

Herstellung radioaktiver Metallocene mit ^{59}Fe , ^{103}Ru und ^{191}Os als Zentralatom

Detlef Langheim, Martin Wenzel* und Ewald Nipper

Isotopen-Abteilung des Pharmazeutischen Instituts der Freien Universität Berlin,
D-1000 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2/4

Eingegangen am 1. Juli 1974

Durch Erhitzen von nicht-radioaktiven Ferrocen-Derivaten mit radioaktiven Metallhalogeniden, z. B. $^{103}\text{RuCl}_3$, gelingt die Synthese von radioaktiven Metallocenen. Die radiochemische Ausbeute bei der Reaktion mit $^{103}\text{RuCl}_3$ oder $^{59}\text{FeCl}_3$ beträgt 5–70%, mit $^{191}\text{OsCl}_4$ knapp 1%. Die radioaktiven Metallocene lassen sich durch DC leicht von radioaktiven Nebenprodukten trennen.

Synthesis of Radioactive Metallocenes with ^{59}Fe , ^{103}Ru , and ^{191}Os

By heating of inactive ferrocene derivatives with radioactive metal halides, i. e. $^{103}\text{RuCl}_3$, radioactive metallocenes are synthesized with yields between 5 and 70% with $^{103}\text{RuCl}_3$ or $^{59}\text{FeCl}_3$ and nearly 1% with $^{191}\text{OsCl}_4$. The radioactive metallocenes can be separated easily from radioactive by-products by TLC.

Seit der Entdeckung des Dicyclopentadienyleisens (Ferrocen)^{1,2)} wurden verschiedene Verfahren zur radioaktiven Markierung dieser Organometallkomplexe beschrieben.

Götte und Wenzel^{3,4)} synthetisierten [^{106}Ru]Ruthenocen und [^{60}Co]Cobaltocen durch Überleiten von Cyclopentadien-Dampf bei erhöhter Temperatur über einen Eisen-Katalysator, der das entsprechende Radionuklid enthält.

Analog zur inaktiven Synthese stellte Mann⁵⁾ [^{59}Fe]Ferrocen durch Umsetzen von $^{59}\text{FeCl}_2$ mit C_5H_6 in Gegenwart einer Base dar. Die gleiche Verbindung gewannen Sutin und Dodson⁶⁾ bei der Szilard-Chalmers-Reaktion mit Ferrocen.

Baumgärtner und Reichold⁷⁾ bestrahlten eine Mischung aus spaltbarem Material (z. B. Uran) und Ferrocen als Fängerverbindung mit thermischen Neutronen. Von den Spaltprodukten des Urans fand sich ^{59}Fe und ^{103}Ru z. T. in Form des Ferrocens und des Ruthenocens wieder.

1) T. J. Kealy und P. L. Pauson, Nature (London) **168**, 1039 (1951).

2) S. A. Miller, J. A. Tebboth und J. F. Tremain, J. Chem. Soc. **1952**, 632.

3) Farbwerke Hoechst AG (Erf. H. Götte und M. Wenzel), D.B.P. 1049860 (5. Febr. 1959) [C.A. **55**, 2685 (1961)].

4) Farbwerke Hoechst AG (Erf. H. Götte und M. Wenzel), D.B.P.1057114 (10. Dez. 1957) [C. A. **55**, 5529 (1961)].

5) L. T. Mann, J. Label. Compounds, **3**, 87 (1967).

6) N. Sutin und R. W. Dodson, J. Inorg. Chem. **6**, 91 (1958).

7) F. Baumgärtner und P. Reichold, Z. Naturforsch. **16 A**, 374 (1961).

Gemeinsam ist diesen Verfahren, daß sie nur zur Herstellung unsubstituierter Metallocene (mit radioaktivem Zentralatom) angewendet werden. Die so hergestellten radioaktiven Metallocene müssen zur Derivat-Bildung erst weiter umgesetzt werden.

Im folgenden zeigen wir einen direkten Weg zur Synthese radioaktiv markierter Substitutionsprodukte der Metallocene durch thermischen Austausch mit Salzen von ^{59}Fe , ^{103}Ru und ^{191}Os ⁸⁾. Diese radioaktiven Verbindungen sollten für biochemische Untersuchungen eingesetzt werden, über die wir an anderer Stelle berichten.

