

1.Introducció

La configuració electrònica d^6 i de spin baix del centre metàl·lic Tc(I) amb entorn octaèdric condueix a complexos de 18 electrons, la qual cosa explica l'elevada estabilitat cinètica i termodinàmica de la majoria dels seus complexos.¹³⁹ Aquestes característiques són atractives per a la seva possible aplicació en radiofarmàcia, però no va ser fins que Davison i col·laboradors van descobrir l'afinitat pel miocardi dels isonitrils de tecneci(I), i molt especialment en el cas del hexakis(metoxiisobutilisonitril) de ^{99m}Tc , que la química del Tc(I) va esdevenir particularment important en aquesta àrea. L'èxit de la seva aplicació clínica va conduir a la comercialització de l'agent d'imatge ^{99m}Tc -sestamibi (Cardiolite) (Figura 79).^{5,19,141-144} Fins aquest moment, la naturalesa dels complexos organometàl·lics no semblava compatible amb les condicions aquoses emprades en la química dels radiofàrmacs.¹⁴⁵

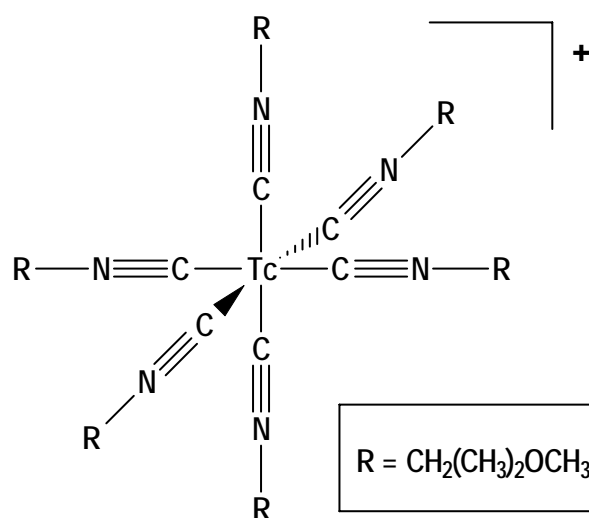


Figura 79 ^{99m}Tc -sestamibi (Cardiolite)

Tanmateix l'estat d'oxidació +1 ha estat una ruta de síntesi de radiofàrmacs de tecneci força minoritària,¹⁴⁶⁻¹⁵⁰ fins al desenvolupament d'una nova i prometedora via per a l'obtenció de complexos organometàl·lics de tecneci(I) que utilitza com a precursor $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$.^{145,152}

Les principals característiques del $[^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ són l'alta estabilitat envers la substitució dels tres lligands CO i la labilitat pel bescanvi de les molècules d'aigua coordinades, és per això que també s'anomena com un "ió semi-aquo" (Figura 80). Aquest complex catiònic sembla un òptim producte de partida ja que és molt estable però alhora és molt làbil, essent un bon precursor pel que fa les reaccions de substitució aconseguint-se complexos amb una elevada estabilitat cinètica, la qual cosa li atorga potencials aplicacions en medicina nuclear.¹⁵³

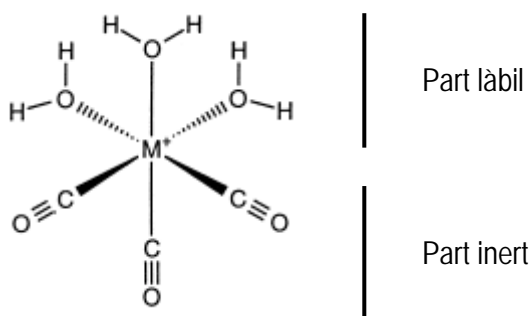


Figura 80

Per altra banda, la robusta naturalesa del centre Tc(I) en $[^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$, atorga un alt grau de llibertat en la selecció de lligands per a dissenyar nous radiofàrmacs. La forma dels lligands, la combinació de donadors i fins i tot la denticitat no estan restringides. Tanmateix, l'alta densitat electrònica dels sistemes d^6 i de spin baix prefereix la participació de lligands π -acceptors en l'esfera de coordinació.

Inicialment els lligands emprats van ser essencialment els isonitrils (Figura 81a),¹⁵⁴ la tiourea i els seus derivats (Figura 81b),¹⁵⁵ tiosforilamides (Figura 81c),¹⁵⁶ i diversos lligands que contenen àtoms de nitrogen com histamina, imidazole (Figura 81d),^{157,158} i fosfines solubles en aigua.¹⁵⁹

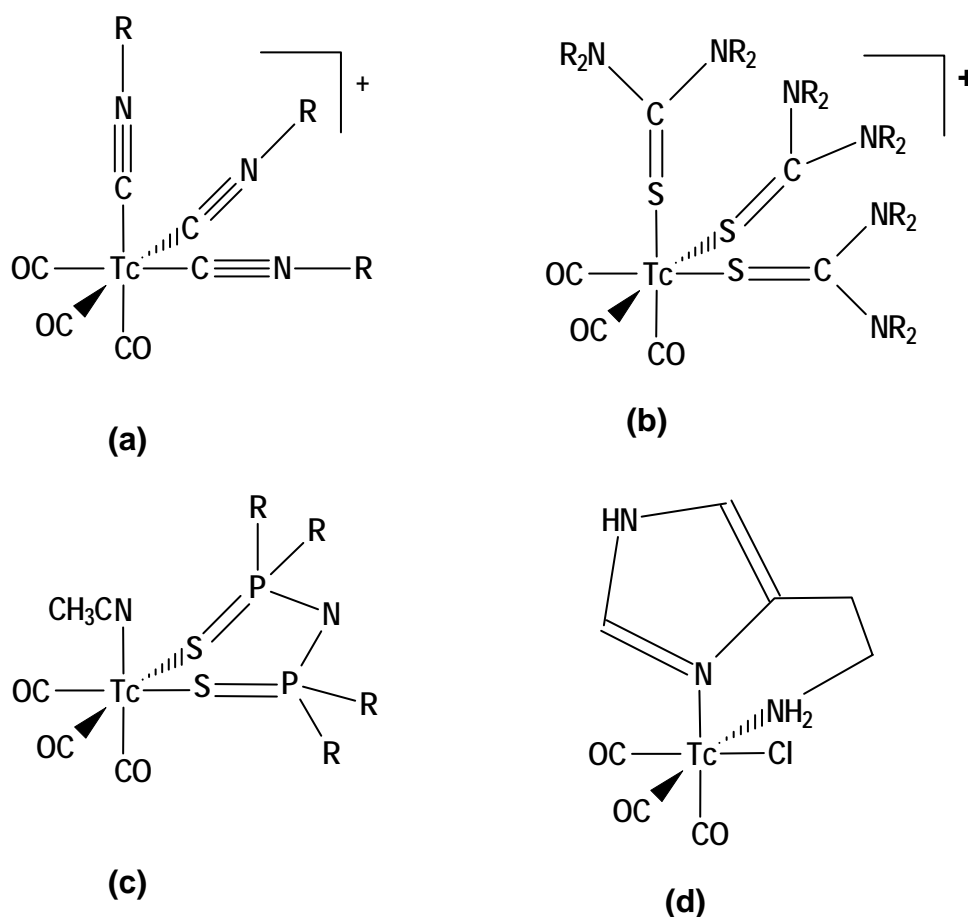
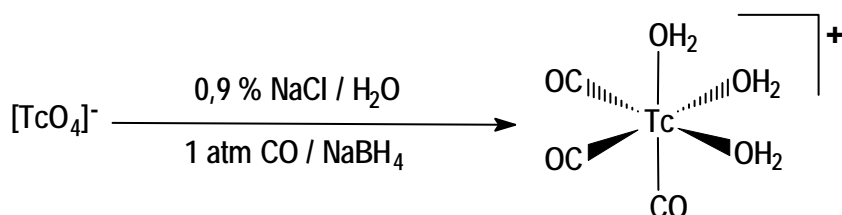


Figura 81

S'han estudiat també lligands organometàl·lics com el ciclopentadienil que ofereixen molts avantatges per a la seva aplicació en medicina nuclear com a conseqüència de la seva mida petita i el seu baix pes molecular i permeten pensar en la utilitat dels complexos *half-sandwich* en combinació amb biomolècules, com ha estat demostrat per diversos grups pioners en el camp de la química bioorganometàl·lica.^{149,160}

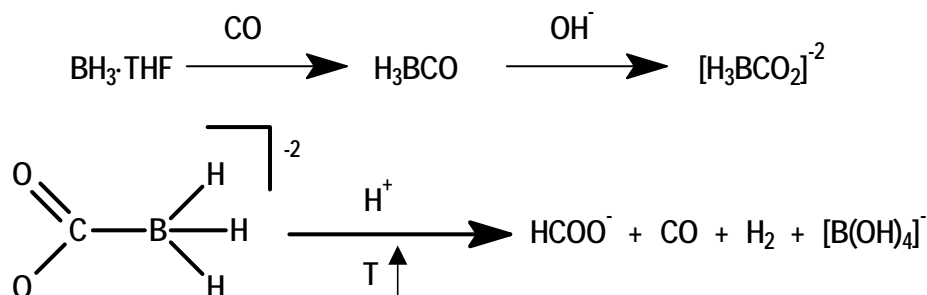
Tot i que el descobriment del complex de tecneci(I) $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ havia atret molt interès com a potencial precursor de radiofàrmacs de ^{99m}Tc ,^{158,161,162} en el seu estadi inicial es preparava en un sol pas a partir del $[^{99m}\text{TcO}_4]^-$ eluit del generador en presència de CO i BH_4^- com agent reductor.¹⁶³ Malauradament aquest procés necessitava una font de gas (monòxid de carboni), per la qual cosa no era factible per a l'ús en kits comercials.



El nou repte era trobar un sòlid, que fos estable a l'aire, que servis com a font de CO i, a poder ser, que actués alhora com a agent reductor. Lògicament trobar un compost que reunís tots aquests requisits no era una tasca fàcil ja que, per exemple, alguns complexos homolèptics metall-carbonil podien servir potencialment com a generadors de CO, però la presència de metall competiria amb el tecneci en la síntesi de radiocompostos. Alberto i col·laboradors, van descriure la primera preparació, viable comercialment, d'un complex organometàl·lic d'un metall de transició en medi fisiològic. El procés es fonamenta en un boranocarbonat que actua com a font de CO i alhora d'agent reductor.

L'any 1967, estudis de Malone i Perry descrivien que els boranocarbonats, com per exemple $[\text{K}_2(\text{H}_3\text{BCO}_2)]$, alliberaven CO en aigua a elevades temperatures.¹⁶⁴ Aquest remarcable comportament fou escassament estudiat en posterioritat, possiblement com a conseqüència de les dificultats de manipulació del boranocarbonil H_3BCO que, a més de ser el precursor immediat de l'anió boranocarbonat, és un gas pirofòric.

El grup d'Alberto va desenvolupar un nou mètode de preparació que partia del producte comercial $\text{H}_3\text{B}\cdot\text{THF}$ el qual reacciona in situ amb una solució alcohòlica d'hidroxid de potassi per a donar $[\text{K}_2(\text{H}_3\text{BCO}_2)]$.¹⁶⁵



Posteriorment, s'han aplicat les característiques idònies de $[\text{K}_2(\text{H}_3\text{BCO}_2)]$, en el sentit que genera CO in situ i té propietats reductores, per a preparar $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ mitjançant una *one-pot synthesis*.¹⁶⁵ A més, a diferència del que succeïa en l'aproximació 3+1, no cal un col·ligand que estabilitzi l'estat d'oxidació, ja que en la preparació a partir del kit, independentment de la temperatura, del pH i del temps, l'únic producte obtingut és $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$. Aquest, fins i tot pot ser emmagatzemat durant diverses hores. A més, la seva sensibilitat a temperatura ambient envers l'oxigen atmosfèric és moderada respecte els complexos intermedis de tecneci(V).¹⁶⁶

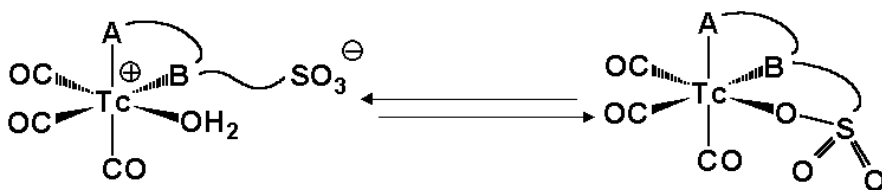
El treball d'Alberto i col·laboradors ha permès el desenvolupament del kit comercial "Isolink" (Mallinckrodt Medical B.V.), i en conseqüència amb el complex $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ ha esdevingut factible la utilització d'un compost organometàl·lic que pot ser utilitzat rutinàriament, contribuint així al desenvolupament de vies de síntesi per a nous radiofàrmacs.^{149,166}

Finalment no cal oblidar que el darrer objectiu és l'aplicació de radiocompostos en medicina nuclear per a diagnòsi, però també per a teràpia.^{20,167} L'interès rau en la futura disponibilitat de kits comercials per a la preparació de $[\text{}^{188}\text{Re}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ com a precursor d'agents terapèutics de reni, aprofitant que la reactivitat química d'ambdós elements és relativament similar.¹⁴⁵

2. Objectius

En el camp de la química radiofarmacèutica hi ha un remarcable interès en la síntesi de nous lligands didentats i tridentats mixtos per a la seva posterior complexació amb Re i Tc.¹⁶⁸⁻¹⁷⁴ L'interès en aquests sistemes rau en la habilitat d'aquests lligands de dotar al complex resultant amb unes propietats útils i interessants. A més, l'existència de molècules amb grups polars que tinguin la capacitat de travessar barreres lipofíliques resulten certament atractives en medicina nuclear.

Aquesta demanda actual junt amb l'experiència del nostre grup de recerca en síntesi de lligands ambifílics,^{67,68,73,103,175,176} ens va permetre plantejar la possibilitat de sintetitzar compostos de reni i tecneci que reunissin els requisits anteriors. Per la qual cosa es van emprar lligands didentats que incorporaven un grup sulfonat que podia tenir una certa capacitat coordinant.¹¹⁵



Els lligands quelatants $[\text{NPSO}_3]^-$ i $[\text{PPSO}_3]^-$ utilitzats en la present Tesi Doctoral van ser sintetitzats per primera vegada en treballs anteriors del nostre grup de recerca, pel Doctor T. Solsona i la Doctora M. Condom.^{113,114}

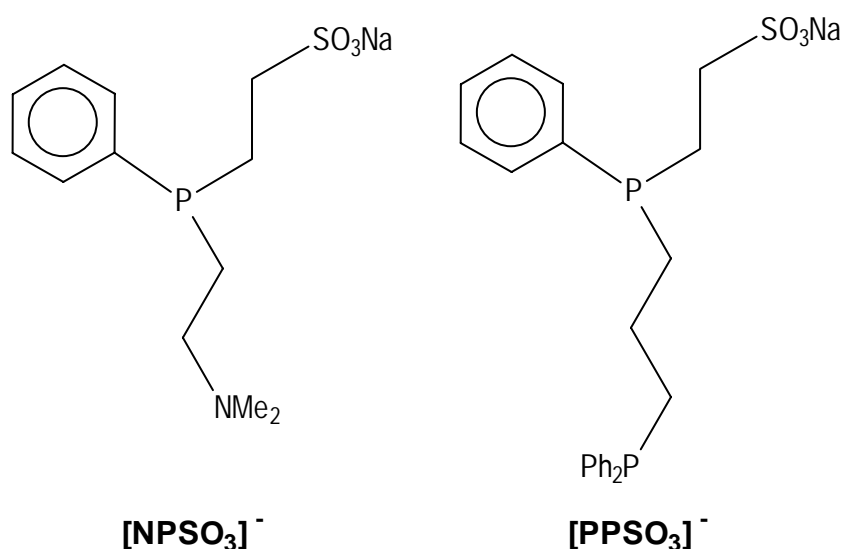


Figura 82

Caldria recordar que els agents quelatants i els lligands π -acceptors acostumen a coordinar fortament amb el centre metàl·lic ric en electrons del fragment *fac*-[M(CO)₃]⁺.^{153,156} Per tant el lligand [PPSO₃]⁻, que reuneix ambdues característiques, sembla un bon candidat per als nostres objectius de complexació.

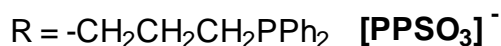
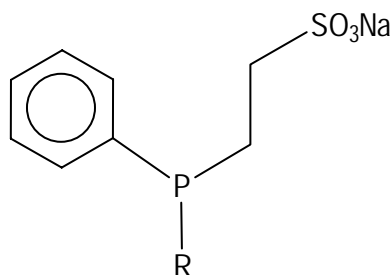
A la literatura es comenta que les amines aromàtiques presenten una raonable velocitat de reacció i una molt alta estabilitat cinètica o termodinàmica en coordinar amb el fragment *fac*-[M(CO)₃]⁺. En canvi, les amines alifàtiques acostumen a coordinar molt més feblement amb el Re(I) i el Tc(I).¹⁶¹ Tanmateix, diversos estudis han demostrat que la combinació d'una amina aromàtica i una amina alifàtica millora la capacitat coordinants d'aquesta darrera. En el present treball, s'estudiarà la capacitat coordinant del lligand [NPSO₃]⁻ que presenta un grup amina alifàtica però alhora un grup fosfina aromàtica.

Per tant, els objectius d'aquest capítol es centraran en:

- Preparar i caracteritzar el complex de reni(I) amb el lligand [NPSO₃]⁻ a partir del precursor [ReBr₃(CO)₃]⁻² i avaluar la capacitat coordinant de l'amina alifàtica.
- Preparar i caracteritzar el complex de reni(I) amb el lligand [PPSO₃]⁻ a partir del precursor [ReBr₃(CO)₃]⁻².
- Determinar els paràmetres cromatogràfics dels complexos de reni i emprar-los posteriorment com a models per a la identificació dels complexos anàlegs de tecneci.
- Preparar els complexos de tecneci(I) amb els lligands [NPSO₃]⁻ i [PPSO₃]⁻ a partir del precursor [^{99m}Tc(H₂O)₃(CO)₃]⁺ en les condicions habituals de preparació de radiofàrmacs i posteriorment caracteritzar els radiocompostos formats mitjançant tècniques cromatogràfiques per comparació amb el comportament dels complexos homòlegs de reni.

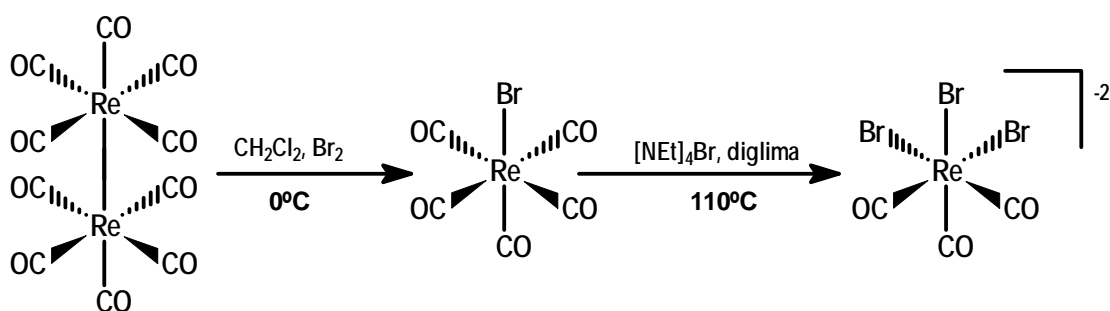
3. Síntesi de lligands

Els lligands $[\text{NPSO}_3]^-$ i $[\text{PPSO}_3]^-$ emprats en la present Tesi Doctoral han estat preparats i utilitzats en treballs previs del nostre grup de recerca per la qual cosa en aquest apartat no es comentarà la via de síntesi per a la seva preparació. Tanmateix al capítol V (Part experimental) es detallarà amb detall la metodologia sintètica.^{113,114}

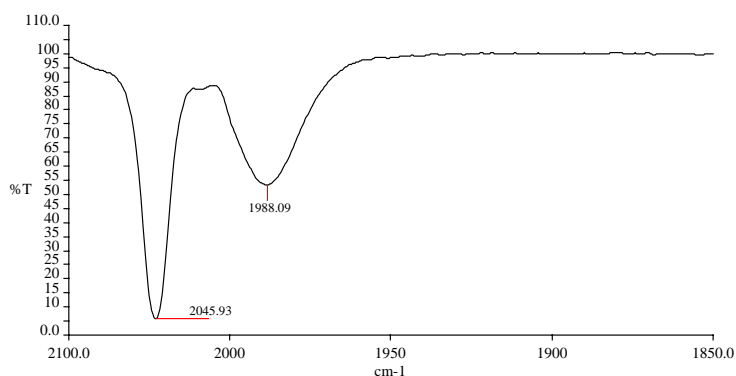


4. Complexos de reni

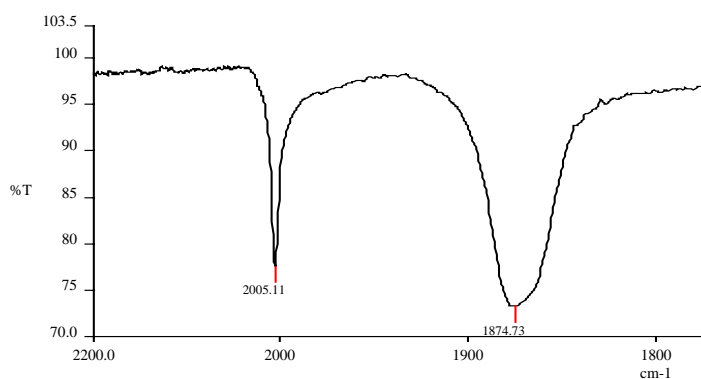
4.1 Síntesi del precursor tricarbònic: *fac*- $[\text{NEt}_4]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$.



La preparació del complex $[\text{NEt}_4]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$ transcorre per una via sintètica que consta de dues etapes. La primera reacció s'inicia a partir del dímer $\text{Re}_2(\text{CO})_{10}$ i consisteix en l'oxidació del metall emprant brom molecular; per a obtenir el complex $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$ amb un bon rendiment. La caracterització del complex a partir de l'espectre IR és coherent amb les dades de la literatura (Figura 83).¹⁷⁷

Figura 83 Espectre IR en solució del complex $[\text{ReBr}(\text{CO})_5]$

El pas següent és la substitució de dos grups carbonils per dos grups bromur. El fort efecte trans dels carbonils és considerat el responsable de la pèrdua de les dues molècules de CO.¹⁵¹ Aquesta reacció es realitza a alta temperatura, per tal d'afavorir l'eliminació del CO, utilitzant un solvent no coordinant amb elevat punt d'ebullició, la diglima (1,5-dimetoxi-3-oxapentà). L'addició de bromur tetraetilamoni permet la coordinació del bromur i l'obtenció de l'espècie *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$ gràcies a la seva insolubilitat en diglima. Les dades espectroscòpiques de l'espectre IR del complex són totalment concordants amb les de la bibliografia (Figura 84).¹⁷⁷

Figura 84 Espectre IR en solució del complex *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$

Aquest complex és molt soluble en solvents polars com aigua, metanol i acetonitril i moderadament soluble en dissolvents com el THF i diclorometà. Essent completament insoluble en solvents apolars.

El complex dianiònic $[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]^{2-}$ és un sintó extremadament versàtil per a compostos que continguin el fragment *fac*- $\text{Re}(\text{CO})_3$ ja que els tres lligands bromur estan molt feblement enllaçats al centre metàl·lic i per tant poden ser fàcilment substituïts per molècules de solvent donant lloc a l'equilibri següent: ^{145,177,178}



Estudis espectroscòpics d'IR confirmen que l'equilibri en aigua està totalment desplaçat a la dreta generant-se el complex $[\text{Re}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$.¹⁷⁷ Així, la Figura 85 mostra l'espectre del complex $[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]^{2-}$ (a), on s'observa el típic perfil *fac*- $\text{M}(\text{CO})_3$ d'un complex amb simetria D_{3h} on els carbonils absorbeixen a 1870(A₁) i 2001(E) cm^{-1} . A l'espectre (b) s'observa que en dissoldre aquest complex en aigua les bandes de l'espectre es desplacen a longituds d'ona significativament majors 1916(A₁) i 2036 (E) cm^{-1} . Aquest comportament s'acostuma a donar quan s'incrementa la càrrega dels complexos carbonílics cap a valors més positius.¹⁷⁷ Alberto et al., per tal de confirmar que els tres halurs havien estat bescanviats per aigües, van precipitar els Br^- amb Ag^+ i posteriorment van enregistrar l'IR en aigua (c). Com s'aprecia a la Figura 85, els espectres (b) i (c) són essencialment iguals en la forma i en la longitud d'ona, la qual cosa confirma que ambdues són la mateixa espècie.

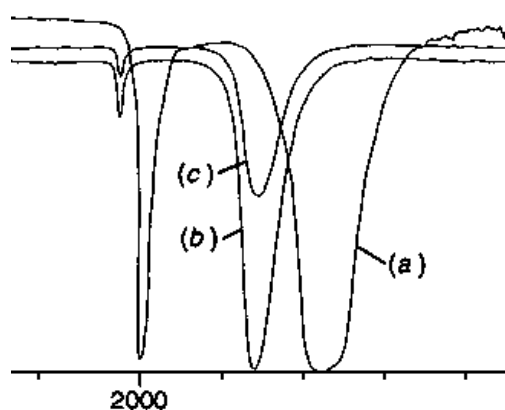
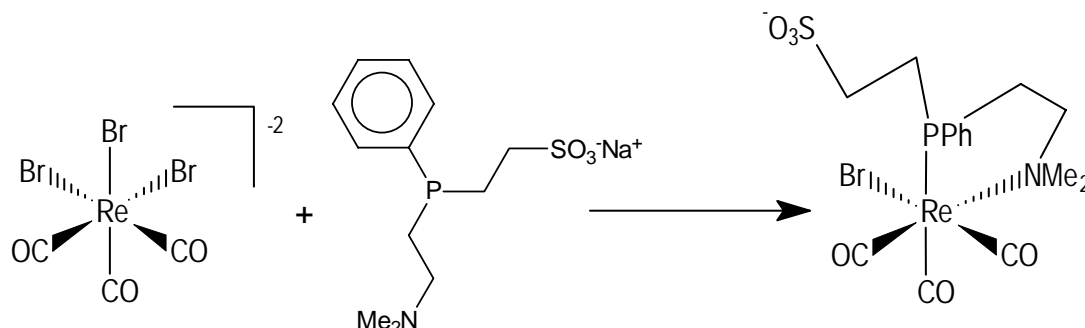


Figura 85

4.2 Síntesi de complexos de reni

4.2.1 Síntesi de $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{NPSO}_3)]^-$



En addicionar el precursor $[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]^{2-}$ sobre una solució que conté el lligand $[\text{NPSO}_3]^-$, aquest darrer interacciona ràpidament a través de l'àtom de fòsfor. Aquest procés és fàcilment observable mitjançant espectres de ^{31}P -RMN on s'aprecia com desapareix el senyal del lligand lliure i en coordinar, com a conseqüència del caràcter σ -donador de l'àtom de fòsfor apareixen senyals cap a camps més baixos.¹⁶⁹

Inicialment, els halurs del precursor tricarbòníc es bescanvien ràpidament per molècules de solvent, les quals estan labilitzades pels CO en trans.¹⁷⁹ Tanmateix aquesta via no condueix únicament al producte desitjat sinó a una mescla de complexos. Una explicació raonable es fonamentaria en l'esmentada menor tendència de les amines alifàtiques per la coordinació amb aquest centre metàl·lic ric en electrons. Aquest darrer aspecte pot governar els processos de substitució alentint el procés de bescanvi.¹⁶¹

Es va intentar accelerar el procés de bescanvi de lligands portant a reflux una solució de metanol que conté el precursor $[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]^{2-}$ i el lligand $[\text{NPSO}_3]^-$. Aquesta via ha conduït a l'obtenció d'un sol complex tal com s'aprecia a l'espectre ^{31}P -NMR de la Figura 86 .

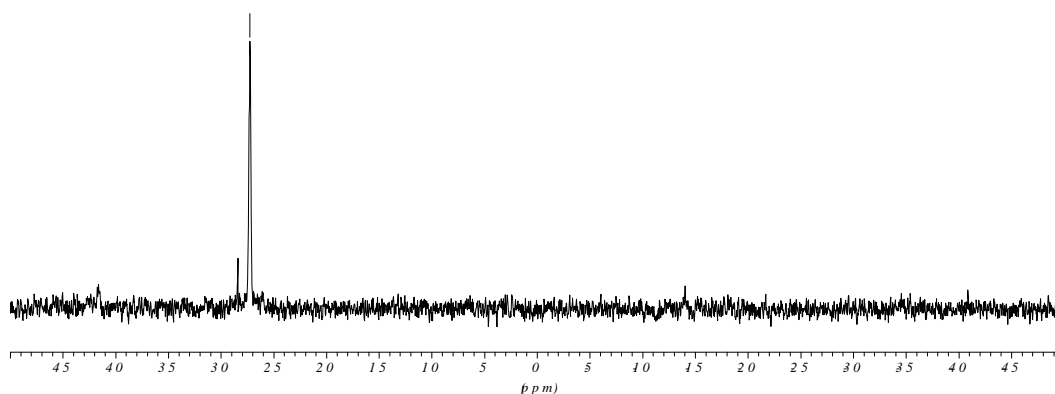


Figura 86 Espectre ^{31}P -RMN (CDCl_3) del complex $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{NPSO}_3)]^-$

La Figura 87 permet comparar l'espectre IR del precursor *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$ (part inferior) amb el del complex $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{NPSO}_3)]^-$. Es copsa ràpidament que les bandes dels grups CO es desplacen cap a energies majors en coordinar el lligand com a conseqüència de la disminució de la densitat electrònica sobre el metall, que comporta menys retrodonació sobre els lligands CO. Aquest fet és atribuïble a la substitució de dos lligands aniónics σ, π -donadors (Br) per dos lligands neutres, un σ -donador (N) i l'altre σ -donador i π -acceptor (P).¹⁸⁰ A més, en tractar-se d'una coordinació facial i simetria aproximadament C_{3v} s'observen 3 bandes d'absorció la qual cosa és coherent amb la bibliografia.^{156,181}

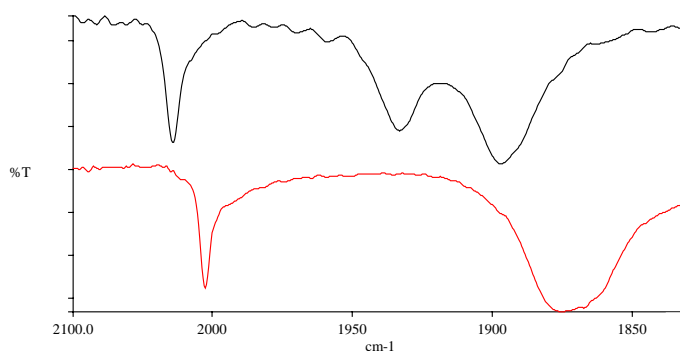


Figura 87 L'espectre IR de dalt correspon al producte $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{NPSO}_3)]^-$ en solució de CH_2Cl_2 , i l'espectre de baix és el del precursor *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$ en solució de CH_2Cl_2 .

L'espectre de masses ESI de la Figura 88 mostra que la distribució isotòpica experimental de l'anió molecular és concordant amb la de l'estequiometria proposada per al complex, la qual cosa confirma la coordinació del N de l'amina alifàtica. En canvi el solvent (metanol) no és present a l'esfera de coordinació del centre metàl·lic, essent el bromur el que ocupa la tercera posició de coordinació.

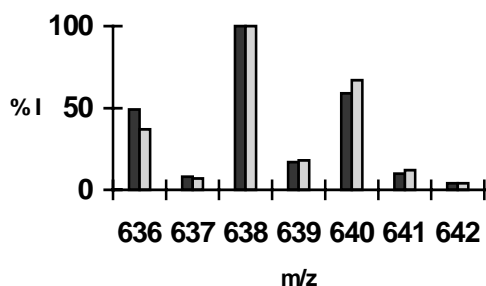


Figura 88 Espectre ESI del complex aniónic $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{NPSO}_3)]^-$; en blanc s'aprecia la distribució isotòpica calculada i en gris l'experimental.

Finalment, es van determinar els paràmetres cromatogràfics per al complex aniónic $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{NPSO}_3)]^-$ per a emprar-los en la posterior identificació del compost homòleg de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. La Figura 89 mostra el cromatograma d'HPLC del complex reni.

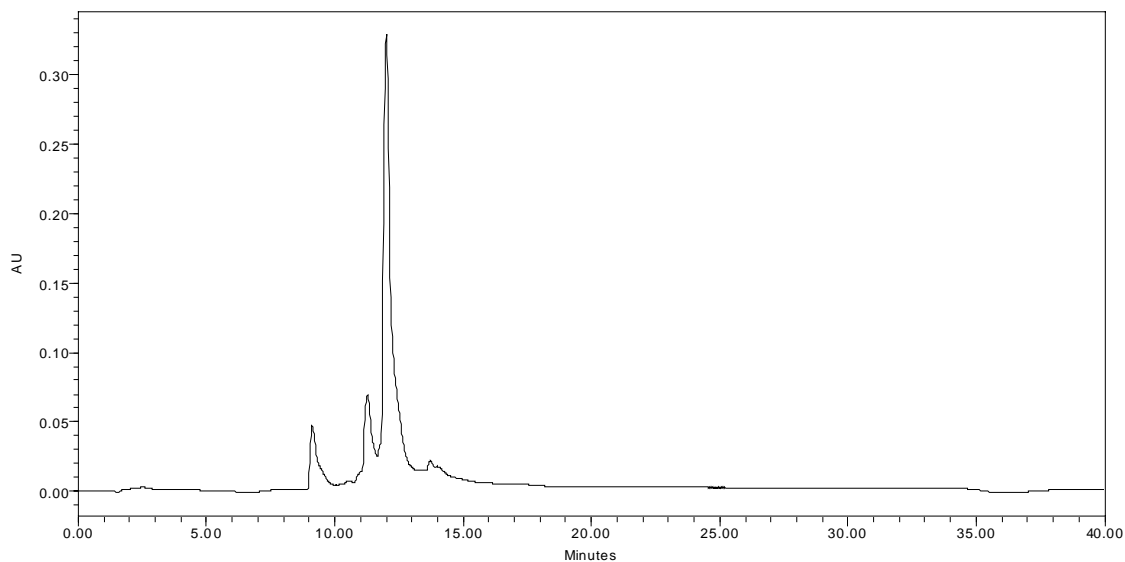
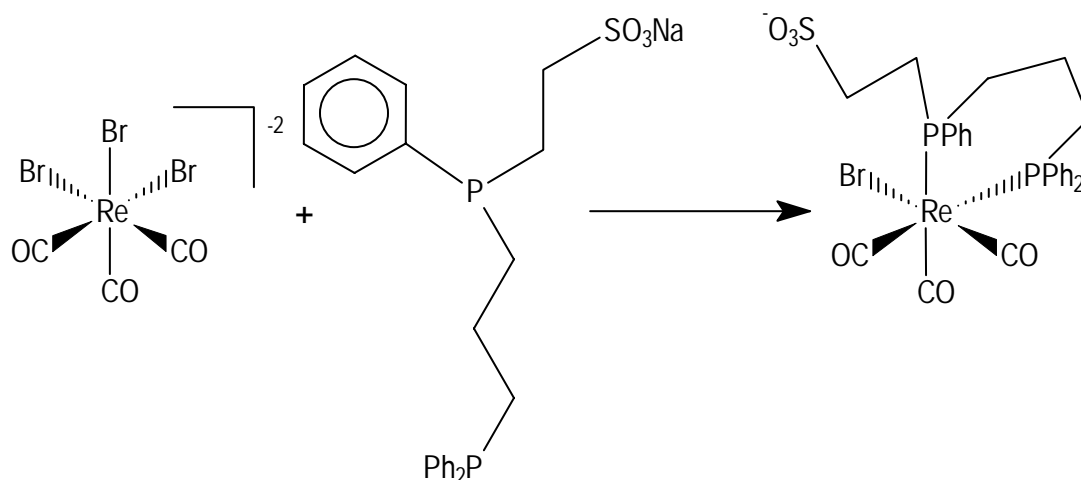


Figura 89 Cromatograma de HPLC del complex $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{NPSO}_3)]^-$.

4.2.2 Síntesi de $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{PPSO}_3)]^-$ 

Lògicament s'ha intentat aplicar el mateix procediment sintètic que en el cas de la preparació del complex $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{NPSO}_3)]^-$. Així, inicialment s'ha addicionat el precursor tricarbònic sobre una solució que contingués el lligand $[\text{PPSO}_3]^-$ i s'han realitzat seguiments de la reacció per ^{31}P -RMN i IR. La Figura 90 mostra l'espectre IR del precursor *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$ (part inferior) i el del complex $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{PPSO}_3)]^-$. Tal com succeïa per al complex de reni amb el lligand $[\text{NPSO}_3]^-$, es troben 3 bandes a la regió dels carbonil i a energies majors que en el precursor tricarbònic. Per tant, com era de preveure la coordinació és facial i la simetria és C_{3v} .^{156,181}

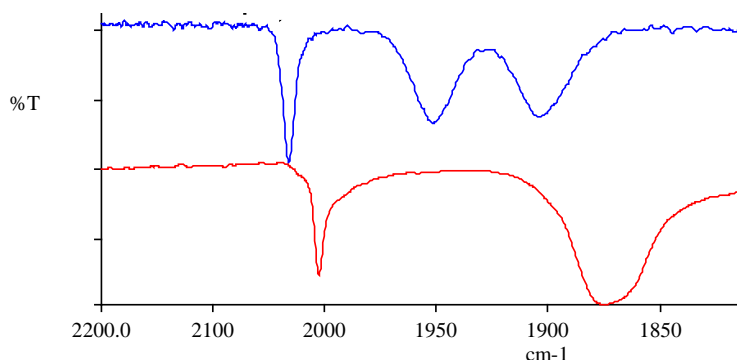


Figura 90 L'espectre IR de dalt correspon al producte $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{PPSO}_3)]^-$ en solució de CH_2Cl_2 , i l'espectre de baix és el del precursor *fac*- $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$ en solució de CH_2Cl_2

L'espectre ^{31}P -RMN confirma que el lligand coordina ràpidament el precursor $[\text{ReBr}_3\text{CO}]_3^{-2}$, ja que desapareixen els senyals assignats al lligand lliure. Tanmateix, s'observa la presència de dos sistemes AB, on 4 senyals en forma de doblet s'acoblen entre elles 2 a 2 (Figura 91). Aquest resultat indica que cada centre metàl·lic és coordinat per dos àtoms de fòsfor els quals s'acoblen entre ells. L'efecte quelat és un factor prou important com per considerar que ambdós fòsfors coordinats pertanyin al mateix lligand difosfina, de manera que la mescla de productes obtinguda és una barreja de dos diastereòmers.

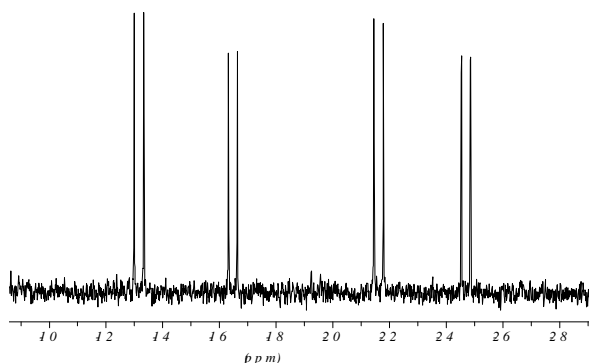


Figura 91 Espectre ^{31}P -RMN de la barreja de diastereòmers.

L'existència de diastereòmers s'explica en base a l'atac del precursor tricarbònic per part de la difosfina, que converteix al metall en un centre estereogènic al no ser els grups fosfina idèntics. La formació d'enantiòmers durant la complexació és una característica general d'aquest tipus de complexos en utilitzar lligands quelatants amb dos grups coordinants diferents.¹⁸² A més, el fòsfor monoarílic del lligand és un altre centre estereogènic ja que els seus tres substituents són diferents, per tant en coordinar amb el precursor tricarbònic s'assoleix una barreja de diastereòmers.

S'ha realitzat una espectroscòpia de masses ESI (Figura 92) de la barreja de diastereòmers, mostrant-se com a senyal principal l'anió molecular amb una distribució concordant a la que s'havia calculat per a l'estequiometria proposada. Per tant, es confirma que el metanol no actua com a lligand i que la tercera posició de coordinació és ocupada pel bromur. A més, en obtenir una sola distribució isotòpica per a la mescla de productes segueix essent vàlida la hipòtesi de tenir una barreja de diastereòmers:

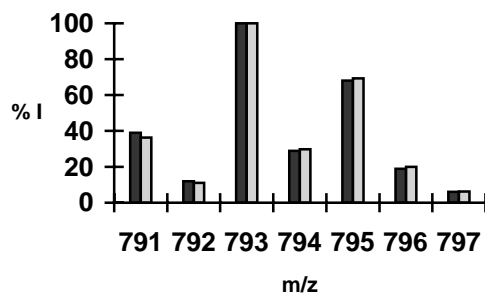


Figura 92 Espectre ESI del complex anònic $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{PPSO}_3)]^-$; en blanc s'aprecia la distribució isotòpica calculada i en gris l'experimental.

Tenint en compte que la coordinació ha de ser facial i que els centres metàl·lics de reni(I) prefereixen ser coordinats per lligands quelatants, el producte ha de ser una mescla d'isòmers òptics com es mostra esquemàticament a la Figura 93:

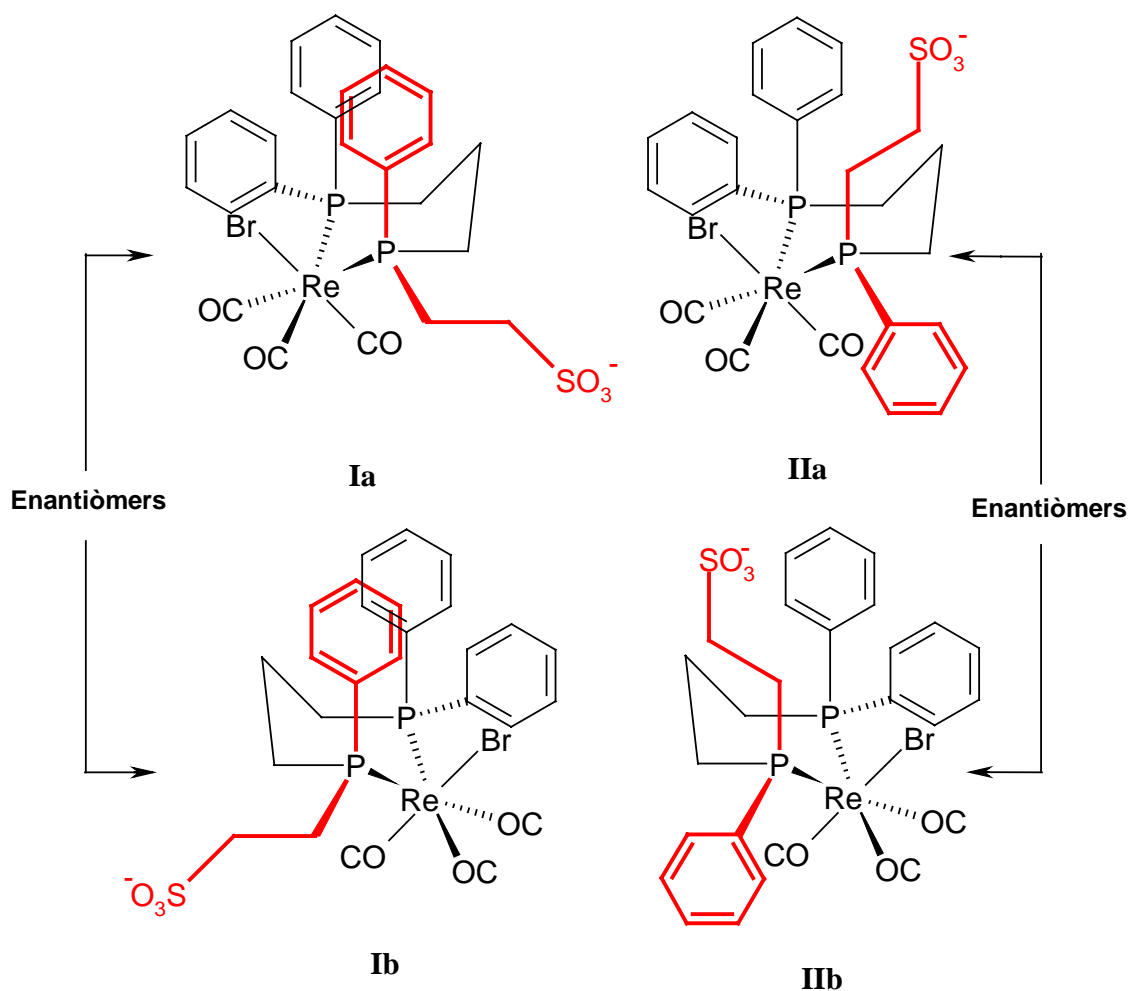


Figura 93

Els enantiòmers **Ia** i **Ib** de la figura superior semblen tenir majors impediments estèrics fruit de la proximitat dels grups fenils, tanmateix a l'espectre ^{31}P -NMR la relació de senyals entre ambdós diastereòmers és força comparable. S'ha intentat mitjançant un reflux superar la barrera energètica que suposa evolucionar d'un diastereòmer a l'altre, però no s'ha reeixit en l'intent. La coexistència d'ambdós parells d'isòmers confirma l'estabilitat cinètica dels complexos amb configuració electrònica d^6 i entorn octaèdric.

A la literatura, sovint s'empra el catió Ag^+ per a precipitar el halurs coordinats al centre metàl·lic per tal d'activar el precursor tricarbonílic.^{156,177} En el nostre cas s'ha aplicat el mateix concepte a la mescla de diastereòmers i l'espectre ^{31}P -NMR de la solució resultant evidencia la formació d'una única parella d'enantiòmers (Figura 94). No obstant, el resultat més rellevant és que quan posteriorment s'addiciona bromur, la mescla de reacció ara evoluciona vers la formació d'una única parella d'enantiòmers del complex $[\text{ReBr}(\text{PPSO}_3)(\text{CO})_3]^-$ (Figura 94). Tot seguit es mostra el seguiment mitjançant espectres ^{31}P -NMR de totes les etapes d'aquest procés sintètic que han estat comentades en anterioritat.

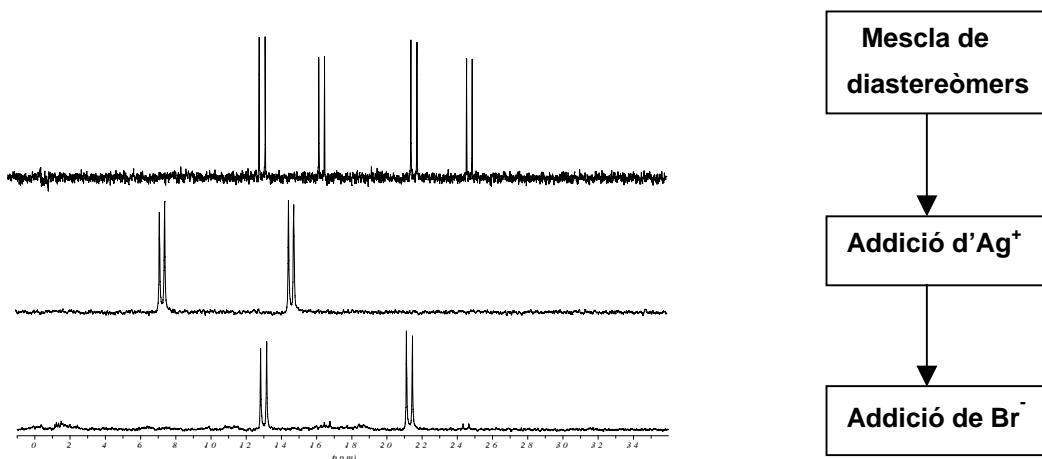


Figura 94

A continuació, es presenta una proposta mecanística per a donar explicació al resultat experimental obtingut. En aquest tipus de sistemes, el bescanvi de lligands està purament basat en un mecanisme dissociatiu per la falta d'orbitals lliures d'energia convenient per al setè lligand (requerit per a un mecanisme associatiu).¹⁶¹ Atès que es parteix d'una mescla de diastereòmers, una substitució dissociativa implica que la reacció passi pels intermedis **(i)** i **(ii)** (Figura 95).¹⁸³ Els compostos pentacoordinats insaturats acostumen a reaccionar ràpidament de manera que el grup sulfonat entraria a l'esfera de coordinació per la cara imposada per la disposició del complex intermedi. Aquest fet conduiria a l'obtenció del complex **(iii)** i **(iv)**, la qual cosa explicaria que amb la posterior addició de bromur s'assolís la barreja d'enantiòmers **Ia** i **Ib**.

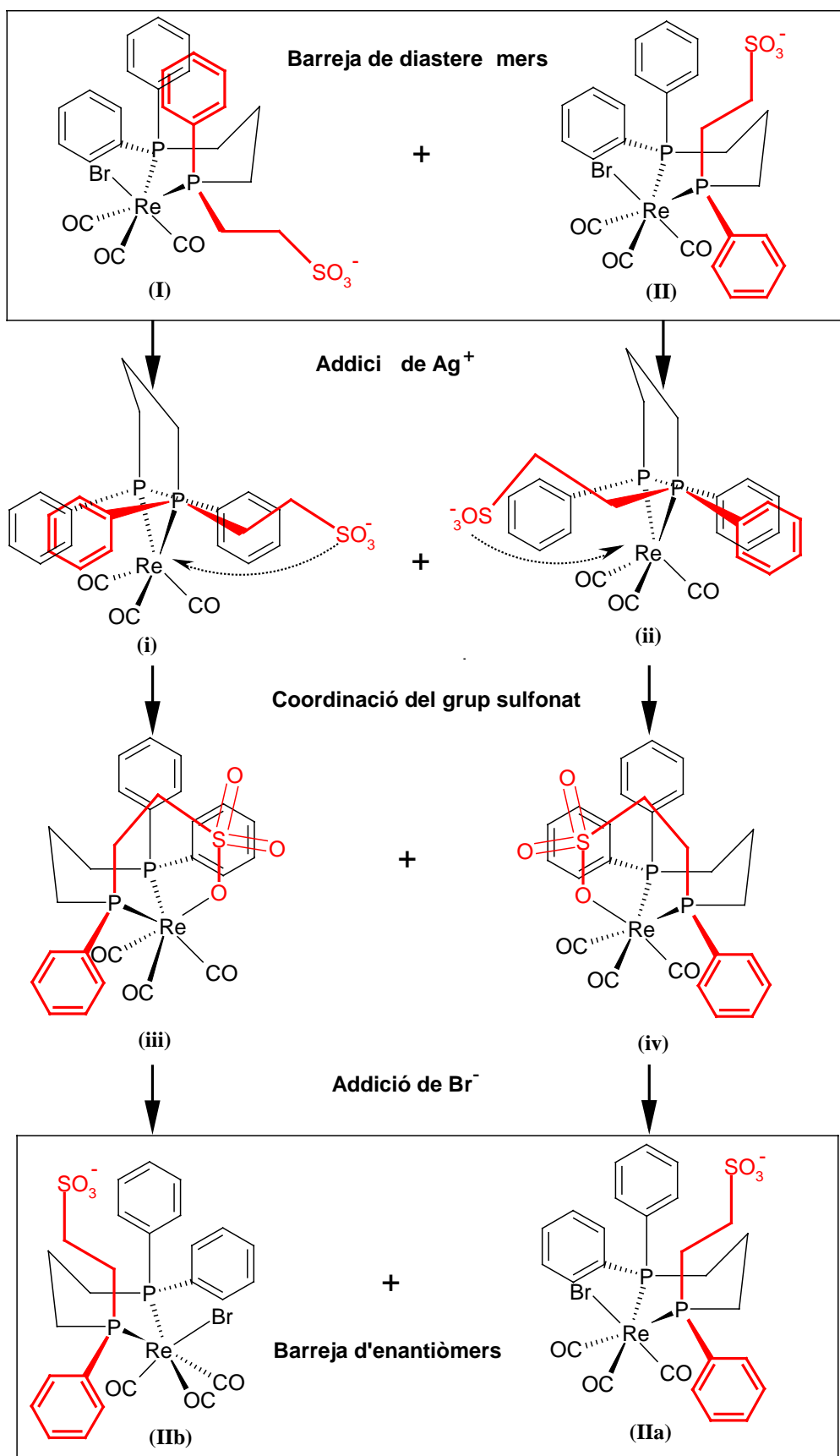


Figura 95

Finalment calia determinar els paràmetres cromatogràfics del complex $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}(\text{PPSO}_3)]^-$ per a emprar-los en la posterior identificació del complex homòleg de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. La Figura 96 mostra el cromatograma d'HPLC del complex de reni en les condicions descrites a l'apartat experimental.

