



Doctoral Thesis

Syntheses of mixed carbonyl-nitrosyl transition metal complexes of technetium(I) and rhenium(I) in aqueous media for potential application in radiopharmacy

Author(s):

Marti, Niklaus Andreas

Publication Date:

2005

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005001315> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

DISS. ETH No. 16085

Syntheses of Mixed Carbonyl-Nitrosyl Transition Metal
Complexes of Technetium(I) and Rhenium(I) in Aqueous
Media for Potential Application in Radiopharmacy

A dissertation submitted to the
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZÜRICH
for the degree of
Doctor of Natural Science

presented by

NIKLAUS ANDREAS MARTI

Dipl. Chem., University of Bern

born 16.03.1976

citizen of Ruppoldsried, Berne

accepted on the recommendation of
Prof. Dr. P.A. Schubiger, examiner
Prof. Dr. R. Schibli, co-examiner
Prof. Dr. N. Metzler-Nolte, co-examiner

2005

Summary

In the last decade, organometallic complexes have gained considerable attention for radiopharmaceutical application. The motivation of this work emerged from biodistribution studies of Tc-99m tricarbonyl model complexes coordinated with bidentate and tridentate ligand systems. It was observed that bidentately coordinated complexes of the formula $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})(\text{L})(\text{CO})_3]$ (L = bidentate ligand) are significantly retained in the blood pool and particularly in the liver and the kidneys which is unfavourable for a good signal-to-background ratio and for exposure to high dose of critical organs. Our hypothesis was that modification of the tricarbonyl moiety by exchange of one CO with NO^+ suppresses this aggregation to plasma proteins and retention in organs of excretion. To prove this feature, it was of great importance to explore the substitution behaviour of mixed carbonyl-nitrosyl complexes in aqueous media, which was at that time scarcely reported.

The nitrosyl precursor $\text{fac-}[\text{MX}_3(\text{CO})_2(\text{NO})]^-$ (M = Tc, X = Cl; M = Re, X = Br) has been synthesised from the tricarbonyl precursor $[\text{MX}_3(\text{CO})_3]^{2-}$ in aqueous, acidic solutions, using NaNO_2 or NOHSO_4 as a source of NO^+ . In the case of technetium, both the monomeric $[\text{TcCl}_3(\text{CO})_2(\text{NO})]^-$ and the dimeric complex $[\text{TcCl}(\mu\text{-Cl})(\text{CO})_2\text{NO}]_2$ were synthesised, whereas in the case of rhenium, only the monomeric rhenium-precursor was formed. From spectroscopic analyses, it can be concluded that under acidic aqueous conditions, the bis-aqua complex $[\text{MX}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{CO})_2(\text{NO})]^+$ is dominant. As expected, the halide *trans* to NO^+ is less prone towards solvation due to the stronger *trans*-effect of NO^+ .

The good solubility of the nitrosyl precursor in aqueous (and organic) solvents allowed synthesis of coordination complexes under mild reaction conditions. Several new complexes with a metal-to-ligand ratio of 1:1 have been synthesised in good yields. Ligand substitution with polydentate ligand systems was performed using one equivalent of the corresponding chelate. Ligands containing carboxylic acids and aliphatic/aromatic amines, such as picolylamine diacetic acid (PADA, tetradentate), nitrilotriacetic acid (NTA, tetradentate), iminodiacetic acid (IDA, tridentate), 2,4-dipicolinic acid (Dipic, bidentate) and di-(2-pyridyl) methane (Dpym, bidentate), with the potential to be readily bifunctionalised have been employed. The two ligands PADA and NTA unveiled tetradentate coordination and the loss of one carbonyl group, forming the monocarbonyl-nitrosyl complexes $[\text{Re}(\text{PADA})(\text{CO})(\text{NO})]$ and $[\text{Re}(\text{NTA})(\text{CO})(\text{NO})]$. In case of the reaction with IDA, a tridentate coordination was observed, yielding the neutral complex $[\text{Re}(\text{IDA})(\text{CO})_2(\text{NO})]$. The two ligands Dipic and Dpym reacted with precursor $[\text{ReBr}_3(\text{CO})_2(\text{NO})]^+$ to form the bidentately coordinated

complexes $[\text{ReBr}(\text{Dipic})(\text{CO})_2(\text{NO})]$ and $[\text{ReBr}(\text{Dpym})(\text{CO})_2(\text{NO})]^+$. In all reactions, single isomers were formed with the nitrosyl group coordinated *trans* to a carboxylic acid or a halide. Crystal data also proved the formation of both enantiomeric species, in case of complexes with PADA and IDA.

Novel reaction pathways to synthesise the mixed carbonyl-nitrosyl precursor with Tc-99m on the non-carrier-added (n.c.a.) level in good yields have been developed starting from the tricarbonyl precursor $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ using excess NOHSO_4 or NOBF_4 . The formation of $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcCl}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{CO})_2\text{NO}]^+$ was observed as evident from chromatographic analyses. Ligand exchange reactions with the tetradentate ligand PADA and the bidentate ligands Dipic and Dpym were performed. The products were characterised by comparison of their radioactive trace on the HPLC with the UV trace of the corresponding Re-complexes and identified as the complexes $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{PADA})(\text{CO})(\text{NO})]$, $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcCl}(\text{Dipic})(\text{CO})_2(\text{NO})]$ and $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcCl}(\text{Dpym})(\text{CO})_2(\text{NO})]^+$.