Ausgangsprodukte für die Synthese radioaktiver Metallocenderivate

Ausgang unserer Untersuchungen waren Publikationen von *Meinold* und *Reichold*⁹⁾ sowie von *Gauthier*¹⁰⁾ über den thermischen Austausch von Metallatomen in Organometall-Komplexen.

Als „Fänger“ (nicht-radioaktiver Metallkomplex) für die radioaktiven Metall-Ionen beim thermischen Austausch benutzen wir Ferrocen und die Ferrocen-Derivate (Fc = Ferrocenyl)

$\text{Fc}-\text{CO}_2\text{H}$ ¹¹⁾, $\text{Fc}-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ¹¹⁾, $\text{Fc}-\text{CONH}_2$ ¹¹⁾, $\text{Fc}-\text{COCH}_3$ und $\text{Fc}-1,1'-(\text{COCH}_3)_2$.

Die meisten Untersuchungen wurden mit ^{103}Ru unternommen. Daher sind im folgenden hauptsächlich die Ergebnisse zur Herstellung der radioaktiven Ruthenocen-Derivate angegeben.

^{103}Ru eignet sich gut für Radioaktivitätsmessungen in biologischem Material. Die β -Strahlung (0.21 MeV) und die γ -Strahlung (0.50 MeV) sind sowohl bei in vitro- als auch bei in vivo-Versuchen gut meßbar, und die Halbwertszeit von 40 Tagen erlaubt auch biologische Experimente über längere Zeiträume.

Ein weiterer Vorteil von ^{103}Ru : Die Konversionselektronen des metastabilen Tochterelements $^{103}\text{Rhodium}$ (HWZ = 57 min) besitzen eine so geringe Energie (Max. 0.040 MeV), daß mit Natrium-Jodid-Detektoren nur die Strahlung des ^{103}Ru erfaßt wird.

Allgemeine Methode für die Thermo-Synthese und die Abtrennung der radioaktiven Metallocene

Zum Austausch wurden Ferrocen-Derivat und wasserfreies radioaktives Metallsalz in Äthanol gelöst, das Lösungsmittel wurde abgezogen und der Rückstand unter Evakuieren in Duranglas-Ampullen eingeschmolzen. Nach dem Thermo-Austausch erfolgten Abtrennen und Reinigen der markierten Komplexverbindung vom radioaktiven Ausgangsmaterial und von Zersetzungsprodukten durch Säulen- und Dünnschicht-Chromatographie:

Zunächst wurde auf einer Aluminiumoxid-Säule mit lipophilem Lösungsmittel von Zersetzungsrückständen und der Hauptaktivität des nicht umgesetzten $^{103}\text{Ru}^{3+}$ abgetrennt. Das eingeeengte Säulen-Eluat wurde anschließend durch DC getrennt. Mit dieser Methode ließ sich im allgemeinen die Abtrennung der gewünschten radioaktiven Verbindung von radioaktiven Nebenprodukten erreichen. Jedoch war in der Regel das radioaktive Metallocen-Derivat nicht von inaktivem Ferrocen-Analogen getrennt. Die Abtrennung dieses „Träger-

8) Patent angemeldet.

9) *H. Meinold* und *P. Reichold*, *Radiochim. Acta* **11**, 175 (1969).

10) *G. J. Gauthier*, *J. Chem. Soc. D* **1969**, 690.

11) Wir danken Herrn Prof. *K. Schlögl*, Wien, für die Überlassung dieser Substanzen.

materials“ muß durch gesondertes Verfahren erfolgen. So läßt sich z. B. Ferrocen von Ruthenocen durch 4fache Chromatographie der gleichen DC-Platte in Pentan trennen. Vgl. auch l. c.³⁾.

Identifizierung der radioaktiven Metallocene

Angesichts der geringen Gewichtsmengen an synthetisierten radioaktiven Produkten wurden zur Identifizierung hauptsächlich chromatographische Verfahren herangezogen. So konnten nach Erhitzen verschiedener Ferrocen-Derivate mit $^{103}\text{RuCl}_3$, $^{59}\text{FeCl}_3$ oder $^{191}\text{OsCl}_4$ auf der DC-Platte u. a. lipophile radioaktive Verbindungen abgetrennt werden. Bei der Synthese mit ^{59}Fe oder ^{103}Ru waren die R_F -Werte authentischer Referenzsubstanzen mit den Aktivitätsmaxima teilweise identisch. Wir nahmen daher an, daß aus der Ferrocen-Verbindung z. B. die gewünschte [^{103}Ru]Ruthenocen-Verbindung durch Austausch der Zentralatome entstanden war. Die Richtigkeit dieser Annahme wurde folgendermaßen bewiesen:

Das eluierte Radioaktivitäts-Maximum zeigte in anderen Fließmitteln identische R_F -Werte zur inaktiven Vergleichssubstanz. Nach Umsetzung der radioaktiven Verbindung zu einem Derivat war dessen R_F -Wert ebenfalls identisch mit dem der entsprechenden inaktiven Vergleichssubstanz. Eine Aufstellung dieser Reaktionen zeigt Tab. 1.