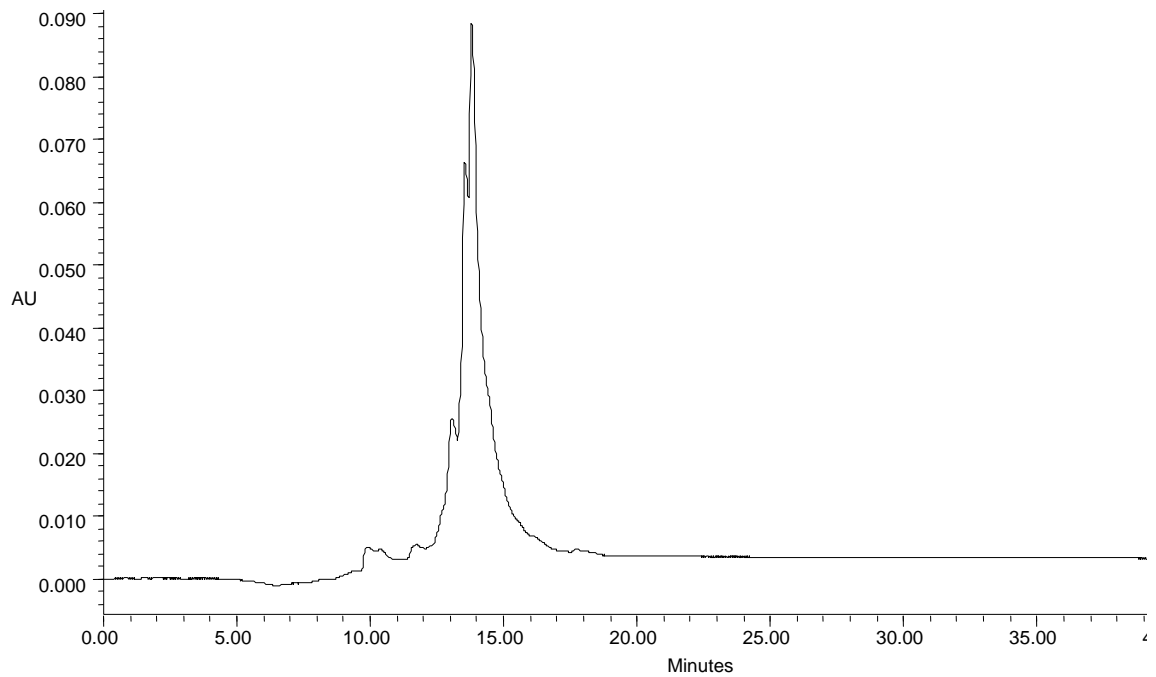


Figura 96 Cromatograma HPLC de $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{Br})(\text{PPSO}_3)]^-$

5. Complexos de ^{99m}Tc

La química dels complexos carbonílics de ^{99m}Tc s'ha anat extenent en els darrers anys com a conseqüència dels avenços en química bàsica en la preparació del fragment $[\text{Tc}(\text{CO})_3]^+$ en solució aquosa i directament del pertecnecat.^{184,157,163} L'objectiu es centra bàsicament en la recerca de noves molècules organometàl·liques com a agents d'imatge específics per a receptors del cervell.

5.1 Síntesi del precursor $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$

La síntesi de $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ consisteix en l'addició del pertecnecat eluït del generador en el kit comercial proporcionat per l'empresa Mallinckrodt. Un element fonamental de la composició del kit és el boranocarbonat de potassi $\text{K}_2\text{BH}_3\text{CO}_2$, que exerceix la funció de font de monòxid de carboni i alhora actua com a reductor del pertecnecat. Així, la composició del kit inclou l'esmentat $\text{K}_2\text{BH}_3\text{CO}_2$, tampó adient (Borat) i un agent complexant per als estats d'oxidació intermedis del tecneci (tartrat) sota atmosfera de nitrogen.¹⁶⁵ Per a la formació del precursor tricarbònic amb una alta puresa radioquímica (Figura 97) cal escalfar en un bany d'aigua bullent durant uns minuts.¹⁸⁵

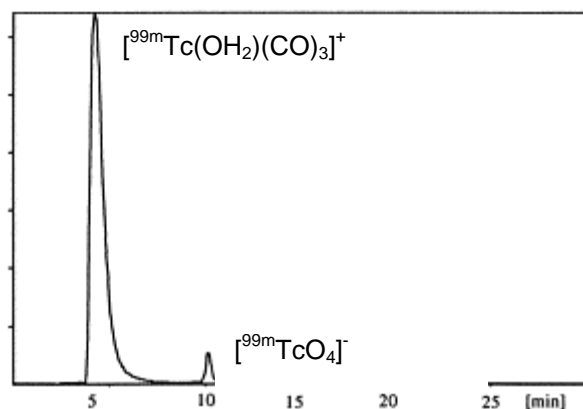
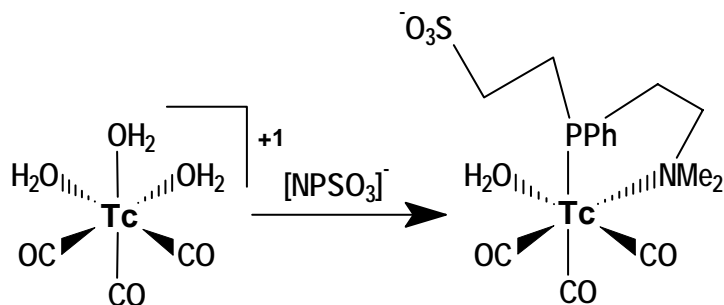


Figura 97 Cromatograma de HPLC del precursor tricarbònic.¹⁵⁷

5.2 Síntesi de complexos tricarbonílics de ^{99m}Tc

5.2.1 Síntesi de $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(\text{NPSO}_3)]^-$



La síntesi de $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(\text{NPSO}_3)]^-$ parteix del precursor $[\text{}^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ preparat a partir del kit comercial. Abans d'addicionar el lligand $[\text{NPSO}_3]^-$ és important neutralitzar la solució i descomposar possibles residus (boranocarbonats) amb HCl. Posteriorment s'afegeix una solució metanòlica que conté el lligand didentat, i s'escalfa a 75°C durant uns 30 minuts per tal de facilitar la substitució de les aigües coordinades al precursor. El compost ha estat caracteritzat per HPLC i malgrat que la forma de la senyal és molt similar, presenta una certa discrepància en el temps de retenció que fa pensar en la formació d'un compost sensiblement diferent al del complex homòleg de reni (Figura 98 i Figura 99). Aquest resultat pot atribuir-se a la no coordinació de l'amina del lligand en les condicions estudiades, fruit de la major labilitat dels complexos de tecneci respecte als seus complexos homòlegs de reni.

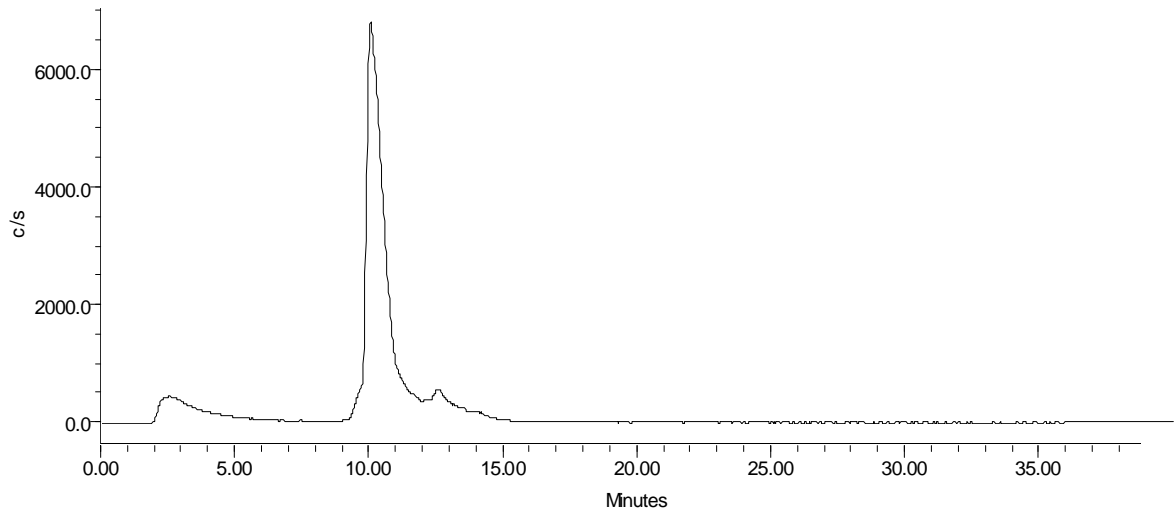


Figura 98 Cromatograma HPLC de $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(\text{PNSO}_3)]^-$

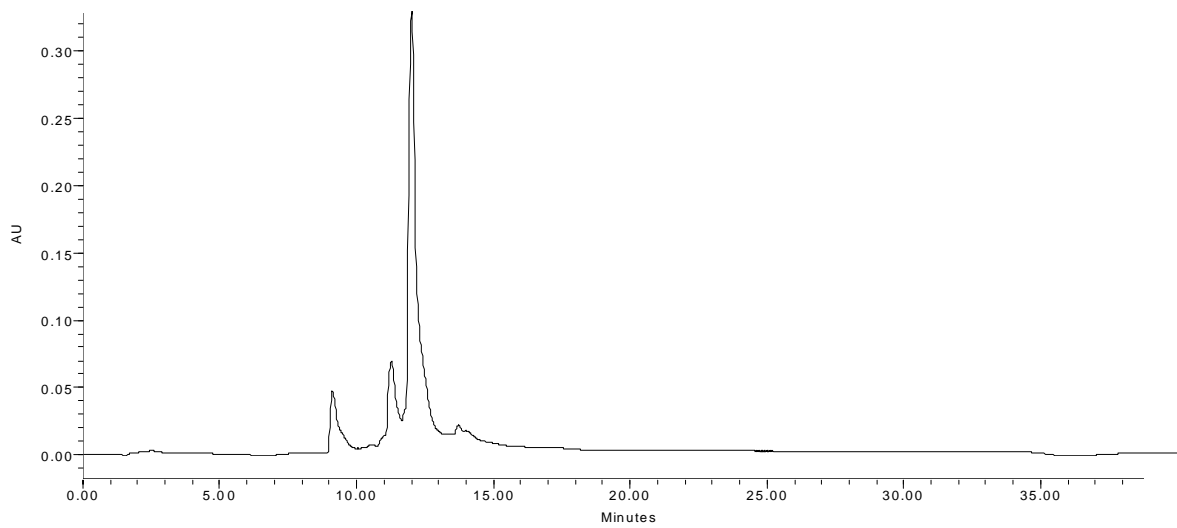
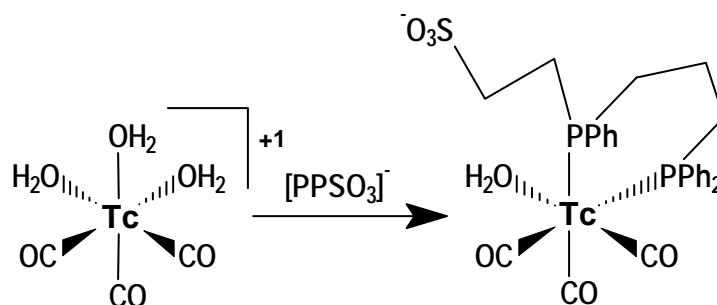


Figura 99 Cromatograma HPLC de $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(\text{NPSO}_3)]^-$

5.2.2 Síntesi de $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(\text{PPSO}_3)]^-$ 

La preparació del radiocompost amb el lligand difosfina $[\text{PPSO}_3]^-$ és parangonable a la descrita per al complex $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(\text{NPSO}_3)]^-$. En aquest cas també es requereix escalfament per tal d'agilitzar el procés de bescanvi de lligands. Finalment el complex fou caracteritzat per HPLC, on es cospa la presència d'un senyal amb un temps de retenció totalment comparable al del complex de reni (Figura 100 i 23). A més, la forma dels senyals és força similar, la qual cosa s'atribuiria a la formació dels diastereòmers. Tanmateix la diferent relació en el cas del complex de tecneci pot ser relacionat amb la major labilitat del complex de tecneci.

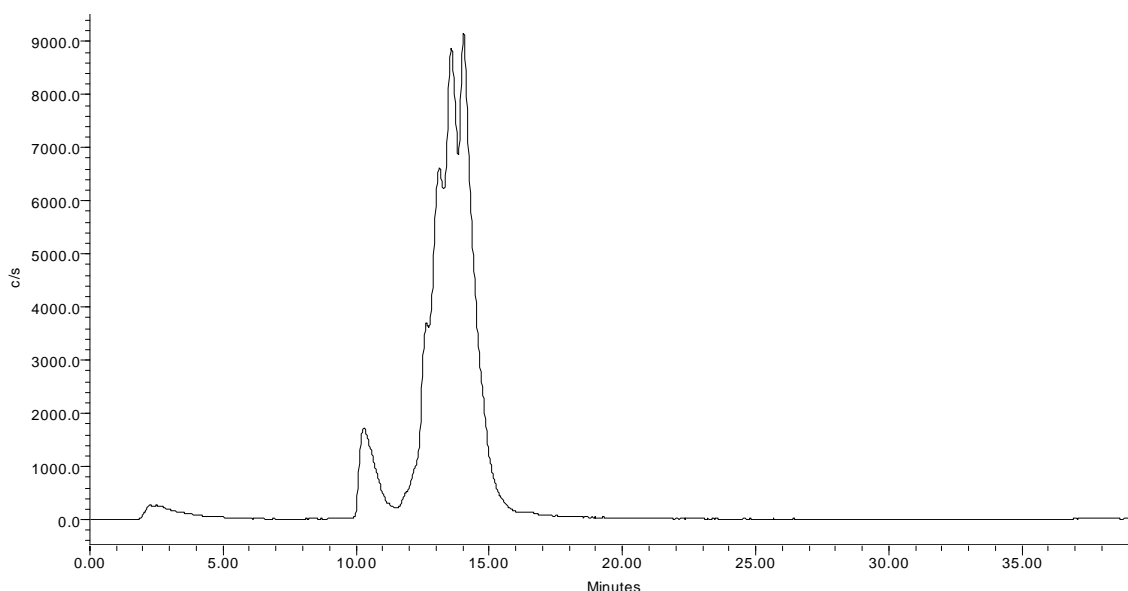


Figura 100 Cromatograma HPLC de $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(\text{PPSO}_3)]^-$

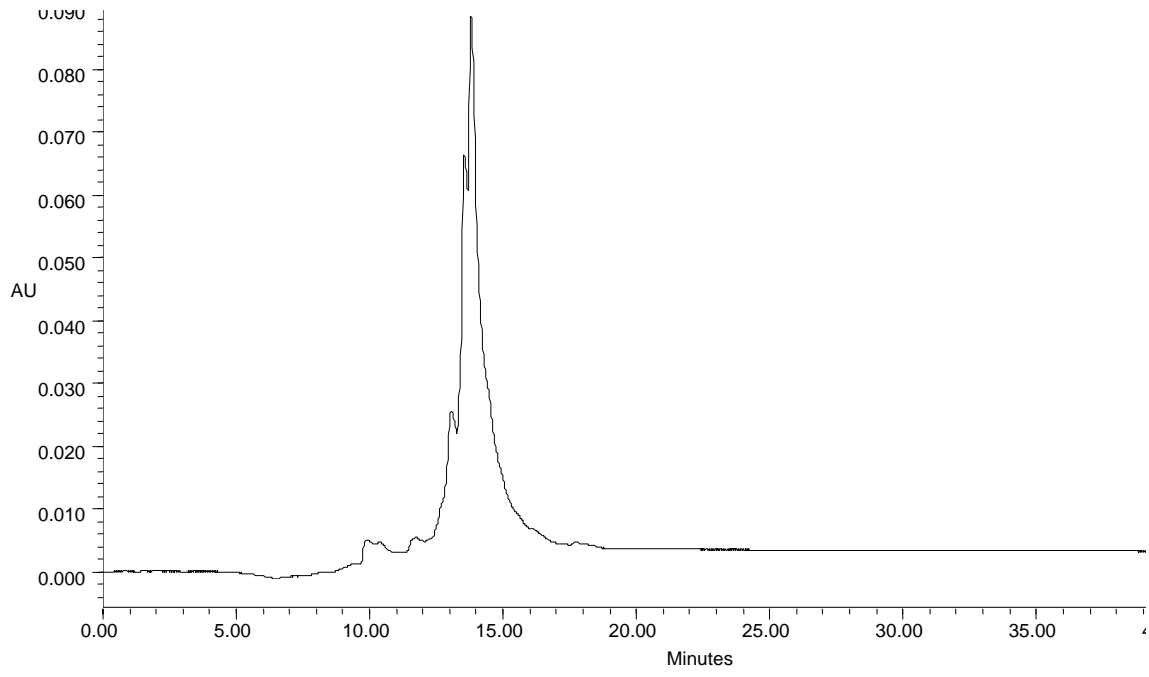


Figura 101 Cromatograma HPLC de $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{Br})(\text{P}(\text{SO}_3)_3)]^-$

1. Tècniques experimentals i aparells utilitzats

1.1 Manipulació dels productes

Les reaccions que s'han dut a terme en aquest treball requereixen atmosfera inert, per això s'ha treballat en línia de buit/N₂ utilitzant tècniques *Schlenk*.

1.2 Anàlisi elemental

Les anàlisis elementals de carboni, nitrogen, hidrogen i sofre es van realitzar amb un analitzador elemental Carlo Erba CHN EA-1108 del Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona.

1.3 Espectroscòpia de ressonància magnètica nuclear

Els espectres de ressonància magnètica nuclear de fòsfor, protó i carboni es van enregistrar en un aparell Bruker AC-250, i excepcionalment en l'aparell ARX-400, del Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona (Bellaterra).

En els espectres de fòsfor s'ha pres com a origen del desplaçament químic el senyal corresponent a l'àcid fosfòric (H₃PO₄ 85%) com a patró extern. D'altra banda, tant en els espectres de protó com en els de carboni s'ha emprat com a referència interna el senyal corresponent al dissolvent respecte al TMS.

1.4 Espectroscòpia d'infraroig

Els espectres d'infraroig es van realitzar amb un aparell *Perkin-Elmer FT-2000* de la Unitat de Química Inorgànica del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona (Bellaterra). Els espectres s'han enregistrat amb pastilles de KBr o bé en dissolució de CH₂Cl₂.

1.5 Espectroscòpia de masses electroesprai

Els espectres de masses electroesprai (ESI-MS) han estat realitzats al Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona en un aparell Bruker Squire 3000 i als Serveis Científico-Tècnics de la Universitat de Barcelona en un aparell *Fisons Platform II* i les mostres es van introduir a la font utilitzant una bomba *Phoenix 20* (C.E. Instruments) i un injector *Rheodine 7125*.

1.6 HPLC

Les anàlisis d'HPLC s'han realitzat amb un sistema cromatogràfic Waters 600 Millenium acoblat a un detector d'absorbència Waters 486 i a un detector de radiació gamma Gabi γ detector (Raytest). Condicions emprades:

Complexos amb lligands difosfina polièter: Per a les separacions es va emprar una columna Teknokroma nucleosil 100 C-2 (7 μm , 250 mm \times 4.0 mm). La fase mòbil consistia en una barreja acetonitril:aigua (8:2). Es va emprar un mètode isocràtic amb flux d'1 mL/min.

Complexos amb MESNA: Per a les separacions es va emprar una columna Hamilton C-18 PRP-1 (10 μm , 250 mm \times 4.1 mm). La fase mòbil A consistia en una solució aquosa 0.01 M de NaH_2PO_4 i 0.01 M bromur de tetrabutilamoni, mentre la fase mòbil B era metanol. El flux emprat ha estat d'1 mL/min i el gradient utilitzat es mostra a la figura següent:

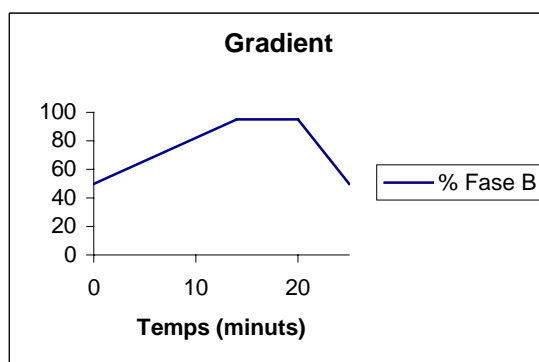


Figura 102

Complexos "3+1" amb lligands fosfina i complexos tricarbonílics: Per a les separacions es va emprar una columna C-18 Hamilton PRP-1 (10 μm , 250 mm \times 4.1 mm). La fase mòbil A consistia en una solució aquosa 0.01 M de NaH_2PO_4 i 0.01 M bromur de tetrabutilamoni, mentre la fase mòbil B era metanol. El flux emprat ha estat d'1 mL/min i el gradient utilitzat es mostra a la figura següent:

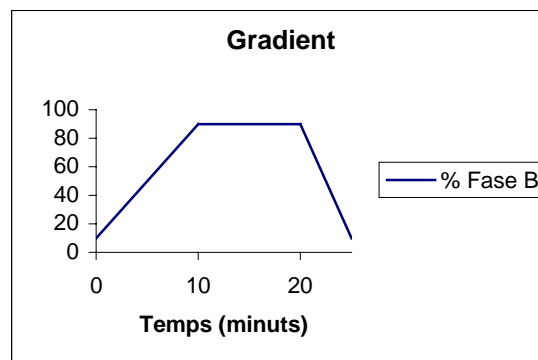
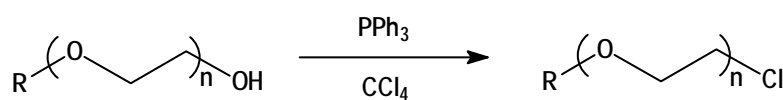


Figura 103

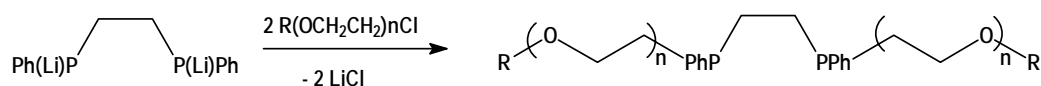
2. Síntesi i caracterització de lligands

2.1 Síntesi de lligands difosfina polièter ⁶⁶



$n = 3$; $\text{R} = \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$

$n = 4$; $\text{R} = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$



PO_3Me ($\text{R} = \text{CH}_3, n = 3$)

PO_3Bu ($\text{R} = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2, n = 3$)

PO_4Bu ($\text{R} = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2, n = 4$)

Síntesi de 1,2-Bis(fenilfosfino)età (PhHPCH₂CH₂PhPh).⁶⁹

A un schlenk s'hi afegeixen 13.8 g (2 mol) de liti metàl·lic en 350 mL de THF i es refreda a 0 °C. S'hi addiciona molt lentament una solució que conté 80 g. (0.2 mol) de 1,2-bis(difenilfosfino)età en 450 mL de THF. Un cop completada l'addició, es permet que la mescla de reacció assoleixi la temperatura ambient i a continuació es porta a reflux durant 2 hores. Transcorregut aquest temps, sense necessitat de refredar i mitjançant una cànula, es separa la solució de l'excés de liti, i posteriorment es refreda a 0 °C. S'hi afegeixen 50 mL d'aigua i s'agita vigorosament durant 1 hora, de manera que la solució inicialment marronosa va perdent el color mentre que precipita hidròxid de liti. S'evapora el THF, i s'hi afegeixen 400 mL d'aigua i 200 mL de Et₂O. Es repeteix un parell de cops aquesta extracció. I posteriorment s'ajunten les diferents fraccions d'Et₂O, s'asseca amb MgSO₄ anhidre, es filtra i s'evapora al buit obtenint-se un producte oliós i de color groguenc. Es va destil·lar un oli incolor amb un punt d'ebullició de 140 °C.

³¹P{¹H}-RMN (CDCl₃): -46.4, -46.6 ppm

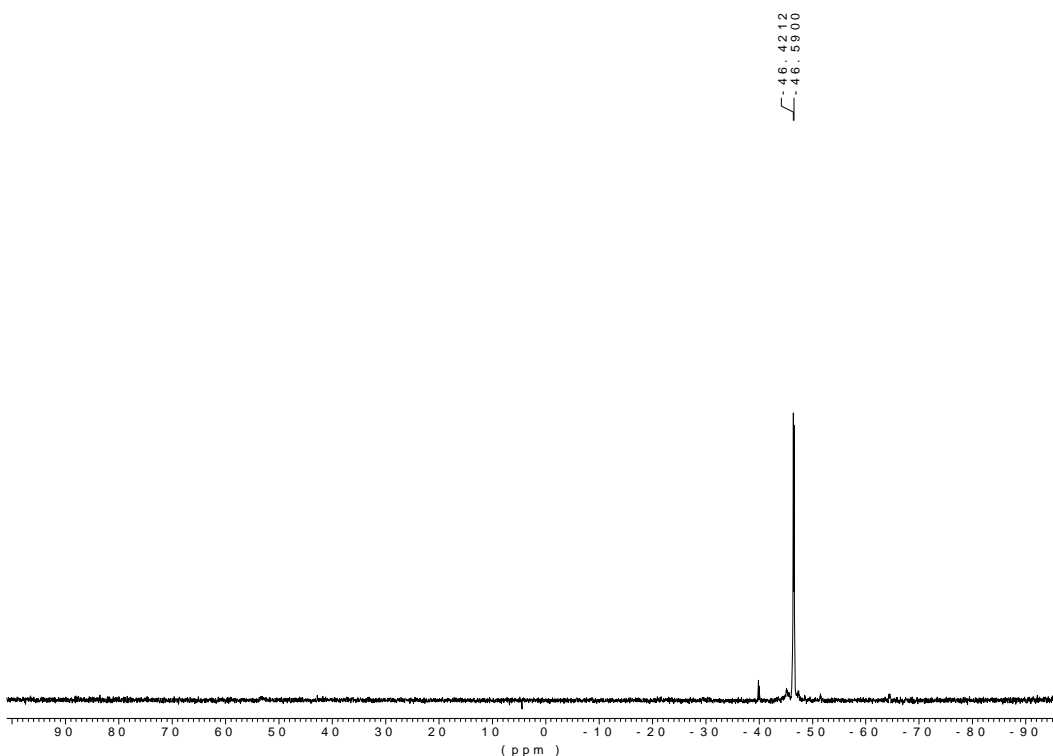


Figura 104 Espectre ³¹P-RMN de PhHPCH₂CH₂PhPh (CDCl₃)

2.1.1 Síntesi de PO₃Me

a) Síntesi de CH₃(OCH₂CH₂)₃Cl.^{67,68} S'afegeixen 100g (0.38mol) de trifenilfosfina a una solució de 48.2 g (0.29 mol) de CH₃ (OCH₂CH₂)₃OH en 150 mL de CCl₄. La mescla resultant es porta a reflux durant una hora, observant-se la precipitació de P(O)Ph₃ en forma de sòlid blanc. Es deixa refredar la mescla de reacció fins a temperatura ambient i a continuació s'addiciona 100 mL d'hexà per tal de completar la precipitació d'òxid de trifenilfosfina i la PPh₃ en excés. Els sòlids precipitats es separen per filtració i es renten amb 50 mL d'hexà. La solució resultant s'evapora a sequedat obtenint-se un oli incolor, el qual es destil·la a pressió reduïda (T = 65 °C, 0.1 mmHg). Rendiment: 33.6 g (≈ 63 %).

b) Síntesi de [CH₃(OCH₂CH₂)₃P(Ph)CH₂]₂: Es pesen 0.90 g. (3.7 mmol) de PhPHCH₂CH₂PhPh i es dissol en 70mL de THF. Es refreda en un bany de gel i a continuació s'addicionen, gota a gota, 4.0 mL (10.0 mmol) de butil-liti 2.5 M (10.0 mmol), obtenint-se una solució taronja que s'agita durant uns minuts. La mescla de reacció es deixa en un bany de gel i s'afegeix lentament una solució de CH₃(OCH₂CH₂)₃Cl (1.35 g, 7.4 mmol) en THF (20 mL). Es treu del bany de gel permetent que la mescla de reacció assoleixi la temperatura ambient. En aquest moment s'afegeix una mica d'aigua per tal d'eliminar l'excés de butil-liti i a continuació s'evapora a sequedat. S'afegeixen 50 mL d'aigua a l'oli resultant i a continuació es fan extraccions amb hexà (3×50 mL), el qual es va assecar amb Na₂SO₄ i posteriorment es va portar a sequedat. El rendiment del lligand difosfina PO₃Me és del 88%, obtenint-se 1.76g en forma d'oli quasi incolor.

³¹P{¹H}-RMN (CDCl₃): -25.9 (s), -25.5 (s).

¹H-RMN (CDCl₃):

δ (ppm)	Assignació
1.5-1.8 (m)	PCH ₂ CH ₂ P
2.01 (m)	PCH ₂ CH ₂ O
3.38 (s)	OCH ₃
3.55 (m)	CH ₂ O
7.2-7.5 (m)	C ₆ H ₅

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3):

δ (ppm)	Assignació
23.6 (s)	$\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{O}$
28.2 (b)	$\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{P}$
58.7 (s)	OCH_3
68.2 (t) $J_{\text{PC}} = 10.5$ Hz	$\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{O}$
69.7-71.6 (m)	CH_2O
128 – 137.2	Ph

MS: m/z ($M+1$) = 540.

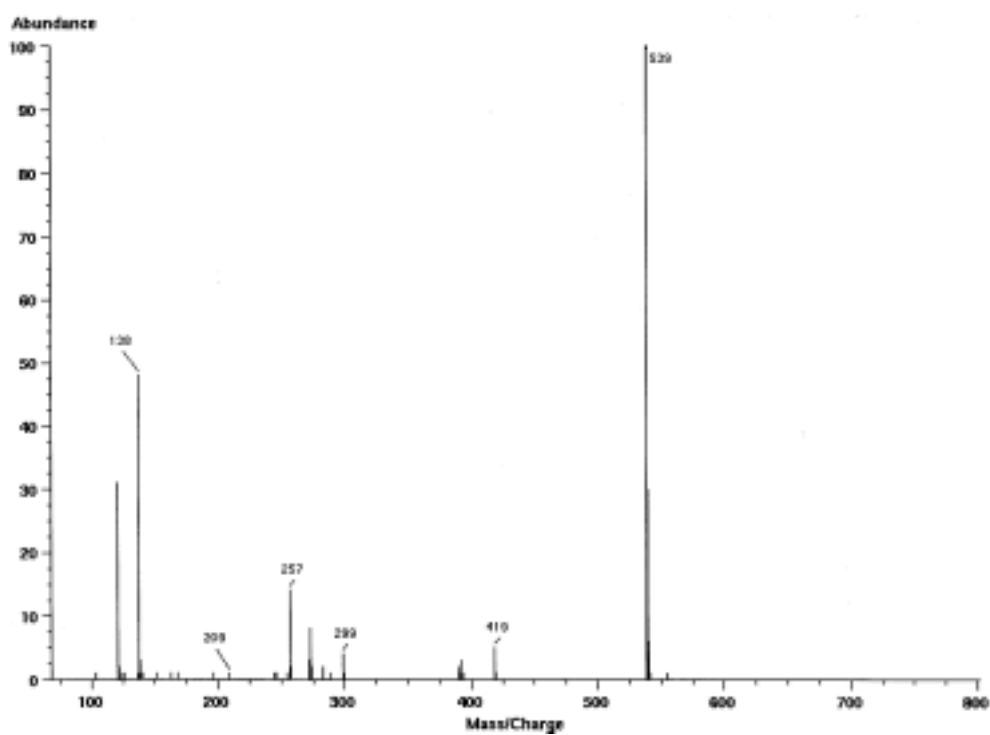


Figura 105 Espectre de masses del lligand PO_3Me .

2.1.2 Síntesi de PO₃Bu

(a) Síntesi de CH₃(CH₂)₃(OCH₂CH₂)₃Cl. S'afegeixen 100g (0.38mol) de trifenilfosfina a una solució de de 59.8g CH₃(CH₂)₃(OCH₂CH₂)₃OH en 300 mL de CCl₄, el qual era de l'ordre del 70% en pes i per tant el nombre de mols de CH₃(CH₂)₃(OCH₂CH₂)₃OH és proper a 0.2. L'altre producte majoritari és CH₃(CH₂)₃(OCH₂CH₂)₄OH. La mescla resultant es porta a reflux durant dues hores, observant-se la precipitació de P(O)Ph₃ en forma de sòlid blanc. Es deixa refredar la mescla de reacció fins a temperatura ambient i a continuació s'addiciona 150 mL de pentà per tal de completar la precipitació d'oxid de trifenilfosfina i la PPh₃ en excés. Els sòlids precipitats es separen per filtració i es renten amb 75mL de pentà. La solució resultant s'evapora a sequedat obtenint-se un oli incolor, el qual es destil·la a pressió reduïda (5 Torr), b. p. 100-106 °C. Rendiment: 41.7 g (≈ 90 %). Les anàlisis per cromatografia de gasos mostren una puresa superior al 97%.

¹H-RMN (CDCl₃): .

δ (ppm)	Assignació
0.74 (t) ³ J _{HH} = 7.3 Hz	CH ₃
1.19 (m)	CH ₂ CH ₃
1.38 (m)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
3.28 (m)	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
3.3-3.7 (m)	CH ₂ O, CH ₂ Cl

¹³C{¹H}-RMN (CDCl₃):

δ (ppm)	Assignació
13.6 (s)	CH ₃
19.0 (s)	CH ₂ CH ₃
31.4 (s)	OCH ₂ CH ₂ CH ₂
42.3 (s)	CH ₂ Cl
69.8-71.1 (m)	CH ₂ O

MS: m/z (M+18) = 242.

(b) Síntesi de $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{P}(\text{Ph})\text{CH}_2]_2$. Es a dur va terme de forma anàloga a la preparació de la difosfina PO_3Me . Les quantitats d'aquesta síntesi en particular són:

$\text{PhPHCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}$ (0.90 g, 3.7 mmols), 2.5 M butil liti (4.0 mL, 30 mmol), $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{Cl}$, (1.66 g, 7.4 mmol). Rendiment: 1.95 g (85 %).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3): -25.8 (s), -25.4 (s).

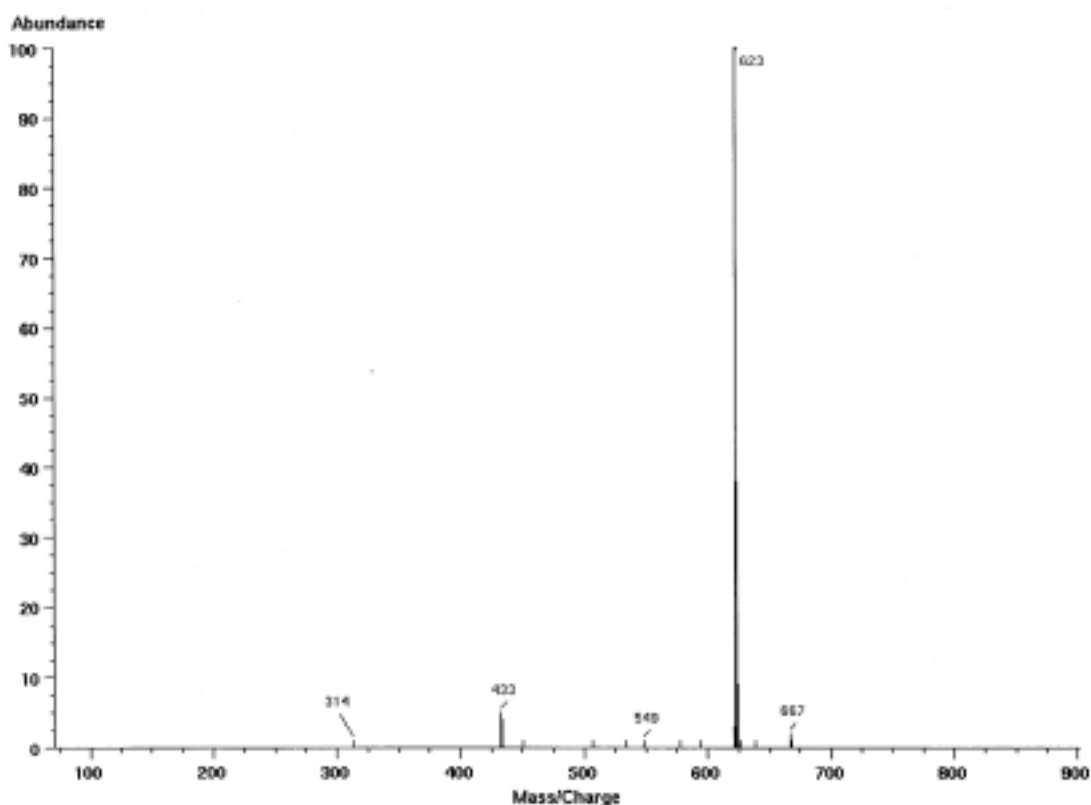
^1H -RMN (CDCl_3):

δ (ppm)	Assignació
0.87 (m)	CH_3
1.31 (m)	CH_2CH_3
1.50 (m.)	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
1.6-1.8 (m)	$\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{P}$
1.95 (td) $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, $^2J_{\text{H,P}} = 1.5$ Hz	$\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{O}$
3.3-3.7 (m)	CH_2O
7.2-7.4 (m)	C_6H_5

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3): .

δ (ppm)	Assignació
13.7 (s)	CH_3
19.0 (s)	CH_2CH_3
23.7 (s)	$\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{O}$
28.2 (b)	$\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{P}$
31.5 (s)	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
68.3 (t) $^2J_{\text{PC}} = 10.5$ Hz	$\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{O}$
69.8-70.9 (m)	CH_2O
128.1 – 137.2 (m)	Ph

MS: m/z ($M+1$) = 624.

Figura 106 Espectre de masses del ligand PO₃Bu.

2.1.3 Síntesi de PO₄Bu

a) Síntesi de CH₃(CH₂)₃(OCH₂CH₂)₄Cl: Aquest compost es va obtenir com a segona fracció (punt d'ebullició: 132-135 °C) en la destil·lació a pressió reduïda de CH₃(CH₂)₃(OCH₂CH₂)₃Cl descrita anteriorment. Rendiment: 11.7 g. L'anàlisi per cromatografia gas mostra una puresa de l'ordre del 93 %.

¹H-RMN (CDCl₃):

δ (ppm)	Assignació
0.72 (t) ³ J _{HH} = 7.3 Hz	CH ₃
1.17 (m)	CH ₂ CH ₃
1.37 (m)	CH ₂ CH ₂ CH ₃
3.26 (m)	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O
3.3-3.6 (m)	CH ₂ O, CH ₂ Cl

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3):

δ (ppm)	Assignació
13.4 (s)	CH_3
18.7 (s)	CH_2CH_3
31.2 (s)	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
42.1 (s)	CH_2Cl
69.6-70.8 (m)	CH_2O

MS: m/z ($M+18$) = 286.

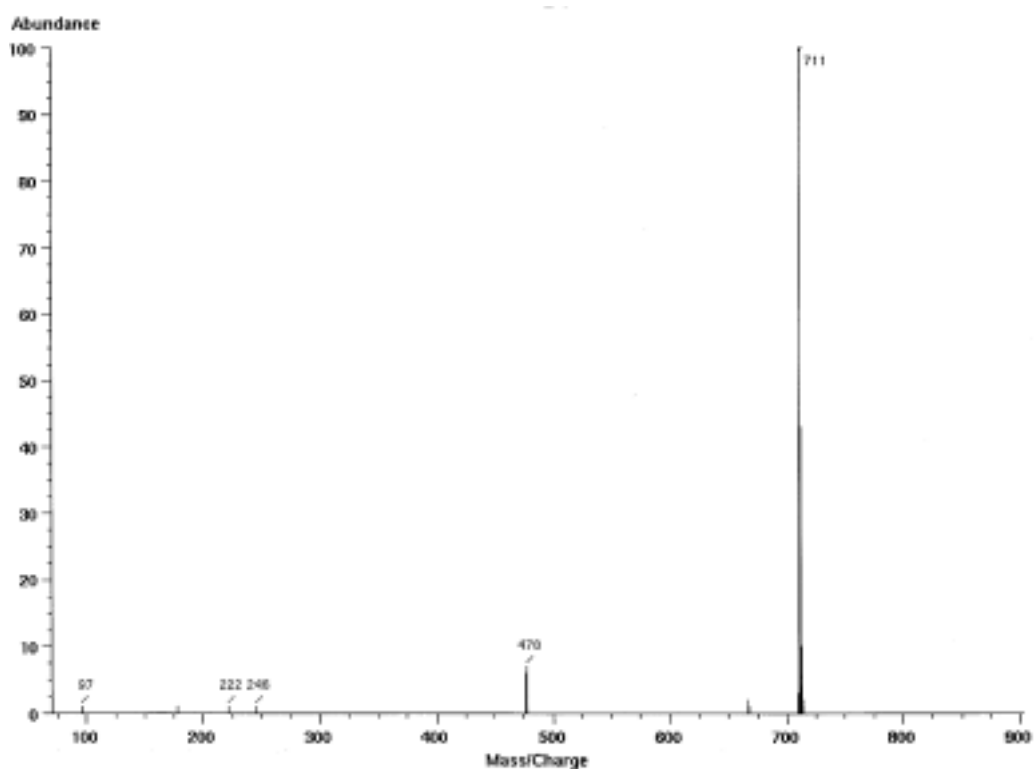
b) Síntesi de $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4\text{P}(\text{Ph})\text{CH}_2]_2$: Aquesta síntesi es va realitzar de manera anàloga a la síntesi del lligand PO_3Me . Les quantitats emprades són: $\text{PhPHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ (0.90 g, 3.7 mmol), butil liti 2.5 M (4.0 mL, 10.0 mmol), $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4\text{Cl}$ (2.00 g, 7.4 mmol). Rendiment: 2.15 g (82 %).

 $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3): -25.9 (s), -25.4 (s). ^1H -RMN (CDCl_3):

δ (ppm)	Assignació
0.80 (t) $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz	CH_3
1.25 (m)	CH_2CH_3
1.45 (m)	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
1.5-1.8 (m)	$\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{P}$
1.88 (td) $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, $^2J_{\text{H,P}} = 1.5$ Hz	$\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{O}$
3.3-3.6 (m)	CH_2O
7.2-7.4 (m)	C_6H_5

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3):

δ (ppm)	Assignació
13.6 (s)	CH_3
18.9 (s)	CH_2CH_3
23.6 (s)	$\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{O}$
28.1 (b)	$\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{P}$
31.3 (s)	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
68.2 (t) $J_{\text{PC}} = 10.5$ Hz	$\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{O}$
69.7-70.7 (m)	CH_2O
128.0 – 137.1	Ph

MS: m/z ($M+1$) = 711.Figura 107 Espectre de masses del lligand PO_4Bu .

