

УДК 546.68:547.468:539.163.3

**ОСОБЕННОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМПЛЕКСНЫХ СОЕДИНЕНИЙ,  
СОДЕРЖАЩИХ РАДИОНУКЛИД  $^{111}\text{In}$ , МЕТОДОМ ВОЗМУЩЕННЫХ  
УГЛОВЫХ КОРРЕЛЯЦИЙ**

В.Н. Кулаков\*, А.А. Сорокин, З.З. Аксельрод, А.Н. Широков\*, Л.Г. Шпинькова

*(научно-исследовательский институт ядерной физики им. Д.В.Скобельцына)***В работе продемонстрирована возможность использования метода возмущенных угловых корреляций гамма-квантов для оценки стабильности молекулярных комплексов  $^{111}\text{In}$  с органическими лигандами в водных растворах и их устойчивости к послеэффектам электронного захвата при распаде  $^{111}\text{In} \rightarrow ^{111}\text{Cd}$ .**

Большинство современных диагностических радиофармпрепаратов (РФП) являются водными растворами комплексных соединений радионуклидов без носителя ( $^{111}\text{In}$ ,  $^{99}\text{Tc}$  и др.) с органическими лигандами [1,2]. Экспериментальное исследование структуры и стабильности таких РФП представляет определенные трудности вследствие чрезвычайно малой концентрации радионуклидов. В этом случае может оказаться эффективным применение ядерно-физических методов исследования, в частности метода дифференциальных (по времени) возмущенных угловых корреляций  $\gamma$ -квантов (ВУК), который может быть использован при концентрациях радионуклидов в исследуемых образцах вплоть до  $10^{-12}$  М. Метод позволяет проводить исследование с образцами в любом агрегатном состоянии и в широком интервале температур [3, 4].

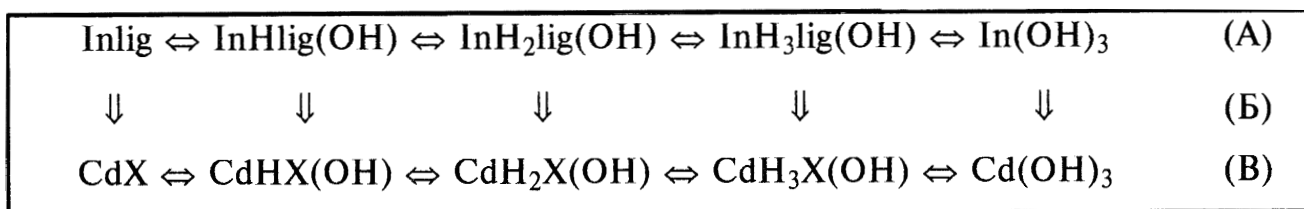
Ранее мы использовали метод ВУК для определения стабильности комплексов  $^{111}\text{In}$  с производными 4-амино-2-гидроксимасляной кислоты в водных растворах с рН от 1,0 до 7,5 [5, 6] и для изучения ряда комплексов  $^{111}\text{In}$  с органическими лигандами [7–9]. Метод ВУК позволяет измерять динамические характеристики молекул комплексных соединений: релаксационные константы  $\lambda_c$ , ротационное корреляционное время  $\tau_c$  и эффективные молекулярные радиусы  $r_{эф}$ . Сравнение полученных величин с результатами теоретических расчетов, проводимых методами квантовой химии и молекулярной механики [10], может быть использо-

вано в качестве критерия в структурных исследованиях молекулярных комплексов.

Радионуклид  $^{111}\text{In}$  ( $T_{1/2} = 2.7$  дн.) – один из наиболее широко используемых зондов в исследованиях методом ВУК. Особенности применения метода ВУК для исследования низкомолекулярных комплексных соединений In определяются спецификой радиоактивного распада  $^{111}\text{In} \rightarrow ^{111}\text{Cd}$  путем электронного захвата (ЭЗ). Возбужденное состояние с энергией 420 кэВ (спин и четность  $I^\pi = 7/2^+$ ) дочернего ядра  $^{111}\text{Cd}$ , заселяемое при распаде посредством ЭЗ ядра  $^{111}\text{In}$ , переходит в основное состояние ( $I^\pi = 1/2^+$ ) через промежуточное состояние 247 кэВ ( $I^\pi = 5/2^+$ ) с периодом полураспада  $T_{1/2} = 85$  нс. Измерения ВУК каскада  $\gamma$ -квантов 173–247 кэВ позволяют определять сверхтонкие взаимодействия ядра  $^{111}\text{Cd}$  с его электронным окружением за время жизни промежуточного состояния.

