

Funktionalisierte Organoimidorhenium(v)-Komplexe als potentielle Radiopharmaka – die Synthese von Glycinderivaten und die strukturelle Charakterisierung eines Rheniumanalogons von Chlorambucil**

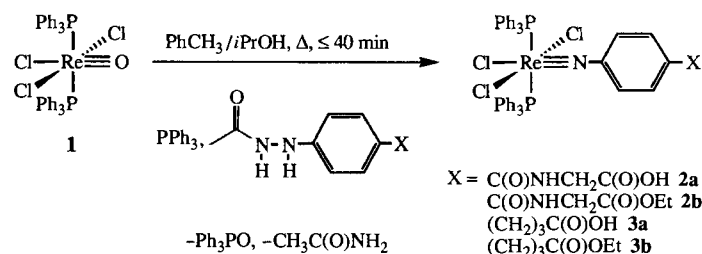
Jeffrey B. Arterburn, Ian M. Fogarty, Keith A. Hall, Kevin C. Ott und Jeffrey C. Bryan

Metallhaltige Arzneimittel spielen eine wichtige Rolle in der modernen Medizin, und neue Kombinationen aus Metallionen und biologisch aktiven organischen Molekülen bieten viele Möglichkeiten bei der Entwicklung von Arzneimitteln verschiedenster Art^[1]. In manchen Fällen ist dabei die Koordinationschemie des Metalls entscheidend, wie bei Cisplatin und verwandten Derivaten^[2], während andere Anwendungen auf der Existenz radioaktiver Isotope des Metalls beruhen (z.B. Radio-Imaging und Radiotherapie). Ein Beispiel für letzteres ist die diagnostische Bildgebung mit ^{99m}Tc-Komplexen – heutzutage eine Routineuntersuchung. Die aktuelle Forschung befaßt sich schwerpunktmäßig mit selektiv an Organe oder Zellen bindenden Radiopharmaka^[3]. Komplexe mit Radioisotopen des Rheniums (¹⁸⁶Re und ¹⁸⁸Re) sind ebenfalls zur Abbildung und Radiotherapie bestimmter Tumoren geeignet^[4].

Die Art der Verknüpfung in einem Komplex aus Metallion und Biomolekül bestimmt die Einfachheit der Synthese sowie die Stabilität und die biologische Aktivität des Komplexes. Mehrzählige Chelatliganden sind wegen ihrer vorteilhaften Komplexierungskinetiken und Komplexstabilitäten die am meisten untersuchte Ligandenklasse bei der Suche nach metallhaltigen Arzneimitteln^[5]. Jedoch können sich Chelatliganden auch ungünstig auf die Löslichkeit oder den lipophilen Charakter der Komplexe, die Spezifität für das Zielgewebe und die Bindung an den Rezeptor auswirken. Um diese Probleme zu vermeiden, untersuchten wir die Einführung einer Mehrfachbindung zwischen Metall und Biomolekül in Form einer Organoimidverknüpfung (M≡N–Biomolekül). Diese stabile, kovalente Bindung zwischen Metall und biologisch aktivem organischem Molekül ist synthetisch leicht zu erzeugen und eine Alternative zu Chelatverknüpfungen^[6,7]. Nützlich für das Design von Radiopharmaka sind Organoimid-Hilfsliganden mit Carbonsäurefunktionen, die damit über eine gute Anbindungsstelle für Biomoleküle verfügen. Durch Variation zusätzlicher labiler Liganden in der Koordinationssphäre wäre eine Feinabstimmung gewünschter Eigenschaften möglich, was bei Chelatliganden nicht der Fall ist. Wir berichten hier über eine neue Klasse potentiell wirksamer Metallopharmaka am Beispiel eines Organoimido-¹⁸⁸Re-Analogons des Cytostaticums Chlorambucil^[8] und über dessen Charakterisierung durch Röntgenstrukturanalyse. Außerdem wurden funktionalisierte Imidorhenium-Komplexe synthetisiert, die die Aminosäure Glycin enthalten, um die Stabilität der Imidverknüpfung in Gegenwart von Carbonsäure-, Ester- und Amid-Einheiten zu demonstrieren.

