάνουν μέρος στη συναρμογή. Το γεγονός αυτό δίνει την δυνατότητα σχηματισμού περισσότερων του ενός στερεοϊσομερών συμπλόκων που διαφέρουν στην θέση της πλευρικής ομάδας (*syn* ή *anti*) ως προς την όξο ομάδα του πυρήνα TcO^{3+} . Τα στερεοϊσομερή αυτά έχουν διαφορετικές φυσικοχημικές, φασματοσκοπικές και βιολογικές ιδιότητες.⁸⁵⁻⁸⁹ Στο σχήμα 4 δίνονται τα πιθανά ισομερή που μπορούν να σχηματιστούν με τον πυρήνα $Tc=O^{3+}$ όταν ο χημικός υποκαταστάτης φέρει μία ή περισσότερες πλευρικές αλυσίδες.

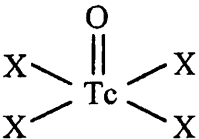


Σχήμα 4. Δυνατά στερεοϊσομερή των συμπλόκων του τεχνητίου (V)

Υποκαταστάτες που είναι καλοί σ και π δότες εξουδετερώνουν ικανοποιητικά την έλλειψη ηλεκτρικού φορτίου στο μεταλλικό κέντρο. Τέτοιοι είναι ανιονικοί υποκαταστάτες που διαθέτουν αποκλειστικά άτομα δότες θείου, ενώ ανάλογη συμπεριφορά εμφανίζουν και υποκαταστάτες με άτομα δότες οξυγόνου και θείου ή μόνο άτομα οξυγόνου (π.χ. αιθυλενογλυκόλη).^{53,90,91} Σε πολλές περιπτώσεις το συνολικό φορτίο του συμπλόκου μπορεί να είναι ενδεικτικό της δομής του. Συνήθως ουδέτερα ή ανιονικά σύμπλοκα που σχηματίζονται από την συναρμογή χηλικών υποκαταστατών με άτομα δότες S, N ή O είναι πενταϋποκατεστημένα.⁶⁰ Την ίδια γεωμετρία έχουν και τα ανιονικά τετρααλογονοοξοτεχνητικά σύμπλοκα του τύπου

$[\text{TcOX}_4]^-$.⁹² Στον πίνακα 6 δίνονται οι περιφερειακοί υποκαταστάτες που σχηματίζουν πενταϋποκατεστημένα σύμπλοκα με πυρήνα TcO^{3+} .

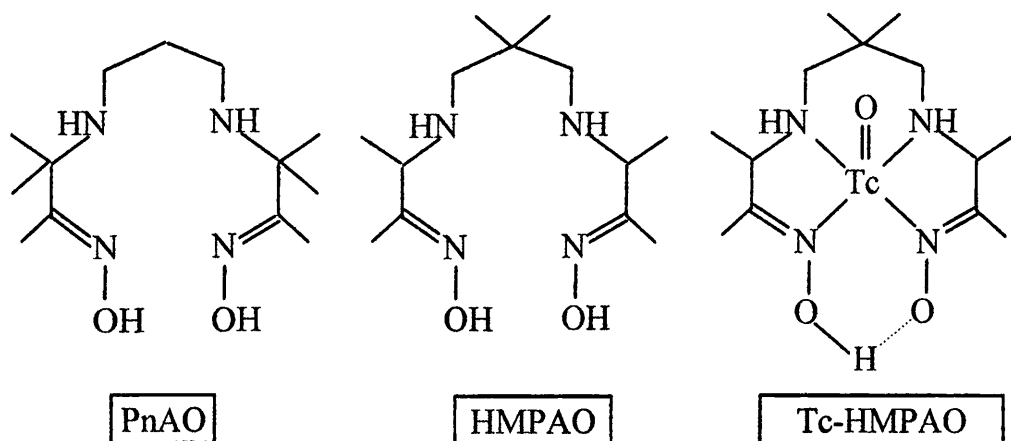
Στα σύμπλοκα με πυρήνα TcO^{3+} ο χημικός υποκαταστάτης συναρμόζεται γύρω από τον πυρήνα του τεχνητίου, έτσι ώστε το σύμπλοκο να λαμβάνει την δομή τετραγωνικής πυραμίδας. Η οξοομάδα καταλαμβάνει την κορυφή της πυραμίδας ενώ τα τέσσερα άτομα-δότες σχηματίζουν την ισημερινή τετραγωνική βάση ενώ το τεχνητίο βρίσκεται λίγο πάνω από το επίπεδο της βάσης.^{46,47,90} Εξαιρέση αποτελούν τα μικτά πενταϋποκατεστημένα σύμπλοκα του τεχνητίου (V) που εμφανίζουν κατά προτίμηση δομή τριγωνικής διπυραμίδας.^{88, 89}

$(\text{Tc}^{3+}=\text{O})$	Άτομα δότες	Υποκαταστάτες
	Cl, Br	Αλογόνα
	S	Θειόλες
	SN	Αμινοθειόλες
	OO	Διόλες-Γλυκόλες
	SS	Διθειόλες
	SSS	Τριδραστικές διθειόλες
	SOS	
	SNS	
	ONO	Τριδραστικές βάσεις του Schiff
	ONS	
	SNNS	Διαμινοδιθειόλες
	SNNS-R	Μερκαπτοακεταμίδια
	SNNN	Παράγωγα του MAG-3
	NNNN	Παράγωγα του PnAO

Πίνακας 6. Άτομα δότες και αντίστοιχοι περιφερειακοί υποκαταστάτες που σχηματίζουν πενταϋποκατεστημένα σύμπλοκα.

Η κατηγορία των πενταϋποκατεστημένων συμπλόκων παρουσιάζει μεγάλο χημικό και φαρμακευτικό ενδιαφέρον. Ορισμένες από τις σπουδαιότερες ομάδες χημικών υποκαταστατών αναπτύσσονται παρακάτω.

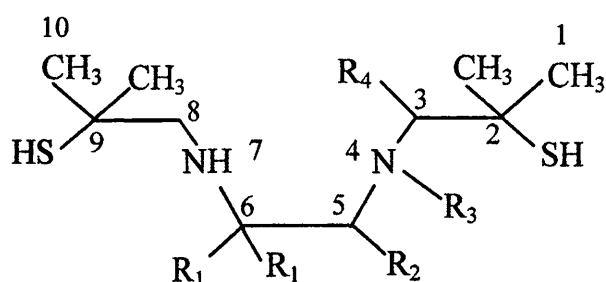
Οι προπυλενοαμινοοξίμες (PnAO) είναι ενώσεις άκυκλες με τέσσερα άτομα αζώτου που μπορούν να δράσουν ως άτομα δότες. Κατά τη σύμπλεξη με το τεχνητίο και την ταυτόχρονη αποβολή ενός πρωτονίου, σχηματίζεται κλειστός δακτύλιος με τη δημιουργία δεσμού υδρογόνου ανάμεσα στις ομάδες $=\text{N}-\text{O}-\text{H}\dots\text{O}-\text{N}=\text{}$.⁹⁸ Οι τέσσερις εξαμελείς δακτύλιοι που σχηματίζονται προσδίδουν σταθερότητα στο σύμπλοκο του τεχνητίου. Το σύμπλοκο Tc-PnAO είναι ουδέτερο στο pH του αίματος, λιπόφιλο και διέρχεται από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε υψηλό ποσοστό, χωρίς όμως να παραμένει για ικανοποιητικό χρονικό διάστημα στον εγκέφαλο.^{98,99}



Ο σπουδαιότερος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής είναι η διοξίμη της 3,6,6,9-τετραμεθυλο-4,8-διαζα-ενδεκα-2,10-διόνης ή HMPAO.^{19,100-103} Το σύμπλοκο της με το τεχνητό ^{99m}Tc συνδυάζει τις ιδιότητες της υψηλής πρόσληψης και παρατεταμένης καθήλωσης στον εγκέφαλο.

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 με SPECT. Χρησιμοποιείται με επιτυχία στην διάγνωση διαφόρων ασθενειών, όπως εγκεφαλικών επεισοδίων και εμφραγμάτων, ισχαιμίας, επιληψίας, νόσο του Parkinson, άνοιας και διάκριση των μορφών της.^{20,104,105} Επίσης για την ανίχνευση όγκων και τραυμάτων στον εγκέφαλο, καθώς και για την επιβεβαίωση του εγκεφαλικού θανάτου.¹⁰⁶⁻¹⁰⁹

Μια άλλη κατηγορία χημικών υποκαταστατών με ιδιαίτερο ενδιαφέρον είναι οι διαμινωδιθειόλες (DADT), που έχουν γενικό τύπο



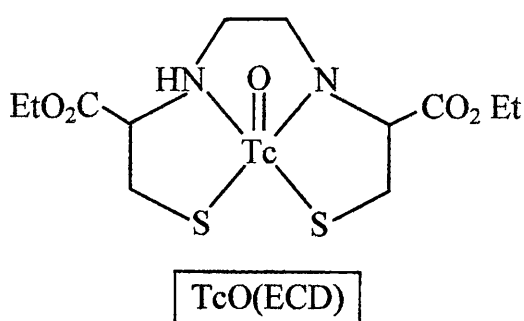
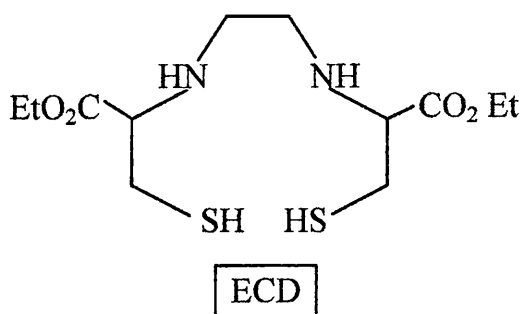
όπου

$R_1, R_5 = \text{H}, \text{CH}_3$
 $R_2 = \text{H}, (\text{CH}_2)_n\text{NR}'\text{R}''$
 $R_3 = (\text{CH}_2)_n\text{-R}'$
 $R_4 = \text{H}, \text{-H}_2\text{NR}'\text{R}''$

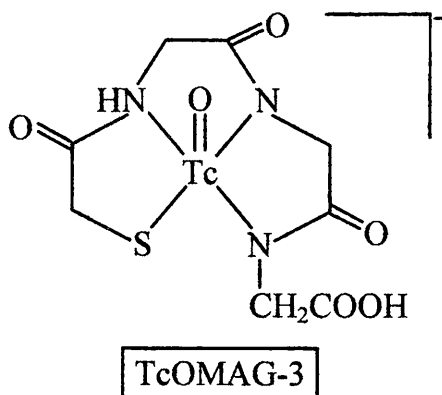
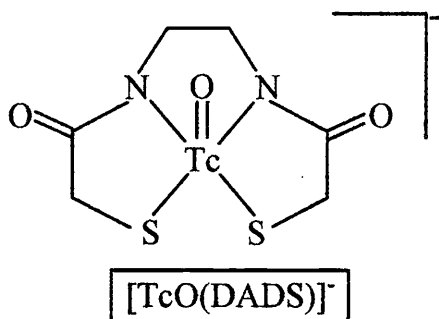
DADT

Οι ενώσεις αυτές συμπλέκονται με το τεχνητό με αποπρωτονίωση των δύο θειολών και της μιας αμίνης, προς σχηματισμό ουδετέρων συμπλόκων. Τα σύμπλοκα που προκύπτουν είναι σταθερά και λιπόφιλα, πληρούν δηλαδή τις προϋποθέσεις για την διέλευση από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.¹¹⁰ Η δυνατότητα εισαγωγής ποικίλων υποκαταστατών σε διάφορες θέσεις του βασικού σκελετού κατέστησε δυνατή την παρασκευή και μελέτη μεγάλου αριθμού συμπλόκων.¹¹¹⁻¹¹⁶

Υποκατάσταση στις θέσεις 3 και 8 του μορίου του DADT με εστερομάδες έδωσε τον διαιθυλεστέρα της N, N' -1,2-αιθανοδιυλο-δισ-L-κυστείνης (ECD).^{21,22,117,118} Το σύμπλοκο του ECD με το ^{99m}Tc παρουσιάζει αξιόλογη κατακράτηση από τα κύτταρα του ανθρώπινου εγκεφάλου και χρησιμοποιείται σήμερα ως νέο βελτιωμένο ραδιοφάρμακο του εγκεφάλου.



Μικρή μεταβολή στη δομή των DADTs με εισαγωγή στις θέσεις 3 και 8 καρβόνυλο- ομάδων, οδηγεί στο σχηματισμό του συμπλόκου $[\text{TcO}(\text{DADS})]^-$. Το συμπλοκο αυτό παρουσιάζει εντελώς διαφορετική βιολογική δράση²⁷ και είναι κατάλληλο για την απεικόνιση των νεφρών. Γίνεται λοιπόν σαφές ότι η μονάδα $\text{Tc}=\text{O}$ δεν καθορίζει την βιολογική συμπεριφορά του συμπλόκου, η οποία εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη χημική δομή του υποκαταστάτη. Το σύμπλοκο που σήμερα χρησιμοποιείται για την απεικόνιση των νεφρών είναι το TcO MAG-3 ,²⁸ επίσης διαμιδοδιθειόλη που φέρει καρβοξυλομάδα.



Μια διαφορετική προσέγγιση για το σχηματισμό πενταϋποκατεστημένων συμπλόκων του τεχνητίου (V) αποτελούν τα μικτά σύμπλοκα. Σε αυτά οι υποκαταστάτες είναι είτε ένας τριδραστικός υποκαταστάτης και ένας μονοδραστικός^{82,88,89,93-97} είτε δύο διδραστικοί υποκαταστάτες,¹¹⁹ έτσι ώστε συνολικά να υπάρχουν τέσσερα ετεροάτομα που θα δράσουν ως δότες ηλεκτρονίων.

Τα μικτά σύμπλοκα του τεχνητίου (V) με συνδυασμό τριδραστικού υποκαταστάτη (ligand) και μονοδραστικού υποκαταστάτη (co-ligand) αποτελούν αντικείμενο μελέτης για το εργαστήριο Ραδιοφαρμάκων-Ραδιοδιαγνωστικών Προϊόντων του Ε.Κ.Ε.Φ.Ε. Δημόκριτος. Στην παρούσα διατριβή μελετάται η δυνατότητα εισαγωγής φαρμακοφόρων ομάδων σε μικτά σύμπλοκα του τεχνητίου, με σκοπό τη βιολογική τους εξειδίκευση. Τα μικτά σύμπλοκα του τεχνητίου (V) αναπτύσσονται σε ξεχωριστό κεφάλαιο στη συνέχεια.

Εξαϋποκατεστημένα σύμπλοκα (μονοοξο- ή διοξο- με οκταεδρική δομή) σχηματίζονται όταν τα άτομα δότες που καταλαμβάνουν τις ισημερινές θέσεις δεν επαρκούν για την εξουδετέρωση του υψηλού θετικού φορτίου του τεχνητίου V.

Στα εξαϋποκατεστημένα σύμπλοκα με πυρήνα TcO^{3+} (πίνακας 7) ο έκτος υποκαταστάτης, ο οποίος καταλαμβάνει την θέση *trans* ως προς την όξο ομάδα, μπορεί να είναι μονοδραστικός όπως αλογόνο, αλκοολικό ή υδατικό οξυγόνο ή μέρος πολυδραστικού υποκαταστάτη συναρμοσμένου με το μέταλλο, όπως οξυγόνο φαινόλης ή καρβοξυλίου, ή άζωτο αμίνης.^{46,78,120-122} Αν ο υποκαταστάτης είναι μονοδραστικός τότε είναι ευκίνητος και μπορεί εύκολα να αντικατασταθεί. Αν όμως αποτελεί μέρος πολυδραστικού υποκαταστάτη τότε η σύνδεση του στην έκτη θέση είναι περισσότερο σταθερή.¹²³⁻¹²⁵

$(O=Tc-Y)^{3+}$	Ατομα δότες	Υποκαταστάτες
	OO	Οξαλικό οξύ
	ON	Διδραστικές βάσεις του Schiff
	ONO+ONS	Τριδραστικές+διδραστικές βάσεις του Schiff
	ONNO	Τετραδραστικές βάσεις του Schiff υποκαταστάτες
	ONNNO	Πενταδραστικοί χημικοί
	OSNNS	Διμερές της Αιθυλενοκυστεΐνης (EC)

Πίνακας 7. Άτομα δότες και αντίστοιχοι περιφερειακοί υποκαταστάτες που σχηματίζουν εξαϋποκατεστημένα σύμπλοκα.

Ουδέτεροι περιφερειακοί υποκαταστάτες οι οποίοι περιέχουν άτομα δότες αζώτου, όπως μονοδραστικές αμίνες (πυριδίνη, ιμιδαζόλιο), διαμίνες ή κυκλικές πολυαμίνες (cyclam: 1, 4, 8, 11-τετρααζακυκλοτετραδεκάνιο) σχηματίζουν οκταεδρικά σύμπλοκα του τεχνητίου (V) που περιέχουν τον πυρήνα *trans*- TcO_2^+ (πίνακας 8).¹²⁶⁻¹²⁸

$(O=Tc=O)^+$	Ατομα δότες	Υποκαταστάτες
	N	Μονοδραστικές αμίνες
	NN	Αιθυλενοδιαμίνη
	NNNN	Παράγωγα του Cyclam
	PP	Διφωσφίνες
	As	Αρσίνες

Πίνακας 8. Άτομα δότες και αντίστοιχοι περιφερειακοί υποκαταστάτες που σχηματίζουν εξαϋποκατεστημένα σύμπλοκα με τον πυρήνα *trans*- TcO_2^+ .

Οι υποκαταστάτες της κατηγορίας αυτής δεν συνεισφέρουν αρκετή ηλεκτρονιακή πυκνότητα στο μέταλλο με αποτέλεσμα να απαιτούνται δύο οξο ομάδες για την σταθεροποίηση του συμπλόκου. Διοξο σύμπλοκα δίνουν επίσης οι φωσφίνες, οι αρσίνες, τα νιτρίλια και γενικά οι υποκαταστάτες με π-όξινες ιδιότητες.⁶⁰

Έχουν αναφερθεί ακόμη διπυρηνικά σύμπλοκα που περιέχουν τον γραμμικό πυρήνα $(O=Tc-O-Tc=O)^{4+}$. Στις περιπτώσεις αυτές ένα άτομο οξυγόνου καταλαμβάνει την έκτη *trans* θέση συνδέοντας με αυτό τον τρόπο δύο πυρήνες οξοτεχνητίου. Η γραμμική γεωμετρία αυξάνει στο μέγιστο την π-αλληλεπίδραση των δύο οξο πυρήνων

με την βοήθεια των π-ηλεκτρονίων της γεφυροποιού μ-όξο ομάδας με αποτέλεσμα το διπυρηνικό σύμπλοκο να είναι πολύ σταθερό.¹²⁹⁻¹³¹

Έχει αποδειχθεί ότι κάτω από κατάλληλες συνθήκες είναι δυνατό να αντικατασταθεί η οξο ομάδα των συμπλόκων του τεχνητίου με άζωτο ή θείο. Κατά την αναγωγή των υπερτεχνητικών ιόντων με υδραζίνη ή υποκατεστημένες υδραζίνες παρουσία του κατάλληλου χημικού υποκαταστάτη σχηματίζονται συμπλοκα του νιτριδο τεχνητίου (V) ($\text{Tc} \equiv \text{N}^{+2}$).^{75-77,132} Τα συμπλοκα αυτά είναι σταθερά και παρουσιάζουν την δομή της τετραγωνικής πυραμίδας. Ο πυρήνας $\text{Tc}=\text{S}^{+3}$ είναι ο λιγότερο γνωστός. Ένα τέτοιο σύμπλοκο έχει αναφερθεί και παρασκευάζεται από το αντίστοιχο οξο σύμπλοκο με επίδραση B_2S_3 . Ο πυρήνας αυτός δεν είναι σταθερός και το θείο αντικαθίσταται εύκολα με οξυγόνο στον ατμοσφαιρικό αέρα ή σε διάλυμα.⁷⁸

Η φασματοσκοπική μελέτη στο υπέρυθρο των συμπλόκων του μονοοξοτεχνητίου δείχνει ισχυρή απορρόφηση του $\text{Tc}=\text{O}$ (δόνηση τάσης), η οποία είναι χαρακτηριστική για την ύπαρξη του $\text{Tc}=\text{O}^{+3}$ στον πυρήνα.⁷⁸ Η απορρόφηση αυτή ανευρίσκεται στα $890\text{-}1020\text{ cm}^{-1}$ και η θέση της εξαρτάται από την ηλεκτραρνητικότητα των ατόμων που αποτελούν τους δότες του συμπλόκου και από το είδος του χημικού υποκαταστάτη που τυχόν υπάρχει στην έκτη θέση (trans ως προς το $\text{Tc}=\text{O}$). Στην περίπτωση των ισομερών το anti- ισομερές συνήθως παρουσιάζει μια σημαντική μετατόπιση ($10\text{-}20\text{ cm}^{-1}$) σε μεγαλύτερες συχνότητες σε σχέση με το syn- ισομερές. Επίσης, χαρακτηριστική είναι και η απόσταση του δεσμού $\text{Tc}-\text{O}$, η οποία κυμαίνεται μεταξύ $1.61\text{-}1.68\text{ \AA}$. Εξαρτάται και αυτή από τους ίδιους παράγοντες και είναι μεγαλύτερη για τα εξυποκατεστημένα συμπλοκα συγκριτικά με τα πενταυποκατεστημένα, για τον ίδιο χημικό υποκαταστάτη.¹³³

Η χαρακτηριστική απορρόφηση στο IR στην περίπτωση των διοξοσυμπλόκων βρίσκεται στα $790\text{-}830\text{ cm}^{-1}$ και είναι σημαντικά μετατοπισμένη έναντι των μονοοξο συμπλόκων. Η απόσταση επίσης του δεσμού $\text{Tc}-\text{O}$ είναι επίσης μεγαλύτερη (περίπου $1.75\text{ \AA}$).⁷⁸

Ο πυρήνας $\text{Tc} \equiv \text{N}^{+2}$ είναι σταθερός και οι κυριότερες φυσικοχημικές του ιδιότητες είναι η απορρόφησή του στο IR ($1050\text{-}1070\text{ cm}^{-1}$) και η απόσταση $\text{Tc}-\text{N}$ ($1.58\text{-}1.63\text{ \AA}$).⁷⁸

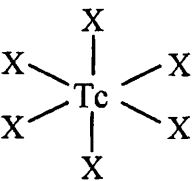
Η φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για τη δομή των συμπλόκων. Η ομάδα $\text{Tc}=\text{O}$ δημιουργεί ζώνες προστασίας και αποπροστασίας. Οι χημικές μετατοπίσεις των υδρογόνων επηρεάζονται από το προσανατολισμό τους σε σχέση την ομάδα $\text{Tc}=\text{O}$. Έτσι στα φάσματα ισομερών παρατηρούνται σημαντικές διαφορές, οι οποίες επιτρέπουν το χαρακτηρισμό τους.^{88,134-138}

Ενώσεις του τεχνητίου στην οξειδωτική βαθμίδα (IV)

Το τεχνητίο (IV) έχει d^3 ηλεκτρονική δομή υψηλού spin και επομένως τα συμπλοκα του είναι παραμαγνητικά. Η γεωμετρία των συμπλόκων του είναι οκταεδρική. Στον πίνακα 9 δίνονται τα άτομα δότες και οι αντίστοιχοι περιφερειακοί υποκαταστάτες οι οποίοι σχηματίζουν συμπλοκα με το τεχνητίο στην κατάσταση οξείδωσης (IV). Τα συμπλοκα αυτά είναι συνήθως κινητικά αδρανή και γι' αυτό αντιδρούν δύσκολα και μόνο κάτω από δραστικές συνθήκες. Η πρώτη ένωση του

τεχνητίου (IV) που αναφέρθηκε είναι το πολύ δυσδιάλυτο στερεό οξείδιο του TcO_2 . Το οξείδιο αυτό αποτελεί μια από τις σταθερότερες ενώσεις του τεχνητίου και συχνά λαμβάνεται σαν παραπροϊόν κατά την σύνθεση συμπλόκων.

Τα σύμπλοκα του τεχνητίου (IV) που έχουν μελετηθεί είναι σχετικά λίγα, επειδή δεν έχουν ακόμη αναπτυχθεί οι κατάλληλοι περιφερειακοί υποκαταστάτες οι οποίοι σταθεροποιούν το τεχνητίο σε αυτή την κατάσταση οξείδωσης. Συνήθως η αναγωγή του μετάλλου από τις υψηλές καταστάσεις οξείδωσης (VII) ή (V) οδηγεί σε σύμπλοκα του τεχνητίου (III). Η ενδιάμεση βαθμίδα οξείδωσης (IV) δεν είναι ευχερώς απομονώσιμη και μπορεί να ληφθεί ευκολότερα με οξείδωση του τεχνητίου (III). Το γεγονός αυτό αποδεικνύεται από μελέτες οι οποίες έδειξαν ότι το οξειδοαναγωγικό ζεύγος Tc^{IV}/Tc^{III} είναι ηλεκτροχημικά αντιστρεπτό.^{56,139,140}

Tc^{4+}, d^3	Ατομα δότες	Υποκαταστάτες
	Cl, Br, I	Αλογόνα
	P	Φωσφίνες
	O	Ακετυλοακετόνη Φωσφορικές ενώσεις
	ON	EDTA, DTPA
	Μικτοί περιφερειακοί υποκαταστάτες	

Πίνακας 9. Ατομα δότες και αντίστοιχοι υποκαταστάτες που σχηματίζουν οκταεδρικά σύμπλοκα με το τεχνητίο (IV).

Με την επίδραση ισχυρών αλογονοξέων το TcO_2 μετατρέπεται στα εξαλογονοτεχνητικά σύμπλοκα του τύπου $[TcX_6]^{2-}$ ($X=Cl, Br, I$). Τα ίδια σύμπλοκα σχηματίζονται με επίδραση αλογονοξέων εν θερμώ στα υπερτεχνητικά ανιόντα.⁵⁶

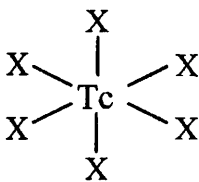
Τα σύμπλοκα του τύπου $[Tc^{IV}X_4P_2]$ όπου $X=Cl$ και P =τριτοταγείς φωσφίνες, αποτελούν τα πρώτα σύμπλοκα του τεχνητίου με φωσφίνες που αναφέρθηκαν στην βιβλιογραφία.^{139,141} Αυτά παρασκευάζονται από τα υπερτεχνητικά ιόντα και περίσσεια φωσφίνης σε αιθανολικό διάλυμα πυκνού HCl . Όταν η φωσφίνη P είναι η τριφαινυλοφωσφίνη τότε μόνο το σύμπλοκο του τεχνητίου (IV) παράγεται. Με την χρησιμοποίηση όμως φωσφινών μικρότερου μοριακού βάρους, όπως π.χ. η διαιθυλοφαινυλοφωσφίνη ο σχηματισμός του συμπλόκου $[Tc^{III}X_3P_3]$ είναι επίσης δυνατός. Μεγάλη περίσσεια της φωσφίνης και θέρμανση ευνοούν τον σχηματισμό του συμπλόκου του τεχνητίου (III). Αυτό αποδεικνύει την ευκολία μετατροπής της οξειδωτικής κατάστασης (IV) στην οξειδωτική κατάσταση (III).

Λίγα σύμπλοκα του τεχνητίου (IV) χρησιμοποιούνται ως ραδιοφάρμακα. Αυτά περιλαμβάνουν πολυμερείς φωσφορικές ενώσεις που βρίσκουν εφαρμογή στην σπινθηρογράφιση των οστών¹⁴² και ορισμένα σύμπλοκα με EDTA όπως το $[(H_2EDTA)Tc(\mu-O_2)Tc(H_2EDTA)] \cdot 5H_2O$.¹⁴³

Χημεία συμπλόκων του τεχνητίου(III)

Στην κατάσταση οξειδώσεως (III) η d^4 ηλεκτρονική δομή του τεχνητίου (III) προσδίδει αρκετά υψηλή ηλεκτρονική πυκνότητα στο μέταλλο. Έτσι για τον σχηματισμό σταθερών συμπλόκων απαιτούνται περιφερειακοί υποκαταστάτες οι οποίοι πρέπει να έχουν την ικανότητα να δράσουν και σαν δέκτες ηλεκτρονίων. Οι υποκαταστάτες αυτοί κατά τον σχηματισμό των συμπλόκων προσδίδουν την απαραίτητη ηλεκτρονική πυκνότητα στο τεχνητίο για τον σχηματισμό του σ-δεσμού ενώ διαθέτουν κενά π-τροχιακά ώστε να δέχονται ηλεκτρονιακή πυκνότητα από το τεχνητίο για τον σχηματισμό π-δεσμού (φαινόμενο π-επαναφοράς). Αρσίνες, φωσφίνες, καρβονύλια, θειουρία, ακετυλοακετόνη ή βάσεις του Schiff σταθεροποιούν το τεχνητίο (III).¹⁴⁴⁻¹⁵¹ Τα σύμπλοκα του τεχνητίου (III) εμφανίζουν παραμαγνητικές ιδιότητες λόγω της ύπαρξης δύο ασυζεύκτων d ηλεκτρονίων. Τα περισσότερα από αυτά είναι εξαϋποκατεστημένα με οκταεδρική γεωμετρία. Οι περιφερειακοί υποκαταστάτες των οποίων τα σύμπλοκα με το τεχνητίο σε κατάσταση οξείδωσης (III), έχουν μελετηθεί παρουσιάζονται στον πίνακα 10. Το φορτίο των συμπλόκων του τεχνητίου (III) ποικίλλει από -3, όπως στο σύμπλοκο $[\text{Tc}(\text{NCS})_6]^{3-}$ ¹⁵² έως +3 στο $[\text{Tc}(\text{tu})_6]^{3+}$ όπου $\text{tu}=\text{θειουρία}$.¹⁵³

Ένας σημαντικός αριθμός συμπλόκων του τεχνητίου (III) με διάφορες φωσφίνες έχει σήμερα μελετηθεί (Σχήμα 5).⁶⁰ Τα σύμπλοκα αυτά σχηματίζονται με αναγωγή

Tc^{3+}, d^4	Ατομα δότες	Υποκαταστάτες
		<u>Εξαϋποκατεστημένα σύμπλοκα</u>
	X P S O N	Αλογόνα, Φωσφίνες, Θειουρία, Θειόλες Ακετυλοακετόνη, Ισοθειοκυανικό οξύ
		<u>Επταϋποκατεστημένα σύμπλοκα</u> Μικτά σύμπλοκα των τύπων: $\text{TcCl}_3(\text{CO})\text{P}_3, \text{TcCl}(\text{DMG})_3\text{B-R}$

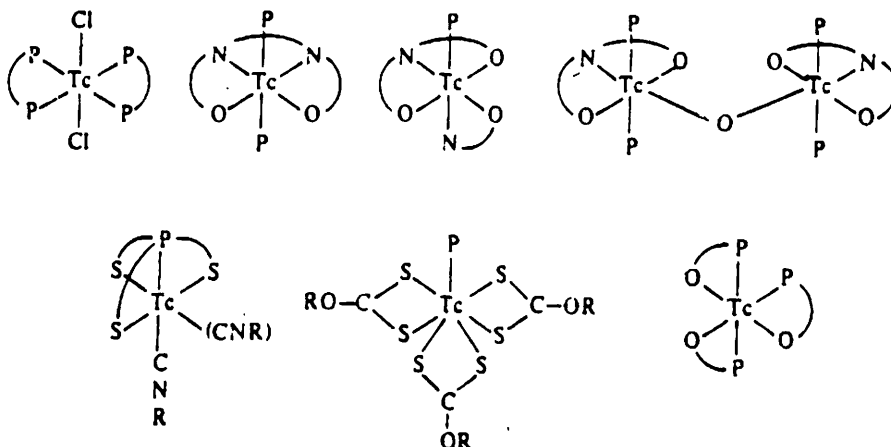
Πίνακας 10. Περιφερειακοί υποκαταστάτες που σταθεροποιούν το τεχνητίο στην κατάσταση οξείδωσης (III).

του TcO^{3+} πυρήνα με περίσσεια φωσφίνης. Κατά την αντίδραση η φωσφίνη ανάγει τον οξοτεχνητικό πυρήνα, ενώ ταυτόχρονα συναρμόζεται με το μέταλλο. Ο ρόλος των φωσφινών κατά τον σχηματισμό των συμπλόκων του τεχνητίου (III) είναι διπλός :

α. διαθέτουν επαρκή αναγωγική ικανότητα έτσι ώστε η προσθήκη άλλου αναγωγικού όπως ο χλωριούχος κασσίτερος να μην είναι απαραίτητη και

β. αυξάνουν τον βαθμό οξύτητας του μεταλλικού κέντρου έτσι ώστε να επιτυγχάνεται ευκολότερα η συναρμογή του και με άλλους περιφερειακούς υποκαταστάτες που δεν μπορούν να δράσουν σαν π-δέκτες όπως αποπρωτονιωμένες αλκοόλες, αμίνες κ.ά..

Ιδιαίτερη σημασία για την ραδιοφαρμακευτική έχουν τα μικτά μονοκατιονικά σύμπλοκα του τεχνητίου (III) με φωσφίνες ή αρσίνες όπως $[\text{TcCl}_2(\text{dmpe})_2]^+$ και $[\text{TcCl}_2(\text{diars})_2]^+$, όπου $\text{dmpe}=1,2\text{-διμεθυλοφωσφिनοαιθάνιο}$ και $\text{diars}=\text{o-φαινυλμένοδισ(διμεθυλοαρσίνη)}$,^{56,144,154} καθώς και τα σύμπλοκα του τύπου $[\text{Tc}((\text{acac})_2\text{en})\text{P}_2]^+$, όπου $\text{P}=\text{φωσφίνη}$ και $(\text{acac})_2\text{enH}_2=\text{N,N'-αιθυλένοδισ(ακετυλοακετοϊμίνη)}$.¹⁵⁵ Τα σύμπλοκα αυτά εντοπίζονται στην καρδιά και βρίσκουν εφαρμογή σε μελέτες απεικόνισης του μυοκαρδίου.



Σχήμα 5. Δομές μικτών συμπλόκων του τεχνητίου (III) με φωσφίνες.

Μία ιδιαίτερη κατηγορία συμπλόκων του τεχνητίου (III) αποτελούν τα BATO's (Boronic Acid Adducts of Technetium Oxime). Αυτά είναι σύμπλοκα του τεχνητίου με γλυοξίμες τα οποία σταθεροποιούνται με δεσμούς μεταξύ των αζώτων των οξιμών και οξυγόνων του βορικού οξέος.^{25,156} Τα σύμπλοκα του τεχνητίου (III) που λαμβάνονται στην περίπτωση των BATO's είναι ουδέτερα, εμφανίζουν δε σημαντική εντόπιση στην καρδιά και στον εγκέφαλο.

Ενώσεις του τεχνητίου στην οξειδωτική βαθμίδα (II)

Λίγοι σχετικά περιφερειακοί υποκαταστάτες έχουν βρεθεί μέχρι τώρα οι οποίοι να σχηματίζουν σταθερά σύμπλοκα με το τεχνήτιο στην βαθμίδα οξείδωσης (II).¹⁵³ Οι περιφερειακοί υποκαταστάτες αυτοί, όπως σε όλες τις περιπτώσεις συμπλόκων χαμηλής οξειδωτικής βαθμίδας, έχουν την ικανότητα να αφαιρούν π-ηλεκτρονιακή πυκνότητα από το τεχνήτιο.

Tc^{2+}, d^3	
	Μικτά σύμπλοκα του τύπου $[\text{TcX}_2\text{D}]$, όπου $\text{X}=\text{αλογόνα}$ και $\text{D}=\text{διφωσφίνες, διαρσίνες}$.
	Νιτρόζυλ-σύμπλοκα του τύπου $[\text{Tc}(\text{NO})\text{X}_5]^{v-}$ όπου $\text{X}=\text{αλογόνο, SCN}^-, \text{ακετυλακετόνη}$

Πίνακας 11: Σύμπλοκα του τεχνητίου (II) και αντίστοιχοι περιφερειακοί υποκαταστάτες.

Το πρώτο σύμπλοκο του τεχνητίου (II) το οποίο αναφέρθηκε είναι το $[\text{TcI}_2(\text{diars})]$, όπου $\text{diars}=\text{o-φαινυλμένοδισ(διμεθυλοαρσίνη)}$ και κατόπιν το αντίστοιχο

τεχνητίου(III).^{159,160} Έχουν επίσης παρασκευαστεί σύμπλοκα του τεχνητίου (II) που περιέχουν τον πυρήνα $[\text{Tc}(\text{NO})]^{n+}$, $n=2,3$.¹⁶¹

Σύμπλοκα του τεχνητίου (II) δεν έχουν έως σήμερα παρασκευαστεί σε επίπεδο ιχνηθέτη $^{99\text{m}}\text{Tc}$ και επομένως η οξειδωτική αυτή βαθμίδα δεν παρουσιάζει ενδιαφέρον στην έρευνα για την ανάπτυξη νέων ραδιοφαρμάκων.

Ενώσεις του τεχνητίου στην οξειδωτική βαθμίδα (I)

Το τεχνητίο σχηματίζει σταθερά σύμπλοκα στη οξειδωτική βαθμίδα (I) με περιφερειακούς υποκαταστάτες οι οποίοι φέρουν ομάδες ικανές να σταθεροποιήσουν το μέταλλο με το φαινόμενο της π-επιαναφοράς (πίνακας 12). Τέτοιοι υποκαταστάτες είναι τα ισονιτρίλια¹⁶¹ και οι φωσφίνες.^{145,162}

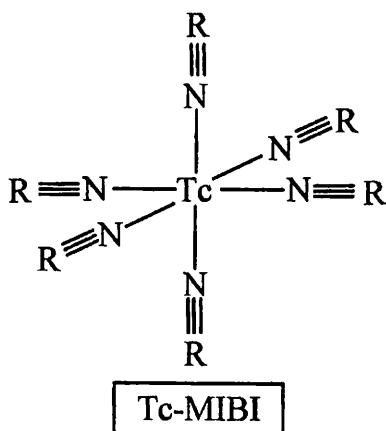
Μικτά σύμπλοκα των ισονιτρίλιων με διδραστικές φωσφίνες ή αμίνες,^{163,164} καθώς και μικτά καρβονυλο- ή νιτροζυλο- σύμπλοκα του τεχνητίου (I)^{155,165} έχουν επίσης αναφερθεί.

Τα σύμπλοκα του τεχνητίου (I) είναι πολύ σταθερά κινητικά και θερμοδυναμικά, όταν ο αριθμός συναρμογής τους είναι έξι.

