

Synteza i charakterystyka pochodnej kwasu hydrazynonikotynowego jako nowego chelatora dwufunkcyjnego w radiofarmacji

Paweł Kręcisz¹, Jakub Studziński¹, Katarzyna Stefańska¹, Paweł Szymański^{1,2}

¹Zakład Chemii Farmaceutycznej, Analizy Leków i Radiofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, 90-151 Łódź, Polska

²Zakład Radiobiologii i Ochrony Radiologicznej, Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii, 01-163 Warszawa, Polska

*Autor korespondencyjny: pawel.szymanski@umed.lodz.pl

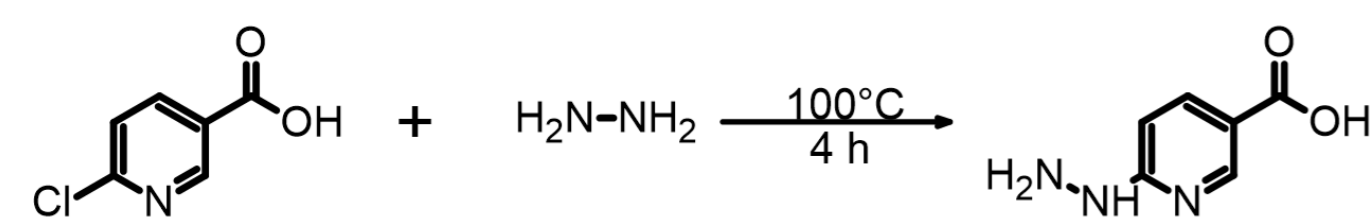


UNIWERSYTET
MEDYCZNY
W ŁODZI

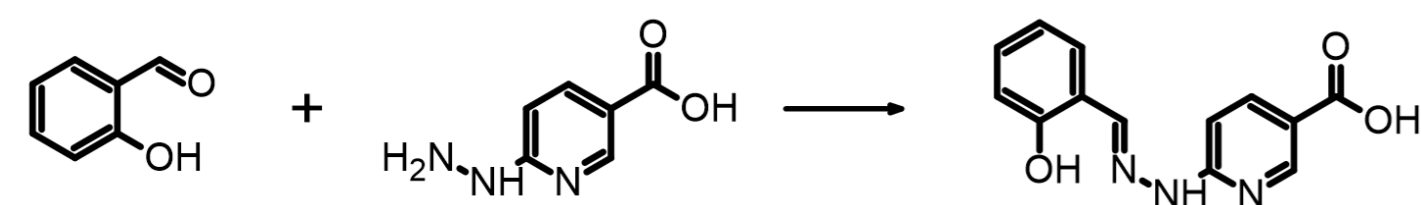
Wstęp i cel pracy

Kwas hydrazynonikotynowy (HYNIC, ang. hydrazinonicotinic acid) jest pochodną kwasu nikotynowego, podstawioną w pozycji 6. grupą hydrazynową. Obecność donorowych atomów azotu, w pierścieniu pirydyny oraz w podstawniku hydrazynowym, umożliwia cząsteczce kompleksowanie jonów metali. Grupa karboksylowa pozwala na koniugację HYNIC-a z szeregiem biocząsteczek za pośrednictwem wiązań estrowych i amidowych. Dzięki opisanym właściwościom, kwas hydrazynonikotynowy jest jednym z najczęściej stosowanych chelatorów dwufunkcyjnych w radiofarmaceutykach, zawierających ^{99m}Tc, używanych do badań scyntygraficznych [1]. Synteza wspomaganą mikrofalami jest niezwykle przydatnym narzędziem współczesnej chemii organicznej. W odróżnieniu od metod klasycznych, ogrzewanie w niej następuje w wyniku bezpośredniego oddziaływania mikrofal na polarne składniki mieszaniny reakcyjnej, co pozwala na znaczne zwiększenie szybkości i wydajności przemian chemicznych [2].

Celem niniejszej pracy było opracowanie i optymalizacja metody syntezy mikrofalowej nowej, pochodnej HYNIC oraz aldehydu salicylowego, kwasu 6-{{(2-(2-hydroksyfenilo)metylideno)hydrazyno)pirydyno-3-karboksylowego (SalHYNIC).