Der Oxorhenium(v)-Komplex **1**^[9] reagiert sehr schnell mit einfachen funktionalisierten *N*-Acetylarlylhydrazinen^[10] und

Triphenylphosphan in einem Toluol/2-Propanol-Gemisch (1/1) unter Rückfluß. Es entstehen die grünen, luftstabilen Organoimidokomplexe **2** und **3** in hohen Ausbeuten (≥ 85%) (Schema 1). Die Vermeidung von Luft- und Wasserspuren in den



Schema 1. Synthese funktionalisierter Arylimidorhenium(v)-Komplexe ausgehend von **1**.

Reagentien ist nicht notwendig. Die ³¹P{¹H}-NMR-Spektren der Komplexe sind besonders signifikant: Sie zeigen ein einzelnes, charakteristisches Resonanzsignal bei δ = − 20 bis − 22 für äquivalente, *trans*-ständige Phosphanliganden. Die FT-IR-Spektren der Glycinderivate **2** und der Chlorambucil-Analoga **3** weisen Absorptionsbanden auf, die den Carbonylgruppen der Säure-, Ester- und Amidfunktionen zugeordnet wurden, sowie sehr starke Absorptionen der koordinierten Phosphanliganden. Die Komplexe **3** wurden auch hochdruckflüssigkeitschromatographisch charakterisiert^[11]. Um die Eignung dieser Strategie zur Synthese von Radiopharmaka zu testen, synthetisierten wir den mit dem Isotop ¹⁸⁸Re markierten Komplex **3b** im radiopharmazeutischen Maßstab: Der Oxokomplex [¹⁸⁸Re(O)Cl₃-(PPh₃)₂]**1***^[12] wurde in Dichlormethan gelöst und reagierte mit dem entsprechenden Acetylhydrazin im Überschuß und PPh₃ zu **3b***. Die Reaktion wurde hochdruckflüssigkeitschromatographisch mit radiometrischer Detektion verfolgt und verlief bei Raumtemperatur glatt. **3b*** entstand dabei in quantitativer radiochemischer Ausbeute.

Der Komplex **3b** wurde durch langsames Eindiffundieren von Ethanol in seine Dichlormethanolösung umkristallisiert, und es bildeten sich Kristalle, die zur Röntgenstrukturanalyse geeignet waren^[13]. In oktaedrischer Anordnung enthält der Komplex in *mer*-Stellung die Chlorliganden und in *trans*-Stellung die Triphenylphosphanliganden sowie als sechsten Liganden den Imidliganden (Abb. 1). Diese Ligandenstellung entspricht den

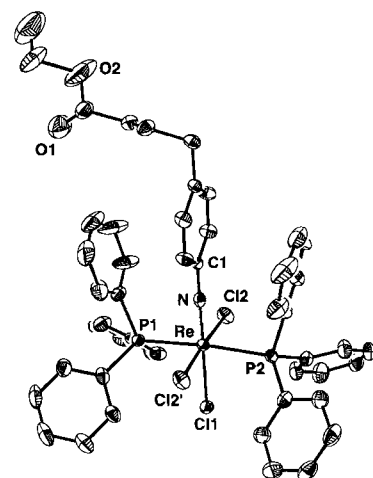


Abb. 1. ORTEP-Darstellung der Struktur von **3b** im Kristall (Ellipsoide für 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit). Die H-Atome und ein Satz der paarweise fehlgeordneten Atome wurden zur besseren Übersicht weggelassen. Ausgewählte Bindungslängen [Å] und -winkel [°]: Re–N 1.713(4), Re–Cl1 2.447(1), Re–Cl2 2.412(1), Re–P1 2.485(1), Re–P2 2.488(1); Re–N–C1 179.0(3), R1–Re–P2 174.5(1), Cl2–Re–Cl2' 176.9(1), Cl1–Re–N 178.9(1), Cl1–Re–P1 87.0(1), Cl1–Re–P2 87.5(1), Cl1–Re–Cl2 89.0(1)

[*] Prof. Dr. J. B. Arterburn, I. M. Fogarty
Department of Chemistry and Biochemistry, New Mexico State University
Box 30001/3c, Las Cruces, NM 88003 (USA)

