

雌激素受体 β 分子探针前体的合成及 ^{99m}Tc 标记

张春春^{1,2} 黄立梁^{1,2} 朱 华^{1,2} 孙艳红¹ 张元庆^{1,2} 许 嘉¹ 沈玉梅¹

1 (中国科学院上海应用物理研究所, 放射性药物研究中心 上海 201800)

2 (中国科学院研究生院 北京 100049)

摘要 以对甲氧基苯甲醛和对甲氧基苯乙腈为起始原料, 经羟醛缩合、乙烯基化、脱甲基化、甲氧甲基化、硼氢化-氧化、甲磺酰化、碘代、仲胺亲核取代、脱甲氧甲基化等步骤完成了一种用于显像雌激素受体 β 分子探针前体: (2R*,3S*)-5-[二(2-吡啶甲基)-胺基]-2,3-二(4-羟苯基)戊腈(9)的合成, 总产率为 8.2%。用 $[\text{Et}_4\text{N}]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$ 与之配位合成其冷标记铼配合物, 并用 ^{99m}Tc 对该前体进行放射化学标记, 为在乳腺癌肿瘤中 ER β 的 SPECT 成像评估乳腺癌的恶化程度奠定了基础。产物通过 ^1H NMR、IR、MS 或元素分析进行了结构确证。

关键词 ER β , 分子探针, ^{99m}Tc , 放射标记, 乳腺癌, SPECT

中图分类号 O625.3

雌激素受体(estrogen receptor, ER)是甾体激素受体, 属于转录因子核受体超家族成员, 分为 ER α 和 ER β 亚型, 雌激素通过 ER 介导发挥其生理作用^[1,2]。乳腺癌患者癌细胞中有雌激素受体的表达^[3], 且良性和恶性乳腺肿瘤的 ER α /ER β 比值不同, 良性组织以 ER β 表达为主, 恶性组织以 ER α 占优势, 乳腺肿瘤发展过程中 ER α 逐渐升高而 ER β 逐渐降低^[4], 随乳腺癌的发展, ER β /ER α 比值会降低。因此, 测定乳腺癌中 ER α /ER β 比值, 可更好了解病变范围, 对乳腺癌进行分期, 为病人选择最好的治疗方案^[5]。

用 PET 和 SPECT 显像技术对 ER α 和 ER β 作定量测定, 前提是合成出适合显像的分子探针。16- ^{18}F 氟-17 β -雌二醇(^{18}F)FES)是用 PET 技术对 ER α 成像的分子探针, Meyers 等^[6]报道了 2,3-二(4-羟苯基)丙腈(DPN)可用于 ER β 显像(图 1)。Yoo 等^[5]用 ^{18}F 标记 DPN, 得到适合于 ER β 显像的分子探针, 但存在如下问题: 酸解过程中引起的 C-F 键断裂导致放射产率减少 70%; 放射合成时间为 110 min, 相当于 ^{18}F 的半衰期; 在生物体内发生脱氟现象。 ^{99m}Tc 有理想的核物理性质($t_{1/2} = 6.02$ h, γ 射线能量为 140 keV), 已成为临床放射性诊断药物的首选核素^[7]。Alberto 等^[8]报道了制备水溶性有机金属络合物 $[\text{M}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 的方法, 但其三个 H_2O 分子是弱场配体, 易被三齿双功能配体(含 N-N-N、N-N-O、P-P-O、N-N-S 等键)取代, 形成羰基螯合物。我们

在 DPN 上引入 2,2'-二吡啶甲基胺, 合成分子探针前体, 再引入 ^{99m}Tc , 避免用 ^{18}F 标记 DPN 带来的问题。

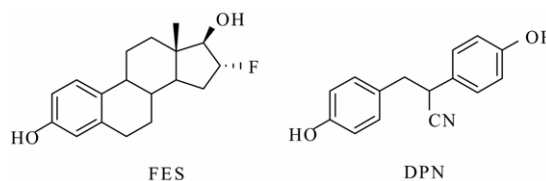


图 1 FES 和 DPN 的结构
Fig.1 Structure of FES and DPN.