A continuació es mostren els espectres de RMN dels tres lligands:

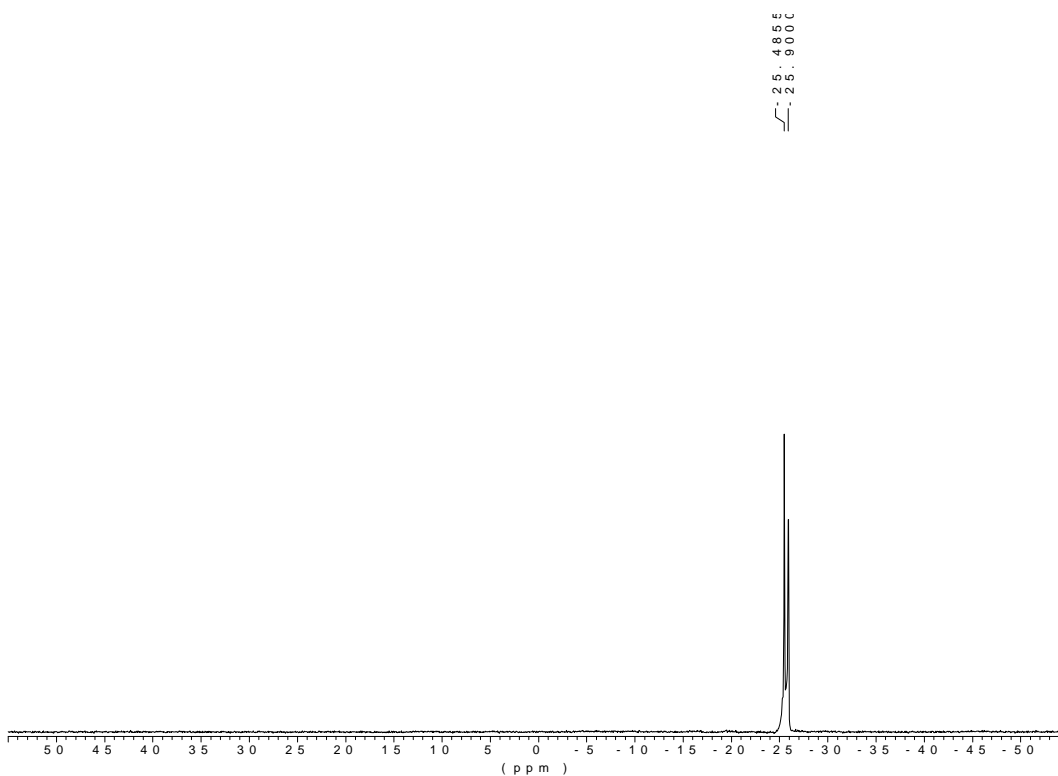


Figura 108 espectre de ^{31}P -RMN (CDCl_3) del lligand PO_3Me

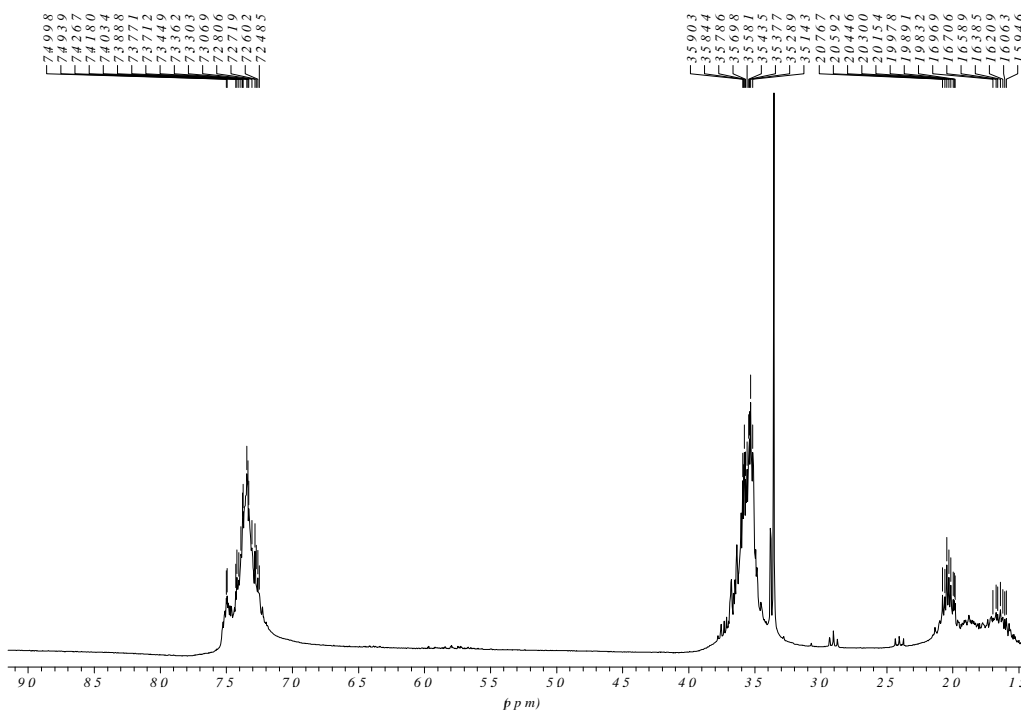
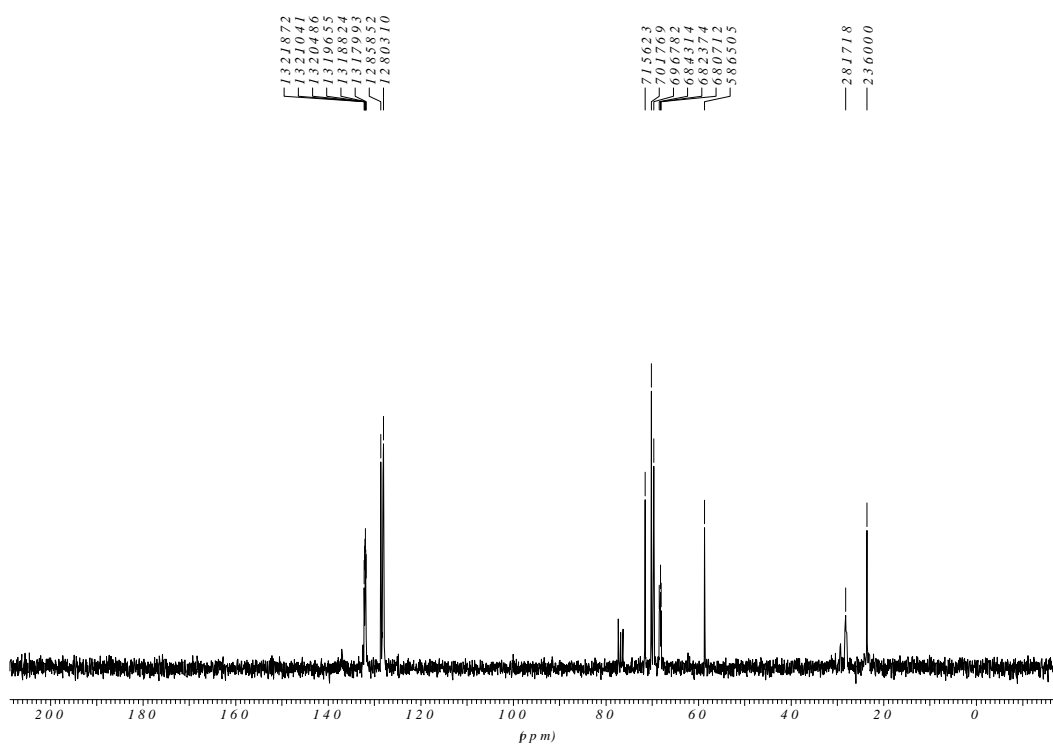
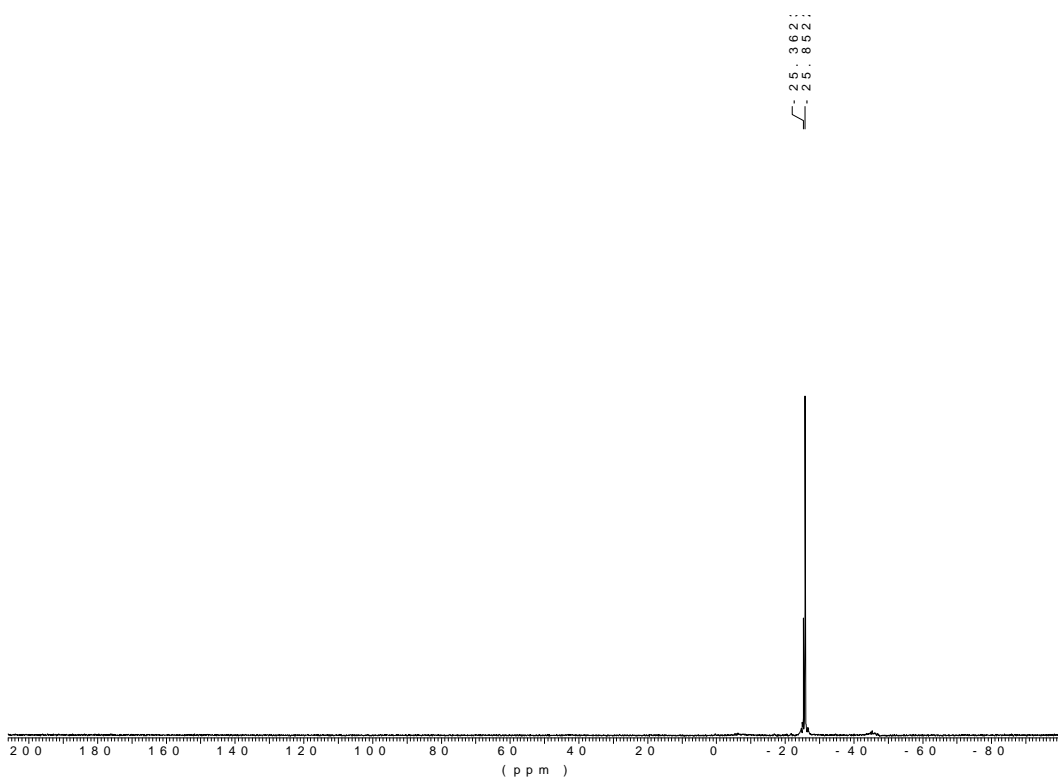


Figura 109 espectre de ^1H -RMN (CDCl_3) del lligand PO_3Me

Figura 110 espectre de ^{13}C -RMN (CDCl_3) del lligand PO_3Me Figura 111 espectre de ^{31}P -RMN (CDCl_3) del lligand PO_3Bu

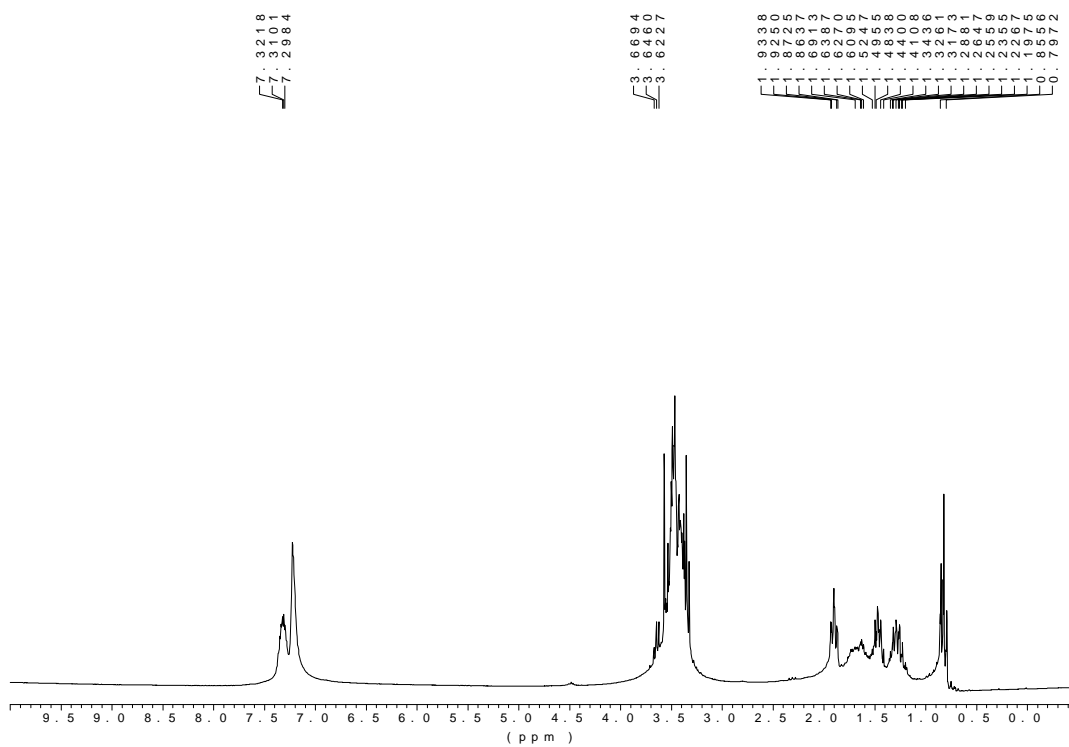


Figura 112 espectre de $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) del lligand PO_3Bu

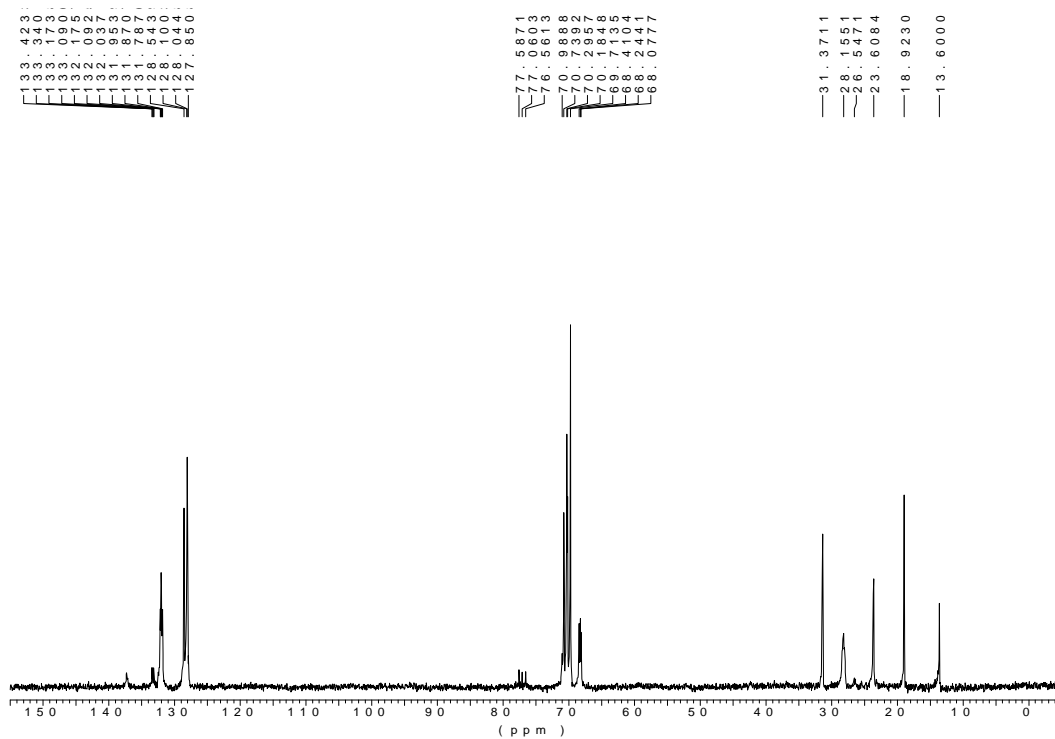


Figura 113 espectre de $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) del lligand PO_3Bu

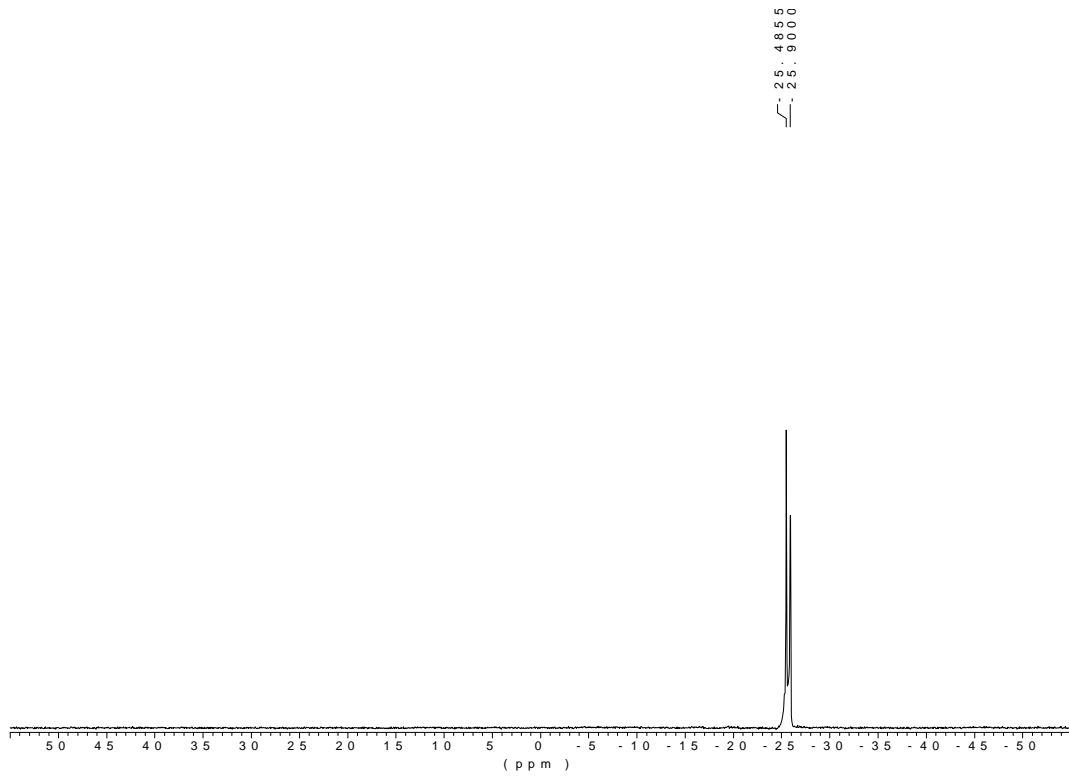


Figura 114 espectre de ³¹P-RMN (CDCl₃) del lligand PO₄Bu

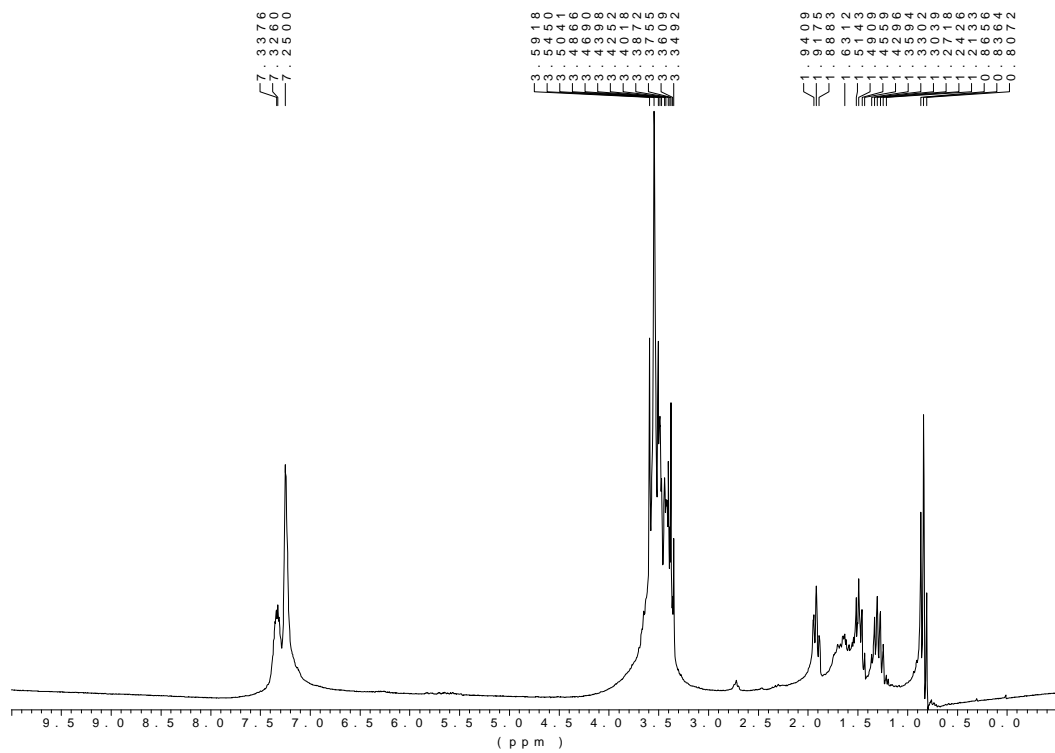
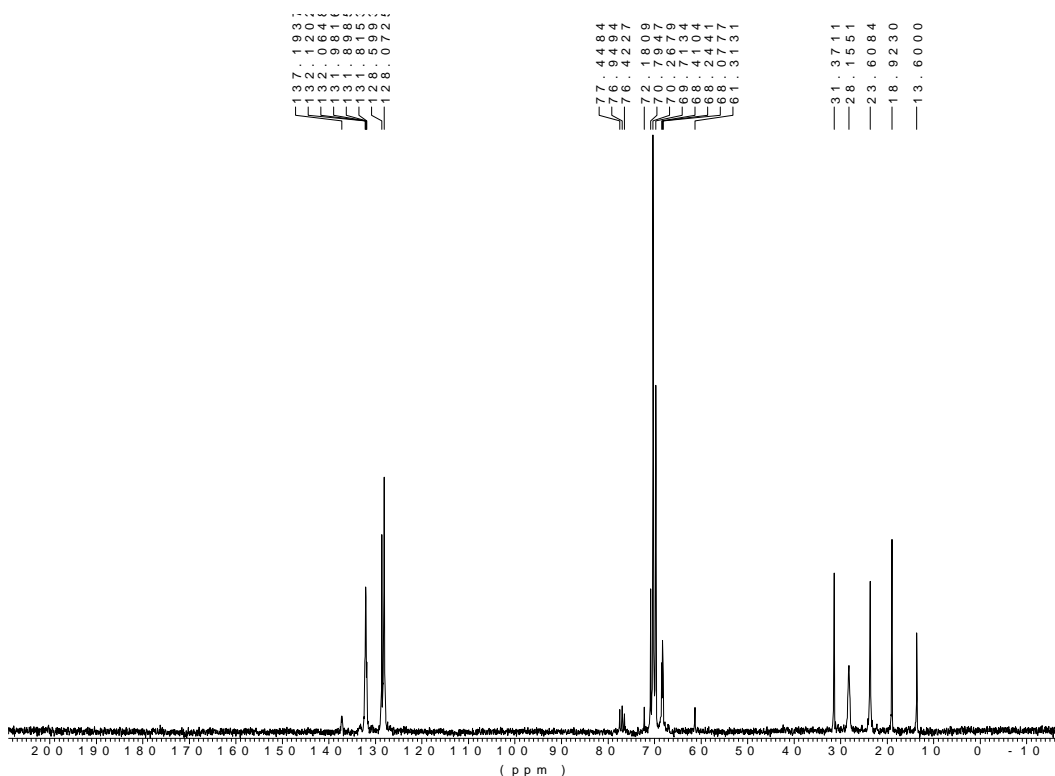


Figura 115 espectre de ¹H-RMN (CDCl₃) del lligand PO₄Bu

Figura 116 espectre de ^{13}C -RMN (CDCl_3) del lligand PO_4Bu

2.2 Síntesi de (difenilfosfino)etanosulfonat de sodi ¹¹²⁻¹¹⁵

El procés es realitza sota atmosfera de nitrogen i amb els reactius ben secs. En un Schlenk de 250 mL submergit en un bany isopropanol/ $\text{CO}_2(\text{s})$ (-78°C), i equipat amb agitació magnètica, es condensen uns 100 mL d'amoniac. Lentament s'afegeixen 1.98 g (0.086 mol) de Na metàl·lic i la solució esdevé de color blau. Es deixa en agitació un 10 minuts i a continuació s'afegeixen, també lentament, 10.00 g (0.038 mol) de PPh_3 . Es deixa reaccionar unes 3 hores, fins que la solució inicialment blava adquireixi una coloració granatosa, la qual cosa ens indica que s'hi poden afegir, poc a poc, els 2.04 g (0.038 mol) de NH_4Cl . La solució enfosqueix i 10 minuts més tard s'hi addicionen 8.05 g (0.037 mol) de $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$, deixant-se en agitació una mitja hora. Aleshores es deixa d'afegir $\text{CO}_2(\text{s})$ al bany, de manera que l'amoniac prèviament líquid s'evaporarà lentament en el decurs de la nit.

L'endemà es realitzen extraccions per a purificar el sòlid blanc obtingut. El producte es dissol en uns 100 mL d'aigua i es fan tres extraccions amb 50 mL de CH_2Cl_2 cadascuna. Aquest procés permet eliminar la difenilfosfina ja que s'ha treballat amb excés de trifenilfosfina respecte al $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$. Posteriorment s'evapora l'aigua, es dissol el sòlid en la mínima quantitat de metanol calent, es filtra amb una placa i s'evapora el solvent per a obtenir 11.46 g de $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ (rendiment 95%).

Anàlisi elemental: Valors teòrics 53.16% C, 4.46% H i 10.14% de S.

Valors experimentals 52.86% C, 4.24% H i 9.85% de S.

^1H -RMN:

δ (ppm)	Assignació
2.23 - 2.30 (m)	PCH_2
2.60 - 2.70(m)	CH_2S
6.80 – 7.20 (m)	C_6H_5

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN:

δ (ppm)	Assignació
22.4 (d) ($^1J_{\text{PC}}=13.0$ Hz)	PCH_2
47.3 (d) ($^2J_{\text{PC}}=19.5$ Hz)	CH_2S
128 - 136	C_6H_5

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN: -17.3 ppm.

V. Part experimental

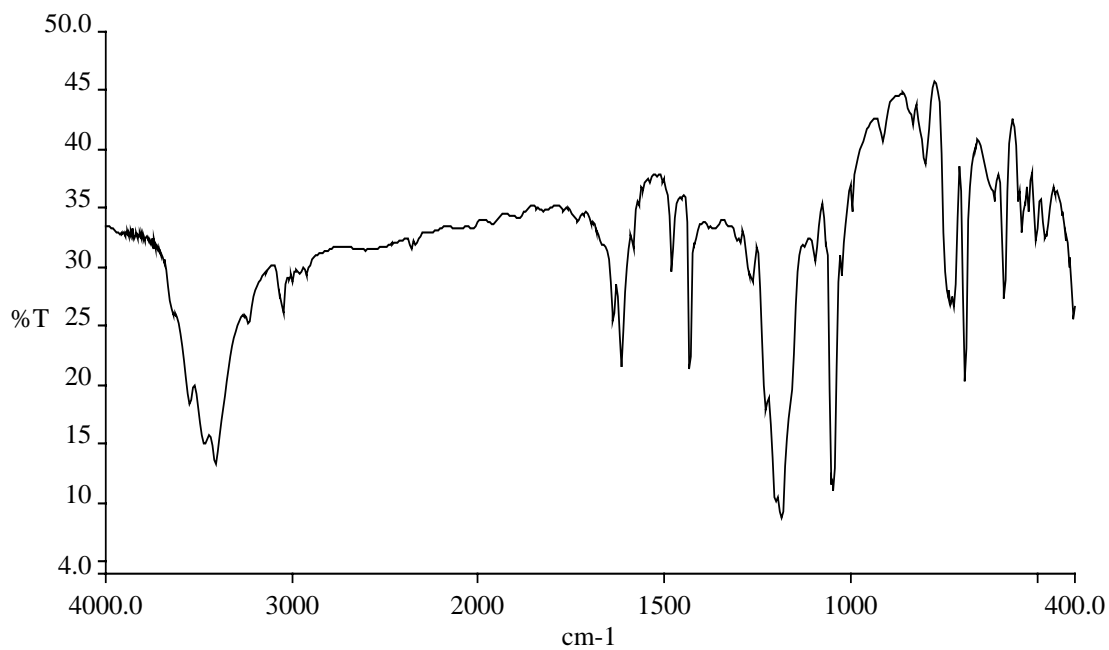


Figura 117: espectre IR (pastilla KBr) del compost Ph₂PCH₂CH₂SO₃Na

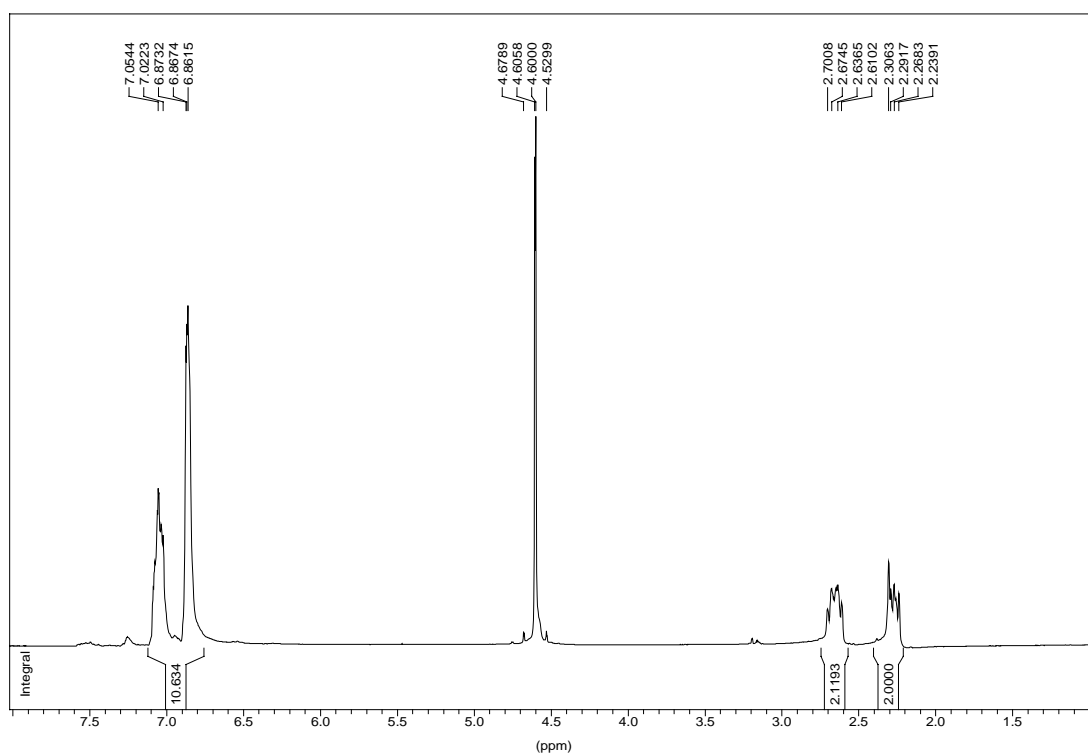


Figura 118: espectre de ¹H-RMN (D₂O) del compost Ph₂PCH₂CH₂SO₃Na

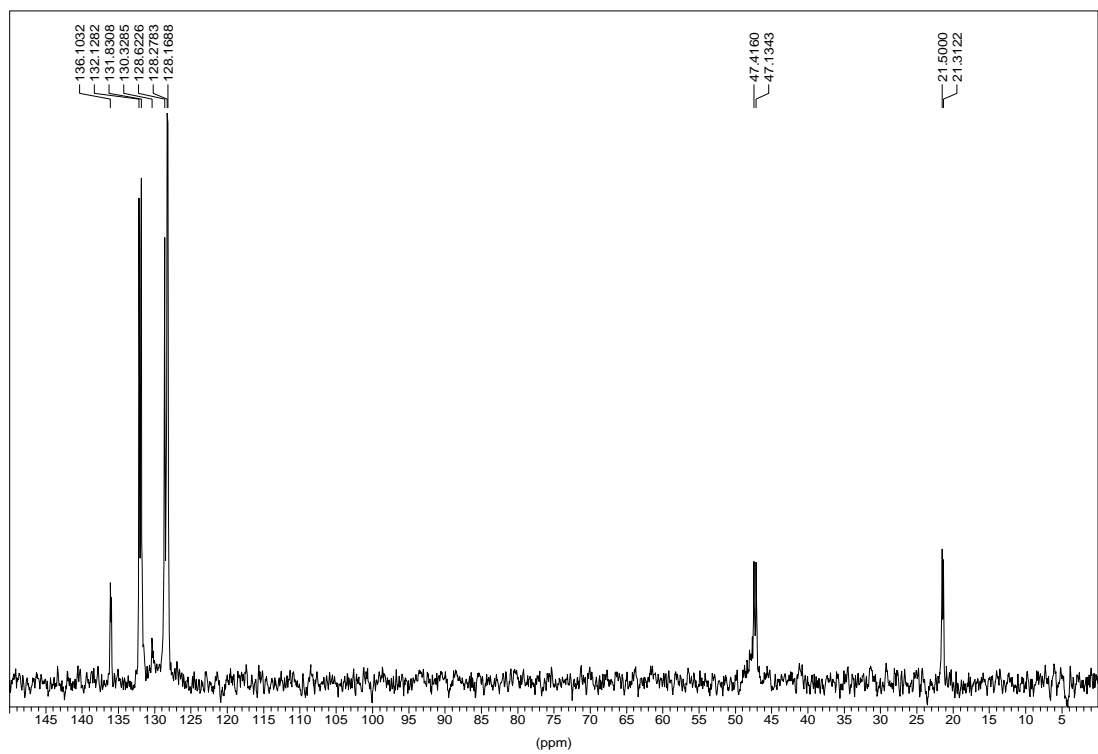


Figura 119: espectre de ^{13}C -RMN (D_2O) del compost $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$

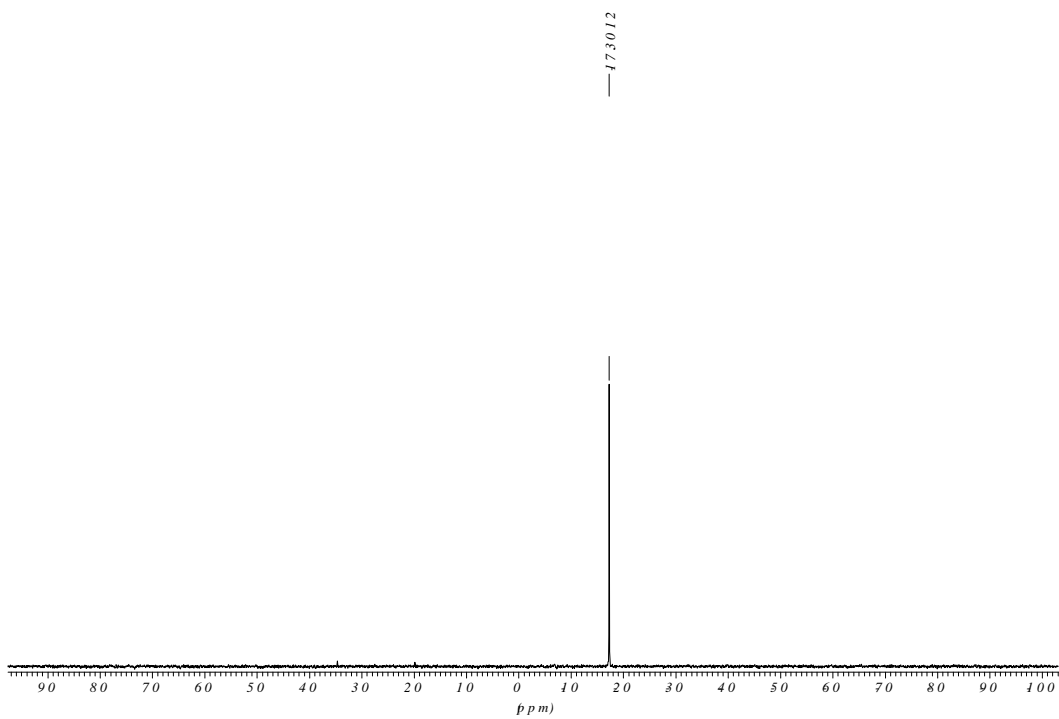


Figura 120: espectre de ^{31}P -RMN (D_2O) del compost $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$

2.2.1 Síntesi del (difenilfosfino)etanosulfonat de guanidini¹¹⁵

Els procés es duu a terme sota atmosfera de nitrogen. Es prepara una solució 2.68 g (8.14 mmol) de lligand $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ en 20 mL de metanol. A continuació s'hi addiciona lentament una solució de 0.81 g (8.49 mmol) de clorur de guanidini en 10 mL de metanol. Posteriorment es concentra la solució mitjançant evaporació a baixa pressió, fins assolir un volum d'uns 15 mL apreciant-se l'aparició d'un precipitat blanc molt fi. La solució resultant es deixa uns 30 minuts en un bany de gel, es filtra el sòlid i s'asseca al buit. S'obtenen 0.76 g, (rendiment = 76%).

Anàlisi elemental: Valors teòrics 11.89% N, 50.98% C, 5.66% H i 9.07% de S.

Valors experimentals 12.02% N, 50.15% C, 5.45% H i 8.70% de S

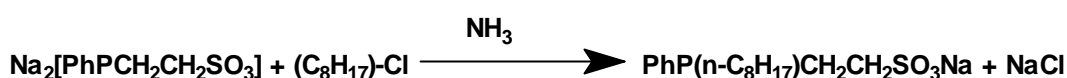
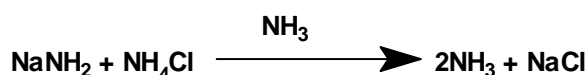
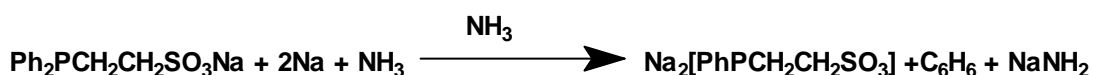
2.2.2 Síntesi del (difenilfosfino)etanosulfonat de tetrafenilfosfoni¹¹⁵

Es dissolen 0.50 g (1.58 mmol) del lligand $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ en la mínima quantitat d'aigua destil·lada (3 mL aproximadament). Després s'hi addiciona lentament una solució d' 1.00 g (2.38mmol) de bromur de tetrafenilfoni en 50 mL d'aigua destil·lada desgasada calenta. Immediatament apareix un precipitat blanc molt fi. La solució resultant es refreda uns 30 minuts en un bany de gel. El sòlid obtingut es filtra i s'asseca al buit. S'obtenen 0.92 g, (rendiment =93%).

Anàlisi elemental: Valors teòrics 72.14% C, 5.42% H i 5.07% de S.

Valors experimentals 71.57% C, 5.45% H i 4.43% de S.

2.3 Síntesi de $\text{PhP}(\text{n-C}_8\text{H}_{17})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ ¹⁰³



El mètode sintètic és similar al utilitzat per a la preparació de la fosfina $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$, per tant és important treballar sota atmosfera inert així com utilitzar reactius secs.

En un Schlenk de 250 mL submergit en un bany isopropanol/ $\text{CO}_2(\text{s})$ (-78°C), i equipat amb agitació magnètica, es condensen uns 150 mL d'amoníac. Lentament s'afegeixen 5.0 g (0.22 mol) de Na metàl·lic i la solució esdevé de color blau. Es deixa en agitació un 10 minuts i a continuació s'afegeixen, també lentament, 31.1 g (0.10 mol) de $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$. Es deixa reaccionar unes 3 hores, fins que la solució adquireixi una coloració taronja, la qual cosa ens indica que s'hi poden afegir, poc a poc, els 5.3 g (0.10 mol) de NH_4Cl . Uns minuts més tard s'hi addiciona una solució 14.2 g (0.09 mol) de $n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{Cl}$ en 50 mL de THF, deixant-se en agitació una mitja hora. Aleshores es deixa d'afegir $\text{CO}_2(\text{s})$ al bany, de manera que l'amoníac prèviament líquid s'evaporarà lentament en el decurs de la nit.

La purificació es va dur a terme mitjançant extraccions aigua/hexà (aproximadament 100 mL de cada solvent), per tal d'eliminar un possible excés de clorur d'octil. S'evapora la fase aquosa, es dissol el residu amb metanol i es filtra per tal d'eliminar NaCl. Es torna a evaporar el producte i un cop sec presenta un aspecte de sòlid blanc. 13.3 g (~42%).

Anàlisi elemental Valors teòrics 41.47% C, 5.61% H i 6.90% de S.

Valors experimentals 41.34% C, 5.59% H i 6.84% de S

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3): -24.2ppm.

^1H NMR (CDCl_3):

δ (ppm)	Assignació
0.8 - 1.30 (m)	$\text{N-C}_8\text{H}_{17}$
2.0 (d)	CH_2P
2.70(d)	CH_2S
6.80 – 7.20 (m)	C_6H_5

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3):

δ (ppm)	Assignació
14.0	CH_3
20-32	CH_2 de n-octil
26.4 (d) ($^1J_{\text{PC}}=13.9$ Hz)	CH_2P
48.4 (d) ($^2J_{\text{PC}}=15.4$ Hz)	CH_2S
129 – 138	C_6H_5

ESI-MS ($[\text{M} - \text{Na}]$): (m/z): 329

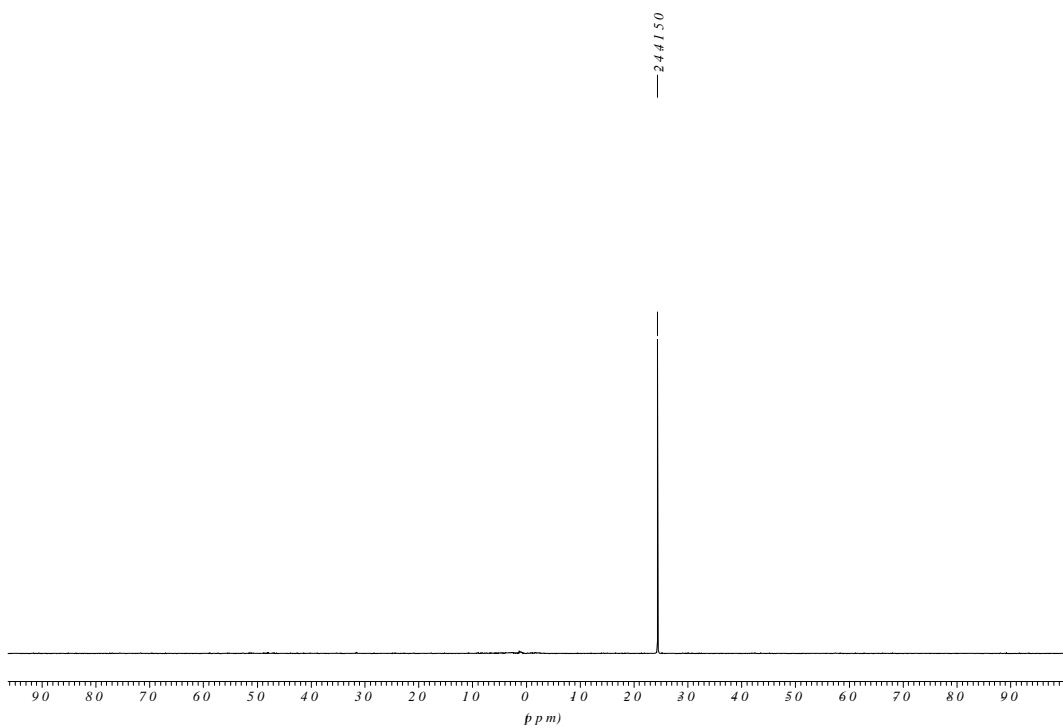
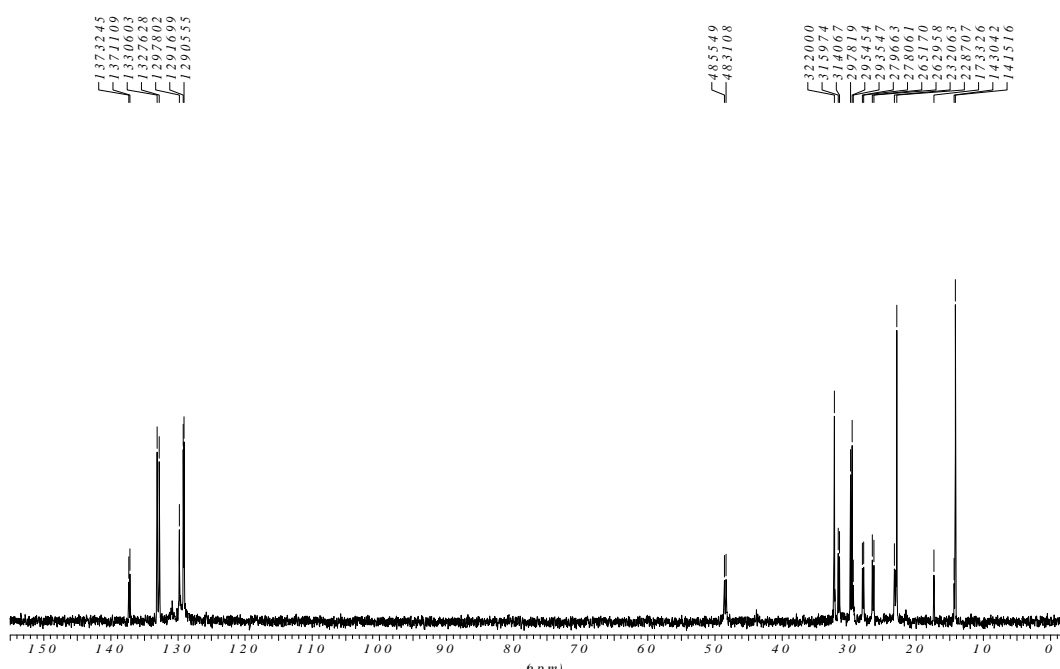
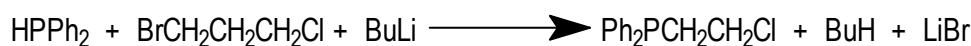


Figura 121 Espectre ^{31}P -RMN(CDCl_3) de $\text{PhP}(\text{n-C}_8\text{H}_{17})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$

Figura 122 Espectre ^{13}C -RMN(D_2O) de $\text{PhP}(\text{n-C}_8\text{H}_{17})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$

2.4 Síntesi de $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ ¹¹⁴

a) Síntesi de $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$:¹⁸⁶



Cal treballar sota atmosfera inert així com utilitzar reactius secs i desgasats.

En un Schlenk de 250 mL es dissolen 9.7 mL (0.0985 mol) $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ en 125 mL de THF i s'hi addicionen 17 mL de HPPh_2 (0.0977 mol). Es refreda a -78°C mitjançant un bany isopropanol/ $\text{CO}_2(\text{s})$ i s'hi afegeixen, gota a gota, 46.9 mL (0.1172 mol) de BuLi. L'addició provoca un canvi de coloració, de manera que la solució adquireix un to vermellós. Es deixa una hora en agitació i es treu el sistema del bany isopropanol/ $\text{CO}_2(\text{s})$. Abans d'arribar a temperatura ambient, s'hi afegeixen, gota a gota, uns mil·lilitres d' H_2O fins que la solució perd el color vermell. S'evapora el dissolvent i s'obté un oli de color marró. A continuació s'addiciona hexà i aigua, s'agita vigorosament i s'extreu la fase orgànica. Aquest procés es repeteix un parell de cops, es reuneixen les fases orgàniques i s'assequen amb MgSO_4 anhidre. Es filtra la solució i s'evapora el solvent obtenint-se un oli de color groc pàl·lid. Finalment es purifica el producte mitjançant una columna cromatogràfica amb sílica-gel emprant clorur de metilè com a eluent. S'evapora el dissolvent i s'obtenen 21.38 g de producte en forma d'oli incolor (rendiment 83%).

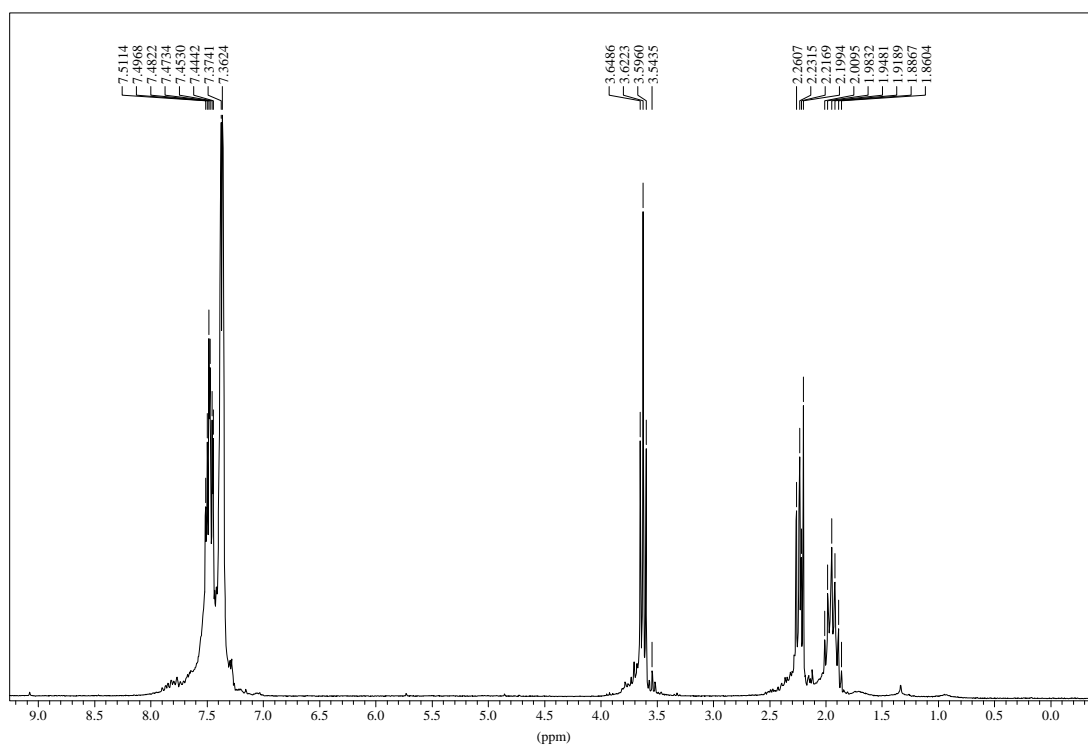
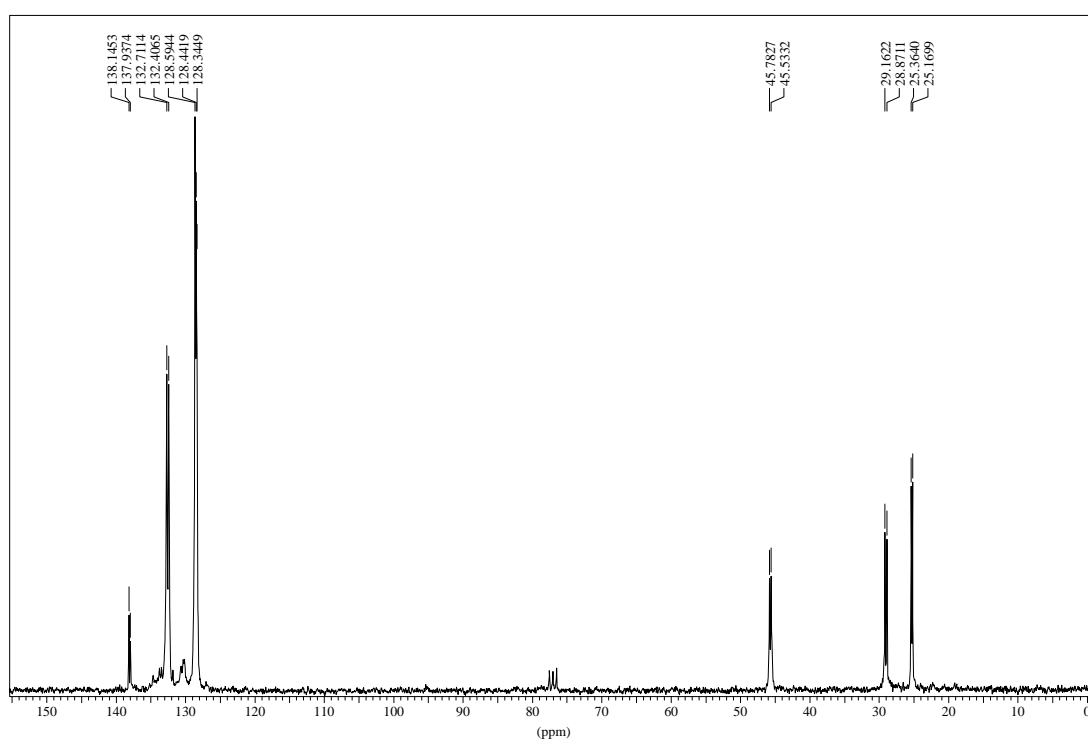
^1H -RMN:

δ (ppm)	Assignació
1.90 (m)	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
2.20 (m)	PCH_2
3.60 (t)	CH_2Cl
7.30 – 7.50	C_6H_5

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN:

δ (ppm)	Assignació
25.2 (d) ($^1J_{\text{PC}}=12.2$ Hz)	PCH_2
29.0 (d) ($^2J_{\text{PC}}=18.3$ Hz)	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
45.6 (d) ($^3J_{\text{PC}}=15.7$ Hz)	CH_2Cl
128 - 138	C_6H_5

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN: -16.6 ppm.

Figura 123: Espectre de ^1H -RMN (CDCl_3) del lligand $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$.Figura 124: Espectre de ^{13}C -RMN (CDCl_3) del lligand $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$.

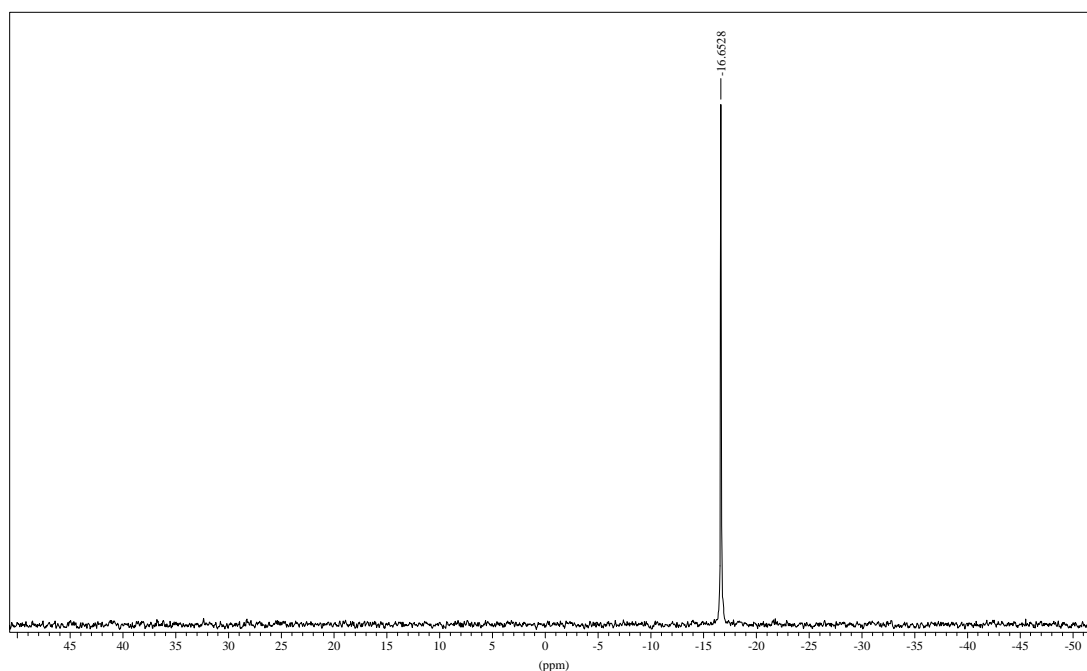
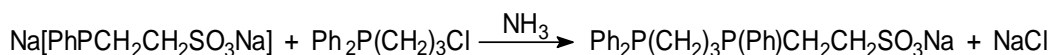
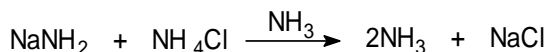
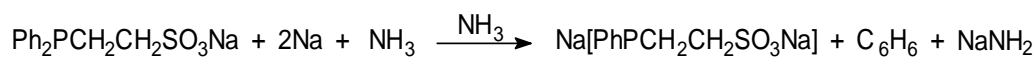


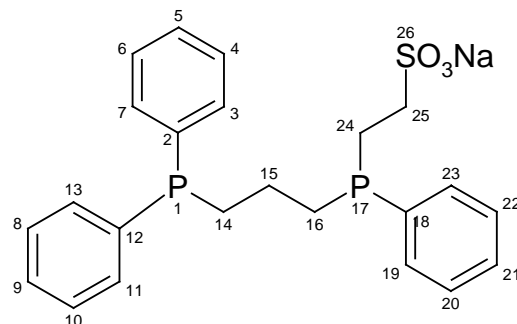
Figura 125: Espectre de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3) del lligand $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$.

b) Síntesi de $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$:



S'afegeixen 8.1 g (0.026 mol) de $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ a un Schlenk de 500 mL i s'hi condensen 200 mL d'amoníac mitjançant un bany isopropanol/ $\text{CO}_2(\text{s})$ a -78°C . A continuació, s'hi afegeixen a poc a poc 1.36 g (0.059 mol) de Na i la solució adquireix una coloració blava. Es deixa en agitació durant tres hores, observant-se un canvi de coloració (de blau a grana). S'afegeixen 1.37 g (0.026 mol) de NH_4Cl i es deixa 20 minuts en agitació. Per altra banda es prepara una solució de 7.42 g (0.028 mol) de $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ en 100 mL de THF, que s'addiciona gota a gota sobre la solució anterior. Finalment s'atura el subministre de CO_2 al bany per tal de que l'amoníac líquid s'evapori lentament durant la nit.

L'endemà s'evapora el THF i s'obté un oli de color taronja que es purifica mitjançant tres extraccions amb 75 mL d'hexà per tal d'eliminar l'excés de reactiu $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. A continuació s'hi addicionen 100 mL d'etanol per tal de solubilitzar la difosfina, mentre precipita el clorur sòdic format durant la reacció. Finalment s'evapora l'etanol i s'obtenen 9.2 g de producte sòlid taronja (rendiment 78%).