Tab. 1. Identifizierung der markierten Produkte durch Derivatbildung. Nach der Synthese wurden die radioaktiven Verbindungen gereinigt, und durch DC wurde der R_F -Wert bestimmt, gleichfalls nach der Derivat-Bildung. DC auf Kieselgel-Fertigplatten. Fließmittel: Benzol/Äthanol (8:1)

Fänger (Ferrocen- Verbindung)	Radioaktives Primärprodukt (Ruthenocen-Verbindung) R_F^*		Radioakt. Derivat	R_F
Fc-COCH ₃	Rc-COCH ₃	0.56	Rc-CO ₂ H	0.33
Fc-CO ₂ H	Rc-CO ₂ H	0.33	Rc-CO ₂ CH ₃	0.61
Fc-CO ₂ CH ₃	Rc-CO ₂ CH ₃	0.60	Rc-CO ₂ H	0.32
Fc-CONH ₂	Rc-CONH ₂	0.24	Rc-CO ₂ H	0.33

*¹⁾ R_F -Werte aller radioaktiver Produkte identisch mit R_F -Werten der inaktiven Ruthenocen-Derivate.

Im Falle der Synthese von Ruthenocencarboxamid konnte die Bildung dieses Produktes bei der Austausch-Reaktion auch durch Massenspektroskopie des inaktiven Reaktionsproduktes bewiesen werden.

Dazu setzten wir 5 mg Ferrocencarboxamid mit 2 mg inaktivem $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ um. Da das Salz kristallwasserhaltig war, konnte nur eine sehr kurz gewählte Reaktionszeit (ca. 30 s), verbunden mit sofortigem Abkühlen, eine rapide Zersetzung des Ansatzes verhindern.

Tab. 2 zeigt das mehrfache Auftreten eines Molekülpeaks von Ruthenocencarboxamid (M^+), bedingt durch das Mischungsverhältnis verschiedener Ruthenium-Isotope im natürlichen Ruthenium. Die Übereinstimmung zwischen berechneter und gefundener Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Molekülmassen beweist das Entstehen von Ruthenocencarboxamid bei der Austauschreaktion.

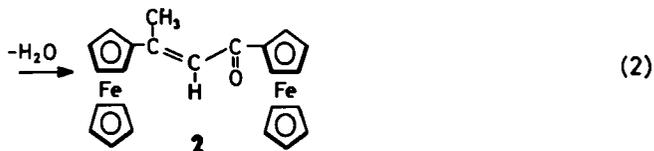
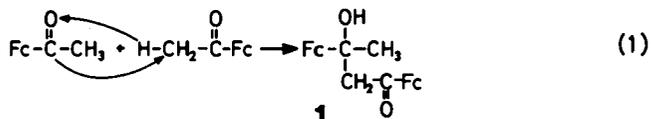
Tab. 2. Massenverteilung des mehrfachen Molekül-Peaks (M^+) von Ruthenocencarboxamid (Ursache: Unterschiedliche Häufigkeit verschiedener Ruthenium-Isotope). Mol.-Masse für $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NORu}$ mit ^{102}Ru (häufigstes Isotop) = 275.22

Die Zahlen geben die relative Häufigkeit in %, bezogen auf die Häufigkeit der Masse 275 an

Massenzahl	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278
<i>Berechnet:</i>										
Aus der Häufigkeit der Ru-Isotope	17.4	—	6.0	40.2	39.9	54.1	100	—	58.9	—
Aus Häufigkeit der Ru-Isotope und des natürl. ^{13}C -Gehalts	16.2	2.1	5.6	38.2	42.1	55.5	100	12.5	55.5	7.1
<i>Gefunden:</i>										
Aus Massenspektrum	16.7	2.7	5.9	39.2	43.1	56.9	100	12.7	56.9	7.6
Enthält Ru-Isotop	96	*)	98	90	100	101	102	*)	104	*)
(Häufigkeit im natürl. Ruthenium in %)	(5.5)		(1.9)	(12.7)	(12.6)	(17.1)	(31.6)		(18.6)	

*) Massenzahlen bedingt durch Kombinationen mit ^{13}C .

