

Notiz über eine neue Methode zur Radiojod-Markierung durch Halogenaustausch in Acetamid-Schmelzen

Horst Elias* und Herbert F. Lotterhos

Eduard-Zintl-Institut der Technischen Hochschule Darmstadt, Anorganische Chemie III,
D-6100 Darmstadt, Hochschulstr. 4

Eingegangen am 12. September 1975

Mit radioaktivem Jod markierte Verbindungen spielen in der nuklearmedizinischen Diagnostik eine große Rolle. Die Markierung erfolgt meistens durch Synthese oder durch Isotopenaustausch in Lösung.

1969 wurde von uns erstmals darauf hingewiesen¹⁾, daß die Radiojod-Markierung bei verschiedenen aromatischen Jodiden wie z. B. *o*-Jodbenzoesäure, *m*-Jodbenzoesäure und 2,4,6-Trijodanilin in einfacher Weise dadurch möglich ist, daß die Verbindungen in Gegenwart von trägerfreiem Na*J (*J = ¹³¹J) zum Schmelzen gebracht werden. In der Schmelze findet offensichtlich ein rascher Isotopenaustausch des Jods statt. Über die erste praktische Anwendung dieser „Schmelz-Markierung“ haben wir am Beispiel der ¹³¹J-markierten *m*-Jodhippursäure berichtet^{2, 3)}, die wegen ihrer größeren Stabilität gegenüber der üblichen *o*-Jodhippursäure Vorteile besitzt.

Die Methode ist inzwischen auch zur Gewinnung von ¹²³J-markierter *o*-Jodhippursäure eingesetzt worden⁴⁾. Schmelzen von Östradiol in Gegenwart von trägerfreiem Na*J (*J = ¹²³J oder ¹³¹J) führte zur Bildung von radioaktiv markiertem 2-Jod- bzw. 2,4-Dijodöstradiol⁵⁾. Auch bei anderen Radiojod-Markierungen hat sich das Verfahren des Isotopenaustausches in der Schmelze bewährt⁶⁾.

Den Vorteilen der „Schmelz-Markierung“ in der beschriebenen Weise steht der wesentliche Nachteil gegenüber, daß die Methode nur bei solchen Jodverbindungen eingesetzt werden kann, die sich beim Schmelzen nicht in größerem Umfang zersetzen. Diese Bedingung wird von sehr vielen Jodverbindungen nicht erfüllt.

Wir haben deshalb nach einer relativ niedrig schmelzenden, gut solvatisierenden und thermisch möglichst stabilen Verbindung gesucht, um deren Schmelze als „neutrales“ Medium für die „Schmelz-Markierung“ solcher Jodverbindungen zu verwenden, die sich beim Schmelzen bzw. Erhitzen zersetzen. Acetamid (Schmp. 82,3°C; Sdp. 221,2°C/760 Torr) erfüllt die Forderungen offenbar recht gut. Die über einen Temperaturbereich von etwa 140°C thermisch stabile Schmelze von Acetamid besitzt ein gutes Lösungsvermögen für unpolare Verbindungen und löst auch salzartige Halogenide^{7, 8)}; die Dielektrizitätskonstante der Schmelze hat bei 94°C den Wert 60,6⁷⁾.

¹⁾ H. Elias, Proceedings of the 9th Japan Conference on Radioisotopes, S. 538, 1969, Tokio, 13.–15. Mai 1969.

²⁾ H. Elias, Gasteiner Internationales Symposium, Januar 1972, Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Bd. 10, S. 416, Verlag Urban + Schwarzenberg, München 1973.

³⁾ H. Elias, Ch. Arnold und G. Kloss, Int. J. Appl. Radiat. Isot. **24**, 463 (1973).

⁴⁾ M. L. Thakur, B. M. Chausar und R. F. Hudson, Int. J. Appl. Radiat. Isot. **26**, 319 (1975).

⁵⁾ R. Ghanadian, S. L. Waters, M. L. Thakur und G. D. Chisholm, Int. J. Appl. Radiat. Isot. **26**, 343 (1975).

⁶⁾ Private Mitteil. über unveröffentl. Ergebnisse von ^{6a)} G. Stöcklin, Institut für Nuklearchemie, Kernforschungsanlage Jülich. — ^{6b)} A. P. Wolf, Chemistry Department, Brookhaven National Laboratory, Long Island, N. Y., USA. — ^{6c)} M. Tubis, Wadsworth Hospital Center, Los Angeles, Cal., USA. — ^{6d)} L. Lindner, Institute for Nuclear Physics Research, Amsterdam, Niederlande.

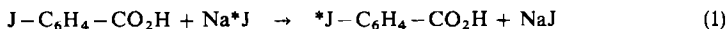
⁷⁾ R. A. Wallace, J. Phys. Chem. **75**, 2687 (1971).

⁸⁾ R. A. Wallace und P. F. Bruins, J. Electrochem. Soc. **114**, 209 (1967).