^1H -RMN:

Assignació	δ (ppm)
16	1.5
15	1.9
14 i 24	2.2
25	2.6
fenils	7.10 - 7.80

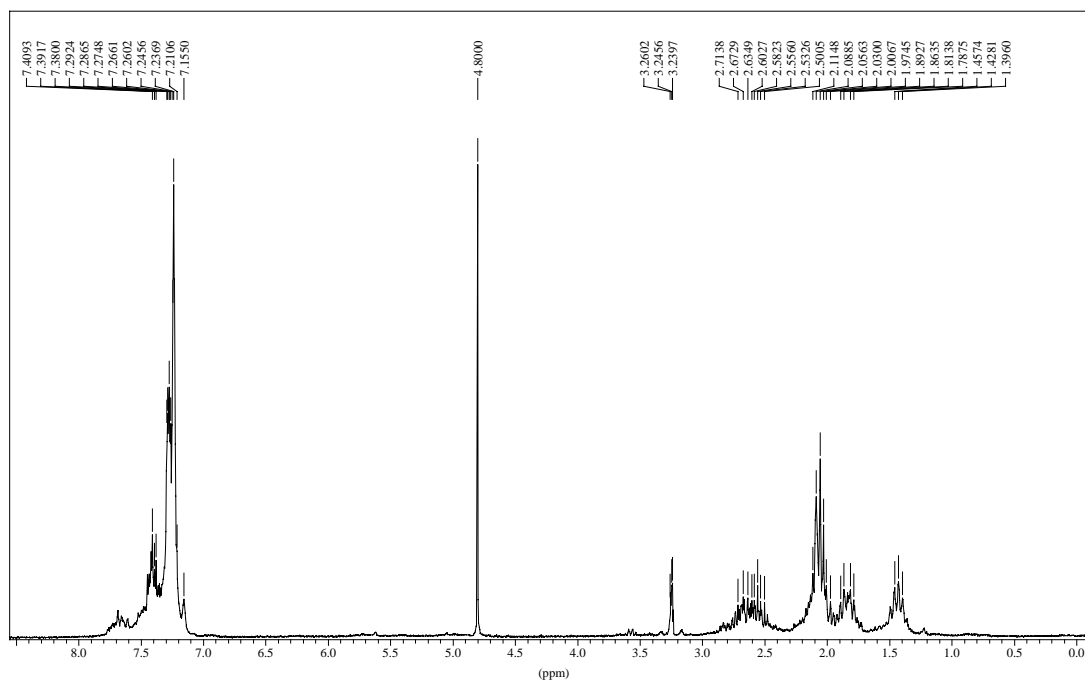


Figura 126: espectre de ^1H -RMN (CD_3OD) del lligand $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR:

Assignació	δ (ppm)
14 i 16	23 a 25
15	30.1
24	19.3
25	49.8
fenils	128 - 140

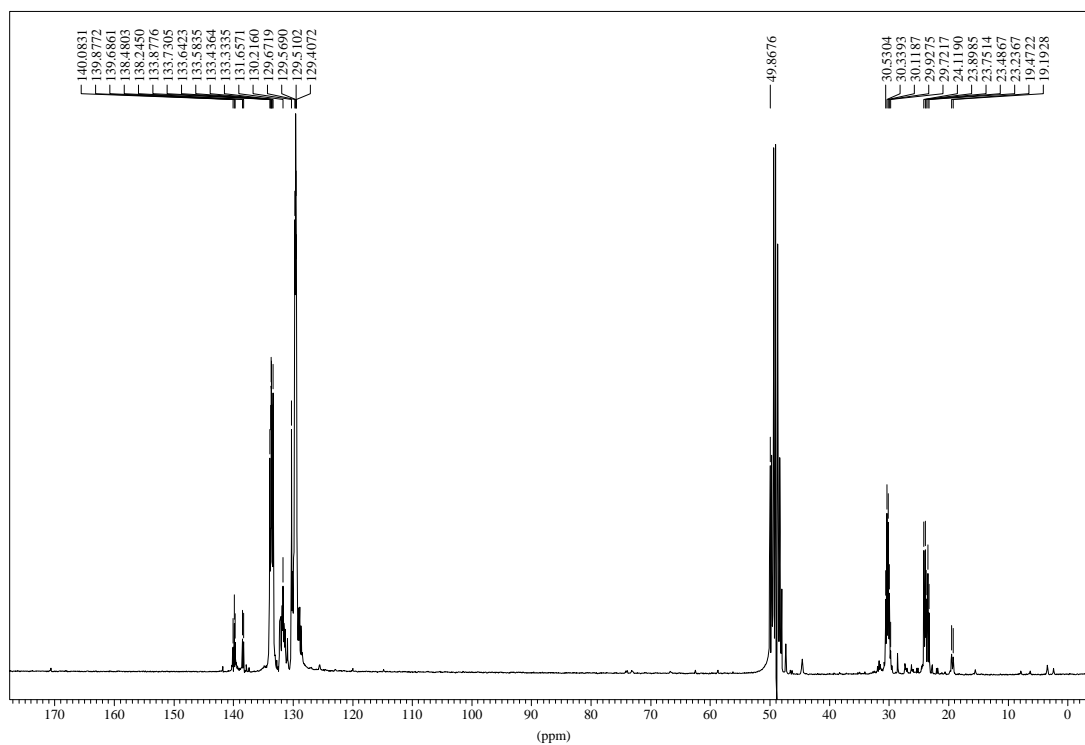


Figura 127: espectre de ^{13}C -RMN (CD_3OD) del lligand $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN

Assignació	δ (ppm)
17	-25.4
1	-17.1

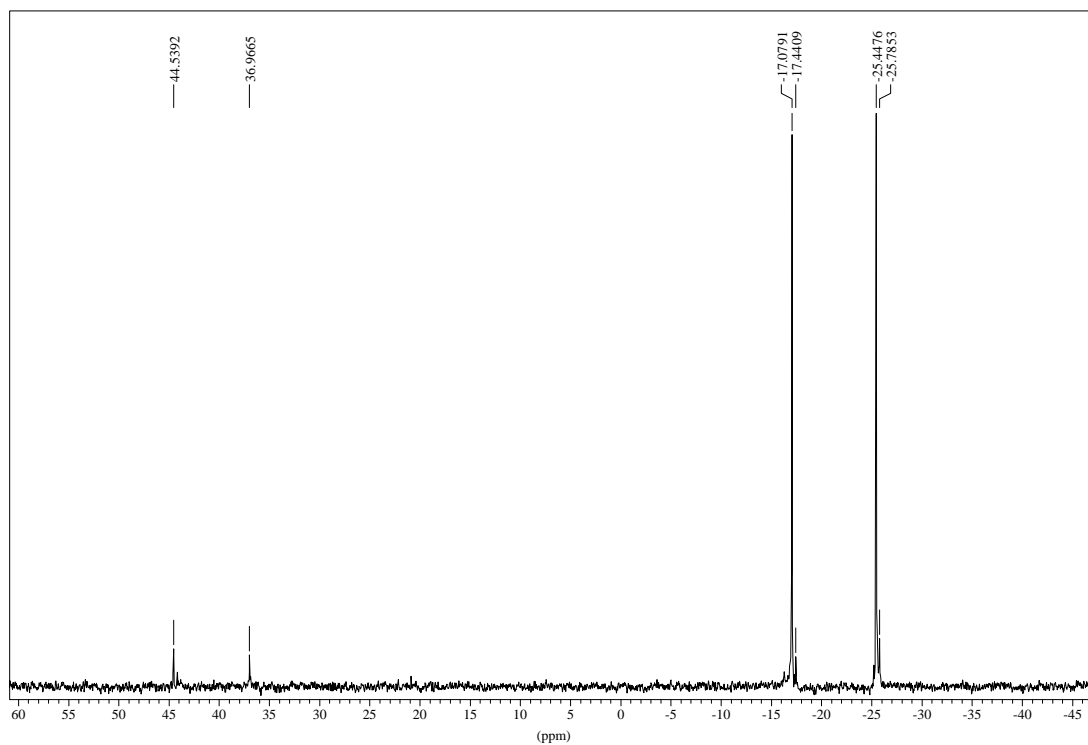


Figura 128: espectre de ³¹P{¹H}-RMN (CD₃OD) del lligand Ph₂PCH₂CH₂CH₂P(Ph)CH₂CH₂SO₃Na

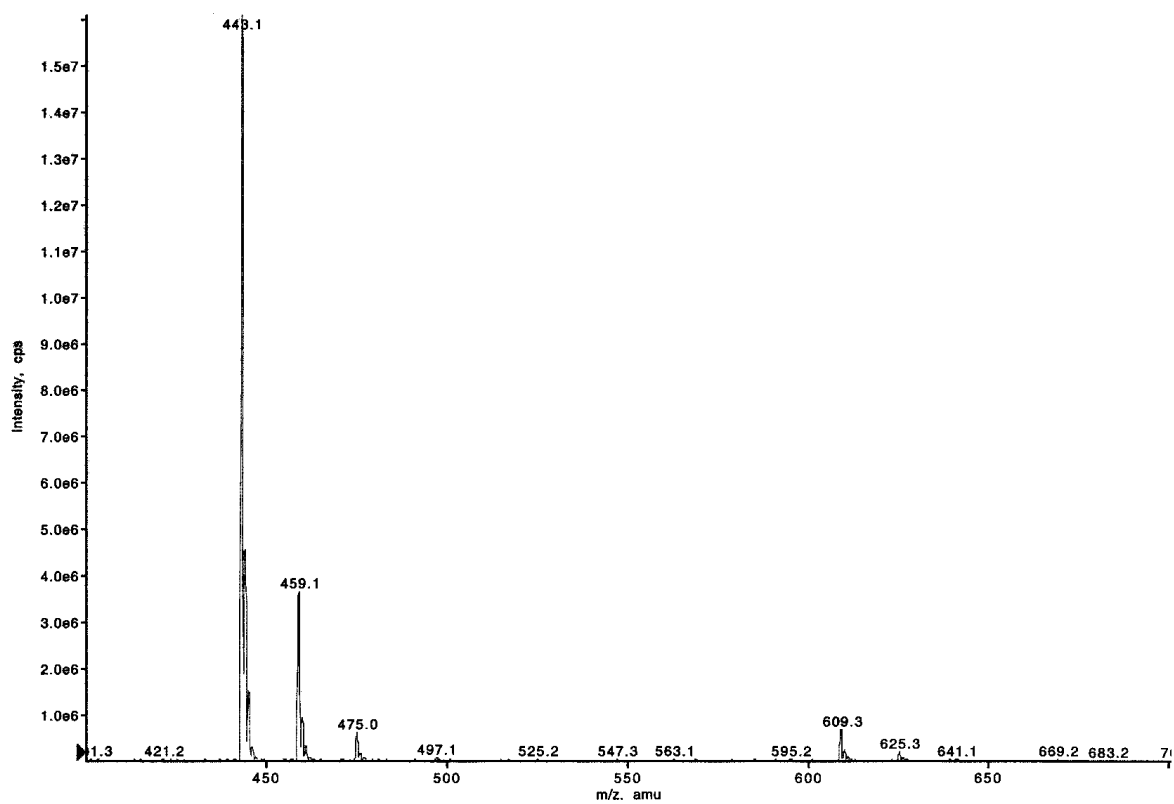
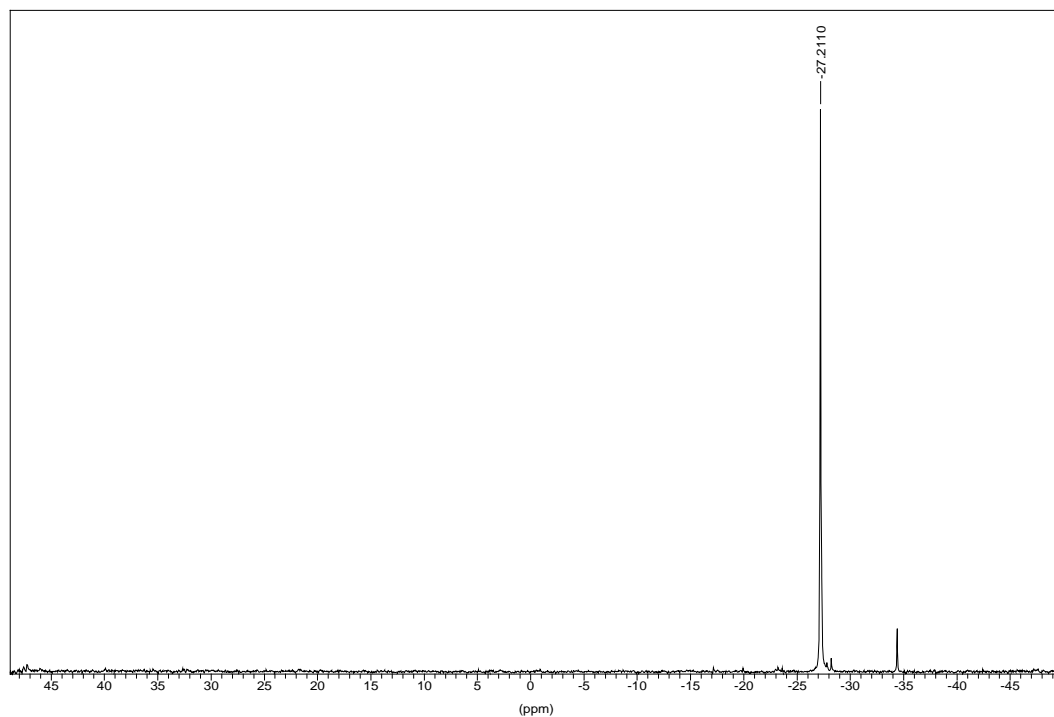


Figura 129: espectre de masses electrosprai de ió negatiu del lligand Ph₂PCH₂CH₂CH₂P(Ph)CH₂CH₂SO₃Na

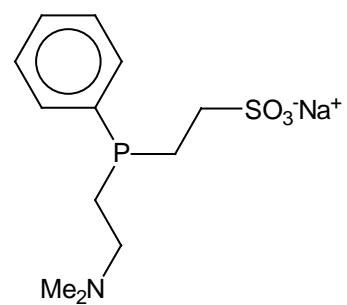
2.5 Síntesi de $\text{NaO}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ¹¹³

La síntesi d'aquest lligand es realitza sota atmosfera de nitrogen. S'afegeixen 15,05 g (0,036 mol) de (2-dimetilaminoetil)trifenilfosfoni a un Schlenk i s'hi condensen un 300 mL d'amoniac mitjançant un bany isopropanol/ $\text{CO}_2(\text{s})$ a -78°C . Es manté en agitació dins el bany fred i es forma una suspensió, a la qual s'hi afegeixen 3,66 g (0,159 mol) de Na tallat a trocets petits. La barreja es torna de color blau fosc i adquireix una consistència espessa. Després d'unes 3 hores d'agitació, s'hi van afegir 7,17 g (0,073 mol) de bromur d'amoní i la solució es torna de color grana. Paral·lelament, en un altre schlenk es prepara una suspensió de 6,82 g (0,032 mol) de 2-bromoetansulfonat de sodi en THF sec. Després de 30 minuts de l'addició del bromur d'amoní, s'addiciona lentament la suspensió de THF sobre la d'amoniac i s'observa que la suspensió d'amoniac lentament esdevé taronja. Es deixa agitant tota la nit i s'atura el subministre de CO_2 al bany per tal de que l'amoniac líquid s'evapori lentament durant la nit

L'endemà al matí s'evapora el solvent a sequedat i es procedeix a la purificació del sòlid obtingut. S'afegeixen un 200 mL d'isopropanol, s'agita la suspensió durant dues hores i es deixa decantar. Es separa la solució groguenca de la pols blanca (corresponent al subproducte NaBr) i s'evapora a sequedat obtenint-se a un sòlid grogós. Aquest es dissol en uns 75 mL d'aigua i es fan tres extraccions amb 50 mL d'hexà cadascuna. Així s'aconsegueix separar la fosfina $\text{HP}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ obtinguda com a subproducte en la fase orgànica. La fase aquosa s'evapora a sequedat i s'obté un altre cop un sòlid groc i molt higroscòpic corresponent al producte desitjat, la fosfina $\text{NaO}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ que es va rentar amb èter dietílic anhidre. Rendiment : 6,98 g (72,6%).

³¹P-NMR:Figura 130 Espectre de ³¹P{¹H}-RMN de NaO₃SCH₂CH₂P(Ph)CH₂CH₂NMe₂ (D₂O).¹H-NMR:

Assignació	δ (ppm)
-N(CH ₃) ₂	1.98
CH ₂ N	2.23
CH ₂ S	2.65
PCH ₂ CH ₂ N	1.83
PCH ₂ CH ₂ S	2.10
Fenils	7.30 - 7.44



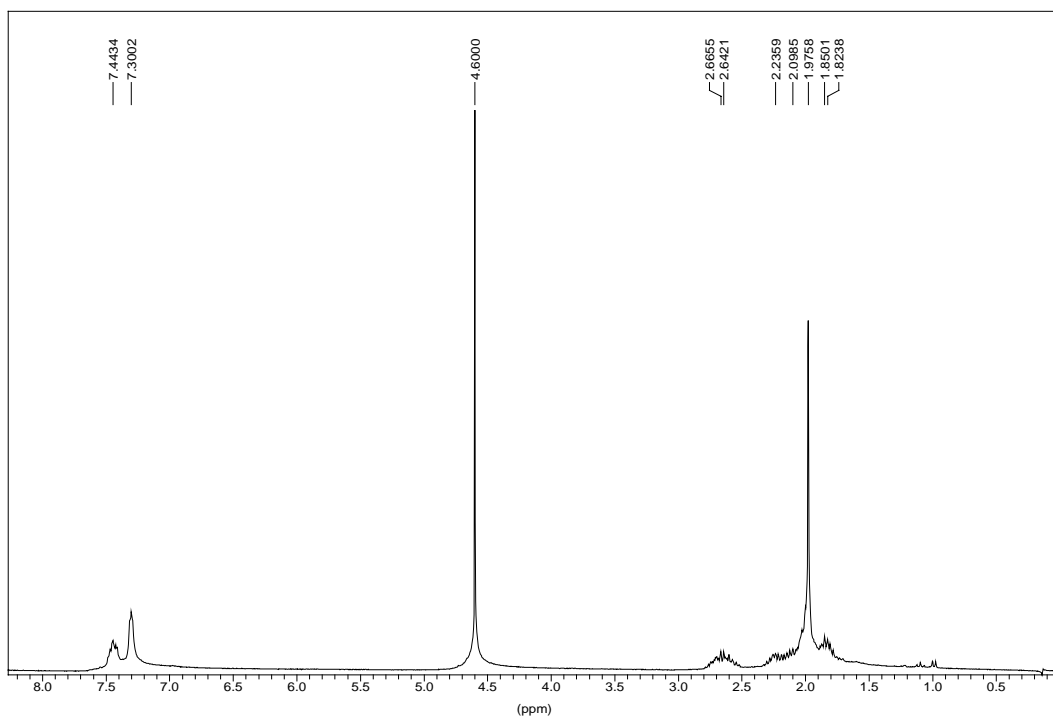
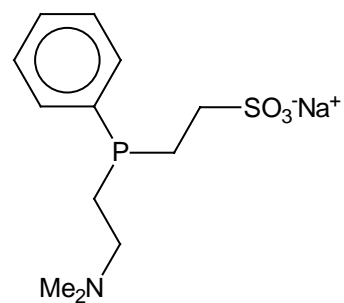


Figura 131 Espectre de ^1H -RMN de $\text{NaO}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ (D_2O).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN:

Assignació	δ (ppm)
-N(CH ₃) ₂	44,7
-CH ₂ N	55,9 ($J_{\text{PC}} = 18,5$ Hz)
-CH ₂ S	48,7 ($J_{\text{PC}} = 14,8$ Hz)
PCH ₂ CH ₂ N	24,9 ($J_{\text{PC}} = 7,4$ Hz)
PCH ₂ CH ₂ S	23,1 ($J_{\text{PC}} = 15,4$ Hz)
Fenils	130,2 – 134,1



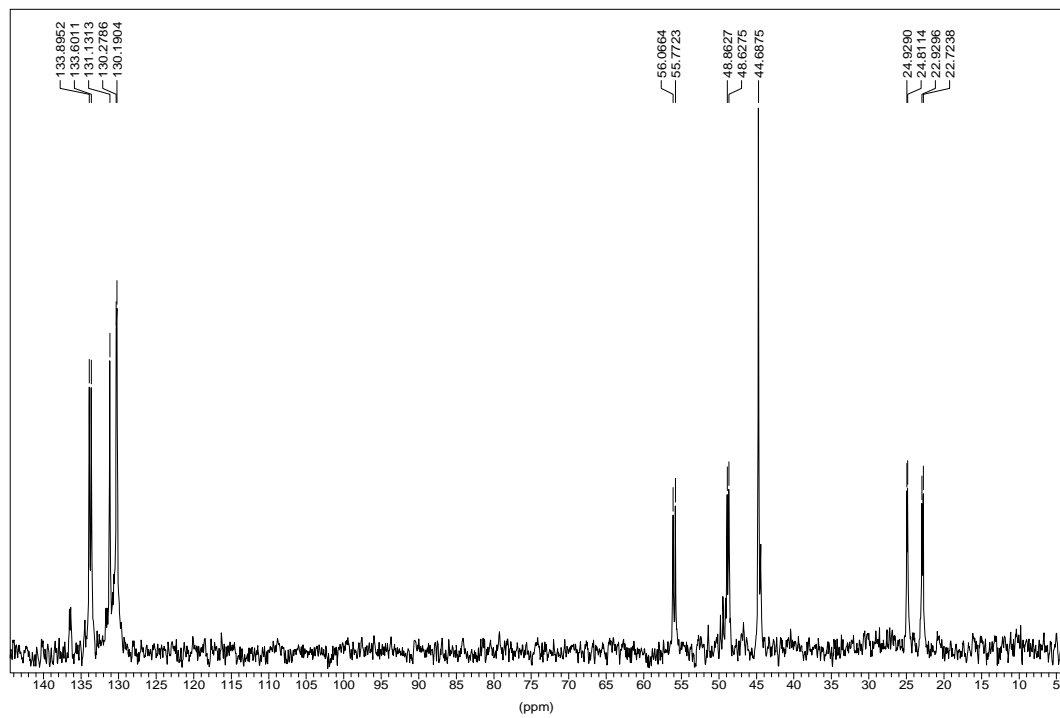


Figura 132 Espectre de ^{13}C -RMN de $\text{NaO}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ (D_2O).

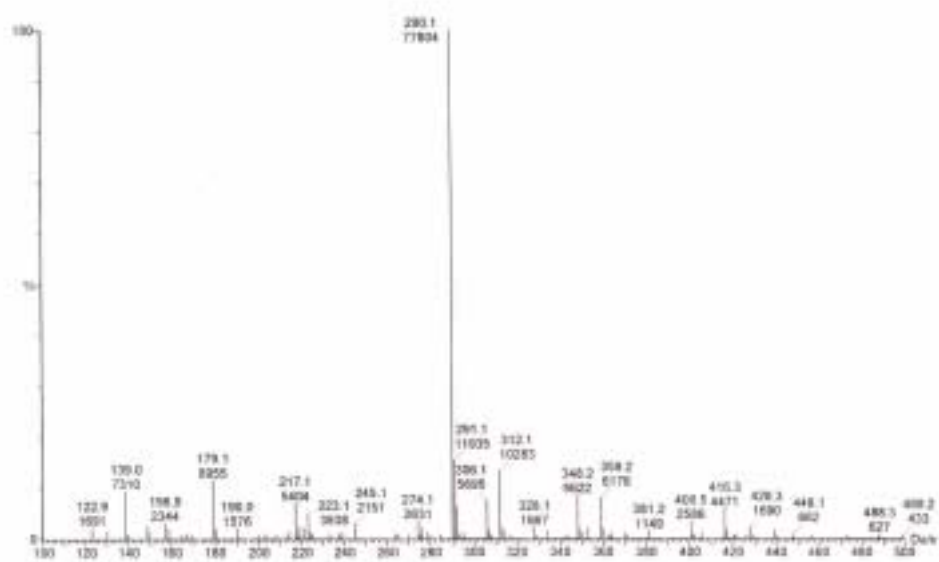


Figura 133 Espectre de masses electroesprai (+) de $\text{NaO}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$

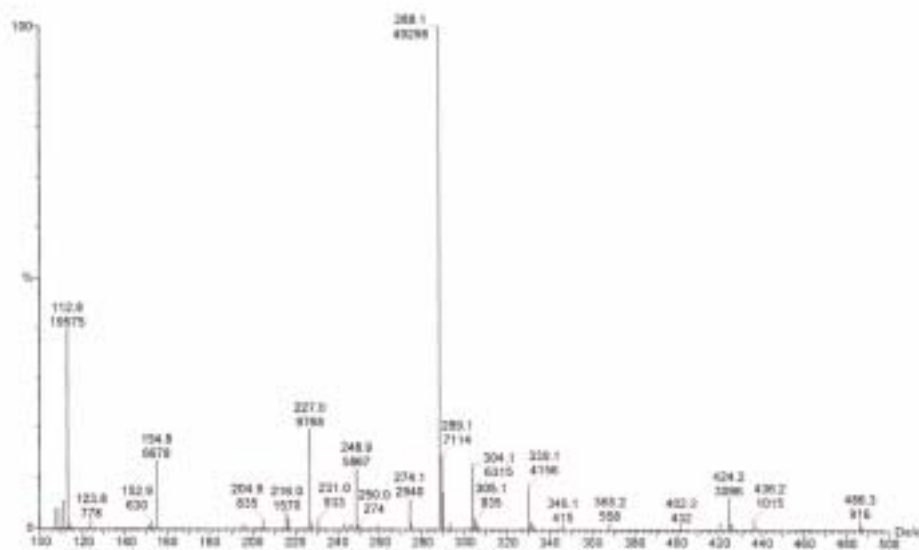


Figura 134 Espectre de masses electrospai (-) de $\text{NaO}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{Ph})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$

3. Síntesi de complexos de reni

3.1 Síntesi de precursors

3.1.1 Síntesi de $[\text{ReOCl}_2(\text{OEt})(\text{PPh}_3)_2]$ ^{75,76}



Aquesta síntesi es realitza a l'aire. En un baló de 250 mL es dissolen 10 g (38 mmol) de trifenilfosfina en 50 mL d'etanol. S'hi addiciona una solució de 2 g (7.46 mmol) de NH_4ReO_4 en 5.25 mL (60 mmol) d'àcid clorhídric 35% i la mescla esdevé de color verd. La solució resultant es reflueix durant 15 minuts, adquirint un color verd més intens. Es deixa refredar a temperatura ambient. Es filtra i es renta el precipitat tres vegades amb 20 mL d'etanol i tres vegades amb 20 mL d'èter dietílic. S'asseca el producte verd $[\text{ReOCl}_2(\text{OEt})(\text{PPh}_3)_2]$. Se n'obtenen 6.13 g amb un rendiment del 98%.

^1H -RMN (CDCl_3):

δ (ppm)	Assignació
1.07 (t)	CH_2CH_3
2.36 (q)	CH_2CH_3
7.10 - 7.70	Ph

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3): -10.02 i -18.39 ppm .

Anàlisi elemental: Valors teòrics: 54.16% C i 4.18% H.

Valors experimentals: 53.98% C i 4.15% H.

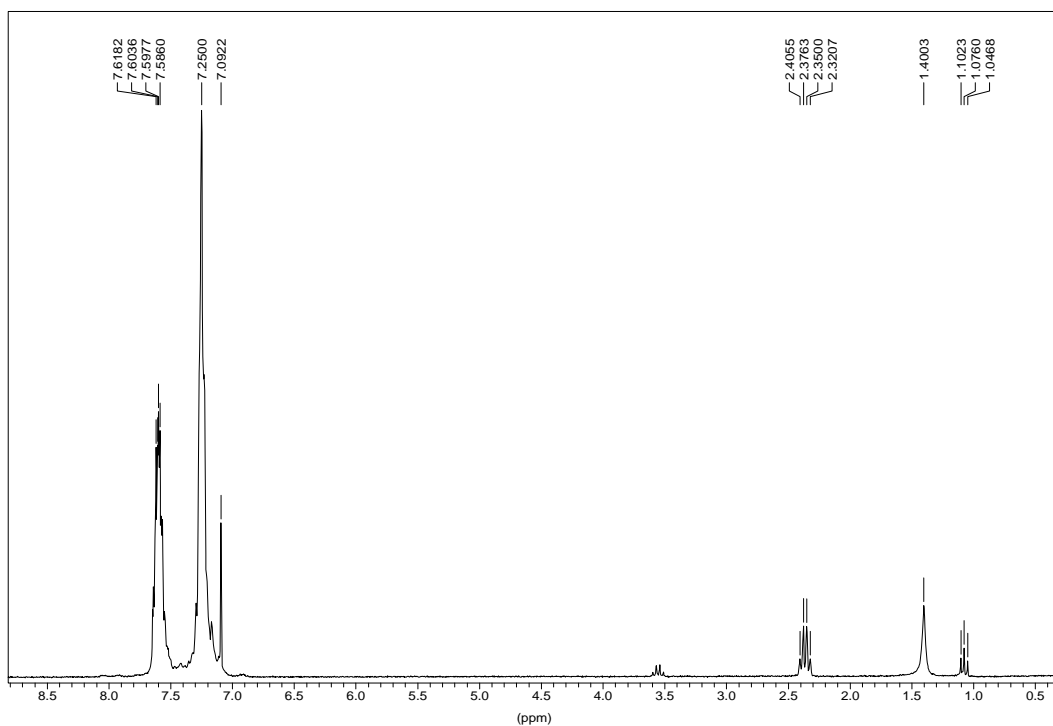


Figura 135: espectre de ^1H -RMN (CDCl_3) del compost $[\text{ReOCl}_2(\text{OEt})(\text{PPh}_3)_2]$

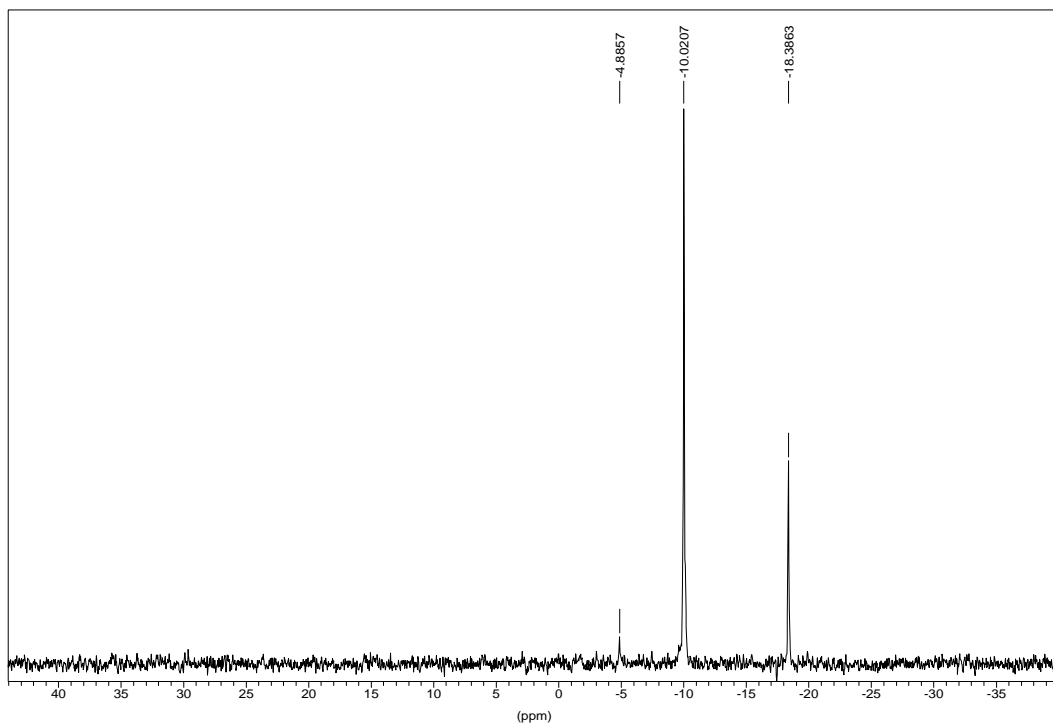
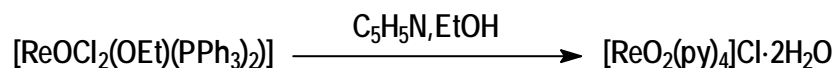


Figura 136: espectre de ^{31}P -RMN (CDCl_3) del compost $[\text{ReOCl}_2(\text{OEt})(\text{PPh}_3)_2]$

3.1.2 Síntesi de $[\text{ReO}_2(\text{py})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ^{75,76}



Aquesta síntesi es pot realitzar a l'aire. Es pesen 6.0 g (7.12 mmol) de $[\text{ReOCl}_2(\text{OEt})(\text{PPh}_3)_2]$ en un baló de 250 mL i s'hi afegeixen 100 mL d'etanol. A continuació s'hi addicionen lentament 30 mL (372.8 mmol) de piridina. Després es posa a refluir la mescla de reacció durant 2 hores i el color verd de la solució inicial esdevé grana. Es redueix el volum a una tercera part i comença a precipitar un producte groc-ataronjat. S'afegeix una mica d'èter per a facilitar la precipitació. Es filtra, es renta amb èter i s'asseca a l'aire. S'obtenen 3.4 g de $[\text{ReO}_2(\text{py})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (rendiment 80%).

^1H -RMN (CDCl_3): 7.50 – 9.0 pm (piridina coordinada).

^{13}C -RMN (CDCl_3): 127.3, 142.7 i 152.0 ppm (piridina coordinada) .

Anàlisi elemental: Valors teòrics: 9.25% N, 39.63% C i 3.99% H.

 Valors experimentals 9.16% N, 39.27% C i 3.94% H.

V. Part experimental

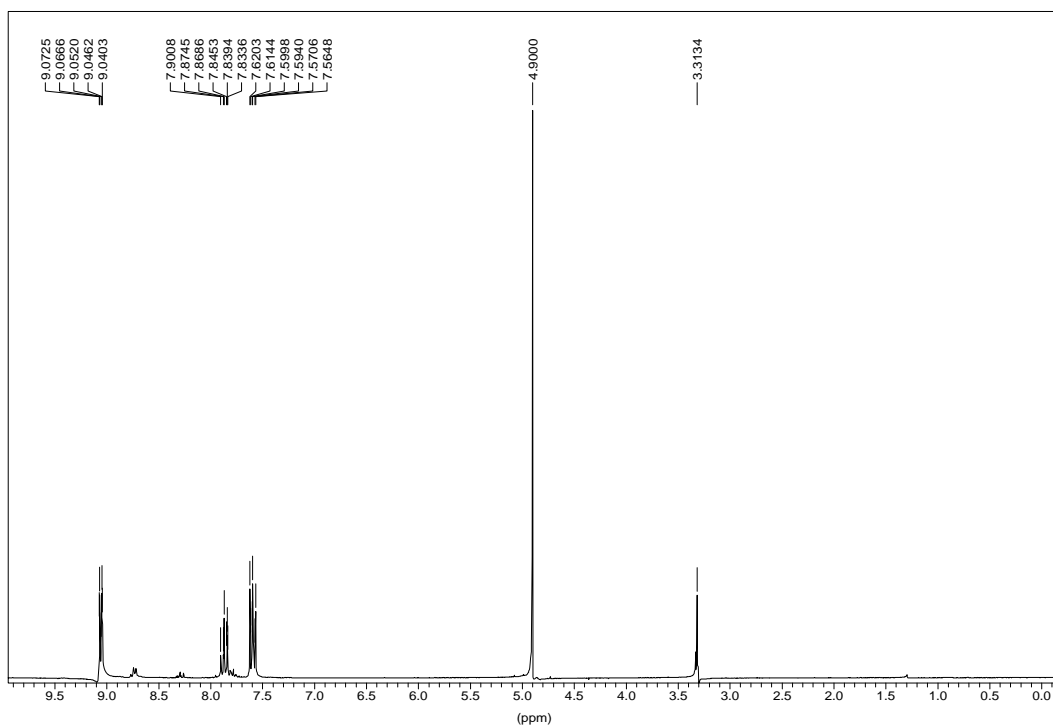


Figura 137: espectre de ^1H -RMN (CD_3OD) del compost $[\text{ReO}_2(\text{py})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

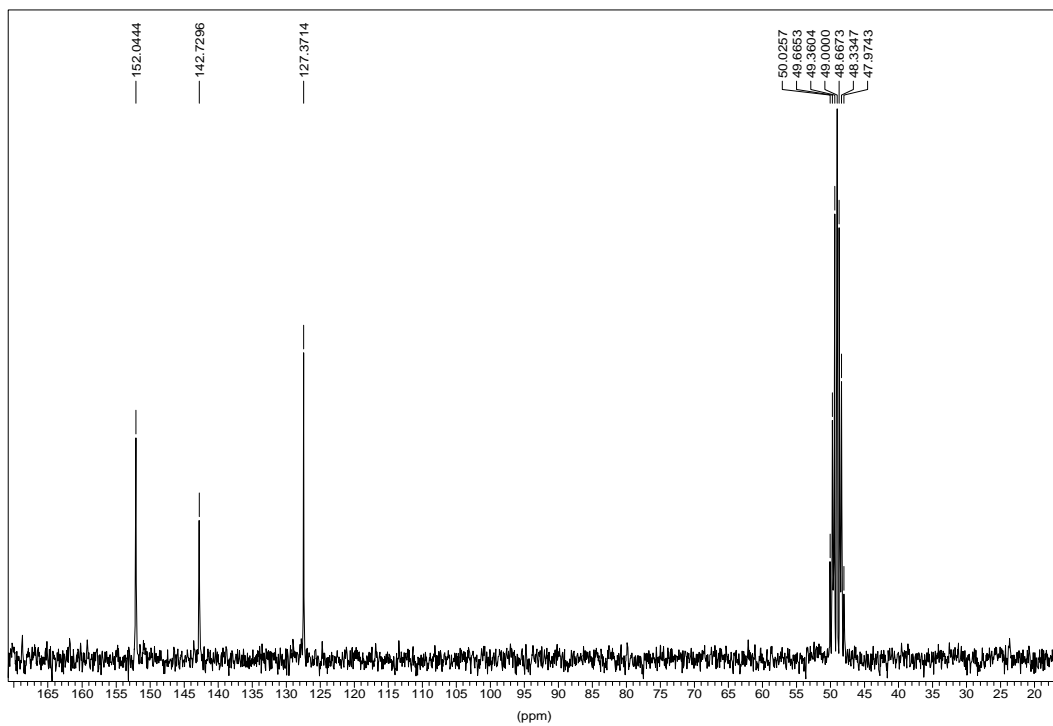
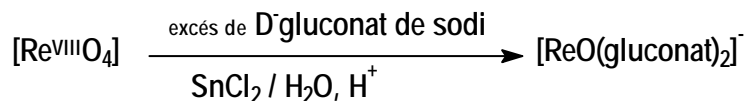


Figura 138: espectre de ^{13}C -RMN (CD_3OD) del compost $[\text{ReO}_2(\text{py})_4]\text{Cl}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

3.1.3 Síntesi de gluconat de reni (V)⁷⁷



Es dissolen 0.456 g (1.7 mmol) de perrenat amònic en 25 mL d'una solució aquosa 0.5 M de D-gluconat sòdic. S'addiciona una dissolució de clorur d'estany (II) dihidratat (0.383 g, 1.7 mmol) en 2 mL d'àcid clorhídric 0.1 M. La solució resultant es deixa agitant durant una hora a temperatura ambient i adquireix un color blau brillant. Aquesta solució stock és estable durant diverses setmanes en estat de congelació.

3.1.4 Síntesi de tetraclorooxorenat(V) de benziltriethylamoni¹²⁰⁻¹²²

Es prepara una suspensió de perrenat amònic (0.12 g, 0.48 mmol) i clorur de benziltriethylamoni (0.12 g, 0.55 mmol), en etanol absolut i s'hi fa passar clorur d'hidrogen sec (segons el procediment descrit a continuació) a través de la suspensió i s'observa la formació d'una solució taronjosa.^{54,57,58} L'addició d'HCl continua fins que la mescla reaccionant té turbideses. En aquest punt, s'evapora el solvent obtenint-se un oli taronjós, el qual es dissol en acetonitril, es filtra i s'evapora altre cop el solvent. L'oli resultant fou dissolt en etanol absolut, i per addició d'èter dietílic, s'obtingueren cristalls de color groc.

Producció d'HCl (g):¹⁸⁷

Com ja s'ha comentat, en la síntesi de $[\text{BzEt}_3\text{N}][\text{ReOCl}_4]$ és crític treballar en condicions anhidres, per a evitar que el producte format reaccioni amb l'aigua present. Així doncs, cal produir una corrent gasosa de clorur d'hidrogen sec *in situ* i que a més es pugui regular bé en tot moment. Això s'assoleix introduint àcid clorhídric concentrat i pur en àcid sulfúric concentrat. El muntatge requerit és el següent:

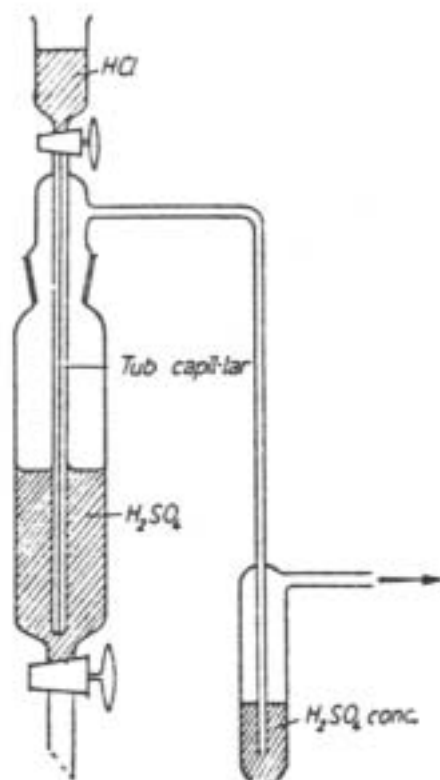


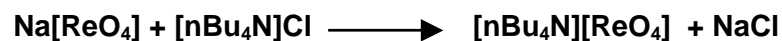
Figura 139: Muntatge per la preparació del clorur d'hidrògen.

El tub capil·lar és l'element essencial del muntatge de la Figura 139. Abans de començar el despreniment gasós cal omplir completament aquest capil·lar amb àcid clorhídric per a assegurar així la pressió hidrostàtica necessària per que aquest àcid de menor pes específic, pugui introduir-se pel fons del recipient ple d'àcid sulfúric, més pesat. Només amb aquesta manera d'introduir l'àcid clorhídric s'aconsegueix un despreniment gasós absolutament uniforme i regulable. El gas format es fa passar a un bombollejador que conté àcid sulfúric concentrat, per a eliminar la humitat que encara pugui contenir, que a més ens permet visualitzar el flux.

Tot i reeixir en la preparació del complex tetraclorooxorenat(V), les dificultats intrínseques d'aquesta ruta sintètica ens van fer decidir per una via alternativa.

3.1.5 Síntesi tetraclorooxorenat(V) de tetrabutilamoni ¹²³

a) Síntesi tetraoxorenat(VII) de tetrabutilamoni



Es van dissoldre 2.0 g (3.7 mmol) de perrenat de sodi en 100 mL d'aigua destil·lada en un baló de 250mL, la solució s'escalfà a 60°C i se li va addicionar una solució de clorur de tetrabutilamoni (2.6 g, 9.3 mmol) en 100 mL d'aigua destil·lada termostatitzada a 60°C. La solució es va deixar en agitació durant 30 minuts a temperatura ambient. El precipitat blanc format és recollit per filtració, i es renta el sòlid 4 vegades amb 20 mL d'aigua destil·lada i 4 vegades més amb 30 mL d'èter dietílic. Posteriorment s'asseca al buit durant 5 hores a 56°C. Pes: 2.86 g amb un rendiment del 79%.

IR (KBr): $\nu(\text{Re}=\text{O}) = 906 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C-H})_{\text{alifàtic}} = 2964 \text{ cm}^{-1}$

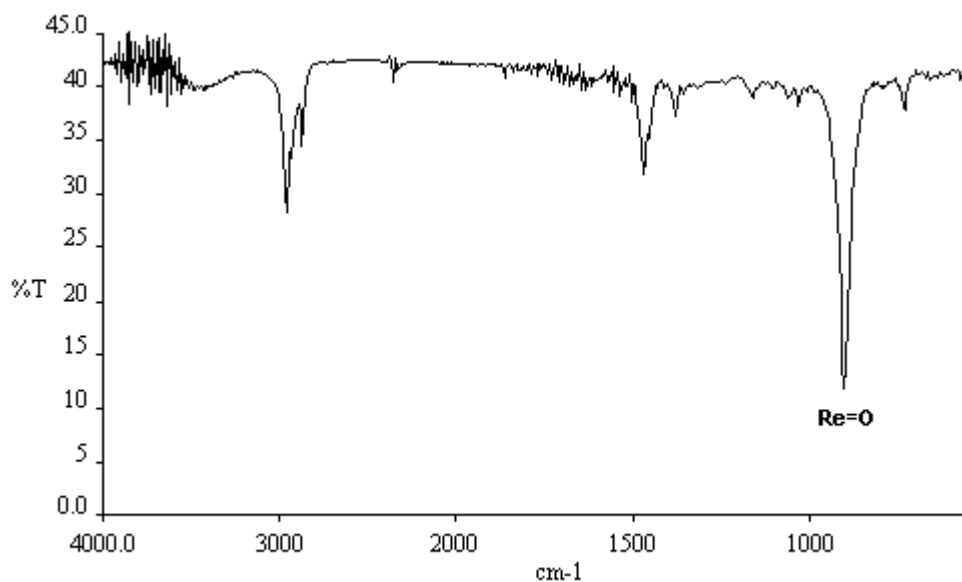


Figura 140: Espectre IR del compost $[\text{nBu}_4\text{N}][\text{ReO}_4]$

b) Síntesi de tetraclorooxorenat(v) de tetrabutilamoni



Per a reeixir en aquesta síntesi és essencial dur a terme totes les operacions en atmosfera de nitrogen, així com fer ús de solvents ben secs i desgasats. Es parteix de 0.83 g (1.68 mmol) de $[\text{nBu}_4\text{N}][\text{ReO}_4]$, els quals són pesats en un schlenck de 100 mL. Es dissolen en 6.0 mL de cloroform sec i desgasat. La solució, en agitació, es refreda en un bany d'aigua-gel. Posteriorment, s'hi addiciona lentament clorotrimetilsilà (4.9 mL, 39 mmol), durant un període d'uns 15 minuts. A continuació s'hi afegiren 1.6 mL (39 mmol) de metanol sec i desgasat. Finalment es va deixar agitant en un bany d'aigua-gel durant 3 hores.

Un cop transcorregut aquest temps, la solució adquireix un color marró fosc. Es concentra reduint el volum de la solució fins a 2 mL. A continuació, s'afegeix a temperatura ambient una mescla d'etanol absolut (10 mL) i clorotrimetilsilà (10 mL) sobre la solució. Aquesta s'agita vigorosament durant 1 minut i es deixa reaccionant amb agitació durant 2 hores a temperatura ambient. Tot seguit el volum és reduït a 10 mL. Posteriorment la solució concentrada es deixa al congelador durant 12 hores. Els cristalls grocs formats són recollits per filtració sota nitrogen, rentats 4 vegades amb 30 mL d'hexà sec, desgasat i refredat (0 °C), i assecats al buit durant 5 hores a 56 °C, obtenint-se 0.93 g amb un rendiment del 94%.

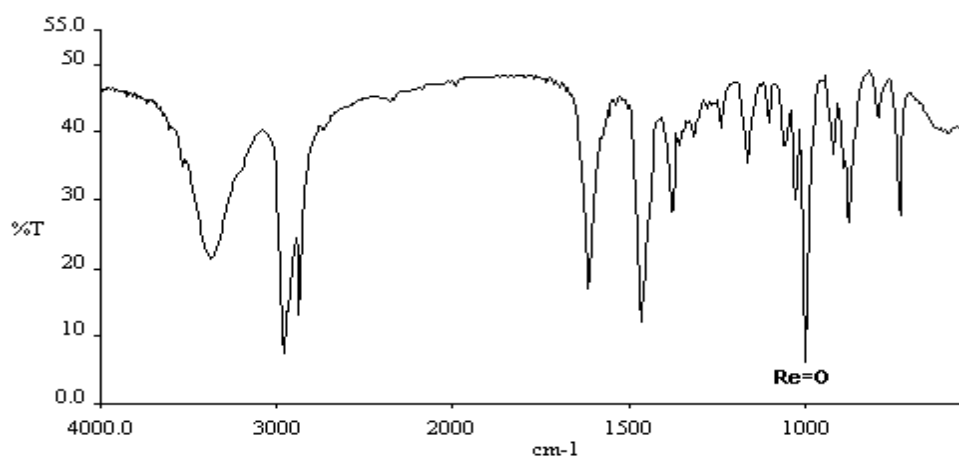
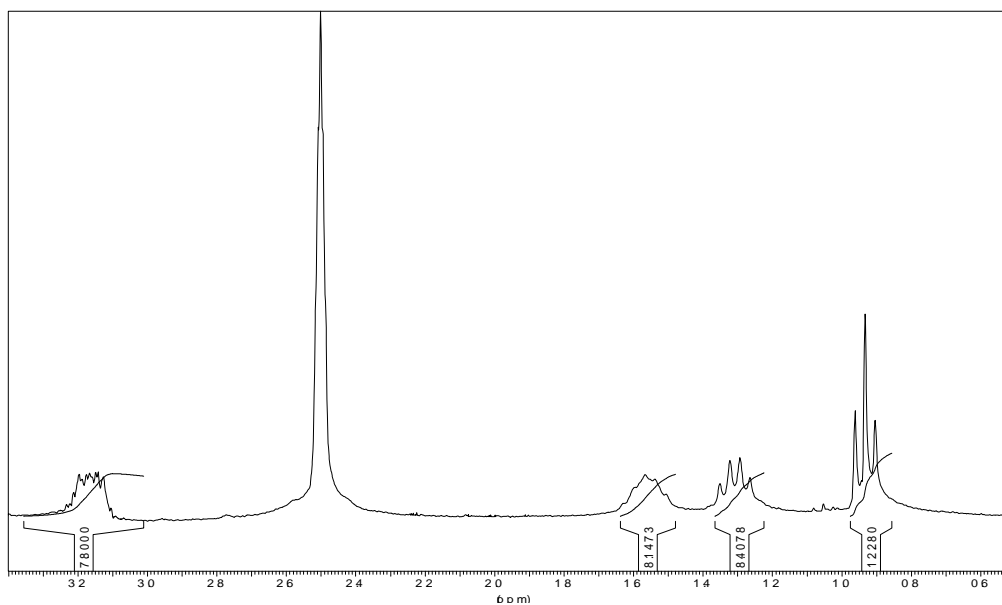
IR (KBr): $\nu(\text{Re}=\text{O}) = 1003 \text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{C-H})_{\text{alifàtic}} = 2962 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-RMN}$:

δ (ppm)	Integració	Assignació
0.85-1.1 (t)	12H	$[(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}]^+$
1.2-1.4 (qd)	8H	$[(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}]^+$
1.5-1.65 (m)	8H	$[(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}]^+$
3.1-3.2 (m)	8H	$[(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}]^+$

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN:

δ (ppm)	Assignació
14.4	$[(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}]^+$
20.1	$[(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}]^+$
23.9	$[(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}]^+$
58.4	$[(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}]^+$

Figura 141: Espectre IR del complex $[\text{nBu}_4\text{N}][\text{ReOCl}_4]$.Figura 142: Espectre de ^1H -RMN del complex $[\text{nBu}_4\text{N}][\text{ReOCl}_4]$.