Rycina 1. Schemat syntezy kwasu hydrazynonikotynowego metodą klasyczną



Rycina 2. Schemat syntezy kwasu 6-{{(2-(2-hydroksyfenilo)metylideno)hydrazyno)pirydyno-3-karboksylowego z aldehydu salicylowego i kwasu hydrazynonikotynowego metodą mikrofalową

Tabela 1. Ilości reagentów, warunki temperatury i czasu oraz wartości ciśnienia osiągnięte w poszczególnych próbach

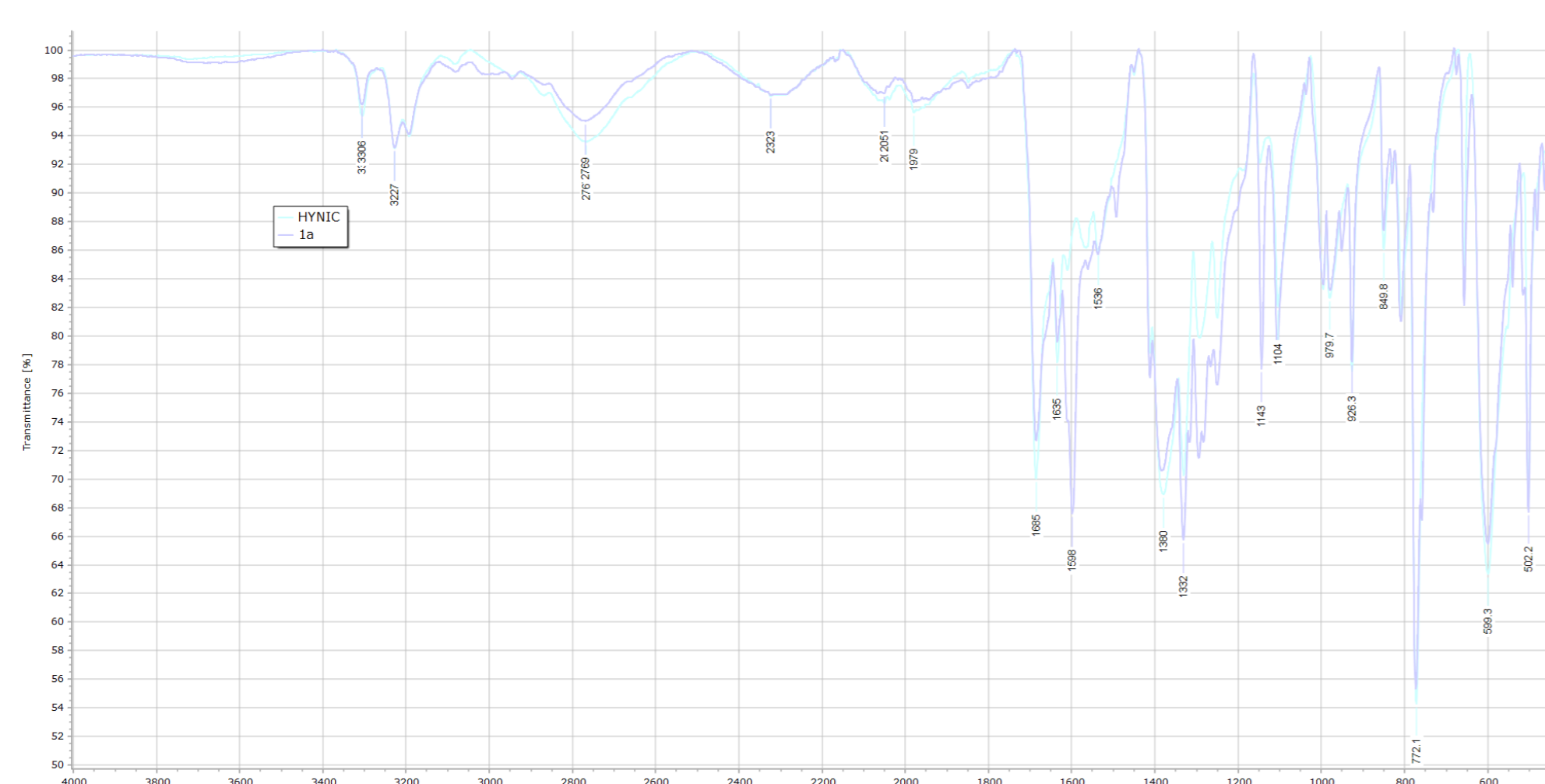
Identyfikator	HYNIC [mg] ([mmol])	Aldehyd salicylowy [μl] ([mmol])	TEA [μl] ([mmol])	Kwas siarkowy 98% [μl] ([mmol])	THF [ml]	MeOH [ml]	EtOH [ml]	Temperatura [°C]	Czas [min]	Ciśnienie [bar]
1a	100 (0,65)	90 (0,65)	50 (0,7)	-	2	-	-	100	5	1
1b	100 (0,65)	90 (0,65)	50 (0,7)	-	2	-	-	100	10	1
1c	100 (0,65)	90 (0,65)	50 (0,7)	-	2	-	-	170	5	10
2a	100 (0,65)	180 (1,3)	50 (0,7)	-	2	-	-	100	5	1
2b	100 (0,65)	180 (1,3)	50 (0,7)	-	2	-	-	100	10	1