Nach der Thermoreaktion von Monoacetylferrocen mit ^{103}Ru -Chlorid zeigte das Radiochromatogramm die Hauptaktivität bei höherem R_F -Wert (0.68) als bei der zu erwartenden Acetyl-Verbindung (R_F 0.63). Ebenfalls bei R_F 0.68 war ein rot-violettes Umsetzungsprodukt sichtbar, was durch die intensive Farbe für ein Ferrocen-Derivat sprach. Da wir annahmen, daß sich das Acetylferrocen während des Erhitzens analog zum Acetyl ruthenocen verhält, versuchten wir eine Analyse der violetten Verbindung. Zu diesem Zweck führten wir die Umsetzung mit inaktiven Komponenten durch und isolierten die entsprechende rot-violette Ferrocen-Verbindung. Jedoch bildete sich während des Aufarbeitens Acetylferrocen zurück, und die violette Verbindung wurde nur in geringer Ausbeute erhalten. Ihr Massenspektrum verweist mit $m/e = 228$ auf vorhandenes Acetylferrocen. Der Molekül-Peak bei 438 läßt als denkbare Produkt eine dimere Verbindung vermuten. Die Reaktion kann als Aldoladdition erklärt werden, wobei das RuCl_3 als Katalysator fungiert. Durch Dehydratisierung aus dem unbeständigen Primärprodukt 1 (siehe geringen Peak bei 456) entsteht das Kondensationsprodukt 2.



Erhärtert wird diese Annahme durch die Tatsache, daß ohne Zusatz von RuCl_3 (oder auch FeCl_3) kein violettes Nebenprodukt mit dem R_F -Wert von 0.68 anfällt. Die in der Regel geringe Beständigkeit von Aldolen läßt auch den reversiblen Prozeß verständlich erscheinen, wobei es zur Rückbildung von Acetylferrocen bzw. Acetyl ruthenocen kommt.

Bei der Darstellung von aktivem [^{103}Ru]Acetyl ruthenocen besteht also die Möglichkeit, durch Aufarbeiten auch der dimeren Verbindung eine höhere Ausbeute zu erreichen.

Optimierung der Reaktionsbedingungen

Während *Gauthier*¹⁰⁾ einen Austausch der Metallatome zwischen Ferrocen und RuCl_3 erst bei 250°C beschreibt, konnten wir diesen bereits bei etwa 150°C nachweisen – unabhängig vom Substituenten.

Die Bestimmung der Ausbeuten war bei den Vorversuchen ungenau, da neben geringer Aktivität (ca. $0.5 \mu\text{Ci}$) nur 2–4 mg Ferrocen-Verbindung eingesetzt wurden und somit z. B. aus unterschiedlicher Durchmischung, Adsorption an der Glasoberfläche und Zerstörung des Moleküls größere Schwankungen resultierten. Die radiochemische Ausbeute – definiert als Verhältnis der Aktivität des radioaktiven Nuklids in Form der markierten Verbindung zur eingesetzten Gesamtaktivität – lag zwischen 2 und 15%. Sie stieg mit der Temperatur und der Heizzdauer, sie fiel – bei weiter steigender Heizzdauer – durch thermische Zerstörung der Substanzen. Gute Ergebnisse bei substituierten Metallocenen ließen sich in der Regel bei 1–2 Stunden Heizzzeit und 180°C erreichen.

Einige Umsetzungen wurden in größerem Maßstab durchgeführt, um z. B. Adsorptionseffekte zu vermindern und einen besseren Kontakt zwischen Ferrocen-Verbindung und Ru-Salz zu erreichen; denn erst in der Größenordnung von mehr als 10 mg lassen sich beide Komponenten (Ferrocen-Verbindung und Metallsalz) einigermaßen durchmischen.

Unter diesen Umständen ist gemäß Tab. 3 mit steigendem Quotienten mol Ferrocen-Verbindung/mol Ru ein Anstieg der Ausbeute festzustellen.