Dr. K. A. Hall, Dr. K. C. Ott
CST Division, Los Alamos International Laboratory (USA)

Dr. J. C. Bryan
CS Group, Oak Ridge National Laboratory (USA)

[**] J.B.A. dankt für Unterstützung durch den Petroleum Research Fund; K. A. H. und K. C. O. danken dem Department of Energy OHER and Dr. Russ Knapp von den ORNL für die Bereitstellung eines ¹⁸⁸W/¹⁸⁸Re-Generators.

spektroskopischen Daten von **3b** in Lösung und ähnelt der von bereits untersuchten Phenylimidokomplexen^[14]. Der Re-N-Abstand von 1.713(4) Å und der Re-N-C1-Winkel von 179.0(3)° sind typisch für Monoimidorhenium(v)-Komplexe (1.69–1.75 Å, 156–180°)^[17, 16]. Die Rh-Cl- und Re-P-Abstände ähneln denen im verwandten Komplex [Re(NPh)Cl₃(PPh₃)₂]^[15].

Obwohl Organoimidliganden in der Chemie höher oxidierter Übergangsmetalle weit verbreitet sind, gibt es überraschend wenige Beispiele, in denen ihr Alkyl- oder Arylsubstituent funktionalisiert ist^[7]. Unseres Wissens sind **2a** und **3a** die ersten Komplexe, in denen Organoimidliganden und freie Carbonsäure-Einheiten im selben Molekül vertreten sind. Die effiziente Re-N- π -Bindung^[16] in diesen Komplexen führt zur schwachen Basizität/Nucleophilie des Stickstoffatoms und damit zu geringer Hydrolyseempfindlichkeit der Komplexe^[11]. Die Löslichkeit, Ladung und Größe dieser und verwandter Komplexe kann modifiziert werden, indem Liganden ausgetauscht werden, ohne dabei die Imidverknüpfung zu beeinflussen^[7]. Diese Flexibilität ist wichtig beim Design von Radiopharmaka, bei denen die Verteilung im Organismus und eine hohe Rezeptorspezifität notwendige Eigenschaften sind. Mehrfach gebundene Organoimidliganden bieten diese Flexibilität und haben somit einen wesentlichen Vorteil gegenüber Chelatliganden^[17].

Die Verwendung eines kovalent gebundenen Biokonjugats aus Organoimid und Metallion ist ein neuer und potentiell ausbaufähiger Ansatz in der Radiopharmakaentwicklung. Die Reaktionen zur Bildung der Imidverknüpfungen verlaufen unter milden Bedingungen und sind mit ungeschützten Carbonsäure-, Ester- und Amid-Einheiten kompatibel. Es entstehen stabile Imidokomplexe, und es gelingen auf diese Art auch Synthesen unter Verwendung des radioaktiven Isotops ¹⁸⁸Re in hohen Ausbeuten. Die Übertragung dieser Chemie auf andere Organoimidorhenium-Komplexe mit biologisch aktiven organischen Substraten wird zur Zeit vorgenommen. Des weiteren werden die biologische Stabilität und der Einsatz von **3a** als difunktionellem, elektrophilem Chlorambucil-Analogon mit DNA-verbrückenden Eigenschaften^[8] in der Krebstherapie untersucht.

Experimentelles

Die Komplexe **2** und **3** wurden aus **1** (716 mg, 0.86 mmol), PPh₃ (451 mg, 1.72 mmol) und dem entsprechenden Acetylhydrazin [**18**] (0.86 mmol) durch 40 min Kochen unter Rückfluß in Toluol/2-Propanol (jeweils 60 mL) erhalten. Die Lösungen wurden im Vakuum auf 5 mL eingengt und die Produkte durch Zugabe von Ether/Hexan (1/1) (insgesamt 60 mL) ausgefällt. Die grünen Feststoffe wurden abfiltriert, mit Ethanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Komplexe **2a** und **3a** wurden durch langsames Einengen ihrer Benzollösungen umkristallisiert und die Komplexe **2b** und **3b** durch langsames Eindiffundieren von Ethanol in ihre Dichlormethanolösungen. Die ³¹P{¹H}-NMR-Spektren wurden bei 161.9 MHz und 22 °C in CDCl₃ mit H₃PO₄ als internem Standard (δ = 0) gemessen.