Ergebnisse und Diskussion

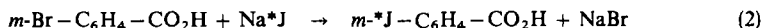
Der in der Tab. angegebene Austauschgrad F basiert jeweils auf der spezifischen Impulsrate des Substrats A nach dem 2. Umkristallisieren, die bei weiterem Umkristallisieren konstant blieb, was für radiochemische Reinheit spricht. Im Falle des Halogenaustausches bei *m*-Fluor-, *m*-Chlor- bzw. *m*-Brombenzoesäure wurde der aufgelösten Schmelze die erwartete *m*-Jodbenzoesäure als Träger zugesetzt (bei reiner Benzoesäure: Zusatz von *o*-Jodbenzoesäure).

Die Tabelle zeigt zunächst, daß unjodierte Benzoesäure bei 180°C in der Acetamid-Schmelze praktisch keine ^{131}J -Aktivität aufnimmt, d. h. nicht jodiert wird. Dieser Befund ist eine wichtige Stütze dafür, daß es sich bei den jodierten Benzoesäuren in der Schmelze tatsächlich um einen Isotopenaustausch entsprechend Gl. (1) handelt und nicht um eine weitere Jodierung.



Interessant ist, daß bei *o*-, *m*- und *p*-Jodbenzoesäure nach einer Stunde bei 180°C vollständiger Isotopenaustausch eingetreten ist. Die Stellung des Substituenten Jod zur Carboxylgruppe, die bei Austauschreaktionen in Lösung eine wichtige Rolle spielt, ist in der Schmelze unter den genannten Bedingungen offenbar ohne Einfluß. Allerdings zersetzt sich die *p*-Jodbenzoesäure in der Acetamid-Schmelze bei 180°C recht stark, nicht jedoch bei 140°C.

Die Versuche mit *m*-Brom-, *m*-Chlor- und *m*-Fluorbenzoesäure sind sehr aufschlußreich. Sie zeigen, daß in der Acetamid-Schmelze auch ein Halogenaustausch möglich ist. Bei *m*-Brombenzoesäure sind nach 2 h bei 180°C von der vorgelegten trägerfreien Na^{131}J -Aktivität 92% in trägerfreie *m*-Jodbenzoesäure umgewandelt worden. Als Nachweis dafür, daß es sich um einen Halogenaustausch entsprechend Gl. (2) und nicht um eine Jodierung der *m*-Brombenzoesäure handelt,



wird das Ergebnis des folgenden Versuches gewertet. Nach dem Schmelzprozeß (210 min bei 180°C) wurde inaktive *m*-Jodbenzoesäure als Träger zugesetzt und darauf das Gemisch von *m*-Brom- und *m*-Jodbenzoesäure verestert (Silylierung mit *N*-Methyl-*N*-(trimethylsilyl)trifluoracetamid). Die Trimethylsilylester der *m*-Brom- und *m*-Jodbenzoesäure wurden gaschromatographisch bei 225°C getrennt (6 m-Säule; Innendurchmesser: 9,5 mm; Füllung: 25% Silikonkautschuk SE-52 der Fa. Varian auf Chromosorb) und aufgefangen. Während der *m*-Brombenzoesäureester praktisch keine ^{131}J -Aktivität enthielt, fand sich der einem Austauschgrad von 85% entsprechende Aktivitätsanteil in der Fraktion des *m*-Jodbenzoesäureesters wieder. — Wie zu erwarten, ist der Halogenaustausch bei *m*-Chlor- und *m*-Fluorbenzoesäure wesentlich geringer.

Die für Nierenfunktionsuntersuchungen wichtige *o*- bzw. *m*-Jodhippursäure lassen sich innerhalb von 30 min bei 160 bzw. 140°C zu mehr als 90% markieren, wobei man bei der *o*-Jodhippursäure gut den Einfluß der Temperatur erkennt.

Biloptinsäure[®] bildet ein gutes Beispiel für solche Jodverbindungen, die sich in reiner Form bei längerem Schmelzen zersetzen, jedoch in einer Acetamid-Schmelze gut markiert werden können ($F = 91\%$ nach 90 min bei 140°C).

Die Substanzen BSA (s. Tab.) und *N*-*tert*-Butyl-3,5-dijodsalicylaldimin ergänzen das Spektrum der in geschmolzenem Acetamid markierbaren Jodverbindungen.

Die Vorteile der beschriebenen ^{131}J (bzw. ^{123}J)-Markierung in Acetamid-Schmelzen sind:

1. Die Geschwindigkeit des Isotopenaustausches ist bei aromatisch gebundenem Jod recht groß, und zwar offenbar weitgehend unabhängig von der Position des Jods in bezug auf andere Substituenten.

2. Aromatische Jodide, die sich als solche beim Schmelzen zersetzen, können in geschmolzenem Acetamid leicht markiert werden.

3. Neben dem Isotopenaustausch ist — speziell bei aromatischen Bromiden — auch ein Halogenaustausch in der Schmelze möglich, der zu trägerfreien radioaktiven Jodverbindungen führt.