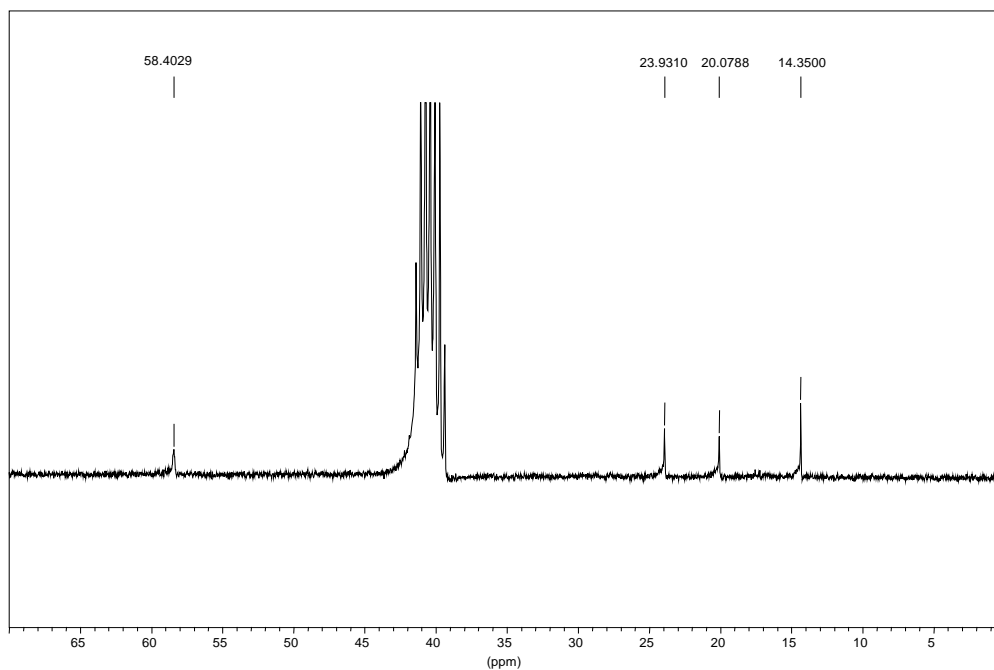
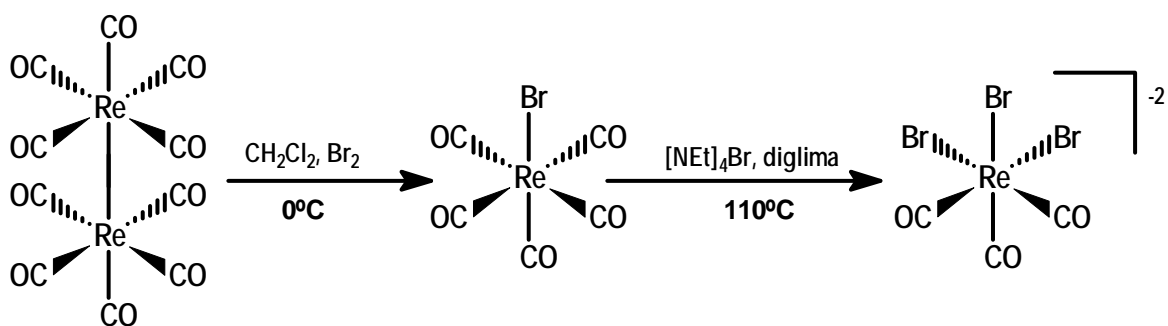


Figura 143 Espectre de ^{13}C -RMN del complex $[\text{nBu}_4\text{N}][\text{ReOCl}_4]$.

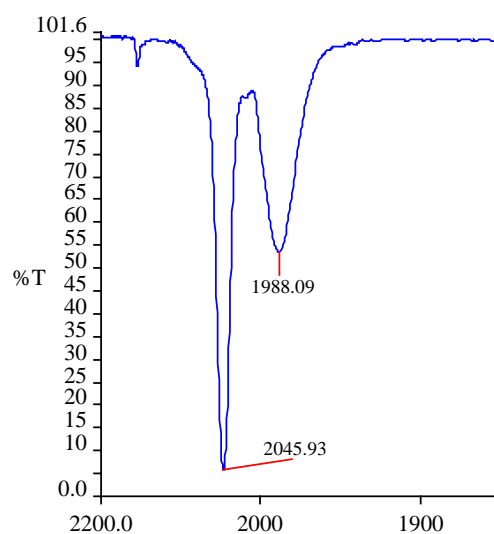
3.1.6 Síntesi de $\text{fac}[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]^{-2}$ ¹⁷⁷



Síntesi de $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}$

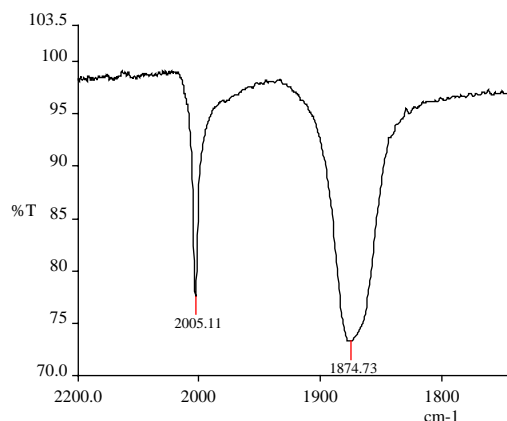
Es prepara una suspensió de 2.5 g (3.83 mmol) de $\text{Re}_2(\text{CO})_{10}$ en 15 mL de CH_2Cl_2 anhidre a 0°C i s'hi addiciona, gota a gota, una solució de 295 μl de Br_2 (5.75 mmol) en 5 mL de CH_2Cl_2 anhidre. Es deixa en agitació magnètica durant una hora a temperatura ambient i posteriorment es filtra en una placa filtrant. Es concentren les aigües mares i es filtren de nou. S'obtenen 2.74g de $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}$. Rendiment =88.1%

IR: 1988 i 2045 cm^{-1} stretching C=O



Síntesi de *fac*- $[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$

Es prepara una suspensió de 2.5 g (11.9 mmol) de bromur de tetraetilamoni anhidritzat en 150 mL de diglima anhidre pur i conservat en tamís molecular. S'escalfa fins a 70°C amb agitació magnètica i en atmosfera inert de N_2 . A continuació s'addiciona una suspensió de 2.0 g (4.92 mmol) de $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}$ en diglima. Es deixa reaccionar a 110°C amb agitació magnètica i en atmosfera inert durant 12 hores. Posteriorment, la mescla de reacció es porta a temperatura ambient i el precipitat blanc format és filtrat en una placa filtrant. Es renta amb èter dietílic i etanol i s'asseca al buit. S'obtenen 3.43 g de $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$. Rendiment 82.4%



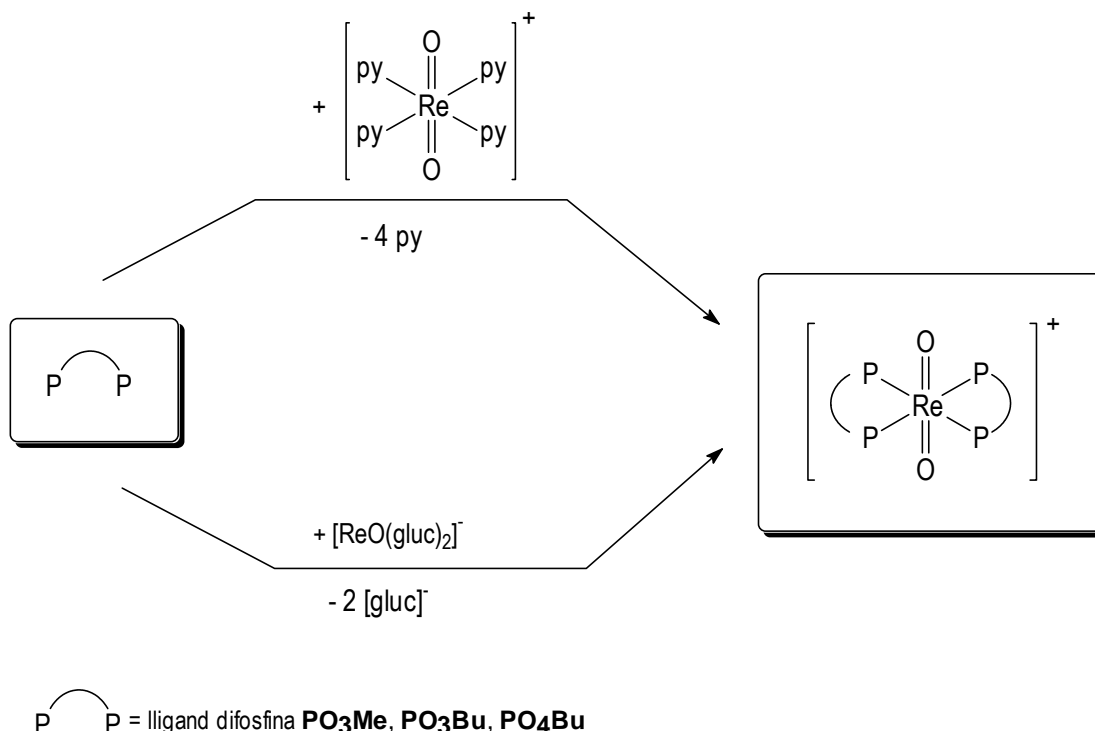
IR:

2005 cm^{-1} stretching C=O

1874 cm^{-1} stretching C=O

3.2 Síntesi de complexos de reni(V) amb lligands difosfinapolièter

Han estat sintetitzats per dues vies, depenent del precursor utilitzat:⁶⁶



3.2.1 Via del [ReO₂py₄]Cl

Es prepara una solució de 0.48 mmol de lligand en 5 mL de diclorometà i s'addiciona a una solució de 0.100 g (0.16 mmol) de [ReO₂py₄]Cl·2H₂O en 10 mL de EtOH. Es refluxeix durant 4 hores, apreciand-se un canvi de color de taronja a groc. Es deixa refredar la solució i s'evapora a sequedat obtenint-se un producte en forma d'oli, el qual es renta amb hexà (3 × 20 mL). Es dissol l'oli residual en uns pocs mililitres de diclorometà i s'addiciona hexà fins a l'aparició d'una turbidesa. La mescla resultant es refreda a -10°C i s'obté un oli groc el qual fou separat i evaporat a sequedat, obtenint-se finalment un producte groguenc d'aspecte oliós.

Lligand	Pes de lligand (grams)	Pes de [ReO ₂ (L) ₂] ⁺ (grams)	Rendiment
PO ₃ Me	0.26	0.188	74 %
PO ₃ Bu	0.30	0.210	79 %
PO ₄ Bu	0.34	0.250	81 %

Caracterització de $[\text{ReO}_2(\text{PO}_3\text{Me})_2]^+$:

Anàlisi elemental: Valors calculats: 44.69% C; 5.98% H.

Valors experimental: 44.45% C; 5.79% H.

IR (KBr): $\nu(\text{Re}=\text{O})$ 786 cm^{-1} .

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3): 12.1, 12.3 i 12.5 ppm.

^1H -RMN (CDCl_3):

δ (ppm)	Assignació
1.9-2.8 (m)	PCH_2
3.3 (m)	$\text{OCH}_3, \text{CH}_2\text{O}$
6.9-7.4 (m)	C_6H_5

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3):

δ (ppm)	Assignació
28.6 (s)	$\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{O}$
29.9 (s)	$\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{P}$
57.9 (s)	OCH_3
63.4 (s)	$\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{O}$
69.3 (b)	CH_2O
70.9 (b)	CH_2O
128.3 – 130.8	Ph

MS(ES): $m/z = 1295$.

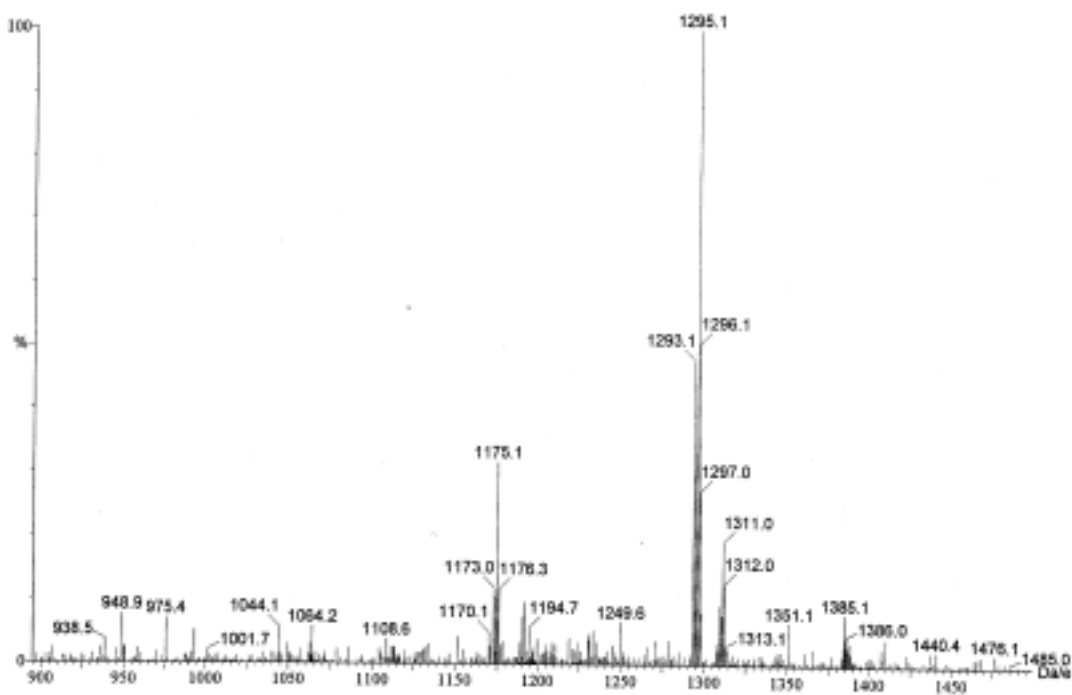


Figura 144 Espectre ESI del complex $[\text{ReO}_2(\text{PO}_3\text{Me})_2]^+$

Caracterització de $[\text{ReO}_2(\text{PO}_3\text{Bu})_2]^+$:

Anàlisi elemental: Valors calculats: 50.37% C; 7.01% H.

Valors experimentals: 49.88% C; 6.71% H.

IR (KBr): ν (Re=O) 802 cm^{-1} .

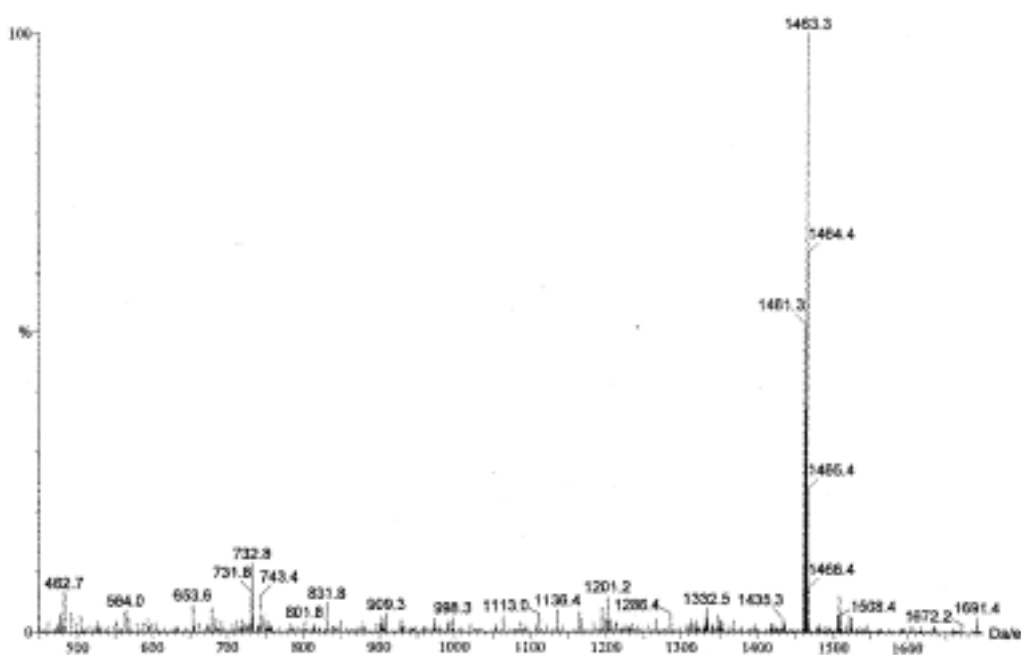
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3): 12.2, 12.3 i 12.6 ppm.

^1H -RMN (CDCl_3):

δ (ppm)	Assignació
0.89 (b)	CH_3
1.33 (b)	CH_2CH_3
1.51 (b)	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
1.9-2.8 (m)	PCH_2
3.51 (b)	CH_2O
7.1-7.6 (m)	C_6H_5

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3):

δ (ppm)	Assignació
13.7 (s)	CH_3
19.0 (s)	CH_2CH_3
27.2 (s)	PCH_2
31.4 (s)	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
65.1 (s)	$\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{O}$
69.8-70.9 (m)	CH_2O
128.8 – 131.2 (m)	Ph

MS(ES): $m/z = 1463$.Figura 145 Espectre ESI del complex $[\text{ReO}_2(\text{PO}_3\text{Bu})_2]^+$

Caracterització de $[\text{ReO}_2(\text{PO}_4\text{Bu})_2]^+$:

Anàlisi elemental: Valors calculats: 49.16% C; 7.00% H.

Valors experimentals: 48.99% C; 6.65% H.

IR (KBr): ν (Re=O) 797 cm^{-1} .

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3): 12.1, 12.3 i 12.5 ppm.

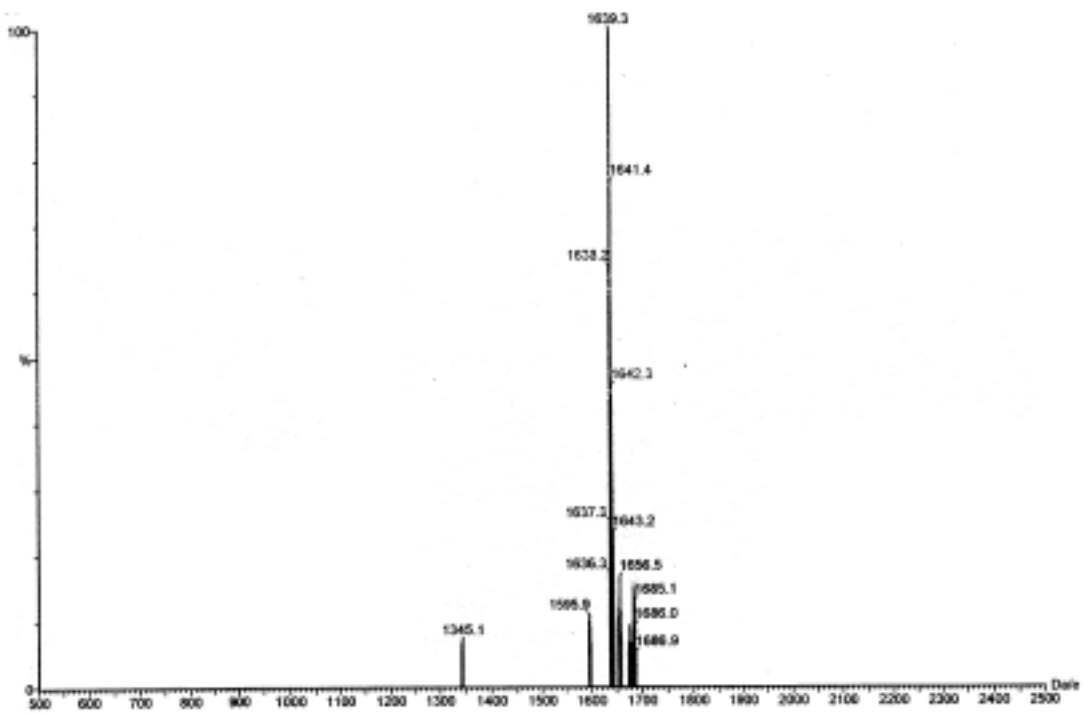
^1H -RMN (CDCl_3):

δ (ppm)	Assignació
0.81 (b)	CH_3
1.27 (b)	CH_2CH_3
1.45 (b)	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
1.9-2.8 (m)	PCH_2
3.3 –3.6 (b)	CH_2O
7.0-7.5 (m)	C_6H_5

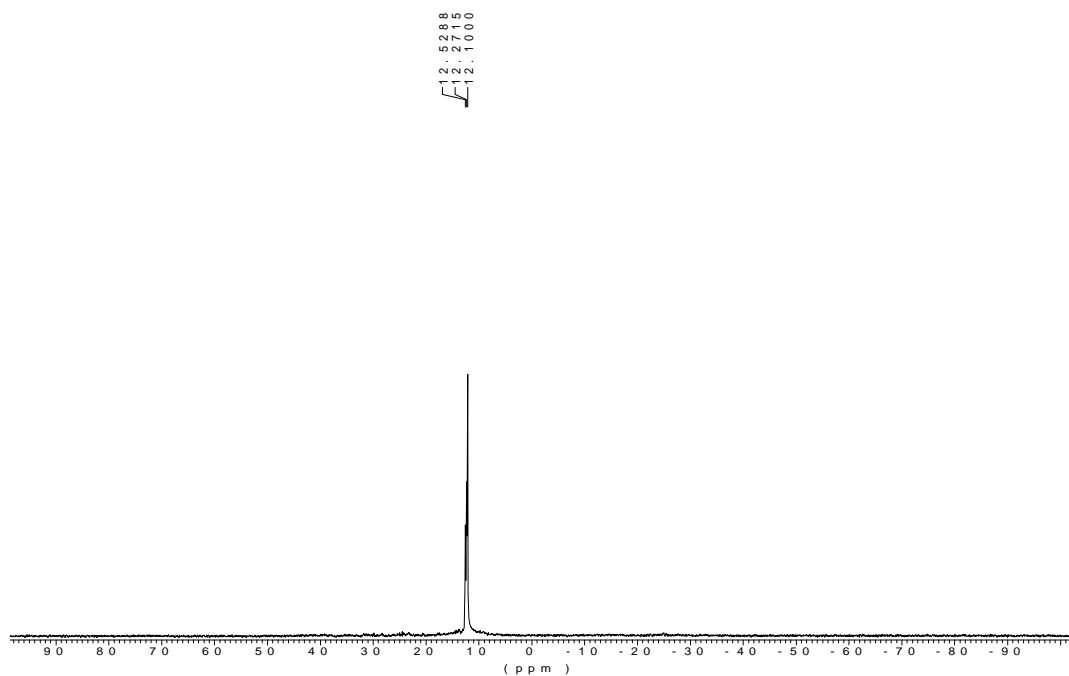
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (CDCl_3):

δ (ppm)	Assignació
14.3 (s)	CH_3
19.6 (s)	CH_2CH_3
22.6 (b)	$\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{O}$
27.2 (b)	$\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{P}$
32.0 (s)	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
65.6(s) i 66.3 (s)	$\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{O}$
71.5-70.3 (m)	CH_2O
128.5 – 131.1	Ph

MS(ES): $m/z = 1640$.

Figura 146 Espectre ESI del complex $[\text{ReO}_2(\text{PO}_4\text{Bu})_2]^+$

A continuació es mostren els espectres dels tres complexos:

Figura 147 Espectre $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN del complex $[\text{ReO}_2(\text{PO}_3\text{Me})_2]^+$ en CDCl_3 .

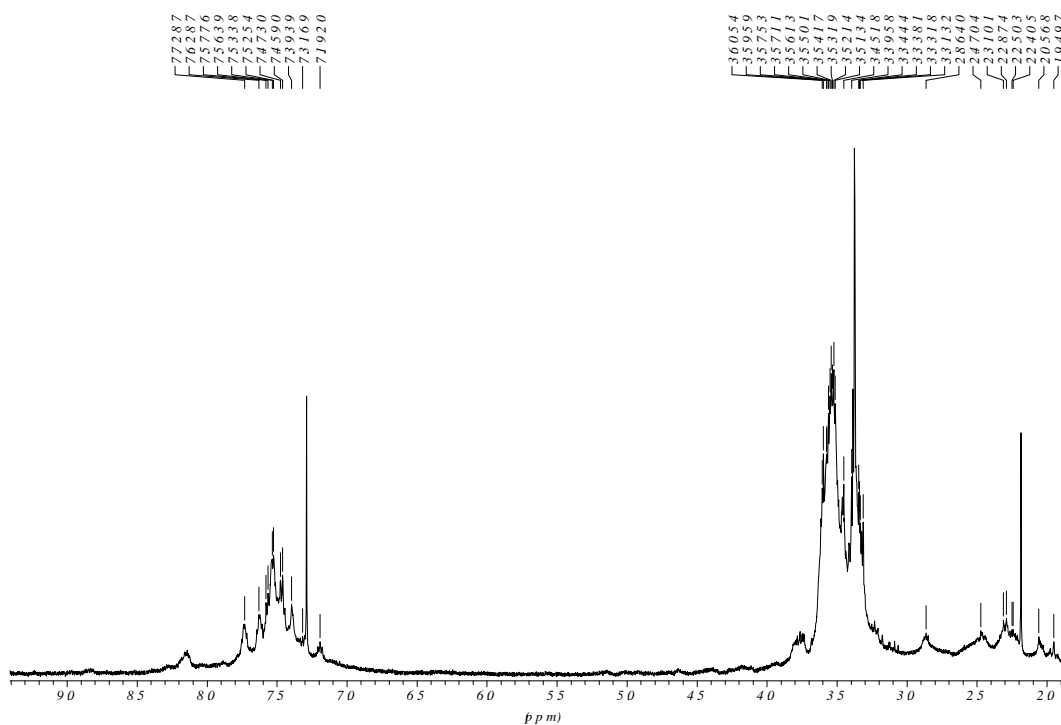


Figura 148 Espectre $^1\text{H-RMN}$ del complex $[\text{ReO}_2(\text{PO}_3\text{Me})_2]^+$ en CDCl_3 .

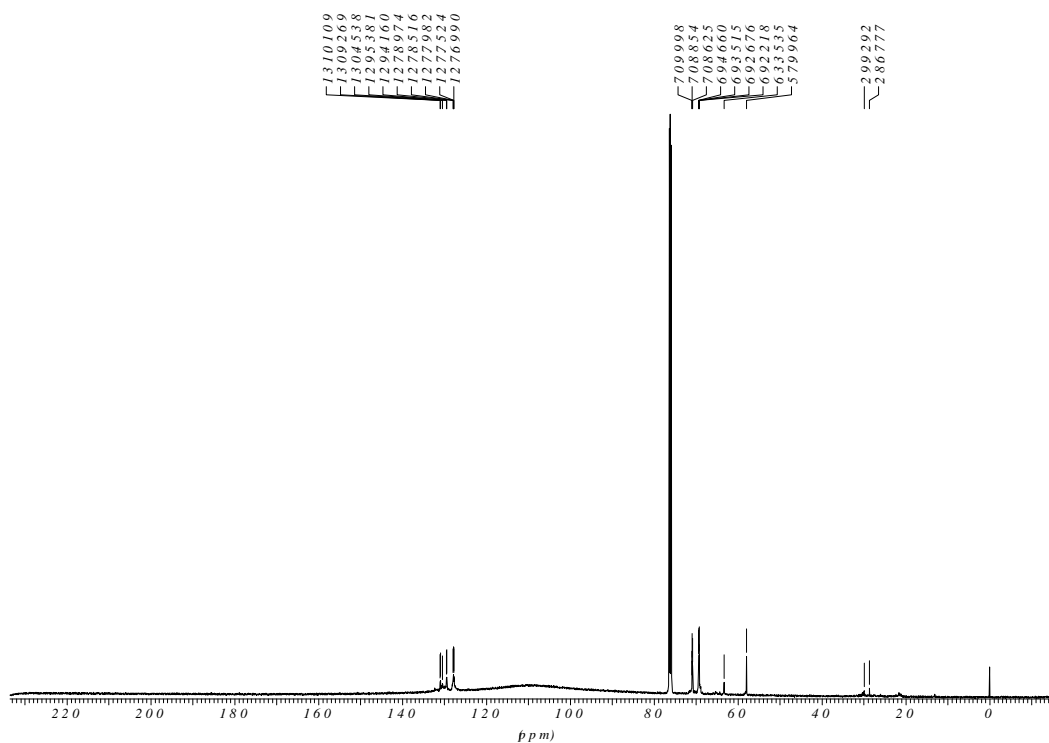


Figura 149 Espectre $^{13}\text{C-RMN}$ del complex $[\text{ReO}_2(\text{PO}_3\text{Me})_2]^+$ en CDCl_3 .

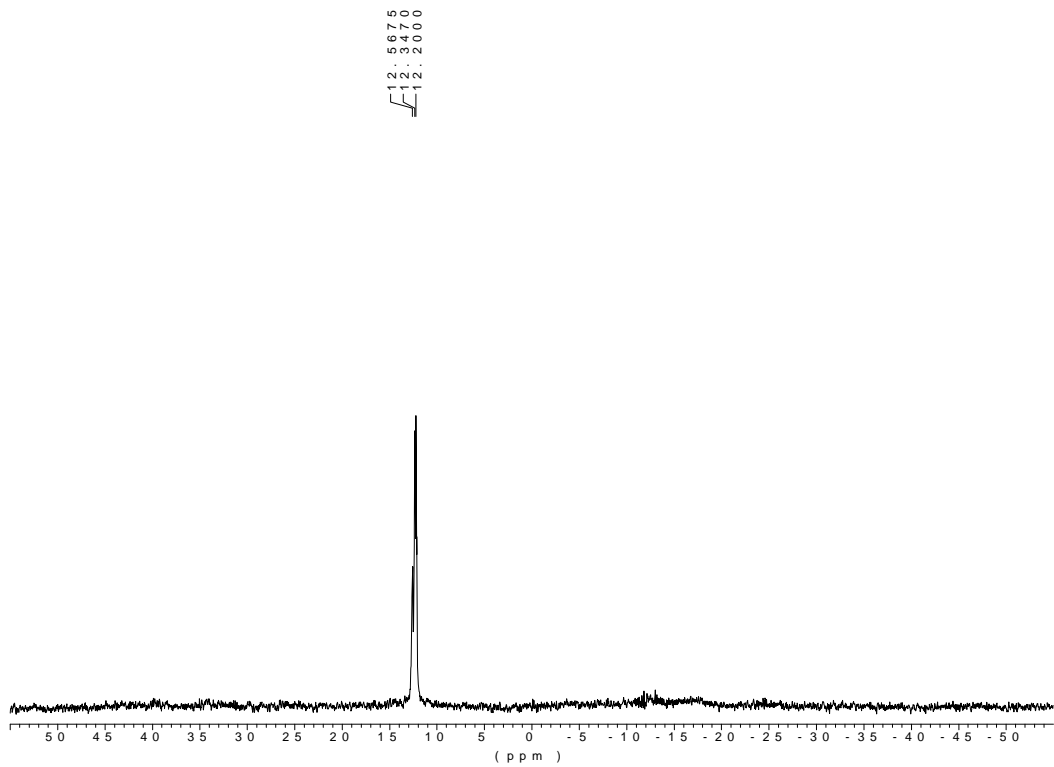


Figura 150 Espectre $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN del complex $[\text{ReO}_2(\text{PO}_3\text{Bu})_2]^+$ en CDCl_3 .

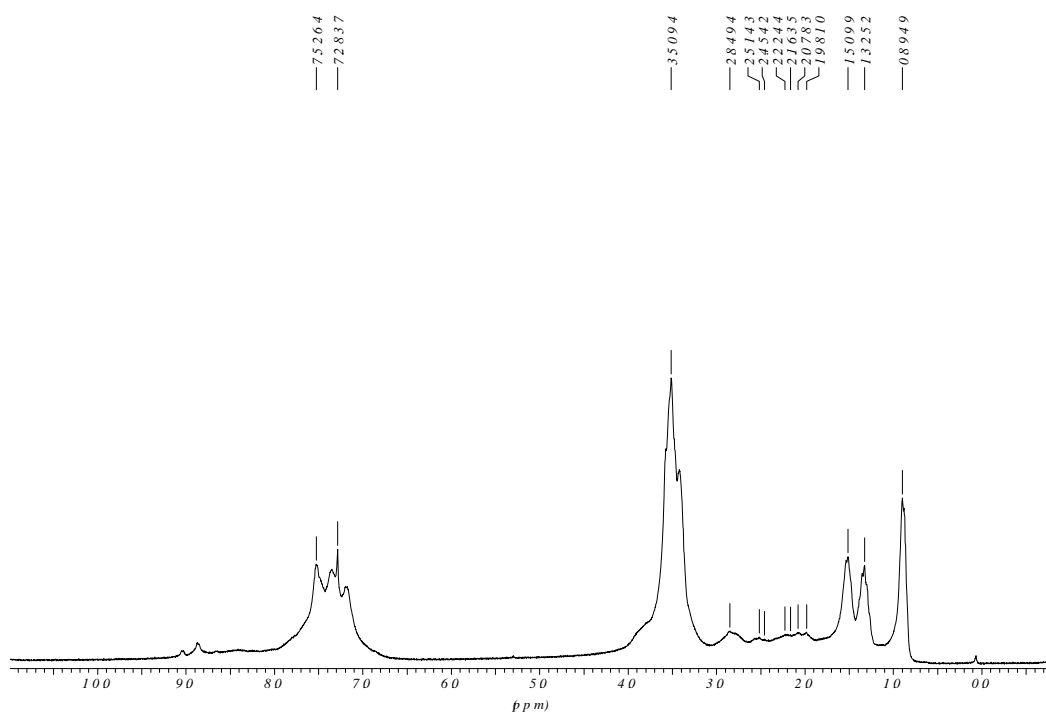


Figura 151 Espectre ^1H -RMN del complex $[\text{ReO}_2(\text{PO}_3\text{Bu})_2]^+$ en CDCl_3 .

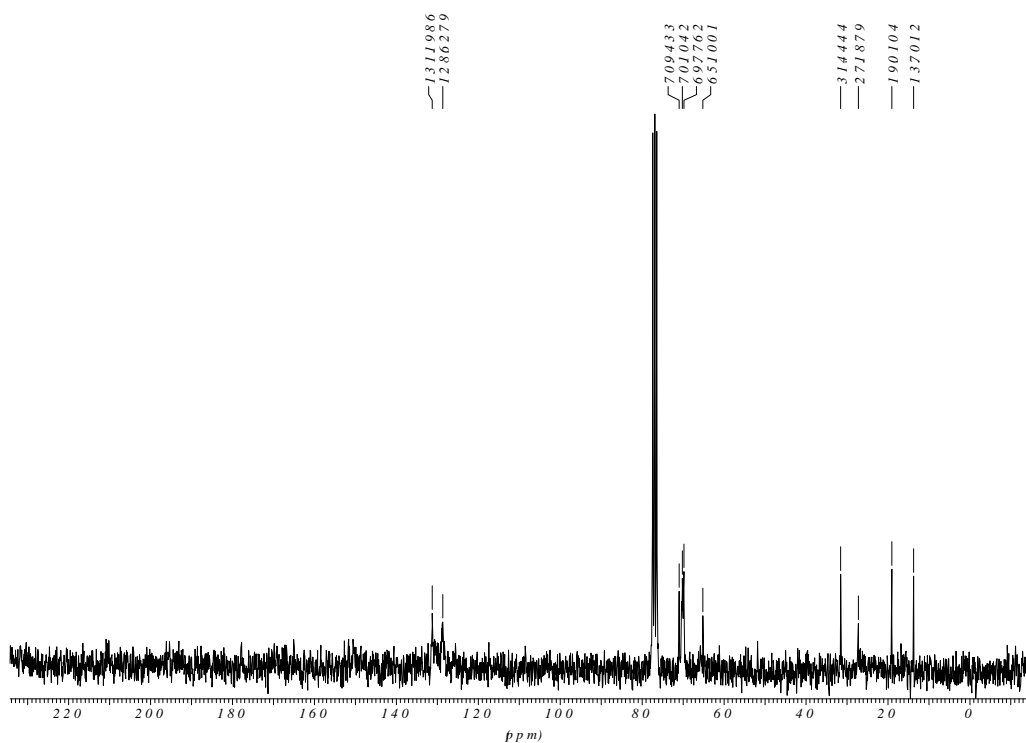


Figura 152 Espectre ^{13}C -RMN del complex $[\text{ReO}_2(\text{PO}_3\text{Bu})_2]^+$ en CDCl_3

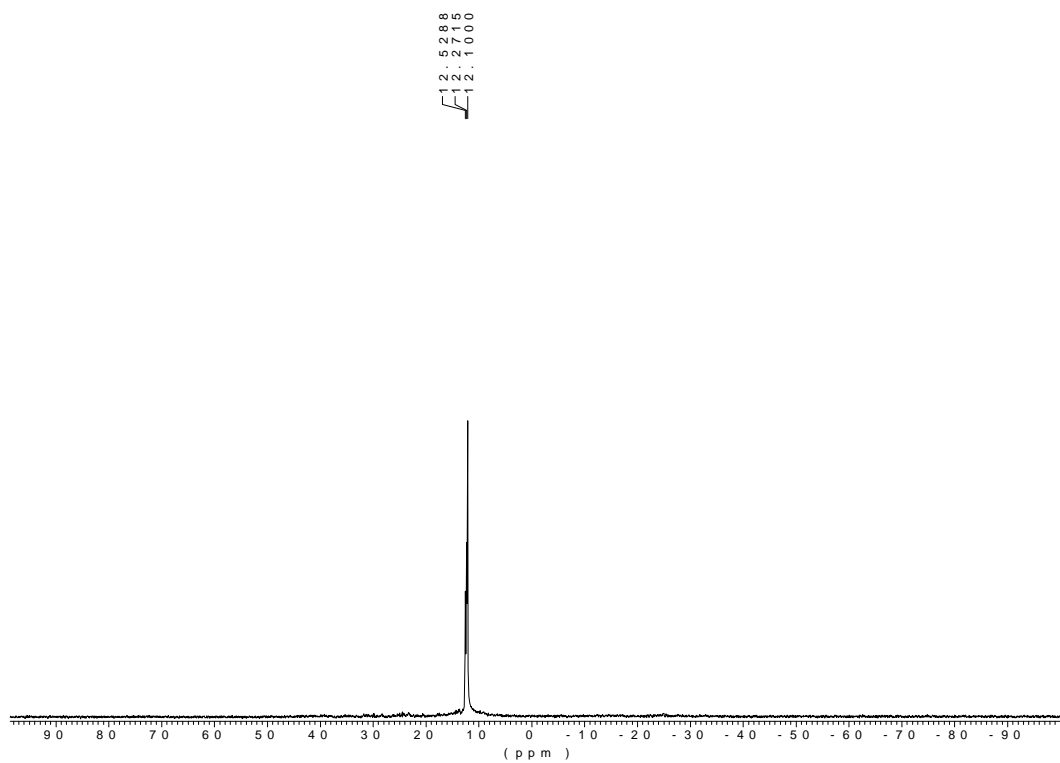


Figura 153 Espectre ^{31}P -RMN del complex $[\text{ReO}_2(\text{PO}_4\text{Bu})_2]^+$ en CDCl_3

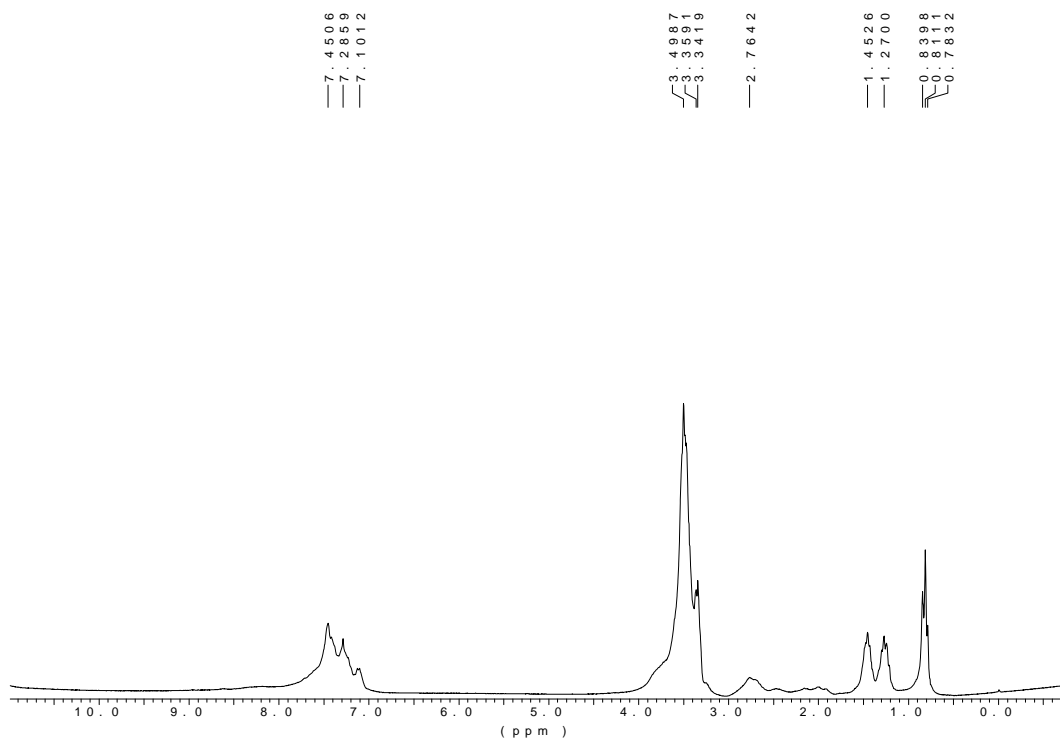


Figura 154 Espectre ^1H -RMN del complex $[\text{ReO}_2(\text{PO}_4\text{Bu})_2]^+$ en CDCl_3 .

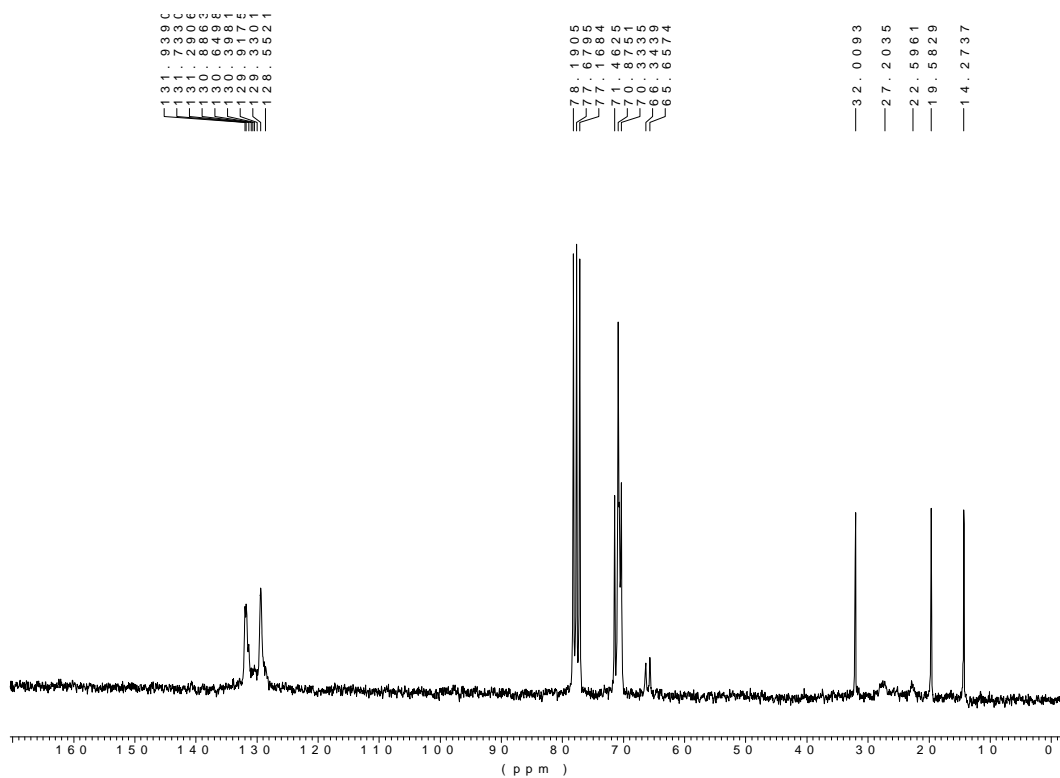


Figura 155 Espectre $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN del complex $[\text{ReO}_2(\text{PO}_4\text{Bu})_2]^+$ en CDCl_3 .

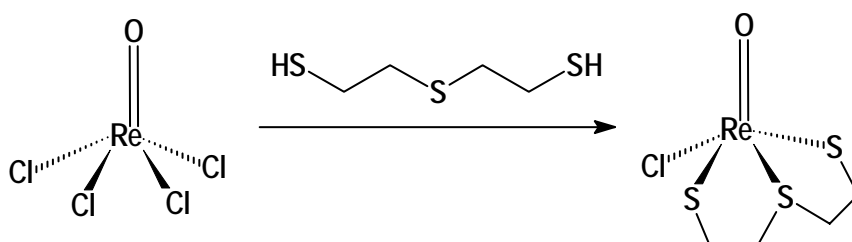
3.2.2 Via del gluconat de reni(V).

S'afegeix una solució de lligand difosfina L (L=1-3) (0.95 mmol) en THF (5 mL) sobre una solució aquosa de gluconat de reni (5.0 mL, 0.32 mmol). Després d'agitar durant 1 dia a temperatura ambient, la mescla inicialment de color blau fosc esdevé d'un color groc pàlid. S'evapora a sequedat la mescla de reacció obtenint-se un oli residual.

El procediment sintètic es exacte per a tots tres lligands així com la relació molar entre reactiu, per tant només és diferent la quantitat de lligand utilitzada, així:

Lligand	Pes (grams)	$\delta(^{31}\text{P-RMN}) [\text{ReO}_2(\text{L})_2]^+$ (CDCl_3)
1	0.51	12.2, 12.4 i 12.6 ppm
2	0.59	12.3, 12.5 i 12.7 ppm
3	0.67	12.2, 12.4 i 12.7 ppm

3.3 Síntesi de cloro(3-tiopentà-1,5-ditiolat)oxoreni(V) ¹²⁰⁻¹²¹



Es pesen 107 mg (200 μmol) de $[\text{n-Bu}_4\text{N}][\text{ReOCl}_4]$ en un baló tipus schlenk, i es dissol en 10 mL de cloroform i 1 mL de metanol. Es refreda en un bany d'aigua-gel i a continuació s'hi addiciona durant uns 30 minuts una solució de 27.8 mg (180 μmol) de HSSSH en 5 mL de cloroform.

Després d'estar agitant durant una hora s'evapora el solvent. El residu es rentat diverses vegades amb cloroform donant una pols blava. El producte es recristal·litza en acetonitril. S'obtenen 48 mg amb un rendiment del 68%.