Tab. 3. Herstellung radioaktiver Ruthenocen-Derivate mit $^{103}\text{RuCl}_3$. Bei allen Synthesen wurde 2 h auf 180°C erhitzt

Fänger (inakt. Fc-Derivat)	[mg]	RuCl_3 [mg]	[mCi]	mol Fänger mol Metallsalz	Radio- chem. Ausb.
Ferrocen	25	0.28	0.7	100	70%
Fc- CONH_2	50	0.22	0.55	206	25%
Fc- CONH_2	25	0.6	1.50	38	16%
Fc- CONH_2	25	0.96	2.40	24	5%
Fc- CO_2CH_3	25	0.48	1.20	44	18%
Fc- CO_2CH_3	25	0.60	1.50	35	16%
Fc-1,1'-(COCH_3) ₂	25	0.48	1.20	40	17%
Fc- COCH_3	3	$2 \cdot 10^{-4}$	$5 \cdot 10^{-4}$	$1.3 \cdot 10^4$	4% ^{*)}

^{*)} Dieser Versuch wurde im Mikro-Maßstab durchgeführt. Außerdem ist nur die Ausbeute an [^{103}Ru]Rc- COCH_3 berücksichtigt und nicht der Anteil des dimeren radioaktiven Produktes (vgl. Text).

Tab. 4 zeigt Reaktionsbedingungen und Ausbeuten bei der analogen Herstellung von Metallocenen mit ^{59}Fe oder ^{191}Os als Zentralatom.

Ein Radiochromatogramm von gereinigtem [^{191}Os]Osmocencarbonsäure-methylester wird in Abb. 1 wiedergegeben.

Tab. 4. Herstellung radioaktiver Ferrocen- und Osmocen-Derivate mit $^{59}\text{FeCl}_3$ bzw. $^{191}\text{OsCl}_4$

Fänger (inakt. Fc-Derivat)	[mg]	radioaktives Metallsalz	[mg]	[μCi]	mol Fänger mol Metallsalz	Reaktionsbedingungen	Radiochem. Ausb.
Fc-CONH ₂	27	FeCl ₃	0.04	1000	313	2 h, 180°C	12%
Diacetyl-Fc	40.7	FeCl ₃	0.07	1000	328	2 h, 180°C	15%
Ferrocen	45	OsCl ₄	0.4	6	200	3 h, 210°C	0.5%
Ferrocen + 1 mg SnCl ₂	45	OsCl ₄	0.4	6	200	3 h, 210°C	1.4%
Fc-CO ₂ CH ₃	38	OsCl ₄	0.4	6	125	3 h, 210°C	0.3%

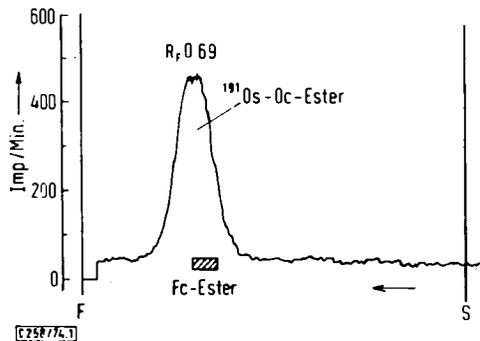


Abb. Radiochromatogramm nach Erhitzen von Ferrocencarbonsäure-methylester mit $^{191}\text{OsCl}_4$ (vgl. Tab. 4) nach Vorreinigung (DC) des Syntheseansatzes. DC auf Kieselgel-Fertigplatten in Benzol/Äthanol (9:1)

Gegebenenfalls muß beim Bestimmen der radiochemischen Ausbeute das Verhältnis entstehender Haupt- und Nebenprodukte berücksichtigt werden. So fällt bei der Umsetzung von Fc-CONH₂ mit $^{103}\text{Ru}^{3+}$ bei steigender Reaktionsdauer (Temperatur konst. = 180°C) in zunehmendem Maße u. a. radioaktives, zur Sublimation neigendes Ruthenocen an.

Abtrennung von ^{103}Rh aus [^{103}Ru]Ruthenocen-Derivaten

Zur Gewinnung der reinen radioaktiven Verbindungen wurde die entsprechende Fraktion von den Dünnschicht-Chromatogrammen eluiert. Wurden [^{103}Ru]Ruthenocen-Derivate rechromatographiert, so zeigte das Chromatogramm neben der Radioaktivität beim R_F -Wert der gewünschten Ruthenocen-Verbindung am Start eine erhebliche Radioaktivität, falls mit einem fensterlosen Zählrohr gemessen wurde, nicht jedoch beim Messen mit einem γ -Detektor.