本文以对甲氧基苯甲醛和对甲氧基苯乙腈为起始原料, 合成含芳香性氮原子的三齿配体的 DPN 二吡啶甲基胺类配体, 并与三羰基铼配位得到相应的冷标记金属配合物, 并用 $[\text{M}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 进行放射性标记。

1 实验部分

1.1 主要试剂和仪器

核磁共振仪, AVANCE400D、AVANCE500型 (Bruker, 瑞士), TMS为内标; 红外光谱仪, AVATAR 370型 (Thermo Nicolet, 美国), KBr压片; 质谱仪, Micromass GCT型 (Waters, 英国); 元素分析仪, Elementar Vario EL III型 (Elementor, 德国); 数字熔点仪, WRS-1B型 (上海晶科物理光学仪器厂, 中国), 温度计未经校正。放射性薄层扫描仪, AR-2000

中国科学院“百人计划”(26200601)、中国科学院前沿领域项目(55200701)资助

第一作者: 张春春, 男, 1981年出生, 2003年毕业于江苏工业学院

收稿日期: 2008-12-30, 修回日期: 2009-03-19

型(美国Bioscan公司); 高效液相色谱(HPLC, 美国戴安公司), 配有America PDA-100紫外检测器、P680泵和放射性检测器(美国Bioscan公司); 分析柱C18反相柱(5 μ m, 4.6 mm \times 250 mm), 大连依利特分析仪器有限公司产品; PHS-2C型pH酸度计, 上海大普仪器有限公司; FJ-391A2型微机放射性活度计, 北京核仪器厂。

对甲氧基苯乙腈, 0.7 mol/L 乙烯基溴化镁溶液, 1 mol/L 硼烷四氢呋喃溶液, Aldrich(美国)公司; 2,2'-二吡啶甲基胺, 梯希爱(上海)化成工业公司; 四乙基溴化铵, 五羰基溴化铼, Fluka 公司; 氯甲基甲醚, 上海邦成化工公司; CO 气体, 纯度 99.9%, 上海雷磁创益仪器仪表公司; Na ^{99m}TcO₄ 淋洗液, 上海原普同位素科技公司; 乙醇, 四氢呋喃, 二氯甲烷经无水处理; 其它试剂均购自中国医药集团上