Tc^+, d^6	Ατομα δότες	Υποκαταστάτες
Υποκαταστάτες	P	Φωσφίνες
	PP	Διφωσφίνες
	CN	Ισονιτρίλια
	CO	Καρβονύλια
	Ar	Αρένια

Πίνακας 12. Ατομα δότες και αντίστοιχοι περιφερειακοί υποκαταστάτες που σχηματίζουν οκταεδρικά σύμπλοκα του τεχνητίου(I).

Τα μονοκατιονικά σύμπλοκα των ισονιτρίλιων ($\text{X} = \text{CNR}$) με το $^{99\text{m}}\text{Tc}$ χρησιμοποιούνται σήμερα για την απεικόνιση του μυοκαρδίου.²⁴



Χημικοί υποκαταστάτες που εμφανίζουν φαινόμενο π-επιαναφοράς είναι περιορισμένου αριθμού και όλοι σχεδόν ουδέτερα μόρια. Επομένως, η μεγάλη πλειοψηφία των σχηματιζόμενων συμπλόκων του τεχνητίου (I) είναι θετικά φορτισμένα.

Νεότερες προσεγγίσεις στο σχεδιασμό ραδιοφαρμάκων του ^{99m}Tc

Οι σύγχρονες κατευθύνσεις της πυρηνικής ιατρικής έχουν οδηγήσει στην ταχεία ανάπτυξη των ραδιοφαρμάκων του τεχνητίου και στο σχεδιασμό περισσότερο εξειδικευμένων ενώσεων του ραδιονουκλιδίου αυτού για τη διάγνωση ασθενειών. Ειδικότερα η σύγχρονη έρευνα στοχεύει στην ανάπτυξη ενώσεων οι οποίες συμμετέχουν σε βιοχημικούς ή μεταβολικούς μηχανισμούς και επομένως παρέχουν πληροφορίες για τη φυσιολογία των μελετουμένων παθήσεων. Τα ραδιοφάρμακα αυτά αποτελούν νεότερη κατηγορία ενώσεων γνωστή ως τρίτη γενεά ραδιοφαρμάκων του τεχνητίου.^{167,168,169}

Τα πρώτα ραδιοφάρμακα του τεχνητίου, τα οποία αναπτύχθηκαν στις αρχές του 1970 αφορούν κυρίως απλές ενώσεις που στόχευαν στην μελέτη της μορφολογίας οργάνων του σώματος. Η πρώτη γενεά ραδιοφαρμάκων του τεχνητίου, περιλαμβάνει κολλοειδή σωματίδια ή μικροσωματίδια επισημασμένα με τεχνητίο και σχετικά απλές σύμπλοκες ενώσεις του τεχνητίου, όπως Tc-DTPA (διαιθυλενοτριαμινοπενταοξικό οξύ). Η χημική δομή των περισσότερων ραδιοφαρμάκων της κατηγορίας αυτής είναι ακόμα και σήμερα άγνωστη. Οι ενώσεις αυτές είναι κατά κανόνα ανιονικές, γεγονός που επηρεάζει σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες (π.χ. λιποφιλικότητα) την κύρια οδό απέκκρισής τους. Η απεικόνιση του ηπατοχολικού συστήματος γίνεται με το ανιονικό λιπόφιλο σύμπλοκο Tc-HIDA (υδροξυμινιδιοξικό οξύ)¹⁶ και των νεφρών με το υδρόφιλο Tc-DTPA ή το Tc-DMSA (διμερκαπτοηλεκτρικό οξύ).¹⁷⁰ Στα οστεοκαθελωτικά ραδιοφάρμακα του τεχνητίου που ανήκουν στην πρώτη γενεά ο χημικός υποκαταστάτης κατευθύνει το σύμπλοκο στο όργανο στόχο. Η απεικόνιση των οστών γίνεται με τα οργανοφωσφορικά σύμπλοκα του τεχνητίου, π.χ. το Tc-HEDP (υδροξυμεθυλενοδιφωσφονικό οξύ) ή Tc-MDP (μεθυλενοδιφωσφονικό οξύ), δεδομένου ότι φωσφορικές οργανικές ενώσεις συγκεντρώνονται στα οστά, λόγω χημικής τους συγγένειας προς τους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη.¹⁷¹

Η δεύτερη γενεά ραδιοφαρμάκων του τεχνητίου αναπτύσσεται κατά τη δεκαετία του 1980 και περιλαμβάνει σύμπλοκα του μετάλλου σε καθορισμένη οξειδωτική βαθμίδα. Οι ενώσεις που αναπτύσσονται έχουν γνωστή χημική δομή, η οποία επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων που αφορούν τους μηχανισμούς εντόπισής τους σε όργανα στόχους. Τα ραδιοφάρμακα αυτά σχεδιάστηκαν έτσι ώστε να έχουν τα κατάλληλα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά - φορτίο, πολικότητα, λιποφιλικότητα - και όπου είναι δυνατό τις κατάλληλες χημικές ομάδες, ώστε να συμμετέχουν σε σχετικά απλούς βιοχημικούς μηχανισμούς.

Πολλά ραδιοφάρμακα του τεχνητίου που χρησιμοποιούνται σε κλινικές εφαρμογές σήμερα - όπως τα Tc-HMPAO (εξαμεθυλοπροπυλεναμινοξίμη) και Tc-ECD (διαιθυλεστέρα της $\text{N,N}'$ -1,2-αιθανοδιυλο-δι-L-κυστεΐνης) για τη μέτρηση της αιματικής ροής στον εγκέφαλο, τα Tc-MIBI (εξακίς[(2-μεθοξυ-2-προπυλο)ισονιτρίλιο]) και Tc-MAG_3 (μερκαπτοακετυλογλυκίνη) σε μελέτες του μυοκαρδίου και των νεφρών αντίστοιχα - ανήκουν στη δεύτερη γενεά. Τα

ραδιοφάρμακα $\text{Tc-HMPAO}^{19,20,101-103}$ και $\text{Tc-ECD}^{21,117,118}$ είναι λιπόφιλα ουδέτερα μόρια μικρού μοριακού βάρους - προϋποθέσεις απαραίτητες για τη διέλευση τους από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB).²² Το Tc-ECD μετά την πρόσληψη στα κύτταρα του εγκεφάλου παγιδεύεται σε αυτά με εκλεκτική υδρόλυση εστερομάδας του μορίου από τις εστεράσες. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη μετατροπή του σε δευτερογενές υδρόφιλο σύμπλοκο το οποίο δεν μπορεί να διέλθει από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και συνεπώς παγιδεύεται στα κύτταρα του εγκεφάλου.²¹ Είναι αξιοσημείωτο ότι το ειδικό ένζυμο που υδρολύει το Tc-ECD υπάρχει μόνο στα εγκεφαλικά κύτταρα των ανώτερων θηλαστικών. Αντίθετα, η παγίδευση του Tc-HMPAO^{172} στον εγκέφαλο οφείλεται τόσο στη χημική αστάθεια του συμπλόκου, όσο και στη νουκλεόφιλη προσβολή του από ενδοκυτταρική γλουταθειόνη, με αποτέλεσμα τη μετατροπή σε υδρόφιλους μεταβολίτες αγνώστου δομής. Έχει επίσης βρεθεί ότι από τα στερεοϊσομερή σύμπλοκα του Tc-HMPAO , εκείνο που κατακρατείται στον εγκέφαλο είναι το Tc- d,l-HMPAO . Η ανάπτυξη του μονοκατιονικού συμπλόκου Tc-MIBI^{24} για τη μελέτη αιμάτωσης του μυοκαρδίου στηρίχθηκε στην υπόθεση, ότι λιπόφιλα κατιόντα ορισμένης ατομικής ακτίνας μεταφέρονται στο μυοκάρδιο²³ μέσω της αντλίας ιόντων Na^+/K^+ , τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Στην περίπτωση του ραδιοφαρμάκου Tc-MAG_3 ,¹⁷³ το οποίο χρησιμοποιείται σήμερα σε μελέτες της νεφρικής λειτουργίας, ο χημικός υποκαταστάτης με τον οποίο συναρμόζεται το τεχνητό φέρει την ομάδα - $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{COOH}$, η οποία προσδίδει στο σύμπλοκο την ιδιότητα της απέκκρισης από τα νεφρικά σωληνάρια.¹⁷⁴

Η ανάπτυξη ραδιοφαρμάκων του τεχνητίου τρίτης γενεάς στοχεύει στην εξεύρεση ενώσεων, οι οποίες θα έχουν την ικανότητα να λαμβάνουν μέρος σε πολύπλοκους βιοχημικούς μηχανισμούς ή εξειδικευμένες ενζυματικές αντιδράσεις. Η επίτευξη του σκοπού αυτού προϋποθέτει τον προσεκτικό σχεδιασμό κατάλληλων χημικών υποκαταστατών, οι οποίοι θα συναρμολογούνται με το τεχνητό. Οι υποκαταστάτες αυτοί ονομάζονται υποκαταστάτες διπλής λειτουργίας (bifunctional chelators), διότι αφ' ενός φέρουν κατάλληλες χημικές ομάδες για τη σταθεροποίηση του τεχνητίου σε ορισμένη οξειδωτική βαθμίδα, αφ' ετέρου ομάδες οι οποίες οδηγούν στη συμμετοχή της τελικής ένωσης σε συγκεκριμένους βιοχημικούς μηχανισμούς.

Ο σχεδιασμός νέων ραδιοφαρμάκων του τεχνητίου με εξειδικευμένη δράση είναι σήμερα ιδιαίτερα πολύπλοκος και απαιτεί των συνδυασμό γνώσεων οργανικής σύνθεσης, βιοανόργανης χημείας, μοριακής βιολογίας και φαρμακολογίας.

Ο σχεδιασμός ραδιοφαρμάκων του τεχνητίου τρίτης γενεάς περιλαμβάνει τα εξής στάδια:¹⁶⁷

1. Επιλογή της κατάλληλης οξειδωτικής βαθμίδας του τεχνητίου. Στην περίπτωση της βαθμίδας (V) επιπλέον επιλογή του κατάλληλου πυρήνα (π.χ. $[\text{TcO}]^{3+}$, $[\text{TcO}_2]^+$ ή $[\text{TcN}]^{2+}$).

2. Σταθεροποίηση του μετάλλου με κατάλληλο χημικό υποκαταστάτη ώστε να σχηματιστεί σταθερό, βιολογικά αδρανές σύμπλοκο (δομικός λίθος του ραδιοφαρμάκου: building block).

3. Σύζευξη ή εισαγωγή του δομικού λίθου σε βιολογικά δραστική ένωση ή σε φαρμακοφόρο μόριο, ώστε το τελικό σύμπλοκο να διατηρεί την επιθυμητή βιολογική δράση.

Σύμπλοκα του τεχνητίου στην οξειδωτική βαθμίδα (V), λόγω της ύπαρξης πυρήνα που περιέχει άτομα οξυγόνου ή αζώτου, έχουν αυξημένη υδροφιλικότητα σε σύγκριση με σύμπλοκα χαμηλότερων οξειδωτικών βαθμίδων. Τα σύμπλοκα του τεχνητίου στις οξειδωτικές βαθμίδες +5 και +3 μπορεί να είναι κατιονικά, ουδέτερα ή ανιονικά ανάλογα με το χημικό υποκαταστάτη. Η οξειδωτική βαθμίδα +1 παρέχει κυρίως κατιονικά σύμπλοκα, καθώς απαιτούνται ουδέτερα μόρια για τη σταθεροποίησή της.

Τα άτομα δότες του χημικού υποκαταστάτη που θα συναρμοστούν με το τεχνητίο, καθορίζονται από την οξειδωτική βαθμίδα του μετάλλου, δεδομένου ότι κάθε βαθμίδα σταθεροποιείται με συγκεκριμένους δότες. Ο χημικός υποκαταστάτης σε συνδυασμό με το τεχνητίο στη συγκεκριμένη βαθμίδα οξείδωσης, καθορίζει το φορτίο, τη σταθερότητα και τη χημική δομή της τελικής ένωσης. Σε σύμπλοκα με πυρήνα $[Tc=O]^{+3}$, ο αριθμός των πρωτονίων του υποκαταστάτη που απομακρύνονται κατά τη συναρμογή καθορίζει το φορτίο του συμπλόκου. Έτσι κατά τον σχηματισμό του ραδιοφαρμάκου Tc-MAG₃ τέσσερα πρωτόνια απομακρύνονται από τον υποκαταστάτη συναρμογής (μερκαπτοακετυλοτριγλυκίνη) με αποτέλεσμα το τελικό σύμπλοκο να είναι ανιονικό. Στην περίπτωση του συμπλόκου Tc-ECD, απομακρύνονται τρία πρωτόνια από τον υποκαταστάτη (διαμινοδιθειόλη) και το σύμπλοκο γίνεται ουδέτερο. Τα άτομα δότες του χημικού υποκαταστάτη στα σύμπλοκα με πυρήνα $[Tc=O]^{+3}$ καθορίζουν επίσης τον αριθμό των σχηματιζόμενων χηλικών δακτυλίων και επομένως τη δομή και τη σταθερότητα του συμπλόκου. Χημικοί υποκαταστάτες με άτομα O και N με πυρήνα συμπλόκου $[Tc=O]^{+3}$ παρέχουν συνήθως εξαυποκατεστημένα σύμπλοκα οκταεδρικής δομής, ενώ υποκαταστάτες με δότες N και S δίνουν πενταυποκατεστημένα σύμπλοκα με δομή τετραγωνικής πυραμίδας ή τριγωνικής διπυραμίδας.

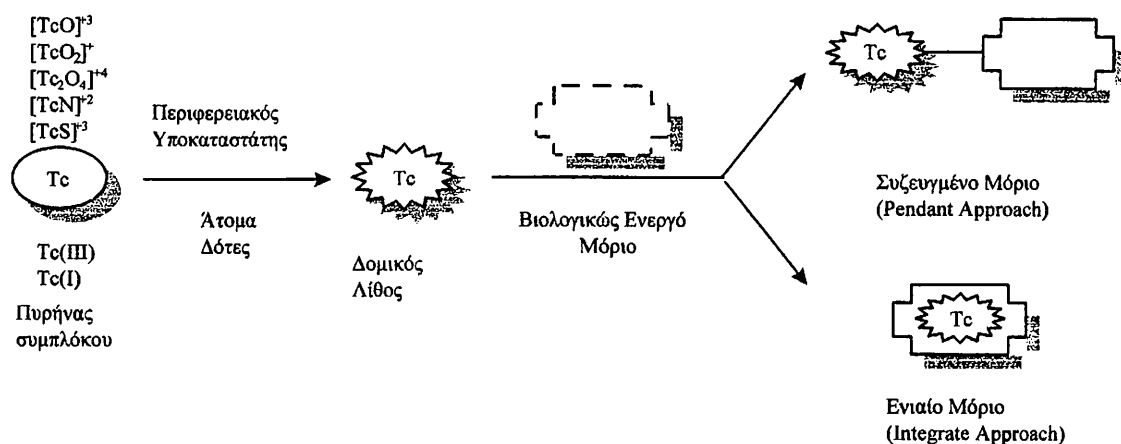
Το τρίτο στάδιο σχεδιασμού είναι η εισαγωγή του δομικού λίθου σε βιολογικά δραστικές ενώσεις. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με δύο τρόπους:

A. Σύζευξη του δομικού λίθου με βιολογικά δραστικό μόριο (pendant approach),

B. Σχεδιασμός ενιαίου μορίου με ενσωματωμένο τον δομικό λίθο (integrate approach), (σχήμα 6).^{167,175}

Με τη μέθοδο της σύζευξης η σφαίρα αλληλεπίδρασης του μορίου με το συγκεκριμένο βιολογικό υπόστρωμα (π.χ. υποδοχέα, ένζυμο) παραμένει σχεδόν

ανέπαφη. Η σύνδεση του δομικού λίθου γίνεται σε καθορισμένη θέση, έξω από την άμεση περιοχή αλληλεπίδρασης. Όμως η πρόσδεση του δομικού λίθου προκαλεί αύξηση του μοριακού βάρους και πιθανόν μεταβολή της λιποφιλικότητας ή του φορτίου. Οι μεταβολές αυτές επιδρούν δραστικά στη βιοκατανομή της τελικής ένωσης. Έτσι επηρεάζουν τη διέλευσή της από κυτταρικές μεμβράνες, από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και επιπλέον συχνά καθορίζουν την οδό απέκκρισης τους από τον οργανισμό.



Σχήμα 6. Σχηματική παράσταση σύνθεσης ραδιοφαρμάκων ^{99m}Tc τρίτης γενεάς.

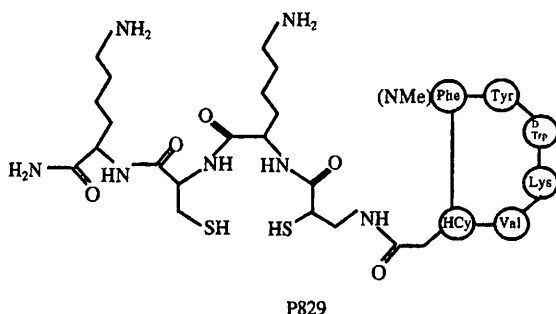
Κατά τη μέθοδο του ενιαίου μορίου ο δομικός λίθος ενσωματώνεται σε μόριο το οποίο παρουσιάζει υψηλή συγγένεια με κάποιο βιολογικό υπόστρωμα. Ο δομικός λίθος σχεδιάζεται έτσι ώστε να αντικαθιστά μέρος της δομής του πρότυπου μορίου. Για την επίτευξη του σκοπού αυτού άτομα του προτύπου υποκαθίστανται από άτομα δότες τα οποία κατά τη συναρμογή τους με τεχνητό σχηματίζουν τον επιθυμητό δομικό λίθο. Οι δακτύλιοι συναρμογής που προκύπτουν μπορεί να θεωρηθεί ότι αντικαθιστούν δακτυλίους της πρότυπης ένωσης. Ορισμένες φορές, όταν ο δομικός λίθος περιέχει οξοτεχνητό, τότε θεωρείται ότι ο πυρήνας $\text{Tc}=\text{O}$ μιμείται τον δεσμό $\text{C}=\text{O}$.

Με τη μέθοδο του ενιαίου μορίου η περιοχή αλληλεπίδρασης του συμπλόκου με το συγκεκριμένο βιολογικό υπόστρωμα προσομοιάζει με εκείνη της αρχικής ένωσης ώστε να περιορίζεται η πιθανότητα απενεργοποίησης του μορίου. Έτσι η ενσωμάτωση του δομικού λίθου δεν προκαλεί σημαντική μεταβολή στο μοριακό βάρος ή το μέγεθος του μορίου ενώ επιχηρείται το σύμπλοκο να έχει δομή ανάλογη με την πρότυπη ένωση. Όμως μεταβολές της λιποφιλικότητας και του φορτίου παρατηρούνται πάλι ενώ οι αποκλίσεις από την αρχική χημική δομή είναι δυνατόν να δώσουν ενώσεις με βιολογική συμπεριφορά η οποία διαφέρει από την επιθυμητή.

Η σύζευξη δομικού λίθου με βιολογικά δραστική ένωση, έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα στο παρελθόν για την επισήμανση μονοκλωνικών αντισωμάτων με ραδιονουκλίδια (^{111}In , ^{99m}Tc).¹⁷¹ Πρόσφατα εφαρμόζεται στην επισήμανση πεπτιδίων ειδικών έναντι υποδοχέων.¹⁷⁶ Χαρακτηριστικό

παράδειγμα αποτελεί η ανάπτυξη πεπτιδίων για την απεικόνιση των υποδοχέων της σωματοστατίνης, οι οποίοι εντοπίζονται στην κυτταρική μεμβράνη καρκινικών κυττάρων. Η σωματοστατίνη είναι ένα τετραδεκαπεπτίδιο που παράγεται ενδογενώς από τον υποθάλαμο και το πάγκρεας και η οποία υφίσταται ταχύτατη διάσπαση από πεπτιδάσες.^{177,178} Η κύρια φαρμακολογική δράση της σωματοστατίνης είναι ότι αναστέλλει την έκκριση πεπτιδίων του γαστρεντεροπαγκρεατικού ενδοκρινικού συστήματος καθώς επίσης και την έκκριση ενός μεγάλου αριθμού ορμονών όπως για παράδειγμα της αυξητικής ορμόνης, της ινσουλίνης, του γλυκαγόνου και άλλων.¹⁷⁶ Μεγάλος αριθμός φαρμακολογικών μελετών έδειξε ότι η σωματοστατίνη και τα αναλογά της αναστέλλουν την ανάπτυξη των όγκων.¹⁷⁹

Η οκτρεοτίδη (octreotide) είναι ένα συνθετικό οκταπεπτίδιο ανάλογο της σωματοστατίνης με παρόμοιες φαρμακολογικές ιδιότητες αλλά με σημαντικά παρατεταμένη διάρκεια δράσης.¹⁸⁰ Χρησιμοποιείται για την αναστολή της ανάπτυξης διαφόρων ειδών καρκίνου.^{181,182} Η επιτυχής εφαρμογή της στη θεραπεία του καρκίνου οδήγησε στην ανάπτυξη και το σχεδιασμό ανάλογων ενώσεων επισημασμένων με το τεχνητό για την *in vivo* απεικόνιση των όγκων.¹⁸⁰ Μεταξύ αυτών των ενώσεων έχει συντεθεί και το πεπτίδιο P829 το οποίο βρίσκεται στη φάση των κλινικών δοκιμών. Το πεπτίδιο P829 φέρει στο μόριό του το κυκλικό εξαπεπτίδιο που θεωρείται υπεύθυνο για την πρόσδεσή με τον υποδοχέα της σωματοστατίνης καθώς και χημικό υποκαταστάτη (μονοαμινο-δισ-αμιδο-μονοθειόλη) για τη συναρμογή του τεχνητίου, σχήμα 7.¹⁸³



Σχήμα 7. Το συνθετικό πεπτίδιο P829 ανάλογο του octreotide

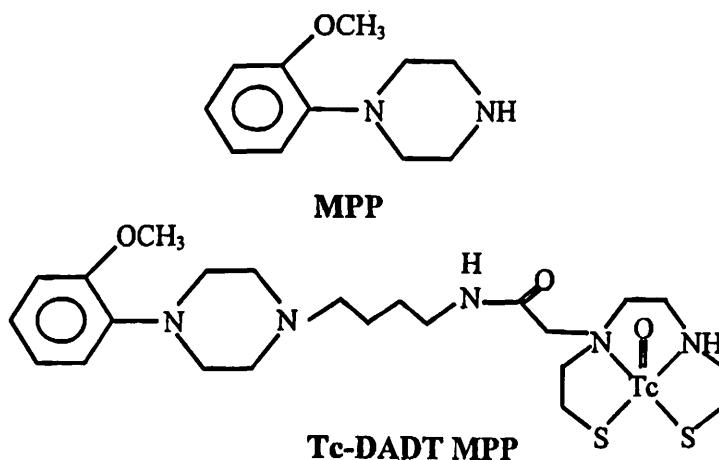
Γενικά οι μέθοδοι της σύζευξης με δομικό λίθο και του ενιαίου μορίου, χρησιμοποιούνται ευρύτατα σήμερα στην ανάπτυξη και στον σχεδιασμό ραδιοφαρμάκων ειδικών για υποδοχείς. Δύο είναι οι πλέον σημαντικοί παράμετροι που κατευθύνουν την επιλογή της μεθόδου για την ανάπτυξη αυτών των ενώσεων: 1) Η θέση των υποδοχέων στον οργανισμό (περιφερικές θέσεις, εγκέφαλος) καθώς και στην υποκυττάρια περιοχή (κυτταρική μεμβράνη, ενδοκυττάριος χώρος) 2) η δομή του υποδοχέα και η φύση της αλληλεπίδρασης του με την συγκεκριμένη ραδιενεργή ένωση.

Η θέση του υποδοχέα καθορίζει τον αριθμό των κυτταρικών φραγμών που απαιτείται να διαπεράσει η ένωση ώστε να συνδεθεί με τον υποδοχέα. Επομένως

ο αριθμός των φραγμών καθορίζει και το μέγεθος του μορίου. Εάν οι υποδοχείς βρίσκονται στην περιφέρεια τότε ο αριθμός των κυτταρικών φραγμών είναι μικρός ως και μηδενικός. Έτσι μεγάλα μόρια συνδέονται με υποδοχείς που βρίσκονται σε κυτταρικές μεμβράνες της περιφέρειας. Αν όμως οι υποδοχείς βρίσκονται στον εγκέφαλο τότε ο αριθμός των φραγμών αυξάνεται (αιματοεγκεφαλικός φραγμός, κυτταρική μεμβράνη κυττάρων του εγκεφάλου) με αποτέλεσμα να υπάρχουν αυστηρότεροι περιορισμοί ως προς το μέγεθος και το μοριακό βάρος. Συγκεκριμένα όταν πρόκειται για τον εγκέφαλο μόνο ουδέτερες, λιπόφιλες ενώσεις με μοριακό βάρος κάτω από 600 Daltons μπορούν να διέλθουν ευχερώς μέσω κυτταρικών μεμβρανών.²¹

Η δομή του υποδοχέα αποτελεί την δεύτερη σημαντική παράμετρο για την ανάπτυξη ραδιοφαρμάκων για υποδοχείς. Όμως η δομή των περισσότερων υποδοχέων δεν είναι γνωστή με αποτέλεσμα να υπάρχουν δυσκολίες στον σχεδιασμό ραδιοφαρμάκων. Αν η ραδιενεργός ένωση συνδέεται σε διαμεμβρανικό τμήμα του υποδοχέα ή σε τμήματα τα οποία βρίσκονται “εν τω βάθει” τότε υπάρχουν πολλοί αυστηροί περιορισμοί ως προς το μέγεθος, το μοριακό βάρος και την στερεοχημική διάταξη της ένωσης.²¹

Όλα τα παραπάνω μπορούν να δώσουν ορισμένες κατευθύνσεις ως προς την επιλογή μεθόδου για τον σχεδιασμό ραδιοφαρμάκων ειδικών για υποδοχείς. Έτσι μπορεί να θεωρηθεί ότι εάν απαιτείται η διέλευση κατά μέγιστο ενός κυτταρικού φραγμού ή η σύνδεση του ραδιοφαρμάκου γίνεται σε εξωτερικό μέρος του υποδοχέα τότε επιλέγεται η μέθοδος της σύζευξης. Παραδείγματα αποτελούν η ανάπτυξη ραδιοφαρμάκων για υποδοχείς που βρίσκονται σε περιφερικές θέσεις (π.χ. σίγμα υποδοχείς όγκων) ή στην κυτταρική μεμβράνη (π.χ. μεταφορέας ντοπαμίνης).¹⁷⁵



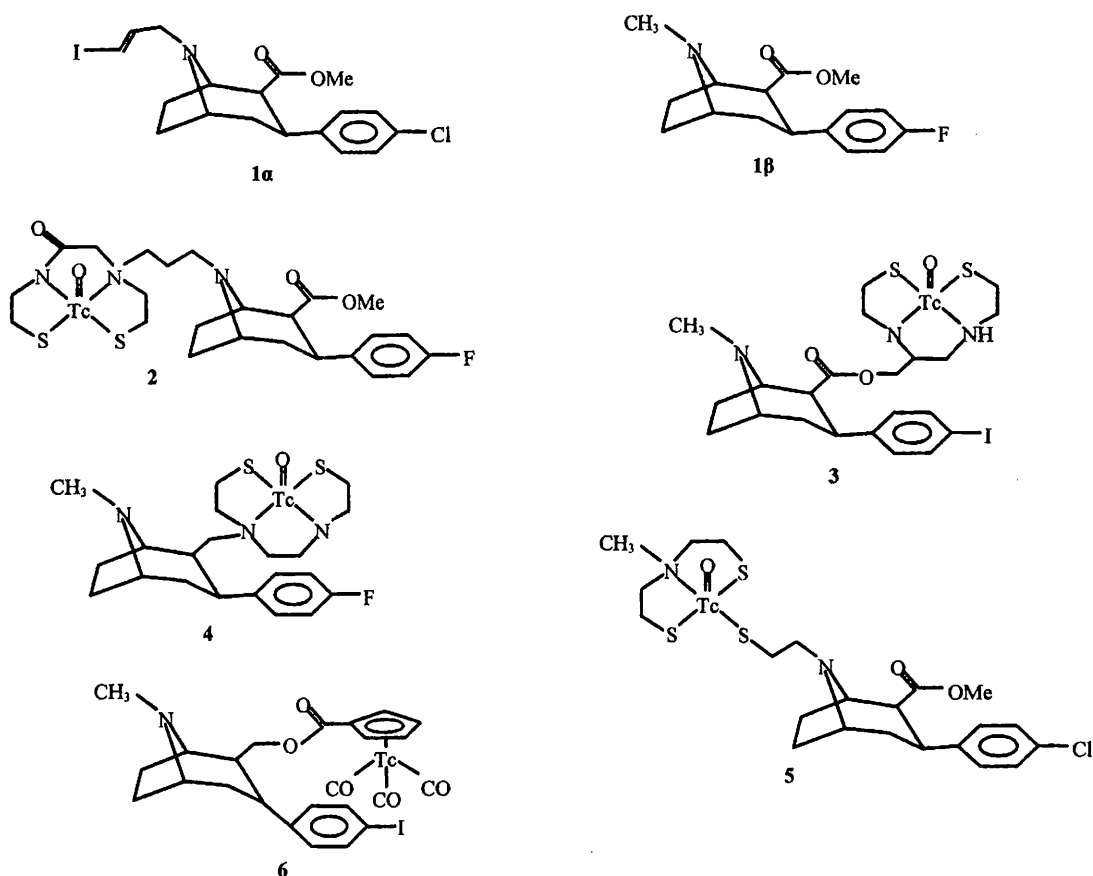
Σχήμα 8. Σχεδιασμός ραδιοφαρμάκων του ^{99m}Tc για την μελέτη των 5-HT_{1A} υποδοχέων της σεροτονίνης, με την προσέγγιση της σύζευξης του δομικού λίθου με τη βιολογικά δραστική ένωση.

Αν η ραδιοφαρμακευτική ένωση απαιτείται να διαπεράσει περισσότερους από έναν κυτταρικούς φραγμούς ή να συνδεθεί με ενδοκυτταρικούς υποδοχείς, τότε υπάρχουν αυστηροί περιορισμοί στο μέγεθος και τη στερεοχημική διάταξη

του μορίου, τότε επιλέγεται η μέθοδος του ενιαίου μορίου. Παραδείγματα αποτελούν η ανάπτυξη ραδιοφαρμάκων για υποδοχείς που βρίσκονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα (π.χ. υποδοχείς ντοπαμίνης) ή στο εσωτερικό των κυττάρων (π.χ. υποδοχείς στεροειδών ορμονών).¹⁷⁵

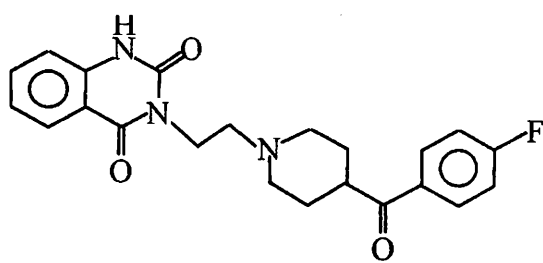
Παρακάτω αναφέρονται παραδείγματα σχεδιασμού και ανάπτυξης ραδιοφαρμακευτικών ενώσεων και με τις δύο μεθόδους. Η μέθοδος της σύζευξης εφαρμόζεται ευρέως σήμερα στην ανάπτυξη επισημασμένων ενώσεων για την απεικόνιση υποδοχέων του κεντρικού νευρικού συστήματος. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν οι προσπάθειες που έχουν γίνει για την ανάπτυξη ραδιοφαρμάκων για τους 5-HT_{1A} υποδοχείς της σεροτονίνης οι οποίοι σχετίζονται με τη νόσο Alzheimer καθώς για τους μεταφορείς της ντοπαμίνης οι οποίοι αποτελούν δείκτη για τη νόσο του Parkinson.

Έτσι για τους υποδοχείς 5-HT_{1A} συντέθηκε ένωση η οποία φέρει στο μόριό της την 1-(2-μεθοξυφαινυλο)πιπεραζίνη (MPP) - μόριο που παρουσιάζει υψηλή συγγένεια με τους 5-HT_{1A} υποδοχείς και τη διαμινοδιθειόλη για τη συναρμογή με το τεχνητό (σχήμα 8). Όμως φαρμακολογικές μελέτες έδειξαν ότι δεν προσλαμβάνεται κατά τη χορήγησή της ένωση *in vivo* από τον υποδοχέα παρά το γεγονός ότι παρουσιάζει υψηλή δέσμευση *in vitro*.¹¹⁵

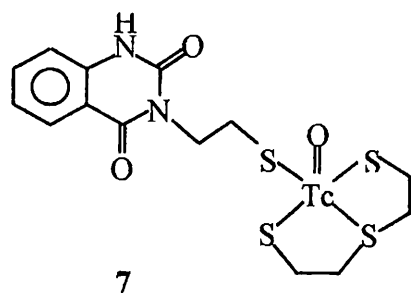


Σχήμα 9. Σχεδιασμός ραδιοφαρμάκων του ^{99m}Tc για τη μελέτη του μεταφορέα της ντοπαμίνης, με την προσέγγιση της σύζευξης του δομικού λίθου με τη βιολογικά δραστική ένωση.

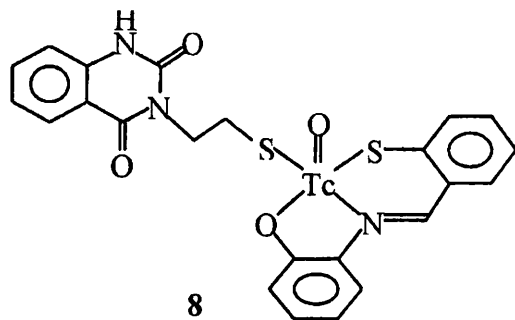
Alzheimer. Στο σχήμα 11 παρουσιάζονται σύμπλοκα τα οποία αναπτύχθηκαν με τη μέθοδο του ενιαίου μορίου. Στο παράδειγμα αυτό η μίμηση του μορίου της κετανσερίνης επιτυγχάνεται με δύο ανεξάρτητους χημικούς υποκαταστάτες οι οποίοι συναρμολογούνται ταυτόχρονα με το τεχνήτιο (μέθοδος μικτών συμπλόκων), παρέχοντας ένα σύμπλοκο το οποίο η δομή του μιμείται τη δομή της κετανσερίνης. Οι μέχρι τώρα φαρμακολογικές μελέτες των παραπάνω ενώσεων έδωσαν διαφορετική ικανότητα διέλευσης από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και μειωμένη ικανότητα σύνδεσης με τους υποδοχείς της σεροτονίνης.¹⁷⁵



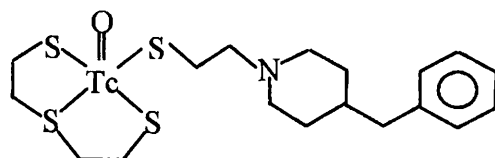
κετανσερίνη



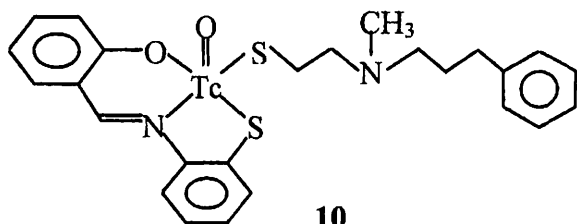
7



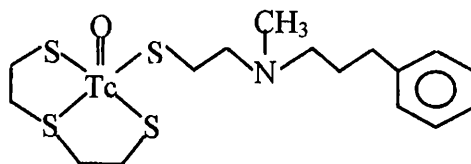
8



9



10



11

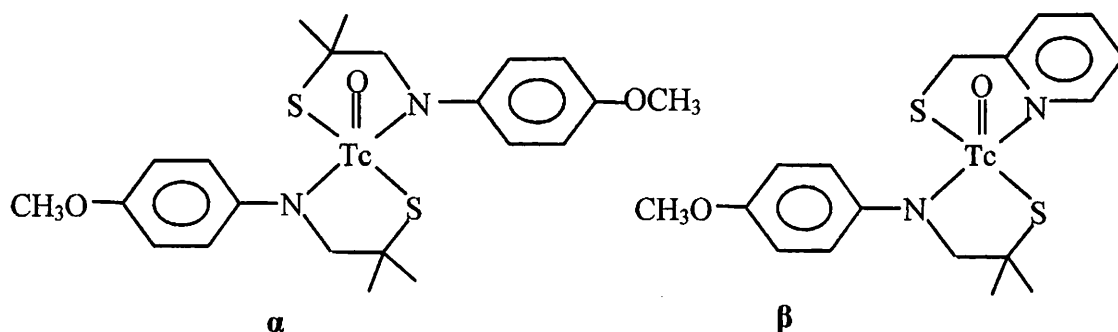
Σχήμα 11. Σχεδιασμός ραδιοφαρμάκων ανάλογων της κετανσερίνης με τη προσέγγιση του ενιαίου μορίου.

Μικτά σύμπλοκα του οξοτεχνητίου (V)

Τα μικτά σύμπλοκα του οξοτεχνητίου (V) βρίσκονται στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος τα τελευταία χρόνια και αποτελούν σημαντικό κεφάλαιο στην ανάπτυξη νέων ραδιοφαρμάκων του τεχνητίου. Στα μικτά σύμπλοκα οι υποκαταστάτες μπορεί να είναι είτε δύο διδραστικοί, συνδυασμός “2+2”, είτε ένας τριδραστικός και ένας μονοδραστικός, συνδυασμός “3+1”.

Μικτά σύμπλοκα “2+2” σχηματίζονται κατά την επίδραση διδραστικού υποκαταστάτη στον πυρήνα του οξοτεχνητίου. Στην περίπτωση αυτή το σχηματιζόμενο σύμπλοκο περιλαμβάνει δύο μόρια του διδραστικού υποκαταστάτη. Αρκετά μικτά σύμπλοκα του τεχνητίου “2+2” έχουν παρασκευαστεί, με υποκαταστάτες με άτομα δότες S_2 (αιθανο-1,2-διθειόλη,^{53,185} θειομερκαπτοοξικό οξύ¹⁸⁶), OS (2-μερκαπτοαιθανόλη⁹¹) και NS (2-μερκαπτοαιθυλαμίνη^{187,188}). Τα σύμπλοκα αυτά παρουσιάζουν συγκεκριμένα μειονεκτήματα που περιορίσαν την ανάπτυξή τους: 1. εισαγωγή υποκαταστάσης σε άτομο άνθρακα του ligand δημιουργεί ασύμμετρα κέντρα και κατά συνέπεια αρκετά στερεοϊσομερή σύμπλοκα, τα οποία δεν είναι επιθυμητά, 2. επειδή είναι συμμετρικά, υπάρχει δυσκολία στην προσαρμογή του μορίου, ώστε να ενεργοποιηθεί βιολογικά, καθώς δεν είναι δυνατή η μεταβολή με ελεγχόμενο τρόπο της μια μόνο πλευράς του συμπλόκου και 3. υφίστανται εύκολα αντικατάσταση.