Am Startpunkt waren farbige Produkte nicht sichtbar. Demnach mußte am Start eine polare radioaktive Verbindung mit extrem weicher Strahlung vorhanden sein. Messungen dieser Aktivität unter dem fensterlosen Dünnschicht-Zählrohr mit externem Feld¹²⁾ ergaben eine Abnahme der Radioaktivität mit einer Halbwertszeit von etwa einer Stunde, was der Halbwertszeit von ^{103}Rh entspricht.

¹²⁾ H. Simon, P. Rauschenbach, R. Tykva, M. Wenzel und H. L. Schmidt, Messung von radioaktiven und stabilen Isotopen, 1. Aufl., H. Simon (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1974.

Auch nach einem früher beschriebenen Verfahren¹³⁾ ließ sich das Tochter-Nuklid ¹⁰³Rh von der organischen ¹⁰³Ru-Verbindung abtrennen. Dazu extrahierten wir eine Chloroform-Lösung des [¹⁰³Ru]Ruthenocencarbonsäure-methylesters mit Wasser. Nach Messen im Flüssigkeits-Szintillations-Zähler ergab sich ebenfalls eine Halbwertszeit für die extrahierte Aktivität von 57 min.

Bei der am Startpunkt des Dünnschicht-Chromatogramms liegenden Radioaktivität handelt es sich also um die schwache Strahlung der Konversionselektronen (40 keV) des metastabilen Folgenuklids ¹⁰³Rhodium. Diese Tatsache zeigt, daß beim radioaktiven Zerfall des in der Sandwich-Struktur gebundenen Nuklids das Zentralatom als anorganisches Ion freigesetzt wird.

Wir danken Herrn Prof. K. Schlögl, Org. Chem. Institut der Universität Wien, für die Überlassung einiger Ferrocen-Verbindungen, Herrn P. Wolf, Hahn-Meitner-Institut, Berlin-Wannsee, für die freundliche Hilfe bei der Handhabung größerer Aktivitätsmengen, Herrn J. Lindemann, Pharmazeutisches Institut der FU Berlin, für die Auswertung der Massenspektren, der *Stiftung Volkswagenwerk* für die teilweise Unterstützung dieser Arbeiten.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Lindströmgerät; UV-Messungen: Beckmann DB-G Gitter-Spektrophotometer bzw. Zeiss M4 QII/PMQ II; NMR-Spektren: Varian A 60 A, Tetramethylsilan interner Standard; Massenspektren: CH-7-Varian Mat, Ionenquelle 70 eV, Heiztemperatur 140°C; Mikroanalysen: Analytische Abteilung des Fachbereichs Pharmazie der Freien Universität Berlin. Kernstrahlungsmeßgeräte: DC-Scanner II (LB 3227), Fa. Berthold, Wildbad (Schwarzwald), Flüssigkeitsszintillationszähler Beckman LS-150, γ -Meßplatz Frieseke & Hoepfner. DC-Chromatographie: DC-Platten der Firma Merck, Kieselgel GF₂₅₄, 0.25 mm. Säulenchromatographie: Al₂O₃, basisch und neutral, Aktivitätsstufe II, Woelm.

Ausgangsverbindungen: Ferrocen: Merck AG, Darmstadt; Fc-CO₂H, Fc-COCH₃ und Fc-1,1'-(COCH₃)₂, Makor Chemicals Ltd., Jerusalem, Israel; Fc-1,1'-(CO₂H)₂: Ventron, Beverly, Massachusetts, USA; Ruthenocen: Strem Chemicals Inc., Danvers, Mass., USA; Rc-CO₂H: Serva International, Heidelberg.

Radioaktive Metallsalze: ¹⁰³RuCl₃, ⁵⁹FeCl₃ und ¹⁹¹OsO₄ erhielten wir von Fa. Isotopendienst West GmbH, 6079 Sprendlingen b. Frankfurt/M., An der Trift 9-11. Die Salze waren in 10 ml 10 N HCl enthalten. Spezifische Aktivitäten: ¹⁰³RuCl₃ 0.7-8 mCi/mg, ⁵⁹FeCl₃ 15 mCi/mg, ¹⁹¹OsCl₄ 15 μ Ci/mg.

Darstellung inaktiver Metallocenverbindungen

Ferrocencarboxamid (Fc-CONH₂): Die Darstellung aus Ferrocencarbonsäure erfolgte in Abwandlung bekannter Synthesen von *Arimoto*¹⁴⁾ und *Schlögl*¹⁵⁾. Schmp. 168-169°C, Ausb., bezogen auf eingesetzte Säure, ca. 82%.