4. Die Technik der Markierung und Aufarbeitung ist einfach; die Methode hat eine große Anwendungsbreite.

Die Untersuchung der Austauschkinetik am Beispiel der *m*-Jodbenzoesäure ist weitgehend abgeschlossen⁹⁾. Die Erweiterung der Methode zur Gewinnung von trägerfreien ⁷⁷Br- und ¹⁸F-markierten Verbindungen wird von uns zur Zeit bearbeitet.

Versuchsbedingungen und Ergebnisse

Zu markierende Verbindung A	Schmp. von A (°C)	Eingesetzte Menge an A (mmol)	Molverhältn. Acetamid: A	Temp. der Acetamid-Schmelze (°C)	Schmelzdauer (min)	Austauschgrad <i>F</i> (%)
Benzoesäure	122	0.5	4:1	180	60	≤0.2
<i>o</i> -Jodbenzoesäure	164	0.5	4:1	180	60	100
<i>p</i> -Jodbenzoesäure	271	0.3	10:1	140	80	85
		0.5	4:1	180	60	100
<i>m</i> -Jodbenzoesäure	190	0.5	4:1	140	30	63
		0.5	4:1	140	60	97
		0.5	4:1	180	60	100
<i>m</i> -Brombenzoesäure	155	0.3	4:1	180	120	92
		0.33	3:1	180	210	85
<i>m</i> -Chlorbenzoesäure	155	0.5	4:1	180	120	0.7
<i>m</i> -Fluorbenzoesäure	124	0.5	4:1	180	120	0.2
<i>o</i> -Jodhippursäure	172	0.16	10:1	110	30	42
		0.16	10:1	140	30	66
		0.16	10:1	160	30	94
<i>m</i> -Jodhippursäure	156	0.16	10:1	140	30	93
Biloptinsäure ^{® a)}	173	0.25	16:1	140	30 ^{b)}	75
		0.25	16:1	140	60 ^{b)}	78
		0.25	16:1	140	90 ^{b)}	91
Bernsteinsäuremono- (<i>N</i> -äthyl-3-amino-2,4,6- trijodanilid) (= BSA)	198	0.25	16:1	140	30 ^{b)}	61
		0.25	16:1	140	60 ^{b)}	73
		0.25	16:1	140	90 ^{b)}	80
<i>N</i> - <i>tert</i> -Butyl-3,5-dijod- salicylaldimin	116	0.07	50:1	120	60 ^{b)}	69

^{a)} 3-(3-Dimethylaminomethylenamino-2,4,6-trijodphenyl)propionsäure.

^{b)} Die erstarrte Schmelze wird in Aceton, Acetonitril oder Äthanol gelöst und A durch Wasserzusatz zur Kristallisation gebracht.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Verband der Chemischen Industrie e. V.* für finanzielle Unterstützung. *Fräulein E. Hilms* gilt unser Dank für ihre Mithilfe bei der Durchführung der Experimente.

⁹⁾ H. F. Lotterhos und H. Elias, Veröffentl. in Vorbereitung.

Experimenteller Teil

Die im folgenden beschriebene Versuchsdurchführung für *m*-Jodbenzoesäure (*m*-JBS) gilt mit geringfügigen Abweichungen auch für die anderen Verbindungen.

In einem Reagenzglas mit Schliff werden etwa 2 mmol Acetamid in einigen Millilitern Acetonitril (oder Aceton) gelöst. Nach Zugabe der gewünschten ^{131}J -Aktivität (1 bis 10 μCi) in Form einer wäßr. Lösung von trägerfreiem Na^{131}J (Amersham Buchler, Code-Nr. IBS 1; mit Zusatz von $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) wird das Lösungsmittel im siedenden Wasserbad am Rotationsverdampfer abgezogen. Zum erstarrten Rückstand werden 0.5 mmol (etwa 125 mg) *m*-JBS gegeben. Das Gemisch wird in einem Ölbadthermostaten auf die gewünschte Temperatur im Bereich 120 bis 180°C gebracht. Nach der Reaktion wird die erstarrte Schmelze in verd. Natronlauge gelöst und mit wenig NaJ als Rückhalteträger versetzt. Beim Ansäuern mit verd. Salzsäure fällt die *m*-JBS aus. Durch tropfenweise Zugabe von Aceton wird der im siedenden Wasserbad erhitzte Niederschlag wieder gelöst; beim Abkühlen scheidet sich die *m*-JBS in langen Nadeln ab.

Die Impulsrate (Impulse pro min \cong ipm) einer gewogenen Menge *m*-JBS wird mit einem NaJ (TIJ)-Bohrloch-Szintillationszähler bestimmt. Der Austauschgrad *F* ergibt sich nach der Beziehung

$$F = \frac{s \cdot a}{i} \cdot 100 (\%)$$

Dabei gilt: *s* = spezif. Impulsrate der *m*-JBS (ipm/mg); *a* = eingesetzte Menge an *m*-JBS (mg); *i* = Gesamtimpulsrate der gelösten Schmelze (ipm). Bei der Bestimmung der Impulsraten wird der Zerfall des ^{131}J ($t_{1/2} = 8.04$ d) berücksichtigt.

[417/75]