Πρόσφατα έχουν παρασκευαστεί μικτά “2+2” σύμπλοκα με δύο διαφορετικούς διδραστικούς υποκαταστάτες.^{189,119} Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι με τη χρήση δύο αμινοθειολών, από τις οποίες η μια είναι δευτεροταγής αμίνη και η άλλη τριτοταγής, σχηματίζεται ένα κύριο προϊόν. Το προϊόν αυτό είναι το ετεροδιμερές, το σύμπλοκο δηλαδή που περιέχει στο μορίο του και τους δύο υποκαταστάτες. Είναι δυνατό, με κατάλληλη ρύθμιση της στοιχειομετρίας της αντίδρασης, να είναι και το μοναδικό προϊόν. Ακόμη, από τα πιθανά cis και trans ισομερή, μόνο το trans ισομερές ανιχνεύεται. Έτσι αίρεται το μειονέκτημα του σχηματισμού ισομερών, ενώ είναι δυνατή η μεταβολή της μιας πλευράς μόνο του συμπλόκου, δίνοντας μεγάλη ευελιξία στο σχεδιασμό νέων ραδιοφαρμάκων (σχήμα 12).



Σχήμα 12. Παράδειγμα μικτών “2+2” συμπλόκων **α** με δύο ίδιους υποκαταστάτες (ομοδιμερές) και **β** με δύο διαφορετικούς (ετεροδιμερές).

Η δομή των “2+2” μικτών συμπλόκων είναι τετραγωνική πυραμίδα, με τα τέσσερα ετεροάτομα να ορίζουν το επίπεδο της βάσης και το οξυγόνο του οξοτεχνητίου να καταλαμβάνει την κορυφή της πυραμίδας.

Η σύνθεση “3+1” μικτών συμπλόκων του γενικού τύπου MOL^1L^2 απαιτεί τη ταυτόχρονη επίδραση ενός διανιονικού τριδραστικού υποκαταστάτη (L^1H_2 , ligand), που φέρει ομάδα ατόμων δότες SSS ή SOS, $\text{SN}(\text{R})\text{S}$ ή SNN και μιας μονοδραστικής θειόλης (L^2H , coligand) σε ένα κατάλληλο πρόδρομο σύμπλοκο του οξοτεχνητίου (V).

Η γεωμετρία των μικτών συμπλόκων με τριδραστικό υποκαταστάτη, L^1H_2 , που φέρει τα άτομα δότες SSS ή $\text{SOS}^{93,97,130,190}$ είναι συνήθως παραμορφωμένη τετραγωνική πυραμίδα. Το βασικό επίπεδο ορίζεται από τα άτομα (SSS)(S) ή (SOS)(S), ενώ το O καταλαμβάνει την κορυφή της πυραμίδας.⁹⁷

Στα σύμπλοκα όπου ο τριδραστικός υποκαταστάτης, L^1H_2 , είναι υποκατεστημένη αμινοδιθειόλη $\text{SN}(\text{R})\text{S}$ (σχήμα 12), υπάρχει η δυνατότητα εμφάνισης δύο στερεοϊσομερών ανάλογα με τον προσανατολισμό της πλευρικής αλυσίδας του τριδραστικού υποκαταστάτη σε σχέση με την οξο- ομάδα του τεχνητίου.^{85,137,191,192} Έχει αποδειχθεί ότι συνήθως μόνο το *syn* ισομερές σχηματίζεται.^{88,96,134,193} Το *syn* ισομερές δίνει δομή τριγωνικής διπυραμίδας, δομή ιδιαίτερα σπάνια για σύμπλοκα του οξοτεχνητίου στην οξειδωτική βαθμίδα V. Το βασικό επίπεδο ορίζεται από δύο άτομα θείου του τριδραστικού υποκαταστάτη και το οξυγόνο του οξοτεχνητίου, ενώ οι δύο αξονικές θέσεις καταλαμβάνονται από το άζωτο του τριδραστικού υποκαταστάτη και το θείο της μονοδραστικής θειόλης (coligand). Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει ανιχνευθεί ο σχηματισμός του *anti* ισομερούς, σε ποσοστό κάτω από 1%, και μάλιστα, σε λίγες περιπτώσεις έχει απομονωθεί και χαρακτηριστεί πλήρως.⁸⁹ Το *anti* ισομερές σχηματίζει τετραγωνική πυραμίδα, με το βασικό επίπεδο να ορίζεται από τα (SNS)(S) άτομα δότες και στην αξονική θέση το οξυγόνο του οξοτεχνητίου. Τα δύο ισομερή παρουσιάζουν διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες και βιολογική κατανομή.

Τα σύμπλοκα της δομής $\text{TcO}[\text{SN}(\text{R})\text{S}][\text{S}]$ παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον αφού μπορούν να γίνουν χημικές υποκαταστάσεις και στους δύο υποκαταστάτες με διάφορους συνδυασμούς, οπότε απλουστεύεται ο σχεδιασμός νέων συμπλόκων και επιτρέπεται η μεγαλύτερη βιολογική εξειδίκευση του ραδιοφαρμάκου. Η αντίδραση σχηματισμού του συμπλόκου μελετήθηκε τόσο σε επίπεδο τεχνητίου φορέα όσο και σε επίπεδο ιχνηθέτη. Σε επίπεδο φορέα παρασκευάστηκαν και χαρακτηρίστηκαν πλήρως τα πιθανά παραπροϊόντα, δηλαδή σύμπλοκο του γενικού τύπου $\text{Tc}_2\text{O}_2(\text{L}_1)_3$ και του γενικού τύπου $\text{TcO}(\text{L}_2)_4^-$. Η αντίδραση μπορεί να ελεγχθεί στοιχειομετρικά και να δώσει ένα μόνο προϊόν. Συγκεκριμένα όταν χρησιμοποιείται αναλογία 1:1 ή 1:1.5 τριδραστικού προς μονοδραστικό υποκαταστάτη σχηματίζεται ένα μόνο προϊόν και έχει τη *syn* διαμόρφωση.

Ένας άλλος τριδραστικός υποκαταστάτης που έχει μελετηθεί για τη δημιουργία μικτών “3+1” συμπλόκων του τεχνητίου είναι τριδραστική

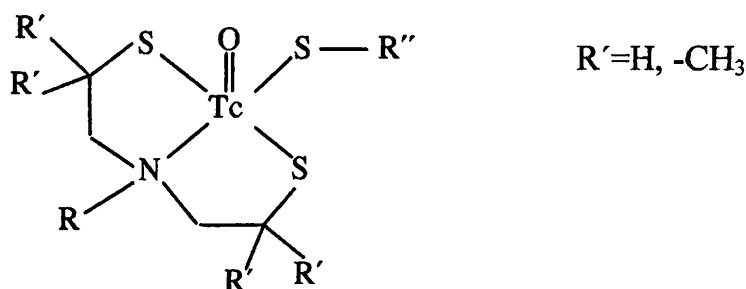
Σκοπός της εργασίας

Οι ανάγκες της σύγχρονης πυρηνικής ιατρικής για ενώσεις υψηλής εκλεκτικότητας και ειδικότητας οδηγούν την έρευνα σε νέες κατηγορίες ενώσεων του τεχνητίου, τα ραδιοφάρμακα τρίτης γενεάς. Το τεχνητίο είναι ένα μέταλλο το οποίο δεν συναντάται σε βιολογικά δραστικά μόρια, αλλά ούτε και εύκολα εισάγεται σε αυτά. Ο μεταλλικός χαρακτήρας του τεχνητίου καθιστά απαραίτητη τη σταθεροποίησή του είτε από ένα χηλικό παράγοντα, είτε με το σχηματισμό οργανομεταλλικής ένωσης.

Η επιλογή των κατάλληλων παραγόντων σύμπλεξης είναι κύριας σημασίας για την προκύπτουσα ραδιοένωση αφού από αυτούς θα εξαρτηθεί η *in vitro* και η *in vivo* σταθερότητα, η λιποφιλικότητα, το φορτίο και η δομή της ραδιοένωσης. Παράλληλα όμως είναι απαραίτητο οι φυσικές ιδιότητες της τελικής ραδιοένωσης και η στερεοχημική της δομή να της εξασφαλίζουν τη συμμετοχή της σε εξειδικευμένους βιοχημικούς μηχανισμούς.

Η παρούσα διατριβή εντάσσεται στα πλαίσια του σχεδιασμού και ανάπτυξης νέων διαγνωστικών ραδιοφαρμάκων. Η οργάνωση της διατριβής στηρίζεται στις σύγχρονες αντιλήψεις για τον σχεδιασμό νέων ραδιοφαρμάκων του τεχνητίου.

Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη συνθετικών σχημάτων για την εισαγωγή φαρμακοφόρων ομάδων στα συμπλοκα του τεχνητίου (V). Ως βασικός σκελετός επιλέχθηκε το μικτό σύμπλοκο του πυρήνα του οξοτεχνητίου (V) με το συνδυασμό μιας τριδραστικής αμινοδιθειόλης και μιας μονοδραστικής θειόλης - μικτά σύμπλοκα του τεχνητίου, συνδυασμός “3+1”.



Ο συνδυασμός “3+1” οδηγεί στο σχηματισμό σταθερών συμπλόκων, τα οποία είναι ουδέτερα. Επιπλέον:

- παρέχει τη δυνατότητα πληθώρας υποκαταστάσεων, ώστε να επιτευχθεί λήψη προϊόντων με επιθυμητά αποτελέσματα. Έτσι, είναι δυνατόν, για παράδειγμα, να εισάγουμε μια φαρμακοφόρο ομάδα στο ligand και την ίδια στιγμή στο σύμπλοκο που προκύπτει να ρυθμίσουμε την λιποφιλικότητα μεταβάλλοντας το co-ligand.

εκπέμπουν γ-ακτινοβολία. Μέχρι σήμερα, οι ενώσεις που έχουν εφαρμοσθεί με επιτυχία για την μελέτη του μεταβολισμού του μυοκαρδίου, είναι παράγωγα λιπαρών οξέων επισημασμένα με ^{123}I , με κυριότερους εκπροσώπους το IPPA (15-(π-ιωδοφαινυλο)-δεκαπεντανοϊκό οξύ) και το BMIPP (15-(π-ιωδοφαινυλο)-3-R,S-μεθυλοδεκαπεντανοϊκό οξύ).²⁰³ Ωστόσο, το υψηλό κόστος και η απαίτηση κυκλότρου για την παραγωγή του περιορίζουν τη δυνατότητα χρήσης του για εξετάσεις ρουτίνας στην πυρηνική ιατρική. Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια για την επισημάνση λιπαρών οξέων με $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Για αυτόν τον σκοπό, έχουν συντεθεί παράγωγα λιπαρών οξέων, τα οποία φέρουν στον τελικό άνθρακα ένα σύστημα τεσσάρων ατόμων δοτών (NNSS²⁰⁴⁻²⁰⁷, NNNN²⁰⁷) για την συναρμογή του τεχνητίου.

Αναλυτικότερα η παρούσα διατριβή περιλαμβάνει:

1. Ανάπτυξη νέων συνθετικών σχημάτων για την εισαγωγή φαρμακοφόρων ομάδων σε τριδραστικούς περιφερειακούς υποκαταστάτες που μπορούν να σχηματίσουν μικτά σύμπλοκα με το τεχνητίο.

2. Σύνθεση των συμπλόκων του τεχνητίου που φέρουν φαρμακοφόρες ομάδες σε επίπεδο φορέα (^{99}Tc). Η ταυτοποίηση της δομής των συμπλόκων περιλαμβάνει κλασσικές φασματοσκοπικές μεθόδους (IR, UV-vis, NMR), στοιχειακή ανάλυση και επίλυση της κρυσταλλικής δομής με ακτίνες X σε ένα από τα σύμπλοκα.

3. Σύνθεση των αντιστοίχων συμπλόκων του τεχνητίου σε επίπεδο ιχνηθέτη ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) και ταυτοποίηση με συγκριτική χρωματογραφία (HPLC), χρησιμοποιώντας ως πρότυπα τα σύμπλοκα του τεχνητίου ^{99}Tc .

4. Μελέτη της βιοκατανομής των μικτών $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -συμπλόκων σε πειραματόζωα.

Πειραματικό μέρος

Όργανα και συσκευές

Τα σημεία τήξης των προϊόντων προσδιορίστηκαν σε συσκευή Electrothermal και δεν είναι διορθωμένα.

Οι στοιχειακές αναλύσεις των στερεών προϊόντων έγιναν σε αυτόματο στοιχειακό αναλυτή CHNS/O τύπου 2400/II της εταιρείας Perkin - Elmer στο Εργαστήριο Ραδιοφαρμάκων του ΕΚΕΦΕ “Δημόκριτος”.

Οι μετρήσεις του pH των διαλυμάτων έγιναν με pHμετρο τύπου Metrohm-632 σε θερμοκρασία δωματίου (25°C). Το όργανο ρυθμίζεται πριν και μετά από τις μετρήσεις με πρότυπα ρυθμιστικά διαλύματα pH 7.0 και 4.0.

Τα φάσματα υπερύθρου ελήφθησαν σε φασματογράφο τύπου FT-IR 1600 και επεξεργάστηκαν με το πρόγραμμα IR Data Manager 2.50 της εταιρείας Perkin-Elmer.

Τα φάσματα ^1H NMR ελήφθησαν με φασματόμετρο τύπου AC FT-250E της εταιρείας Bruker. Όλα τα φάσματα ελήφθησαν σε διάλυμα δευτεριωμένου χλωροφορμίου και σε θερμοκρασία 25°C. Οι χημικές μετατοπίσεις (δ , ppm) υπολογίστηκαν με τη χρήση τετραμεθυλοσιλανίου, TMS, ως εσωτερικού προτύπου.

Οι κρυσταλλογραφικές αναλύσεις με ακτίνες X και η επίλυση της κρυσταλλικής δομής του προϊόντος **14** έγινε από το Εργαστήριο Ακτίνων X του Ινστιτούτου Επιστήμης Υλικών, ΕΚΕΦΕ “Δημόκριτος”

Το σύστημα υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC) που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση, τη ταυτοποίηση και την απομόνωση των συμπλόκων του τεχνητίου αποτελείται από:

Αντλία τύπου 600E Waters με δυνατότητα ροής έως 20ml/min και χρησιμοποίηση της ως ημιπαρασκευαστικής διάταξης.

Σύστημα εισαγωγής δείγματος στη χρωματογραφική στήλη (injector UK6) με υποδοχέα δείγματος (loop) των 500 μl .

Προστήλη (guard column) τύπου Techopak 10 C18, No PC/17597, διαστάσεων 5 X 50 mm, ή προστήλη τύπου Techil 10Si, διαστάσεων 5 X 46 mm της εταιρείας HPLC Technology.

Αναλυτικές στήλες αντίστροφης φάσης από ανοξείδωτο χάλυβα διαστάσεων 10 μ , 3.9X300 mm τύπου μ -Bondapak C-18 (Waters) και 10 μ , 4.6X250 mm τύπου Techsil CN (HPLC Technology) καθώς και αναλυτική στήλη κανονικής φάσης διαστάσεων 10 μ , 3.9X300 mm τύπου Porasil (Waters).

Ανιχνευτή διάταξης φωτοδιόδων, PhotoDiode Array (PDA) τύπος 991 της εταιρίας Waters. Ο ανιχνευτής έχει συνδεθεί στην έξοδο της κολώνας και παρέχει τη δυνατότητα καταγραφής ολόκληρου του φάσματος UV-vis (190-700nm) ανά δευτερόλεπτο.

Ηλεκτρονικό υπολογιστή, ο οποίος ελέγχει τη λειτουργία της αντλίας, του ανιχνευτή, συλλέγει και επεξεργάζεται τα δεδομένα.

Ανιχνευτή ακτινοβολίας β ή χαμηλής γ (Radioisotope Detector 171 της εταιρίας Beckman) για την ανίχνευση των ραδιενεργών συστατικών.

Η ραδιενέργεια των διαφόρων διαλυμάτων μετρήθηκε με μετρητή

ραδιοϊσοτόπων (Isotope Calibrator) της εταιρείας Picker.

Η μέτρηση της ραδιενέργειας των τεμαχίων από τη χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας και των βιολογικών δειγμάτων έγινε σε μετρητή ακτινοβολίας γ πολλαπλών δειγμάτων, με κρύσταλλο NaI 3.5' τύπου MINAXI 5000 Auto gamma counter της εταιρείας Packard.

Τέλος τα πειραματόζωα που χρησιμοποιήθηκαν στις βιολογικές μελέτες (Swiss Albino mice), χορηγήθηκαν από το εκτροφείο πειραματόζωων του ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος".

Αντιδραστήρια - πρώτες ύλες

Οι εμπορικά διαθέσιμες πρώτες ύλες οι οποίες, χρησιμοποιήθηκαν για τη σύνθεση των προϊόντων είναι οι ακόλουθες :

Υδροχλωρική 1-(2-χλωροαιθυλο)πιπεριδίνη, υδροχλωρική 1-(2-χλωροαιθυλο)πυρρολιδίνη, νατριοκυανοβοροϋδρίδιο, 2-χλωροφαινοθειαζίνη, S_2Cl_2 , βενζυλομερκαπτάνη, μεθοξυβενζυλομερκαπτάνη, θειοκρεσόλη, ισοβουτυραλδεΐδη, υδροβρωμική 3-βρωμοπροπυλαμίνη από τη Fluka.

11-αμινοεντεκανοϊκό οξύ από τη Merck.

Θειόνυλο χλωρίδιο, λιθιοαργιλιοϋδρίδιο από τη Reidel de Haen.

Μεταλλικό νάτριο από τη Panreak.

Χλωριούχος κασσίτερος, γλυκονικό νάτριο από τη Sigma.

Διαιθανολαμίνη από τη Ferak.

Για το διαχωρισμό με στήλη χρωματογραφίας χρησιμοποιήθηκαν silica gel 60 (0.040 - 0.063mm) από τη Merck, aluminium oxide S από τη Reidel de Haen.

Το σκεύασμα του γλυκοεπτονικού ασβεστίου (ΤΕΣ-7) χορηγήθηκε από το Εργαστήριο Ραδιοφαρμάκων του ΕΚΕΦΕ “Δημόκριτος”.

Το $Na^{99m}TcO_4$ προέρχεται από γεννήτριες μολυβδαινίου-99/τεχνητίου-99m της εταιρείας Cis International και από το Εργαστήριο Παραγωγής Ραδιοϊσοτόπων του ΕΚΕΦΕ “Δημόκριτος”.

Το $NH_4^{99}TcO_4$ προέρχεται από την Oak Ridge, National Lab., USA .

Η μεθανόλη και διχλωρομεθάνιο, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την έκλουση των προϊόντων κατά τη χρωματογραφία HPLC, ήταν ειδικού τύπου της εταιρείας Fluka.

Οι λοιπές πρώτες ύλες παρασκευάστηκαν και ταυτοποιήθηκαν με μεθόδους της βιβλιογραφίας και η σύνθεση τους περιγράφεται στο επόμενο κεφάλαιο.

Σύνθεση τριδραστικών περιφερειακών υποκαταστατών.

Συνθετικό σχήμα Α. Σύνθεση τριδραστικών περιφερειακών υποκαταστατών 4α, 4β.

Οι τριδραστικοί περιφερειακοί υποκαταστάτες 2-[(2-σουλφανυλοαιθυλο)(2-τετραυδρο-1H-1-πιπεριδινυλοαιθυλο)]-1-αιθανοθειόλη και 2-[(2-σουλφανυλοαιθυλο)(2-τετραυδρο-1H-1-πυρρολινυλοαιθυλο)]-1-αιθανοθειόλη παρασκευάστηκαν σύμφωνα με τη συνθετική πορεία που φαίνεται στο σχήμα 14 (σελ.70).

*N*1-[2-(βενζυλοσουλφανυλο)αιθυλο]-*N*1-(2-πιπεριδινυλοαιθυλο)-2-(βενζυλοσουλφανυλο)-1-αιθαναμίνη 3α

Σε ένα διάλυμα 2.94 g (20 mmol) της 1-(2-χλωροαιθυλο)-πιπεριδίνης 1α σε 55 ml ξηρής μεθυλοαιθυλοκετόνης προστίθενται 3.17 g (10 mmol) της *N*1-[2-(βενζυλοσουλφανυλο)αιθυλο]-2-(βενζυλοσουλφανυλο)-1-αιθαναμίνης 2 και 3.00 g (20 mmol) NaI. Το μίγμα θερμαίνεται με επαναροή για 3 ώρες. Στη συνέχεια εκδιώκεται ο διαλύτης, το υπόλειμμα διαλύεται με 1N NaOH και εκχυλίζεται με CH₂Cl₂. Χρωματογραφία στήλης σε αλουμίνα με διαλύτη έκλουσης αιθέρα: πετρελαϊκό αιθέρα 1:10 δίνει 3.20 g (7 mmol, 70%) καθαρού προϊόντος, το οποίο στη συνέχεια κρυσταλλώνει ως οξαλικό άλας.

Στοιχειακή ανάλυση C ₂₉ H ₄₀ N ₂ O ₈ S ₂	
Υπολογίστηκε	C: 57.22%, H: 6.63%, N: 4.60%, S:10.51%
Βρέθηκε	C: 57.10%, H: 6.69%, N: 4.71%, S:10.73%

¹H NMR (δ, CDCl₃): 7.22 (m, 10H, C₆H₅CS), 3.67 (s, 4H, C₆CH₂S), 2.57-2.23 (complex m, 16H, (CH₂)₂NCH₂CH₂N(CH₂CH₂S)₂), 1.60 (m, 6H, NripC₂(CH₂)₃).

*N*1-[2-(βενζυλοσουλφανυλο)αιθυλο]-*N*1-(2-πυρρολινυλοαιθυλο)-2-(βενζυλοσουλφανυλο)-1-αιθαναμίνη 3β

Παρασκευάστηκε με την ίδια μέθοδο. Σε ένα διάλυμα 2.71 g (20 mmol) της 1-(2-χλωροαιθυλο)-πυρρολιδίνης 1β σε 55 ml ξηρής μεθυλοαιθυλοκετόνης προστίθενται 3.17 g (10 mmol) της *N*1-[2-(βενζυλοσουλφανυλο)αιθυλο]-2-(βενζυλοσουλφανυλο)-1-αιθαναμίνης 2 και 3.00 g (20 mmol) NaI. Καθαρισμός με στήλη αλούμινα και διαλύτη έκλουσης αρχικά οξικό αιθυλεστέρα και στη συνέχεια ακετόνη έδωσε 2.90 g (6.5 mmol, 75%) καθαρού προϊόντος. Κρυσταλλώνει ως οξαλικό άλας.

Στοιχειακή ανάλυση C ₂₈ H ₃₈ N ₂ O ₈ S ₂	
Υπολογίστηκε	C: 56.55%, H: 6.44%, N: 4.71%, S: 10.78%
Βρέθηκε	C: 56.41%, H: 6.52%, N: 4.85%, S: 10.57%

¹H NMR (δ, CDCl₃): 7.22 (m, 10H, C₆H₅CS), 3.61 (s, 4H, C₆CH₂S), 2.60-2.35 (complex, m, 16H, (CH₂)₂NCH₂CH₂N(CH₂CH₂S)₂), 1.65 (m, 4H, NpyrC₂(CH₂)₂).

2-[(2-Σουλφανυλοαιθυλο)(2-τετρανδρο-1H-1-πιπεριδινυλοαιθυλο)]-1-αιθανοθειόλη 4α

Σε διάλυμα μεταλλικού νατρίου 0.46 g (20 mmol) σε 100 ml υγρής, ξηρής NH_3 προστίθεται διάλυμα 2.00 g (4.4 mmol) της *N1*-[2-(βενζυλοσουλφανυλο)αιθυλο]-*N1*-(2-πιπεριδινυλοαιθυλο)-2-(βενζυλοσουλφανυλο)-1-αιθαναμίνη **3α** σε 10 ml ξηρού αιθέρα. Το μίγμα αναδεύεται για 30 λεπτά. Η υγρή NH_3 απομακρύνεται σε ρεύμα αζώτου και στο υπόλειμμα προστίθενται προσεκτικά 100 ml διαλύματος αιθανόλης / ισοπροπανόλης (2:1) κορεσμένο σε HCl . Το μίγμα διηθείται για την απομάκρυνση του NaCl . Το διήθημα συμπυκνώνεται, εκχυλίζεται με αιθέρα και η αιθερική στοιβάδα απορρίπτεται. Στη συνέχεια, το pH ρυθμίζεται σε 7.5 με NaOH και το διάλυμα εκχυλίζεται με αιθέρα. Η αιθερική στοιβάδα απομονώνεται, ξηραίνεται με MgSO_4 και συμπυκνώνεται. Το προϊόν απομονώνεται ως υδροχλωρικό άλας (1.13 g, 3.5 mmol, 87.5%). Με μια ανακρυστάλλωση λαμβάνεται προϊόν υψηλής καθαρότητας.

Στοιχειακή ανάλυση $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{S}_2\text{Cl}_2$	
Υπολογίστηκε	C: 41.24%, H: 8.19%, N: 8.75%, S: 19.98%
Βρέθηκε	C: 41.30%, H: 8.24%, N: 8.19%, S: 20.80%

$^1\text{H NMR}$ (δ , CDCl_3): 2.82 - 2.35 (complex, m, 16H, $(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2$), 1.93 (bs, 2H, SH), 1.60 (m, 6H, $\text{NpripC}_2(\text{CH}_2)_3$).

IR (KBr , cm^{-1}): 2543 (S-H str.)

2-[(2-Σουλφανυλοαιθυλο)(2-τετρανδρο-1H-1-πυρρολυνυλοαιθυλο)]-1-αιθανοθειόλη 4β

Παρασκευάστηκε με την ίδια μέθοδο. Απόδοση 82%.

Στοιχειακή ανάλυση $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{S}_2\text{Cl}_2$	
Υπολογίστηκε	C: 39.08%, H: 7.87%, N: 9.11%, S: 20.86%
Βρέθηκε	C: 39.20%, H: 7.78%, N: 9.27%, S: 20.61%

$^1\text{H NMR}$ (δ , CDCl_3): 2.80 - 2.32 (complex, m, 16H, $(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2$), 1.85 (bs, 2H, SH), 1.65 (m, 4H, $\text{NpyrC}_2(\text{CH}_2)_2$).

IR (KBr , cm^{-1}): 2548 (S-H str.)

10, 13. *Συνθετικό σχήμα Β. Σύνθεση τριδραστικών περιφερειακών υποκαταστατών*

Οι τριδραστικοί περιφερειακοί υποκαταστάτες 1-[[3-(2-χλωρο-10H-10-φαινοθειαζινυλο)προπυλο](2-μεθυλο-2-σουλφανυλοπροπυλο)αμινο]-2-μεθυλοπροπανοθειόλη **10** και 11-[δι(2-μεθυλο-2-σουλφανυλοπροπυλο)αμινο]-εντεκανοϊκό οξύ **13** και παρασκευάστηκαν σύμφωνα με μια κοινή συνθετική προσέγγιση. Η προσέγγιση αυτή περιλαμβάνει το σχηματισμό επταμελούς ετεροκυκλικού δακτυλίου με δισουλφιδικό δεσμό, από τον οποίο προκύπτουν με αναγωγή οι τελικοί τριδραστικοί υποκαταστάτες.

ι. Σύνθεση του παραγώγου της φαινοθειαζίνης.

Η παρασκευή του τριδραστικού υποκαταστάτη 1-[[3-(2-χλωρο-10*H*-10-φαινοθειαζινυλο)προπυλο](2-μεθυλο-2-σουλφανυλοπροπυλο)αμινο]-2-μεθυλο-προπανοθειόλη **10** έγινε σύμφωνα με τη συνθετική πορεία που φαίνεται στο σχήμα 15 (σελ. 72).

1-βρωμο- 3-(3,3,7,7-τετραμεθυλο-1,2,5-διθειαζεπαν-5-υλο)προπανιο 7

Σε διάλυμα 8 g (39 mmol) διθειοϊσοβουτυραλδεύδης σε 400 ml ξηρής μεθανόλης προστίθενται 10 g (45 mmol) υδροβρωμική 3-βρωμοπροπυλαμίνη και 2.8 g (45 mmol) NaBH₃CN. Ρυθμίζεται το pH σε 6 με παγόμορφο οξικό οξύ και προστίθενται μοριακά κόσκινα (molecular sieves powder 3A). Το μίγμα αφήνεται να αντιδράσει για 24 ώρες. Στη συνέχεια διηθείται από σελίτη και εκδιώκεται ο διαλύτης. Στο ελαιώδες υπόλειμμα προστίθεται νερό και το pH ρυθμίζεται σε 7. Το διάλυμα εκχυλίζεται με CH₂Cl₂, ξηραίνεται με Na₂CO₃ και απομακρύνεται ο διαλύτης. Καθαρισμός με στήλη silica gel και διαλύτη έκλουσης μίγμα αιθέρα-πετρελαϊκού αιθέρα 1: 10 δίνει 4.3 g (0.14 mmol, 35%) άχρωμου ελαιώδους προϊόντος.

Στοιχειακή ανάλυση C ₁₂ H ₂₃ NS ₂ BrCl	
Υπολογίστηκε	C: 37.88%, H: 6.65%, N: 4.02%, S: 18.38%
Βρέθηκε	C: 38.66%, H: 7.32%, N: 3.37%, S: 17.94%

¹H NMR (δ, CDCl₃): 3.46 (t, 2H, Br-CH₂), 2.6 (t, 2H, NCH₂), 2.59 (ABq J(AB)=14Hz, 4H, N(CH₂CS)₂), 1.92 (q, 2H, BrCCH₂), 1.29 (m, 6H, (SCCH₃)₂), 1.16 (m, 6H, (SCCH₃)₂)

*1-(2-χλωρο-10*H*-10-φαινοθειαζινυλο)-3-(3,3,7,7-τετραμεθυλο-1,2,5-διθειαζεπαν-5-υλο)προπανιο 9*

Σε 10 ml ξηρό, απεσταγμένο διμεθυλοφορμαμίδιο διαλύονται 1 g (3.2 mmol) 1-βρωμο-3-(3,3,7,7-τετραμεθυλο-1,2,5-διθειαζεπαν-5-υλο)προπανιο **7** και 0.77 g (3.3 mmol) 2-χλωροφαινοθειαζίνη. Στο διάλυμα προστίθενται 2 g NaOH που έχουν λειοτριβηθεί και αμέσως παίρνει βαθυκόκκινο χρώμα. Αφήνεται να αντιδράσει για 2 ώρες. Στη συνέχεια εκχυλίζεται αιθέρα και μεγάλη ποσότητα νερού, ξηραίνεται με Na₂CO₃ και καθαρίζεται με στήλη silica gel και διαλύτη έκλουσης πετρελαϊκό αιθέρα. Λαμβάνονται 1.2 g (2.6 mmol, 79%) καθαρού προϊόντος.

¹H NMR (δ, CDCl₃): 7.10-6.75 (m, 7H, arom), 3.82 (t, 2H, Nphen-CH₂), 2.60 (ABq J(AB)=14Hz, 4H, N(CH₂CS)₂), 2.55 (t, 2H, NCH₂), 1.8 (q, 2H, NCCH₂), 1.27 (m, 6H, (SCCH₃)₂), 1.09 (m, 6H, (SCCH₃)₂).

*1-[[3-(2-χλωρο-10*H*-10-φαινοθειαζινυλο)προπυλο](2-μεθυλο-2-σουλφανυλοπροπυλο)αμινο]-2-μεθυλο-προπανοθειόλη 10*

Σε 15 ml ξηρό τετραυδροφουράνιο διαλύονται 1 g (2.1 mmol) 1-(2-χλωρο-10*H*-10-φαινοθειαζινυλο)-3-(3,3,7,7-τετραμεθυλο-1,2,5-διθειαζεπαν-5-υλο)προπανιο **9** και στο διάλυμα προστίθενται σταδιακά 0.20 g LiAlH₄. Στο ψυκτήρα τοποθετείται παγίδα με CaCl₂ για τον αποκλεισμό της υγρασίας. Το

διάλυμα θερμαίνεται με επαναρροή για 24 ώρες. Η περίσσεια του LiAlH_4 καταστρέφεται με προσθήκη στάγδην κορεσμένου διαλύματος τρυγικού καλίου. Στη συνέχεια το pH ρυθμίζεται στο 7.5 και γίνονται διαδοχικές εκπλύσεις με αιθέρα. Τα αιθερικά κλάσματα ενώνονται, ξηραίνονται με MgSO_4 και συμπυκνώνονται. Λαμβάνεται 0.8 g (1.7 mmol, 81%) άχρωμου ελαιώδους προϊόντος.

$^1\text{H NMR}$ (δ , CDCl_3): 7.10-6.75 (m, 7H, arom), 3.82 (t, 2H, Nphen- CH_2), 2.65 (t, 2H, NCH_2), 2.51 (s, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CS})_2$), 1.8 (m, 2H, NCCH_2), 1.28 (s, 12H, $(\text{SCCH}_3)_2$).

ii. Σύνθεση του παραγώγου του λιπαρού οξέος.

Η παρασκευή του 11-[δι(2-μεθυλο-2-σουλφανυλοπροπυλο)αμινο]-εντεκανοϊκό οξύ **13** έγινε σύμφωνα με τη συνθετική πορεία που φαίνεται στο σχήμα 16 (σελ. 73).

11-(3,3,7,7-τετραμεθυλο-1,2,5-διθειάζεπαν-5-υλο)εντεκανοϊκό οξύ **12**

Σε διάλυμα 8 g (39 mmol) διθειοϊσοβουτυραλδεύδης σε 225 ml ξηρής μεθανόλης προστίθενται 9 g (45 mmol) 11-αμινοεντεκανοϊκό οξύ και 2.8 g (45 mmol) NaBH_3CN . Ρυθμίζεται το pH σε 5 με παγόμορφο οξικό οξύ και το μίγμα αφήνεται να αντιδράσει υπό ανάδευση για 24 ώρες. Στη συνέχεια διηθείται από σελίτη και ο διαλύτης εκδιώκεται. Στο ελαιώδες υπόλειμμα προστίθεται HCl 2.5 N και το διάλυμα εκχυλίζεται με CH_2Cl_2 . Η οργανική φάση απομονώνεται, ξηραίνεται με Na_2SO_4 και ο διαλύτης απομακρύνεται. Χρωματογραφία στήλης silica gel με διαλύτη έκλουσης αιθέρα δίνει 6.3 g (0.017 mmol, 46.5%) άχρωμου ελαιώδους προϊόντος.

Στοιχειακή ανάλυση $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{NS}_2\text{O}_2$	
Υπολογίστηκε	C: 60.75%, H: 9.93%, N: 3.73%, S: 17.07%
Βρέθηκε	C: 60.40%, H: 9.86%, N: 4.06%, S: 17.46%

$^1\text{H NMR}$ (δ , CDCl_3): 10.18 (w, 1H, COOH), 2.60 (ABq, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CS})_2$), 2.45 (t, 2H, NCH_2C_9), 2.27 (t, 2H, CH_2COOH), 1.56 (m, 2H, CH_2CCOOH), 1.32 (s, 6H, $(\text{SCCH}_3)_2$), 1.30-1.15 (m, 14H, $\text{NC}(\text{CH}_2)_7$), 1.18 (s, 6H, $(\text{SCCH}_3)_2$).

IR (KBr , cm^{-1}): 1709 $\text{C}=\text{O}$ str

11-[δι(2-μεθυλο-2-σουλφανυλοπροπυλο)αμινο]εντεκανοϊκό οξύ **13**

Σε 150 ml υγρής, ξηρής αμμωνίας προστίθενται 2g (82.6 mmol) μεταλλικού νατρίου και στη συνέχεια κάτω από ατμόσφαιρα αζώτου προστίθενται 1.4 g (3.0 mmol) 11-(3,3,7,7-τετραμεθυλο-1,2,5-διθειάζεπαν-5-υλο)εντεκανοϊκό οξύ **12** διαλυμένα σε 10 ml άνυδρο THF. Το μίγμα αφήνεται να αντιδράσει για 2 ώρες. Στη συνέχεια, προστίθενται τμηματικά και με συνεχή ανάδευση 5.35 g (100 mmol) NH_4Cl . Μετά την απομάκρυνση της αμμωνίας σε θερμοκρασία δωματίου το υπόλειμμα οξινίζεται με HCl και εκχυλίζεται με CH_2Cl_2 . Η οργανική φάση απομονώνεται, ξηραίνεται με NaSO_4

και συμπυκνώνεται. Καθαρισμός με στήλη silica gel και διαλύτη έκλουσης αιθέρα δίνει 1.2 g (2.6 mmol, 87%) άχρωμου ελαιώδους προϊόντος.

Στοιχειακή ανάλυση $C_{19}H_{39}NS_2O_2$	
Υπολογίστηκε	C: 60.46%, H: 10.36%, N: 3.71%, S: 16.99%
Βρέθηκε	C: 60.32%, H: 10.04%, N: 3.43%, S: 17.24%

1H NMR (δ , $CDCl_3$): 10.18 (w, 1H, COOH), 2.60 (s, 4H, $N(CH_2CS)_2$), 2.45 (t, 2H, NCH_2), 2.24 (t, 2H, CH_2COOH), 1.53 (m, 2H, CH_2CCOOH), 1.15-1.30 (m, 14H, $NC(CH_2)_7$), 1.36 (s, 12H, $(SCCH_3)_2$).

IR (KBr, cm^{-1}): 1707 C=O str.

Σύνθεση και ανάλυση των μικτών συμπλόκων του τεχνητίου ^{99}Tc

Παρασκευή των μικτών συμπλόκων του ^{99}Tc

Τα μικτά σύμπλοκα του τεχνητίου φορέα (^{99}Tc) παρασκευάστηκαν με τη μέθοδο αντικατάστασης των περιφερειακών υποκαταστατών (ligand exchange reaction). Η πορεία σύνθεσης περιλαμβάνει δύο στάδια τα οποία παρίστανται στο σχήμα 17.

Κάθαρση υπερτεχνητικού αμμωνίου ($\text{NH}_4^{99}\text{TcO}_4$).

Σε ποτήρι ζέσεως των 100 ml φέρονται 400 mg υπερτεχνητικού αμμωνίου, 40 ml απεσταγμένου νερού και 40 ml μεθανόλης. Το εναιώρημα το οποίο προκύπτει θερμαίνεται στους 50°C σε υδατόλουτρο, υπό συνεχή μαγνητική ανάδευση. Ακολούθως προστίθενται 2 ml διαλύματος υπεροξειδίου του υδρογόνου 30% και 40 2 ml πυκνού διαλύματος αμμωνίας, οπότε όλη η ποσότητα του στερεού διαλύεται. Το διαυγές πλέον διάλυμα αναδεύεται στους 50°C για μια νύχτα μέχρι πλήρους εξάτμισης. Το υπερτεχνητικό αμμώνιο μετά την εξάτμιση, παραμένει στα τοιχώματα του ποτηριού ζέσεως σαν λευκό μικροκρυσταλλικό στερεό. Απόδοση 95%.