Ferrocencarbonsäure-methylester (Fc-CO₂CH₃): Von Ferrocencarbonsäure ausgehend wurde der Ester nach *Schlögl*¹⁵⁾ dargestellt, Schmp. 65-67°C, Ausb. ca. 85%.

¹³⁾ *Farbwerke Hoechst AG* (Erf. H. Götte und M. Wenzel), D. B. P. 1056607 (30. Juli 1957) [C. 1959, 12969].

¹⁴⁾ F. S. *Arimoto*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 6296 (1955).

¹⁵⁾ K. *Schlögl*, Monatsh. Chem. **88**, 601 (1957).

Ruthenocencarboxamid (Rc-CONH₂): Die Darstellung¹⁵⁾ erfolgte wie bei der Synthese von Fc-CONH₂, jedoch mit einem Einsatz von $3.70 \cdot 10^{-4}$ mol Rc-CO₂H. Wegen der geringen Substanzmenge wird die auf Eis gegossene Amid-Lösung mit CHCl₃ extrahiert. Ausb. 25 %, Schmp. 216°C.

Den analytischen Nachweis dieser nur in wenigen mg verfügbaren Substanz führten wir mit Hilfe der NMR- und Massenspektroskopie. Zum Massenspektrum vgl. Tab. 2.

Unsubstituiertes Ferrocen und Ruthenocen zeigen die Resonanzen der chemisch äquivalenten Protonen der Aromaten bei $\delta = 4.15$ bzw. 4.55 ppm. — Fc-CONH₂: 5-Protonen-Multiplett des unsubstituierten Cyclopentadien-Ringes bei $\delta = 4.23$ ppm; Protonen in 3- und 4- sowie 2- und 5-Stellung zur Carboxamidgruppe $\delta = 4.35$ bzw. 4.68 ppm. — Rc-CONH₂: $\delta = 4.60$; 470 und 5.06 ppm. Die zwischen $\delta = 5.60$ und 6.10 ppm beim Fe-Komplex auftretende Amidbande war bei der Ru-Verbindung — bedingt durch den geringen Einsatz von 8 mg — nicht sichtbar.

Durchführung der radioaktiven Markierung: Der Gang der Markierung gliedert sich im allgemeinen in

1. Herstellung einer Mischung aus Ferrocen-Derivat und Nuklid
2. Wärmebehandlung der Ampulle
3. Aufarbeitung der Probe

Vorab führten wir in Ampullen aus Duran-Glas (\varnothing 1 cm, Länge 4 cm) orientierende Versuche mit Mikromengen durch. Einsatz: 2–4 mg Ferrocen-Verbindung; 0.1–0.5 μCi $^{103}\text{Ru}^{3+}$ -Aktivität mit geringen Mengen RuCl₃·H₂O als Träger (ca. 10–15 μg RuCl₃). Hierdurch erhielten wir Aussagen über die günstigsten Temperaturbereiche, die Heizdauer, Aufarbeitung sowie Identifizierung.

Im folgenden werden jedoch nur die Markierungen beschrieben, die in größerem Maßstab durchgeführt wurden (Tab. 3, 4).

Herstellung einer Mischung aus Ferrocen-Verbindung und $^{103}\text{Ru}^{3+}$: Voraussetzung für einen ausreichenden Austausch ist ein guter Kontakt von Ferrocen-Verbindung und Metallsalz. Das in diesem Zusammenhang von Meinold⁹⁾ für die Metallacetylacetonate beschriebene Verfahren der adsorptiven Mitfällung übertrugen wir auf die Metallocene. Der mengenmäßig geringe Einsatz der Komponenten erforderte hier jedoch gewisse Änderungen. In der Regel gaben wir die Ferrocen-Verbindung als konzentrierte äthanolische Lösung in das Reaktionsgefäß (getemperte Duran-Gläser, \varnothing 2 cm, Länge 6 cm). Mit einer graduierten Einmalspritze setzen wir die gewünschte Aktivität in Form einer ebenfalls äthanolischen Lösung durch den Ampullenhals zu, entfernten das Lösungsmittel vorsichtig bei 10^{-2} – 10^{-3} Torr und schmolzen bei diesem Druck zu. Auf ein Spülen mit gereinigtem Stickstoff konnte verzichtet werden, da es zu keiner nennenswerten Ausbeutesteigerung führte.