В исследованиях методом ВУК химических и биологических объектов послеэффекты распада радионуклидов путем ЭЗ могут оказаться мешающими факторами, так как резкое изменение зарядового состояния иона-зонда способно вызывать разрушение исследуемых молекул. В этой работе мы впервые указываем на возможность использования метода ВУК в исследованиях стабильности комплексов радионуклида  $^{111}\text{In}$  с органическими лигандами в водных растворах, включая их химическую стабильность и устойчивость к послеэффектам ЭЗ. В качестве лигандов

\*Государственный научный центр «Институт Биофизики»



Возможные химические превращения комплексов  $^{111}\text{In}$  в водном растворе с учетом последствий Оже-процесса. А, В – химические превращения комплекса в водном растворе; Б – превращения комплексов в результате распада и Оже-процесса.  $\text{H}_n\text{lig}$  – исходный органический лиганд;  $\text{H}_n\text{X}$  – новый органический лиганд, образовавшийся в результате деструкции исходного лиганда

были использованы диэтилтриаминопентауксусная кислота ( $\text{H}_5\text{dtpa}$ ), нитрилтриуксусная кислота ( $\text{H}_3\text{nta}$ ), глицилдиметиленфосфоновая кислота ( $\text{H}_5\text{gph}$ ), оксабиформная кислота ( $\text{H}_4\text{obph}$ ) и производная гидроксаминномасляной кислоты ( $\text{H}_3\text{amph}$ ) [5, 6], образующие комплексы с индием различной устойчивости [7,9].

Если исследуемые молекулы растворены в жидкости, то возмущение угловой корреляции зависит не только от силы электрического квадрупольного взаимодействия радионуклида в данной молекуле, как это наблюдается в твердой фазе, но также и от подвижности молекул в растворе, что в свою очередь определяется их размером, формой и вязкостью среды [3,4].

Заполнение дырок в К- и L-оболочках дочернего иона  $^{111}\text{Cd}$ , образовавшихся после ЭЗ  $^{111}\text{In}$ , осуществляется в основном за счет Оже-эффекта, что вызывает появление каскада вакансий, движущихся к внешним оболочкам. В результате ионы  $^{111}\text{Cd}$  за очень короткое время ( $10^{-14} - 10^{-15}$  с) могут приобрести очень высокий заряд (до +10 и выше) [11]. Такая ударная ионизация может привести к полному разрушению молекулы комплекса. Вероятность сохранения целостности комплекса после распада иона-зонда в результате ЭЗ, т.е. его устойчивость к послеэффектам, зависит не только от степени заряда, но и от характера химических связей металлического иона с органическими лигандами. Возможные химические превращения комплексов радионуклидов металлов, распадающихся путем ЭЗ, в водных растворах приведены на рисунке.

В водных растворах электролитов восстановления заряда иона дочернего  $^{111}\text{Cd}$  до 2+ происходит так же быстро, как и его ионизация в Оже-процессе. Время жизни начального состояния 420 кэВ ядра Cd равно  $1.2 \cdot 10^{-10}$  с, поэтому испускание первого каскадно-

го  $\gamma$ -кванта 173 кэВ происходит после того, как ион Cd приобрел заряд 2+.

В конечном итоге образовавшиеся ионы Cd могут оказаться в различном окружении в зависимости от вероятности и степени разрушения комплекса вследствие Оже-процесса. В этом случае величина релаксационной константы  $\lambda_c$  будет зависеть от того, находится ли ион Cd в составе целостного комплекса, или его фрагмента. Если масса фрагмента много меньше массы целостного комплекса, то и константа релаксации  $\lambda_c$  будет много меньше, чем в целостном комплексе, а угловая корреляция для ядер, входящих в состав таких фрагментов, будет близка к невозмущенной. Таким образом, если в растворе присутствуют целостные комплексы и их легкие фрагменты, то наблюдаемый спектр ВУК должен характеризоваться минимум двумя компонентами с различными значениями релаксационных констант  $\lambda_c$ .