Σύνθεση του πρόδρομου συμπλόκου γλυκονικό οξοτεχνητίο $^{99}\text{Tc(V)}$.

Σε κωνική φιάλη των 25 ml φέρονται 4 ml διαλύματος υπερτεχνητικού νατρίου ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$, 1 mCi) και εντός αυτών διαλύονται $\text{NH}_4^{99}\text{TcO}_4$ (36.2 mg, 0.2 mmol) και γλυκονικό νάτριο 200 mg. Στο προκύπτον διαυγές άχρωμο διάλυμα προστίθενται στάγδην και υπό συνεχή ανάδευση άνυδρου χλωριούχου κασσιτέρου (45 mg, 0.24 mmol) διαλυμένα σε 1 ml HCl 1N.^{160,161} Με την προσθήκη του χλωριούχου κασσιτέρου το διάλυμα λαμβάνει χρώμα καστανό. Ακολουθεί έλεγχος με TLC (ITLC-SG, Instant Thin Layer Chromatography-Silica Gel) για το σχηματισμό του γλυκονικού οξοτεχνητίου ^{99}Tc (V). Οι διαλύτες ανάπτυξης είναι ακετόνη και φυσιολογικός ορός.

Rf/διαλύτης ανάπτυξης	Ακετόνη	NaCl 0.9%
(TcO_4^-)	0.8-1.0	0.8-1.0
Tc-γλυκονικό	0.0-0.2	0.8-1.0
TcO_2	0.0	0.0

Όταν η ραδιοχημική καθαρότητα του γλυκονικού οξοτεχνητίου (V)-99 είναι >95%, το διάλυμα αλκαλοποιείται ελαφρώς (pH=7.4) με NaOH 0.5N και το διάλυμα λαμβάνει πορφυρό χρώμα.

Σύνθεση των συμπλόκων του τεχνητίου ⁹⁹Tc.

(α) [4-μεθυλοβενζοθειολάτο]{2-[(2-σουλφανυλοαιθυλο)(2-τετραυδρο-1H-1-πιπεριδινυλοαιθυλο)]-1-αιθανοθειόλη} οξοτεχνητίο(V) **14**.

N,N-δι(2-μερκαπτοαιθυλο)(2-πιπεριδιν-1-υλαιθυλ)αμίνη (49.6 mg, 0.2 mmol) και 4-μεθυλοθειοφαινόλη (24.8 mg, 0.2 mmol) διαλυμένα σε 2 ml μεθανόλης προστίθενται σε υδατικό διάλυμα του γλυκονικού οξοτεχνητίου (V)-99. Αμέσως αποχωρίζεται σκούρο λάδι. Το μίγμα της αντίδρασης αναδεύεται για 30 λεπτά και εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο. Η οργανική φάση απομονώνεται, ξηραίνεται με MgSO₄ και διηθείται. Χρωματογραφική ανάλυση του διαλύματος με HPLC έδειξε την ύπαρξη ενός κύριου συμπλόκου. Ακολούθως το διάλυμα συμπυκνώνεται μέχρι όγκου 5 ml, προστίθενται 5 ml μεθανόλης και αφήνεται σε θερμοκρασία δωματίου. Κατά την αργή εξάτμιση των διαλυτών καθιζάνει κρυσταλλικό προϊόν με σκούρο κόκκινο χρώμα, το οποίο αποχωρίζεται με διήθηση και πλένεται με αιθέρα και μεθανόλη. Απόδοση (58 mg) 58%.

Στοιχειακή ανάλυση C ₁₈ H ₂₉ N ₂ S ₃ OTc	
Υπολογίστηκε	C: 44.70%, H: 6.04%, N: 5.79%, S: 19.89%
Βρέθηκε	C: 44.36%, H: 5.87%, N: 5.61%, S: 19.51%

¹H NMR (δ, CDCl₃): 7.52 (d, 2H, o-ArH), 7.22 (d, 2H, m-ArH), 3.92 (t, 2H, NCH₂CNpip), 3.59 (m, 4H, NCCH₂S endo, NCH₂CS endo), 3.04 (m, 2H, NCCH₂S exo), 2.68 (t, 2H, NpipCH₂N), 2.64 (m, 2H, NCH₂CS exo), 2.41 (m, 4H, Npip(CH₂)₂), 2.38 (s, 3H, Ar-CH₃) 1.60 (m, 6H, NpipC₂(CH₂)₃).

IR (KBr, cm⁻¹): 926 (Tc=O str), 808.

UV/vis (nm): 238, 512.

Με την ίδια μέθοδο παρασκευάστηκαν τα τρία προϊόντα της σειράς των μικτών συμπλόκων του ⁹⁹Tc που ακολουθούν. Τα προϊόντα είναι διαλυτά στην ακετόνη, CH₂Cl₂, CHCl₃, ελαφρά διαλυτά σε MeOH, EtOH και αδιάλυτα σε Et₂O, πεντάνιο και H₂O.

Όλα τα απομονωθέντα σύμπλοκα ταυτοποιήθηκαν με στοιχειακή ανάλυση, και φασματοσκοπία ¹H NMR, IR και UV-vis.

(β) [Βενζυλοθειολάτο]{2-[(2-σουλφανυλοαιθυλο)(2-τετραυδρο-1H-1-πιπεριδινυλοαιθυλο)]-1-αιθανοθειόλη} οξοτεχνητίο(V) **15**.

Το σύμπλοκο **15** παρασκευάζεται με την αντίδραση της N,N-δι(2-μερκαπτοαιθυλο)(2-πιπεριδιν-1-υλαιθυλ)αμίνης (49.6 mg, 0.2 mmol) και της βενζυλομερκαπτάνης (24.8 mg, 0.2 mmol) με το γλυκονικό οξοτεχνητίο(V). Λαμβάνονται καστανοί κρύσταλλοι του προϊόντος. Απόδοση 62 mg (62%).

Στοιχειακή ανάλυση C ₁₈ H ₂₉ N ₂ S ₃ OTc	
Υπολογίστηκε	C: 44.70%, H: 6.04%, N: 5.79%, S: 19.89%
Βρέθηκε	C: 44.63%, H: 5.85%, N: 5.62%, S: 19.74%

$^1\text{H NMR}$ (δ , CDCl_3): 7.43 (m, 2H, o-ArH), 7.28 (m, 2H, m-ArH), 7.18 (m, 1H, p-ArH), 4.85 (s, 2H, ArCH_2S), 3.94 (t, 2H, NCH_2CNpip), 3.59 (m, 4H, NCCH_2S endo, NCH_2CS endo), 3.04 (m, 2H, NCCH_2S exo), 2.68 (t, 2H, NpipCH_2CN), 2.64 (m, 2H, NCH_2CS exo), 2.40 (m, 4H, $\text{Npip}(\text{CH}_2)_2$), 1.60 (m, 6H, $\text{NpipC}_2(\text{CH}_2)_3$).

IR (KBr , cm^{-1}): 919 ($\text{Tc}=\text{O}$ str), 771, 703.

UV/vis (nm): 230, 486.

(γ)[4-μεθοξυβενζυλοθειολάτο]{2-[(2-σουλφανυλοαιθυλο)(2-τετραυδρο-1H-1-πιπεριδινυλοαιθυλο)]-1-αιθανοθειολάτο} οξοτεχνήτιο(V) **16**.

Το σύμπλοκο **16** παρασκευάζεται με την αντίδραση της N,N-δι(2-μερκαπτοαιθυλο)(2-πιπεριδιν-1-υλαιθυλ)αμίνης (49.6 mg, 0.2 mmol) και της 4-μεθοξυβενζυλομερκαπτάνης (30.8 mg, 0.2 mmol) με το γλυκονικό οξοτεχνήτιο(V). Λαμβάνονται πορφυροί κρύσταλλοι του προϊόντος. Απόδοση 70 mg (68%).

Στοιχειακή ανάλυση $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{S}_3\text{O}_2\text{Tc}$	
Υπολογίστηκε	C: 44.60%, H: 5.71%, N: 5.48%, S: 18.80%
Βρέθηκε	C: 44.05%, H: 5.82%, N: 5.57%, S: 18.26%

$^1\text{H NMR}$ (δ , CDCl_3): 7.28 (m, 2H, o-ArH), 7.13 (d, 2H, m-ArH), 4.83 (s, 2H, ArCH_2S), 3.92 (t, 2H, NCH_2CNpip), 3.71 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O-Ar}$), 3.59 (m, 4H, NCCH_2S endo, NCH_2CS endo), 3.04 (m, 2H, NCCH_2S exo), 2.68 (t, 2H, NpipCH_2N), 2.64 (m, 2H, NCH_2CS exo), 2.39 (m, 4H, $\text{Npip}(\text{CH}_2)_2$), 1.60 (m, 6H, $\text{NpipC}_2(\text{CH}_2)_3$).

IR (KBr , cm^{-1}): 918 ($\text{Tc}=\text{O}$ str), 829.

UV/vis (nm): 228, 482.

(δ)[4-μεθυλοβενζενοθειολάτο]{2-[(2-σουλφανυλοαιθυλο)(2-τετραυδρο-1H-1-πυρρολινυλοαιθυλο)]-1-αιθανοθειόλη} οξοτεχνήτιο(V) **17**.

Το σύμπλοκο **17** παρασκευάζεται με την αντίδραση της N,N-δι(2-μερκαπτοαιθυλο)(2-πυρρολιν-1-υλαιθυλ)αμίνης (47,2 mg, 0.2 mmol) και της βενζυλομερκαπτάνης (25 mg, 0.2 mmol) με το γλυκονικό οξοτεχνήτιο(V). Λαμβάνονται καστανοί κρύσταλλοι του προϊόντος. Απόδοση 55 mg (56 %).

Στοιχειακή ανάλυση $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{S}_3\text{OTc}$	
Υπολογίστηκε	C: 43.48%, H: 5.80%, N: 5.97%, S: 20.48%
Βρέθηκε	C: 43.25%, H: 5.72%, N: 5.38%, S: 19.94%

$^1\text{H NMR}$ (δ , CDCl_3): 7.52 (d, 2H, o-ArH), 7.17 (d, 2H, μ -ArH), 4.05 (t, 2H, NCH_2CNpip), 3.59 (m, 4H, NCCH_2S ένδο, NCH_2CS ένδο), 2.98 (m, 2H, NCCH_2S έξο), 2.93 (t, 2H, NpipCH_2N), 2.80 (m, 2H, NCH_2CS έξο), 2.59 (m, 4H, $\text{Npyr}(\text{CH}_2)_2$), 2.38 (s, 3H, Ar-CH_3), 1.80 (m, 4H, $\text{NpyrC}_2(\text{CH}_2)_3$).

IR (KBr , cm^{-1}): 933 ($\text{Tc}=\text{O}$ str), 806.

UV/vis (nm): 236, 514.

(ε)[4-μέθυλοφαινοθειολάτο][1-[[3-(2-χλωρο-10H-10-φαινοθειαζινυλο)προπυλο](2-μεθυλο-2-σουλφανυλοπροπυλο)αμινο]-2-μεθυλο-προπανοθειόλη] οξοτεχνήτιο (V) 18.

Σε διάλυμα του γλυκονικού οξοτεχνητίου (V)-99 νερό: αιθανόλη 1:1 που έχει προθερμανθεί στους 55° C προσθέτουμε 93 mg (0.2 mmol) 1-[[3-(2-χλωρο-10H-10-φαινοθειαζινυλο)προπυλο](2-μεθυλο-2-σουλφανυλοπροπυλο)αμινο]-2-μεθυλο-προπανοθειόλη και 24.8 mg (0.2 mmol) π-μεθυλοθειοφαινόλης διαλυμένα σε λίγο CH₂Cl₂ και αιθανόλη. Κρύσταλλοι κόκκινου χρώματος λήφθηκαν από CH₃OH/ CH₂Cl₂ με αργή εξάτμιση. Απόδοση 82 mg (58%).

Στοιχειακή ανάλυση C ₃₀ H ₃₆ N ₂ S ₄ ClOTc	
Υπολογίστηκε	C: 51.31%, H: 5.17%, N: 3.99%, S: 18.26%
Βρέθηκε	C: 51.58%, H: 5.01%, N: 3.75%, S: 18.51%

¹H NMR (δ, CDCl₃): 7.49 (d, 2H, m-H), 7.26-6.83 (m, 7H, o-H, arom), 4.16 (t, 2H, NCH₂), 3.97 (t, 2H, NphenCH₂), 3.41 (d, 2H, N(CH₂CS)₂ endo), 2.43 (m, 2H, NCCH₂), 2.38 (s, 3H, CH₃), 2.27 (d, 2H, N(CH₂CS)₂ exo), 1.71 (s, 6H, (SCCH₃)₂ endo), 1.38 (s, 6H, (SCCH₃)₂ exo).

IR (KBr, cm⁻¹): 928 Tc=O, 807, 751.

UV/vis (nm): 208, 250, 484.

(στ)[4-μέθυλοφαινοθειολάτο] {11-[δι(2-μεθυλο-2-σουλφανυλοπροπυλο)αμινο]-εντεκανοϊκό οξύ} οξοτεχνήτιο (V) 19.

Διάλυμα γλυκονικού οξοτεχνητίου (V)-99 νερό: αιθανόλη 1:1 προθερμαίνεται στους 55° C. Σε αυτό προσθέτουμε 70 mg (0.2 mmol) 11-[δι(2-μεθυλο-2-σουλφανυλοπροπυλο)αμινο]-εντεκανοϊκό οξύ και 24,8 mg (0.2 mmol) π-μεθυλοθειοφαινόλης, διαλυμένα σε λίγο CH₂Cl₂ και αιθανόλη. Το μίγμα αναδεύεται για 1 ώρα στους 55°C. Στη συνέχεια αφήνεται να έλθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και εκχυλίζεται με CH₂Cl₂. Η οργανική φάση απομονώνεται, ξηραίνεται με MgSO₄ και διηθείται. Χρωματογραφική ανάλυση του διαλύματος με HPLC έδειξε την ύπαρξη ενός κύριου συμπλόκου. Κρύσταλλοι καφέ χρώματος λήφθηκαν από CH₃OH/ CH₂Cl₂ με αργή εξάτμιση. Απόδοση 74 mg (60%).

Στοιχειακή ανάλυση C ₂₆ H ₄₄ NS ₃ O ₃ Tc	
Υπολογίστηκε	C: 50.96%, H: 7.22%, N: 2.29%, S: 15.69%
Βρέθηκε	C: 50.50%, H: 7.17%, N: 2.02%, S: 15.98%

¹H NMR (δ, CDCl₃): 10.18 (br, 1H, COOH) 7.45 (d, 2H, m-H), 7.06 (d, 2H, o-H), 4.0 (t, 2H, NCH₂C₉), 3.54 (d, 2H, N(CH₂CS)₂ endo), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.27 (d, 2H, N(CH₂CS)₂ exo), 2.25 (t, 2H, CH₂COOH), 1.78 (s, 6H, (SCCH₃)₂ endo), 1.64 (m, 2H, CH₂CCOOH), 1.38 (s, 6H, (SCCH₃)₂ exo), 1.30-1.15 (m, 14H, NC(CH₂)₇)

IR (KBr, cm⁻¹): 1707, 930 Tc=O, 808.

UV/vis (nm): 205, 475.

Ανάλυση των μικτών ^{99}Tc -συμπλόκων με χρωματογραφία (HPLC)

Η ανάλυση του οργανικού εκχυλίσματος στα επιμέρους συστατικά του και η λήψη των φασμάτων UV-vis των ^{99}Tc -συμπλόκων έγινε με σύστημα υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC).

Οι διαλύτες έκλουσης, οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν, είχαν υποστεί ειδική επεξεργασία, όπως: διήθηση μέσω ειδικών φίλτρων (SM 111 cellulose acetate για τους οργανικούς διαλύτες και SM 138 ή 139 cellulose nitrate για το νερό, με πόρους διαμέτρου $\delta=0.45\mu\text{m}$, Sartorius) προς απομάκρυνση των μικροσωματιδίων και απαέρωση με ήλιο υψηλής καθαρότητας.

Για την εύρεση των βέλτιστων συνθηκών διαχωρισμού των διαφόρων επιμέρους συμπλόκων του ^{99}Tc κάθε προϊόντος και τον έλεγχο καθαρότητας μιάς κορυφής δοκιμάστηκε σειρά συστημάτων διαλυτών. Επίσης έγιναν δοκιμές ώστε να προσδιοριστεί ο βέλτιστος ρυθμός έκλουσης της χρωματογραφικής στήλης. Για τα χρωματογραφήματα όπου χρησιμοποιήθηκε στήλη αντίστροφης φάσης επιλέχθηκε ως διαλύτης το σύστημα μεθανόλη: νερό 85:15 και ροή 1.0 ml/min, ενώ για τα χρωματογραφήματα με στήλη κανονικής φάσης επιλέχθηκε το μίγμα διχλωρομεθάνιο:μεθανόλη 85:15 και ροή 1.0 ml/min. Ειδικά για το χρωματογράφημα του συμπλόκου **19** χρησιμοποιήθηκε στήλη αντίστροφης φάσης και διαλύτης έκλουσης μεθανόλη: διάλυμα φωσφορικού οξέος pH=2.5 και ροή 1.0 ml/min.

Τα δείγματα διηθούνται με ειδικό φίλτρο (Sartorius, Teflon διαμέτρου πόρων $\delta=22\mu\text{m}$) για την απομάκρυνση των μικροσωματιδίων. Για τη εισαγωγή του δείγματος (25-100 λ) στο χρωματογράφο χρησιμοποιείται μικρομετρική σύριγγα (Syringe for UK6 injector, Waters).

Κατά τη δίοδο του υγρού έκλουσης από τις ανιχνευτικές διατάξεις καταγράφονται ταυτόχρονα: (α) ο ρυθμός των λαμβανομένων κρούσεων του $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ή του ^{99}Tc , (β) η μεταβολή της απορρόφησης στα 254nm και (γ) το φάσμα υπεριώδους-ορατού (190-700 nm). Στη συνέχεια προσδιορίζεται η αντιστοιχία των ραδιενεργών κορυφών και των κορυφών με απορρόφηση στο UV. Ακολουθεί επεξεργασία και εκτίμηση όλων των πληροφοριών που συλλέχθηκαν από τους ανιχνευτές. Με τον τρόπο αυτό έγινε και η καταγραφή του φάσματος υπεριώδους - ορατού των συμπλόκων.

Σύνθεση και ανάλυση των μικτών συμπλόκων του τεχνητίου ^{99m}Tc

Παρασκευή των μικτών συμπλόκων του τεχνητίου ^{99m}Tc

Η παρασκευή των συμπλόκων σε επίπεδο ιχνηθέτη (Tc-^{99m}) έγινε με αντίδραση αντικατάστασης των περιφερειακών υποκαταστατών (ligand exchange reaction). Η μέθοδος είναι αντίστοιχη της μεθόδου παρασκευής των συμπλόκων του ^{99}Tc . Περιλαμβάνει την παρασκευή του γλυκοεπτονικού οξοτεχνητίου (V-^{99m}) (πρόδρομο σύμπλοκο) και στη συνέχεια αντικατάσταση του περιφερειακού υποκαταστάτη από ένα μόριο αμινοδιθειόλης και ένα μόριο μονοδραστικής θειόλης, ταυτόχρονα.

Παρασκευή του πρόδρομου συμπλόκου γλυκοεπτονικού οξοτεχνητίου $^{99m}\text{Tc(V)}$.

Γίνεται ανασύσταση του ραδιοφαρμακευτικού σκευάσματος ΤΕΣ-7 με 10 ml φυσιολογικό ορό. Το φιαλίδιο του σκευάσματος περιέχει λυοφιλοποιημένο μείγμα 200 mg γλυκοεπτονικού ασβεστίου και 0.2 mg SnCl_2 .

Με προσθήκη 0.5-1.0 ml $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ ραδιενέργειας 5-20 mCi σε 1.0 ml του πιο πάνω διαλύματος σχηματίζεται το γλυκοεπτονικό οξοτεχνητίο(V-^{99m}).

α. Σύνθεση του (4-μεθυλοβενζενοθειολατο){2-[(2-σουλφανυλοαιθυλο)(2-τετραυδρο-1H-1-πιπεριδινυλοαιθυλο)]-1-αιθανοθειόλατο} οξοτεχνητίο $^{99m}\text{Tc(V)}$.

4.92 mg (0.02 mmol) 2-[(2-σουλφανυλοαιθυλο)(2-τετραυδρο-1H-1-πιπεριδινυλοαιθυλο)]-1-αιθανοθειόλη και 2.48 mg (0.02 mmol) 4-μεθυλοθειοφαινόλης διαλυμένα σε 0.5 ml διχλωρομεθανίου φέρονται σε σωλήνα φυγοκέντρου. Προστίθεται 1.0 ml (3-10 mCi) διαλύματος γλυκοεπτονικού οξοτεχνητίου $^{99m}\text{Tc(V)}$ και το μίγμα αναδεύεται ισχυρά (vortex). Ακολούθως το μίγμα εκχυλίζεται με διχλωρομεθάνιο (3X1.5 ml), ξηραίνεται η οργανική φάση με μικρή ποσότητα θειϊκού νατρίου και διηθείται από χάρτινο ηθμό. Μετράται χωριστά η ραδιενέργεια της οργανικής και της υδατικής φάσης. Απόδοση 85%.

Με την ίδια μέθοδο παρασκευάστηκαν τα προϊόντα 15-17 της σειράς των συμπλόκων του τεχνητίου ^{99m}Tc .

β. [4-μέθυλοφαινοθειολάτο]{11-[δι(2-μεθυλο-2-σουλφανυλοπροπυλο)αμινο]-εντεκανοϊκό οξύ} οξοτεχνητίο $^{99m}\text{Tc(V)}$ 19.

Διάλυμα γλυκοεπτονικού οξοτεχνητίου $^{99m}\text{Tc(V)}$ νερό: αιθανόλη 1:1 προθερμαίνεται στους 55° C. Σε αυτό προσθέτουμε 7 mg (0.02 mmol) 11-[δι(2-μεθυλο-2-σουλφανυλοπροπυλο)αμινο]-εντεκανοϊκό οξύ και 2,48 mg (0.02 mmol) π-μεθυλοθειοφαινόλης, διαλυμένα σε λίγο CH_2Cl_2 και αιθανόλη. Το μίγμα αναδεύεται για 1 ώρα στους 55°C. Στη συνέχεια αφήνεται να έλθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και εκχυλίζεται με CH_2Cl_2 . Η οργανική φάση με μικρή ποσότητα θειϊκού νατρίου και διηθείται από χάρτινο ηθμό. Μετράται χωριστά η ραδιενέργεια της οργανικής και της υδατικής φάσης. Απόδοση 88%.

Με την ίδια μέθοδο παρασκευάστηκε το προϊόν 18 των συμπλόκων του τεχνητίου ^{99m}Tc .

Οι αποδόσεις σε όλες τις περιπτώσεις είναι 85-90%. Τα σύμπλοκα του ^{99m}Tc απομονώνονται και ταυτοποιούνται με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης.

Ταυτοποίηση - Απομόνωση των μικτών συμπλόκων του ^{99m}Tc

Ο διαχωρισμός των επιμέρους συστατικών του οργανικού εκχυλίσματος της επισήμανσης, η ταυτοποίηση και η απομόνωση των ^{99m}Tc -συμπλόκων έγινε με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC). Το σύστημα HPLC και οι συνθήκες ανάλυσης ήταν όμοιες με αυτές που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των συμπλόκων του ^{99}Tc . Η μέθοδος, η οποία εφαρμόστηκε κατά τη χρωματογραφία HPLC, έχει αναλυτικά ως εξής:

Το οργανικό εκχύλισμα της επισήμανσης αραιώνεται ή συμπυκνώνεται ώστε η συγκέντρωση της ραδιενέργειας να είναι περίπου 1-2 mCi/ml. Το δείγμα διηθείται με ειδικό φίλτρο (Sartorius, Teflon διαμέτρου πόρων $\delta=22\ \mu$) για την απομάκρυνση των μικροσωματιδίων. Απαερώνεται το σύστημα χρωματογραφίας, το οποίο φέρει στήλη αντίστροφης φάσης και ρυθμίζεται η ροή του διαλύτη έκλουσης σε 1.0 ml/min. Ρυθμίζονται οι παράμετροι ελέγχου του συστήματος και συλλογής δεδομένων από τον ηλεκτρονικό υπολογιστή. Ακολούθως φέρονται με μικρομετρική σύριγγα (Syringe for UK6 injector, Waters) 50 λ από το ραδιενεργό δείγμα στο σύστημα εισαγωγής δείγματος του χρωματογράφου.

Κατά τη δίοδο του υγρού έκλουσης από τις ανιχνευτικές διατάξεις καταγράφεται ταυτόχρονα ο ρυθμός των λαμβανομένων κρούσεων, οι οποίες οφείλονται στο τεχνητίο ^{99m}Tc και η μεταβολή της απορρόφησης στα 254nm.

Ακολουθεί επεξεργασία των αποτελεσμάτων και σύγκριση του χρόνου έκλουσης των ραδιενεργών (^{99m}Tc) συστατικών με το χρόνο έκλουσης του αντίστοιχου ^{99}Tc -συμπλόκου. Η ταύτιση των δύο χρόνων έκλουσης συνεπάγεται ίδια χημική δομή των δύο συμπλόκων. Η ταύτιση των δύο χρόνων έκλουσης επιβεβαιώνεται και με τη χρήση στήλης κανονικής φάσης.

Τέλος, απομονωθέν ^{99m}Tc -σύμπλοκο και πρότυπο ^{99}Tc -σύμπλοκο αναλύονται ταυτόχρονα και ελέγχονται για συνέκλουση.

Αφού γίνει η ταυτοποίηση του συμπλόκου ενίεται στο χρωματογράφο μεγαλύτερη ποσότητα δείγματος, περίπου 100-200 μCi , και συλλέγεται η επιθυμητή ραδιενεργός κορυφή αμέσως αφού διέλθει από το μετρητή ραδιενέργειας. Το απομονωθέν σύμπλοκο, το οποίο είναι πλέον ελεύθερο από την περίσσεια των περιφερειακών υποκαταστατών, χρησιμοποιείται στη συνέχεια για βιολογική κατανομή.

Βιολογική μελέτη των μικτών συμπλόκων του ^{99m}Tc

Για τη μελέτη της βιοκατανομής των επισημασμένων προϊόντων χρησιμοποιήθηκαν ως πειραματόζωα λευκά ποντίκια τύπου Swiss F1 Albino mice, ηλικίας τριών περίπου μηνών και βάρους 18-30g.

Όλα τα σύμπλοκα του τεχνητίου ^{99m}Tc , μελετήθηκαν συγκριτικά σε χρόνους 1, 10, και 45 λεπτών μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση.

Βιοκατανομή σε λευκά ποντίκια

Στο απομονωθέν, με HPLC, ^{99m}Tc -σύμπλοκο διαβιβάζεται ρεύμα αζώτου για την απομάκρυνση του διαλύτη έκλουσης. Το λαμβανόμενο υπόλειμμα αραιώνεται με 0.4 ml αιθανόλης και 2.6 ml φυσιολογικού ορού έτσι ώστε σε 1.0 ml να αντιστοιχεί ακτινοβολία 20 μCi περίπου.

Το πειραματόζωο τοποθετείται σε ειδική διάταξη για ακινητοποίηση και ακολούθως, με ενδοφλέβια ένεση στη φλέβα της ουράς, χορηγείται 0,1 ml διαλύματος του εξεταζομένου ^{99m}Tc -συμπλόκου. Σημειώνεται ο χρόνος της ένεσης και το πειραματόζωο φέρεται σε δοχείο όπου συλλέγονται τα απεκκρινόμενα ούρα. Δύο λεπτά πριν από την παρέλευση του προκαθορισμένου χρόνου για τη θανάτωση, το πειραματόζωο φέρεται σε θάλαμο κορεσμένο με ατμούς αιθέρα, μέχρι να αναισθητοποιηθεί. Με τη συμπλήρωση του προκαθορισμένου χρόνου, το ζώο θανατώνεται με καρδιαεκτομή. Λαμβάνονται δείγματα αίματος σε προζυγισμένους σωλήνες αιματοκρίτη. Αφαιρείται η ουρά και σημειώνεται το βάρος του ζώου.

Στη συνέχεια το πειραματόζωο ανατέμνεται και αφαιρούνται ήπαρ, εγκέφαλος, νεφρά, στομάχι, έντερα, σπλήνας, πνεύμονες, καρδιά, ουροδόχος κύστη καθώς και δείγματα από τους μύες. Τα αφαιρεθέντα όργανα και δείγματα των ιστών φέρονται σε προζυγισμένα χαρτιά ζύγισης, ζυγίζονται και τοποθετούνται σε δοκιμαστικούς σωλήνες. Η ουροδόχος κύστη και τα απεκκριθέντα ούρα τοποθετούνται σε δοκιμαστικό σωλήνα χωρίς ζύγιση. Τα μεγαλύτερα όργανα (ήπαρ, έντερα) μοιράζονται σε περισσότερους δοκιμαστικούς σωλήνες, ώστε να αποφεύγονται σφάλματα μετρήσεων οφειλόμενα στη γεωμετρία του δείγματος. Οι κρούσεις των δειγμάτων μετρώνται σε μέτρητη γ -ακτινοβολίας πολλαπλών δειγμάτων, με κρύσταλλο $\text{NaI } 3.5'$ τύπου MINAXI 5000 Auto gamma counter της εταιρείας Packard και γίνεται διόρθωση των μετρήσεων βάσει προτύπου διαλύματος, το οποίο αντιστοιχεί στο 1% της χορηγούμενης δόσης. Από τις κρούσεις του διαλύματος αφαιρείται το ποσοστό των κρούσεων της ουράς και υπολογίζεται η συγκέντρωση της ραδιενέργειας ανά όργανο και ανά γραμμάριο βάρους, σύμφωνα με τις σχέσεις :

$$\% \Delta \text{οση} / \text{όργανο} = \frac{\text{Κρούσεις} / \text{min} \quad \text{δείγματος} \quad \times \quad \text{βάρος}}{\text{Κρούσεις} / \text{min} \quad \text{προτύπου} \quad 1\% \quad \times \quad \text{βάρος}}$$

Για τον υπολογισμό της δόσης στο αίμα και στους μύες λαμβάνεται υπ' όψη, ότι αυτά αποτελούν το 7% και 43% αντίστοιχα του βάρους του σώματος του πειραματοζώου.

$$\% \Delta \acute{o} \sigma \eta / g = \frac{\text{Κρούσεις/min δείγματος}}{\text{Κρούσεις/min προτύπου 1% x βάρος δείγματος}}$$

Πίνακας 13.Βιολογική κατανομή των συμπλόκων του ^{99m}Tc σε μύες.

Προϊόν 14. ^{99m}TcO[CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂NCH₂CH₂N(CH₂CH₂S)₂][CH₃C₆H₄S]

%ΔΟΣΗ/ΟΡΓΑΝΟ

	1 min	10 min	45 min
Αίμα	13.43±2.26	3.67±0.55	2.59±0.26
Ήπαρ	10.79±2.37	24.13±0.82	23.81±1.79
Καρδιά	2.92±0.25	0.69±0.05	0.52±0.05
Νεφρά	3.90±0.97	4.45±0.46	3.73±0.26
Στομάχι	0.49±0.06	1.74±0.32	2.20±0.49
Έντερα	5.02±0.93	11.32±1.40	21.05±0.94
Σπλήνα	0.24±0.06	1.11±0.13	0.97±0.17
Μυς	29.15±0.80	27.60±3.60	18.86±2.00
Πνεύμονες	16.75±0.61	7.56±1.14	3.22±0.20
Έγκεφαλος	2.90±0.31	2.35±0.16	2.05±0.24
Ούρα	0.00±0.00	0.00±0.00	6.04±1.44

%ΔΟΣΗ/ΓΡΑΜΜΑΡΙΟ

	1 min	10 min	45 min
Αίμα	6.89±1.36	2.01±0.33	1.27±0.13
Ήπαρ	7.88±1.45	19.47±0.69	17.35±2.65
Καρδιά	25.41±3.49	6.74±0.87	4.06±0.47
Νεφρά	10.68±1.81	13.51±1.57	9.97±0.66
Στομάχι	1.43±0.34	4.75±0.19	6.25±1.87
Έντερα	1.51±0.31	3.74±0.07	6.51±0.67
Σπλήνα	2.26±0.62	13.87±1.81	10.53±2.23
Μυς	2.43±0.13	2.48±0.46	1.50±0.15
Πνεύμονες	82.93±5.65	43.54±4.60	16.05±1.01
Έγκεφαλος	6.16±0.67	4.86±0.41	4.01±0.49

Εγκ./αίμα	0.89	2.42	3.16
-----------	------	------	------

Προϊόν 15. $^{99m}\text{TcO}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2][\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{S}]$

%ΔΟΣΗ/ΟΡΓΑΝΟ

	1 min	10 min	45 min
Αίμα	7.25±0.25	2.52±0.22	1.56±0.13
Ήπαρ	6.58±0.84	14.74±0.76	21.92±1.41
Καρδιά	2.84±0.33	1.02±0.24	0.35±0.09
Νεφρά	3.48±1.58	5.63±0.35	4.05±0.09
Στομάχι	0.61±0.05	1.69±0.25	2.25±0.28
Έντερα	6.20±0.38	11.25±1.57	20.69±1.27
Σπλήνα	0.19±0.08	1.30±0.52	1.09±0.14
Μυς	37.21±1.59	33.87±0.40	25.32±2.87
Πνεύμονες	17.47±3.94	9.99±2.22	2.37±0.27
Έγκεφαλος	3.50±0.25	3.07±0.37	2.21±0.10
Ουρα	0.00±0.00	0.00±0.00	6.45±1.49

%ΔΟΣΗ/ΓΡΑΜΜΑΡΙΟ

	1 min	10 min	45 min
Αίμα	3.59±0.70	1.16±0.20	0.72±0.04
Ήπαρ	3.76±1.30	7.63±1.01	12.03±1.27
Καρδιά	23.64±2.67	7.40±0.95	2.58±0.44
Νεφρά	10.07±5.01	14.02±0.89	9.97±1.02
Στομάχι	0.79±0.42	3.05±0.21	4.53±0.91
Έντερα	1.58±0.34	3.01±0.11	5.65±0.10
Σπλήνα	1.20±0.43	5.13±0.54	4.67±0.17
Μυς	2.99±0.59	2.53±0.22	1.90±0.24
Πνεύμονες	86.88±12.44	45.22±12.25	10.74±0.72
Έγκεφαλος	7.25±0.72	6.17±0.56	4.59±0.65

Εγκ./αίμα	2.02	5.31	6.39
-----------	------	------	------

Προϊόν 16. ^{99m}TcO[CH₂ CH₂ CH₂CH₂CH₂NCH₂CH₂N(CH₂CH₂S)₂][CH₃ OC₆H₄ CH₂S]

%ΔΟΣΗ/ΟΡΓΑΝΟ

	1 min	10 min	45 min
Αίμα	7.38±0.85	2.30±0.40	2.07±0.55
Ήπαρ	9.26±3.28	23.72±2.50	32.32±1.26
Καρδιά	2.39±0.52	0.62±0.16	0.26±0.05
Νεφρά	4.33±1.01	5.05±0.26	3.26±0.40
Στομάχι	0.81±0.10	1.60±0.23	2.20±0.30
Έντερα	6.23±0.66	10.47±1.29	21.36±2.11
Σπλήνα	0.24±0.07	0.76±0.14	0.73±0.31
Μυς	39.43±5.10	29.37±3.45	17.72±2.44
Πνεύμονες	12.50±3.23	8.11±1.60	2.15±0.38
Έγκεφαλος	2.90±0.25	2.32±0.05	1.53±0.21
Ουρα	0.44±0.87	0.00±0.00	4.42±1.30

%ΔΟΣΗ/ΓΡΑΜΜΑΡΙΟ

	1 min	10 min	45 min
Αίμα	3.75±0.60	1.23±0.38	0.97±0.23
Ήπαρ	5.76±2.35	16.56±2.59	18.63±1.70
Καρδιά	17.80±3.18	5.49±2.34	1.94±0.14
Νεφρά	11.45±3.34	13.56±2.56	7.87±1.77
Στομάχι	1.60±0.20	3.50±0.43	5.47±1.32
Έντερα	1.99±0.20	3.36±0.27	7.12±1.41
Σπλήνα	1.60±1.23	7.46±1.94	4.99±1.08
Μυς	3.22±0.17	2.42±0.43	1.37±0.21
Πνεύμονες	64.47±15.81	41.21±9.79	11.08±3.56
Έγκεφαλος	6.04±0.80	4.72±0.20	3.19±0.46

Εγκ./αίμα	1.61	3.84	3.28
-----------	------	------	------

Προϊόν 17. $^{99m}\text{TcO}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2][\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}]$

%ΔΟΣΗ/ΟΡΓΑΝΟ

	1 min	10 min	45 min
Αίμα	10.69±0.43	2.52±0.31	1.87±0.10
Ήπαρ	2.84±1.18	16.30±0.63	21.80±1.73
Καρδιά	3.40±0.42	0.85±0.08	0.79±0.11
Νεφρά	3.09±0.46	5.53±0.48	4.82±0.15
Στομάχι	0.45±0.09	1.24±0.22	1.28±0.07
Έντερα	3.21±1.55	7.80±1.06	14.21±2.07
Σπλήνα	0.10±0.04	0.52±0.10	0.79±0.10
Μυς	36.62±3.78	33.28±4.82	25.40±0.08
Πνεύμονες	20.28±1.41	10.09±0.78	4.99±1.12
Έγκεφαλος	2.86±0.40	2.62±0.11	2.14±0.27
Ουρα	0.00±0.00	1.61±0.22	5.55±0.97

%ΔΟΣΗ/ΓΡΑΜΜΑΡΙΟ

	1 min	10 min	45 min
Αίμα	4.38±0.13	1.20±0.18	0.90±0.09
Ήπαρ	1.54±0.56	10.65±0.70	15.35±2.23
Καρδιά	24.16±2.50	7.02±0.33	5.61±0.91
Νεφρά	5.79±1.17	13.23±2.03	11.19±0.47
Στομάχι	0.81±0.11	3.10±0.22	3.21±1.02
Έντερα	0.88±0.28	2.88±0.19	4.93±0.20
Σπλήνα	0.83±0.28	5.66±1.80	7.62±0.87
Μυς	2.44±0.24	2.57±0.46	2.00±0.27
Πνεύμονες	104.63±16.31	55.31±3.45	28.34±7.15
Έγκεφαλος	6.36±1.10	6.18±0.18	4.98±0.63

