

Síntese do ligante 4,4,11,11-tetrametil-5,10-diazatetradecano-3,12-dionadioxima (HL91) e do complexo $[[^{99m}\text{Tc}]\text{O}(\text{HL91})]$.

Carolina P. Luz¹(PG)*, Fabio L. N. Marques¹(PQ), Cláudio Di Vitta²(PQ), Carlos A. Buchpiguel¹(PQ)

¹ Laboratório de Radioisotopia Clínica (LIM 43) - Departamento de Radiologia - Faculdade de Medicina – USP – São Paulo/Brasil

² Instituto de Química – USP – São Paulo/Brasil

*cportela@usp.br

Palavras Chave: Hipóxia, Radiofármacos, Tecnécio-99m, Síntese.

Introdução

Uma característica importante em vários tipos de tumor é a formação de áreas de hipóxia, caracterizadas pela deficiência de oxigênio nessas áreas. Uma das principais consequências desse fenômeno é a diminuição da eficiência dos tratamentos radioterápicos e quimioterápicos. Deste modo, a identificação de tumores com hipóxia é de elevada relevância, mas vários métodos de detecção são invasivos e apresentam limitações ou não são adequados para uso clínico. Na década de 1980 foram desenvolvidos alguns radiofármacos de $[[^{99m}\text{Tc}]\text{tecnécio}$, baseados em ligantes aminooxima funcionalizados com nitroimidazóis e essas moléculas apresentaram captação seletiva em áreas de hipóxia, permitindo avaliação dos pacientes por método não invasivo. Recentemente foi comprovada a não necessidade da presença de grupos nitroimidazóis, bastando apenas a estrutura do complexo de $[[^{99m}\text{Tc}]\text{tecnécio}$ com o ligante aminooxima. O objetivo deste trabalho foi sintetizar o ligante 4,4,11,11-tetrametil-5,10-diazatetradecano-3,12-dionadioxima (HL91) e fazer o complexo com $[[^{99m}\text{Tc}]\text{tecnécio}$ ($[[^{99m}\text{Tc}]\text{O}(\text{HL91})]$) que posteriormente será avaliado na captação em células tumorais sob condições de normóxia e hipóxia.

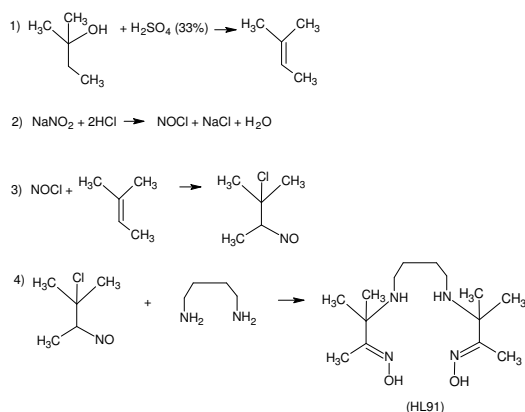


Figura 1. Rota de síntese do ligante HL91.

Resultados e Discussão

A preparação do ligante HL91 foi realizada em quatro etapas. Na primeira, a desidratação do álcool 2-metil-butano-2-ol, em solução de H_2SO_4 , forneceu

rendimento de 85% do 2-metil-2-buteno. Nas etapas seguintes foram preparados o cloreto de nitrosila (NOCl), que por ser gás teve que ser recolhido em banho de gelo seco, e a reação deste com o 2-metil-2-buteno, gerando o 2-cloro-2-metil-3-nitrosobutano com rendimento de 32%. Na última etapa, o composto anterior foi reagido com 1,4-dimetilbutano gerando o HL91 com rendimento de 40,6 %. Cada molécula foi caracterizada por comparação dos dados da literatura¹, quanto à pontos de ebulição e fusão e por ¹H-RMN (200 MHz). A etapa crítica neste processo é a obtenção do NOCl que, para ser obtido puro e seco, necessita passar por diferentes tubos contendo sais, o que leva a vazamentos e entupimentos da linha.

O complexo $[[^{99m}\text{Tc}]\text{O}(\text{HL91})]$, preparado pela redução do íon $[[^{99m}\text{Tc}]\text{O}_4^-$ com Sn^{2+} na presença do ligante², forneceu um produto com eficiência de marcação de 92,51 %, determinado por cromatografia em camada delgada (ITLC-SG) utilizando metiletilcetona e acetonitrila:solução fisiológica (1:1)

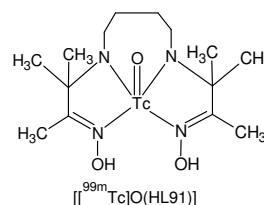


Figura 2. Complexo $[[^{99m}\text{Tc}]\text{O}(\text{HL91})]$.

Conclusões

O ligante sintetizado e o complexo obtido apresentam as características desejadas para estudos posteriores modelos celulares e animais para determinação de regiões de hipóxia em tumores.

Agradecimentos

À CAPES.



¹ Jackson, G.E.; Nakani, B.S. J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1996, pg. 1373-1377.

² Sun, X.; Chu, T.; Wang, X. Nucl. Med. Biol., 2010, (37), pg. 117-123.