IR (KBr): $\nu(\text{Re}=\text{O}) = 968 \text{ cm}^{-1}$

^1H -RMN:

δ (ppm)	Integració	Assignació
4.22	4H	$-\text{SCHH}_{\text{endo}}\text{CHH}_{\text{endo}}\text{SCHH}_{\text{endo}}\text{CHH}_{\text{endo}}\text{S}-$
3.26	2H	$-\text{SCHH}_{\text{exo}}\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CHH}_{\text{exo}}\text{S}-$
2.60	2H	$-\text{SCH}_2\text{CHH}_{\text{exo}}\text{SCHH}_{\text{exo}}\text{CH}_2\text{S}-$

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN:

δ (ppm)	Assignació
51.1	$-\text{S CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$
44.6	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$

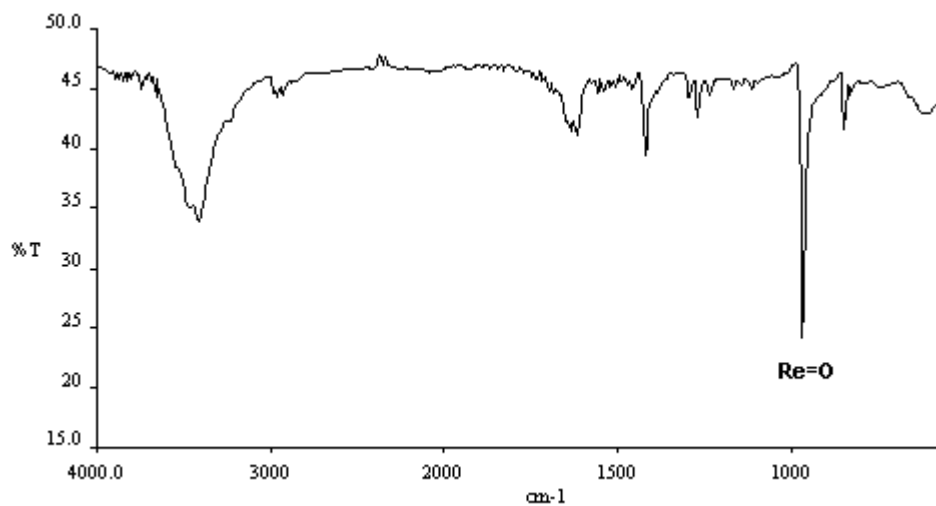


Figura 156: Espectre IR del compost $[\text{ReO}(\text{SSS})\text{Cl}]$

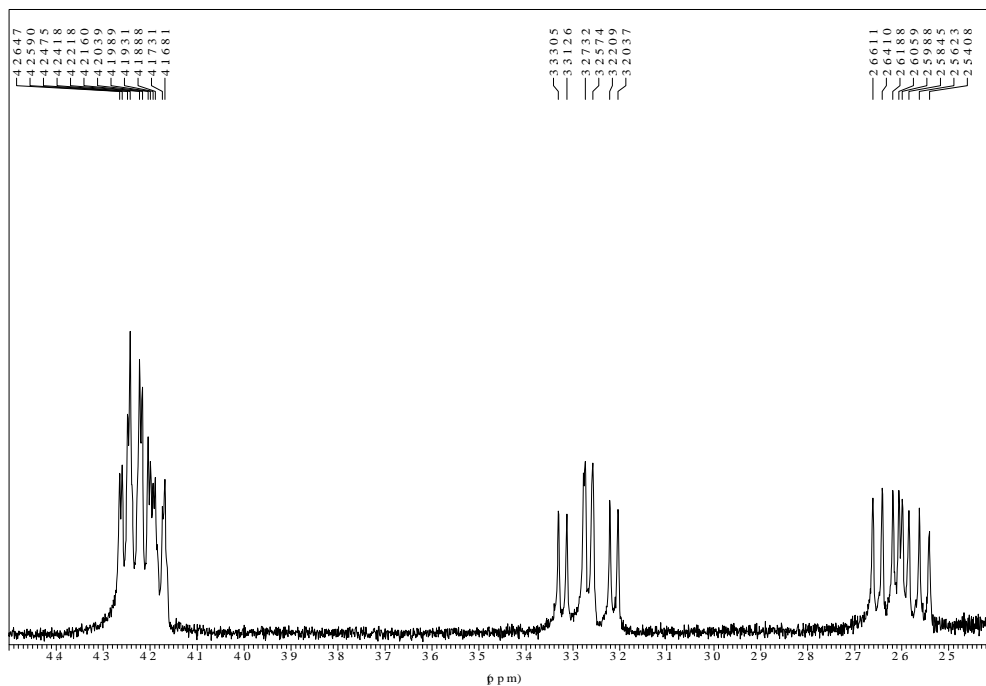


Figura 157: Espectre de ^1H -RMN (CD_3CN) del compost $[\text{ReO}(\text{SSS})\text{Cl}]$

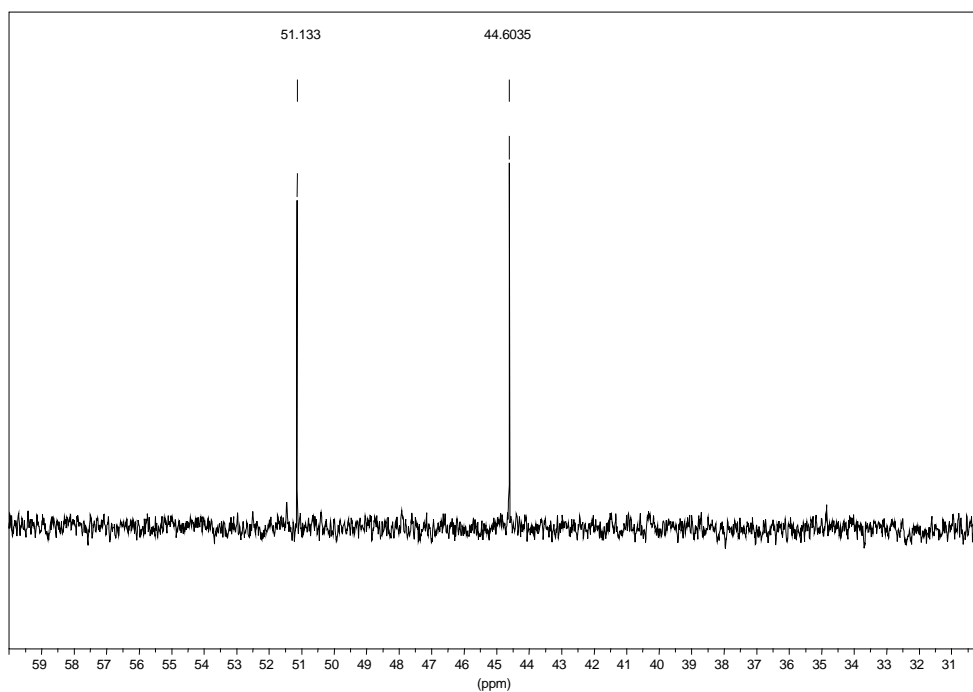
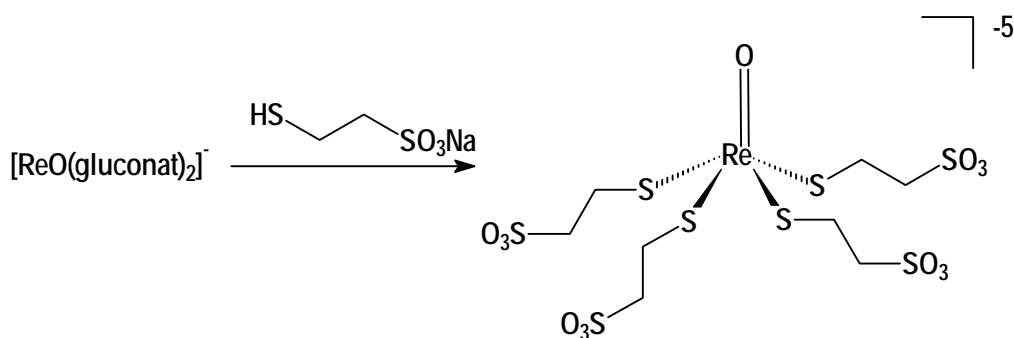


Figura 158: : Espectre de ^{13}C -RMN (CD_3CN) del compost $[\text{ReO}(\text{SSS})\text{Cl}]$

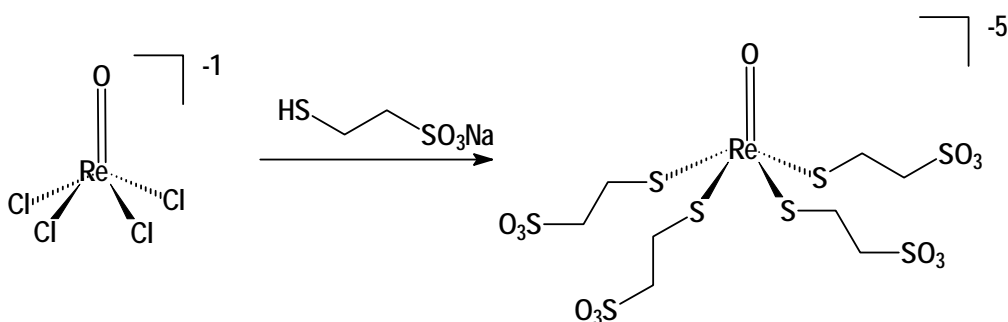
3.4 Síntesi de $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^-$

3.4.1 Via del gluconat de reni(V):



Es parteix de la solució stock de gluconat de reni(V) (1.7 mmol / 25 mL) de la síntesi descrita prèviament, a la qual s'addiciona 1.11g (6.8 mmol) de la sal sòdica de l'àcid 2-mercaptoetansulfònic (MESNA) dissolts en 3 mL d'aigua. La solució resultant s'agita a temperatura ambient durant tres hores i s'observa que enfosqueix fins a esdevenir d'un to marronós.

3.4.2 Via del tetraclorooxorenat(V):



A una solució de $[\text{NBu}_4][\text{ReOCl}_4]$ (0.100 g, 0.17 mmols) en CHCl_3 se li addicionen MESNA (0.112 g, 0.68 mmols) dissolt en MeOH. S'agita la solució resultant durant 3 hores a temperatura ambient i la solució esdevé de color marró.

¹H-RMN:

δ (ppm)	Integració	Assignació
0.85 (t)	12H	$[(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}]^+$
1.23 (m)	8H	$[(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}]^+$
1.52 (m)	8H	$[(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}]^+$
2.95(m)	2H	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$
3.10 (m)	8H	$[(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}]^+$
3.18 (m)	2H	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$

¹³C{¹H}-RMN:

δ (ppm)	Assignació
14.4	$[(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}]^+$
20.6	$[(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}]^+$
24.5	$[(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}]^+$
33.3	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$
51.9	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$
59.5	$[(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2)_4\text{N}]^+$

ES-MS (m/z): 855 (M⁻)

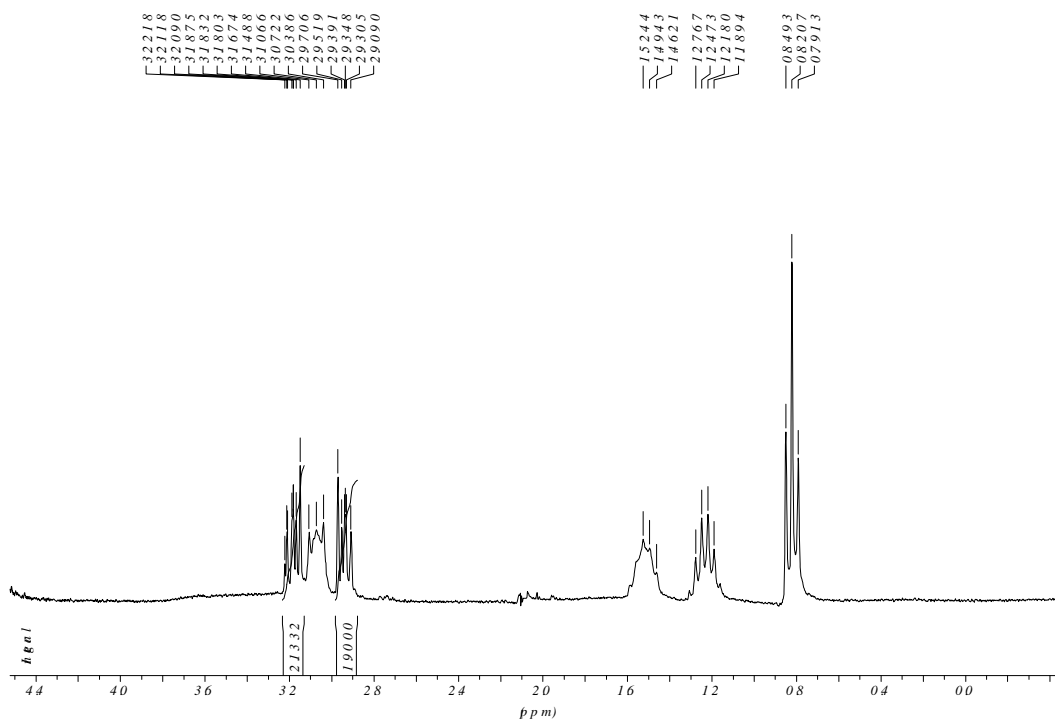


Figura 159 Espectre ^1H -RMN del complex $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]$ en D_2O

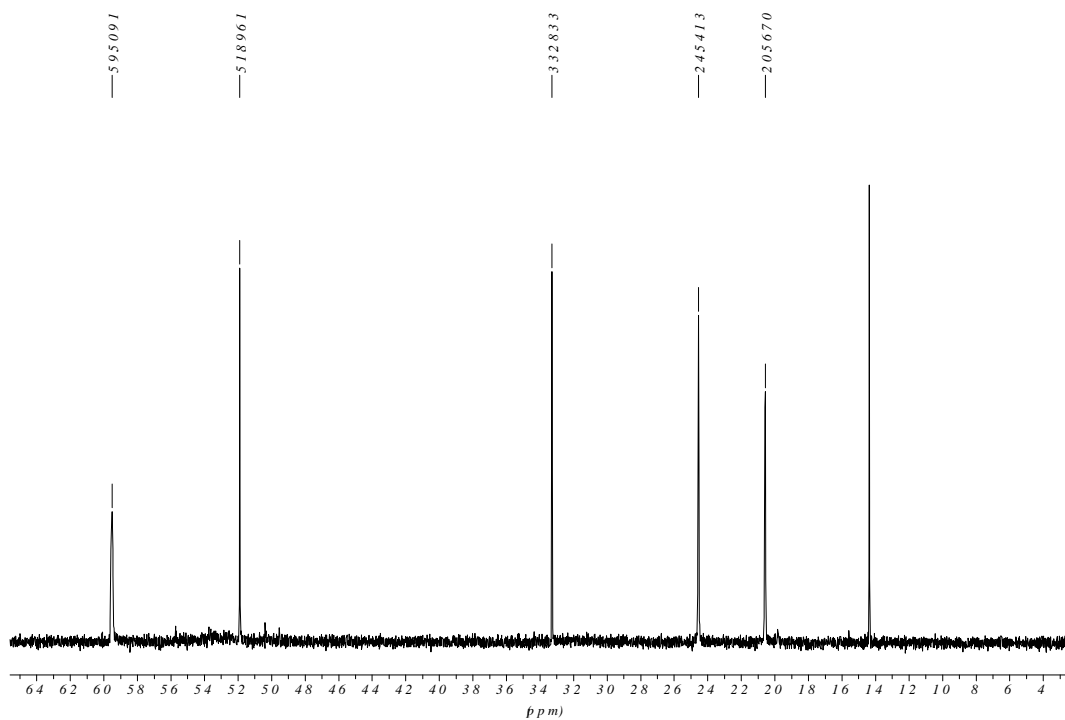


Figura 160 Espectre ^{13}C -RMN del complex $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]$ en D_2O

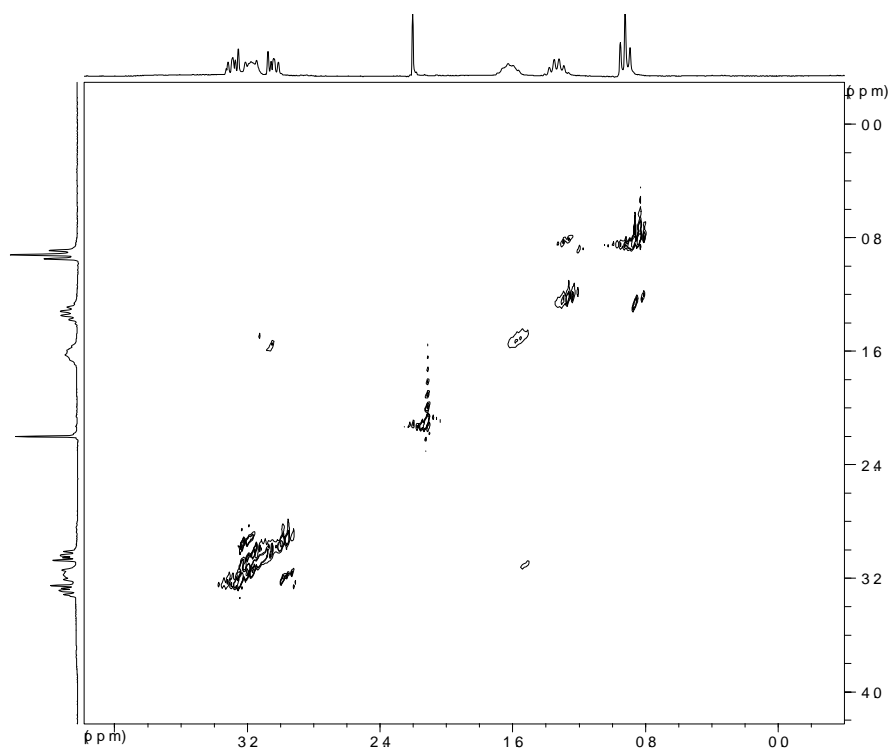


Figura 161 Espectre COSY del complex $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]$ en D_2O

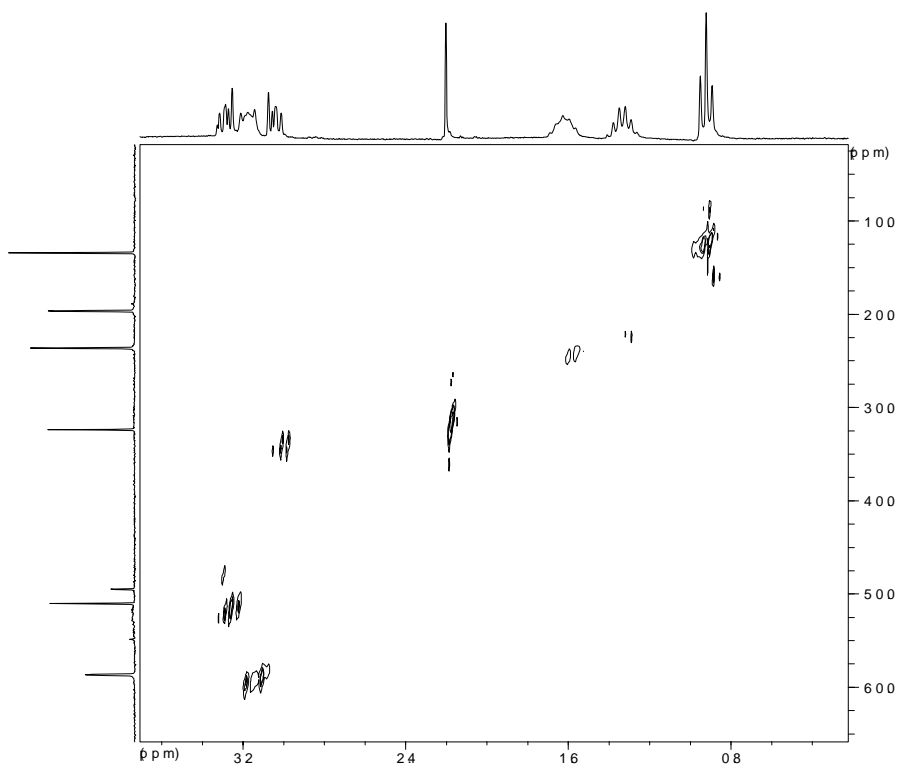
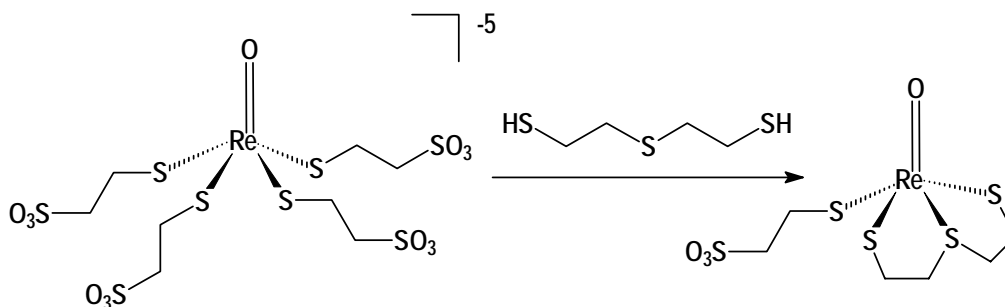


Figura 162 Espectre HMQC del complex $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]$ en D_2O

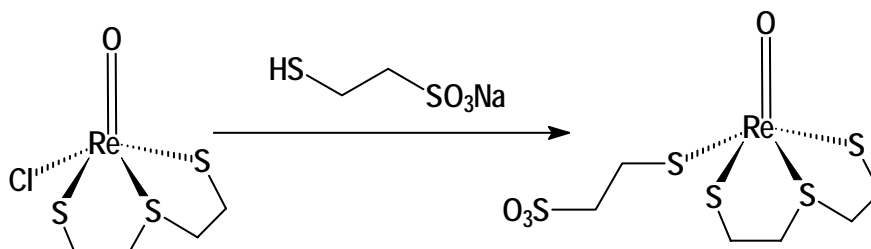
3.5 Síntesi de $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$

3.5.1 Via del gluconat de reni(V)



Es parteix de la solució stock de gluconat de reni(V) (1.7 mmol / 25 mL) de la síntesi descrita prèviament, a la qual s'addiciona 1.11g (6.8 mmol) de MESNA dissolts en 3 mL d'aigua. La solució resultant s'agita a temperatura ambient durant tres hores i s'observa que enfosqueix fins a esdevenir d'un to marronós. Aquesta solució conté el complex $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^-$. S'hi afegeix lentament, durant un període d' una hora, 147 μl (1.53 mmol) de HSSH dissolt en 20 mL d'acetona. És essencial dur a terme aquesta addició lentament per tal d'evitar possibles formacions de dímers, oligòmers, etc... Es deixa reaccionant 12 hores i a continuació la solució és posada a la nevera (4 °C). S'obtenen cristalls de color marró en forma d'agulles. Es filtra sota atmosfera de N_2 , es renta amb aigua freda i s'asseca al buit. Pes 0.607 g. Rendiment 74%.

3.5.2 Via del tetraclorooxorenat(V)



V. Part experimental

Es prepara una suspensió de $[\text{ReO}(\text{SSS})\text{Cl}]$ (142 mg, 0.364 mmol) en 5 mL d'aigua en un baló tipus schlenk. A continuació s'addiciona el lligand MESNA (0.060 g, 0.364 mmol) dissolt en 1 mL d'aigua. S'observa que la solució (encara amb turbideses) enfosqueix. Es deixa sota agitació un mínim de 12 hores. Es filtra per a lliurar-nos de producte no reaccionat, i la solució es col·loca a la nevera. S'obtenen cristalls marrons en forma d'agulles, els quals són filtrats sota nitrogen, i rentats amb aigua freda. Pes 0.119 g. Rendiment 59%.

Anàlisi elemental: Calculat per a $\text{C}_6\text{H}_{16}\text{NaO}_6\text{ReS}_5$: 13.00% C; 2.91% H; 28.96% S.
Experimental: 13.67% C; 2.65% H; 28.22% S.

IR (KBr, cm^{-1}): $\nu(\text{SO}_3^-)$: 1052, 1190 cm^{-1} ; $\nu(\text{Re}=\text{O})$: 954 cm^{-1}

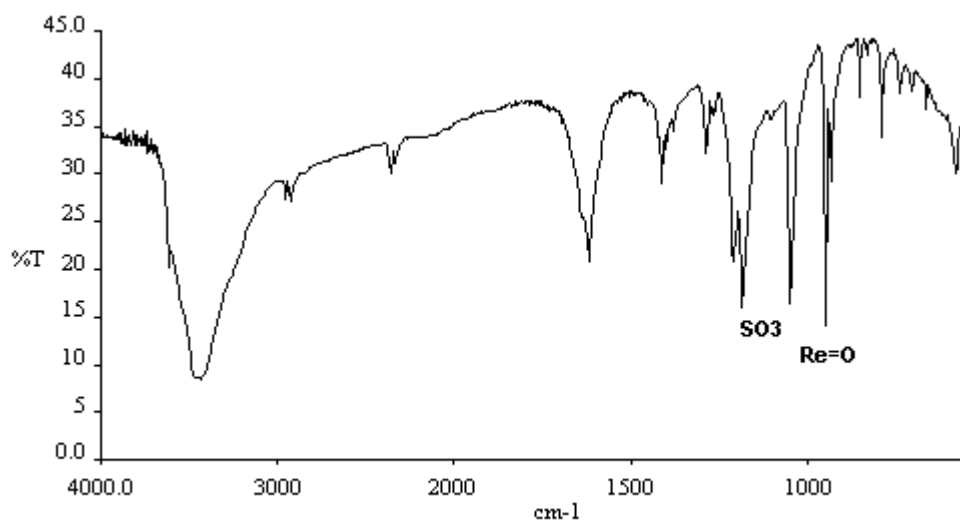
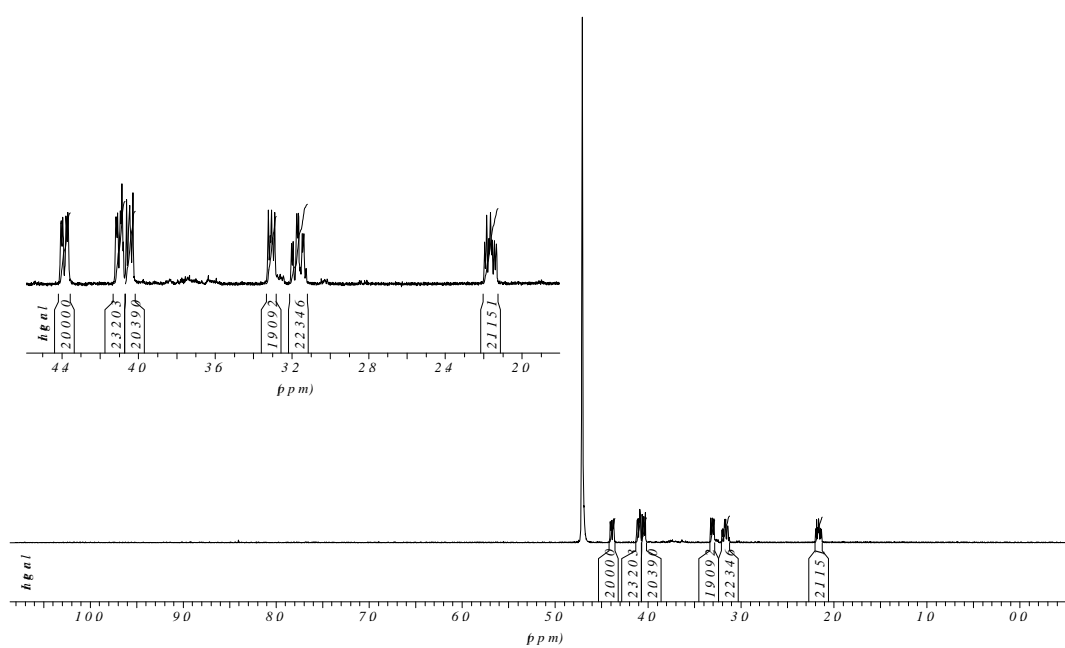
$^1\text{H-NMR}$:

δ (ppm)	Integració	Assignació
4.32	2H	$-\text{SCHH}_{\text{endo}}\text{CH}_2\text{S}\text{CH}_2\text{CHH}_{\text{endo}}\text{S}-$
4.10	2H	$-\text{SCH}_2\text{CHH}_{\text{endo}}\text{SCHH}_{\text{endo}}\text{CH}_2\text{S}-$
4.05	2H	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$
3.25	2H	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$
3.11	2H	$-\text{SCHH}_{\text{exo}}\text{CH}_2\text{S}\text{CH}_2\text{CHH}_{\text{exo}}\text{S}-$
2.10	2H	$-\text{SCH}_2\text{CHH}_{\text{exo}}\text{SCHH}_{\text{exo}}\text{CH}_2\text{S}-$

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR:

δ (ppm)	Assignació
54.1	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$
46.8	$-\text{S}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$
43.8	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S}-$
30.1	$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3^-$

ESI-MS (m/z): 495 ($[\text{M}-\text{Na}]$).

Figura 163: Espectre d'IR del compost Na[ReO(SSS)(SCH₂CH₂SO₃)].Figura 164: Espectre de ¹H-RMN (D₂O) del complex Na[ReO(SSS)(SCH₂CH₂SO₃)].

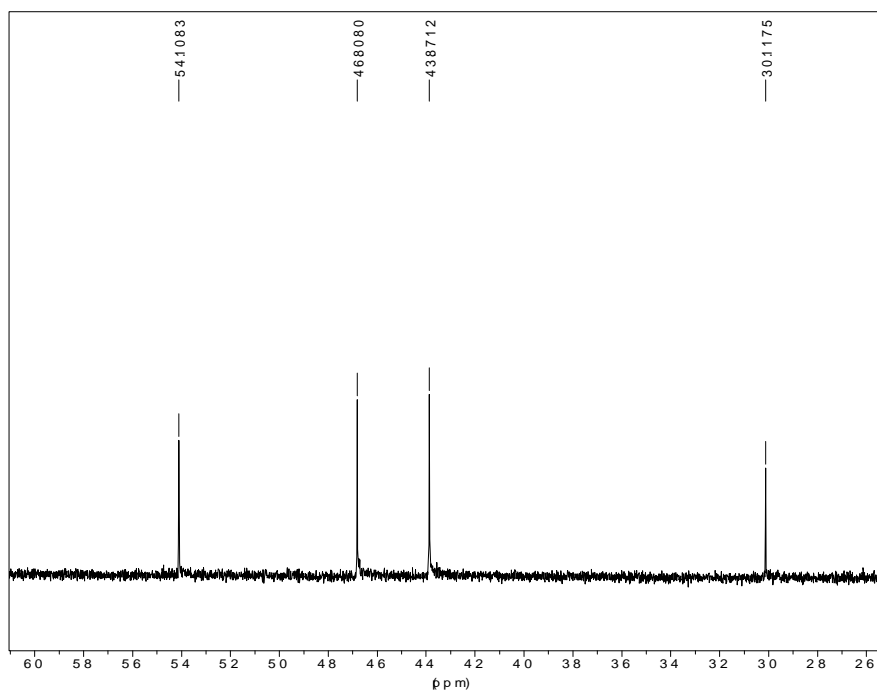


Figura 165: Espectre de ^{13}C -RMN (D_2O) del complex $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$.

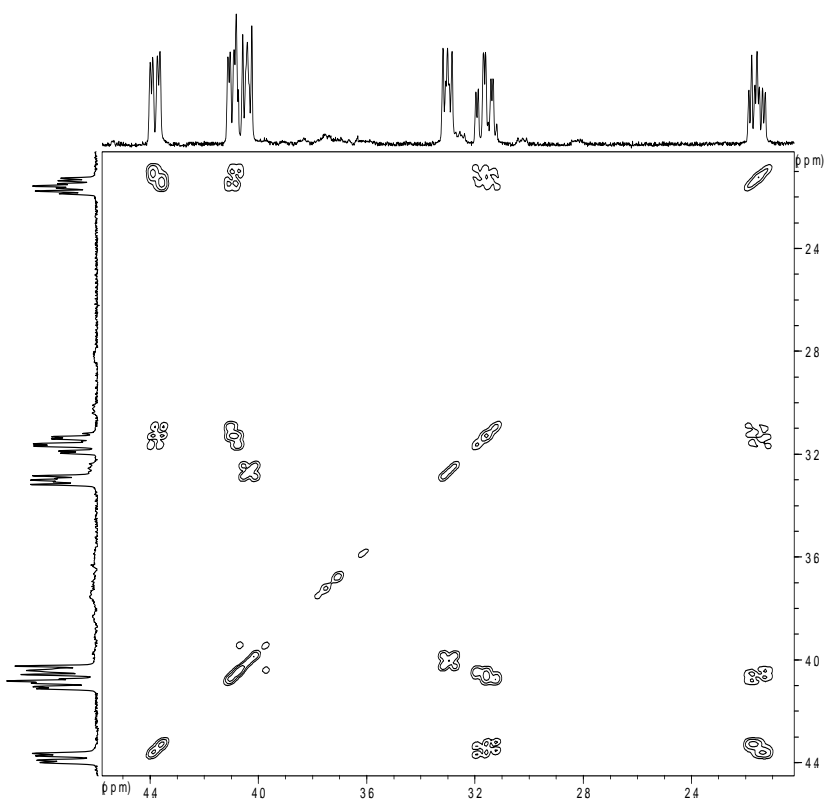


Figura 166: Espectre COSY del complex $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$

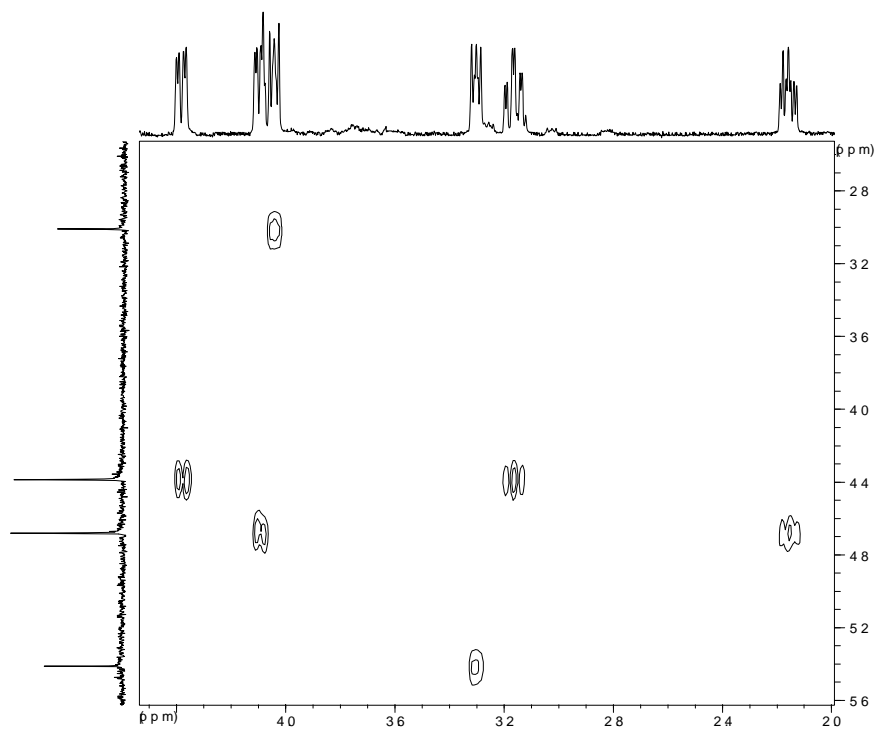


Figura 167: Espectre HMQC del complex $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$

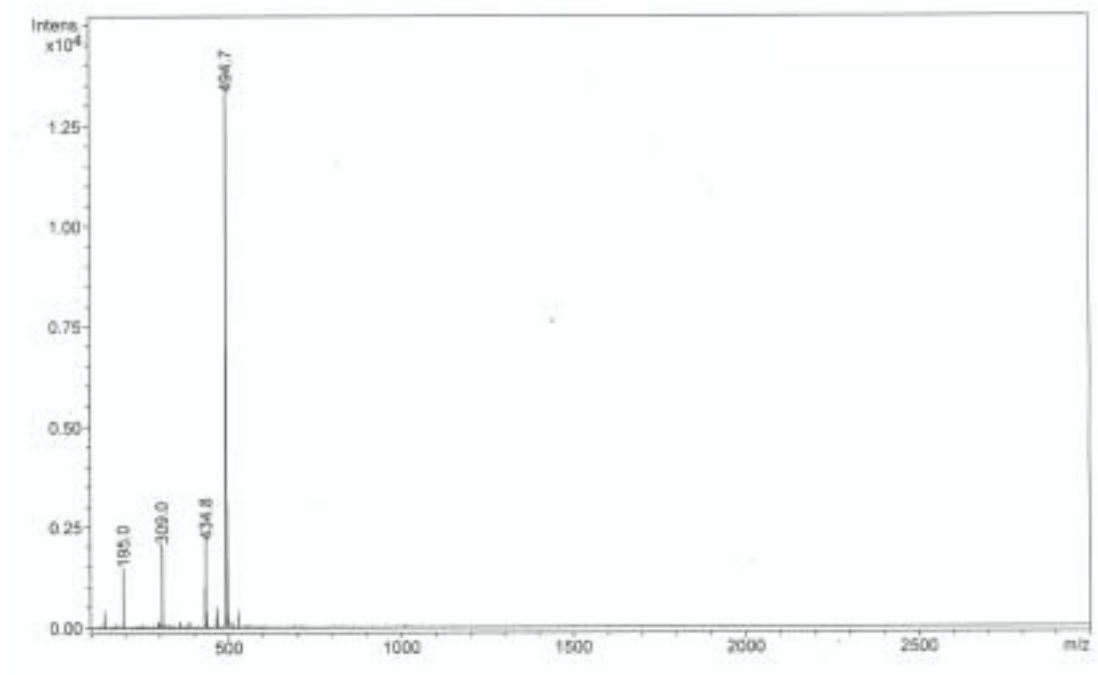
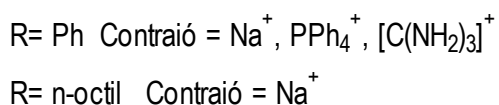
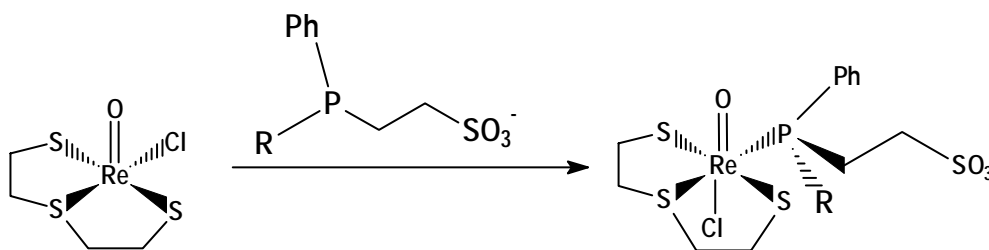


Figura 168: Espectre ESI del complex aniònic $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$

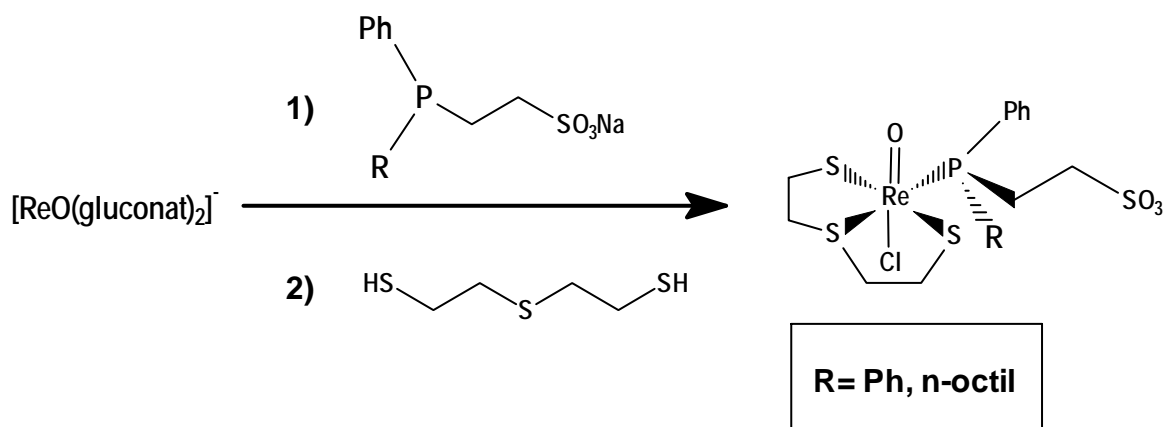
3.6 Síntesi de $[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{PhP}(\text{R})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]^-$ (R= Ph, n-octil)

3.6.1 Via del ReOSSCI



Es prepara una suspensió de ReOSSCI (142 mg, 0.364 mmol) en 5 mL de metanol en un baló tipus schlenk. A continuació s'addiciona el lligand fosfina (0.32 mmol) dissolt en 1 mL de metanol. S'observa que la suspensió inicialment blava, enfosqueix fins a esdevenir de color marró. Es deixa reaccionant sota agitació magnètica durant unes 12 hores i es filtra per a eliminar l'excés de ReOSSCI. S'evapora a sequedat i s'obté un producte de color marró.

3.6.2 Via gluconat



S'afegeix una solució de lligand fosfina amb contraió sodi (0.32 mmol) en 1 mL de metanol sobre una solució aquosa de gluconat de reni (5.0 mL, 0.32 mmol), la solució. Després d'agitar durant 2 hores a temperatura ambient, s'hi addiciona molt lentament una solució de lligand HSSH (0.29 mmol) en 3 mL d'acetona, la mescla adquireix un color

marró fosc. Es deixa reaccionar sota agitació durant unes tres hores. Finalment es concentra, es deixa a la nevera i s'obté un precipitat marronós.

IR (KBr, cm^{-1}):

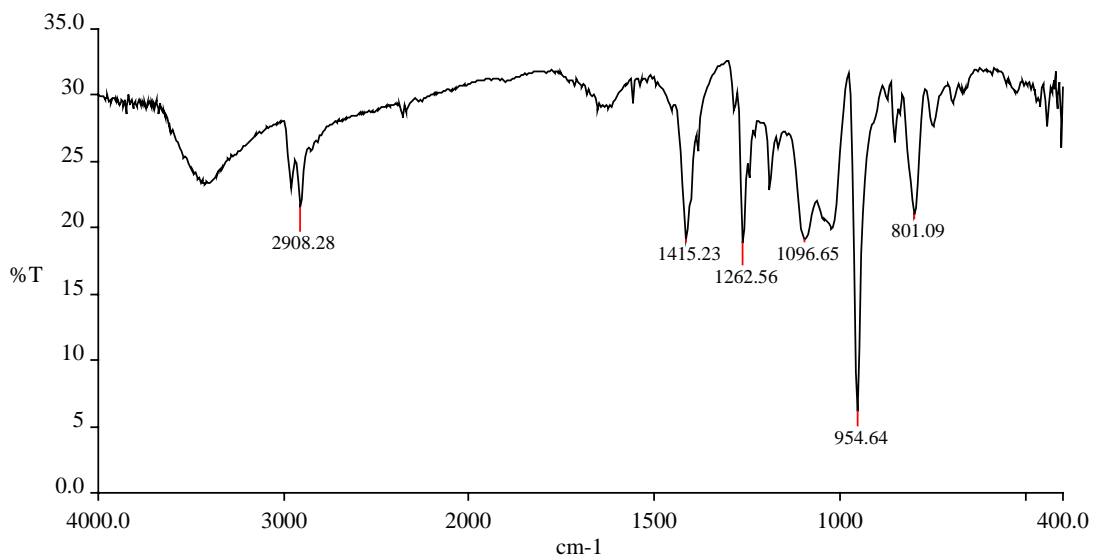


Figura 169 Espectre IR en pastilla de KBr de $\text{Na}[\text{ReO}(\text{Cl})(\text{SSS})(\text{PhP}(\text{n}-\text{C}_8\text{H}_{17})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$

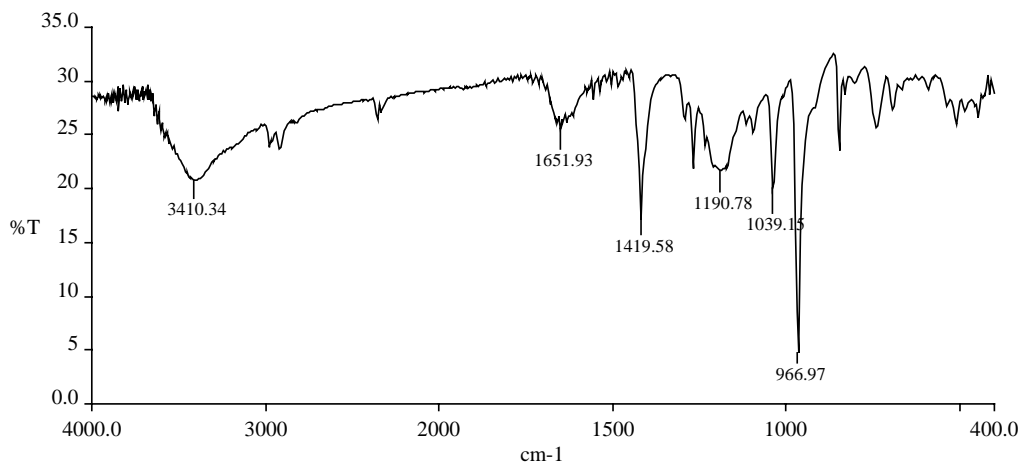


Figura 170 Espectre IR en pastilla de KBr de $[\text{C}(\text{NH}_2)_3][\text{ReO}(\text{Cl})(\text{SSS})(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$

^{31}P -RMN:

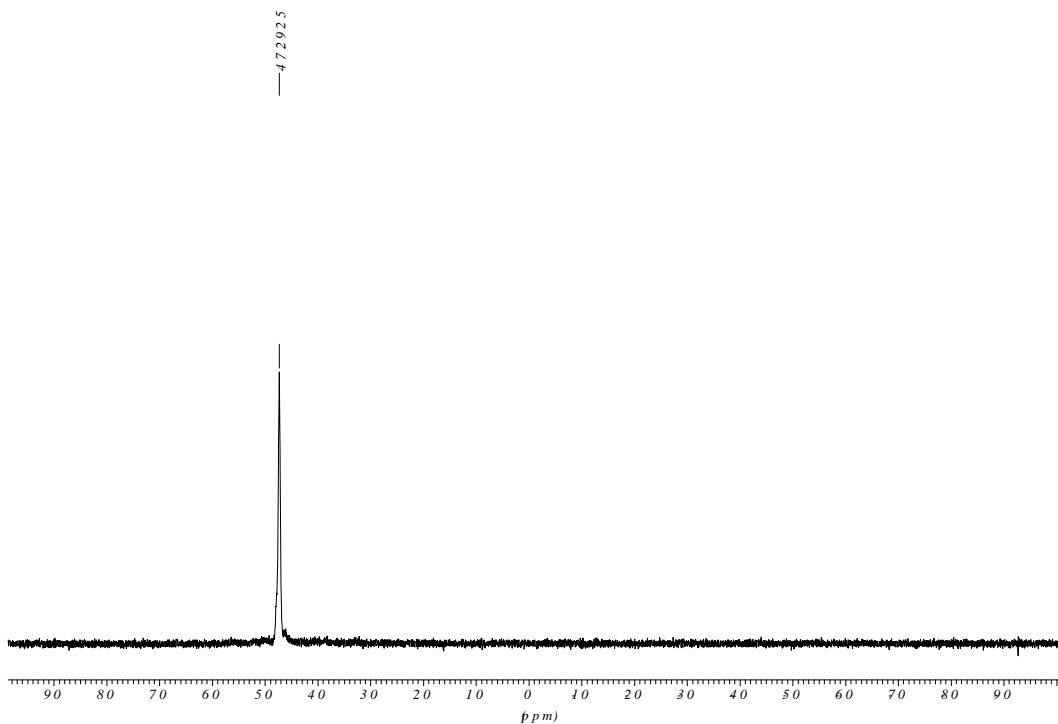


Figura 171 Espectre ^{31}P -RMN de $\text{Na}[\text{ReO}(\text{Cl})(\text{SSS})(\text{PhP}(\text{n}-\text{C}_8\text{H}_{17})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ en D_2O

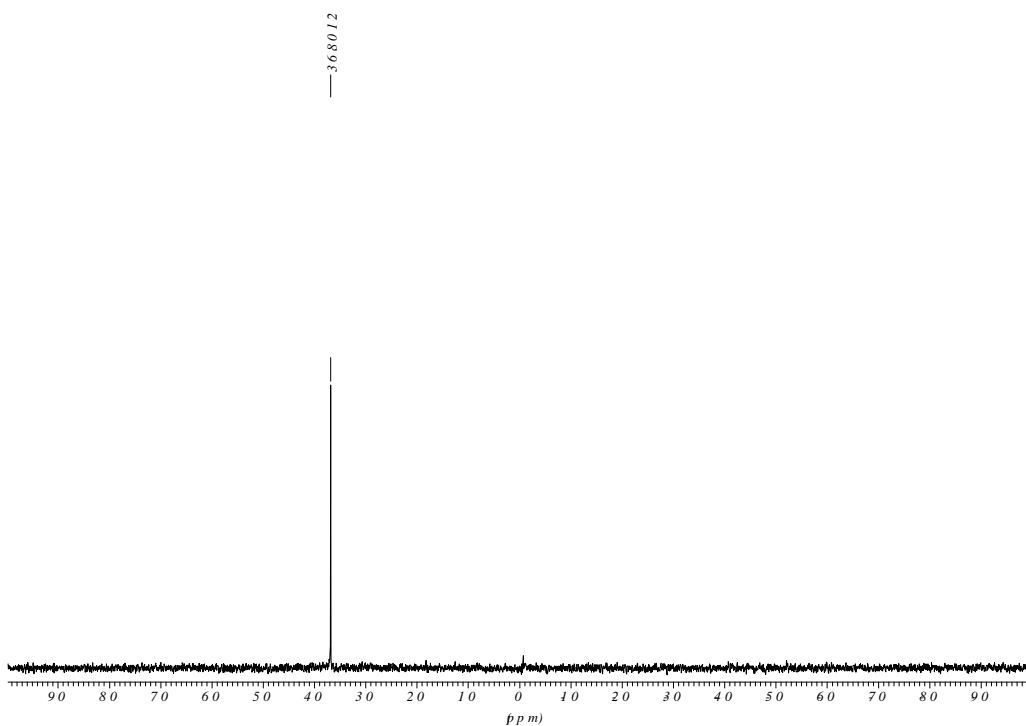


Figura 172 Espectre ^{31}P -RMN de $\text{Na}[\text{ReO}(\text{Cl})(\text{SSS})(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ en CD_3OD

A les taules següent es mostren els senyals corresponents a l'espectre ^{13}C -RMN:

δ (ppm) / $J_{\text{P-C}}$ (Hz)	Assignació
25.8 / 70.1	-PCH ₂ CH ₂ SO ₃ ⁻
35.1	-SCH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ S-
41.5	-SCH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ S-
43.6 / 3.8	-PCH ₂ CH ₂ SO ₃ ⁻
128-132	Fenils
158.3	Guanidini

Taula 1 Desplaçaments químics del complex [C(NH₂)₃][ReO(Cl)(SSS)(Ph₂PCH₂CH₂SO₃)] a l'espectre ^{13}C -RMN en DMSO-d₆

δ (ppm) / $J_{\text{P-C}}$ (Hz)	Assignació
32.0-13.9	n-C ₈ H ₁₇
25.4 / 66.0	-PCH ₂ CH ₂ SO ₃ ⁻
36.0	-SCH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ S-
43.1	-SCH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂ S-
43.7 / 2.9	-PCH ₂ CH ₂ SO ₃ ⁻
128-133	Fenils

Taula 2 Desplaçaments químics del complex Na[ReO(Cl)(SSS)(PhP(n-C₈H₁₇)CH₂CH₂SO₃)] a l'espectre ^{13}C -RMN en DMSO-d₆

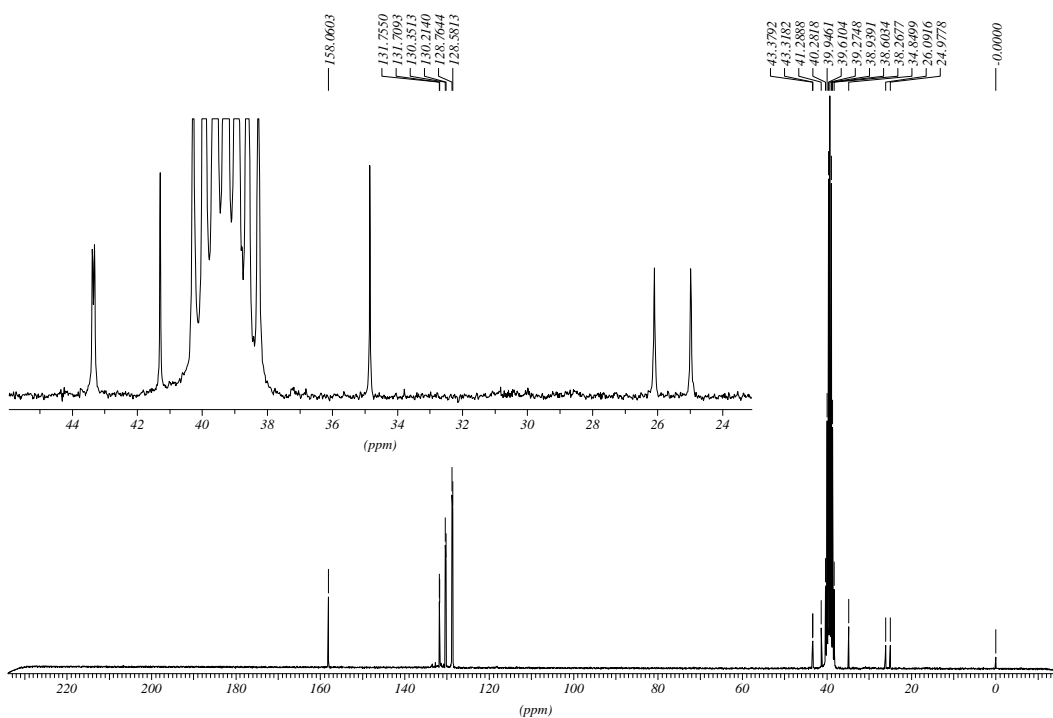


Figura 173 Espectre ^{13}C -RMN del complex $[\text{C}(\text{NH}_2)_3][\text{ReO}(\text{Cl})(\text{SSS})(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$