Εγκ./αίμα	1.45	5.16	5.53
-----------	------	------	------

Προϊόν 18. $^{99m}\text{TcO}[\text{ClC}_6\text{H}_3\text{SC}_6\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{S})_2][\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{S}]$

%ΔΟΣΗ/ΟΡΓΑΝΟ

	1 min	3 min
Αίμα	29.62±1.33	1.59±0.14
Ήπαρ	53.89±1.35	84.79±0.34
Καρδιά	0.62±0.20	0.11±0.01
Νεφρά	1.45±0.34	0.52±0.07
Στομάχι	0.20±0.03	0.19±0.04
Έντερα	1.07±0.11	1.96±0.14
Σπλήνα	0.74±0.13	2.50±0.74
Μυς	5.28±0.27	2.78±0.36
Πνεύμονες	2.18± 0.42	0.60±0.07
Έγκεφαλος	0.20±0.07	0.02±0.00
Ουρα	0.01±0.00	0.06±0.01

%ΔΟΣΗ/ΓΡΑΜΜΑΡΙΟ

	1 min	10 min
Αίμα	17.41±2.26	0.87±0.08
Ήπαρ	35.70±5.46	55.94±2.37
Καρδιά	5.98±2.62	0.99±0.03
Νεφρά	4.14±1.05	1.48±0.12
Στομάχι	0.41±0.12	0.37±0.05
Έντερα	0.36±0.09	0.64±0.03
Σπλήνα	7.08±1.05	24.65±5.17
Μυς	0.50±0.06	0.25±0.24
Πνεύμονες	12.62± 2.23	3.76±0.27
Έγκεφαλος	0.45±0.16	0.04±0.00

Εγκ./αίμα	0.03	0.05
-----------	------	------

Προϊόν 19. ^{99m}TcO [HOOC(CH₂)₁₀N(CH₂C(CH₃)₂S)₂] [CH₃C₆H₄S]

%ΔΟΣΗ/ΟΡΓΑΝΟ

	5 min	30 min	60 min
Αίμα	6.35±1.27	2.49±0.18	1.75±0.18
Ήπαρ	71.42±1.59	51.87±2.44	46.76±3.90
Καρδιά	0.52±0.03	0.10±0.01	0.07±0.01
Νεφρά	1.87±0.03	0.70±0.09	0.48±0.02
Στομάχι	0.48±0.01	0.37±0.04	0.39±0.10
Έντερα	4.41±0.16	40.15±8.16	55.49±3.70
Σπλήνα	0.15±0.03	0.07±0.01	0.06±0.01
Μυς	14.53±2.17	6.03±0.46	4.03±1.37
Πνεύμονες	0.64±0.02	0.22±0.02	0.19±0.02
Έγκεφαλος	0.16±0.02	0.11±0.00	0.07±0.00
Ούρα	0.10±0.08	0.91±0.12	1.15±0.09

%ΔΟΣΗ/ΓΡΑΜΜΑΡΙΟ

	5 min	30 min	60 min
Αίμα	2.95±0.56	1.07±0.13	0.75±0.06
Ήπαρ	53.12±3.55	35.57±2.05	29.52±3.88
Καρδιά	4.53±0.65	0.92±0.08	0.48±0.03
Νεφρά	8.15±4.92	1.84±0.10	1.06±0.09
Στομάχι	0.68±0.37	0.26±0.10	0.40±0.10
Έντερα	2.13±1.70	8.98±2.67	14.41±0.02
Σπλήνα	1.52±0.98	0.86±0.11	0.83±0.10
Μυς	1.10±0.13	0.42±0.03	0.28±0.09
Πνεύμονες	4.62±0.88	1.24±0.18	1.10±0.15
Έγκεφαλος	0.45±0.18	0.23±0.02	0.16±0.01

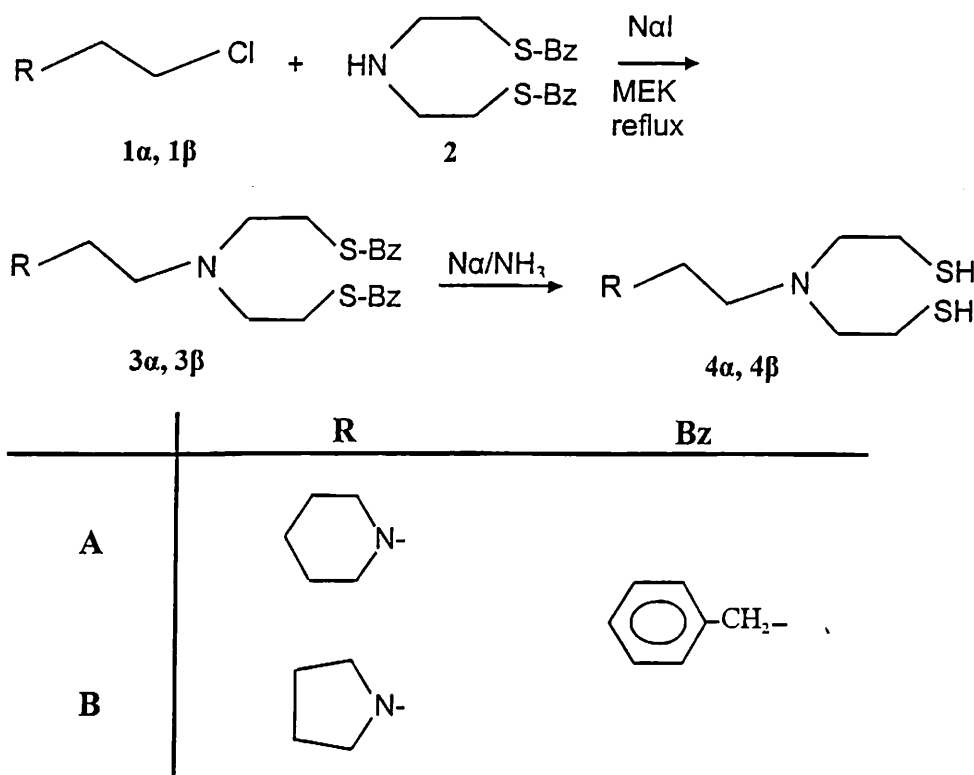
Καρδιά/αίμα	1.54	0.86	0.64
-------------	------	------	------

Αποτελέσματα-συζήτηση

Σύνθεση χημικών υποκαταστατών

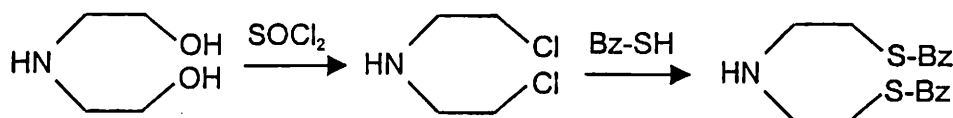
Συνθετικό σχήμα A

Το πρώτο συνθετικό σχήμα που αναπτύχθηκε και με το οποίο συντέθηκαν οι τριδραστικοί υποκαταστάτες **4α** και **4β** φαίνεται στο σχήμα που ακολουθεί:



Σχήμα 14. Συνθετικό σχήμα παρασκευής των παραγώγων της πιπεριδίνης και της πυρρολιδίνης.

Η N,N-δισ(2-βενζυλοθειοαιθυλο)αμίνη **2** που χρησιμοποιήθηκε ως πρώτη ύλη παρασκευάστηκε στο εργαστήριο σύμφωνα με τη βιβλιογραφία,^{208,209} ως εξής:



Η N,N-δισ(2-βενζυλοθειοαιθυλο)αμίνη **2** είναι μια διθειόλη προστατευμένη με την βενζυλομάδα. Η προστασία θειόλης με τη βενζυλομάδα έχει χρησιμοποιηθεί ιδιαίτερα στην πεπτιδική σύνθεση για την προστασία της κυστεΐνης και παραγώγων της.²¹⁰ Είναι ιδιαίτερα σταθερή και η αποπροστασία γίνεται με Na/NH₃²¹¹ ή με HF/ανισόλη.²¹²

Αλκυλίωση της αμίνης με το χλωρίδιο, παρουσία NaI, δίνει την προστατευμένη αμινοδιθειόλη **3α**, **3β**.²¹³ Χαρακτηριστική για το ενδιαμέσο αυτό προϊόν είναι στο ^1H NMR η απλή κορυφή στα 3.67/3.61 ppm που αντιστοιχεί στα μεθυλениκά H της βενζυλομάδας, καθώς και η αναλογία αλειφατικών / αρωματικών H, όπως προκύπτει από την ολοκλήρωση. Στο IR ενδεικτική είναι η εξαφάνιση της δόνησης τάσης N-H στα 3200 cm^{-1} , σε σχέση με το προηγούμενο στάδιο.

Αναγωγή της προστατευμένης αμινοδιθειόλης με Na/NH₃ δίνει τον τελικό τριδραστικό υποκαταστάτη. Η ελεύθερη αμινοδιθειόλη **4α**, **4β** εμφανίζει κορυφή στο IR στα $2543/2550\text{ cm}^{-1}$ (δόνηση τάσης S-H). Η κορυφή αυτή είναι ασθενής αλλά χαρακτηριστική, καθώς δεν απορροφούν άλλες ομάδες στην περιοχή αυτή. Στο ^1H NMR εξαφανίζονται οι κορυφές στην αρωματική περιοχή και η απλή στα 3.67/3.61 που οφείλεται στην βενζυλομάδα. Η κορυφή της θειόλης εμφανίζεται στα 1.85/1.93 ppm. Η απόδοση της κορυφής αυτής επιβεβαιώνεται με την εξαφάνισή της ύστερα από προσθήκη D₂O, λόγω ανταλλαγής του υδρογόνου της θειόλης με το δευτέριο.

Συνθετικό σχήμα Β

Για την σύνθεση των παραγώγων της φαινοθειαζίνης και του καρβοξυλικού οξέος χρησιμοποιήθηκαν συνθετικές πορείες που στηρίζονται στην ίδια λογική.

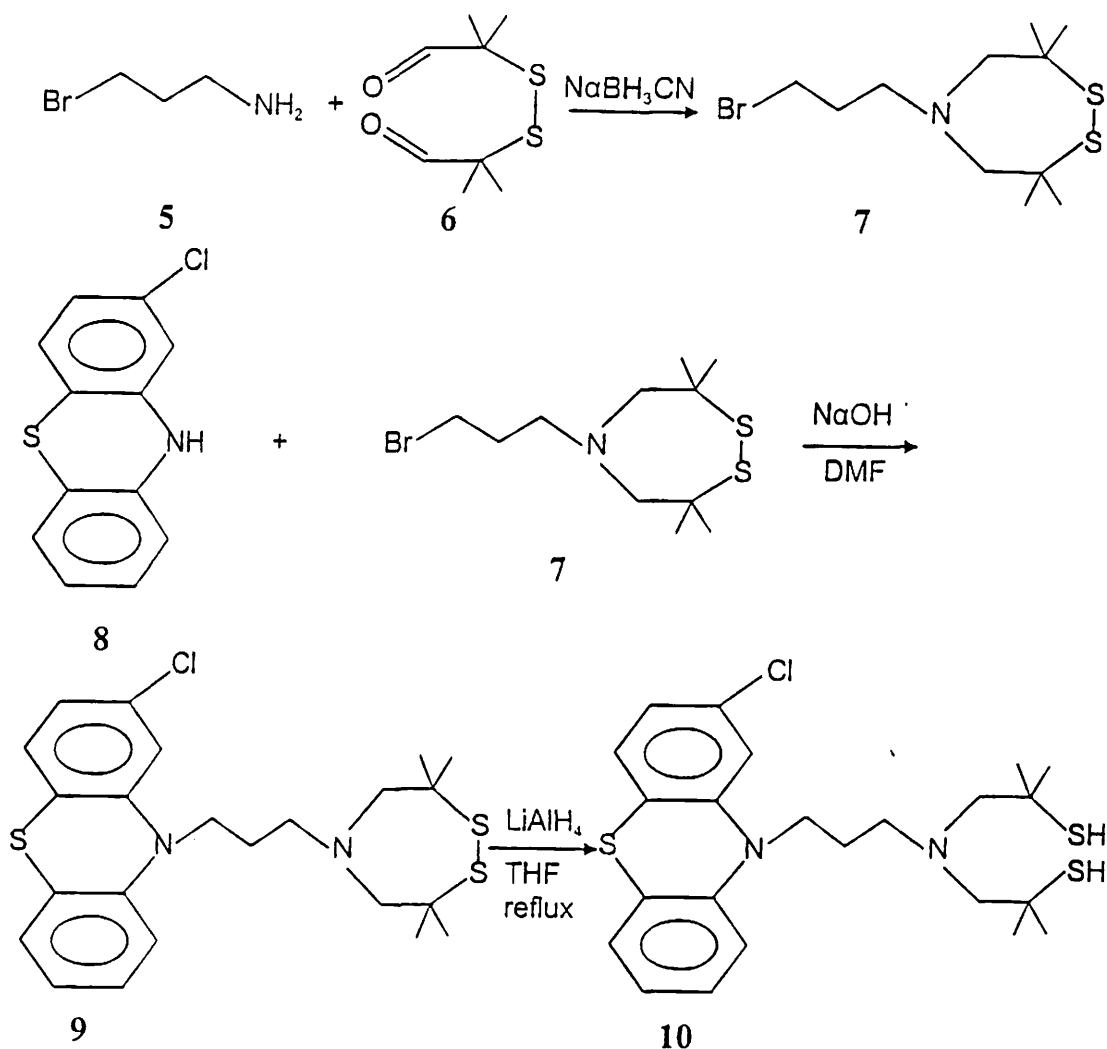
i. Τριδραστικός υποκαταστάτης που φέρει στο μόριο του την ομάδα της φαινοθειαζίνης

Στο σχήμα 15 παρουσιάζονται τα στάδια που ακολουθήθηκαν για την σύνθεση του παραγώγου της φαινοθειαζίνης.

Στην παρασκευή του παραγώγου της φαινοθειαζίνης, η χρήση Na/NH₃ για την αποπροστασία της θειόλης στο τελικό στάδιο είναι απαγορευτική, αφού θα προκαλέσει αναγωγή και του αρωματικού δακτυλίου (Birch reduction). Για το λόγο αυτό αναζητήθηκε άλλη προστατευτική ομάδα που να απαιτεί ηπιότερες συνθήκες αποπροστασίας. Επιλέχθηκε η προστασία με δισουλφιδικό δεσμό. Η αναγωγή δισουλφιδίου προς θειόλη μπορεί να γίνει, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, με ήπια αναγωγικά μέσα, όπως η 1,4-διθειο-d.l-θρεϊτόλη²¹⁴ - αντιδραστήριο που εκλεκτικά ανάγει δισουλφιδικούς δεσμούς και χρησιμοποιείται στην αναγωγή δισουλφιδικών δεσμών σε πρωτεΐνες²¹⁵ - και η μερκαπτοαιθανόλη.²¹⁰ Η δυνατότητα σχηματισμού ενδομοριακού δισουλφιδικού δεσμού ανάμεσα στα δυο άτομα θείου των θειολών του μορίου που σχεδιάζουμε είναι ένα επιπλέον πλεονέκτημα, καθώς η προστασία εξασφαλίζεται χωρίς να απαιτείται άλλη προστατευτική ομάδα.

Το πρώτο βήμα στο συνθετικό σχήμα αυτό είναι ο σχηματισμός του ετεροκυκλικού βρωμιδίου **7**. Το βρωμίδιο αυτό προκύπτει με αναγωγική αμίνωση της διθειοϊσοβουτυραλδεύδης **6** με το 3-αμινοπροπυλοβρωμίδιο **5**, με γραμμομοριακή αναλογία 1:1, παρουσία NaCNBH₃ σε pH=6.²¹⁶ Στη συνέχεια

αλκυλίωση της 2-χλωροφαινοθειαζίνης **8** με το βρωμίδιο σε DMF παρουσία NaOH ,²¹³ δίνει το ετεροκυκλικό δισουλφίδιο **9** που φέρει το μόριο της φαινοθειαζίνης. Στο τελικό στάδιο αναγωγή του δισουλφιδίου **9** με LiAlH_4 σε THF δίνει τον τριδραστικό υποκαταστάτη **10**.

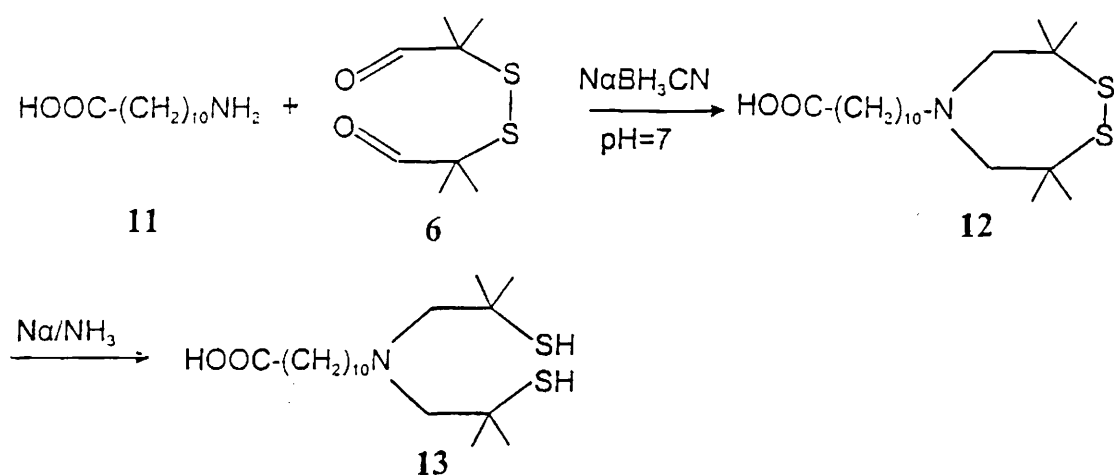


Σχήμα 15. Συνθετικό σχήμα παρασκευής του παραγώγου της φαινοθειαζίνης.

Προσπάθεια αναγωγής με 1,4-διθειο-D,L-θρεϊτόλη, μερκαπτοαιθανόλη, NaBH_4 ,^{210, 217} LiAlH_4 /αιθέρα²¹⁸ και B_2H_6 /THF δεν είχαν αποτέλεσμα. Μάλιστα, στη βιβλιογραφία αναφέρεται η αναγωγή ανάλογου εντεκαμελούς δισουλφιδικού δακτυλίου με 1,4-διθειο-D,L-θρεϊτόλη.²¹⁴ Φαίνεται λοιπόν ότι το ετεροκυκλικό αυτό δισουλφίδιο είναι ιδιαίτερα ανθεκτικό στην αναγωγή, πιθανώς λόγω στερεοχημικής παρεμπόδισης εξαιτίας της διαμόρφωσης που λαμβάνουν τα μεθύλια.

ii. Τριδραστικός υποκαταστάτης που φέρει στο μόριο του λιπαρό οξύ

Η σύνθεση του παραγώγου του λιπαρού οξέος έγινε σε δυο στάδια, όπως φαίνεται στο σχήμα 16.



Σχήμα 16. Συνθετικό σχήμα παρασκευής του παραγώγου του λιπαρού οξέος.

Στην περίπτωση αυτή μπορεί να σχηματιστεί απευθείας ο ετεροκυκλικός δακτύλιος, καθώς είναι δυνατή η χρήση πρωτοταγούς αμίνης ως αντιδρώντος. Αρχικά, με αναγωγική αμίνωση της διθειοϊσοβουτυραλδεύδης 6 με το 11-αμινοεντεκανοϊκό οξύ 11, με γραμμομοριακή αναλογία 1:1, παρουσία NaCNBH_3 σε $\text{pH}=5$ λαμβάνεται το ετεροκυκλικό προϊόν 12. Στη συνέχεια, αυτό ανάγεται με Na/NH_3 προς την διθειόλη 13.

Ο σχηματισμός του ετεροκυκλικού επταμελούς δακτυλίου και στις δύο περιπτώσεις επιβεβαιώνεται από την πολύ χαρακτηριστική ABq κορυφή που δίνουν τα geminal μεθυλικά υδρογόνα του δακτυλίου. Τα δύο μεθυλένια είναι ισοδύναμα μεταξύ τους, αλλά τα geminal υδρογόνα είναι μη χημικά ισοδύναμα. Το ίδιο ακριβώς συμβαίνει και με τα μεθύλια. Μετά την αναγωγή, τα υδρογόνα των μεθυλενίων και των μεθυλίων καθίστανται πλέον ισοδύναμα μεταξύ τους και δίνουν μία κορυφή.

Σύνθεση και ανάλυση των συμπλόκων του τεχνητίου

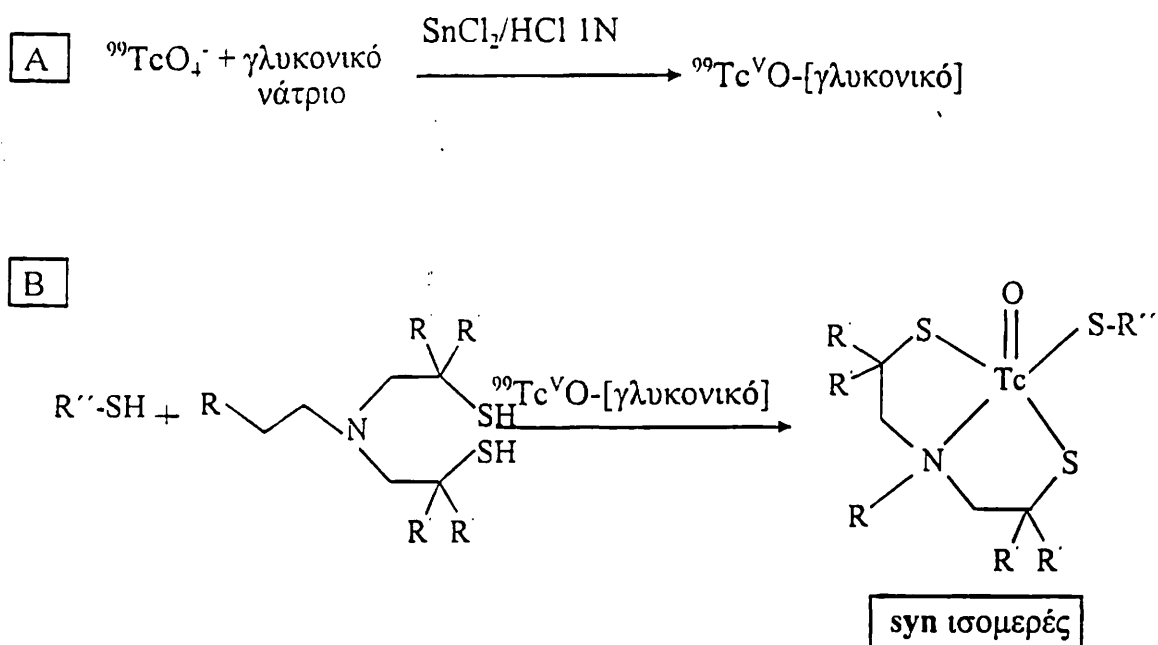
Όλα τα σύμπλοκα του τεχνητίου παρασκευάζονται για πρώτη φορά.

Σύνθεση -χρωματογραφική ανάλυση των συμπλόκων

Σύνθεση -χρωματογραφική ανάλυση των συμπλόκων του τεχνητίου

Η πρώτη ύλη που χρησιμοποιήθηκε για την σύνθεση των συμπλόκων του τεχνητίου είναι το υπερτεχνητικό αμμώνιο. Η ένωση αυτή παρασκευάζεται σε ποσότητες γραμμαρίων και διατίθεται στην αγορά υπό μορφή στερεού υπερτεχνητικού αμμωνίου ειδικής ραδιενέργειας 17μCi/mg. Το στερεό αυτό περιέχει σχεδόν πάντα προσμίξεις διοξειδίου του τεχνητίου, οι οποίες πιθανό να οφείλονται σε αναγωγή του $\text{Tc}(\text{VII})$. Η αναγωγή αυτή είναι δυνατόν να προκαλείται εξαιτίας της ραδιενεργής διάσπασης του ^{99}Tc . Για τον λόγο αυτό, απαιτεί ειδική κάθαρση πριν από την χρήση του. Αυτή επιτυγχάνεται με οξείδωση των προσμίξεων από διάλυμα υπεροξειδίου του υδρογόνου.

Η σύνθεση των μικτών συμπλόκων του ^{99}Tc του πίνακα 19 έγινε με την μέθοδο της αντικατάστασης των χημικών υποκαταστατών σύμφωνα με το σχήμα 17.



Σχήμα 17. Σύνθεση των μικτών συμπλόκων του ^{99}Tc .

Στο πρώτο στάδιο γίνεται η σύνθεση του προδρόμου συμπλόκου του οξοτεχνητίου (V). Το γλυκονικό οξοτεχνητίο (V)- ^{99}Tc σχηματίζεται με αναγωγή του τεχνητίου κατά δύο ηλεκτρόνια από τον χλωρισύχο κασσίτερο σε όξινο περιβάλλον και συναρμογή του αναχθέντος μετάλλου με το γλυκονικό ιόν.

Στο δεύτερο στάδιο οι δύο περιφερειακοί υποκαταστάτες, λόγω της μεγαλύτερης χημικής συγγένειάς τους με το τεχνητίο, εκτοπίζουν το γλυκονικό ιόν καταλαμβάνοντας αυτοί τη θέση του στη σφαίρα συναρμογής του μετάλλου. Έτσι σχηματίζονται μικτά ουδέτερα σύμπλοκα του τεχνητίου στην οξειδωτική βαθμίδα +5. Αναμένεται ο σχηματισμός εκτός του *syn* και *anti* ισομερούς. Στην πράξη μόνο το *syn* ισομερές σχηματίζεται, όπως φαίνεται από την ανάλυση με HPLC.

Οι αντιδράσεις του γλυκονικού οξοτεχνητίου (V)-⁹⁹Tc με τους περιφερειακούς υποκαταστάτες, την τριδραστική αμινοδιθειόλη και την μονοδραστική θειόλη, έγιναν σε υδατικό περιβάλλον pH: 7.2-8.0. Στο περιβάλλον αυτό εξουδετερώνονται τα σουλφυδρυλικά υδρογόνα, τα οποία απελευθερώνονται κατά την συναρμογή των υποκαταστατών. Έτσι αποφεύγεται η πρωτονίωση του αζώτου του τριδραστικού υποκαταστάτη, γεγονός το οποίο θα προκαλούσε σημαντική μείωση της απόδοσης στα επιθυμητά σύμπλοκα λόγω αδυναμίας σύμπλεξης του πρωτονιωμένου αζώτο.

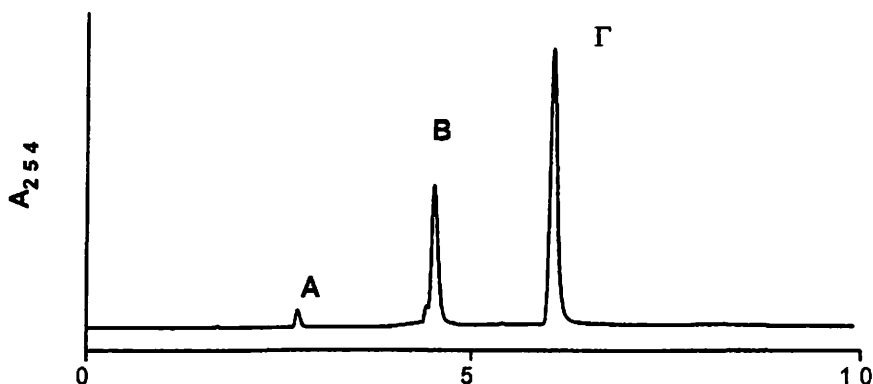
Η αντίδραση αντικατάστασης λαμβάνει χώρα ταχύτατα σε θερμοκρασία δωματίου και αυτό γίνεται εμφανές από τον αποχωρισμό ελαιώδους στοιβάδας πορφυρού ή καστανού χρώματος. Η ελαιώδης στοιβάδα παραλαμβάνεται ποσοτικά από το μίγμα της αντίδρασης με διχλωρομεθάνιο. Στην υδατική φάση παραμένει το γλυκονικό οξοτεχνητίο (V) ⁹⁹Tc που δεν έχει αντιδράσει, καθώς και η περίσσεια του γλυκονικού νατρίου και χλωριούχου κασσιτέρου που είχαν προστεθεί αρχικά για την παρασκευή του προδρόμου συμπλόκου. Τα μικτά σύμπλοκα του οξοτεχνητίου (V) καταβυθίζονται ως κρυσταλλικά στερεά πορφυρού ή καστανού χρώματος από το διάλυμα του διχλωρομεθανίου με προσθήκη σε αυτό μικρής ποσότητας πεντανίου, ή μεθανόλης και αποχωρίζονται με διήθηση.

Τα σύμπλοκα απομονώνονται σε ικανοποιητικές αποδόσεις (60-65%). Είναι σταθερά τόσο σε κρυσταλλική μορφή, όσο και σε διάλυμα. Διαλύονται στο διχλωρομεθάνιο, στο χλωροφόρμιο και στην ακετόνη, είναι δυσδιάλυτα στην μεθανόλη και στην αιθανόλη, ενώ είναι αδιάλυτα στο νερό και στους κορεσμένους υδρογονάνθρακες. Τα σύμπλοκα 14-18 είναι αδιάλυτα στον αιθέρα, ενώ το σύμπλοκο 19 είναι ευδιάλυτο.

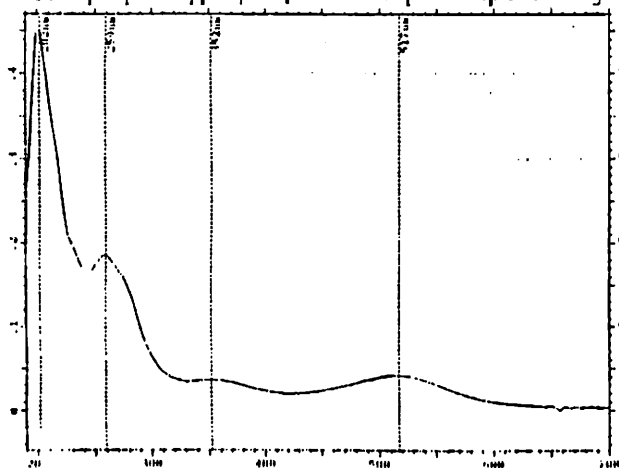
Ανάλυση των δειγμάτων από τα διάφορα στάδια της σύνθεσης και απομόνωσης των συμπλόκων με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης (HPLC) και την ταυτόχρονη καταγραφή της ραδιενέργειας (σχήμα 18), του ιδίου δείγματος έδειξαν ότι μόνο μία κορυφή αντιστοιχεί σε ραδιενεργή ένωση. Στην περίπτωση αυτή χρησιμοποιήθηκε κολώνα κανονικής φάσης Porasil (10μ, 3.9X300 mm) και διαλύτης έκλουσης το σύστημα διχλωρομεθάνιο:μεθανόλη 85:15 και ροή 1.0 ml/min. Στο σχήμα 19 παρουσιάζεται το φάσμα UV-vis του συμπλόκου

Στο σχήμα 18 φαίνεται χρωματογράφημα στα 254 nm του αρχικού διαλύματος του προϊόντος 14. Η επεξεργασία των φασμάτων UV-vis, τα οποία καταγράφηκαν κατά την ανάλυση, η κατανομή της ραδιενέργειας και τα

βιβλιογραφικά δεδομένα επιτρέπουν μία πρώτη απόδοση των κορυφών. Έτσι η κορυφές Α και Γ αποδίδονται στην περίσσεια των χημικών υποκαταστατών που δεν αντέδρασαν. Η κορυφή Β παρουσιάζει απορρόφηση στα 512 nm και ταυτόχρονη καταγραφή ραδιενέργειας και αποδίδεται στο μίκτο σύμπλοκο 14.



Σχήμα 18. Χρωματογραφική ανάλυση του προϊόντος 14.



Σχήμα 19. UV φάσμα του συμπλόκου 14.

Προϊόν	Χρώμα	Απορροφήσεις (nm)
14	Πορφυρό	238, 512
15	Καστανό	230, 486
16	Καστανό	228, 482
17	Πορφυρό	236, 514
18	Καστανό	205, 475
19	Καστανό	208, 250, 484

^a Τα φάσματα καταγράφηκαν από ανιχνευτή Photodiode Array κατά την ανάλυση με HPLC. Διαλύτης CH₂Cl₂/MeOH 85/15.

Πίνακας 14. Χαρακτηριστικές απορροφήσεις στα φάσματα (UV-vis) των συμπλόκων του οξοτεχνητίου (V).^a

Ανάλυση - χαρακτηρισμός - διευκρίνιση της χημικής δομής

Ο χαρακτηρισμός και η διευκρίνιση της δομής των συμπλόκων του οξοτεχνητίου (V) της εργασίας αυτής, έγινε με την εφαρμογή των εξής αναλυτικών μεθόδων: στοιχειακή ανάλυση, φασματοσκοπία υπερύθρου (FT-IR), φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR ^1H , ^{13}C , δύο διαστάσεων), φασματοσκοπία υπεριώδους-ορατού (UV-vis).

Η μοριακή δομή του συμπλόκου 14 προσδιορίστηκε με κρυσταλλογραφία ακτίνων X. Παρακάτω γίνεται η παρουσίαση και η συζήτηση των αναλυτικών δεδομένων που ελήφθησαν από κάθε μία μεθόδο ανάλυσης.

Φασματοσκοπία υπερύθρου (FT-IR)

Η φασματοσκοπία υπερύθρου ήταν η πρώτη κατά σειρά εκλογής μέθοδος για την διευκρίνιση της δομής των συμπλόκων της εργασίας αυτής. Όλα τα φάσματα λήφθηκαν στην στερεά κατάσταση με τη χρήση δισκίων KBr. Οι χαρακτηριστικές συχνότητες απορρόφησης στα φάσματα των συμπλόκων δίνονται στον πίνακα 20. Ενδεικτικά φάσματα δίδονται στο σχήμα 15.

Κοινό γνώρισμα των φασμάτων υπερύθρου όλων των συμπλόκων είναι η ύπαρξη μιας πολύ ισχυρής απορρόφησης η οποία οφείλεται στην δόνηση τάσης του δεσμού τεχνητίο-οξυγόνο. Η δόνηση τάσης του δεσμού $\text{Tc}=\text{O}$ στα σύμπλοκα που παρασκευάστηκαν βρίσκεται στην περιοχή $916\text{-}930\text{ cm}^{-1}$. Οι τιμές αυτές βρίσκονται μέσα στην περιοχή $1020\text{-}890\text{ cm}^{-1}$ η οποία αναφέρεται για τα μονοοξο-σύμπλοκα του τεχνητίου (V).^{78,86, 219-222}

Είναι γνωστό ότι χημικοί υποκαταστάτες, οι οποίοι διαθέτουν άτομα αζώτου και σουλφυδρυλικά άτομα θείου (αμινοθειόλες και διαμινοδιθειόλες) σχηματίζουν πεντα- ή εξαϋποκατεστημένα σύμπλοκα με τεχνητίο (V). Στην περίπτωση των πενταϋποκατεστημένων, η απορρόφηση για την δόνηση τάσης του δεσμού μέταλλο-οξυγόνο εμφανίζεται κοντά στο κατώτατο όριο της χαρακτηριστικής περιοχής.^{78,88,96, 136,137}

Με βάση τα παραπάνω και δεδομένου ότι οι αμινοδιθειόλες, καθώς και οι μονοδραστικές θειόλες συνεισφέρουν ικανό ποσό ηλεκτρονιακής πυκνότητας στον πυρήνα μέταλλο-οξυγόνο αναμένεται ότι η συναρμογή των περιφερειακών υποκαταστατών αυτών θα έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό πενταϋποκατεστημένων μονοοξο-συμπλόκων του τεχνητίου (V). Ισχυρή ένδειξη για αυτό αποτελούν οι τιμές απορρόφησης της δόνησης του δεσμού $\text{Tc}=\text{O}$ που δίνονται στον πίνακα 20, οι οποίες βρίσκονται κοντά στο κατώτατο όριο της χαρακτηριστικής περιοχής.