2a: Ausbeute: 738 mg (85%); ³¹P{¹H}-NMR: δ = –21.7 (s); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3396 (OH), 1732 (C=O), 1668 (C=O), 1092 cm^{–1} (PC); Elementaranalyse ber. für C₄₅H₃₈Cl₃N₂O₃P₂Re: C 53.57, H 3.79, N 2.78; gef.: C 53.63, H 3.84, N 2.85.

2b: Ausbeute: 776 mg (87%); ³¹P{¹H}-NMR: δ = –22.0 (s); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1748 (C=O), 1664 (C=O), 1092 cm^{–1} (PC); Elementaranalyse ber. für C₄₇H₄₂Cl₃N₂O₃P₂Re: C 54.42, H 4.08, N 2.70; gef.: C 54.05, H 4.04, N 2.46.

3a: Ausbeute: 735 mg (86%); ³¹P{¹H}-NMR: δ = –19.6 (s); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 (OH), 1704 (C=O), 1092 cm^{–1} (PC); HPLC (MeCN:H₂O 9:1; Waters-C8, 60 Å, 4 μ m, Säule: 3.9 \times 150 mm): 1.77 min; Elementaranalyse ber. für C₄₆H₄₁Cl₃NO₃P₂Re: C 55.56, H 4.16, N 1.41; gef.: C 55.52, H 4.39, N 1.04.

3b: Ausbeute: 800 mg (91%); ³¹P{¹H}-NMR: δ = –19.6 (s); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1728 (C=O), 1092 cm^{–1} (PC); HPLC (MeCN:H₂O 9:1; Waters-C8, 60 Å, 4 μ m, Säule: 3.9 \times 150 mm): 2.45 min; Elementaranalyse ber. für C₄₈H₄₅Cl₃NO₃P₂Re: C 56.39, H 4.44, N 1.37; gef.: C 56.38, H 4.51, N 1.32.

Eingegangen am 29. April,
ergänzte Fassung am 12. August 1996 [Z 9080]

Stichworte: Komplexe mit Stickstoffliganden · Radiopharmaka · Rheniumverbindungen