海化学试剂公司, 未经进一步处理直接使用。

[Et₄N]₂[Re(CO)₃Br₃]参照文献[9]合成。

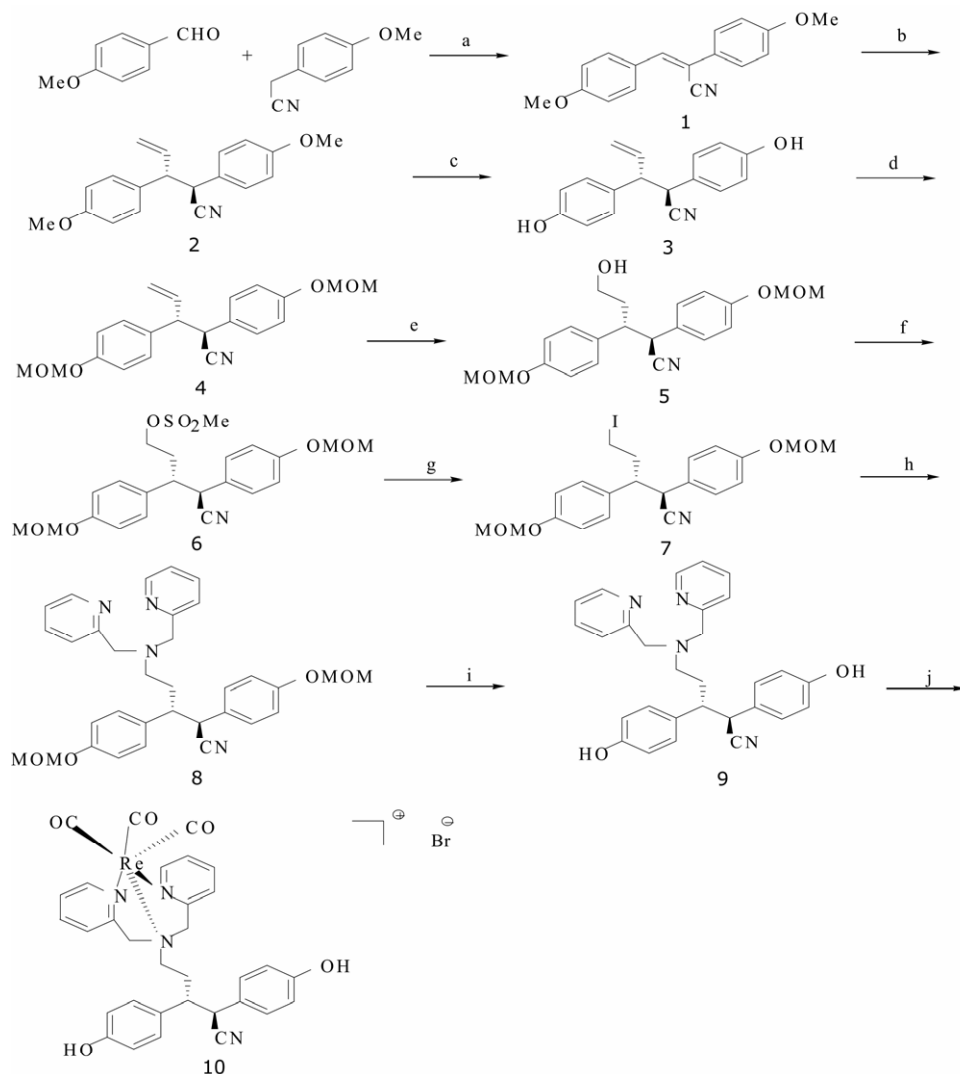
1.2 实验方法

HPLC 洗脱梯度参考文献[10], 略有改动: 流动相 A 为甲醇; B 为 TEAP 缓冲液(取三乙胺 7 mL, 加蒸馏水 1000 mL, 用浓磷酸将 pH 值调至 2.76)。淋洗梯度: 0–3 min 85% B; 3–6 min 75% B; 6–9 min 65% B; 9–22 min 2% B; 22–25 min 75% B; 25–30 min 85% B, 流速为 1 mL/min。

2 实验过程

2.1 ER β 分子探针前体的合成及其冷标记

分子探针前体及其冷标记的合成步骤见图 2。



Reagents and conditions: (a) NaOMe, EtOH; (b) CH₂=CHMgBr, CuI, THF; (c) BBr₂, CH₂Cl₂; (d) MOMCl, DIPEA, CH₂Cl₂/THF; (e) ①BH₃·THF, ②NaOH, H₂O₂; (f) MeSO₂Cl, Et₃N, CH₂Cl₂; (g) KI, CH₃COCH₃; (h) (C₅H₅N)₂NH, CH₃CN; (i) HCl, CH₃OH; (j) [Et₄N]₂[Re(CO)₃Br₃], CH₃OH

图 2 前体 9 和冷标记物 10 的化学合成

Fig.2 Chemical synthesis of 9 and 10

2.1.1 (Z)-2,3-二(4-甲氧苯基)乙腈(1)的合成

4.109 g (30 mmol)对甲氧基苯甲醛和 4.419 g (30 mmol)对甲氧基苯乙腈溶于 100 mL 无水乙醇, 加入适量甲醇钠至产生浑浊, 室温反应 2 h, 过滤, 将滤液旋干, 然后加入无水乙醇 50 mL, 反应 2 h, 过滤, 合并固体, 再用乙醇洗涤, 得 7.317 g 黄色固体 1, 产率 92%, m.p. 108.7°C–109.0°C (文献[6] 107.0°C–107.5°C); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.97 (t, 4H, $J=9.1$ Hz, ArH), 7.36 (s, 1H, =CH), 7.59 (d, 1H, $J=8.8$ Hz, ArH), 7.86 (d, 1H, $J=8.8$ Hz, ArH); IR (KBr) ν : 2967、2214、1607、1515、1285、1256、1177、1025、834 cm^{-1} 。

2.1.2 (2R*,3S*)-2,3-二(4-甲氧苯基)-4-戊烯腈(2)的合成^[5]

7.953 g (30 mmol)1 溶于 80 mL 无水 THF, 加入 571 mg CuI, -78°C 下滴加 64 mL 0.7 mol/L 乙烯基溴化镁溶液, N_2 保护下室温过夜, 饱和氯化铵溶液淬灭反应, 过滤, 二氯甲烷稀释滤液, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 蒸干溶剂, 再用 $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯})=1/1$ 溶液重结晶两次, 得 4.663 g 浅灰色固体 2, 产率 53%, m.p. 150.3°C–152.0°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 3.66 (t, 1H, $J=7.3$ Hz, CH), 3.80 (s, 6H, OCH_3), 4.07(d, 1H, $J=6.7$ Hz, CHCN), 5.15(m, 2H, =CH₂), 6.04(m, 1H, =CH), 6.83(m, 4H, ArH), 7.02(m, 4H, ArH); IR (KBr) ν : 2968、2237、1615、1518、1465、1268、1249、1178、1034、925、817 cm^{-1} 。