Στα φάσματα των συμπλόκων, εκτός από τη συχνότητα απορρόφησης του δεσμού μέταλλο-οξυγόνο, αναγνωρίζονται εύκολα και άλλες χαρακτηριστικές απορροφήσεις, οι οποίες συμβάλλουν στη διευκρίνιση της δομής των συμπλόκων.²²³

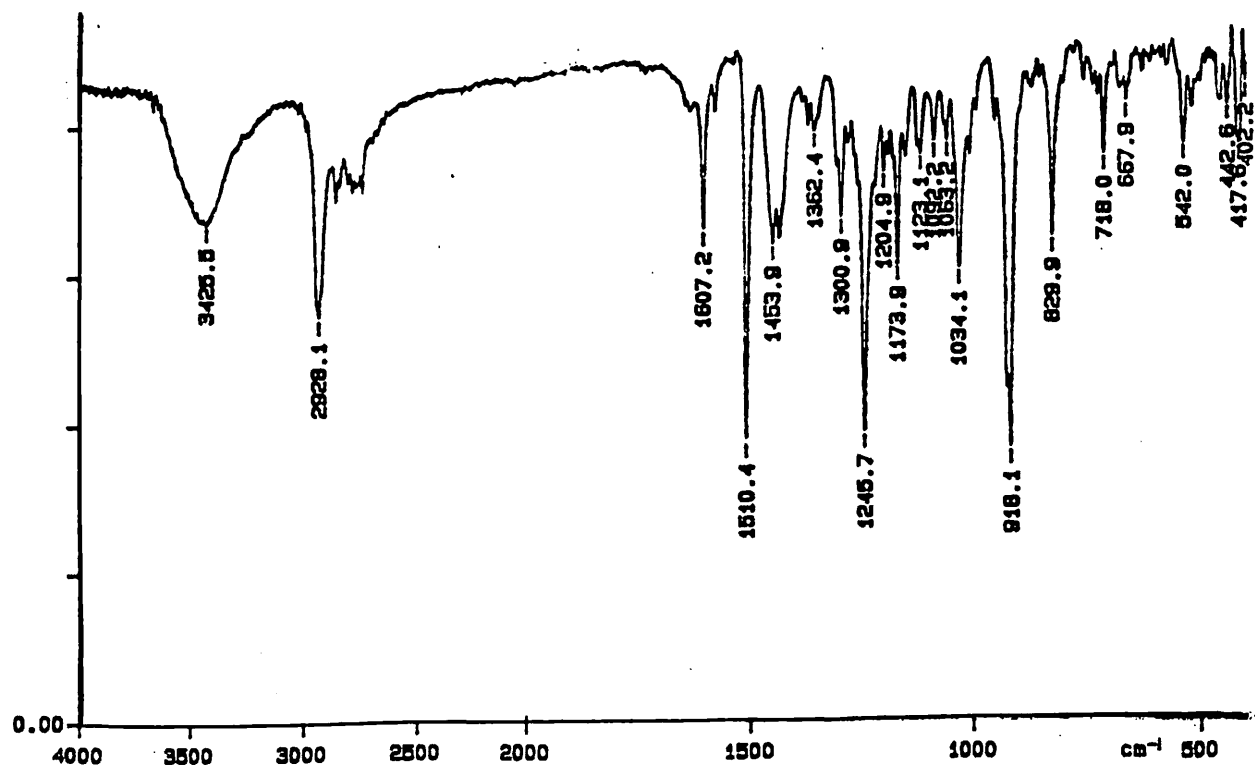
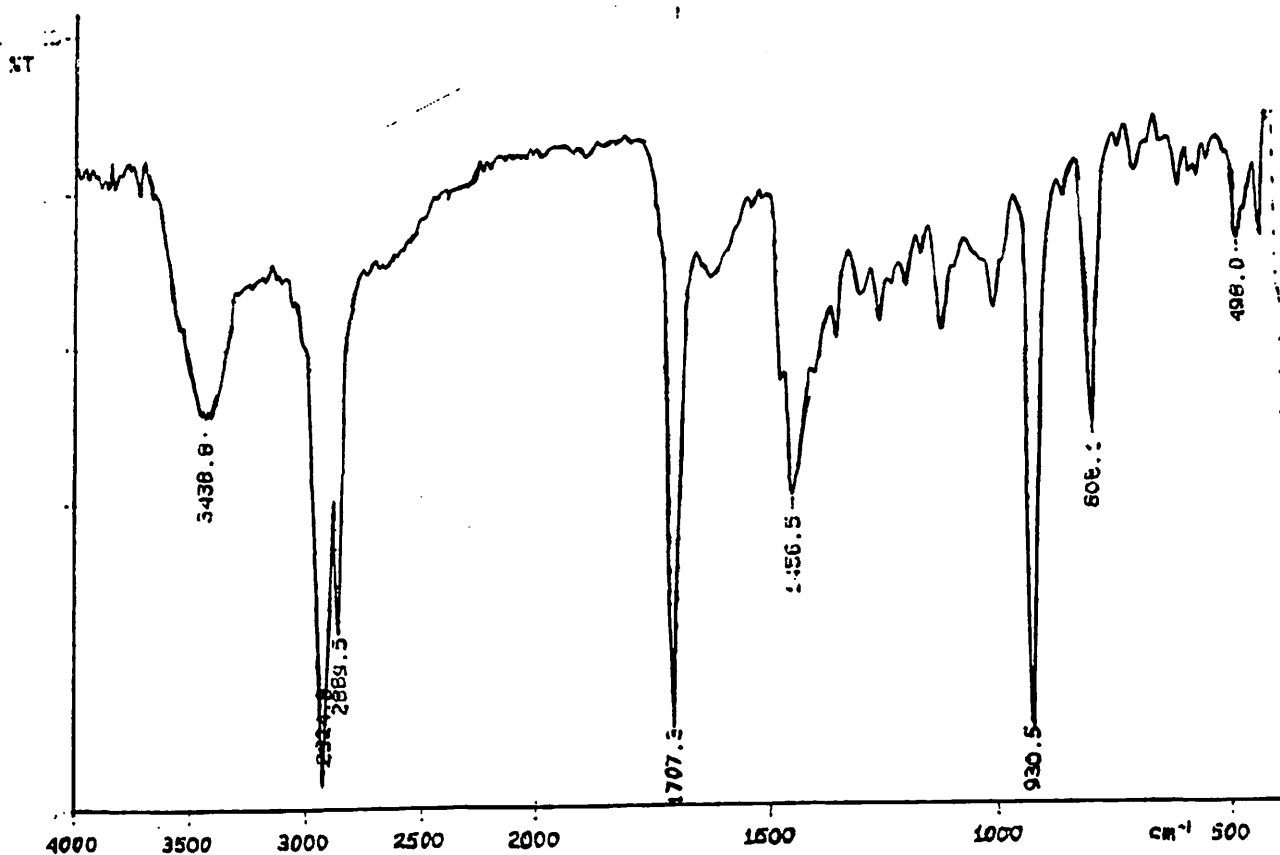
Οι ασθενείς απορροφήσεις που παρατηρούνται στα φάσματα υπερύθρου των συμπλόκων στην περιοχή $3050-3020\text{ cm}^{-1}$ (ασύμμετρες και συμμετρικές δονήσεις τάσης των δεσμών C-H του βενζολικού πυρήνα) σε συνδυασμό με τις ισχυρές ταινίες απορρόφησης στην περιοχή $850-690\text{ cm}^{-1}$ (εκτός επιπέδου δόνηση κάμψης των δεσμών C-H του βενζολικού πυρήνα) αποδεικνύουν την συναρμογή της μονοδραστικής θειόλης με την ομάδα $\text{Tc}=\text{O}^{3+}$. Ένδειξη για την σύμπλεξη του τριδραστικού υποκαταστάτη αποτελούν οι κορυφές που εμφανίζονται στην περιοχή $2980-2820\text{ cm}^{-1}$ (ασύμμετρες και συμμετρικές δονήσεις τάσης των αλειφατικών δεσμών C-H). Ειδικά, για το σύμπλοκο με το οξύ 18 η κορυφή στα 1707 cm^{-1} (ασύμμετρη δόνηση τάσης του C=O), αποτελεί επιπλέον ένδειξη.

Προϊόν	Tc=O str	C-H Str			εκτός επιπέδου αρωματική CH- δόνηση κάμψης	C=O str
14	926	2939	2912	2849	808 ^β	
15	919	2931	2918	2850	771, 703 ^α	
16	918	2942	2924	2851	829 ^β	
17	933	2940	2920	2856	806 ^β	
18	930	2954	2925	2856	808 ^β	1707
19	928	2969	2919	2861	807 ^β , 751	

α: μόνο υποκατεστημένο, β: 1,4 υποκατεστημένο.

Πίνακας 20. Συχνότητες σε cm^{-1} χαρακτηριστικών απορροφήσεων στα φάσματα υπερύθρου των μικτών οξοτεχνητικών συμπλόκων.

Μόνο με την αποτίμηση των φασμάτων υπερύθρου δεν είναι δυνατός ο ακριβής καθορισμός του τρόπου συναρμογής των υποκαταστατών με το μέταλλο και η πλήρης διευκρίνιση της δομής των συμπλόκων. Οδηγούν όμως στο συμπέρασμα ότι σχηματίζονται σύμπλοκα του οξοτεχνητίου (V), από τριδραστική αμινοδιθειόλη και μονοδραστική θειόλη



Σχήμα 15. Φάσματα IR των συμπλόκων 15 (κάτω) και 18 (πάνω).

Φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (FT-NMR)

Στην παρούσα εργασία, η φασματοσκοπία ^1H NMR χρησιμοποιήθηκε για την ταυτοποίηση της δομής και της στεreoχημείας των συμπλόκων. Όλα τα φάσματα ελήφθησαν σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και σε διάλυμα δευτεριωμένου χλωροφορμίου. Η αποτίμηση των φασμάτων ^1H βασίστηκε σε πειράματα ομοπυρηνικής και ετεροπυρηνικής αποσύζευξης (COSY, HETCOR, NOESY) και σε βιβλιογραφικές αναφορές.^{88, 134-138, 223}

Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι η ομάδα $\text{Tc}=\text{O}$ είναι υπεύθυνη για την δημιουργία μαγνητικής ανισοτροπίας του περιβάλλοντος χώρου. Αυτό σημαίνει ότι οι χημικές μετατοπίσεις όλων των πυρήνων εξαρτώνται από τον προσανατολισμό τους στον χώρο σε σχέση με την ομάδα $\text{Tc}=\text{O}$. Η διαμαγνητική ανισοτροπία δημιουργείται από το μαγνητικό πεδίο που σχηματίζεται από την συνεχή κίνηση των ηλεκτρονίων του δεσμού $\text{Tc}=\text{O}$. Ο συνδυασμός του μαγνητικού αυτού πεδίου με το εξωτερικό μαγνητικό πεδίο που εφαρμόζεται έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία ζωνών προστασίας και αποπροστασίας γύρω από τον δεσμό αυτό. Έτσι, γενικά οι πυρήνες των συναρμοσμένων υποκαταστατών βρίσκονται σε μια ζώνη αποπροστασίας, με αποτέλεσμα να συντονίζονται σε χαμηλότερο πεδίο συγκριτικά με εκείνους των ελεύθερων υποκαταστατών.

A. Σύμπλοκα 14-17

Βασικό χαρακτηριστικό των φασμάτων ^1H NMR των συμπλόκων είναι η ύπαρξη μιας σειράς πολλαπλών ταινιών συντονισμού στην περιοχή 2.50-4.85 ppm. Οι πολλαπλές αυτές απορροφήσεις αποδίδονται στα πρωτόνια των συναρμοσμένων ομάδων $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ (H-1, H-4 και H-2, H-3) καθώς και στα πρωτόνια της πλευρικής ομάδας $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{X}$ (H-5 και H-6). Ο αριθμός πρωτονίων, ο οποίος προέκυψε από την ολοκλήρωση των φασμάτων όλων των συμπλόκων αποδεικνύει ότι στο σχηματισμό του κάθε συμπλόκου συμμετέχει ένα μόριο τριδραστικής αμινοδιθειόλης και ένα μόριο μονοδραστικής θειόλης για όλα τα προϊόντα.

Οι χημικές μετατοπίσεις στο ^1H NMR των συμπλόκων 14-17 παρουσιάζονται στον πίνακα 16. Τα φάσματα πρωτονίου και άνθρακα του προϊόντος 14 ($\text{X}=\text{H}$ και $\text{R}=\pi\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$), παρουσιάζεται στο σχήμα 21 και τα φάσματα δύο διαστάσεων COSY, HETCOR και NOESY στα σχήματα 22-24.

Στην περιοχή 3.92 ppm του φάσματος ^1H NMR του προϊόντος 14 υπάρχει μία τετραπλή κορυφή, η οποία αντιστοιχεί σε δύο πρωτόνια. Δύο τετραπλές κορυφές αναμένονται από τη γενική δομή του συμπλόκου, οι H-5 και H-6. Τα H-5 βρίσκονται δίπλα στο συναρμοσμένο άζωτο και αναμένεται να συντονίζονται σε χαμηλότερο πεδίο, έτσι η κορυφή στα 3.92 ppm αποδίδεται σε αυτά.

Η εύρεση της κορυφής σε τόσο χαμηλό πεδίο μπορεί να εξηγηθεί με την υπόθεση ότι τα πρωτόνια H-5 είναι μέσα στη ζώνη αποπροστασίας. Αυτό

συνεπάγεται ότι ο C-5 πρέπει να είναι στο χώρο κοντά στην όξο ομάδα και το σύμπλοκο να είναι το *syn* ισομερές. Η κρυσταλλογραφία επιβεβαιώνει αυτή την υπόθεση.

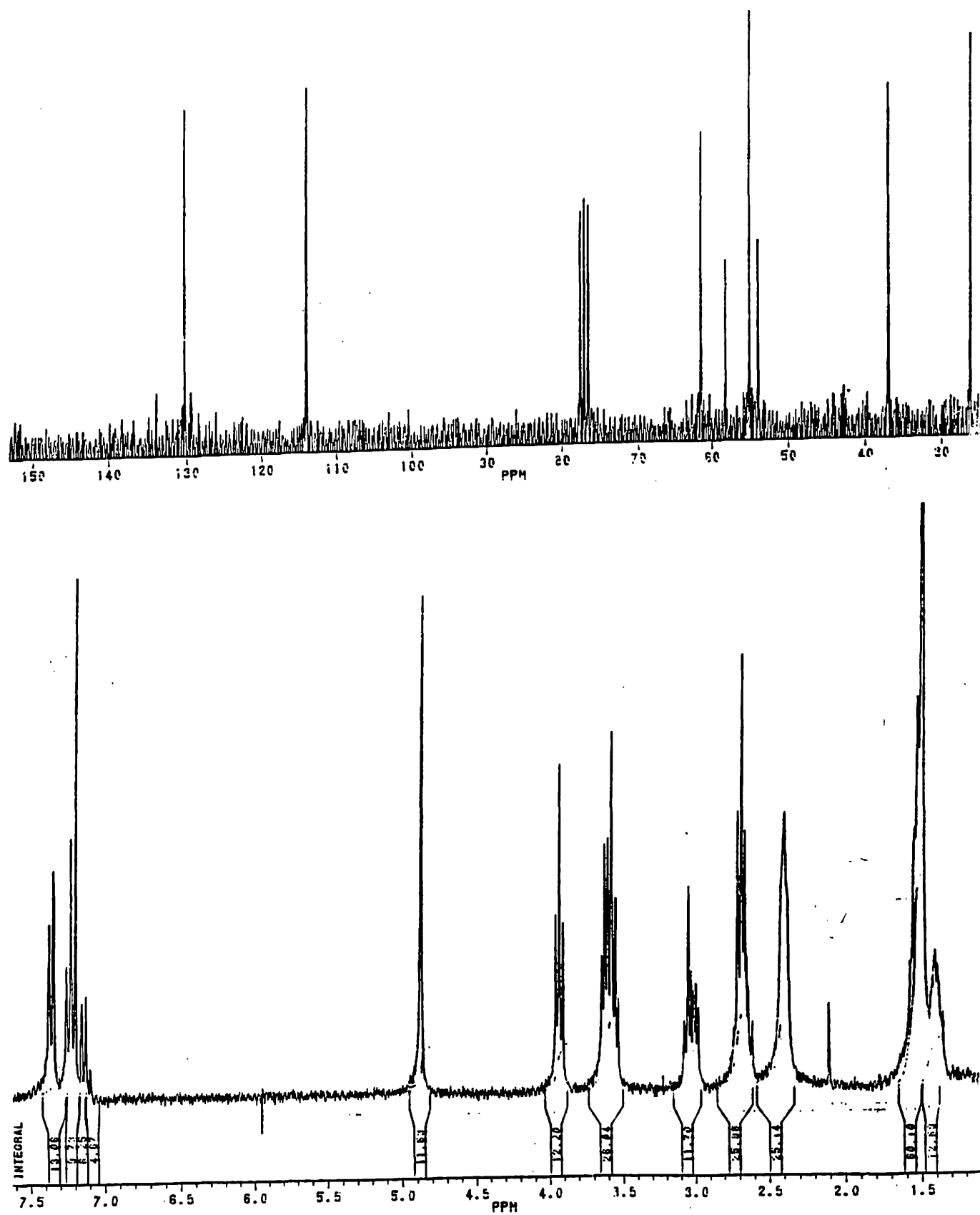
Τα H-5 συνδέονται με κορυφή διασταύρωσης (cross peak) στο COSY με τα H-6 πρωτόνια στα 2.68 ppm. Το NOESY επιβεβαιώνει την απόδοση, αφού τα πρωτόνια H-7 και H-9 έχουν μια σχετικά ισχυρή κορυφή διασταύρωσης στα 2.68 ppm, λόγω της εγγύτητας στο χώρο.

Στο φάσμα ετεροπυρηνικής σύζευξης ^{13}C - ^1H (HETCOR) φαίνεται καθαρά ότι κάθε άνθρακας της συναρμοσμένης ομάδας $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ συσχετίζεται με δύο πρωτόνια, με σημαντική διαφορά στη χημική μετατόπιση. Η διαφορά αυτή αποδίδεται στο διαφορετικό προσανατολισμό των geminal πρωτονίων σε σχέση με την ομάδα $\text{Tc}=\text{O}$. Τα πρωτόνια τα οποία βρίσκονται προς το μέρος της ομάδας $\text{Tc}=\text{O}$ χαρακτηρίζονται ως *ένδο*, ενώ αυτά που έχουν αντίθετο προσανατολισμό χαρακτηρίζονται ως *έξο*.

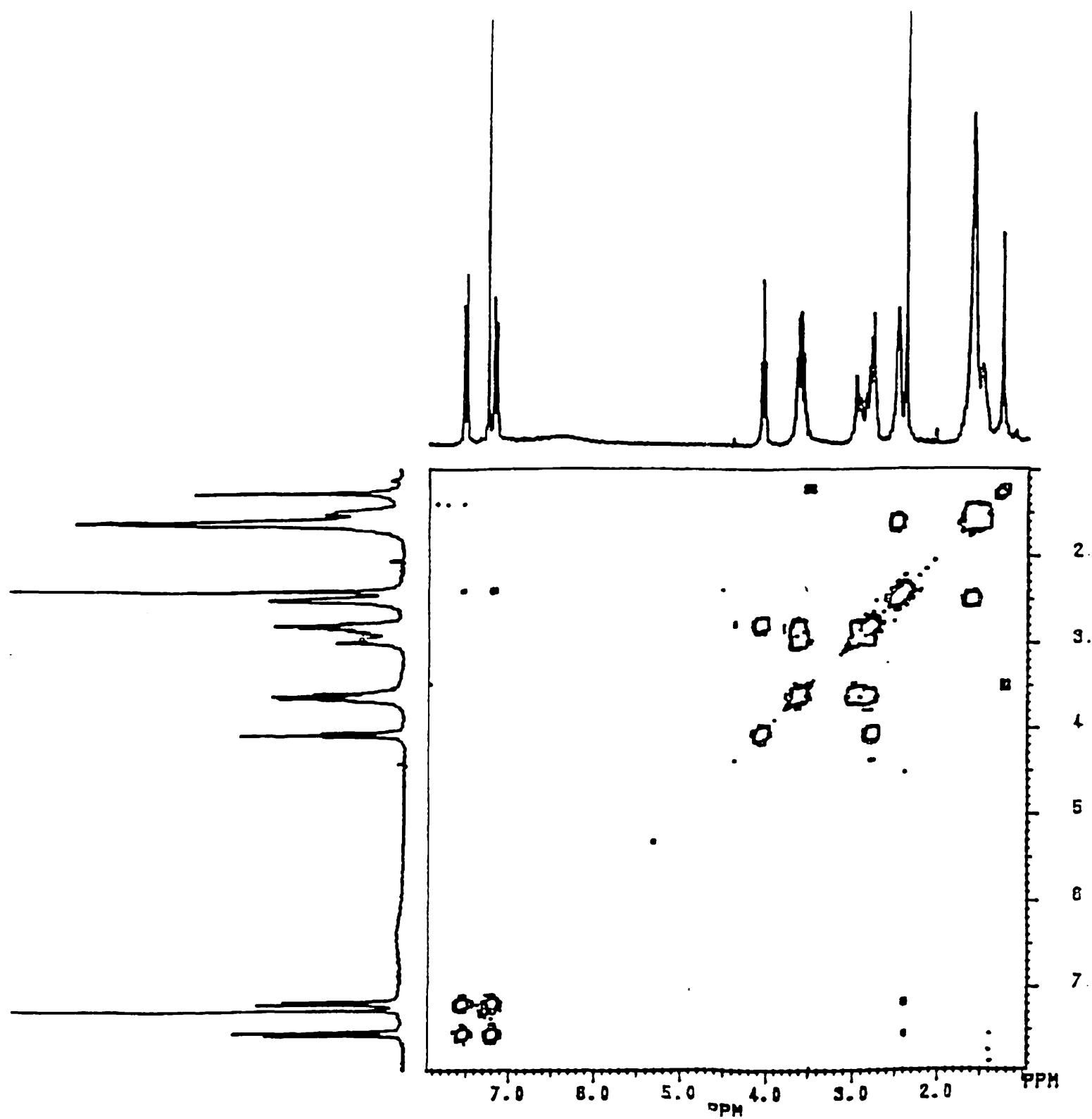
Οι τέσσερις πολλαπλές κορυφές της περιοχής 2.64-3.59 ppm οφείλονται στα πρωτόνια των δύο συναρμοσμένων ομάδων $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$. Κάθε μία από τις δύο ομάδες $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ δίνει ένα πολύπλοκο φάσμα πρωτονίου, το οποίο αποτελείται από 4 πολλαπλές απορροφήσεις (μία για κάθε πρωτόνιο). Αυτό οφείλεται στο ότι τα 4 πρωτόνια κάθε συναρμοσμένης $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ ομάδας είναι ανισότιμα μεταξύ τους όσον αφορά την χημική τους μετατόπιση, διότι αφ' ενός γειτονεύουν με διαφορετικά ετεροάτομα (N ή S), αφ' ετέρου έχουν διαφορετικό προσανατολισμό ως προς τον πυρήνα του οξοτεχνητίου. Τα φάσματα που προκύπτουν από τις δύο ομάδες είναι ισοδύναμα μεταξύ τους και επομένως κάθε πολλαπλή απορρόφηση αντιστοιχεί σε δύο πρωτόνια (H-1, H-4 ή H-2, H-3).

Στο NOESY ο συσχετισμός της τριπλέτας του H-5 με την πολλαπλή στα 3.59 ppm μας επιτρέπει να αποδόσουμε την κορυφή στα *ένδο* πρωτόνια H-1, H-4, H-2, H-3. Τέλος, οι πολλαπλές κορυφές στα 3.04 και 2.60 ppm αποδίδονται στα αντίστοιχα ζεύγη των *έξο* πρωτονίων.

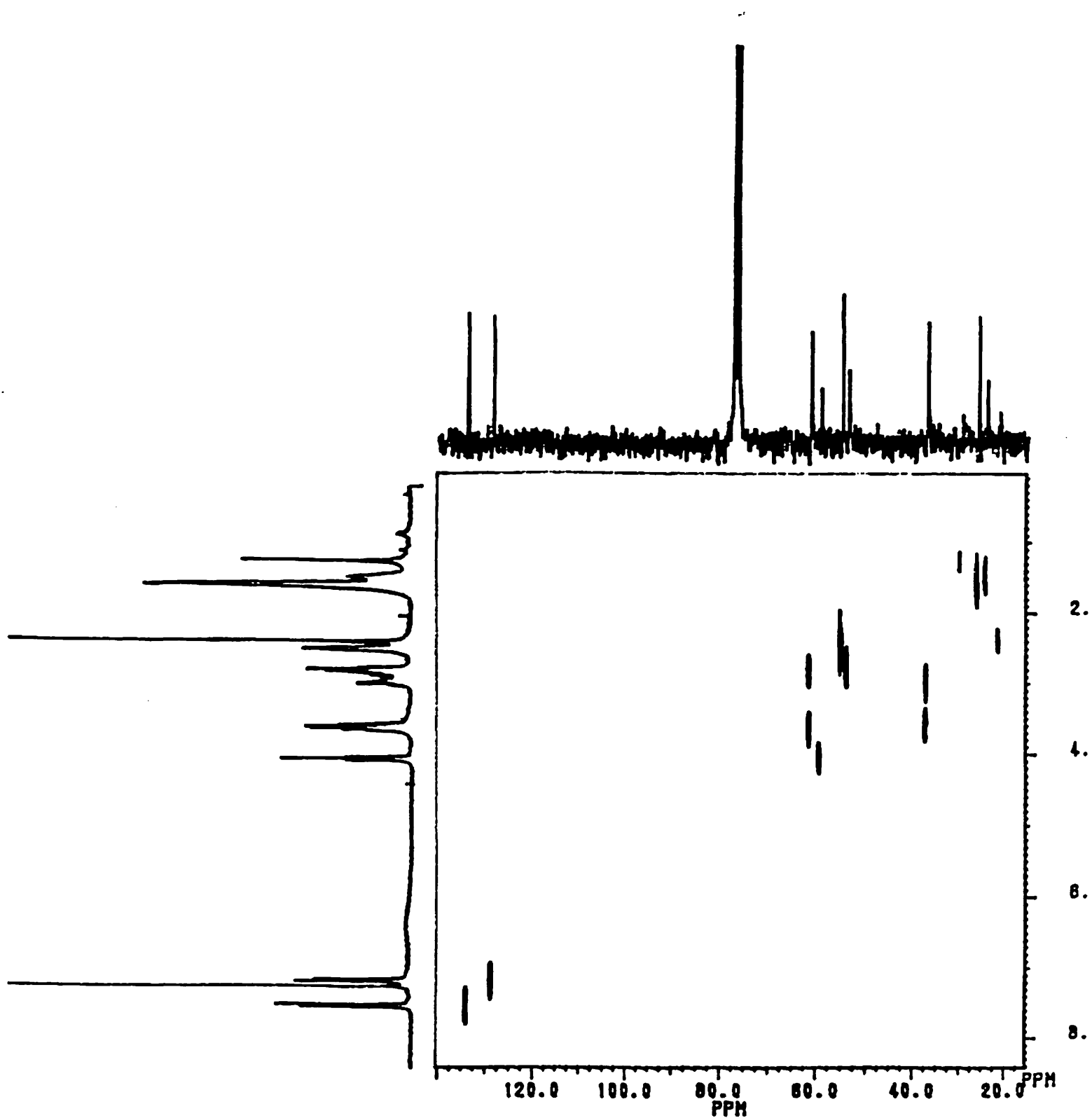
Οι κορυφές που οφείλονται στα πρωτόνια της θειοκρεσόλης στο φάσμα πρωτονίου είναι χαρακτηριστικές. Τα πρωτόνια του π-διϋποκατεστημένου βενζολικού πυρήνα είναι ανά δύο ισοδύναμα μεταξύ τους όσον αφορά την χημική τους μετατόπιση, αλλά όχι και μαγνητικά ισοδύναμα εφόσον παρουσιάζουν διαφορετική σύζευξη με καθένα από τα άλλα δύο πρωτόνια. Επομένως, αποτελούν ένα AA'BB' σύστημα, το φάσμα του οποίου αποτελείται από δύο όμοιες πολλαπλές απορροφήσεις στα 7.52 και 7.22 ppm. Η μεθυλομάδα – η οποία εμφανίζεται ως απλή κορυφή στα 2.38 ppm – συνδέεται στο NOESY με την κορυφή στα 7.22 ppm. Αυτή λοιπόν αποδίδεται ως πάρα σε σχέση με το συναρμοσμένο θείο.



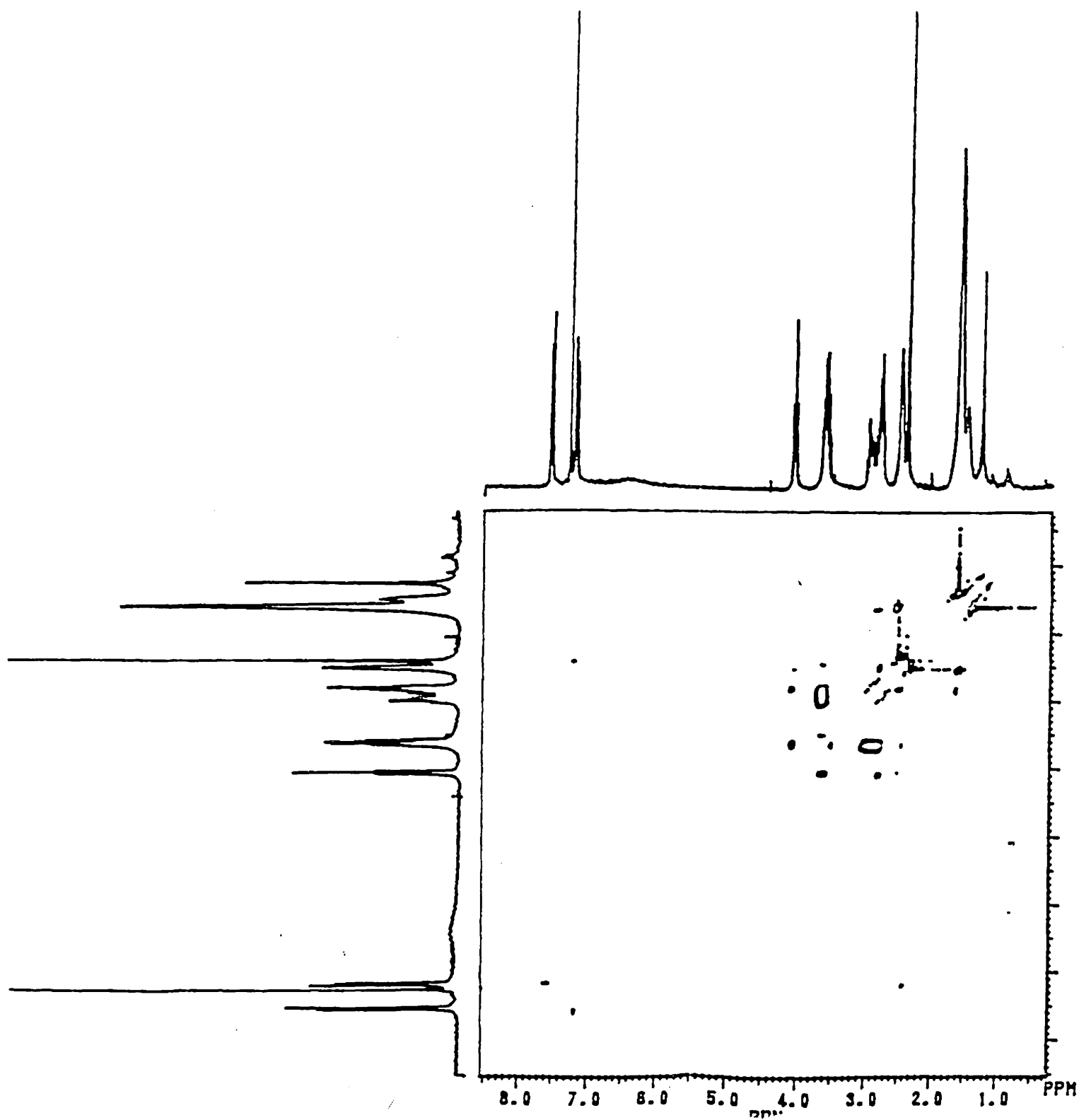
Σχήμα 21. Φάσματα ^1H και ^{13}C NMR του συμπλόκου 14



Σχήμα 22. Φάσμα ομοπυρηνικής αποσύζευξης ^1H - ^1H (COSY) του συμπλόκου 14.



Σχήμα 23. Φάσμα ετεροπυρηνικής αποσύζευξης ^1H - ^{13}C (HETCOR) του συμπλόκου 14.



Σχήμα 24. Φάσμα NOESY του συμπλόκου 14.

B. Σύμπλοκα 18-19

Βασικό χαρακτηριστικό των φασμάτων ^1H NMR των συμπλόκων **18** και **19** είναι η σαφής διάκριση ανάμεσα στα *ένδο* και τα *έξο* πρωτόνια, καθώς το φάσμα είναι λιγότερο πολύπλοκο. Ο αριθμός πρωτονίων, ο οποίος προέκυψε από την ολοκλήρωση των φασμάτων όλων των συμπλόκων αποδεικνύει ότι στο σχηματισμό του κάθε συμπλόκου συμμετέχει ένα μόριο τριδραστικής αμινοδιθειόλης και ένα μόριο μονοδραστικής θειόλης για όλα τα προϊόντα.

Τα φάσματα πρωτονίου και άνθρακα του προϊόντος **18** παρουσιάζονται στο σχήμα 25 και τα φάσματα δύο διαστάσεων COSY, HETCOR και NOESY στα σχήματα 26, 27, 28.

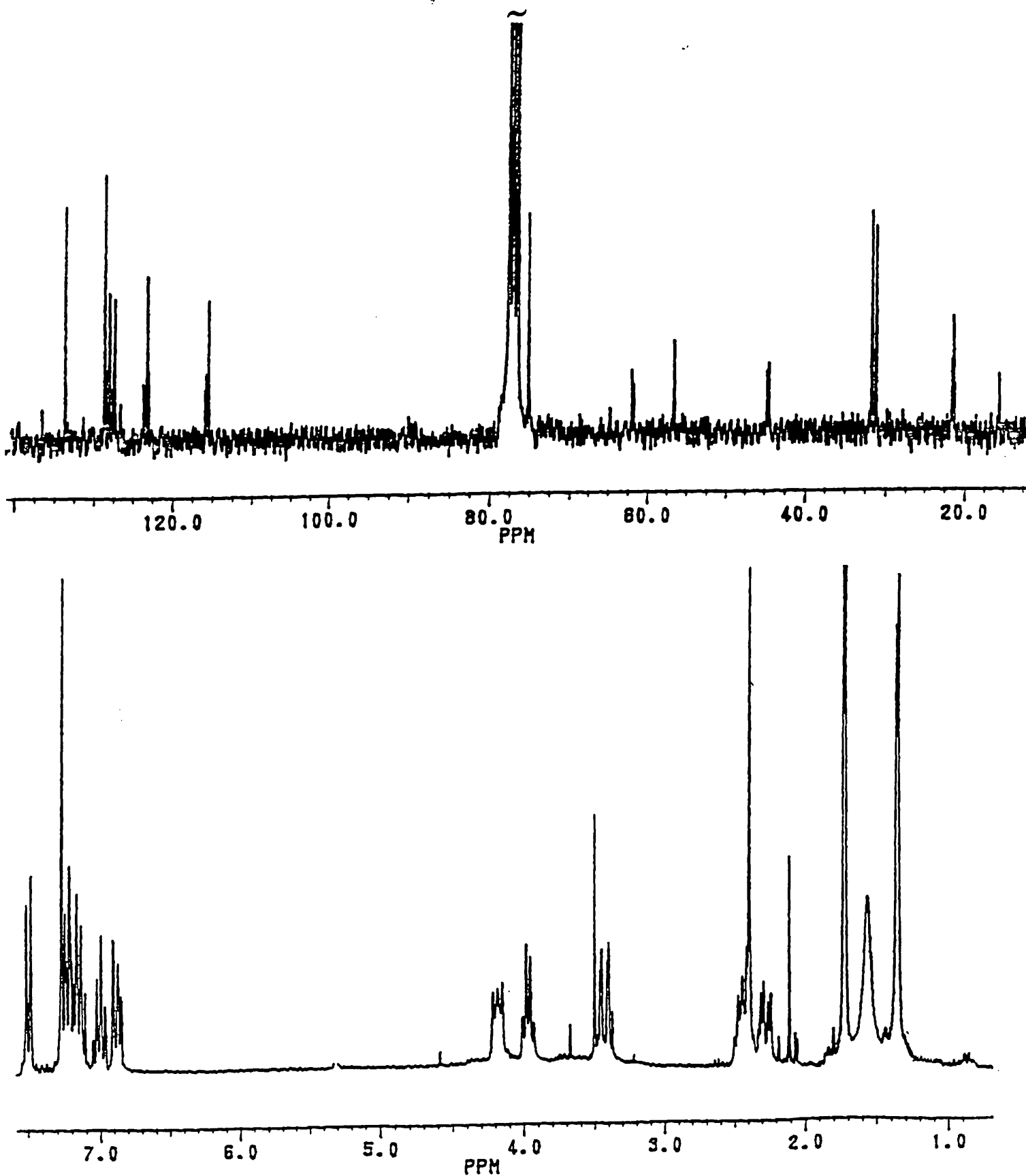
Στα 4.16 και 3.97 ppm του φάσματος ^1H NMR του προϊόντος **18** υπάρχουν δύο τετραπλές κορυφές, οι οποίες αντιστοιχούν σε δύο πρωτόνια. Δύο τετραπλές κορυφές αναμένονται από τη γενική δομή του συμπλόκου, οι H-7 και H-9. Είναι γνωστό ότι τα H-7 βρίσκονται δίπλα στο συναρμοσμένο άζωτο και αναμένεται να συντονίζονται σε χαμηλό πεδίο, όπως και τα H-9 που βρίσκονται δίπλα σε αρωματικό δακτύλιο. Στο NOESY φάσμα υπάρχει κορυφή διασταύρωσης ανάμεσα στα H-9 και τα αρωματικά H της φαινοθειαζίνης, όπως επίσης και ανάμεσα στα H-7 και τα 2H στα 3.41 ppm.

Το HETCOR φάσμα δείχνει ότι ο άνθρακας C-3 (C-4) συσχετίζεται με δύο διπλέτες με σημαντική διαφορά στη χημική τους μετατόπιση. Αυτές οι διπλέτες αποδίδονται στα *geminal* πρωτόνια H-3 (H-4), τα οποία διαφοροποιούνται ανάλογα με τον προσανατολισμό τους ως προς τον πυρήνα $\text{Te}=\text{O}$. Έτσι, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η κορυφή στα 3.41 ppm αποδίδεται στα *ένδο* πρωτόνια H-3 και H-4 και η κορυφή στα 2.27 στα *έξο* H-3 και H-4. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται ότι, αφού τα H-7 βρίσκονται κοντά στο χώρο με τα *ένδο* πρωτόνια.