2c	100 (0,65)	180 (1,3)	50 (0,7)	-	2	-	-	170	5	10
3a	100 (0,65)	90 (0,65)	100 (1,4)	-	2	-	-	100	5	1
3b	100 (0,65)	90 (0,65)	100 (1,4)	-	2	-	-	100	10	1
3c	100 (0,65)	90 (0,65)	100 (1,4)	-	2	-	-	170	5	10
4a	100 (0,65)	2000 (14,3)	-	-	-	-	-	100	5	0
4b	100 (0,65)	2000 (14,3)	-	-	-	-	-	100	10	0
4c	100 (0,65)	2000 (14,3)	-	-	-	-	-	170	5	0
5a	100 (0,65)	90 (0,65)	-	-	-	2	-	100	5	3
5b	100 (0,65)	90 (0,65)	-	-	-	2	-	100	10	3
5c	100 (0,65)	90 (0,65)	-	-	-	2	-	170	5	23
6a	100 (0,65)	90 (0,65)	-	50 (93)	-	2	-	100	5	3
6b	100 (0,65)	90 (0,65)	-	50 (93)	-	2	-	100	10	3
6c	100 (0,65)	90 (0,65)	-	50 (93)	-	2	-	170	5	-
7a	100 (0,65)	90 (0,65)	-	-	-	-	2	100	5	16
7b	100 (0,65)	90 (0,65)	-	-	-	-	2	100	10	16
7c	100 (0,65)	90 (0,65)	-	-	-	-	2	170	5	14
8a	100 (0,65)	90 (0,65)	-	50 (93)	-	-	2	100	5	1
8b	100 (0,65)	90 (0,65)	-	50 (93)	-	-	2	100	10	1
8c	100 (0,65)	90 (0,65)	-	50 (93)	-	-	2	170	5	-