2.1.3 (2R*,3S*)-2,3-二(4-羟苯基)-4-戊烯腈(3)的合成

3.527 g (12.03 mmol)2 溶于 40 mL 无水 CH_2Cl_2 , 0°C 下滴加 30 mL 1 mol/L BBr_3 溶液, 室温下反应过夜, 用水淬灭反应, 旋干溶剂, 乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 旋干溶剂, 得 3.141 g 浅灰色固体 3, 产率 99%, m.p. 216.4°C–217.3°C; $^1\text{H NMR}$ (CD_3COCD_3 , 500 MHz) δ : 3.72(t, 1H, $J=8.3$ Hz, CH), 4.30(d, 1H, $J=8.5$ Hz, CHCN), 4.97(m, 2H, =CH₂), 5.98(m, 1H, =CH), 6.77(m, 4H, ArH), 7.08(m, 4H, ArH); IR (KBr) ν : 3381、2251、1614、1515、1452、1235、832 cm^{-1} 。

2.1.4 (2R*,3S*)-2,3-二(4-甲氧甲氧苯基)-4-戊烯腈(4)的合成

4.0185 g (15.15 mmol)3 溶于 40 mL 无水 CH_2Cl_2 和 20 mL 无水 THF, 加入 7.5 mL N,N -二异丙基乙胺(DIPEA)和 4.6 mL 氯甲基甲醚(MOMCl),

室温反应 36 h, 旋干溶剂, 乙酸乙酯稀释, 依次用水、1 mol/L HCl、饱和 NaHCO_3 溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 用 $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯})=3/1$ 的洗脱剂, 硅胶柱分离得 4.949 g 白色固体 4, 产率 94%, m.p. 118.6°C–120.9°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 3.48(s, 6H, OCH_3), 3.67(t, 1H, $J=8.1$ Hz, CH), 4.06(d, 1H, $J=7.2$ Hz, CHCN), 5.12(m, 2H, =CH₂), 5.16(s, 4H, OCH_2), 6.01(m, 1H, =CH), 7.00(m, 8H, ArH); IR (KBr) ν : 2964、2239、1610、1512、1237、1178、1148、1074、1006、917 cm^{-1} ; MS(70 eV) $m/z(\%)$: 353.2 ($[\text{M}]^+$, 0.4), 177.1(41.5), 145.1(100), 45.0(26.8)。

2.1.5 (2R*,3S*)-5-羟基-2,3-二(4-甲氧甲氧苯基)戊腈(5)的合成

2.649 g(7.5 mmol)4 溶于 60 mL 无水 THF, 冰水浴滴加 11 mL 1 mol/L $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ 溶液, 室温下反应 3 h, 再于 0°C 下加入 10 mL 1 mol/L NaOH 溶液和 3.2 mL 30% H_2O_2 溶液, 室温反应 2 h, 蒸出 THF, 用水洗涤, 乙酸乙酯萃取三次, 有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液、食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 用 $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯})=3/1$ 的洗脱剂, 硅胶柱分离得 724 mg 白色固体 5, 产率 26%, m.p. 81.0°C–82.9°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.26(s, 1H, OH), 2.00(m, 1H, CH₂), 3.19(m, 1H, CH), 3.48(s, 6H, OCH_3), 3.43–3.61(m, 2H, CH₂O), 4.00(d, 1H, $J=7.1$ Hz, CHCN), 5.16(s, 4H, OCH_2), 6.99(m, 8H); IR (KBr) ν : 3474、2949、2239、1612、1513、1236、1178、1153、1078、1016、919 cm^{-1} ; MS(70 eV) $m/z(\%)$: 371.2 ($[\text{M}]^+$, 0.2), 195.1 (100), 133.1 (32.6), 121.1 (19.2), 45.0 (30.9)。