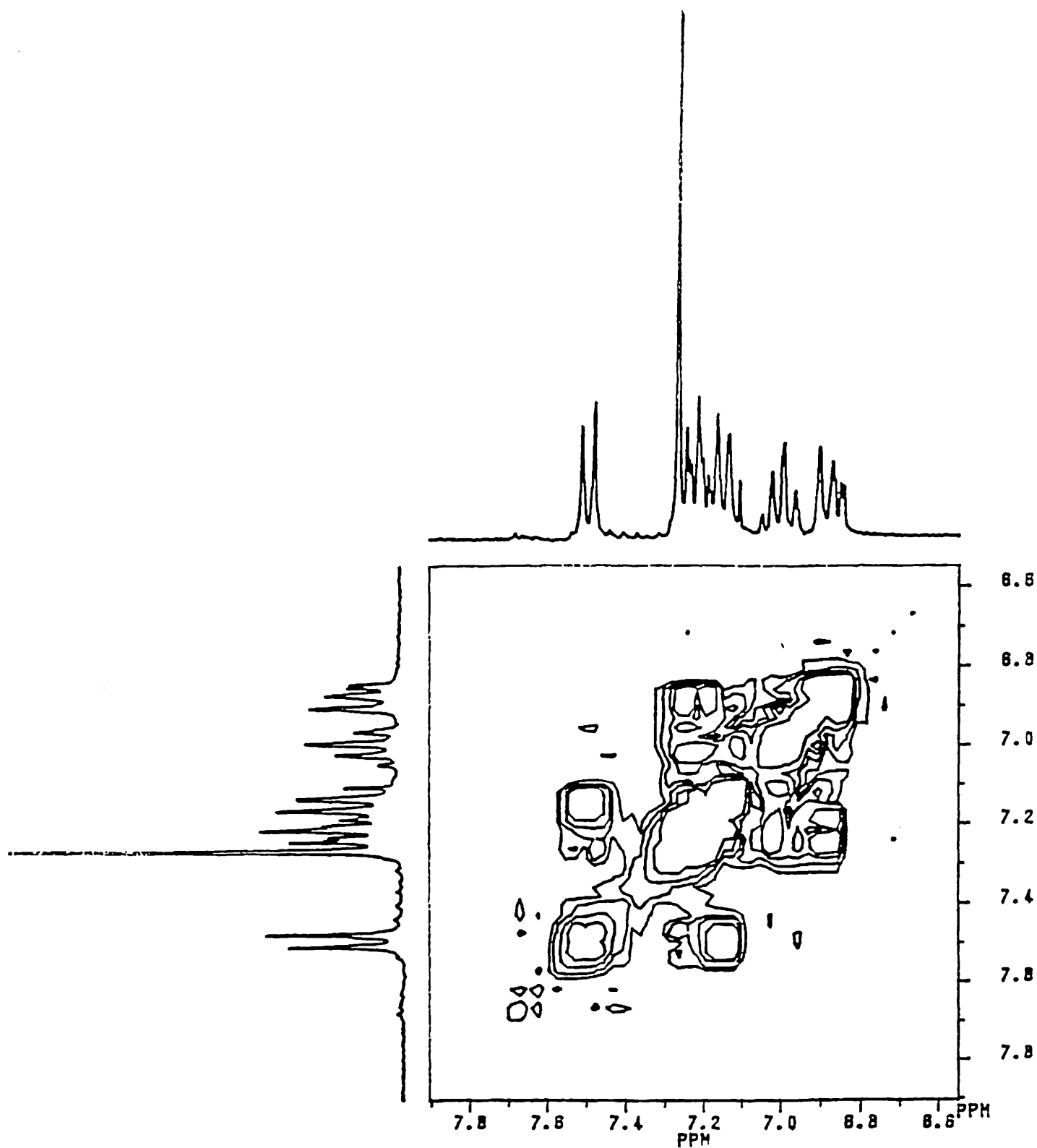
Κορυφή διασταύρωσης στο NOESY φάσμα παρατηρήθηκε επίσης ανάμεσα στα *ένδο* H-3, H-4 και τη μία από τις δύο κορυφές των μεθυλίων, επιτρέποντας την απόδοση ως *ένδο* της κορυφής στα 1.71, H-1 και H-5, οπότε η κορυφή στα 1.38 αντιστοιχεί στα *έξο*, H-2 και H-6, πρωτόνια των μεθυλίων. Σε συμφωνία με την παρατήρηση για τα *geminal* πρωτόνια H-3 (H-4), τα πρωτόνια των *ένδο* μεθυλίων εμφανίζονται σε χαμηλότερο πεδίο σε σχέση με τα πρωτόνια των *έξο* μεθυλίων, με μια διαφορά 0.33 ppm.

Τέλος, στα 2.43 εμφανίζεται η πενταπλέτα των H-8 η οποία καλύπτεται λίγο από την απλή κορυφή του μεθυλίου της θειοκρεσόλης στα 2.38. Τα αρωματικά H εμφανίζονται στην περιοχή 7.49-6.83.

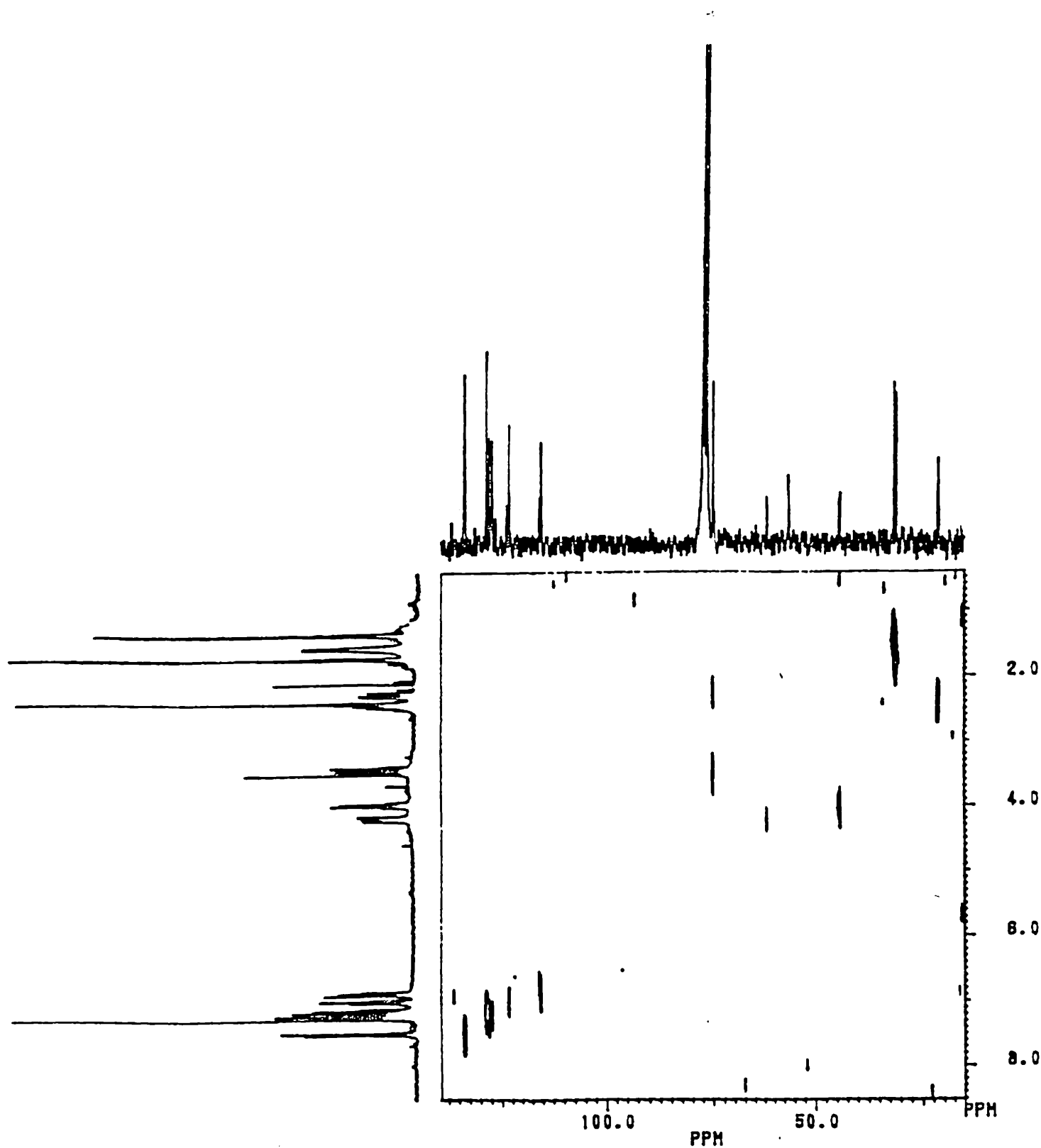
Το φάσμα ^1H NMR του συμπλόκου **19** είναι ανάλογο.



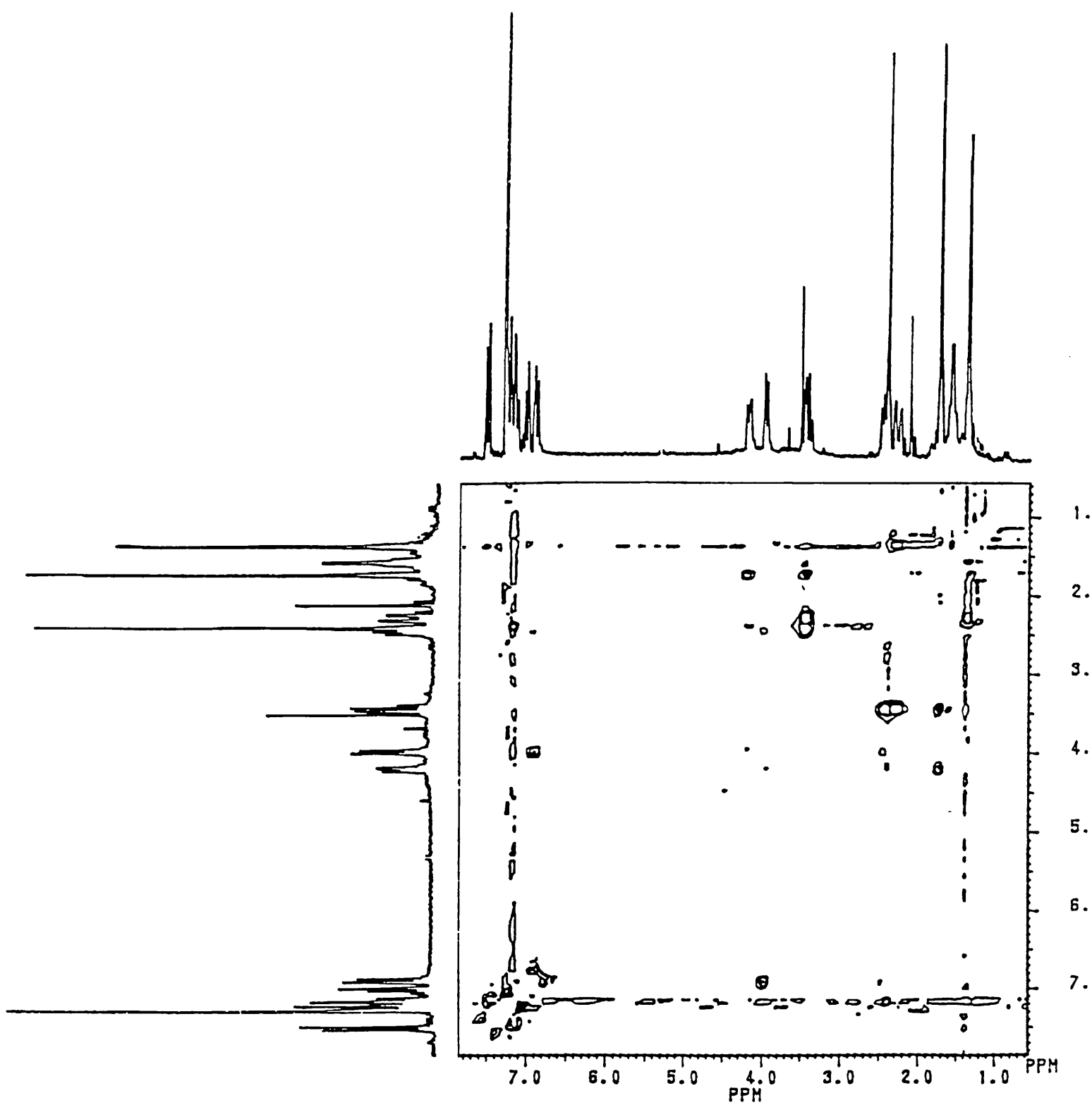
Σχήμα 25. Φάσματα ^1H και ^{13}C NMR του συμπλόκου 18



Σχήμα 26. Φάσμα ομοπυρηνικής αποσύζευξης ^1H - ^1H (COSY) του συμπλόκου 18.



Σχήμα 27. Φάσμα ετεροπυρηνικής αποσύζευξης ^1H - ^{13}C (HETCOR) του συμπλόκου 18.



Σχήμα 28. Φάσμα NOESY του συμπλόκου 14.

Μελέτη της κρυσταλλικής και μοριακής δομής των συμπλόκων

Συλλογή και αναγωγή των κρυσταλλογραφικών δεδομένων

Η συλλογή όλων των κρυσταλλογραφικών δεδομένων έγινε με την τοποθέτηση κρυστάλλου πάνω σε περιθλασίμετρο Nicolet P2₁ εφοδιασμένο με φίλτρο Ζιρκονίου και με την χρήση μονοχρωματικής ακτινοβολίας Mo K α ($\lambda=0.71073$ Å). Όλες οι μετρήσεις έγιναν σε θερμοκρασία 20°C. Η λειτουργία του οργάνου ελέγχεται από το πρόγραμμα Crystal Logic Software. Οι εντάσεις 3 ανακλάσεων αναφοράς, οι οποίες μετρήθηκαν μετά από κάθε 97 ανακλάσεις, ήταν σταθερές με διακυμάνσεις μικρότερες του 3%. Στις λαμβανόμενες εντάσεις έγιναν διορθώσεις για τα φαινόμενα Lorentz και πολωσιμότητας, και ψ -scan διορθώσεις για απορρόφηση με την βοήθεια του προγράμματος Crystal Logic.

Μονοκρύσταλλοι, ερυθρού χρώματος, κατάλληλοι για την μελέτη της κρυσταλλικής δομής του συμπλόκου 14 με περίθλαση ακτίνων X, ελήφθησαν με ανακρυστάλλωση του συμπλόκου από μίγμα διχλωρομεθανίου/μεθανόλης και αργή εξάτμιση σε θερμοκρασία δωματίου.

Στον πίνακα 17 δίδονται οι τιμές των παραμέτρων του κρυστάλλου και της συλλογής των κρυσταλλογραφικών δεδομένων. Οι κρύσταλλοι ανήκουν στο μονοκλινές σύστημα και η επίλυση της δομής έγινε στην ομάδα σημείου P2₁/n. Ο προσδιορισμός της ομάδας σημείου έγινε με την βοήθεια διαγραμμάτων Weissenberg.

Οι ακριβείς διαστάσεις της μοναδιαίας κυψελίδας του πλέγματος (unit cell parameters) προέκυψαν από την επεξεργασία με την μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων 25 αυτόματα κεντραρισμένων ανακλάσεων στην περιοχή γωνιών $11^\circ < 2\theta < 23^\circ$. Οι εντάσεις των ανακλάσεων μετρήθηκαν με την χρήση της μεθόδου σάρωσης θ - 2θ όπου $2\theta < 50^\circ$. Η ταχύτητα σάρωσης ήταν $1.5^\circ/\text{min}$ με εύρος σάρωσης 2.5 συν τη διαφορά $\alpha_1\alpha_2$. Συλλέχθηκαν συνολικά 3875 ανακλάσεις σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, από τον μέσο όρο των οποίων τελικά προέκυψαν 3683 ανεξάρτητες ανακλάσεις ($R_{\text{int}}=0.00256$).

Μοριακός τύπος	$C_{18}H_{29}N_2S_3OTc$
Μοριακό βάρος	483.61
a(Å)	11.735 (1)
b (Å)	10.980 (1)
c (Å)	17.118 (2)
β, deg	107.994 (3)
V (Å ³)	2097.7 (4)
Z	4
D _{calcd} /D _{measd} (Mg m ⁻³)	1.531/1.51
Ομάδα συμμετρίας σημείου	P2 ₁ /n
Θερμοκρασία συλλογής δεδομένων, K	298
Ακτινοβολία	Mo Kα (λ=0.71073 Å)
Γραμμικός συντελεστής απορρόφησης, μ(mm ⁻¹)	0.994
Τεχνική σάρωσης /Ταχύτητα (°/min)	θ-2θ/1.5
Εύρος σάρωσης (deg)	2.5+α ₁ α ₂ διαφορά α ₁ α ₂
θ εύρος (deg)	1.87 - 24.99
Αριθμός συλλεχθέντων/μοναδικών δεδομένων	3875/3683
Αριθμός χρησιμοποιηθέντων δεδομένων	3683
R(int)	0.0256
Εύρος h, k, l	0-13, 0-13, -20-19
F(000)	1000
Αριθμός βελτιωθέντων παραμέτρων	342
[Δ/σ] _{max}	0.001
[Δρ] _{max} /[Δρ] _{min} (e/Å ³)	0.583 και -0.308
sig = (Σw(F _o - F _c) ² /(N-NP)) ^{1/2} ^a	1.103
R = Σ F _o - F _c / Σ F _o	0.0371
R _w = (Σw(F _o - F _c) ² / Σw F _o ²) ^{1/2}	0.0803
R / R _w (όλα τα δεδομένα)	0.0759 / 0.0974

^a (N = αριθμός F_{παρ}, NP = αριθμός των βελτιωθέντων παραμέτρων).

Πίνακας 17. Περίληψη των κρυσταλλικών σταθερών και των παραμέτρων συλλογής και βελτίωσης των αποτελεσμάτων για το σύμπλοκο 14.

Επίλυση και βελτίωση της μοριακής δομής του συμπλόκου

Η κρυσταλλική δομή του συμπλόκου 14 επιλύθηκε με εφαρμογή της άμεσης μεθόδου και την χρήση του προγράμματος SHELXS-86.²²⁴ Η βελτίωση των παραμέτρων που υπολογίσθηκαν έγινε με την βοήθεια του προγράμματος SHELXS-76²²⁵ και με την χρήση της μεθόδου των ελαχίστων τετραγώνων (full matrix least squares method). Οι συντελεστές σκέδασης όλων των ατόμων βρέθηκαν από τους Διεθνείς Πίνακες για κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ.²²⁶ Στους πίνακες 18 και 19 δίνονται οι διατομικές αποστάσεις και οι κυριότερες γωνίες δεσμών των συμπλόκων.

Για την επίλυση της δομής χρησιμοποιήθηκαν 3683 ανεξάρτητες ανακλάσεις. Οι παράμετροι οι οποίες βελτιώθηκαν τελικά ήταν 342.

Οι θέσεις όλων των ατόμων εκτός των υδρογόνων βρέθηκαν με την χρήση ανισοτροπικών συντελεστών θερμικής κίνησης. Οι θέσεις των υδρογόνων βρέθηκαν ισοτροπικά.

Οι τελικοί δείκτες αξιοπιστίας που επιτεύχθηκαν μετά την εφαρμογή του μοντέλου βελτίωσης ήταν $R = 0.0759$ και $R_w = 0.0974$.

Ατομα		Ατομα	
Tc1-O1	1.662 (4)	C(6)-N(2)	1.456 (7)
Tc1-N1	2.207 (3)	N(2)-C(11)	1.463 (7)
Tc1-S1	2.267 (1)	N(2)-C(7)	1.463 (6)
Tc1-S2	2.289 (1)	C(7)-C(8)	1.515 (9)
Tc1-S3	2.317 (1)	C(8)-C(9)	1.508 (10)
S(1)-C(1)	1.828 (6)	C(9)-C(10)	1.493 (11)
S(2)-C(4)	1.815 (5)	C(10)-C(11)	1.518 (11)
S(3)-C(12)	1.776 (5)	C(12)-C(17)	1.381 (7)
N(1)-C(3)	1.502 (6)	C(12)-C(13)	1.382 (7)
N(1)-C(2)	1.507 (6)	C(13)-C(14)	1.390 (7)
N(1)-C(5)	1.516 (6)	C(14)-C(15)	1.377 (8)
C(1)-C(2)	1.497 (8)	C(15)-C(16)	1.379 (7)
C(3)-C(4)	1.497 (8)	C(15)-C(18)	1.514 (8)
C(5)-C(6)	1.530 (7)	C(16)-C(17)	1.372 (8)

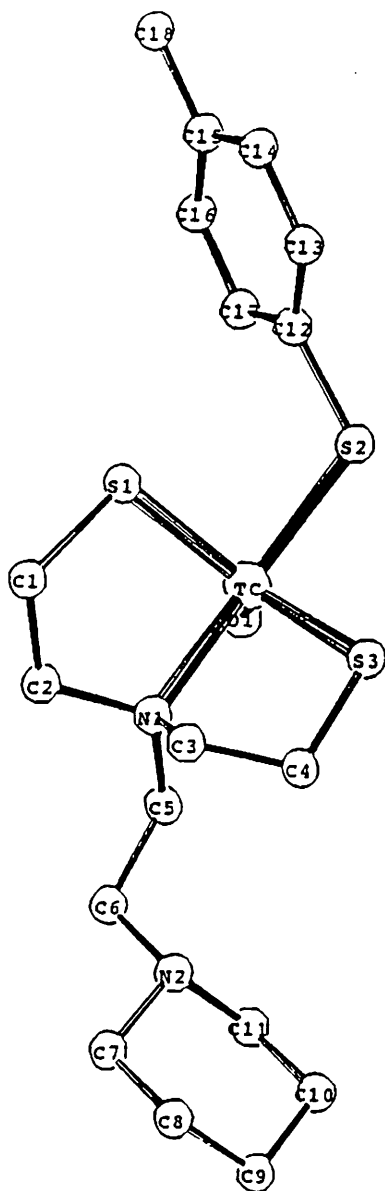
Πίνακας 18. Διατομικές αποστάσεις (Å) του συμπλόκου 14.

Γωνία	($^{\circ}$)	Γωνία	($^{\circ}$)
O(1)-Tc-N(1)	97.2 (2)	C(3)-C(4)-S(2)	109.7 (4)
O(1)-Tc-S(1)	117.9 (1)	N(1)-C(5)-C(6)	115.7 (4)
O(1)-Tc-S(2)	119.2 (1)	N(2)-C(6)-C(5)	114.5 (4)
O(1)-Tc-S(3)	1106.2 (1)	C(6)-N(2)-C(11)	111.4 (5)
N(1)-Tc-S(1)	84.1 (1)	C(6)-N(2)-C(7)	110.3 (4)
N(1)-Tc-S(2)	83.2 (1)	C(11)-N(2)-C(7)	109.1 (4)
N(1)-Tc-S(3)	156.3 (1)	N(2)-C(7)-C(8)	111.9 (5)
S(1)-Tc-S(2)	122.54 (6)	C(9)-C(8)-C(7)	111.0 (6)
S(1)-Tc-S(3)	88.25 (5)	C(10)-C(9)-C(8)	110.2 (6)
S(2)-Tc-S(3)	82.04 (5)	C(9)-C(10)-C(11)	111.9 (6)
C(1)-S(1)-Tc	103.0 (2)	N(2)-C(11)-C(10)	110.7 (6)
C(4)-S(2)-Tc	102.9 (2)	C(17)-C(12)-C(13)	118.5 (5)
C(12)-S(3)-Tc	111.7 (2)	C(17)-C(12)-S(3)	122.3 (4)
C(3)-N(1)-C(2)	111.6 (4)	C(13)-C(12)-S(3)	119.0 (4)
C(3)-N(1)-C(5)	110.5 (4)	C(12)-C(13)-C(14)	119.9 (5)
C(2)-N(1)-C(5)	108.7 (4)	C(15)-C(14)-C(13)	121.2 (5)
C(3)-N(1)-Tc	108.7 (3)	C(14)-C(15)-C(16)	118.3 (5)
C(2)-N(1)-Tc	109.8 (3)	C(14)-C(15)-C(18)	120.9 (6)
C(5)-N(1)-Tc	107.4 (3)	C(16)-C(15)-C(18)	120.7 (6)
C(2)-C(1)-S(1)	111.3 (4)	C(17)-C(16)-C(15)	120.8 (5)
C(1)-C(2)-N(1)	111.9 (5)	C(16)-C(17)-C(12)	121.2 (5)
C(4)-C(3)-N(1)	111.0 (4)		

Πίνακας 19. Γωνίες ($^{\circ}$) δεσμών του συμπλόκου 14.

Περιγραφή της μοριακής δομής του συμπλόκου 14

Στο σχήμα 29 απεικονίζεται το διάγραμμα ORTEP και το σχήμα αρίθμησης του συμπλόκου 14. Στο σύμπλοκο 14 το τεχνητίο έχει αριθμό συναρμογής 5, ενώ η γεωμετρία γύρω από το μέταλλο είναι τριγωνική διτυραμίδα.



Σχήμα 29. Διάγραμμα ORTEP και σχήματα αρίθμησης του συμπλόκου

Περιγραφή της μοριακής δομής του συμπλόκου 14.

Η αμινοδιθειόλη $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH})_2$ δρα ως τριδραστικός SNS υποκαταστάτης με την συναρμογή των δύο σουλφυδρυλικών ατόμων θείου S1, S2 και του αμινικού αζώτου N1 σε θέσεις *cis* ως προς την όξο ομάδα. Με

αυτό τον τρόπο σχηματίζονται δύο πενταμελείς χηλικοί δακτύλιοι, οι οποίοι όπως φαίνεται από το σχήμα 25, βρίσκονται σε συνεστραμμένη (*twisted*) διαμόρφωση. Την τέταρτη *cis* θέση ως προς την όξο ομάδα, αλλά *trans* ως προς το άτομο αζώτου N1, καταλαμβάνει το άτομο θείου S3 της μονοδραστικής θειόλης (π-θειοκρεσόλη). Κατά την συναρμογή τους με το τεχνητίο όλες οι σουλφυδρυλομάδες αποπρωτονιώνονται, όπως άλλωστε αναμένεται, και επομένως το σύμπλοκο είναι ουδέτερο.

Ο C-5 και κατ'επέκταση η πλευρική αλυσίδα $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$ της αμινοδιθειόλης βρίσκονται προς το μέρος της όξο ομάδας, έχει δηλαδή *cis* διάταξη, γεγονός το οποίο οδηγεί στο χαρακτηρισμό των συμπλόκων σαν *syn*-ισομερή.

Το βασικό επίπεδο της τριγωνικής διπυραμίδας σχηματίζεται από τα άτομα θείου S1, S2 και την όξο ομάδα, ενώ τα άτομα αζώτου N1 και θείου S3 καταλαμβάνουν τις δύο αξονικές θέσεις. Το τεχνητίο εντοπίζεται 0.07 Å έξω από το βασικό επίπεδο και προς την πλευρά της μονοθειόλης. Οι γωνίες των δεσμών ανάμεσα στα διαμετρικά αντίθετα συναρμοσμένα άτομα N1-Tc-S3 και S1-Tc-S2 είναι 156.3 (1) και 122.54 (6) (°) αντίστοιχα, και η τιμή του συντελεστή τριγωνικότητας ($\tau=0$ για τέλεια τετραγωνική πυραμίδα, $\tau=1$ για τέλεια τριγωνική διπυραμίδα) που βρέθηκε 0.56, αποδεικνύουν ότι τα άτομα δότες των αξονικών θέσεων δεν βρίσκονται στην ίδια ευθεία με το τεχνητίο και επομένως η τριγωνική διπυραμίδα παρουσιάζει παραμόρφωση. Αυτού του τύπου η παραμόρφωση έχει παρατηρηθεί στα *syn* ισομερή αναλόγων συμπλόκων του τεχνητίου.^{88,136,137}

Όλα τα μήκη των δεσμών που βρίσκονται στην σφαίρα συναρμογής του μετάλλου είναι χαρακτηριστικοί για αυτού του είδους την σύμπλεξη. Το μήκος του δεσμού Tc=O 1.662(4) Å είναι μέσα στα όρια της περιοχής τιμών που έχει αναφερθεί για τα TcO^{3+} σύμπλοκα.^{88, 89,136,137,227}

Η πολλαπλή σύνδεση ανάμεσα στο μέταλλο και στο άτομο του οξυγόνου προκύπτει από την αλληλεπίδραση των p-ηλεκτρονίων του οξυγόνου με τα π-συμμετρίας d_{xz} και d_{yz} τροχιακά του μετάλλου.

Η τιμή για το μήκος του δεσμού Tc-N1, 2.207(1) Å είναι αρκετά μεγαλύτερη από την μέση τιμή που αναφέρεται στην βιβλιογραφία (2.07 Å) για τον δεσμό αυτό. Το αυξημένο μήκος του δεσμού δικαιολογείται, δεδομένου ότι το συναρμοσμένο άζωτο έχει τεταρτοταγή δομή και επομένως sp^3 υβριδισμό. Παρόμοιες τιμές για τον δεσμό Tc-N έχουν αναφερθεί και σε άλλα μονοόξο- και διόξο- σύμπλοκα όπου το άτομο αζώτου έχει τεταρτοταγή δομή.^{136,137} Μικρότερες τιμές (<2.0 Å) παρατηρούνται για τους δεσμούς Tc-N, όπου το συναρμοσμένο άζωτο έχει sp^2 υβριδισμό. Στις περιπτώσεις αυτές ο δεσμός Tc-N σχηματίζεται από την συναρμογή και ταυτόχρονη αποπρωτονίωση ενός αμινικού αζώτου, είτε από την συναρμογή ενός μινικού αζώτου.^{136,137}

Τα μήκη των δεσμών Tc-S1 και Tc-S2 δεν παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές (Tc-S1=2.267(1), Tc-S2=2.289(2) αντίστοιχα), ενώ μια αναμενόμενη μικρή εξασθένηση παρουσιάζεται για τον δεσμό Tc-S3 2.317(1)Å.

Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα για τα μήκη των δεσμών του κεντρικού μετάλλου με τα άτομα δότες των περιφερειακών υποκαταστατών φαίνεται ότι υπάρχει μία πολύ ισχυρή σύνδεση ανάμεσα στην τριδραστική αμινοδιθειόλη, τη μονοδραστική θειόλη και το τεχνητό.

Μελέτη μικτών συμπλόκων με τεχνητίο ^{99m}Tc

Η μελέτη των συμπλόκων του τεχνητίου ^{99m}Tc περιλαμβάνει την παρασκευή και ταυτοποίηση των συμπλόκων 14-19 με το ραδιονουκλίδιο ^{99m}Tc . Επίσης, περιλαμβάνει τη μελέτη της αντίδρασης σχηματισμού των μικτών συμπλόκων του τεχνητίου ^{99m}Tc και τη βιολογική αξιολόγησή τους σε πειραματόζωα.

Όλα τα σύμπλοκα παρασκευάζονται και μελετώνται για πρώτη φορά.

Παρασκευή των μικτών συμπλόκων του ^{99m}Tc

Η σύνθεση των συμπλόκων του ^{99m}Tc έγινε, όπως και η σύνθεση των συμπλόκων του ^{99}Tc , με τη μέθοδο αντικατάστασης των χημικών υποκαταστατών. Στην περίπτωση των συμπλόκων του ^{99m}Tc προτιμήθηκε το γλυκοεπτονικό οξοτεχνητίο (V)- ^{99m}Tc αντί του γλυκονικού οξοτεχνητίου (V)- ^{99m}Tc , λόγω του ότι το πρώτο υπάρχει υπό μορφή τυποποιημένης συσκευασίας, η οποία κυκλοφορεί ως ραδιοφάρμακο. Το φιαλίδιο της συσκευασίας περιέχει συγκεκριμένη ποσότητα γλυκοεπτονικού ασβεστίου και χλωριούχου κασσιτέρου και έτσι με απλή προσθήκη υπερτεχνητικού νατρίου, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ σε φυσιολογικό ορό, σχηματίζεται το γλυκοεπτονικό οξοτεχνητίο (V)- ^{99m}Tc , του οποίου η ραδιοχημική καθαρότητα είναι δεδομένη και υψηλή (>97%).

Τα μικτά σύμπλοκα του ^{99m}Tc σχηματίζονται μετά από την προσθήκη του γλυκοεπτονικού οξοτεχνητίου (V)- ^{99m}Tc σε μεγάλη περίσσεια ισομοριακού μίγματος κατάλληλης αμινοδιθειόλης και μονοδραστικής θειόλης. Από τον έλεγχο του διαλύματος με TLC (ITLC-Silica Gel, διαλύτης ανάπτυξης: φυσιολογικός ορός) φαίνεται ότι η αντικατάσταση είναι ποσοτική.

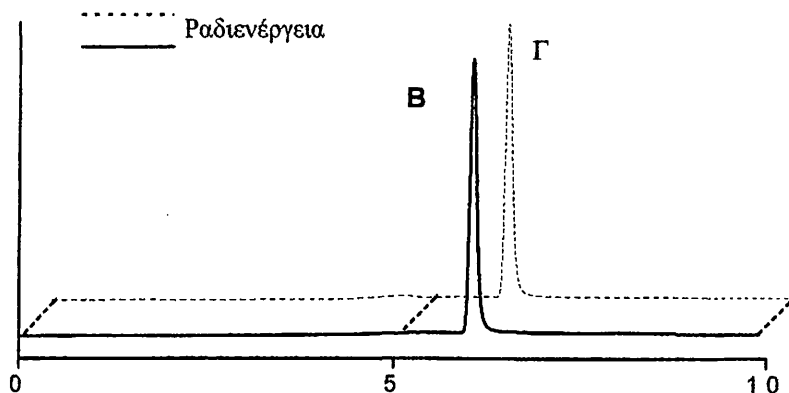
Τα σύμπλοκα παραλαμβάνονται από το υδατικό περιβάλλον με διχλωρομεθάνιο και στη συνέχεια αναλύονται με υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης. Το ποσοστό εκχύλισης ήταν σε όλες τις περιπτώσεις μεταξύ 85 - 98%. Η σημαντική διαφορά στην απόδοση της αντίδρασης σε σχέση με τα αντίστοιχα σύμπλοκα του ^{99}Tc , οφείλεται στην εκατονταπλάσια συγκέντρωση των χημικών υποκαταστατών έναντι του ^{99m}Tc .

Ταυτοποίηση και απομόνωση των μικτών ^{99m}Tc -συμπλόκων

Η υγρή χρωματογραφία υψηλής απόδοσης χρησιμοποιείται ευρύτατα στην ανάλυση ραδιοφαρμάκων. Βασικά πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι η ταχύτητα και η υψηλή διαχωριστική ικανότητα. Με την εφαρμογή της HPLC το μίγμα των προϊόντων μιας αντίδρασης αναλύεται στα επιμέρους συστατικά του σχετικά απλά, εύκολα και με ακρίβεια. Επιπλέον είναι δυνατή η απομόνωση ραδιενεργών ενώσεων σε υψηλή ραδιοχημική καθαρότητα.

Η ταυτοποίηση της δομής των συμπλόκων του ^{99m}Tc δεν είναι δυνατό να γίνει με κλασσικές αναλυτικές μεθόδους λόγω του ότι είναι ραδιενεργά και παρασκευάζονται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις ($<10^{-9}$). Η ταυτοποίηση των

Κατά την ταυτόχρονη ανάλυση (coinjection) του ^{99m}Tc -συμπλόκου που απομονώθηκε και του ταυτοποιημένου ^{99}Tc -συμπλόκου παρατηρείται συνέκλωση των δύο συμπλόκων (σχήμα 31).



Σχήμα 31. Συγκριτική χρωματογραφική ανάλυση του συμπλόκου ^{99m}Tc με το αντίστοιχο σύμπλοκο του ^{99}Tc .

Βιολογική κατανομή των συμπλόκων του ^{99m}Tc

Η μελέτη της βιολογικής συμπεριφοράς των μικτών ^{99m}Tc -συμπλόκων έγινε σε λευκά ποντίκια σύμφωνα με τη μέθοδο που περιγράφεται στο πειραματικό μέρος. Τα απομονωθέντα με HPLC ^{99m}Tc -σύμπλοκα χορηγήθηκαν σε ομάδες πειραματοζώων και μελετήθηκε η κατανομή τους σε διάφορους χρόνους.

Για την εκτέλεση της βιοκατανομής σε ποντίκια, ενέθηκε, από τη φλέβα της ουράς, με ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση (bolus), 0.1 ml μεθανολικού διαλύματος (1 ml MeOH σε 2 ml φυσιολογικού ορού) των συμπλόκων.

Η θανάτωση των πειραματοζώων έγινε με καρδιαεκτομή μετά από πλήρη αναισθητοποίησή τους με αιθέρα.

Βιολογική αξιολόγηση των συμπλόκων 14-17 (παράγωγα πιπεριδίνης-πυρρολιδίνης).

Η βιολογική κατανομή των συμπλόκων 14-17 (^{99m}Tc) σε ποντίκια παρουσιάζεται στον Πίνακα 13. Τα μικτά σύμπλοκα του ^{99m}Tc 14-17 παρουσίασαν σημαντική πρόσληψη και κατακράτηση στον εγκέφαλο. Πιο συγκεκριμένα, ένα λεπτό μετά τη χορήγηση η πρόσληψη στον εγκέφαλο κυμάνθηκε από 6.04% ως 7.25% της χορηγούμενης δόσης ανά γραμμάριο. Η κατακράτηση ήταν σημαντική, δεδομένου ότι 10 λεπτά μετά τη χορήγηση, η ραδιενέργεια που μετρήθηκε στον εγκέφαλο ήταν 4.86% ως 6.18%, ενώ 45 λεπτά μετά τη χορήγηση το ποσοστό των συμπλόκων παρουσίασε μία περαιτέρω ελαφρά μείωση (3.19%-4.98% της δόσης ανά γρ). Ανάμεσα στα σύμπλοκα 14-16, που φέρουν την ομάδα της πιπεριδίνης, η μεγαλύτερη πρόσληψη, σε 1, 10 και 45 λεπτά μετά τη χορήγηση, καταγράφηκε για το σύμπλοκο 15 (7.25%, 6.17% και 4.59% της δόσης ανά γρ. αντίστοιχα). Το σύμπλοκο αυτό είχε επίσης την ταχύτερη αιματική κάθαρση. Έτσι παρουσίασε τον υψηλότερο λόγο εγκεφάλου προς αίμα, ενώ ο λόγος αυτός αυξάνοταν με την πάροδο του χρόνου, στοιχεία που υποδεικνύουν την εκλεκτικότητα του συμπλόκου αυτού για τον εγκέφαλο. Τη μεγαλύτερη κατακράτηση στον εγκέφαλο έδωσε το σύμπλοκο 14, το οποίο, συγκρινόμενο με το 15, παρουσίασε μικρότερη αρχική κατακράτηση στον εγκέφαλο (6.16% της δόσης ανά γρ.). Έτσι η ραδιενέργεια στον εγκέφαλο στα 10 λεπτά δεν άλλαξε σημαντικά μέχρι τα 45 λεπτά ($4.86\% \pm 0.41$ και $4.01\% \pm 0.49$ αντίστοιχα). Εξαιτίας των υψηλότερων ποσοστών στο αίμα για το σύμπλοκο 14 οι τιμές του λόγου εγκεφάλου προς αίμα ήταν μικρότερες από αυτές του συμπλόκου 15, αλλά και πάλι ήταν αυξανόμενες (0.89, 2.42, 3.16 σε 1, 10 και 45 λεπτά αντίστοιχα). Το σύμπλοκο 17 που φέρει την ομάδα της πυρρολιδίνης υπερτερεί του αντίστοιχου συμπλόκου 14 της πιπεριδίνης (με το ίδιο coligand) τόσο σε πρόσληψη και κατακράτηση (6.36%, 6.18%, 4.98% σε 1, 10 και 45 λεπτά αντίστοιχα) όσο και σε τιμές του λόγου εγκεφάλου προς αίμα (1.45, 5.16, 5.52 σε 1, 10 και 45 λεπτά αντίστοιχα).

Η ραδιενέργεια από τα μελετώμενα σύμπλοκα απεκκρίνεται κυρίως από το ηπατοχολικό σύστημα. Στα 45 λεπτά από τη χορήγηση, η πρόσληψη της ραδιενέργειας που παρατηρήθηκε στο συκώτι και τα έντερα κυμάνθηκε από 12.03%-18.63% της δόσης ανά γρ. και 5.65%-7.12% της δόσης ανά γρ. αντίστοιχα. Η ηπατοχολική απέκκριση των συμπλόκων είναι αναμενόμενη λόγω του μεγάλου μοριακού βάρους (>400) των συμπλόκων και της υψηλής λιποφιλικότητάς τους. Μέρος των συμπλόκων απεκκρίνεται από τα ούρα. Στα 45 λεπτά μετά τη χορήγηση 4.42%-6.45% της χορηγούμενης δόσης ανιχνεύθηκε στα ούρα.