Metody i wyniki

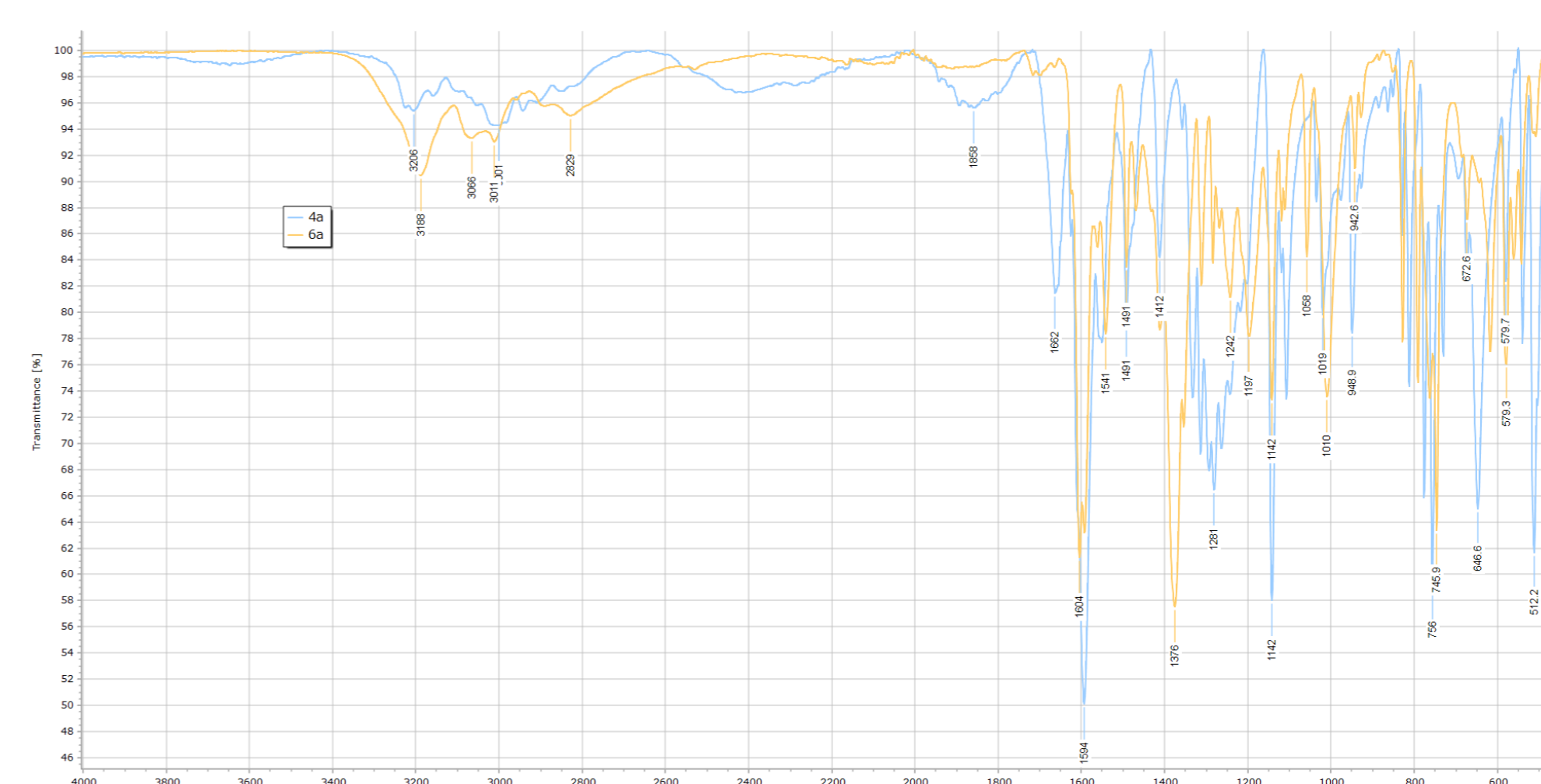
Badaną pochodną otrzymano w reakcji kondensacji kwasu hydrazynonikotynowego i aldehydu salicylowego w warunkach syntezy mikrofalowej (Rycina 2). W ośmiu seriach syntez przebadano różne temperatury i czasy reakcji, stosunki molowe reagentów, środowiska chemiczne, a także zastosowane media (Tabela 1). Kwas hydrazynonikotynowy, wykorzystany do badań, otrzymano metodą klasyczną, w reakcji kwasu 6-chloropirydyno-3-karboksylowego z nadmiarem 80% wodnego roztworu hydrazyny (Rycina 1), zgodnie z procedurą opisaną w literaturze. Wszystkie syntez mikrofalowe zostały przeprowadzone do końca, za wyjątkiem prób 6c i 8c, które odrzucono, ponieważ gwałtowny wzrost ciśnienia w fiolkach wymusił zakończenie pracy syntetyzera przed osiągnięciem zadanej temperatury reakcji. Otrzymane produkty reakcji scharakteryzowano przy użyciu spektroskopii IR-ATR.