2.1.6 (2R*,3S*)-5-甲磺酸酯-2,3-二(4-甲氧甲氧苯基)戊腈(6)的合成

557 mg(1.50 mmol)5 溶于 20 mL CH_2Cl_2 , 加入 1 mL 三乙胺, 于 0°C 滴加含 0.3 mL MeSO_2Cl 的 CH_2Cl_2 溶液 8 mL, 室温反应 3 h, 饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 以二氯甲烷为洗脱剂, 硅胶柱分离得 586 mg 黄色粘稠物 6, 产率 87%, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.19(m, 2H, CH₂), 2.86(s, 3H, OSO_2CH_3), 3.16(m, 1H, CH), 3.48(s, 6H, OCH_3), 3.98(d, 1H, $J=7.0$ Hz, CHCN), 3.93–4.16(m, 2H, CH₂O), 5.16(s, 4H, OCH_2), 6.99(dd, 8H, $J_1=7.9$ Hz, $J_2=8.6$ Hz, ArH); IR (KBr) ν : 2937、1612、1514、1356、1243、1204、1174、1154、1079、1002、919、834 cm^{-1} ; MS(70 eV) $m/z(\%)$: 449.2($[\text{M}]^+$, 0.3), 273.1(45.2), 177.1(55.2), 145.1(100), 45.0(24.5)。

2.1.7 (2R*,3S*)-5-碘-2,3-二(4-甲氧甲氧苯基)戊腈(7)的合成

547 mg(1.22 mmol)6 溶于 15 mL 丙酮,加入 405 mg 碘化钾,回流 8 h,蒸出丙酮,加水,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,用 $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯}) = 5/1$ 的洗脱剂,硅胶柱分离得 499 mg 白色固体 7,产率 85%, m.p. 121.2°C–122.8°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.19(m, 2H, CH_2), 2.80(m, 1H, CH), 3.14(m, 2H, CH_2I), 3.49(s, 6H, OCH_3), 3.94(d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 5.17(s, 4H, OCH_2), 7.05(m, 8H, ArH); IR (KBr) ν : 2947、2237、1613、1514、1246、1152、1078、1008、920、831 cm^{-1} ; MS (70 eV) $m/z(\%)$: 481.2 ($[\text{M}]^+$, 0.1), 305.1 (100), 275.0 (21.5), 148.1 (8.8), 45.0 (21.1)。

2.1.8 (2R*,3S*)-5-[二(2-吡啶甲基)-胺基]-2,3-二(4-甲氧甲氧苯基)戊腈(8)的合成

453 mg(0.94 mmol)碘化物 7 溶于 15 mL 乙腈,加入 2,2'-二吡啶甲基胺 225 mg, K_2CO_3 138 mg, 65 °C 反应 12 h,加水,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥, $V(\text{甲醇})/V(\text{二氯甲烷}) = 1/30$ 的洗脱剂,硅胶柱分离得 496 mg 黄色粘稠物 8,产率 95%, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.97(m, 2H, CH_2), 2.46(t, 2H, $J = 6.8$ Hz, CH_2N), 3.03(m, 1H, CH), 3.47(s, 6H, OCH_3), 3.67(d, 2H, $J = 14.4$ Hz, CHNCH), 3.75(d, 2H, $J = 14.4$ Hz, CHNCH), 3.90(d, 1H, $J = 6.8$ Hz, CHCN), 6.88(m, 8H, ArH), 7.13(m, 2H, PyH), 7.37(d, $J = 7.8$ Hz, PyH), 7.61(m, 2H, PyH), 8.49(d, 2H, $J = 4.8$ Hz, PyH); IR (KBr) ν : 2950、1610、1589、1510、1238、1153、1080、1007 cm^{-1} ; MS (70 eV) $m/z(\%)$: 552.3 ($[\text{M}]^+$, 3.2), 460.3 (100), 283.2 (15.8), 119.1 (14.8), 93.1 (21.5), 45.0 (7.1)。

2.1.9 (2R*,3S*)-5-[二(2-吡啶甲基)-胺基]-2,3-二(4-羟苯基)戊腈(9)的合成

496 mg(0.90 mmol)8 溶于 17 mL 甲醇,加入浓盐酸 0.5 mL,室温搅拌 12 h,加水,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥, $V(\text{甲醇})/V(\text{二氯甲烷}) = 1/20$ 的洗脱剂,硅胶柱分离得 413 mg 白色固体 9,产率 99%, m.p. 94.5°C–96.4°C; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ : 1.84(m, 2H, CH_2), 2.32(m, 2H, CH_2N), 2.92(m, 1H, CH), 3.54(d, 2H, $J = 14.3$ Hz, CHNCH), 3.69(d, 2H, $J = 14.3$ Hz, CHNCH), 3.99(d, 1H, $J = 8.2$ Hz, CHCN), 6.59(d, 2H, $J = 8.7$ Hz, ArH), 6.67(d, 2H, $J = 8.7$ Hz, ArH), 6.80(d, 2H, $J = 8.7$ Hz, ArH), 6.93(d, 2H, $J = 8.7$ Hz, ArH), 7.26(m, 2H, PyH), 7.44(d, $J = 7.8$ Hz, PyH), 7.74(m, 2H, PyH), 8.37(d, 2H, $J = 4.8$