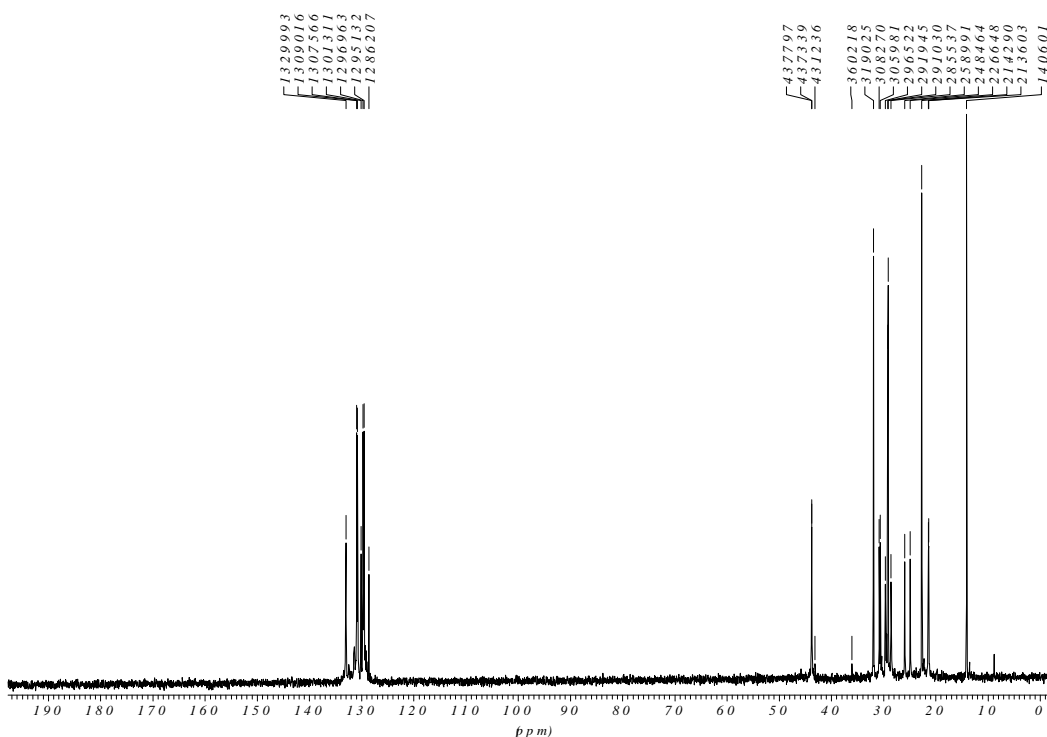
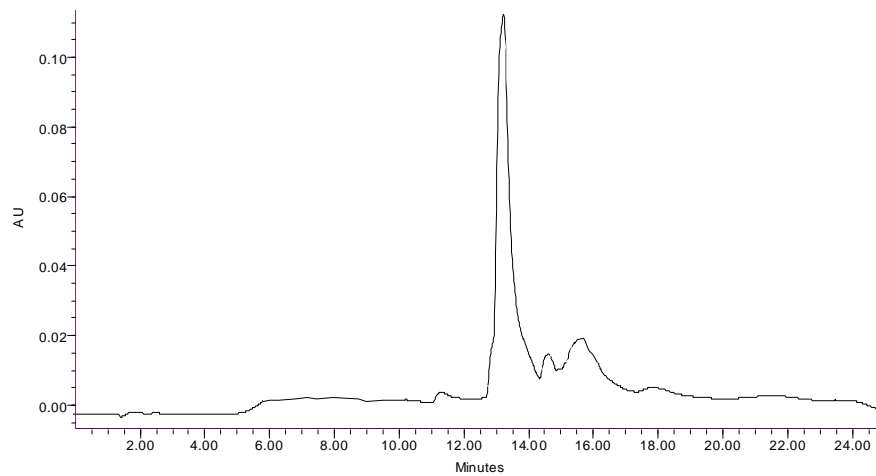
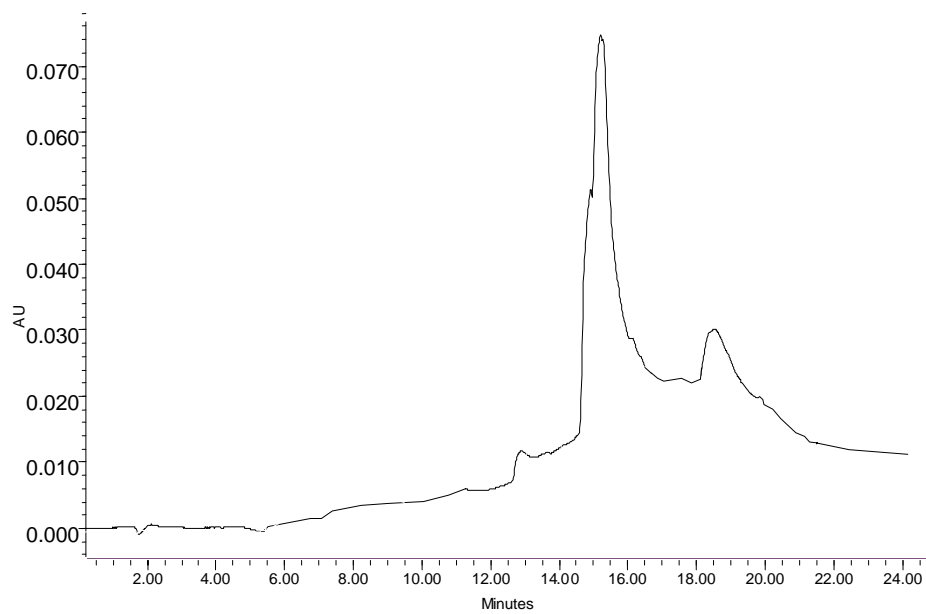
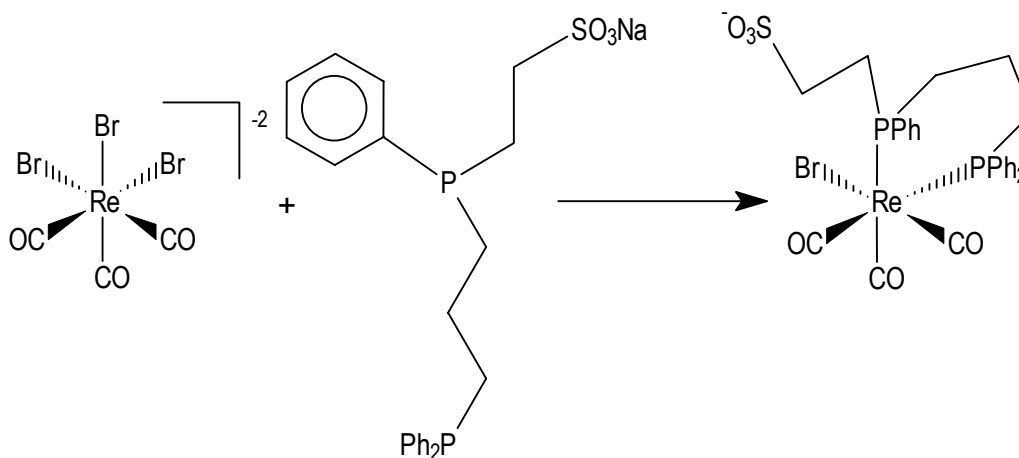


Figura 174 Espectre ^{13}C -RMN del complex $\text{Na}[\text{ReO}(\text{Cl})(\text{SSS})(\text{PhP}(\text{n-C}_8\text{H}_{17})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ en D_2O

Figura 175 Cromatograma de HPLC del complex $[\text{ReO}(\text{Cl})(\text{SSS})(\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3))]$ Figura 176 Cromatograma de HPLC del complex $[\text{ReO}(\text{Cl})(\text{SSS})(\text{PhP}(\text{n-C}_8\text{H}_{17})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3))]$

3.7 Síntesi de $[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}(\text{PPSO}_3)]^-$ 

En un schlenk s'afegeixen 0.25 g (0.32 mmol) del precursor tricarbònic $[\text{NEt}_4]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$ dissolts en 5 mL de metanol. S'addiciona lentament sobre una solució de 0.15 g (0.32 mmol) de lligand $[\text{PPSO}_3]^-$ en 5 mL de metanol. Es deixa reaccionar durant unes 2 hores. S'evapora a sequedat i s'obté un oli groc que consisteix en una barreja de diastereòmers. El pas següent consisteix és addicionar 0.187 g (0.96 mmol) de AgBF_4 , per tal de precipitar els halurs. Es deixa reaccionar uns minuts i es filtra per tal d'eliminar AgBr . Finalment l'addició de $[\text{NEt}_4]\text{Br}$, amb la posterior agitació magnètica a temperatura ambient durant uns 30 minuts, condueix a la formació d'un sol diastereòmer tal com s'ha descrit al capítol IV.

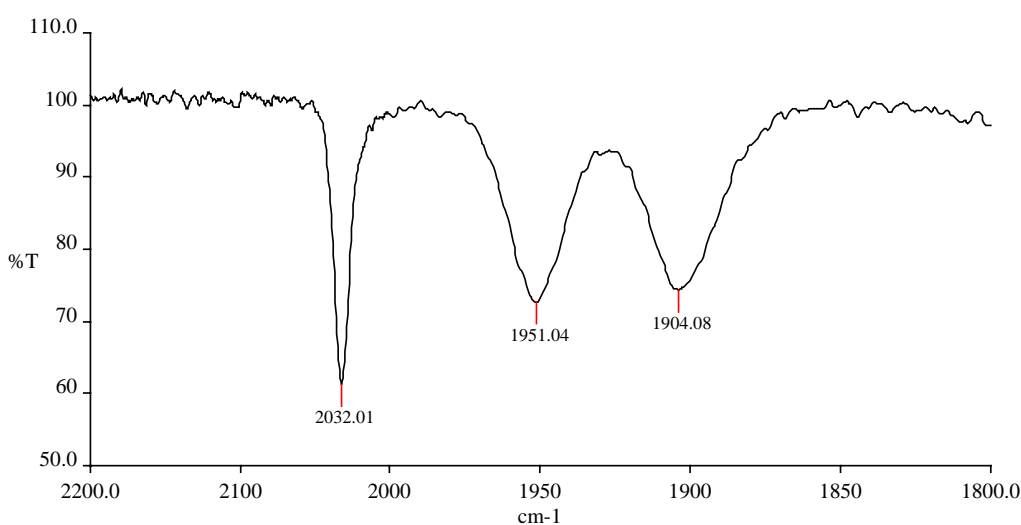
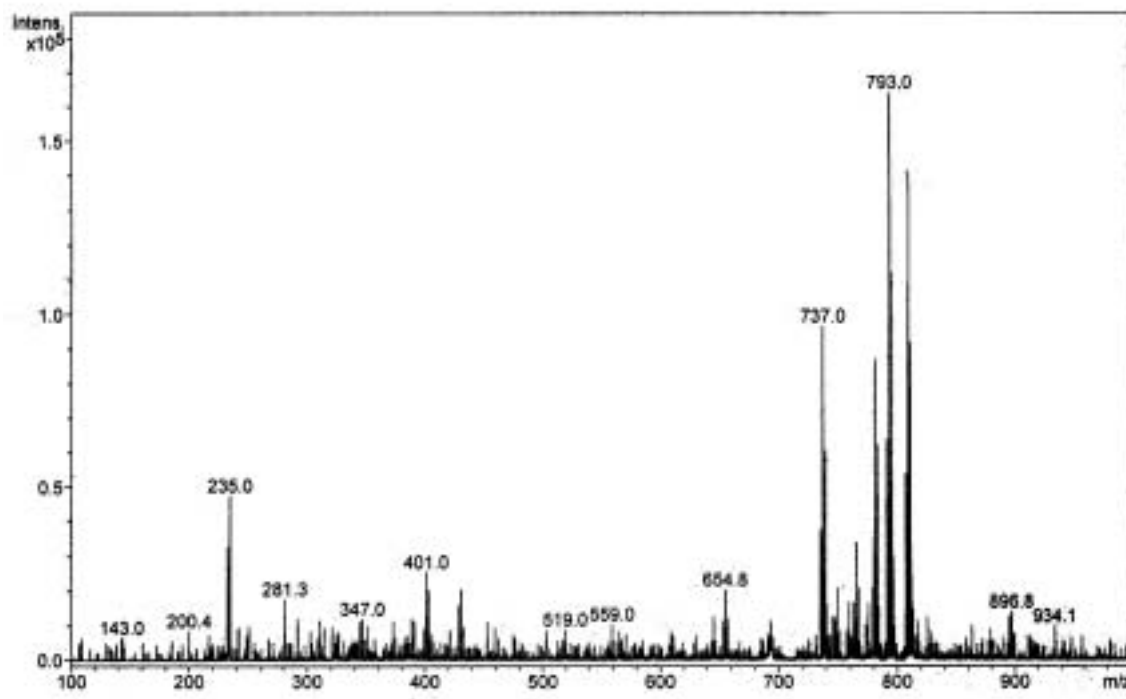
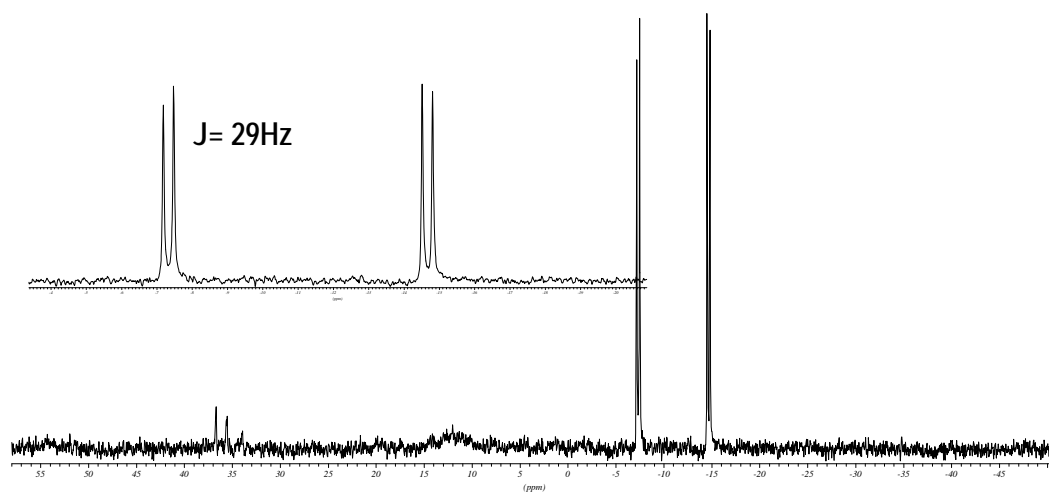


Figura 177 Espectre IR en solució de diclorometà del complex $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{PPSO}_3)]^-$

Figura 178 Espectre ESI del complex $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{PPSO}_3)]^-$ Figura 179 Espectre ^{31}P -RMN (CDCl₃) després de l'addició d'Ag⁺

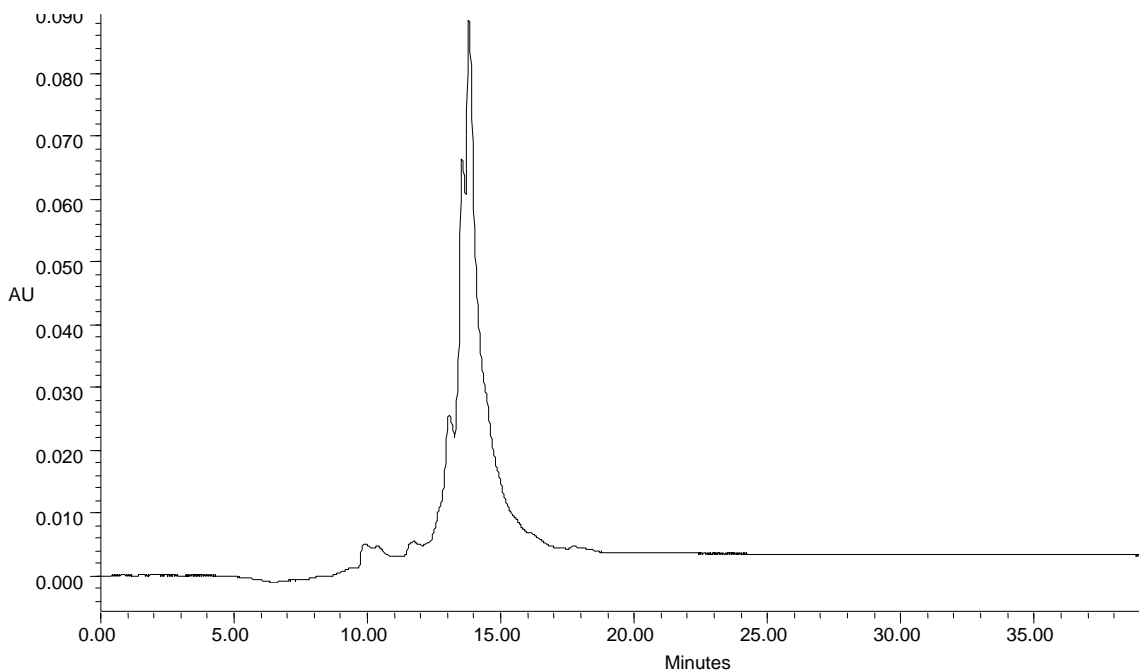
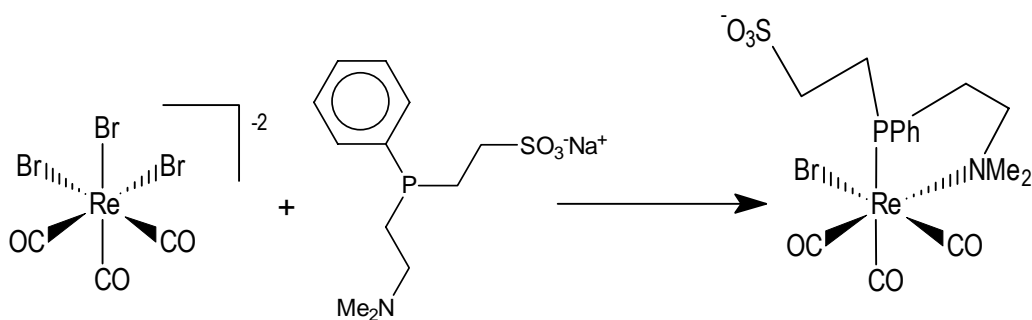


Figura 180 Cromatograma de HPLC del complex $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{PPhSO}_3)]^-$

3.8 Síntesi de $[\text{Re}(\text{CO})_3(\text{NPSO}_3)]^-$



Es pesen 0.10 g (0.32 mmol) de lligand $[\text{NPSO}_3]^-$ i 0.25 g (0.32 mmol) de $[\text{NEt}_4]_2[\text{Re}(\text{CO})_3\text{Br}_3]$ en un schlenk. S'hi addiciona 5 mL de metanol, es connecta un refrigerant i es porta a reflux durant una nit. S'atura el sistema de calefacció permetent assolir la temperatura ambient i s'evapora a sequedat obtenint-se un oli groguenc que conté el producte desitjat.

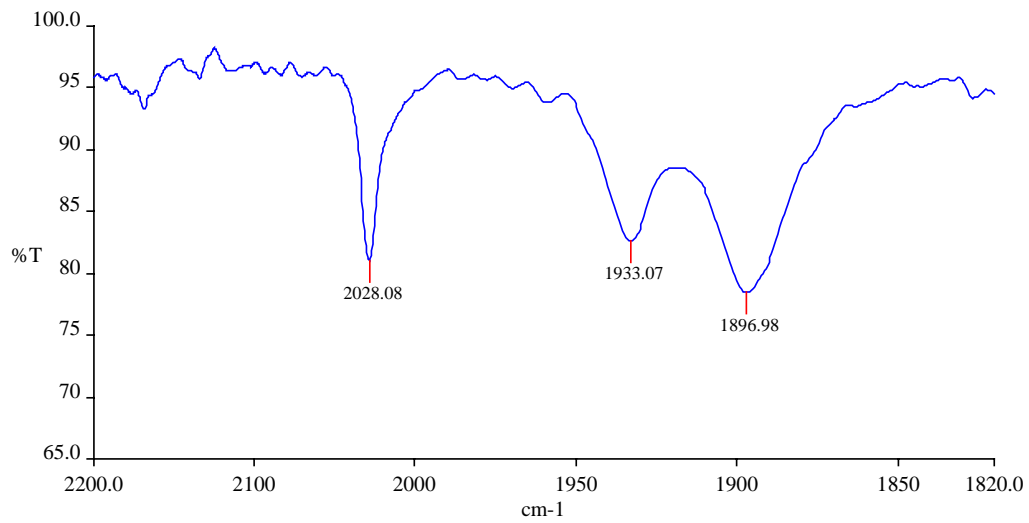


Figura 181 Espectre IR en solució de diclorometà del complex $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{NPSO}_3)]^-$

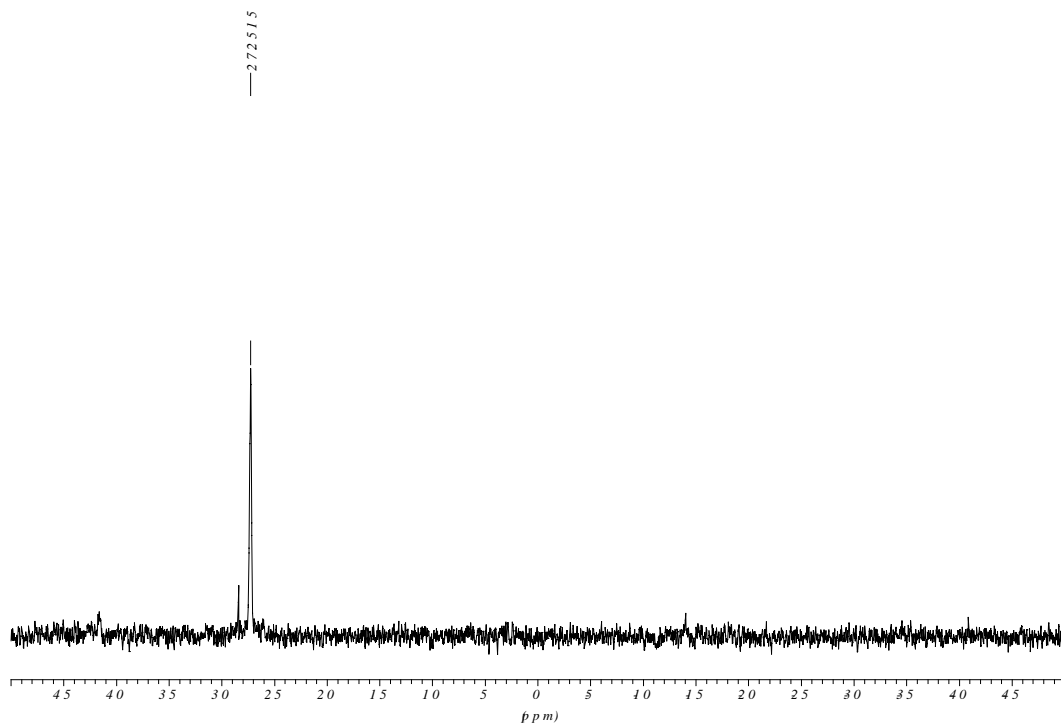


Figura 182 Espectre ^{31}P -RMN del complex $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{NPSO}_3)]^-$

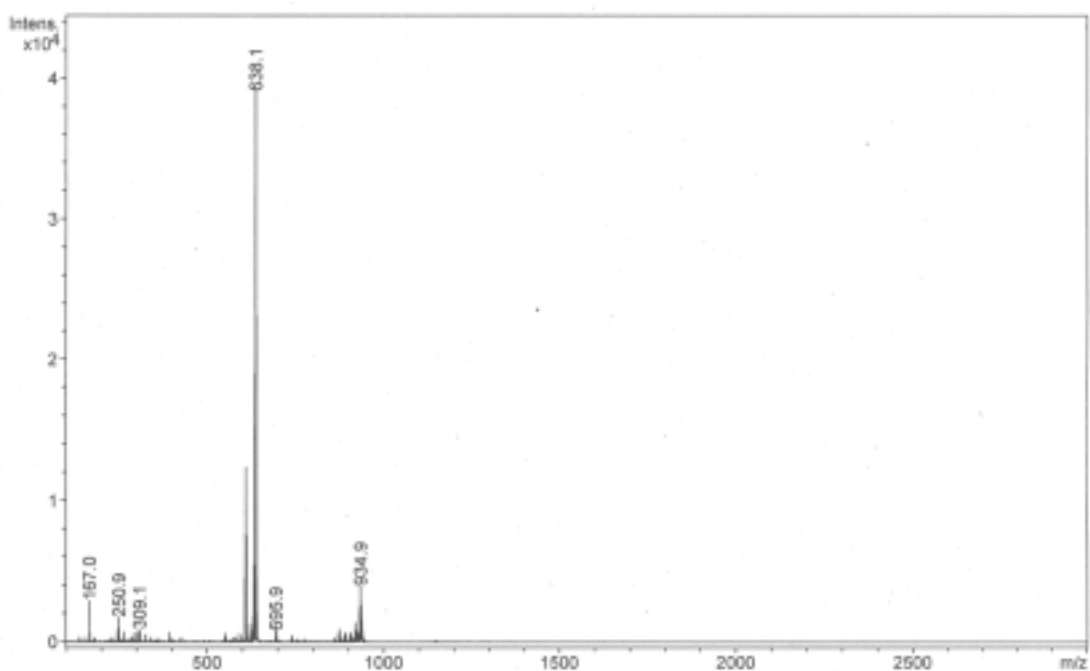


Figura 183 Espectre ESI del complex $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{NPSO}_3)]^-$

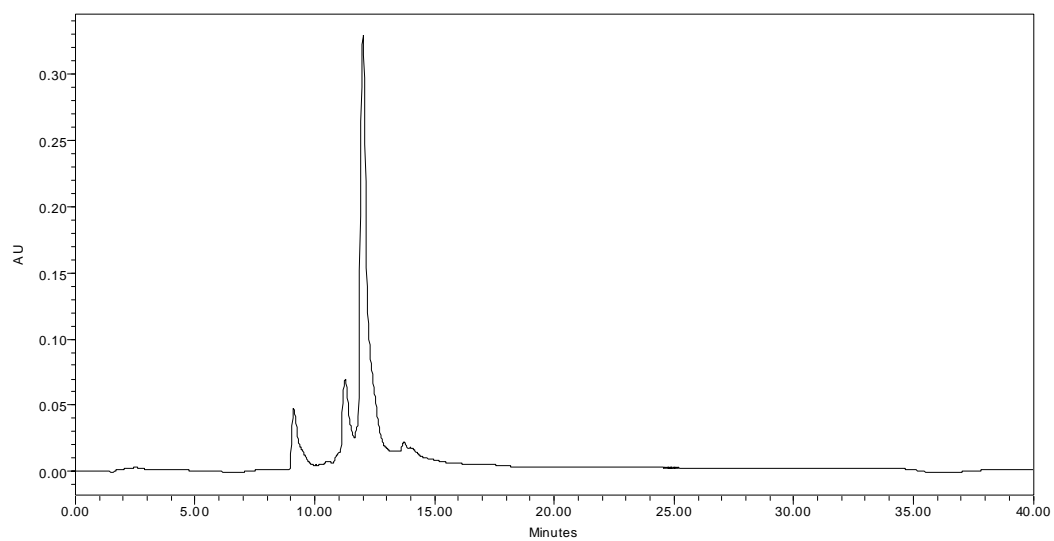


Figura 184 Cromatograma de HPLC del complex $[\text{ReBr}(\text{CO})_3(\text{NPSO}_3)]^-$

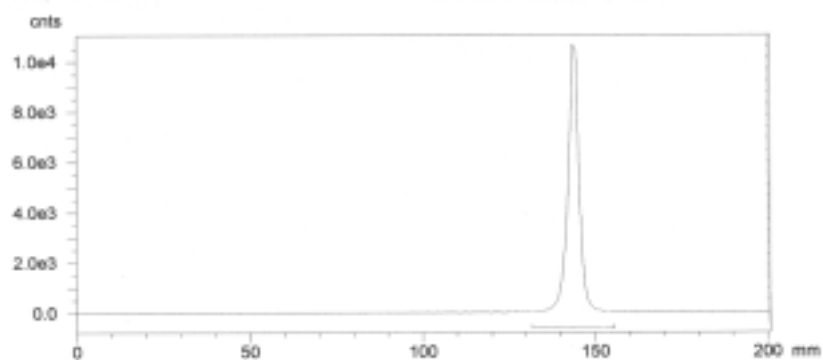
4. Complexos de ^{99m}Tc

A continuació es descriurà el procediment sintètic de cadascun dels precursors i dels complexos de ^{99m}Tc , així com els resultats dels processos cromatogràfics realitzats. Prèviament, però, es mostraran les dades experimentals tant del pertecnecat eluït del generador, a partir del qual s'inicien totes les síntesis, així com del TcO_2 el qual és un dels possibles subproductes de reacció.

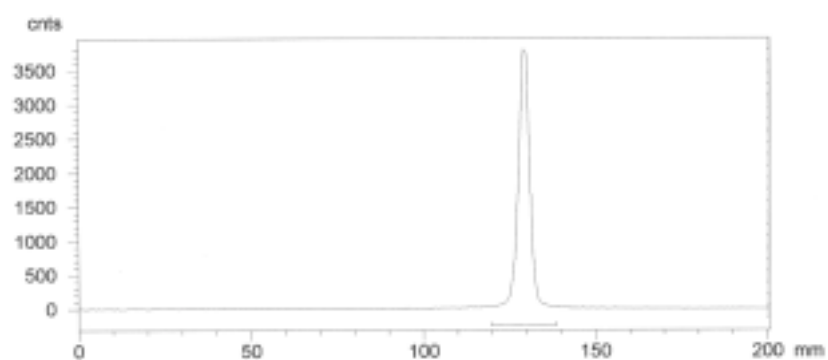
Pertecnecat

Cromatografia en placa sílica-gel:

- emprant com a eluent diclorometà:acetona (65:35):

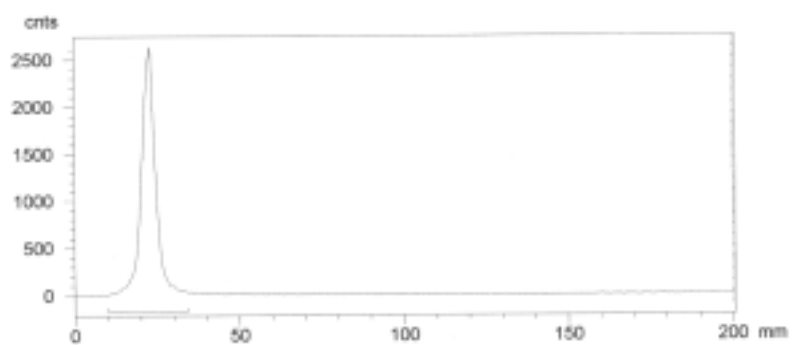


- emprant com a eluent acetonitril:



Cromatografia en Paper Whatman

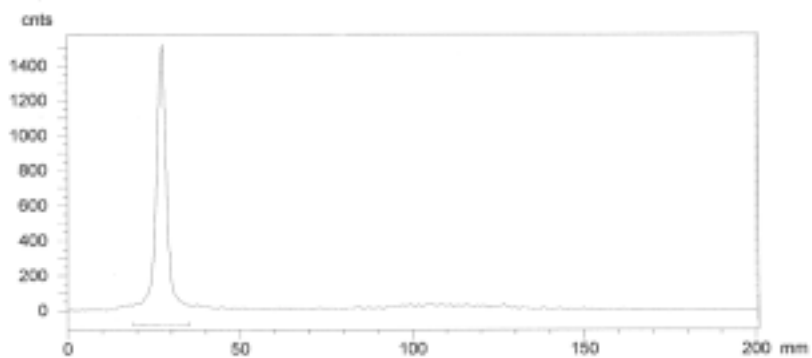
- emprant com a eluent acetat d'etil:



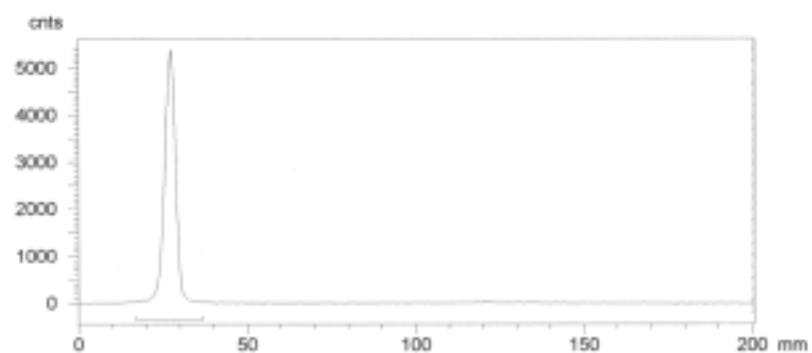
Òxid de tecneci(IV)

Cromatografia en placa sílica-gel:

- emprant com a eluent diclorometà:acetona (65:35):

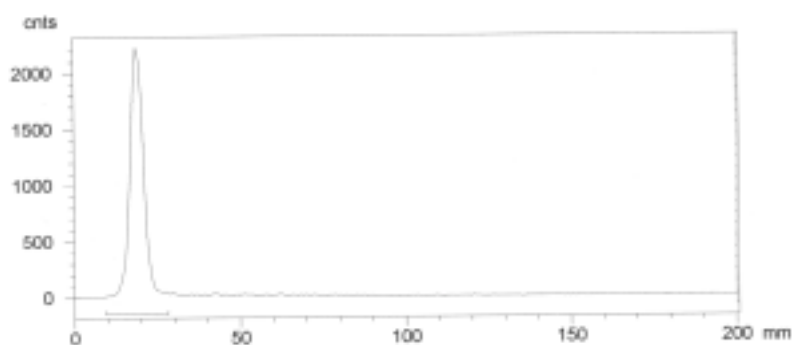


- emprant com a eluent acetonitril:



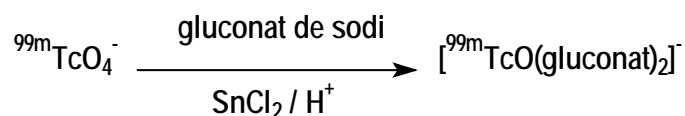
Cromatografia en Paper Whatman

- emprant com a eluent acetat d'etil:



4.1 Síntesi de precursors de ^{99m}Tc

4.1.1 Gluconat de tecneci(V)



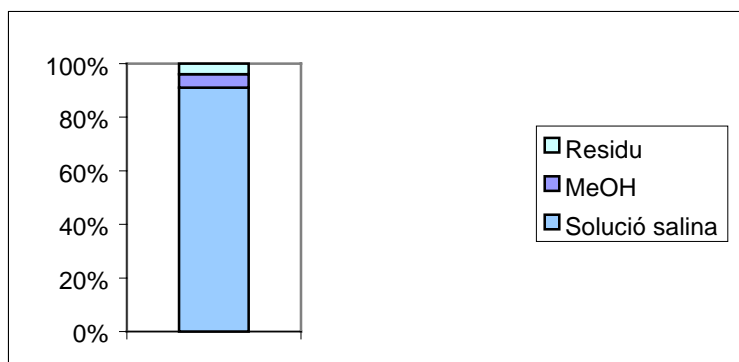
Essent:

solució A: 30 mg (0.13 mmol) de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en 25 mL de HCl 0.05 M

solució B: 100 mg (0.46 mmol) de D-gluconat de sodi en 5 mL d'aigua.

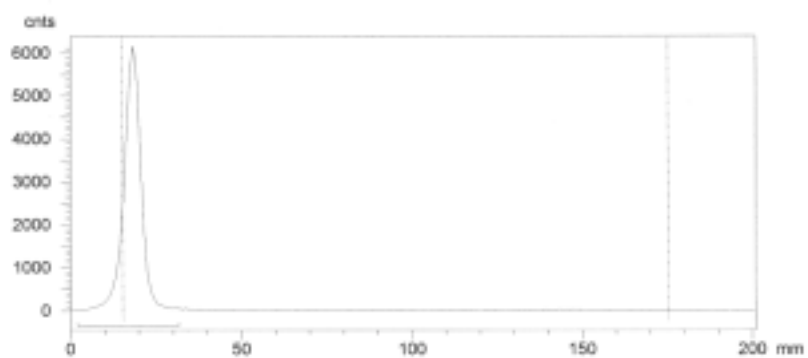
Es prepara un vial amb 25 μL de solució A i 50 μL de solució B. S'hi addiciona 1 mCi de solució salina de ${}^{99m}\text{TcO}_4^-$ en un volum d'un mil·lilitre. Una vegada injectat el ${}^{99m}\text{TcO}_4^-$, i després d'un període d'incubació d'uns 5 minuts a temperatura ambient, es procedeix a analitzar totes les mostres mitjançant tres tècniques: cromatografia en placa sílica-Gel, cromatografia en paper Whatman i cromatografia Sep-Pak® C-18 (Waters Corporation, USA).

Cromatografia en SEP-PAK (C18):

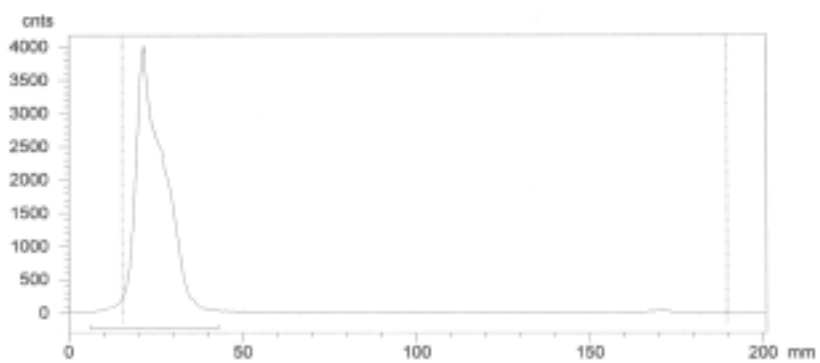


Cromatografia en placa sílica-gel:

- emprant com a eluent diclorometà:acetona (65:35)

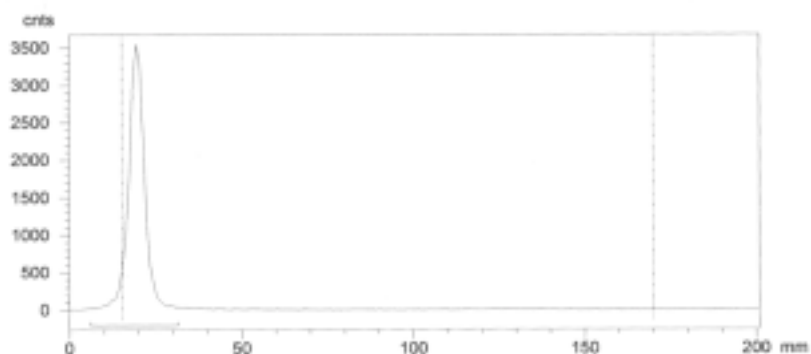


- emprant com a eluent acetonitril



Cromatografia en Paper Whatman

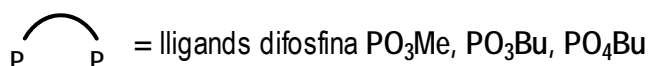
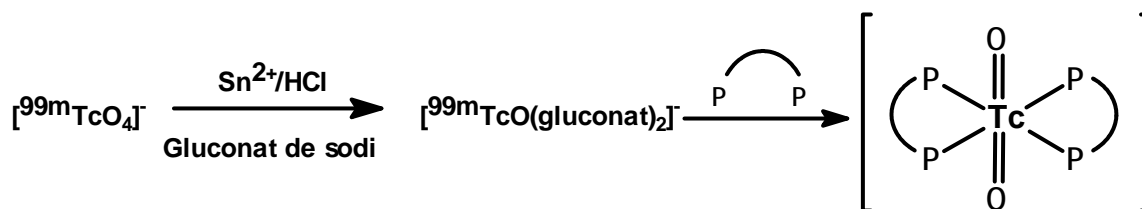
- emprant com a eluent acetat d'etil



4.1.2 Síntesi de $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ ¹⁸⁵

Per a la preparació del precursor tricarbònic s'ha emprat el kit comercial proporcionat per l'empresa Mallinckrodt. La composició del kit inclou 4 mg de $\text{K}_2\text{BH}_3\text{CO}_2$, 10 mg de borat i 10 mg de tartrat sota atmosfera de nitrogen. El procediment sintètic s'inicia amb una simple addició d'1mL de $^{99m}\text{TcO}_4$ (18mCi) en el kit proporcionat per l'empresa Mallinckrodt. S'agita vigorosament uns 30 segons i a continuació s'escalfa 15 minuts en bany d'aigua bullent. El producte es forma amb una puresa radioquímica superior al 95%.

4.2 Complexos amb difosfines polièter



V. Part experimental

El precursor emprat per a la síntesi de complexos de tecneci(V) és el gluconat de tecneci(V), el qual es prepara tal com s'ha descrit anteriorment. El pas següent consisteix en addicionar 50 μl de la solució que conté 40 mg de lligand difosfina (PO_3Me , PO_3Bu o PO_4Bu) en 5 mL d'etanol.

Posteriorment es procedeix a realitzar una cinètica de la reacció, agafant mostres a l'inici de l'experiment i als minuts 30, 60 i 90 i analitzant-les mitjançant cromatografia en placa sílica-gel, cromatografia en paper whatman i HPLC.

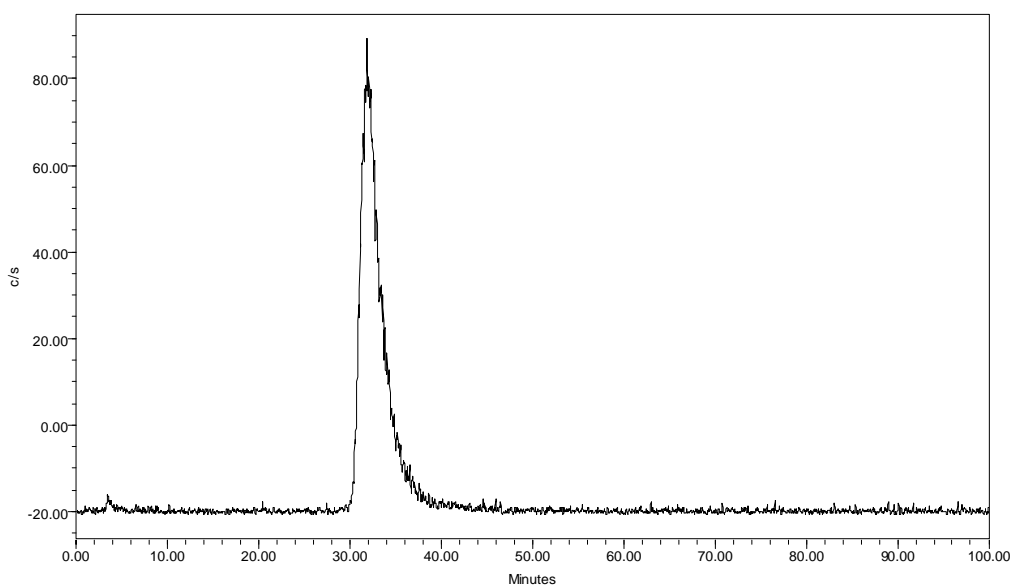
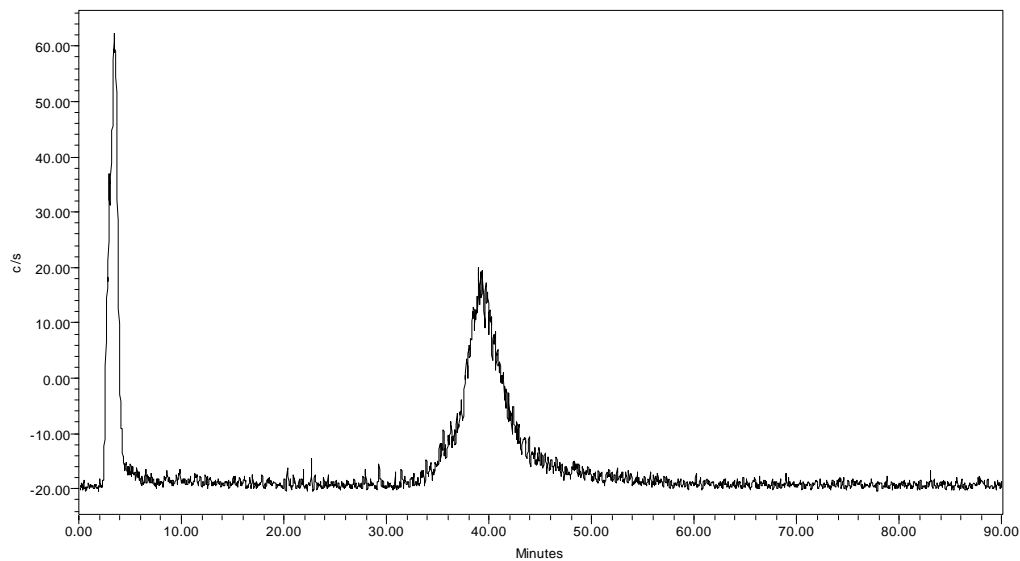
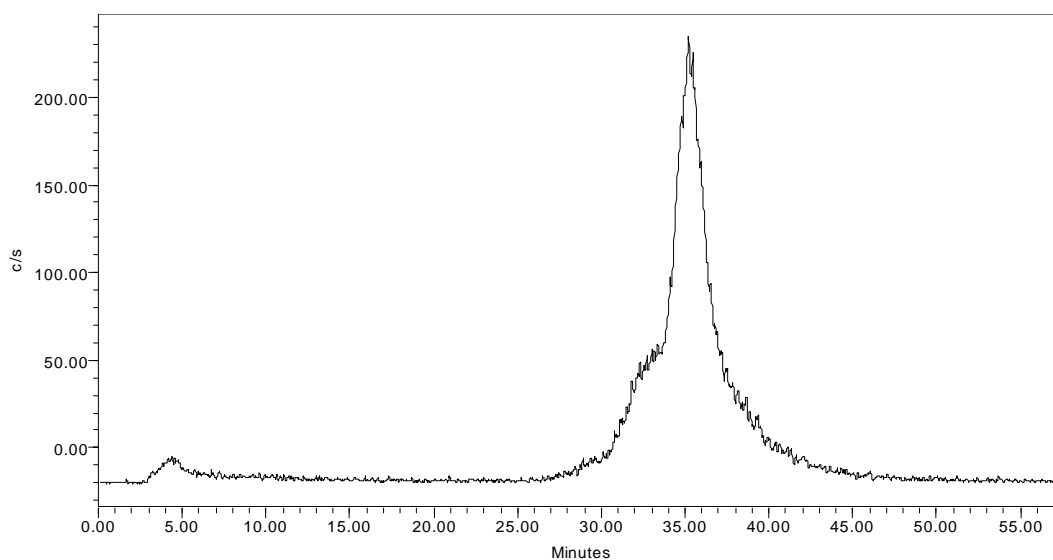


Figura 185 Cromatograma de HPLC del complex $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_2(\text{PO}_3\text{Me})_2]^+$

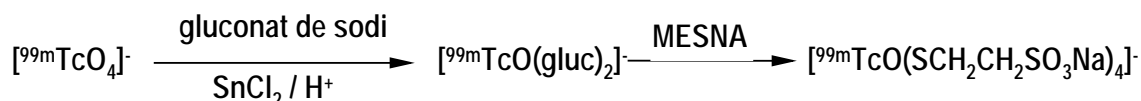
Figura 186 Cromatograma de HPLC del complex $[^{99m}\text{TcO}_2(\text{PO}_3\text{Bu})_2]^+$ Figura 187 Cromatograma de HPLC del complex $[^{99m}\text{TcO}_2(\text{PO}_4\text{Bu})_2]^+$

4.2.1 Estudis amb animals

Aquest estudi es va realitzar conjuntament amb l'investigador Jaume Martorell, llicenciat en Veterinària, a les instal·lacions de l'Hospital Clínic Veterinari de la UAB. Els animals triats eren rates mascles amb un pes aproximat de 350 g i es van emprar els radiocompostos formats amb els lligands difosfina (PO_3Me , PO_3Bu i PO_4Bu) sintetitzats en el nostre grup de recerca.

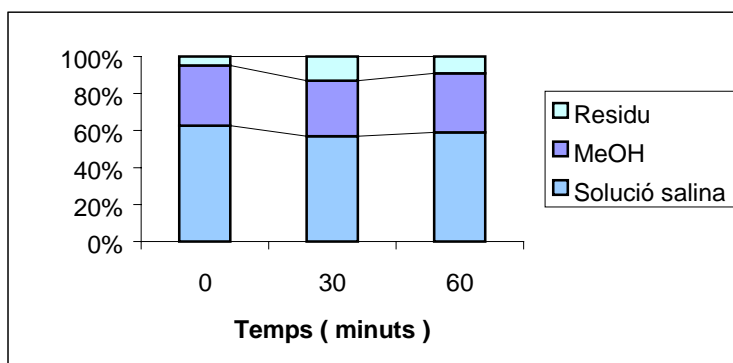
Primer de tot es va procedir a la síntesi dels radiocompostos realitzant un control de qualitat mitjançant HPLC. Al cap d'uns 30 minuts de la síntesi, cadascun dels radiocompostos va ser injectat a la cua d'una de les rates prèviament anestesiada. La dosi emprada va ser aproximadament de 350 $\mu\text{Ci}/350 \mu\text{l}$. Al cap de 0, 30 i 60 minuts de la injecció es varen realitzar gammagrafies de cadascuna de les rates. I posteriorment es va procedir al sacrifici de les rates per tal d'extreure els òrgans següents: cor, fetge, pulmons, ronyons i múscul de la pota. Aquestes mostres varen ser pesades i analitzades amb un detector de radioactivitat.

4.3 Síntesi de $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^-$



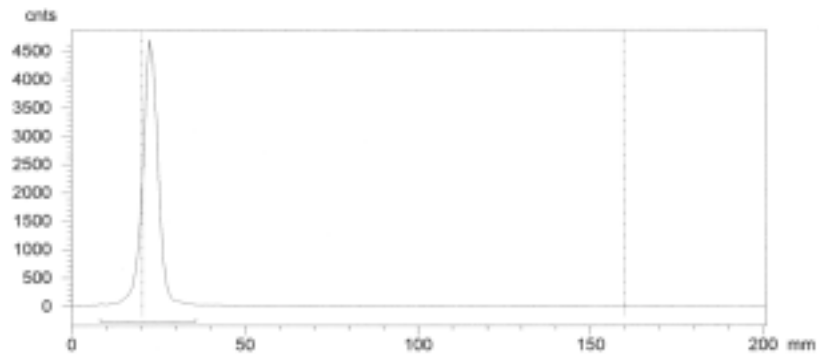
La síntesi s'inicia amb la preparació del gluconat de tecneci(V), amb les condicions descrites anteriorment. A continuació s'hi addicionen 10 μl d'una solució aquosa 0.05M (9 mg / 1mL d'aigua) de MESNA (0.5 μmol). Posteriorment s'ajusta el pH a 9 per addició d'una solució aquosa de NaOH i es procedeix a realitzar una cinètica de la reacció. S'agafen mostres a l'inici de l'experiment i als minuts 30, 60 i 90 i s'analitzen mitjançant cromatografia en placa sílica-Gel, cromatografia en paper Whatman, cromatografia Sep-Pak® C-18 (Waters Corporation, USA) i HPLC.