Analiza spektralna wykazała, że największy wpływ na przebieg syntezy miało zastosowane środowisko reakcji, a widma produktów otrzymanych w jednym środowisku, z drobnymi wyjątkami, wykazywały jedynie różnice ilościowe. W widmach produktów prób, prowadzonych w środowisku zasadowym, 1a-c, 2a-b i 3a-c, widoczne były liczne sygnały pochodzące od kwasu hydrazynonikotynowego (Rycina 3), wskazując na niską wydajność syntezy. Przebieg widm produktów prób 2c oraz serii 4-7 (Rycina 5), prowadzonych w środowisku obojętnym wskazywał na wysoką wydajność reakcji. W widmach produktów otrzymanych w środowisku kwaśnym (serie 6 i 8) widoczne były pasma absorpcji charakterystyczne dla związków nitrowych, wskazując na rozkład kwasu hydrazynonikotynowego w założonych warunkach (Rycina 4).

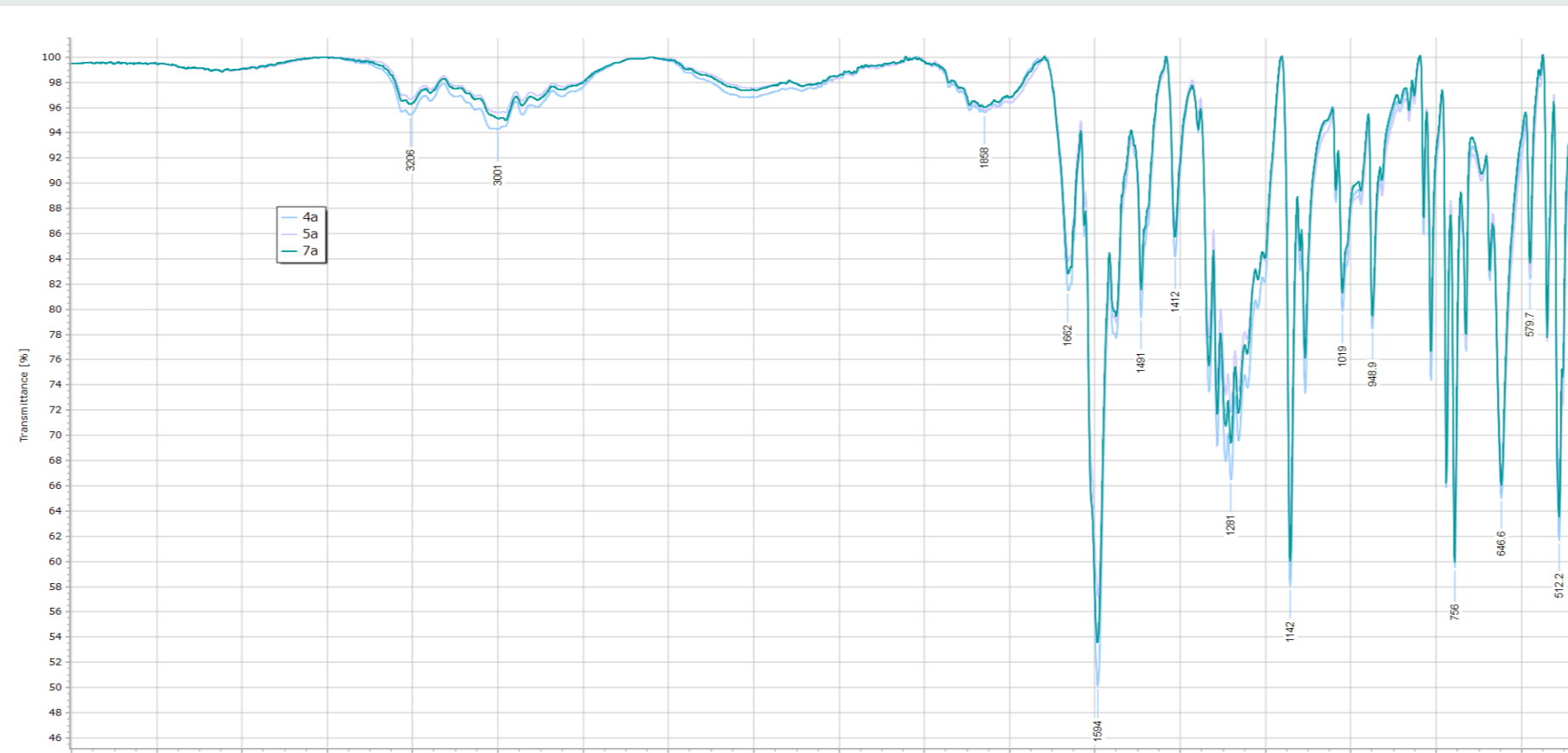
Ze względu na wysoki stopień podobieństwa widm produktów uzyskanych w środowisku obojętnym, wybranie najbardziej korzystnej metody syntezy badanej pochodnej było niemożliwe wyłącznie w oparciu o analizę spektralną (Rycina 5). Celem ostatecznego porównania badanych układów, przeprowadzono dwie dodatkowe syntez, w warunkach analogicznych do prób 5c i 7c, których wydajność zbadano grawimetrycznie. Układu bezrozpuszczalnikowego, po uwzględnieniu kwestii ekonomicznych, nie wzięto pod uwagę w tym badaniu. Końcowe wydajności reakcji wynosiły 89,92% dla układu 5c zawierającego metanol i 88,41% dla układu 7c wykorzystującego etanol. Wyniki te potwierdziły, sformułowany podczas analizy spektralnej wniosek, że oba badane układy różnią się od siebie nieznacznie. Jednocześnie wyniki te wykazały, że metanol jest medium zapewniającym najwyższą wydajność badanej reakcji, co w połączeniu z jego niższym kosztem, czyni metodę 5c najbardziej korzystną.



Rycina 3. Porównanie widm IR produktu 1a, otrzymanego w środowisku zasadowym i substratu, kwasu hydrazynonikotynowego



Rycina 4. Porównanie widm IR produktu 6a, otrzymanego w środowisku kwaśnym i produktu 4a, otrzymanego w środowisku obojętnym



Rycina 5. Porównanie widm produktów 4a, 5a i 7a, otrzymanych w środowisku obojętnym

Literatura:

- Rezazadeh, F.; Sadeghzadeh, N. Tumor Targeting with ^{99m}Tc Radiolabeled Peptides: Clinical Application and Recent Development. *Chem Biol Drug Des* **2019**, *93*, 205–221, doi:10.1111/cbdd.13413.
- Oliver Kappe, C. Microwave Dielectric Heating in Synthetic Organic Chemistry. *Chem Soc Rev* **2008**, *37*, 1127, doi:10.1039/b803001b.