Hz, PyH); IR (KBr) ν : 3429、2927、1615、1597、1516、1439、1385、1255、837、766 cm^{-1} ; MS(70 eV) $m/z(\%)$: 464.3($[\text{M}]^+$, 2.0), 372.2(100), 239.1(10.9), 93.1(15.7)。

2.1.10 (2R*,3S*)-5-[二(2-吡啶甲基)-胺基]-2,3-二(4-羟苯基)戊腈三羰基铼配合物(10)的合成

冷标记化合物 10 的合成参考文献[11]。97 mg 9 溶于 10 mL 甲醇,加入 161 mg (Et_4N)₂ [$\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3$], 室温反应 2 h, $V(\text{甲醇})/V(\text{二氯甲烷}) = 1/10$ 的洗脱剂,硅胶柱分离得 120 mg 浅黄色固体 10,产率 71%, m.p. >240°C; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz) δ : 2.28(m, 2H, CH_2), 3.07–3.45(m, 2H, CH_2N), 3.60(s, 4H, CH_2NCH_2), 3.84(s, 1H, CH), 4.22(d, 1H, $J = 8.5$ Hz, CHCN), 6.72(d, 2H, $J = 8.5$ Hz, ArH), 6.77(d, 2H, $J = 8.5$ Hz, ArH), 7.09(d, 2H, $J = 8.5$ Hz, ArH), 7.12(d, 2H, $J = 8.5$ Hz, ArH), 7.33(m, 2H, PyH), 7.49(dd, $J_1 = 7.9$ Hz, $J_2 = 11.8$ Hz, PyH), 7.90(m, 2H, PyH), 8.80(t, 2H, $J = 4.5$ Hz, PyH); IR (KBr) ν : 3429、2031、1924、1612、1516、1402、1267 cm^{-1} ; ESI MS $m/z(\%)$: 735.1($[\text{M}-\text{Br}]^+$, 100), 179.0(5.2); Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_5\text{ReBr}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 48.35, H 3.69, N 6.83; found C 48.16, H 3.97, N 6.61。

2.2 ER β 分子探针前体的放射标记

2.2.1 中间体 [$^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3$] $^+$ (11)的放射化学合成

中间体 [$^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3$] $^+$ 的合成参考文献[12]。先将 6 mg 硼氢化钠, 4 mg 碳酸钠和 15 mg 酒石酸钾钠装入一个 10 mL 的青霉素小瓶中,密封后通入一氧化碳 30 min,将瓶中空气排净,然后注入 0.6 mL 高锝 [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]酸钠淋洗液(活度为 74 MBq),加热至 80°C 反应 30 min,即得反应产物 11(图 3)。用 1.2 实验方法对该中间体进行放射性 HPLC 分析,保留时间为 5.46 min。

2.2.2 ER β 分子探针前体的放射标记

配制并移取 1.0 mL 1×10^{-4} mol/L 配体 9 的溶液于一支型塑料管中,加入上述新制备 [$^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3$] $^+$ 溶液 0.2 mL,置于孵育器上,控温于 80°C,反应 30 min(转速为 1300 r/min)。测其活度,得放化产率 85%(经过衰变校正)。反应液 HPLC 分离,用 1.2 实验方法的梯度分离,收集保留时间 17.98 min 的组分,旋转蒸干,重新用 0.9% 的 NaCl 注射液溶解,得放化纯度大于 95% 的产物 12(图 4)。