On the n.c.a. level, the metabolic stability of those three $^{99\text{m}}\text{Tc}$ carbonyl-nitrosyl model complexes was tested *in vitro* and *in vivo* and compared with the corresponding tricarbonyl complexes $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{PADA})(\text{CO})_3]$ and $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})(\text{X})(\text{CO})_3]$ ($\text{X} = \text{Dipic}, \text{Dpym}$). Investigations of the bidentately coordinated dicarbonyl-nitrosyl complexes in human serum revealed a significantly decreased plasma aggregation (35-60 % of total activity, after 4 hours at 37 °C) compared to the tricarbonyl complexes (>95 %). The complex $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{PADA})(\text{CO})(\text{NO})]$ with the tetradentately coordinated ligand displayed only weak aggregation with plasma proteins (~8 %), similar to the tricarbonyl complex (~4 %). Biodistribution studies of the nitrosyl-complexes with Dipic and Dpym performed in BALB/c mice revealed a generally reduced uptake of activity (1.5-7 folds in case of kidneys and liver) compared to the corresponding tricarbonyl complexes and a faster and favourable clearance from all tissues and organs via the urinary and hepatobiliary pathways. The carbonyl-nitrosyl and the tricarbonyl complexes with PADA displayed a similar route and rate of clearance from all organs and tissues, as expected.

The present work has shown that in principle quantitative nitrosylation of $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ in aqueous media is possible. Mixed carbonyl-mononitrosyl complexes of defined structure and composition of technetium(I) and rhenium(I) on the macroscopic and the n.c.a. level with ligands of different denticity were synthesised. Preliminary studies of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -nitrosyl complexes with bidentate chelating systems have shown improved pharmacokinetic properties compared to the corresponding tricarbonyl complexes. These promising results justify further experiments such as functionalisation of bidentate nitrosyl complexes with biomolecules and further *in vitro* and *in vivo* studies of corresponding bioconjugates.

Zusammenfassung

Organometallischen Komplexen wurde im letzten Jahrzehnt für die radiopharmazeutische Anwendung erhebliche Beachtung geschenkt. Die Motivation zu dieser Arbeit entstand aus Resultaten von Bioverteilungen von Tc-99m Tricarbonyl Modellkomplexen mit bidentaten und tridentaten Ligandsystemen. Es wurde beobachtet, dass generell bidentat koordinierte Komplexe der Zusammensetzung $[^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})(\text{L})(\text{CO})_3]$ signifikant im Blut und besonders in Leber und Nieren zurückgehalten wurden, was ein schlechtes Signal/Hintergrund-Verhältnis und eine erhöhte Strahlenbelastung in kritischen Organen bewirkt. Wir vermuteten, dass durch den Austausch eines CO in der Tricarbonyl Einheit durch NO^+ die Aggregation mit Plasmaproteinen unterdrückt wird. Durch den stärkeren *trans*-Effekt des Nitrosyls wird der Ligand in *trans*-Position resistenter gegen Substitution. Um dies zu beweisen war es von grösstem Interesse das Ligand-Austauschverhalten von carbonyl-nitrosyl Komplexen in wässrigem Medium zu untersuchen.

Der Nitrosyl Prekursor *fac*- $[\text{MX}_3(\text{CO})_2(\text{NO})]$ ($\text{M} = \text{Tc}, \text{X} = \text{Cl}; \text{M} = \text{Re}, \text{X} = \text{Br}$) wurde ausgehend vom Tricarbonyl Prekursor in wässrigen, sauren Lösungen unter Verwendung von NaNO_2 oder NOHSO_4 als Nitrosylquelle synthetisiert. Im Fall von Technetium wurden der monomere $[\text{TcCl}_3(\text{CO})_2(\text{NO})]^-$ und der dimere Komplex $[\text{TcCl}(\mu\text{-Cl})(\text{CO})_2\text{NO}]_2$ synthetisiert, bei Rhenium wurde aber nur der monomere Prekursor gebildet. Spektroskopische Analysen zeigten, dass unter sauren, wässrigen Bedingungen der bis-aqua Komplex $[\text{MX}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{CO})_2(\text{NO})]^+$ vorherrscht. Wie erwartet wurde das Halogenid *trans* zu NO^+ aufgrund des stärkeren *trans*-Effekts von NO^+ weniger solvatisiert.