#### Оценка стабильности комплексов $^{111}\text{In}$ с различными лигандами

Строение комплекса	Параметр стабильности $S = a_1/(a_1+a_2)$
$[\text{InH}_2\text{dtpa}(\text{OH})]^0$	0.64(6)
$[\text{In}_2(\text{Hnta})_3]^0$	0.35(8)
$[\text{InH}_2\text{gph}(\text{OH})\text{H}_2\text{O}]^0$	0.35(8)
$[\text{InH}_4\text{obph}]^0$	0.43(7)
$[\text{Inampf H}_2\text{O}]^0$	0.62(6)

Действительно, подобную картину мы наблюдаем для комплекса  $^{111}\text{In}(^{111}\text{Cd})$  с  $\text{H}_5\text{dtpa}$ . Спектр ВУК был нами описан в предположении, что фактор динамического возмущения угловой корреляции содержит две релаксационные константы [9]:

$$G_2(t) = \sum_{i=1}^2 a_i \exp(-\lambda_{c1} t),$$

для которых были получены значения:

$$\lambda_{c1} = 16(1) \cdot 10^6 \text{ с}^{-1} \text{ и } \lambda_{c2} < 1 \cdot 10^6 \text{ с}^{-1}.$$

Можно предположить, что первое значение константы затухания относится к целостным комплексам, а второе – к легким фрагментам. Тогда отношение  $a_1/(a_1+a_2)$  можно принять за некоторый обобщенный параметр  $S$ , характеризующий стабильность комплекса. В данном случае было получено

$$S = a_1/(a_1+a_2) = 0.64(6).$$

В таблице приведены значения параметра  $S$  для других химически стабильных комплексов  $^{111}\text{In}$  с лигандами. Следует отметить, что эти результаты коррелируют с данными о химической устойчивости этих комплексных соединений [12].

Информативность вводимого нами параметра  $S$  для оценки стабильности комплексных соединений радионуклида  $^{111}\text{In}$  в водных растворах с различной химической устойчивостью нуждается в дальнейшем экспериментальном уточнении. В частности, было бы желательно провести опыты с теми же лигандами, но в качестве металлического иона использовать радионуклид  $^{111\text{m}}\text{Cd}$  ( $T_{1/2} = 43$  мин.). Для корректного использования результатов измерений ВУК необходимо

провести расчеты молекулярных комплексов с Cd и In в качестве центрального атома, имеющих одинаковую структуру и эффективный радиус [6]. Это можно выполнить, используя специализированные расчетные программы на основе методов молекулярной механики.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fawdry R. //Chem. Aust. 1985. **52**. P. 97.
2. Тарасов Н.Ф., Кодина Г.Е., Корсунский В.Н. Итоги науки и техники. Сер. Радиационная биология. 1991. **10**. С. 5.
3. Возмущенные угловые корреляции/Под ред. Э. Карлссона, Э. Маттиаса, К. Зигбана. М., 1966. С. 25.
4. Marshall A.G. Biophysical Chemistry. N.Y., 1978.
5. Akseirod Z.Z, Kulakov V.N, Sorokin A.A et al. XIII Intern. Symposium on Medicinal Chemistry, Paris – September 19-23, 1994. Book of abstr., P. 371.
6. Akseirod Z.Z, Kulakov V.N., Sorokin A.A et al. J. Radioanal. Nucl. Chemistry-Letters, 1995. **199(5)**. P. 357.
7. Аксельрод З.З., А.А.Сорокин А.А., Кулаков В.Н. и др. Тез. докл. Междунар. совещ. «Ядерная спектроскопия и структура атомного ядра». С.-Пб., 1995. С. 377.
8. Akseirod Z.Z., Kulakov V.N., Sorokin A.A et al. 10-th Int. Conf. on Hyperfine Interactions, Leuven, Belgium, 1995. Book of Abstracts. Absr. P257-TH.
9. Akseirod Z.Z, Kulakov V.N, Sorokin A.A et al. ibid. Absr. P258-TH.
10. Singh U.C., Weiner P.K., Caldwell G.W., Kolman P.A. AMBER (UCSF) – version 3.0. Dpt. of Farm. Chem., Univ. of Calif. San Calif., San Francisco, 1986.
11. Снелл А. Влияние радиоактивного распада на атомы и молекулы. Альфа-, бета- и гамма-спектроскопия. М., 1969. Вып. 4. С. 222.
12. Дятлова Н.М., Темкина В.А, Попов Л.И. Комплексоны и комплексонаты металлов. М., 1988.

Поступила в редакцию 05.11.96