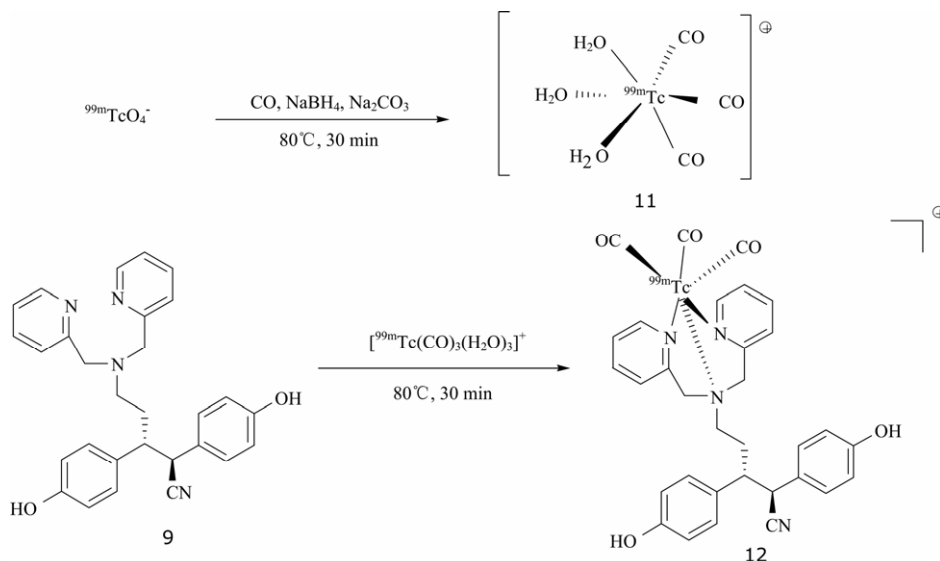


图3 探针 12 的放射合成
Fig.3 Radio synthesis of 12

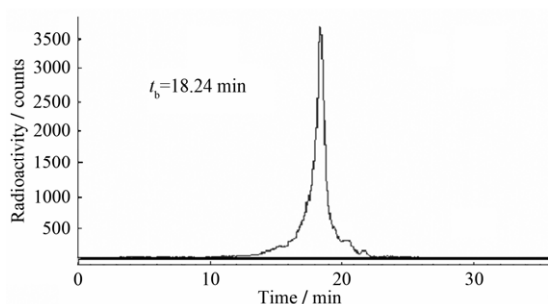


图4 化合物 12 的 HPLC 分析
Fig.4 HPLC analysis of complex 12

3 讨论

3.1 化合物的合成

合成化合物 1 时, 先加入 0.1 当量的甲醇钠, 并无产物生成; 后改为逐渐加入 NaOMe, 直至出现浑浊, 产率达 75%; 该反应是平衡反应, 可蒸除滤液以带出反应生成的水, 再加入无水乙醇反应, 两次反应的产率总计 92%。化合物 2 参照文献[5]方法合成, 在 CuI 存在下, 通过乙烯基溴化镁与 1 的共轭加成, 在 β 位引入乙烯基; 该反应有很高的非对映体选择性, 反应产物经过 $V(\text{石油醚})/V(\text{乙酸乙酯}) = 1/1$ 溶液重结晶后得到纯的赤型非对映体。化合物 5 中的羟基若经 PBr_3 溴化, 反应产率很低, 只有 10%; 若用甲磺酰氯活化、KI 取代, 可高产率地得到相应的碘代物, 产率达 80%。含二(2-吡啶甲基)-胺基的三齿配体化合物 9 的结构经 ^1H NMR、IR、MS 表征证实, 冷标记配合物 10 的结构均经 ^1H

NMR、IR、EIS、元素分析表征证实。从配合物 10 的 IR 可知, 2031 cm^{-1} 处有一个尖锐而强的吸收峰, 在 1924 cm^{-1} 处有一个宽而强的吸收峰, 这归因于 $[\text{Re}(\text{CO})_3]$ 单元的 C-O 键的伸缩振动。从 ^1H NMR 可知, 与铼配位的冷标记配合物 10 与三齿配合物 9 相比, 氢质子的化学位移都向低场移动, 表明缺电子的 Re^+ 核与三齿配体配位后, 整个分子的电场发生变化, 电子都向缺电子的 Re^+ 核靠近, 导致质子的化学位移都向低场发生了移动。

3.2 标记产物的制备

对标记中间体, 根据文献[12], 将 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 还原成 $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ 中间体, 保留时间 5.46 min, 而 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 的保留时间为 3.90 min, 说明已将 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 还原。

对于最终产物非放射性产物 10 的保留时间为 17.98 min(图 5), 放射性标记产物 12 的保留时间为 18.24 min, 两者一致, 说明得到了最终的标记化合物。