Cromatografia en SEP-PAK (C18):

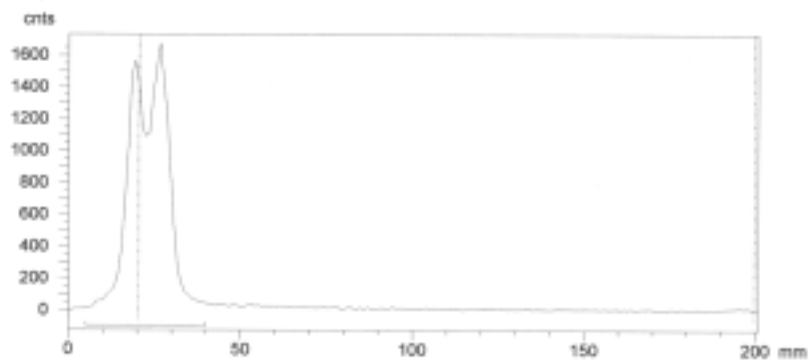


Cromatografia en placa sílica-gel

- emprant com eluent diclorometà:acetona (65:35)

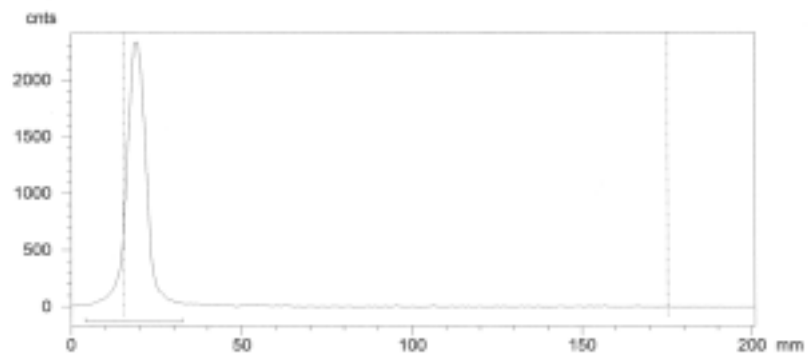


- emprant com eluent acetonitril

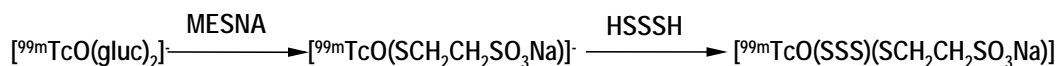


Cromatografia en Paper Whatman

- emprant com eluent acetat d'etil

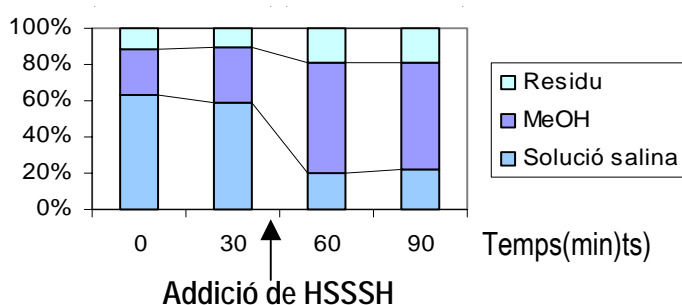


4.4 Síntesi de $\text{Na}[^{99\text{m}}\text{TcO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$



La ruta sintètica parteix de la preparació del gluconat de tecneci(V), en les condicions descrites prèviament. El pas següent consisteix en afegir 10 μL d'una solució aquosa 0.05M (9 mg / 1mL d'aigua) de MESNA (0.5 μmol), ajustar el pH a 9 per addició d'una solució aquosa de NaOH i agitar durant 30 minuts. A continuació s'addicionen 10 μL d'una solució preparada per dilució de 7 μL (0.05mmol) de HSSSH en 1 mL d'acetona i es torna a ajustar el pH a 9. S'agafen alíquotes a l'inici de l'experiment i als minuts 30, 60 i 90. S'analitzen totes les mostres mitjançant cromatografia en placa sílica-Gel, cromatografia en paper Whatman, cromatografia Sep-Pak[®] C-18 (Waters Corporation, USA) i HPLC.

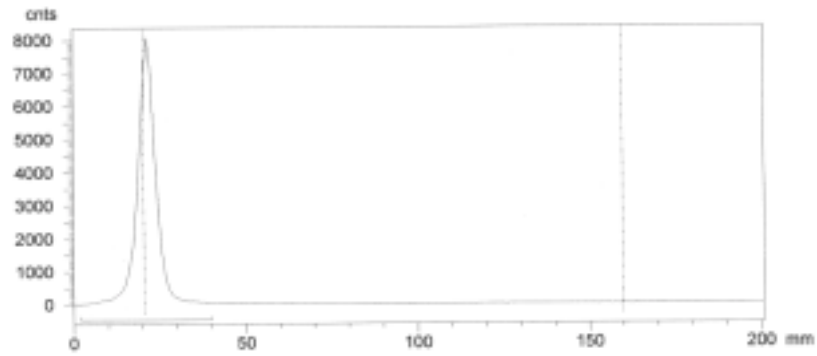
Cromatografia en SEP-PAK (C18):



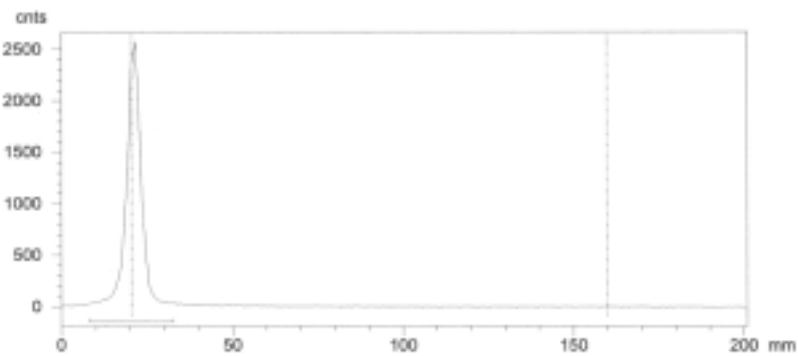
Cromatografia en placa sílica-gel:

- emprant com eluent diclorometà:acetona (65:35)

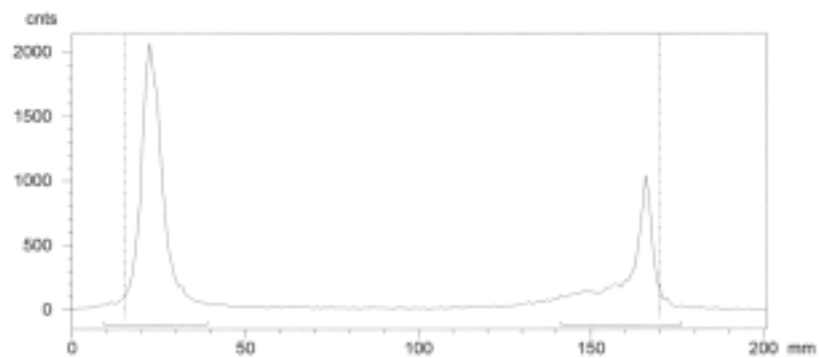
temps = 0 minuts



temps = 30 minuts. Formació del $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^-$ (abans de l'addició del HSSH)



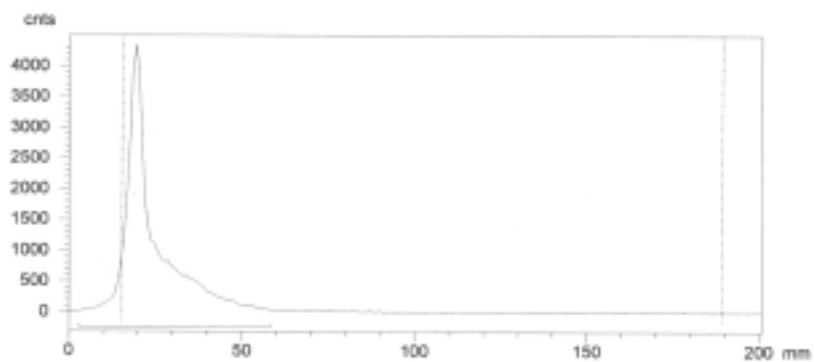
temps = 60 minuts Formació de $\text{Na}[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$



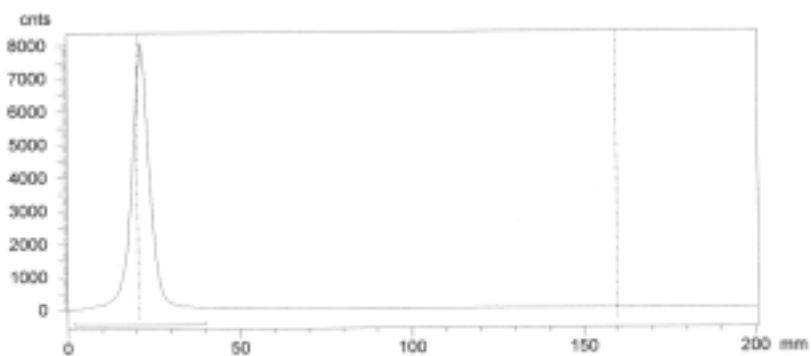
V. Part experimental

- emprant com eluent acetonitril

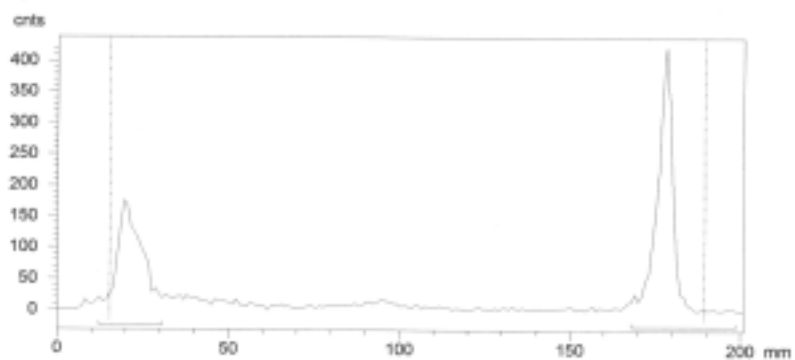
temps = 0 minuts



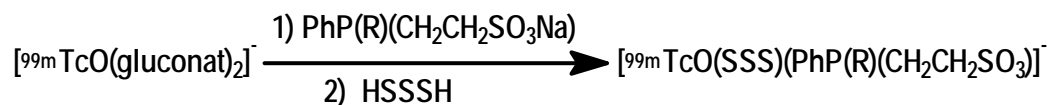
temps = 30 minuts . Formació del $[^{99m}\text{TcO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_4]^-$ (abans de l'addició del HSSH)



temps = 60 minuts Formació de $\text{Na}[^{99m}\text{TcO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$



4.5 Complexos de $^{99m}\text{Tc(V)}$ amb fosfines sulfonades



Essent R = Ph, n-octil

S'ha emprat la mateixa ruta sintètica amb tots dos lligands fosfina. La via sintètica s'inicia amb la preparació del gluconat de tecneci(V), en les condicions descrites prèviament. A continuació addicionen 10 μl d'una solució 0.05M de lligand fosfina (0.5 μmol). S'agita durant 30 minuts i s'hi addicionen 10 μl d'una solució preparada per dilució de 7 μl (0.05 mmol) de HSSSH en 1 mL d'acetona. S'ha realitzat un seguiment de la reacció mitjançant HPLC.

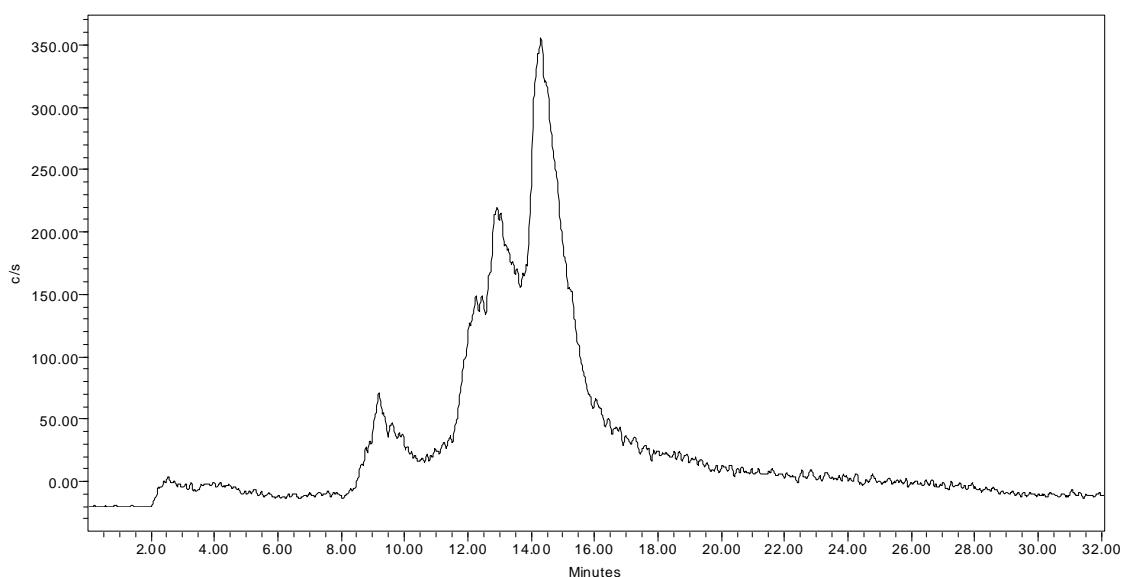


Figura 188 Cromatograma de HPLC del complex $[\text{}^{99m}\text{TcO}(\text{Cl})(\text{SSS})(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]^-$

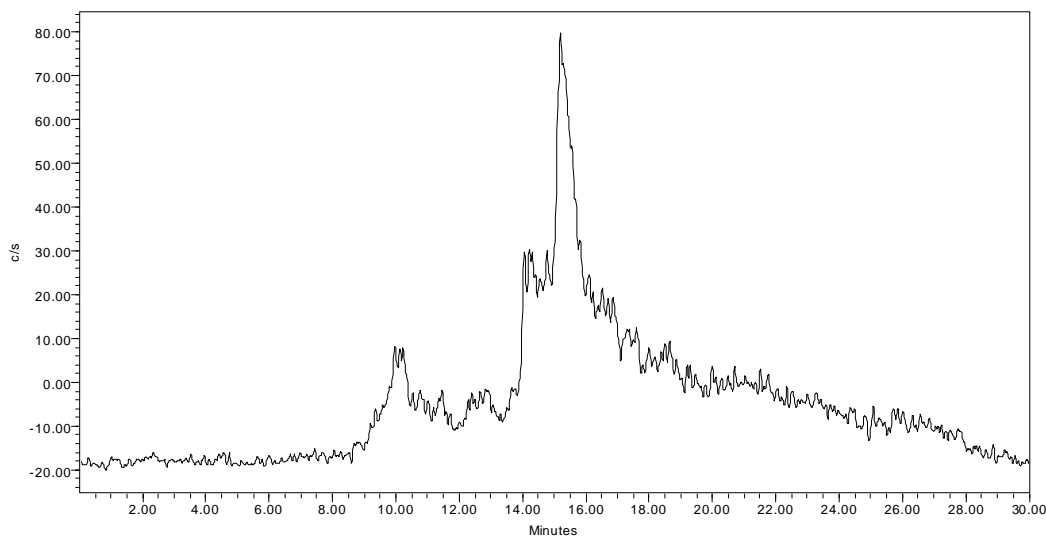
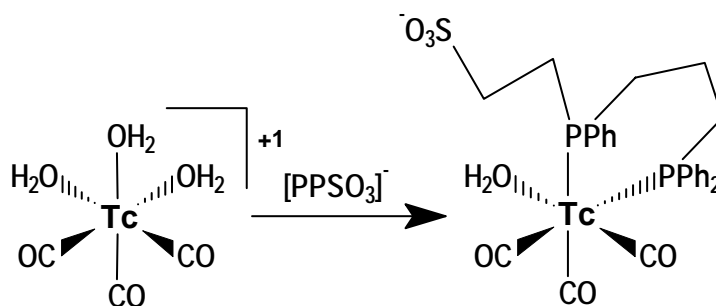


Figura 189 Cromatograma de HPLC del complex $[^{99m}\text{TcO}(\text{Cl})(\text{SSS})(\text{PhP}(\text{n-C}_8\text{H}_{17})(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]^-$

4.6 Complexos tricarbònics

4.6.1 Síntesi de $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(\text{PPSO}_3)]^-$



La preparació del radiocompost amb el lligand difosfina $[\text{PPSO}_3]^-$ utilitza com a producte de partida el $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$, la síntesi del qual està descrita a l'apartat de precursors de ^{99m}Tc . Tanmateix, un cop format aquest complex tricarbònic de tecneci cal afegir-hi 80 μl d' HCl 1M per tal de neutralitzar la solució i descomposar possibles residus (boranocarbonats). Aleshores, s'afegeixen 200 μl d'una solució 0.002M (5 mg / 5 ml MeOH) de lligand difosfina (0.4 μmol) i la solució resultant s'escalfa 30 minuts a 75°C. A la figura inferior es mostra la identificació del radiocompost per HPLC.

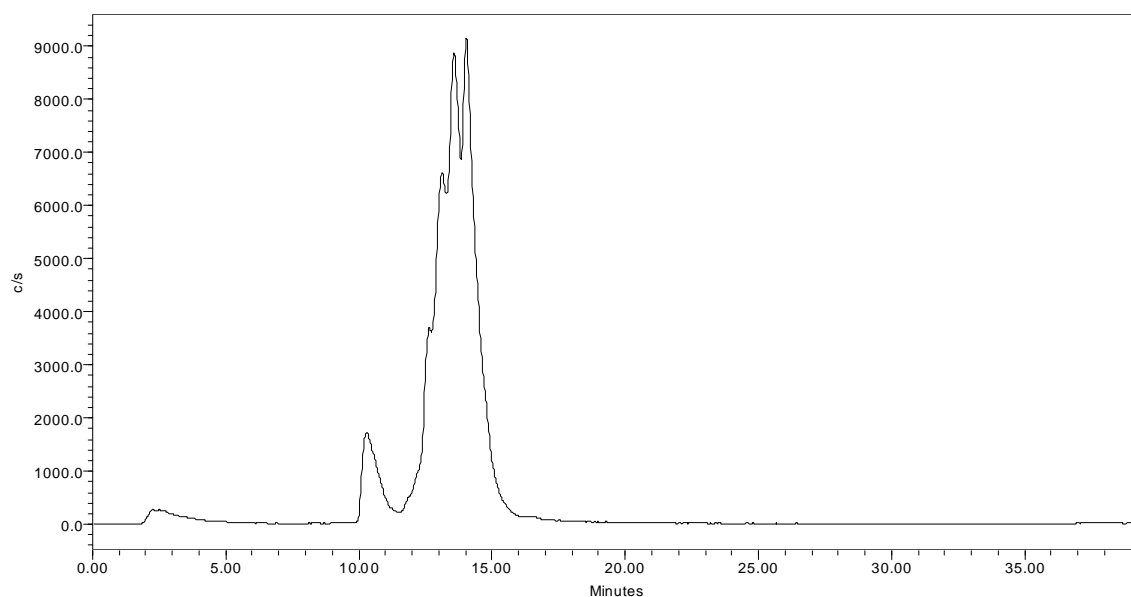
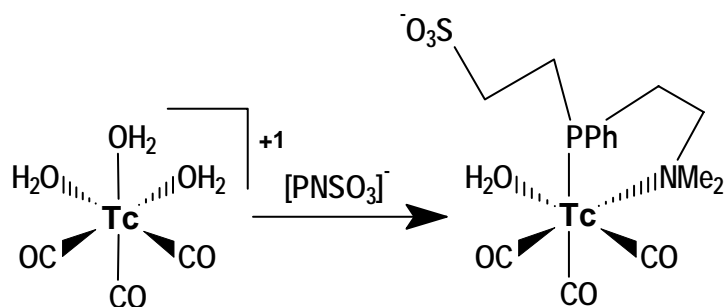


Figura 190 Cromatograma de HPLC del complex $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(\text{PPSO}_3)]^-$

4.6.2 Síntesi de $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(\text{NPSO}_3)]^-$



La preparació del radiocompost amb el lligand difosfina $[\text{PNSO}_3]^-$ és totalment anàloga a la descrita per a la preparació de $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(\text{PPSO}_3)]^-$. És a dir, partint de $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ i, després d'addicionar-hi 80 μ l d'HCl 1M, s'afegeixen 200 μ l d'una solució 0.0025M (4mg / 5 ml MeOH) de lligand $[\text{PNSO}_3]^-$ (0.5 μ mol) i la solució resultant s'escalfa 30 minuts a 75°C. El compost també fou caracteritzat per HPLC (Figura 191).

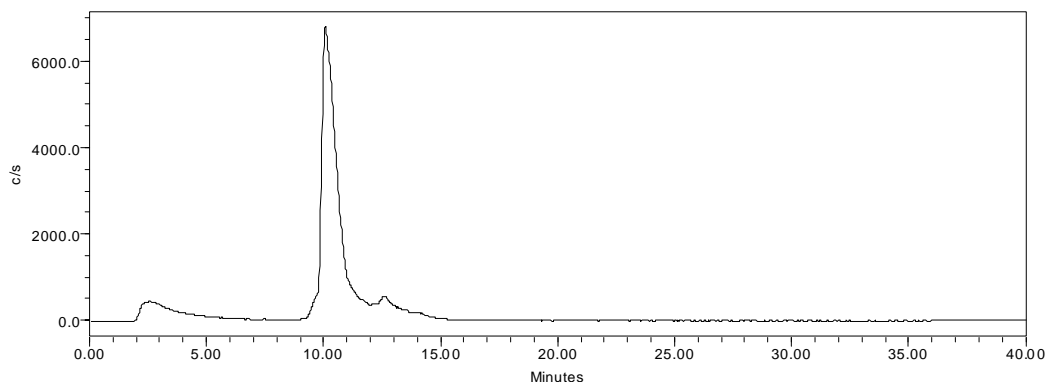
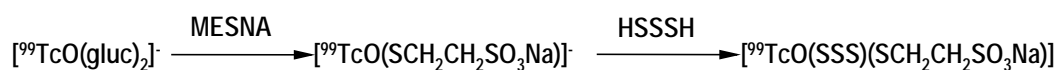


Figura 191 Cromatograma de HPLC del complex $[^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})(\text{NPSO}_3)]^-$

4.7 Intents de síntesi de $\text{Na}[^{99}\text{TcO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$



L'isòtop ^{99}Tc és un β -emissor ($E_\beta = 0.292\text{MeV}$, $t_{1/2} = 2.12 \cdot 10^5$ anys), de manera que s'ha optat per realitzar totes les manipulacions en una caixa de guants i seguir els protocols de protecció radiològica habituals per a prevenir la contaminació i/o inhalació.

Es pesen 0.050 g (0.26 mmol) de $\text{Na}^{99}\text{TcO}_4$ i s'addiciona 1 mL d'una solució aquosa de gluconat de sodi 0.5 M. A continuació s'afegeixen 0.058 g (0.26 mmol) de $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dissolts en 0.2 mL d'HCl 0.1M. Immediatament adquireix un color rosat fosc. S'agita durant 5 minuts a temperatura ambient s'addicionen 0.2 g (1.22 mmol) de MESNA en 1 mL d'aigua de manera que la solució adquireix d'un color marró fosc. Uns 30 minuts més tard s'addiciona lentament una solució d'HSSSH (0.26 mmol) en 3mL d'acetona. Es deixa reaccionar durant una hora, es filtra i s'intenta l'obtenció de cristalls per evaporació. Dissortadament no s'ha reeixit en cap dels intents.

1. Complexos amb lligands difosfinapolièter

- S'han sintetitzat i caracteritzat bisoxocomplexos de reni(V) amb els lligands difosfina PO_3Me , PO_3Bu i PO_4Bu a partir de dues vies sintètiques diferents emprant com a precursors el gluconat de reni(V) i el complex catiònic $[\text{ReO}_2(\text{py})_4]^+$.

- S'han preparat els bisoxocomplexos de $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ amb els lligands difosfinapolièter a partir del precursor gluconat de tecneci(V) en les condicions habituals de preparació de radiofàrmacs.

- S'han caracteritzat els radiocompostos formats mitjançant tècniques cromatogràfiques, per comparació amb el comportament dels complexos homòlegs de reni(V).

- S'han realitzat estudis en animals amb els bisoxocomplexos de $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ i les fosfines PO_3Me , PO_3Bu i PO_4Bu per tal d'avaluar la influència de les diferències estructurals dels lligands difosfinapolièter en la biodistribució dels seus radiocompostos. Aquests assaigs han permès concloure que:

1. Els estudis de biodistribució mostren un comportament diferent i reproducible per als tres radiocompostos avaluats.
2. La disminució de la llargària de la cadena polièter del lligand difosfina minva l'acumulació en el fetge i en el ronyó.
3. L'augment de la lipofilia dels grups terminals provoca una disminució de la captació en el cor.

2. Complexos 3+1

- S'ha sintetitzat i caracteritzat un complex de reni(V) amb el lligand MESNA i el lligand tridentat HSSSH a partir de dues vies sintètiques diferents emprant com a precursors el gluconat de reni(V) i el complex aniónic tetraclorooxorenat(V).

- S'ha resolt l'estructura cristalina del complex $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ per difracció de raigs X de monocristall.

- S'ha preparat i caracteritzat el complex aniónic $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)_4]^{-5}$ a partir de dues vies sintètiques diferents emprant com a precursors el gluconat de reni(V) i el complex aniónic tetraclorooxorenat(V). Aquest fet ha permès confirmar l'existència de l'intermedi $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)_4]^{-5}$ en la via sintètica de preparació del $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ a partir del gluconat de reni(V).

- S'han preparat els oxocomplexos de tecneci $\text{Na}[^{99\text{m}}\text{TcO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ i $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)_4]^{-5}$ a partir del precursor gluconat de tecneci(V) en les condicions habituals de preparació de radiofàrmacs.

- S'han caracteritzat els radiocompostos formats mitjançant tècniques cromatogràfiques per comparació amb el comportament dels complexos homòlegs de reni(V).

- Malgrat les múltiples condicions de reacció avaluades, els estudis amb HPLC mostren que en la via sintètica per a la preparació de $\text{Na}[^{99\text{m}}\text{TcO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$, aquest no és l'únic complex format i també s'aprecia la senyal assignada al complex $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)_4]^{-5}$ en una relació aproximada 1:1. En el cas del reni, aquest equilibri entre les espècies $[\text{ReO}(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)_4]^{-5}$ i $\text{Na}[\text{ReO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ es desplaça cap al complex 3+1 com a conseqüència del seu major major caràcter lipofílic que condueix a la precipitació del mateix. En canvi, els complexos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ es preparen a concentracions molt baixes per la qual cosa s'observa la mescla d'ambdós complexos.

- S'han realitzat assaigs de preparació del complex $\text{Na}[\text{TcO}(\text{SSS})(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3)]$ amb l'isòtop ^{99}Tc a partir del precursor gluconat de tecneci(V). Dissortadament, no s'ha reeixit en l'obtenció del producte en forma cristal·lina per tal de caracteritzar el complex mitjançant difracció de raigs X de monocristall.

- S'ha estudiat la síntesi de complexos "3+1" amb les fosfines sulfonades $[\text{PhP}(\text{R})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3]^-$ (R = Ph, n-octil) i el lligand tridentat HSSSH a partir dels precursors de reni(V) esmentats anteriorment. Les dades obtingudes mitjançant espectroscopia IR i RMN són consistents amb la formació d'un complex d'oxoreni amb els lligand monodentat i tridentat.

- S'ha deduït la presència de lligand clorur a l'esfera de coordinació en els complexos de reni(V) amb les fosfines sulfonades i el lligand tridentat HSSSH. Les dades que reforcen aquesta hipòtesi són:

1. L'espectre ^{31}P -RMN del precipitat obtingut quan es treballa amb el lligand (difenílfosfino)etanosulfonat de tetrafenilfosfoni manté la relació 1:1 entre el fòsfor de la fosfina i el fòsfor del contraió. Aquest fet indica que el complex té una càrrega negativa, implicant per tant la coordinació del clorur.
2. L'addició de Ag^+ per tal de precipitar els halurs condueix a la precipitació del producte, el qual es redissol en afegir clorurs, implicant a més la reparició del senyal en l'espectre ^{31}P -RMN.

- S'ha estudiat la preparació de complexos de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ amb les fosfines sulfonades a partir del precursor gluconat de tecneci(V) en les condicions habituals de preparació de radiofàrmacs. Dels estudis cromatogràfics es dedueix que els radiocompostos formats tenen característiques similars als complexos sintetitzats amb reni, ja que presenten temps de retenció comparables. Tanmateix, també s'observen senyals a temps de retenció inferiors que podrien correspondre a complexos intermedis o bé productes de tecneci en estats d'oxidació inferiors.

3. Complexos tricarbonílics

- S'ha assolit la síntesi del complex tricarbonílic de reni(I) amb el lligand [NPSO₃]⁻ a partir del precursor [ReBr₃(CO)₃]⁻². Les dades obtingudes mitjançant IR, ³¹P-RMN i ESI són coherents amb l'estequiometria proposada [^{99m}Tc(Br)(CO)₃(NPSO₃)]⁻ i demostren la capacitat coordinant d'aquesta amina alifàtica.

- S'ha preparat el complex tricarbonílic de reni(I) amb el lligand [PPSO₃]⁻ a partir del precursor [ReBr₃(CO)₃]⁻². La caracterització mitjançant IR, ³¹P-RMN i ESI és consistent amb l'estequiometria proposada [^{99m}Tc(Br)(CO)₃(PPSO₃)]⁻

- La precipitació dels halurs d'una barreja de diastereòmers [Re(CO)₃Br(PPSO₃)]⁻ mitjançant Ag⁺ i la posterior addició de Br⁻ facilita la isomerització que condueix a l'obtenció d'un sol diastereòmer.

- S'ha estudiat la síntesi dels complexos de tecneci(I) amb els lligands [NPSO₃]⁻ i [PPSO₃]⁻ a partir del precursor [^{99m}Tc(H₂O)₃(CO)₃]⁺ en les condicions habituals de preparació de radiofàrmacs:

1. La caracterització dels radiocompostos via HPLC confirma la formació de la barreja de diastereòmers [^{99m}Tc(CO)₃(H₂O)(PPSO₃)]⁻ al presentar uns temps de retenció i perfil de pic similar al del seu complex homòleg de reni.

2. El complex de ^{99m}Tc amb el lligand [NPSO₃]⁻ presenta certes diferències respecte el complex anàleg de reni, la qual cosa podria atribuir-se a la no coordinació de l'amina del lligand en les condicions estudiades.

1. Reichert, D.E.; Anderson, D.E.; Welch, M.J. *Chemistry & Industry*, **1998**, 730.
2. Wilkinson, G.; Gillard, R.; McCleverty, J. *Comprehensive Coordination Chemistry*, **1987**, 6, 963.
3. Heeg, M.J.; Jurisson, S.S. *Acc.Chem. Res.*, **1999**, 32, 1053.
4. D.E. Reichert, J.S. Lewis, C.J. Anderson, *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 184, 3.
5. Dilworth, J.R.; Parrot, S.J. *Chem.Soc.Rev.*, **1998**, 27, 43.
6. Society of Nuclear Medicine, <http://www.SNM.org> [consulta: novembre de 2000]
7. Jurisson, S.; et al. *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 1137.
8. Fundación HEFAME, *Curso de adiestramiento para supervisores de instalaciones radioactivas*, **1998**.
9. Sociedad Española de Medicina Nuclear, www.semn.es/paciente.htm, [consulta: gener 2000]
10. Paul Scherrer Institute. <http://zrw.web.psi.ch/lrp.html>, [consulta: octubre de 2000]
11. Centro Andaluz de Diagnóstico PET, <http://www.cadpet.es> [consulta: 1 febrer de 2004]
12. Grup de Física de les radiacions, *Apuntes del curso de capacitación para operadores de instalaciones radioactivas*, **1999**.
13. Schinberg, D.A.; et al. *Science*, **2001**, 294, 1537.
14. Rossin, R. Tesi doctoral, **2003**, Università di Padova.
15. Deutsch, E.; Libson, K.; Jurisson, S. *Progress in Inorganic Chemistry*, **1983**, 30, 75.
16. Greenwood, N.N.; Earshaw, A. *Chemistry of the Elements*, Pergamon Press., Oxford U.K., **1984**, 1211.
17. Peacock, R.D. *Comprehensive Inorganic Chemistry*, Pergamon Press, 1973, 3, 877.
18. Brookhaven National Laboratory, <http://www.bnl.gov/bnlweb/pubaf/pr/1998/bnlpr101698.html>, [consulta: 10 novembre de 2003]
19. Jurisson, S. S.; Lydon, J.D. *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 2205.
20. Johannsen, B.; Spies, H. *Topics in Current Chemistry*, 176, *Technetium and Rhenium*, Yoshihara, K., Omori, T., (Eds.), Springer Verlag, **1996**, 77.
21. Schwochau, K. *Radiochimica Acta*, **1983**, 32, 139.
22. Jorgensen, C.K. *Absorption Spectra and chemical Bonding in complexes*, Oxford-London- New York-Paris, Pergamon Press, **1962**.
23. Clarke, M.; Podbielski, L. *Coordination Chemistry Reviews*, **1987**, 78, 253.
24. Kelly, J.D.; et al. *J. Nucl. Med.*, **1993**, 34, 222.
25. Eckelman, W.C.; et al. *J. Nucl. Med.*, **1979**, 20(4), 350.
26. Liu, S.; Edwards, D.S.; Barret, J.A. *Bioconj. Chem.*, **1997**, 8, 621.
27. Fischman, A.J.; Babich, J.W.; Rubin, R.H. *Sem. Nucl. Med.*, **1994**, 24(2), 154.
28. Herder, W.W., Lamberts, S.W., *Curr. Opin. Oncol.*, **2002**, 14(1), 53.
29. Deutsch, E.; Libson, K.; Vanderheyden, J-L. *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*, Cortina International, Verona, Italia, **1989**, 3, 13.
30. Rouschias, G. *Chemical Reviews*, **1974**, 74, 5.
31. Deutsch, E; et al. *Nucl. Med. Biol.*, **1986**, 13, 465.
32. a) Martin Marietta Energy Systems "Tungsten-188/carrier-free rhenium-188 perrhenic acid generator system." Inventors: Knapp, Furn F., Jr.; et al.. Patent d'invenió, WO 9219541. **1992**.
b) Hsieh, B. T.; Liu, C. J.; Hsieh, H. S.; *Nucl. Sci. J.*, **1996**, 33, 26.
33. a) K. Hashimoto, K. Yoshihara, *Topics in Current Chemistry*, 176, *Technetium and Rhenium*, Yoshihara, K., Omori, T., (Eds.), Springer Verlag, **1996**, 275.
b) Knapp Jr., F.F. et al., *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*, editors: Nicolini, M.; Bandoli, G.; Mazzi, U. SGEEditoriali, Padua, Italy, **1995**, 4, 319.

34. Mazzi, U. *Polyhedron*, **1989**, 8, 1683.
35. Davison, A. "Technetium in chemistry and nuclear medicine". Deutsch E, Nicolini M, Wagner HN Jr (eds). Cortina International, Verona, **1983**, 3.
36. Bandoli, G.; et al. *Coord. Chem. Rev.*, **1982**, 44, 91.
37. a) Franklin, K.J.; Howard-Lock, H.E.; *Inorg. Chem.*, **1982**, 21, 1941.
b) Thomas, R.W.; Davison, A. *Inorg. Chem.*, **1980**, 19, 2840.
38. a) Fackler, P.H.; Kastner, M.E.; Clarke, M.J. *Inorg. Chem.*, **1984**, 23, 3968.
b) Kastner, M.E.; et al. *Inorg. Chem.*, **1984**, 23, 4863.
39. Melnik, M.; Van Lier, J.E. *Coord. Chem. Rev.*, **1987**, 77, 275.
40. *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*, ed. B. Cornils and W. A. Herrmann, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, ch. 3.2.
41. H. B. Kagan, *Asymmetric Synthesis*, ed. J. D Morrison, Academic Press, Orlando, **1985**, 5, 4.
42. Brunner, H.; Zettlmeier, W. *Handbook of Enantioselective Catalysis with Transition Metal Compounds*. VCH. Weinheim. **1993**. vol. I i II.
43. Lindner, E.; Pautz, S.; Haustein, M. *Coord. Chem. Rev.*, **1996**, 155, 145.
44. Slone, C.S.; Weinberger, D.A.; Mirkin, C.A. *Progress in Inorganic Chemistry*, ed. K.D, Karlin, John Wiley & Sons, **1999**, 48, 233.
45. Goedheijt, M. S.; et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 1650.
46. Vanderheyden, J.; et al. *Inorg. Chem.*, **1984**, 23, 3184.
47. Vanderheyden, J.; Heeg, M. J.; Deutsch, E. *Inorg. Chem.*, **1985**, 24, 1666.
48. Santimaria, M.; et al. *Nucl. Med. Biol.*, **1999**, 26, 251.
49. Bolzati, C.; et al. *Inorg. Chem.*, **1999**, 38, 4473.
50. Schibli, R.; et al. *Nucl. Med. Biol.*, **1999**, 26, 711.
51. Griffiths, D. V.; et al. *Phosphor. Sulfur. Silicon.*, **1999**, 146, 485.
52. Abram, U.; et al. *Polyhedron*, **1999**, 18, 2995.
53. Lewis, J. S.; et al. *Eur. J. Nucl. Med.*, **2000**, 27, 638.
54. Bolzati, C.; et al. *Nucl. Med. Biol.*, **2000**, 27, 369.
55. Reddy, V.S.; et al. *Inorg. Chem.*, **1996**, 35, 1753.
56. Kremer, C.; et al. *Inorg. Chim. Acta*, **1999**, 294, 47.
57. Deutsch, E.; et al. *J. Nucl. Med.*, **1981**, 22, 897.
58. Deutsch, E.; et al. *Science*, **1981**, 214, 85.
59. (a) Dudezak, R.; et al. *J. Nucl. Med.*, **1983**, 8, 513.
(b) Gerson, M.C., et al. *J. Nucl. Med.*, **1984**, 9, 403.
60. a) Yam, V.W.; et al. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1992**, 1717.
b) Freni, M.; Giusto, D.; Minghetti, G. *Gazz. Chim. Ital.*, **1969**, 99, 286.
c) Kholi, M.; et al. *Inorg. Chem.*, **1994**, 33, 879.
d) Meyer, K.E.; et al. *Inorg. Chem.*, **1992**, 31, 3067.
61. Deutsch, E.; et al. *Nucl. Med. Biol.*, **1989**, 16, 191.
62. Reddy, V.S.; Katti, K.V.; Volkert, W.A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1996**, 4459
63. Tisato, F.; et al. *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 1253.
64. Marmion, M. E.; et al. *Nucl. Med. Biol.*, **1999**, 26, 755.
65. Kelly, J.D.; et al. *Technetium and Rhenium in Chemistry and Nuclear Medicine*. Cortina International, Verona, Italia, **1989**, 3, 405.
66. Valls, E.; et al. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.*, **2001**, 44(1), S666.
67. Valls, E.; et al. *Chem. Commun.*, **1996**, 771.
68. Valls, E.; Suades, J.; Mathieu, R. *Organometallics*, **1999**, 18, 5475.
69. Dogan, J.; et al. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 951.
70. Harry, D.; et al. *Inorg. Chim. Acta*, **1985**, 97, 143.
71. Smith, D. C.; Gray, G. M. *Inorg. Chem.*, **1998**, 37, 1791.

72. Brugat, N.; et al. *Inorg. Chem.*, **1999**, 38, 4829.
73. Valls, E.; et al. *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 626, 139.
74. Chang, L.; et al. *Inorg. Chem.*, **1991**, 30, 4920.
75. Rose, D.J.; et al. *Inorg. Chem.*, **1996**, 35, 3548.
76. Chang, L.S.; et al. *Inorg. Chim. Acta*, **1993**, 205, 35.
77. Noll, B.; et al. *Isotopes Environ. Health Stud.* **1996**, 32, 21.
78. Spies, H.; Johannsen, B. *Inorg. Chim. Acta.*, **1981**, 48, 255.
79. Yam, V. W.; et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2000**, 300-302, 721.
80. Arteaga, C. "El tecnecio en medicina nuclear.", Tesi Doctoral, **1989**, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubiran, Mèxic. D.F.
81. K. Schwochan, *Chemistry and radiopharmaceutical applications*, Wiley-VCH, **1999**.
82. Gotegov, K.V.; Pavlov, O.N.; Svedov, V.P. *Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry*, **1968**, 11, 1
83. A.M. Verbruggen, M.J.K. De Roo, "Radiopharmaceuticals: Chemistry and Pharmacology", **1992**, 10, 365.
84. Lelly, J. D.; et al. *Journal of Nuclear Medicine*, **1993**, 34, 2.
85. Volkert, W.; et al. "Topics in Current Chemistry, 176, Technetium and Rhenium", Yoshihara, K. Omori, T., (Eds.), Springer Verlag, **1996**, 123.
86. Maresca, K.; et al. *Inorganica Chimica Acta*, **2002**, 338, 149.
87. Maresca, K.P.; et al. *Inorganic Chemistry Communications*, **1998**, 1(6), 209.
88. Friebe, M.; et al. "Technetium, rhenium and other metals in chemistry and nuclear medicine" , Editors: Nicolini, M.; Mazzi, U., SGEEditoriali Padova, **1999**, 5, 627.
89. Spies, H.; Pietzsch, H.J.; Johannsen, B. "Technetium, rhenium and other metals in chemistry and nuclear medicine" , Editors: Nicolini, M.; Mazzi, U., SGEEditoriali Padova, **1999**, 5, 101.
90. Maresca, K.P.; et al. *Inorg. Chim. Acta*, **2000**, 297, 98.
91. Friebe, M.; et al. *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 2745.
92. Maina, T.; et al. *Polyhedron*, **1999**, 18, 3545.
93. Papadopoulos, M.; et al. *Inorganica Chimica Acta*, **1999**, 285, 97.
94. Tsoukalas, C.; et al. "Technetium, Rhenium and other metals in chemistry and nuclear medicine", Editors: Nicolini, M.; Mazzi, U., SGEEditoriali Padova, **1999**, 5, 197.
95. Papadopoulos, M.; et al., *Inorganica Chimica Acta*, **1999**, 295, 1.
96. Nock, B.; et al. . "Technetium, Rhenium and other metals in chemistry and nuclear medicine", Editors: Nicolini, M.; Mazzi, U., SGEEditoriali Padova, **1999**, 5, 677.
97. Papadopoulos, M.; et al. *Appl. Radiat. Isot.*, **1998**, 49, 961.
98. Pelecanou, M.; et al. *Inorganica Chimica Acta*, **1998**, 281, 148.
99. Mastrostamatis, S. G.; et al. *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 3212.
100. Papadopoulos, M. S.; et al. *Inorg. Chem.*, **1996**, 35, 4478.
101. Rey, A.; et al. *Appl. Radiat. Isot.*, **2001**, 54, 429.
102. Tsoukalas, Ch.; Pirmettis, I. *Nuclear Medicine and Biology*, **2001**, 28, 975.
103. Valls, E.; et al. *Organometallics*, **2002**, 21, 2473.
104. Shaw, I.C., Graham, M.I. *Cancer Treat. Rev.*, **1987**, 14, 67.
105. Siu, L.L.; Moore, M.J. *Support Care Cancer*, **1998**, 6, 2296.
106. Etlik, O.; et al. *J. Urol.*, **1998**, 158, 2296.
107. Derelle, J.; et al. *Arch. Pediatr.*, **1998**, 5, 371.
108. Huber, F.; et al. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1985**, 523.
109. De Roo, M.; et al. "Radiopharmaceuticals: Chemistry and Pharmacology", **1992**, 10, 365.
110. Nosco, D. L.; Beaty-Nosco, J. A. *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 184, 91.
111. Hansen, L.; Taylor, A.; Marzilli, L. *Metal Based Drugs*, **1993**, 1, 31.

112. Valls, E. "Síntesi de fosfines ambifiliques, estudi de la seva capacitat complexant i avaluació de la seva possible aplicació en catalisi", **1996**, Tesi Doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona.
113. Condom, M. "Síntesi de nous lligands de fòsfor hidrosolubles asimètrics. Aplicacions en catalisi", **2000**, Tesi Doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona.
114. Solsona, A. "Estudi i aplicacions de fosfines ambifiliques en catalisi i radiofarmàcia", **2001**, Tesi Doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona.
115. Vidal, F. "Estudi de la complexació del lligand (difenilfosfino)etansulfonat de sodi amb Pd(II)", **2003**, Treball de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona.
116. Liu, S.; et al. *Inorg. Chem.*, **1999**, 38, 1326.
117. Ganguly, S.; Max Roundhill, D.; *Organometallics*, **1993**, 12, 4825.
118. Gee, W.; Shaw, R.A.; Smith, B.C. *Inorg. Synth.*, **1967**, 9, 19.
119. Kathó, A.; Bényei, A.; Joó, F.; Sági, M.; *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, 3, 344.
120. Fietz, T.; Spies, H.; Pietzsch, H. *Inorg. Chim. Acta*, **1995**, 231, 233.
121. Spies, H.; et al. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1995**, 2271.
122. Cotton, F.; Lippard, J. *Inorganic Chemistry*, **1965**, 9.
123. Dilworth, J. R.; et al. *Inorganic Syntheses*, **1997**, 31, 257.
124. Pietzsch, H. J.; Spies, H.; Hoffmann, S. *Inorg. Chim. Acta*, **1989**, 165, 163.
125. Friebolin, H. "Basic One- and Two- Dimensional NMR Spectroscopy", VCH, Weinheim, FRG., **1991**,
126. Skoog, D.A.; Leary, J.J. "Análisis instrumental", McGraw-Hill, **1994**, 511.
127. Addison, A. W.; et al. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1984**, 1349.
128. Stassinopolou, C.; Pelecanou, M. *Magnetic Resonance in Chemistry*, **1994**, 2, 532.
129. Al-Jeboori, M.; Dilworth, J.; Zheng, Z. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, 3215.
130. (a) Wiegardt, K.; et al. *Z. Naturforsch., Teil B*, **1983**, 38, 81.
(b) Murata, M.; et al. *Chem. Lett.*, **1996**, 675.
(c) Henderson, R. K.; et al. *Inorg. Chem.*, **1997**, 36, 4616.
(d) Schmid, C.; et al. *Polyhedron*, **1998**, 17, 4065.
131. (a) Russell, V.A.; et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 1941.
(b) Russell, V.A.; et al. *Science.*, **1997**, 276, 575.
(c) Swift, J.A.; et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 5887.
132. Russell, V.A. et al., *Science*, **1997**, 276, 575.
133. Seifert, S.; et al. *Appl. Radiat. Isot.*, **1998**, 49, 5.
134. Davison, A.; et al. *Inorganica Chimica Acta*, **1986**, 120, 115.
135. Hamor, T.; et al. *Inorganica Chimica Acta*, **1988**, 146, 181.
136. Kniess, T.; et al. *J. Label. Compd. Radiopharm.*, **2002**, 45, 629.
137. Bolzati, C.; et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (38), 11468.
138. Friebe, M.; et al. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2000**, 43, 14.
139. Alberto, R. "Comprehensive Coordination Chemistry II", Editor: McCleverty, Jon A.; Meyer, Thomas J., Elsevier Ltd., Oxford (UK), **2004**, 5, 127
140. Santimaria, M.; Mazzi, U.; Gatto, S.; et al. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 1765
141. Abrams, M.J.; et al. *Inorg. Chem.*, **1983**, 22, 2798.
142. (a) Jones, A.G.; Abrams, M.J.; Davison, A. *Int. J. Nucl. Med. Biol.*, **1984**, 23, 1093.
(b) Holman, B.L.; Jones, A.G.; Lister-James, J. *J. Nucl. Med.*, **1984**, 25, 1350.
143. Jain, D. *Semin. Nucl. Med.*, **1999**, 29, 221.
144. Wackers, F.J.; et al. *J. Nucl. Med.*, **1989**, 30, 301.
145. Alberto, R.; et al. *Journal of Organometallic Chemistry*, **1995**, 493, 119.
146. Wenzel, M.; Saidi, M. *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1992**, 33, 77.
147. Wenzel, M.; Klinge, C.; Saidi, M. *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1993**, 33, 1040.
148. Salmain, M.; et al. *Bioconjugate Chem.*, **1993**, 4(6), 425

149. Top, S.; et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 8372.
150. Kuntschke, D.; Wenzel, M.; Schulze, P. *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1995**, 36, 193.
151. Alberto, R. "Topics in Current Chemistry, 176, Technetium and Rhenium", **1996**, 149.
152. Egli, A.; et al. *Organometallics*, **1997**, 16, 1833.
153. Schibli, R.; Katti, K.; Volkert, W.A.; *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 2358.
154. Alberto, R.; et al., *Polyhedron*, **1996**, 15, 1079.
155. Abram, U.; et al. *Inorganica Chimica Acta*, **1996**, 248, 193.
156. Abram, U.; et al. *Polyhedron*, **1998**, 17, 1303.
157. Alberto, R.; et al., *Coordination Chemistry Reviews*, 1999, 190-192, 901.
158. Alberto, R.; et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121(25), 6076.
159. Schibli, R.; Katti, K.V.; Higginbotham, C.; *Nucl. Med. Biol.*, **1999**, 26, 711.
160. Severin, K.; Bergs, R.; Beck, W.; *Angewandte Chemie*, International Ed., **1998**, 37, 1635.
161. Waibel, R.; et al. *Nature Biotechnol.*, **1999**, 17, 897.
162. Hoeping, A.; et al. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 4429.
163. Alberto, R.; et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 7987.
164. (a) Malone, L.J.; Parry, R.W. *Inorg. Chem.*, **1967**, 6, 817.
(b) Malone, L.J.; Manley, M.R.; *Inorg. Chem.*, **1967**, 6, 2260.
165. Alberto, R.; et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 3135.
166. Alberto, R.; Welch, M.J. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **2003**, 30, 1299.
167. Steigman, J.; Eckelman, W.C. "The Chemistry of Technetium in Medicine", Nuclear Science Series, National Academic Press, Washington D.C., **1992**.
168. Faller, J.W.; Mason, G.; Parr. *Journal of Organometallic Chemistry*, **2001**, 626, 181.
169. Correia, J.; Domingos, A.; Santos, I.; *Inorg. Chem.*, **2001**, 40, 5147.
170. Green, M.J.; Cavell, K.J.; Edwards, P.G. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, 853.
171. Dilworth, J.R.; et al., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1994**, 3553.
172. Bhattacharyya, P.; Parr, J.; Slawin, A.M.Z.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1998**, 3609.
173. Bhattacharyya, P.; Loza, M.L.; Parr, J.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 2917.
174. Correia, J.; Domingos, A.; Paulo, A.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2000**, 2477.
175. Valls, E.; et al. *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2003**, 16, 3047.
176. Solsona, A.; Suades, J.; Mathieu, R. *J. of Organometallic Chem.*, **2003**, 669(1-2), 172.
177. Alberto, R.; et al. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1994**, 2815.
178. Alberto, R.; et al. *Polyhedron*, **1998**, 17(7), 1133.
179. Aebischer, N.; et al. *Inorg. Chem.*, **1997**, 36, 6009.
180. Schibli, R.; et al. *Inorg. Chem.*, **1998**, 37, 3509.
181. Gibson, D.H.; et al. *Organometallics*, **2001**, 20, 1456.
182. Pietzsch, H.J.; et al., *Bioconjugate Chem.*, **2000**, 11, 414.
183. Mason, M.; Verkade, J.G., *Organometallics*, **1992**, 11, 1514.
184. Alberto, R.; et al. *Radiochimica Acta*, **1997**, 79, 99.
185. Dyszlewski, M.E.; et al. *J. Labelled Cpd. Radiopharma.*, **2001**, 44(1), S483.
186. Green, L.M.; Meek, D.W. *Polyhedron*, **1990**, 9, 35.
187. Brauer, G. *Química Inorgánica descriptiva*. Ed. Reverté. Barcelona, **1958**, 183.