Σημαντική πρόσληψη μετρήθηκε στους πνεύμονες, κυρίως λίγο μετά τη χορήγηση (64.47%-104.63% και 41.21%-45.22% δόση ανά γρ. σε 1 και 10 λεπτά μετά τη χορήγηση αντίστοιχα). Οι παρατηρήσεις αυτές είναι σύμφωνες με την άποψη που έχει διατυπωθεί για την ύπαρξη μηχανισμού πρόσληψης αμινών στους πνεύμονες.^{94,228} Τα χαμηλά ποσοστά ραδιενέργειας στο στομάχι και τη σπλήνα υποδεικνύουν ότι τα σύμπλοκα είναι σταθερά και δεν διασπώνται *in vivo*. Πιθανή *in vivo* διάσπαση των συμπλόκων προς υπερτεχνητικά ιόντα θα είχε σαν αποτέλεσμα αυξημένες τιμές στο στομάχι (συνήθως άνω του 18% ανά όργανο), ενώ διάσπαση προς κολλοειδές τεχνήτιο, TcO_2 , θα οδηγούσε σε υψηλές τιμές στη σπλήνα.

Βιολογική αξιολόγηση του συμπλόκου 18 (παράγωγο φαινοθειαζίνης).

Η βιολογική κατανομή του συμπλόκου **18** (^{99m}Tc) σε ποντίκια παρουσιάζεται στον Πίνακα 13. Το μικτό σύμπλοκο του ^{99m}Tc **18** παρουσίασε πολύ μικρή πρόσληψη και κατακράτηση στον εγκέφαλο. Πιο συγκεκριμένα η ραδιενέργεια που μετρήθηκε στον εγκέφαλο ήταν 0.45% και 0.04% δόση ανά γρ. 1 λεπτό και 30 λεπτά μετά τη χορήγηση αντίστοιχα. Τα στοιχεία αυτά δείχνουν ότι το σύμπλοκο **18** δεν περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Η περαιτέρω βιολογική συμπεριφορά του ήταν ανάλογη με αυτή των συμπλόκων 14-17. Είχε ταχεία αιματική κάθαρση (από 17.41% σε 0.87% δόση ανά γρ. 1 λεπτό και 30 λεπτά μετά τη χορήγηση αντίστοιχα). Η ραδιενέργεια απεκκρίνεται κυρίως από το ηπατοχολικό σύστημα. Στα 30 λεπτά από τη χορήγηση, η πρόσληψη της ραδιενέργειας που παρατηρήθηκε στο συκώτι και τα έντερα είχε τιμή 55.94% της δόσης ανά γρ. και 0.64% της δόσης ανά γρ. αντίστοιχα. Η απέκκριση δεν γίνεται από τα ούρα (30 λεπτά μετά τη χορήγηση 0,04%% της χορηγούμενης δόσης ανιχνεύθηκε στα ούρα).

Η πρόσληψη στους πνεύμονες είναι χαμηλή (12.62% και 3.76% δόση ανά γρ. 1 λεπτό και 30 λεπτά μετά τη χορήγηση αντίστοιχα). Το χαμηλό ποσοστό ραδιενέργειας στο στομάχι υποδεικνύει ότι το σύμπλοκο δεν διασπάται προς υπερτεχνητικά. Από την άλλη, το ποσοστό στη σπλήνα 30 λεπτά μετά τη χορήγηση ήταν υψηλό (24.65% δόση ανά γρ.).

Βιολογική αξιολόγηση του συμπλόκου 19 (παράγωγο λιπαρού οξέος).

Η βιολογική κατανομή του **19** (^{99m}Tc) σε ποντίκια παρουσιάζεται στον Πίνακα 13. Πέντε λεπτά μετά τη χορήγηση παρατηρήθηκε σημαντική πρόσληψη του συμπλόκου στο μυοκάρδιο, της τάξεως του 4.53% της χορηγούμενης δόσης ανά γρ. Η κατακράτηση του προϊόντος ήταν σύντομη, δεδομένου ότι μισή ώρα μετά τη χορήγηση, η ραδιενέργεια που μετρήθηκε στον καρδιακό μυ ήταν μόλις το 0.92% της χορηγούμενης δόσης ανά γρ. Μία ώρα μετά τη χορήγηση, το ποσοστό του συμπλόκου που ανιχνεύθηκε στο μυοκάρδιο παρουσίασε μία περαιτέρω ελαφρά μείωση (0.48% της δόσης ανά γρ.). Το προϊόν εμφάνισε ταχεία αιματική κάθαρση. Ειδικότερα, το ποσοστό της ραδιενέργειας στο αίμα από 2.95% 5 λεπτά μετά τη χορήγηση, μειώθηκε στο 1.07% της χορηγούμενης δόσης ανά γρ. μισή ώρα μετά τη χορήγηση, ενώ μία ώρα αργότερα έφθασε το 0.75% της χορηγούμενης δόσης ανά γρ. Εντούτοις, λόγω της ταχύτερης κάθαρσης του συμπλόκου από το μυοκάρδιο, ο λόγος καρδιάς προς αίμα ενώ ήταν 1.54 στα 5 λεπτά, μειώθηκε στο 0.86 και 0.64 σε μισή και μια ώρα μετά τη χορήγηση αντίστοιχα.

Στο ήπαρ σημειώθηκε πρόσληψη του προϊόντος σε υψηλό ποσοστό, της τάξεως του 53.12% της χορηγούμενης δόσης ανά γρ., 5 λεπτά μετά τη χορήγηση. Τέτοιες τιμές πρόσληψης για το ήπαρ έχουν ήδη αναφερθεί⁵, επισημαίνοντας ότι ποσοστό μεγαλύτερο του 30% της χορηγούμενης δόσης προσλαμβάνεται στο ήπαρ, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση επισημασμένου λιπαρού οξέως. Στη συνέχεια, το σύμπλοκο απεκκρίθηκε από το ήπαρ (29.52%/γρ., μία ώρα μετά τη χορήγηση) στα έντερα. Στα έντερα, η κατακράτηση του συμπλόκου αυξήθηκε με την πάροδο του χρόνου και από 1.15% έφθασε το 14.41% της χορηγούμενης δόσης ανά γρ., 5 λεπτά και μία ώρα μετά τη χορήγηση αντίστοιχα. Έτσι, το προϊόν απεκκρίνεται, όπως άλλωστε αναμένεται λόγω της λιποφιλικότητας και του μοριακού του βάρους, από το ηπατοχολικό σύστημα.

Στους νεφρούς και τους πνεύμονες, οι μετρήσεις έδειξαν σημαντική πρόσληψη του συμπλόκου (5.27%/γρ. και 3.93%/γρ. αντίστοιχα), 5 λεπτά μετά τη χορήγηση. Η κάθαρσή του ήταν ταχεία, παρουσιάζοντας μισή ώρα μετά τη χορήγηση ποσοστά της τάξεως του 1.84% και 1.24% της χορηγούμενης δόσης ανά γρ., στους νεφρούς και τους πνεύμονες αντίστοιχα. Τη μικρότερη πρόσληψη από όλα τα μελετούμενα όργανα παρουσίασε το στομάχι με ποσοστό της τάξεως του 0.51% της χορηγούμενης δόσης.

Βιβλιογραφία

1. Χιωτέλλης Ε., Βαρβαρήγου Α. Δ., Ραδιοφαρμακευτική χημεία, σελ. 9-10 τόμος Α', Αθήνα 1995.
1. Σιάτρα Παπασταϊκούδη Θ., Ειδικά μαθήματα φαρμακευτικής ραδιοχημείας, Αθήνα 1987.
2. C.R.C. Handbook of Chemistry and Physics, p. B-22, 1980.
3. Perrier C., Segre E., *Nature*, **140**, 193, 1937.
4. Perrier C., Segre E., *Nature*, **159**, 24, 1947.
5. Seelman-Eggebert W., Prenning G. et al., *Chart of the nuclides*, Gersbach Verlag Munchen, 1981.
6. Merrill P., *Astrophys. J.*, **116**, 21, 1952.
7. Merrill P., *Publ. Astron. Soc. Pac.*, **68**, 70, 1956.
8. Saha G.B., *Fundamentals in Nuclear Pharmacy*, 2nd ed., Springer, Berlin 1984.
9. Harper P.V., Beck R, Charleston D, Lanthrop K.A., *Nucleonics*, **22**, 50-54, 1964.
10. Eckelman W.C., Richards P., *J. Nucl. Med.*, **11**, 761, 1970.
11. Eckelman W.C., Richards P., *J. Nucl. Med.*, **10**, 245-251, 1971.
12. Subramanian G., McAfee J.C., *Radiology*, **99**, 613-621, 1971.
13. Σιάτρα Παπασταϊκούδη Θ., Ειδικά μαθήματα φαρμακευτικής ραδιοχημείας, Αθήνα 1987.
14. Lin T.H., Khendigan A., Winchell H.S., *J. Nucl. Med.*, **15**, 34-35, 1974.
15. Loberg M.D., Cooper M., Harvey E., Callery P., Faith W., *J. Nucl. Med.*, **17**, 633-638, 1976.

16. Baker R.J., Bellen J.C., Ronai P.M., *J. Nucl. Med.*, **16**, 720, **1975**.
17. Callery P.S., Faith B., Loberg M.B., et al, *J. Med. Chem.*, **19**, 962-964, **1976**.
18. Neinrinckx R.D., Canning L.R., Piper I.M., Nowotnik N.P., Pickett R.D., Holmes R.A., Volkert W.A., Forster A.M., Weisner P.S., Marriott J.A., Chaplin S.B., *J. Nucl. Med.*, **28**, 191, **1987**.
19. Ell P.J., Hocknell J.M.L., Costa D.C., Jarritt P.H, Cullum I., Lui D., Nowotnik D.P., Pickett R.D., Neinrinckx R.D., Jewkes R., Steiner R.J., Jones B., *Eur.J.Nucl.Med.*, **11**, A5, **1985**.
20. Edwards D.S., Cheesman E.H., Watson M.W., Maheu L.J., Nguyen S.A., Dimitre L. et al in *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine III*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi (eds), Cortina International Raven Press, p.433, **1990**.
21. Walovitch R.C., Hill T.C., Garrity S.T., Cheesman E.H., Burgess B.A., O' Leary D.A., Watson A.D., Ganey M.V., Morgan R.A., Williams S.J., *J. Nucl. Med.*, **28**, 91, **1987**.
22. Deutsch E., Bushong W., Glavan K.A, Elder R.C., Sodd V.J., Scholz K.L., Fortman D.L, Lucas S.J., *Science*, **15**, 214, **1981**.
23. Wackers J., Berman D.S., Maddahi J., et al, *J. Nucl. Med.*, 301-311, **1989**.
24. Treher E.N., Francesconi L.C., Gougoutas J.Z., Malley M.F., Nunn A.D., *Inorg.Chem.*, **28**, 3411-3416, **1989**.
25. Kelly J.D., Forster A.M., Higley B., et al, *J. Nucl. Med.*, **34**, 222-227, **1993**.
26. Verbruggen A. et al, *J. Nucl. Med.*, **26**, **1985**.
27. Fritzberg A.R., Kasina S., Dshima D., Johnson D.L., *J. Nucl. Med.*, **27**, 111-116, **1986**.
28. Smith E.M., *J. Nucl. Med.*, **6**, 231, **1965**.
29. Katkoff S., *Phys.Rev.*, **111**, 575, **1958**.

30. Gastronovo F., *Am. J. Hosp. Pharm.*, **32**, 480, **1975**.
31. Richards P., Trans 5th Nuclear Congress New York IAEA, p.225, **1960**.
32. "Decay schemes Isomeric Transition", Textbook of Nuclear Medicine Technology, Farly P.J. et al, The C.V.Mosby Company, p.63, **1969**.
33. Hupf H., "Radiopharmacy" M. Tubis, W. Wolf, John Wiley and Sons Inc., p.225, **1976**.
34. Balavan A., Palmer A.(Eds), IAEA Technical Reports Series 128, IAEA Vienna, p.705, **1971**.
35. Benjamin P.P., Rejalli A., Friedell H., *J. Nucl. Med.*, **11**, 147, **1970**.
36. Boyd R., *Research and Development, Radiopharmaceuticals*, Australian Nuclear Science Technology Organisation, **1996**.
37. Husak V., Visek J., *Eur. J. Nucl. Med.*, **7**, 33, **1982**.
38. Αρχιμανδρίτης Σ., Διδακτορική διατριβή, Πάτρα, **1983**.
39. Technical Report Series 128, IAEA, p.713, **1971**.
40. E.P. Belkas, Perricos D.C., *Radiochim. Acta*, **11**, 56, **1969**.
41. Pliego O.H. et al., C.N.E.A., **460**, **1980**.
42. Harper P.V. et al., *Argon Cancer Research Hospital Semiannual Report to the Atomic Energy*, **8**, 76, **1962**.
43. Harper et al P.V., *J. Nucl. Med.*, **3**, 209, **1962**.
44. Steigman J., Richards P., Seminar in Nuclear Medicine, **4(3)**, 269, **1974**.
45. Johansen B., In Principles of Radiopharmacology, Cox P.H. and Deckart H., V.E.B. Gustav Fisher Verlag Jena, p 117, **1987**.

46. Muenze R., In Principles of Radiopharmacology, Cox P. H. and Deckart H., V. E. B. Gustav Fisher Verlag Jena, p.100, **1987**.
47. Pecsok R.L. et al 2nd ed. John Wiley and Sons, New York, **1976**.
48. Cohen Y., In *Radiopharmacy*, M. Tubis, W. Wolf (eds.), John Wiley and Sons Inc., 379, **1976**.
49. Schwochau K., *Angew.Chem.* 76, 9, **1964**.
50. Schwochau K., *Radiochimica Acta*, 32, 139, **1983**.
51. Kotegov K.V., Pavlov O. N., Shedov V. P., *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.*, 2, 1 **1968**.
52. Davison A., Orvig C., Trop H.S., Sohn M., DePamphilis B.V. and Jones A.G., *Inorg.Chem.*, 19, 1988, **1980**.
53. Koch H. et al, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 31, 3565, **1969**.
54. Johannsen B., Spies H., Akademie der Wissenschaften der DDR, Rossendorf, p. 213, **1981**.
55. Deutsch E., Libson K., Jurisson S. and Lindoy L.P., *Prog.Inorg.Chem.*, 30, 75 **1983**.
56. Schwoscau K., *Radiochim. Acta*, 32, 139, **1983**.
57. Munze R., *Isotopenpraxis*, 19, 401, **1983**.
58. Steigman J., Richards P., 4(3), 269, **1974**.
59. Mazzi U. et al, in *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine 3*, Mazzi U., G.Bandoli, M.Nicolini (eds), Cortina Internatinal Raven Press-New York, p.39, **1990**.
60. Davison A., Jones A.G., Abrams M. J., *Inorg.Chem.*, 20, 897, **1981**.

61. Cobble J. W., Nelson C. M. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1852, **1952**.
62. Schwochau K. in, *Brauer G., Handbuch der Preparativen Anorganischen Chemie, III. Band*, Enke Verlag, Stuttgart , **1981**.
63. Eakins J.D., Humphries D.G., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **25**, 737, **1963**.
64. Box W.D., *Nucl. Sci. Appl.*, **1**, 155, **1965**.
65. Peacock R.D. in, *The chemistry of technetium and rhenium*, Elsevier Publising Company, London ,1966.
66. Mooney R.C.L., *Phys. Rev.*, **72**, 1269, **1947**.
67. Mooney R.C.L., *Acta Crystallogr.*, **1**, 161, **1948**.
68. Hilemann J.C., Huggins D.K., Kaesz H.D., *Inorg. Chem.*, **1**, 933, **1962**.
69. Abrahams S.C., Ginsberg A.P., Knox K., *Inorg. Chem.*, **3**, 558, **1964**.
70. Boyd G.E., *J. Chem. Educ.*, **36**, 3, **1959**.
71. Harper P.V., Andros G., Lathrop K.A., Semiannual report to the Atomic Energy Commision, ACRH, **18**, 76-87, **1962**.
72. Davison A., Jones A.G., Abrams M. J., *Inorg.Chem.*, **20**, 897, **1981**.
73. Baldas J., Colmanet S. P., *Inorg.Chim.Acta*, **176**, 1, **1990**.
74. Baldas J., Boas J.F., Bonnyman J., Williams G.A., *J.Chem.Soc., Dalton Trans.*, 2395, **1984**.
75. Baldas J., , Bonnyman J., Williams G.A., *Inorg.Chem.*, **25**, 150, **1986**.
76. Davison A., Jones A. G., *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **33**, 875, **1982**.
77. Mazzi U., *Polyhedron*, **8**, 1683, **1989**.

78. Kastner M.E., Lindsay M.J., Clarke M.J., *Inorg.Chem.*, **21**, 2037, **1982**.
79. Wilcox B.E., Heeg M.J., Deutsch E., *Inorg.Chem.*, **23**, 2962, **1984**.
80. Bandoli G., Mazzi U., Wilcox B.E., Jurrison S., Deutsch E., *Inorg. Chim. Acta*, **95**, 217, (**1984**).
81. Spies H., Johansen B., *Inorg. Chim. Acta*, **48**, 255, **1981**.
82. De Kieviet D., *J. Nucl. Med.*, **22**, 703, **1981**.
83. Johannsen B., Spies H., , *Isotopenpraxis*, **24**, 449, **1988**.
84. Kung H.F., Guo Y-Z., Yu C-C., Billings J., Subramanyan V., Calabrese J.C., *J. Med. Chem.*, **32**, 433, **1989**.
85. Rao T.N., Adhikesavalu D., Camerman A., Fritzberg A., *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 5798, **1990**.
86. Volkert W.A., in *Technetium and Rhenium Chemistry and Nuclear Medicine 3*, Nicolini M., Bandoli G., Mazzi U.(eds), Cortina International Raven Press, New York, p.343, **1990**.
87. Mastrostamatis S., Papadopoulos M., Pirmettis I., Paschali E., Varvarigou A., Raptopoulou C., Terzis A., Chiotellis E., *J. Med. Chem.*, **37**, 3212-3218, **1994**.
88. Pirmettis I. C., Papadopoulos M. S., Mastrostamatis S. G., Raptopoulou C.P., Terzis A. and Chiotellis E., *Inorg. Chem.*, **35**, 1685-1691, **1996**.
89. Davison A., DePamphilis B.V., Jones A.G. , *Inorg. Chim. Acta*, **128**, 161, **1987**.
90. Jones A.G., DePamphilis B.V., Davison A., *Inorg.Chem.*, **20**, 1617, **1981**.
91. Cotton F.A., Davison A., Day V.W., Gage L.D., Trop H.S., *Inorg.Chem.*, **18**, 3024 **1979**.
92. Pietzsch H.-J., Spies H., Hoffman S., Stach J., *Appl. Radiat.isot.*, **41**, 185, **1990**.

93. Pirmettis I. C., Papadopoulos M. S., Chiotellis E., *J. Med. Chem.*, **40**, 2539-2546, **1997**.
94. Papadopoulos M., Pelecanou M., Pirmettis I., Spyriounis D., Raptopoulou C., Terzis A., Stassinopoulou C. and Chiotellis E., *Inorg. Chem.*, **35**, 4478-4483, **1996**.
95. Spyriounis D., Pelekanou M., Stassinopoulou C.I., Raptopoulou C.P., Terzis A. and Chiotellis E., *Inorg. Chem.*, **34**, 1077-1082, **1995**.
96. Spies H., Johannsen B., Pletzsch H., Noll B., Noll St., Scheunemann M., Fietz T., Berger R., Brust P., Leibnitz P., XI International Symposium in Radiopharmaceutical Chemistry, Vancouver, Canada, p. 143, **1995**.
97. Troutner D.E. et al., *J. Appl. Radiat. Isot.*, **35(6)**, 467, **1984**.
98. Volkert W.H. et al., *Eur. J. Nucl. Med.*, **9**, 511, **1984**.
99. Volkert W.H. et al., *Inter. J. Nucl. Med. Biol.*, **11(3/4)**, 243, **1984**.
100. Leonard J.P. et al. *J. Nucl. Med.*, **27**, 1819, **1986**.
101. Holmes R.A. et al., *Nucl. Med. Commun.*, **6**, 443, **1985**.
102. Ell P.J. et al., *Nucl. Med. Commun.*, **6**, 437, **1985**.
103. Gemmell H.G., Sharp P.F., Besson J.A.O., Crawford J.R., Ebmeier K.P., Davison J., Smith F.W., *J. Computer Assist. Tomog.*, **11**, 398-402, **1987**.
104. Biersack H.J., Linke D., Brassel F., Reichman K., Kurthen K., Durwen H.F., Reuter B.M., Wappense J., Stephen H., *J. Nucl. Med.*, **28**, 1763-1767, **1987**.
105. Babich J.W., Flower M.A., Keeling F., Fielding S., Chittenden S., Repetto L., Witton A., McCready V.R., *J. Nucl. Med.*, **27**, 1030, **1986**.
106. Roine R.O., Launes J., Lindroth L., Nikkinen P., *The Lancet*, **22**, 1223-1224, **1986**.

107. Laurin N.R., Driedger A.A., Hurwitz G.A., Mattar A.G., Powe J.E., Champerlain M.J., Zabel P.L., Pavlosky W.F., *J.Nucl.Med.*, **30**, 1627-1635, **1989**.
108. Reid R.H., Gulenchyn K.Y., Ballinger J.R., *J.Nucl.Med.*, **30**, 1621-1626, **1989**.
109. Nowotnik In *Radiopharmaceutical Chemistry and Pharmacology*, Nunn A.D., Ed.; Dekker M.: New York, 37-95, **1992**.
110. Lever S.Z., Burns H.D., Kervitsky H.N., Goldfarb H.W., Woo D.V., Epps L.A., Kramer A.V., Wagner H.N., *J. Nucl. Med.*, **26**, 1287, **1985**.
111. Efange S.M.N., Kung H.F., Billings J., Guo Y.-Z., Blau M.J., *J. Nucl. Med.*, **28**, 1012, **1987**.
112. Papadopoulos M., Stathaki M., Mastrostamatis S., Varvarigou A., Chiotellis E., *Nucl. Med. Biol.*, **20**, 105, **1993**.
113. Kung H.F., Guo Y.-Z., Yu C., Billings J., Subramanyam V., Calabrese J.C., *J. Med. Chem.*, **32**, 433, **1989**.
114. Baidoo K.E., Scheffel U., Lever S.Z., Stathis M., Wagner H.N., *J. Nucl. Med.*, **36**, 28P, **1995**.
115. Kung H.F., Bradshaw J.E., Chumpradit S., Zhuang Z.-P., Kung M.-P., Mu M. et al, in *Technetium and Rhenium Chemistry and Nuclear Medicine 4*, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi (eds), SGEEditoriali, Padua, Italy, p.293-298, **1990**.
116. Cheesman E.H. et al *J. Nucl. Med.*, **29**, 788, **1988**.
117. Holman B.L., Hellman R.S., Goldsmith S.J., Mena I.G., Leveille J., Gherardi P.G., Moretti J.-L., Bischof-Delaloye A., Hill T.C., Rigo P.M., Van Heertum R.L., Ell P.J., Buell U., De Roo M.C., Morgan R.A.. *J. Nucl. Med.*, **30**, 1018-1024, **1989**.
118. Dae Yoon Chi, J. O'Neil, C. Anderson, M. Welch, J. Katzenellebogen, *J. Med. Chem.*, **37**, 928, **1994**.
119. Bandoli G. et al., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2455, **1982**.
120. Jurisson S. et al., *Inorg. Chem.*, **23**, 227, **1984**.

121. Pirmettis I., Mastrostamatis S., Papadopoulos M., Raptopoulou C.P., Terzis A. and Chiotellis E., *J. Labl. Comp. Radioph.*, **34**, 817, **1994**.
122. Franklin K.J., Howard-Lock H.E., Lock C.J.L., *Inorg. Chem.*, **21**, 1941, **1982**.
123. Wilcox B.E., Heeg M.J., Deutsch E., *Inorg. Chem.*, **23**, 2962, **1984**.
124. Refosco F., Tisato F., Mazzi U., Bandoli G., Nicolini M., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 611, **1988**.
125. Zuckman S.A., Freeman G.M., Troutner D.E., Volkert W.A., Holmes R.A., Van Derveer D.G., Kent Barefield E., *Inorg. Chem.*, **20**, 2386, **1981**.
126. Kastner M.E., Lindsay M.J., Clarke M.J., *Inorg. Chem.*, **21**, 2037, **1982**.
127. Kastner M.E., Fackler P.H., Clarke M.J., Deutsch E., *Inorg. Chem.*, **23**, 4683 **1984**.
128. Bandoli G., Nicolini M., Mazzi U., Refosco F., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 2505, **1984**.
129. Pietzsch H.J., Spies H., Hoffmann S., *Inorg. Chim. Acta.*, **165**, 163, **1989**.
130. Pillai M.R.A., John C., Lo M., Schlemper E., Troutner D., *Inorg. Chem.*, **29**, 1850, **1990**.
131. Marchi A. et al, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1743, **1988**.
132. Mazzi U. et al., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1623, **1986**.
133. Mastrostamatis S., Papadopoulos M., Pirmettis I., Paschali E., Raptopoulou C., Terzis A., Chiotellis E., in "Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine 4", U.Mazzi, G.Bandoli, M.Nicolini (eds), SGE Padova, p.409-412, **1995**.
134. Stassinopoulou C.I., Pelecanou M., Mastrostamatis S., Chiotellis E., *Magn. Reson. Chem.*, **32**, 532, **1994**.

135. Mahmood A., Halpin W.A., Baidoo K.E., Lever S.Z., in "Technetium and Rhenium Chemistry and Nuclear Medicine 3", Nicolini M., Bandoli G., Mazzi U.(eds), Cortina International Raven Press, p.113-117, **1990**.
136. Lever S.Z., Baidoo K.E., Mahmood A., *Inorg.Chim.Acta*, **176**, 183-184, **1990**.
137. Francesconi L.C., Graczyk G., Wehrli S., Shaikh S.N., McClinton D., Liu S., Zubieta J., Kung H.F., *Inorg. Chem.*, **32**, 3114-3124, **1993**.
138. Mazzocchi G.A., Seeber R., Mazzi U., Roncari E., *Inorg.Chim.Acta*, **29**, 1 **1978**.
139. Trop H.S., Davison A., Carey G.H., DePamphilis B.V., Jones A.G., Davis M.A., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **41**, 271, **1979**.
140. Fergusson J.E., Hickford J.H., *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **28**, 2293, **1966**.
141. Libson K., Deutsch E., Barnett B.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2476, **1980**.
142. Burgi H.B., Anderegg G., Blauenstein P., *Inorg. Chem.*, **20**, 3829, **1981**.
143. Deutsch E., Glavan K.A., Sodd V.J., Nishiyama H., Ferguson D.L., Luces S.J., *J. Nucl. Med.*, **22**, 897, **1981**.
144. Vanderheyden J-L., Kerting A.R., Libson K., Heeg M.J., Roecker L., Motz P., Whittle R., Elder R.C., Deutsch E., *Inorg.Chem.*, **23**, 3184, **1984**.
145. Glavan K.A., Whittle R., Johnson J.F., Elder R.C., Deutsch E., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2103, **1980**.
146. Mazzi U., Roncari E., Bandoli G., Magon L., *Transition Met.Chem.*, **4**, 151, **1979**.
147. Konno T., Kirchoff J.R., Heineman W.R., Deutsch E., *Inorg.Chem.*, **28**, 1174 **1989**.
148. Jurrison S., Dancey K., Tasker P.A., McPartlin M., Deutsch E., *Inorg.Chem.*, **23**, 4743, **1984**.

149. Bandoli G., Mazzi U., Spies H., Munze R., Ludwig E., Ulhemann E., Scheller D., *Inorg. Chim. Acta*, **132**, 177, **1987**.
150. Mazzi U., Refosco F., Tisato F., Bandoli G., Nicolini M., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 847, **1988**.
151. Trop H.S., Davison A., Jones A.G., Davis M.A., Szaldo D.J., Lippard S.J., *Inorg. Chem.*, **19**, 1105, **1980**.
152. Abrams M. J., Davison A., Faggiani R., Jones A.G., Lock C.J.L., *Inorg. Chem.*, **23**, 3284, **1984**.
153. Nishiyama H., Deutsch E., Adolph R.J., Sodd V.J., Libson K., Saenger E.L., Gerson M.C., Gabel M., Lukes S., Vanderheyden J-L., Fortman D.L., Scholz D.L., Grossman L.W., Williams C.C.J., *J. Nucl. Med.*, **23**, 1093, **1982**.
154. Deutsch E., Vanderheyden J-L., Gerundini P., Libson K., Hirth W., Colombo F., Savi A., Fazio F., *J. Nucl. Med.*, **28**, 1870, **1987**.
155. Linder K.E., Malley M.F., Gougoutas J.Z., Unger S.E., Nunn A.D., *Inorg. Chem.*, **29**, 2428, **1990**.
156. Fergusson J.E., Nyholm R.S., *Nature*, **183**, 1039, **1959**.
157. Fergusson J.E., Hickford J.H., *Aust. J. Chem.*, **23**, 453, **1970**.
158. Mazzi U., Clemente D.A., Bandoli G., Magon L., Orio A.A., *Inorg. Chem.*, **16**, 1042, **1977**.
159. Biangini-Cingi M., Clemente D.A., Magon L., Mazzi U., *Inorg. Chim. Acta*, **13**, 47, **1975**.
160. Brown D.S., Newman J.L., Thornback J.R., Pearlstein R.M., Davison A., Lawson A., *Inorg. Chim. Acta*, **150**, 193, **1988**.
161. Wester D.W., White D.H., Miller F.W., Dean R.T., *Inorg. Chem.*, **23**, 1502, **1984**.
162. G'Connell L.A., Dewan J., Jones A.G., Davison A., *Inorg. Chem.*, **29**, 3541, **1990**.

163. O'Connell L.A., Jones A.G., *Inorg. Chim. Acta*, **176**, 7, **1990**.
164. Marchl A., Rossi R., Duatti A., Magon L., Bertolasi V., *Inorg. Chem.*, **24**, 4744 **1985**.
165. Linder K.E., Davison A., Dewan J.C., Costello C.E., Maleknia S., *Inorg. Chem.*, **25**, 2085, **1986**.
166. Johansen, International Conference on Problems of Nuclear Medicine, Dubna, **1997**.
167. Eckelman W.C., *Eur. J. Nucl. Chem.*, **22**, 249-263, **1995**.
168. Schwochau K., *Angew. Chem. Int. Ed*, **1994**, **33**, 2258-2267.
169. Ramamoorthy N., International Symposium in ^{99m}Tc Complexes for Functional Imaging, Lisbon, **1998**.
170. Jurisson S., D. Berning, Wel Jia, Dangshe Ma, *Chem. Rev.*, **93**, 1137-1156, **1993**.
171. Neinrinckx R.D., Harrison R., Andersen A., *J. Cereb. Blood. Metab.*, **8**, 84, **1988**.
172. Taylor A., Eshima D., Christian P.E., Wooten W.W., Hansen L., McElvany K., *J. Nucl. Med.*, **29**, 616, **1988**.
173. Despopoulos, *J. Theor. Biol.*, 163-192, **1965**.
174. Hom R., Katzenellenbogen J., *Nucl. Med. Biol.*, **1997**, 485-498.
175. Fischman A.J., Babich J.W., Strauss H.W., A ticket to ride: peptide radiopharmaceuticals. *J. Nucl. Med.*, **34**, 2253-2263, **1993**.
176. Reichlin S., *N. Engl. J. Med.*, **309**, 1495-1563, **1983**.
177. Pless J., Bauer W., Briner U. et al, *Scand. J. Gastroenter.*, **21**(suppl. 119), 54-64, **1986**.

178. Schally A.V., *Cancer Res.*, **48**, 6977-6985, **1988**.
179. Lister-James J., Moyer B.R., Dean T., *J. Nucl. Med.*, **40**, 221-233, **1996**.
180. Kvols L.K., Moertel C.G., O'Connell M.J., Schut A.J., Rubin J., Hahn R.G., *N. Engl. J. Med.*, **315**, 663, **1986**.
181. Lamberts S.W.J., Uitterlinden R., Verschoor L., van Dongen K.J., del Pozo E., *N. Engl. J. Med.*, **313**, 1576-1580, **1985**.
182. Lister-James J., Moyer B.R., Dean R.T., *Q. J. Nucl. Med.*, **41**, 111-118, **1997**.
183. Kung H.F., Kim H.J., Kung M. P., Meegalla S.K., Plossl K., Lee H.K., *Eur. J. Nucl. Med.*, **23**, 1527, **1996**.
184. Bandoli G., Nicolini M., Mazzi U., Spies H., Munze R., *Transition Met. Chem.*, **9**, 127, **1984**.
185. DePamphillis B.V., Jones A.G., Davis M.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 5570, **1978**.
186. Burns H.D., Dannals R.F., Marzilli L.G., Wagner H.N., *J. Nucl. Med.*, **20**, 641, **1979**.
187. Bandoli G., Gerber T.I.A., *Inorg. Chim. Acta*, **126**, 205, **1987**.
188. Dae Yoon Chi, Katzenellebogen J., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 7045-7046, **1993**.
189. Spies H., Fietz T., Glaser M., Pietzch H.-J., Johansen B., in *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine 4*, Nicolini M., Bandoli G., Mazzi U., (eds), SGE Ditoriali, Padova, Italy, p.243, **1995**.
190. Epps L., Burns H.D., Lever S.Z., Goldfarb H.W., Wagner H.N., *Appl. Radiat. Isot.*, **36**, 667, **1987**.
191. O'Neill J., Wilson S., Katzenellenbogen J., *Inorg. Chem.*, **33**, 319, **1994**.

192. Papadopoulos M., Pirmettis I., Raptopoulou C., Terzis A., Chiotellis E., in "Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine 4", Nicolini M., Bandoli G., Mazzi U., (eds),SGE Padova, p.223, **1995**.
193. Pirmettis I.,Papadopoulos M., Paschali E., Varvarigou A.D., Chiotellis E., *J. Nucl. Med.*, **36**, 145F, **1995**.
194. Scheffer U., Goldfarb H.W., Lever S.Z., Gungon R.L., Burns H.D., Kervitsky H.N., Wagner H.N., *J. Nucl. Med.*, **29**, 73-82, **1988**.
195. Papadopoulos M., Mastrostamatis S., Cotsyfakis C., Vavouraki H., Stathaki S., *Nucl. Med. Biol.*, **20**, 101-104, **1993**.
196. Papadopoulos M, Stathaki S., Mastrostamatis S., et al, *Nucl. Med. Biol.*, **20**, 105-115, **1993**.
197. Chiotellis E., Varvarigou A., Maina T., Stassinopoulou C.I., *Nucl. Med.Biol.*, **15**, 215-223, **1988**.
198. Goodman & Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, eight edition, McGraw-Hill Int. eds, p.383-404, **1992**.
199. Seeman P., Lee T., *Science*, **188**, 1217-1219, **1975**.
200. Enna S.J., Bennett J.P., Jr., Burt D.R., Creese I., Snyder S.H., *Nature*, **263**, 338-341, **1976**.
201. Van Tol H.H.M., Bunzow J.R., Guan H.-C., Sunahara R.K., Seeman P., Niznik H.B., Civelli O., *Nature*, **350**, 610-614, **1991**.
202. Knapp F.F, Kropp J., *Eur.J. Nucl. Med.*, **22(4)**, 361-381, **1995**.
203. Mach R.H., Kung H.F., Jungwiwattanaporn P., Guo Y.Z., *Nucl. Med. Biol.*, **18(2)**, 215-226, **1991**.
204. Jones G.S., Elmaleh D.R., Strauss H.W., Fischman A.J., *Nucl. Med. Biol.*, **21(1)**, 117-123, **1994**.
205. Kelso T., Vanderheyden J.-L., Bungaj J., Gystavson L., Fritzberg A., Deutsch E., *J. Nucl.Med.*, **29**, 935, **1988**.

206. Alagui H., Vidal M., Riche F., du Moulinet d'Hardemare A., Mathieu J.P., Pasqualini R., In *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine 3*, Nicolini M., Bandoli G., Mazzi U., SGE Padova, pp. 325-327, **1995**.
207. Corbin J.L., Miller K.F., Pariyadath N., Wherland S., Bruce A.E., *Inorg.Chim. Acta*, **90**, 41-51, **1984**.
208. Mann F., *J. Chem. Soc.*, p.461, **1934**.
209. Greene T., Wuts P., in *Protective groups in organic synthesis*, John Wiley and Sons Inc, p.280, **1991**.
210. Corrie J.E.T., Hlubucek J.R., Lowe G., *J. Chem. Soc., Perk. Trans. I*, 1421, **1977**.
211. Sakakibara S., Shimonishi Y., Kishida Y., Okada M., Sugihara H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40**, 2164, **1967**.
212. March, *Advanced Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc, 4th ed., **1992**.
213. Eisenhut M., Brandau W., Mißfeldt M., *Nucl. Med. Biol.*, **16(8)**, 805-811, **1989**.
214. Cleland W.W., *Biochemistry*, **3**, 480-482, **1964**.
215. Borch R.F., Bernstein M.D., Durst H.D., *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2897, **1971**.
216. Mach R., Kung H.F., Guo Y.-Z., Yu C.-C., Subramanyam V., Calabrese C., *Nucl. Med. Biol.*, **16(8)**, 829-837, **1989**.
217. Arnold R., Lien A., Alm R., *J. Org. Chem.*, **72**, 731-733, **1950**.
218. Bandoli G., Mazzi U., Koncari E., Deutch E., *Coord. Chem. Rev.*, **44**, 191-227, **1982**.
219. Davison A., Jones A.G., Orving C., Sohn M., *Inorg. Chem.*, **20**, 1629-1632, **1981**.
220. Melnik M., Van Lier J. E., *Coord. Chem. Rev.*, **77**, 275-324, **1987**.

221. Ohmoro Y., Francesconi L., Kung, M-P., Kung, H.F., *J. Med. Chem.*, 35, 157-162, 1992.
222. Silverstein, Spectroscopic identification of organic compounds, 5th ed, John Wiley and Sons, Inc., 1991.
223. Sheldrick G.M., "*SHELX-86, Structure solving program*", University of Gottingen, Germany, 1986.
224. Sheldrick G.M., "*SHELX-76, Program for crystal structure determination*", University of Cambridge, U.K., 1976.
225. Kynoch, "*International Tables for X-ray Crystallography*", Vol IV, Birmingham, U.K., 1974.
226. Tisato F., Refosco F., Bandoli G., *Coor. Chem. Rev.*, 135/136, 325-397, 1994.
227. Lever S.Z., Wagner H.N., in Technetium and Rhenium Chemistry and Nuclear Medicine 3, M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi (eds), Cortina International Raven Press, p.649-659, 1990.