Die radioaktive $^{103}\text{RuCl}_3$ -Lösung stellten wir einige Tage bei etwa 10^{-2} Torr in einen Exsikkator über KOH, lösten den Rückstand in wenig Äthanol, evakuierten nochmals und nahmen schließlich in einem definierten Volumen von 96proz. Äthanol auf. Diese HCl-freie Lösung setzten wir für die Reaktion ein.

Wärmebehandlung der Ampulle: Die Proben wurden in ein Heizbad von $180 \pm 0.02^\circ\text{C}$ gegeben (Haake-Ultrathermostat) — ein Drahtgitter hielt sie stets unter dem Siliconöl. 1–2 h wurde erhitzt und der Ampulleninhalt dabei mehrmals gut durchmischt.

Aufarbeiten der Proben: Aus der erkalteten Ampulle wurde der Inhalt mit einem organischen Lösungsmittel (in der Regel Aceton oder Äthanol) herausgelöst und über eine Säule mit Al₂O₃ (Länge 20 cm, \varnothing 1.0 cm) eine Vorreinigung erreicht. Das Eluat wurde im Stickstoffstrom

eingeeignet und die Verbindungen durch DC gereinigt. Die Fraktion der gewünschten radioaktiven Verbindung wurde vom DC vorsichtig abgeschabt, eluiert und auf Reinheit geprüft. Hierzu eignet sich in der Regel Benzol/Äthanol (8:1). Eine Erhöhung der Alkoholkomponente mindert die Trennung zwischen Säure und Amid, bewirkt jedoch eine bessere Trennung von Amid und Startverunreinigungen. Bei unpolaren Verbindungen wie z. B. dem Ester und den Acetylverbindungen läßt sich eine bessere Trennung und Reinigung in Benzol, beim Ruthenocen in Hexan erreichen. Im einzelnen wurde wie folgt vorgegangen:

[¹⁰³Ru]Ruthenocen: Säule: Neutrales Al₂O₃. Eluieren mit Aceton. Das Eluat enthält fast reines Ferrocen/[¹⁰³Ru]Ruthenocen-Gemisch. Visuell läßt sich keine Zersetzung erkennen.

[¹⁰³Ru]Ruthenocencarboxamid: Säule: Basisches Al₂O₃. In Portionen von 2 ml wird der Rückstand dreimal mit Aceton ausgezogen und auf die Säule gegeben. Eluieren mit Aceton ergibt eine erste gelbe Fraktion von unpolaren radioaktiven Nebenprodukten, von denen sich bei der späteren DC-Chromatographie in Benzol etwa ein Drittel als Ferrocen/[¹⁰³Ru]Ruthenocen identifizieren läßt. Eine Mischung aus überwiegend Fc—CONH₂ und gewünschtem [¹⁰³Ru]Rc—CONH₂ wird durch anschließendes Eluieren mit Äthanol erhalten. Hier kann das in der Mischung im Überschuß vorliegende Ferrocenderivat aufgrund seiner Eigenfärbung als Indikator fungieren

[¹⁰³Ru]Ruthenocencarbonsäure-methylester: Säule: Bas. Al₂O₃. Eluieren mit Aceton. DC-Reinigung in Benzol.

[¹⁰³Ru]Acetyl ruthenocen: Säule: Neutrales Al₂O₃. Eluieren mit Äthanol. Nach der DC-Reinigung muß die äthanolische Lösung, um eine Zersetzung zu vermeiden, unbedingt vor Licht geschützt aufbewahrt werden.

[¹⁰³Ru]-1,1'-Diacetyl ruthenocen: Säule: Neutrales Al₂O₃. Eluieren mit Äthanol. Eluat fast reines Fc-1,1'-(COCH₃)₂/[¹⁰³Ru]Rc-1,1'-(COCH₃)₂. Auch hier muß die Lösung vor Licht geschützt werden.

Identifizierung der radioaktiven Metallocene: Mit den isolierten Verbindungen führten wir einfache Umsetzungen durch, vgl. Tab. I. Auf die genaue Beschreibung der Versuchsdurchführungen kann verzichtet werden, da sie bis auf eine Ausnahme auf dem üblichen, konventionellen Weg der Hydrolyse oder Veresterung erfolgten. Die Oxidation der Acetylprodukte erfolgte unter Abwandlung nach Weinmayr¹⁶⁾.

¹⁶⁾ V. Weinmayr, J. Amer. Chem. Soc. 77, 3009 (1955).