Die gute Löslichkeit des Nitrosyl Prekursors in wässrigen (und organischen) Lösungsmittel ermöglichte die Synthese von Komplexen unter milden Bedingungen. Komplexe mit einem Metall:Ligand-Verhältnis 1:1 konnten in guten Ausbeuten synthetisiert werden. Ligandsubstitution mit polydentaten Ligandsystemen wurde in wässriger Lösung mit einem Äquivalent des entsprechenden Chelators durchgeführt. Es wurden Liganden mit Potential zur Bifunktionalisierung eingesetzt, z.B. Picolylamindiessigsäure (PADA, tetradentat), Nitrilotriessigsäure (NTA, tetradentat), Iminodiessigsäure (IDA, tridentat), 2,4-Dipicolinsäure (Dipic, bidentat) and Di-(2-pyridyl)-methan (Dpym, bidentat). Bei den beiden Liganden PADA und NTA zeigte sich der Verlust einer Carbonylgruppe und tetradentate Koordination als Monocarbonyl-Nitrosyl Komplexe $[\text{Re}(\text{PADA})(\text{CO})(\text{NO})]$ und $[\text{Re}(\text{NTA})(\text{CO})(\text{NO})]^-$. Die Reaktion mit IDA ergab den tridentaten Komplex $[\text{Re}(\text{IDA})(\text{CO})_2(\text{NO})]$. Die beiden Liganden Dipic und Dpym reagierten mit $[\text{ReBr}_3(\text{CO})_2(\text{NO})]^+$ zu den bidentat koordinierten Komplexen

$[\text{ReBr}(\text{Dipic})(\text{CO})_2(\text{NO})]$ und $[\text{ReBr}(\text{Dpym})(\text{CO})_2(\text{NO})]^+$. In allen Reaktionen wurde nur ein Isomere gebildet, wobei die Nitrosylgruppe *trans* zu einer Carboxylsäure oder einem Halogenid koordiniert war. Die Kristallstrukturen der PADA- und IDA-Komplexe belegten die Bildung beider enantiomeren Spezies.

Neue Reaktionswege zur Synthese des gemischten Tc-99m Carbonyl-Nitrosyl Prekursors in guten Ausbeuten ausgehend vom frisch hergestellten Lösungen des Tricarbonyl Prekursors $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ wurden unter trägerfreien Bedingungen (n.c.a.) unter Verwendung eines Überschusses an NOHSO_4 oder NOBF_4 entwickelt. $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcCl}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{CO})_2\text{NO}]^+$ wurde dabei gebildet, was durch chromatographische Analysen belegt wurde. Ligandaustausch Reaktionen wurden mit dem tetradentaten Ligand PADA und den bidentaten Liganden Dipic und Dpym in gepufferter Salzlösung durchgeführt. Die Produkte $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{PADA})(\text{CO})(\text{NO})]$, $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcCl}(\text{Dipic})(\text{CO})_2(\text{NO})]$ und $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcCl}(\text{Dpym})(\text{CO})_2(\text{NO})]^+$ wurden durch Vergleich der radioaktiven HPLC-Spur mit der UV-Spur der entsprechenden Rhenium Komplexe charakterisiert.

Die metabolische Stabilität dieser drei $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Carbonyl-Nitrosyl Modellkomplexe wurde *in vitro* und *in vivo* getestet und mit den entsprechenden Tricarbonyl Komplexen $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{PADA})(\text{CO})_3]$ und $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})(\text{X})(\text{CO})_3]$ (X = Dipic, Dpym) verglichen. Die Untersuchung der bidentaten Dicarbonyl-Nitrosyl Komplexe in menschlichem Serum wies im Vergleich mit den Tricarbonyl Komplexen (>95 %) nach 4 Std. eine signifikant verringerte Aggregation (~35 % and ~60 %) mit Plasmaproteinen auf. Der tetradentat koordinierte Komplex $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{PADA})(\text{CO})(\text{NO})]$ zeigte nur geringe Aggregation mit Plasmaproteinen (~8 %), analog zum Tricarbonyl Komplex (~4 %). Bioverteilungsstudien der Nitrosyl-Komplexe mit Dipic und Dpym in BALB/c Mäusen zeigte im Vergleich mit den Tricarbonyl Komplexen generell eine geringere Aufnahme von Aktivität (1.5-7 fach für Nieren und Lunge) und eine raschere Ausscheidung aus allen Geweben und Organen via Harnweg und Verdauungstrakt. Die Carbonyl-Nitrosyl und Tricarbonyl Komplexe mit PADA wiesen wie erwartet eine ähnliche Art und Geschwindigkeit der Ausscheidung aus allen Organen auf.

Diese Arbeit bewies, dass im Prinzip die quantitative Nitrosylierung von $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ in wässrigem Medium möglich ist. Technetium(I) und Rhenium(I) Carbonyl-Nitrosyl Komplexe mit definierten Strukturen und Zusammensetzungen wurden mit Liganden unterschiedlicher Zähigkeit makroskopischen und unter n.c.a. Bedingungen hergestellt. Vorläufige Studien von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nitrosyl Komplexen mit bidentaten Liganden zeigten pharmakokinetische Verbesserungen gegenüber den Tricarbonyl Komplexen. Diese verheissungsvollen Resultate rechtfertigen weitere Experimente, wie z.B. die Funktionalisierung von bidentaten Nitrosyl Komplexen mit Biomolekülen und weitere *in vitro* und *in vivo* Studien solcher Biokonjugate.