4 结论

以对甲氧基苯甲醛和对甲氧基苯乙腈为起始原料, 成功地合成了一种新的雌激素受体 β 分子探针前体, 并用 $[\text{Et}_4\text{N}]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$ 与之配位合成了其冷标记配合物, 同时进行了 ^{99m}Tc 的放射化学标记, 放化产率达 85%, 放化纯度达 95%, 为其在乳腺癌肿瘤中 ER β 的 SPECT 成像进而评估乳腺癌的恶化程度奠定了基础。

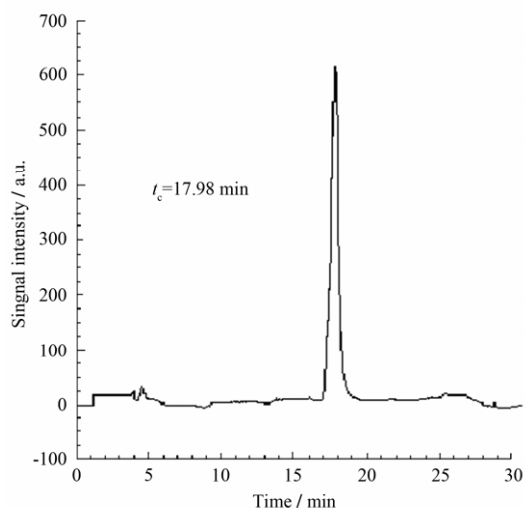


图 5 化合物 10 的 HPLC 分析
Fig.5 HPLC analysis of complex 10

参考文献

- Katzenllnogen B S, Katzenllnogen J A. *Breast Cancer Res*, 2000, **2**: 335
- Katzenllnogen J A, Katzenllnogen B S. *Chem Biol*, 1996, **3**: 529
- Althuis M D, Fergenbaum J H, Garcia-Closas M G. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, **13**(10): 1558
- Balf P J, McCann A H, Welch H M, *et al.* *Eur J Surg Oncol*, 2004, **30**(10): 1043
- Yoo J, Dence C S, Sharp T L, *et al.* *J Med Chem*, 2005, **48**: 6366
- Meyers M J, Sun J, Carlson K E, *et al.* *J Med Chem*, 2001, **44**: 4230
- Jurisson S S, Lydon J D. *Chem Rev*, 1999, **99**: 2205
- Alberto R, Schibi R, Egli A, *et al.* *J Am Chem Soc*, 1998, **120**: 7987
- Alberto R, Egli A, Abram U, *et al.* *J Chem Soc Dalton Trans*, 1994, 19: 2815
- 成康民, 沈玉梅. *核技术*, 2007, **30**(1): 54
CHENG Kangmin, SHEN Yumei. *Nucl Tech*, 2007, **30**(1): 54
- 任云峰, 成康民, 刘贵锋, 等. *化学学报*, 2008, **66**: 459
REN Yunfeng, CHENG Kangmin, LIU Guifeng, *et al.* *Acta Chim Sinica*, 2008, **66**: 459
- 蒋燕, 刘伯里. *科学通报*, 2001, **46**: 727
JIANG Yan, LIU Boli. *Chin Sci Bull*, 2001, **46**: 727

Precursor synthesis of molecular probe of estrogen receptor β and the ^{99m}Tc radiolabeling

ZHANG Chunchun^{1,2} HUANG Liliang^{1,2} ZHU Hua^{1,2} SUN Yanhong¹
ZHANG Yuanqing^{1,2} XU Jia¹ SHEN Yumei¹

¹(Center of Radiopharmaceuticals, Shanghai Institute of Applied Physics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China)

²(Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract (2R*, 3S*)-5-[bis(2-pyridyl-methyl)-amino]-2,3-bis(4-hydroxyphenyl) pentanenitrile, a novel molecular probe precursor for imaging estrogen receptor β , was synthesized by the following procedures: condensation, vinylation, demethylation, methoxymethyl protection, hydroboration-oxidation, methane sulfonylation, iodination, substitution by secondary amine, deprotection starting from 4-methoxybenzaldehyde and 4-methoxybenzyl cyanide. Its Re-tricarbonyl complex was synthesized with cold labeling. The precursor was radiolabeled with ^{99m}Tc successfully. The structures have been confirmed by ^1H NMR, FTIR and MS characterization or elemental analysis. The study of help in the assessment of breast cancer stages by imaging ER β with SPECT.

Key words ER β , Molecular probe, ^{99m}Tc , Radiolabeling, Breast cancer, SPECT

CLC O625.3