- [1] P. J. Sadler, *Adv. Inorg. Chem.* **1991**, 36, 1; P. Kopfmaier, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1994**, 47, 1.
- [2] P. Kopfmaier, T. Klapotke, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **1992**, 29, 361; S. U. Dunham, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10702.
- [3] S. Jurisson, D. Berning, W. Jia, D. Ma, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1137; *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*, Vol. 4 (Hrsg.: M. Nicolini, G. Bandoli, U. Mazzi), SGE Ditoriali, Padova, Italien, **1995**; K. Schwochau, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 2349; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2258.
- [4] K. Hashimoto, K. Yoshihara in *Top. Curr. Chem.* **1996**, 275. ¹⁸⁸Re ist ein β^- - (2.12 MeV) und γ -Strahler (155 keV); ¹⁸⁶Re ist ein β^- - (1.07 MeV) und γ -Strahler (137 keV); C. M. Lederer, J. M. Hollander, I. Perlman, *Table of Isotopes*, Wiley, New York, **1967**, S. 110.
- [5] J. P. O'Neil, S. R. Wilson, J. A. Katzenellenbogen, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 319.
- [6] Für einen kürzlich erschienenen Übersichtsartikel über ^{99m}Tc-Biokonjugate siehe: W. C. Eckelman, *Eur. J. Nucl. Med.* **1995**, 22, 249, zit. Lit.
- [7] Für einen kürzlich erschienenen Übersichtsartikel über die Imidometallchemie siehe: D. E. Wigley, *Prog. Inorg. Chem.* **1994**, 42, 239; für kürzlich beschriebene funktionalisierte Imidliganden siehe: M. T. Ahmet, B. Coutinho, J. R. Dilworth, J. R. Miller, S. J. Parrott, Y. Zheng, M. Harman, M. B. Hursthouse, A. Malik, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 3041; S. Ritter, U. Abram, *Inorg. Chim. Acta* **1995**, 231, 245; P. L. Hill, G. P. A. Yap, A. L. Rheingold, E. A. Maatta, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 737.
- [8] Das aromatische, stickstoffhaltige Chlorambucil (ClCH₂CH₂)₂NC₆H₄CH₂CH₂CO₂H ist als klinisches Chemotherapeutikum wichtig, das Duplex-DNA verbrückend verknüpft. Siehe z. B.: P. M. Cullis, L. Merson-Davies, R. Weaver, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8033. Der organische Teil von [(PPh₃)₂Cl₃ReNC₆H₄CH₂CH₂CO₂H] **3a** ist ein Struktur analogon von Chlorambucil und könnte ebenfalls die Fähigkeit zum Verknüpfen von Duplex-DNA aufweisen, wenn am Re^V Ligandenaustausch stattfindet.
- [9] N. P. Johnson, C. J. L. Lock, G. Wilkinson, *Inorg. Synth.* **1967**, 9, 145.
- [10] Phenylimidokomplexe wurden aus 1-Acetyl-2-phenylhydrazin hergestellt: J. Chatt, J. R. Dilworth, G. L. Leigh, *J. Chem. Soc. A* **1970**, 2239; T. Nicholson, J. Cook, A. Davison, A. G. Jones, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, 218, 97; F. D. Rochon, R. Melanson, P. C. Kong, *Inorg. Chem.* **1995**, 34, 2273.
- [11] Die Imidokomplexe **3** wurden mit Umkehrphasen-HPLC (C8 auf Silicagel, Gradientenelution, MeCN:H₂O 80:20 bis 95:5) chromatographiert, ohne daß Zersetzung oder Hydrolyse eintrat.
- [12] E. Liscic, S. Mirzadeh, F. Knapp, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1993**, 33, 65.
- [13] ReC₄₈H₄₅Cl₃NO₃P₂ **3b**: $M = 1022.3$, monoklin, $P2_1/m$, $Z = 2$, $a = 12.550(2)$, $b = 13.6426(8)$, $c = 12.586(2)$ Å, $\beta = 91.380(8)^\circ$, $V = 2154.2(5)$ Å³, $\rho_{\text{scr.}} = 1.576$ g cm^{–3}, $T = -100^\circ\text{C}$; Strukturlösung mit Direkten Methoden, Verfeinerung mit Fourier-Techniken. Das Re-, P-, Cl1-, N- und einige der C-Atome liegen auf einer kristallographischen Spiegelebene. Die Methyleng-C-Atome der Ethylbutanoat-Einheit befinden sich sämtlich in der Nähe dieser Spiegelebene, sind fehlgeordnet und wurden daher für halbbesetzte Lagen verfeinert. Alle Nicht-H-Atome wurden anisotrop verfeinert. Die H-Atome wurden einbezogen, aber nicht verfeinert. Die abschließende Verfeinerung bezüglich $|F|$, mit 296 Variablen und 3547 unabhängigen Reflexen ($F > 4\sigma(F)$), führte zu $R = 0.0275$, $R_w = 0.0370$ und $GOF = 1.04$. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Zeitschrift beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-179-125“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse angefordert werden: The Director, CCDC, 12 Union Road, GB-Cambridge CB2 1EZ (Telefax: Int. +1223/336-033; E-mail: teched@chemcrs.cam.ac.uk).
- [14] G. V. Goeden, B. L. Haymore, *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 157.
- [15] E. Forsellini, U. Casellato, R. Graziani, M. C. Carletti, L. Magon, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1984**, 40, 1795; U. Wittern, J. Strahle, U. Abram, *Z. Naturforsch. B* **1995**, 50, 997.
- [16] W. A. Nugent, J. M. Mayer, *Metal-Ligand Multiple Bonds*, Wiley, New York, **1988**.
- [17] J. P. O'Neil, K. E. Carlson, C. J. Anderson, M. J. Welch, J. A. Katzenellenbogen, *Bioconjugate Chem.* **1994**, 5, 182.
- [18] Die Arylhydrazine wurden durch Reduktion der Diazoniumsalze hergestellt: G. H. Coleman in *Organic Syntheses Collective*, Vol. 1 (Hrsg.: H. Gilman, A. H. Blatt), 2. Aufl., Wiley, London, **1948**, S. 442.