

Darstellung von radioaktiven Ruthenocen-Derivaten**Optimierung und Zentralatom-Austausch an Al_2O_3** **M. Schneider, M. Wenzel und B. Rießelmann****Isotopen-Abt. des Pharmazeutischen Instituts****Freie Universität Berlin**

Received October 20, 1977

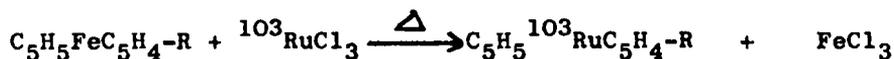
Revised November 28, 1977

Summary

Radioactive ruthenocene derivatives, which are of interest in nuclear medicine, were prepared by exchange of Fe in ferrocenes with $^{103}\text{RuCl}_3$. This reaction was optimized for radiochemical yield and specific activity of the ^{103}Ru -ruthenocenes. Parameters tested were temperature, reaction time and molar ratio of both reaction partners. The highest specific activities were achieved after adsorption of $^{103}\text{RuCl}_3$ on Al_2O_3 .

Einleitung

Radioaktive Metallocene sind interessante Verbindungen für die Entwicklung von Radiopharmaka zur nuklearmedizinischen Diagnostik (1-3). Sie lassen sich am einfachsten durch thermischen Austausch des Zentralatoms von Ferrocenen mit $^{103}\text{RuCl}_3$ synthetisieren (4,5). Auf diesem Wege erhält man auch komplexere Ruthenocen-Derivate in einer Einstufenreaktion nach dem folgenden Schema:



Bei dieser Austausch-Reaktion wird das Ferrocen-Derivat in deutlichem Überschuß eingesetzt (Mol-Verhältnis $\text{Fe} : {}^{103}\text{RuCl}_3$

ca. 20 bis 100). Somit wird das radioaktive Ruthenocen-Derivat durch inaktives Ferrocen-Derivat verdünnt. Bisher gelang es nicht, die radioaktiven Ruthenocen-Derivate von den entsprechenden Ferrocen-Derivaten abzutrennen.

Für mögliche Anwendungen ist man bestrebt, hohe spezifische Radioaktivitäten der Ruthenocen-Derivate zu erhalten. Wir versuchten daher, die Synthese-Bedingungen so abzuwandeln, daß man markierte Ruthenocene mit möglichst geringen Beimengungen an inaktivem Ferrocen erhielt. Ferner wurde versucht, das ^{103}Ru -Ruthenocen vom inaktiven Ferrocen durch selektive Oxidation nach der Synthese abzutrennen.

Ergebnisse und Diskussion

Optimierung der Synthese-Bedingungen

Die allgemeine präparative Methodik ist ausführlich in (3,4) beschrieben. Die Synthese von radioaktiven Ruthenocen-Derivaten durch Thermo-Austausch des Eisen-Atoms in Ferrocenen mit $^{103}\text{RuCl}_3$ wurde hinsichtlich folgender Parameter optimiert:

1. Austausch-Temperatur und -Zeit
2. Ferrocenmenge und Matrix für $^{103}\text{RuCl}_3$.

Variation der Austauschtemperatur

Bei allen untersuchten Austausch-Reaktionen steigt die radiochemische Ausbeute an ^{103}Ru -Ruthenocen (% der eingesetzten ^{103}Ru -Aktivität) mit dem Überschreiten des Schmelzpunktes des Ferrocen-Derivates deutlich an (Abb. 1). Offensichtlich kann erst in der

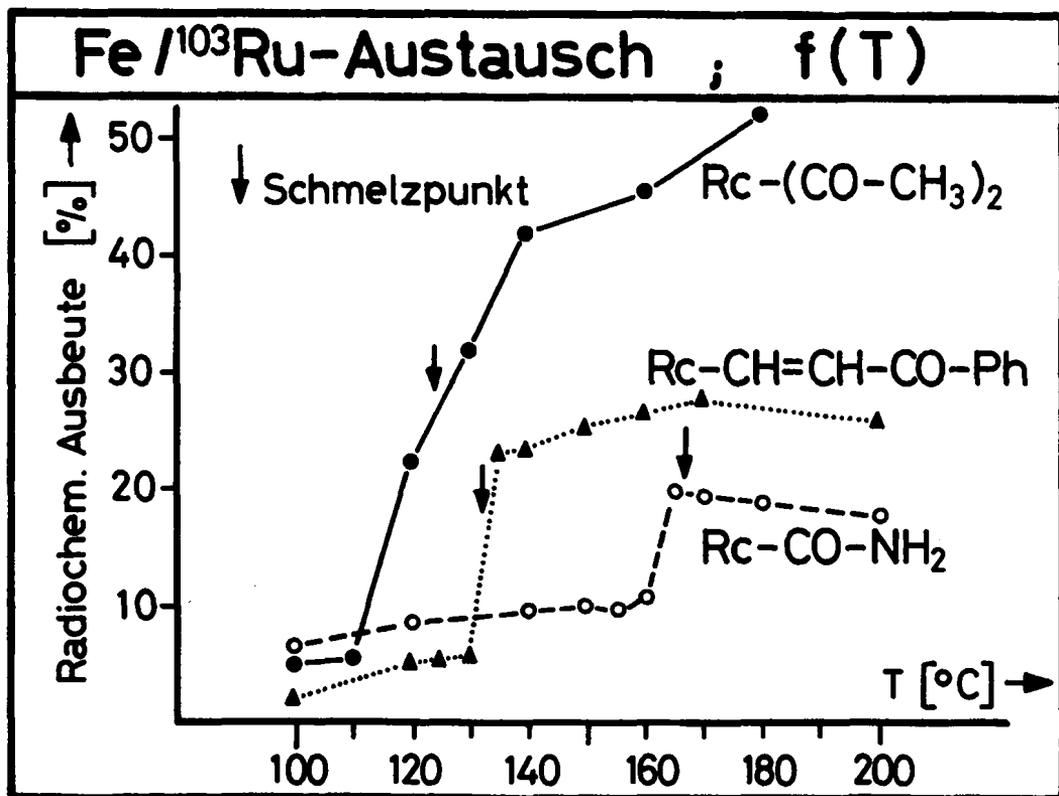


Abb. 1 Thermischer Fe- ^{103}Ru -Austausch bei Ferrocenen.

Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Austauschtemperatur.

Je 5 mg Ferrocen-Derivat wurden mit $1\text{-}3\text{ }\mu\text{Ci } ^{103}\text{RuCl}_3$ erhitzt. Nach dünnschichtchromatographischer Aufarbeitung wurde die radiochemische Ausbeute bestimmt.

↓ - Schmelzpunkte der Ferrocen-Derivate.

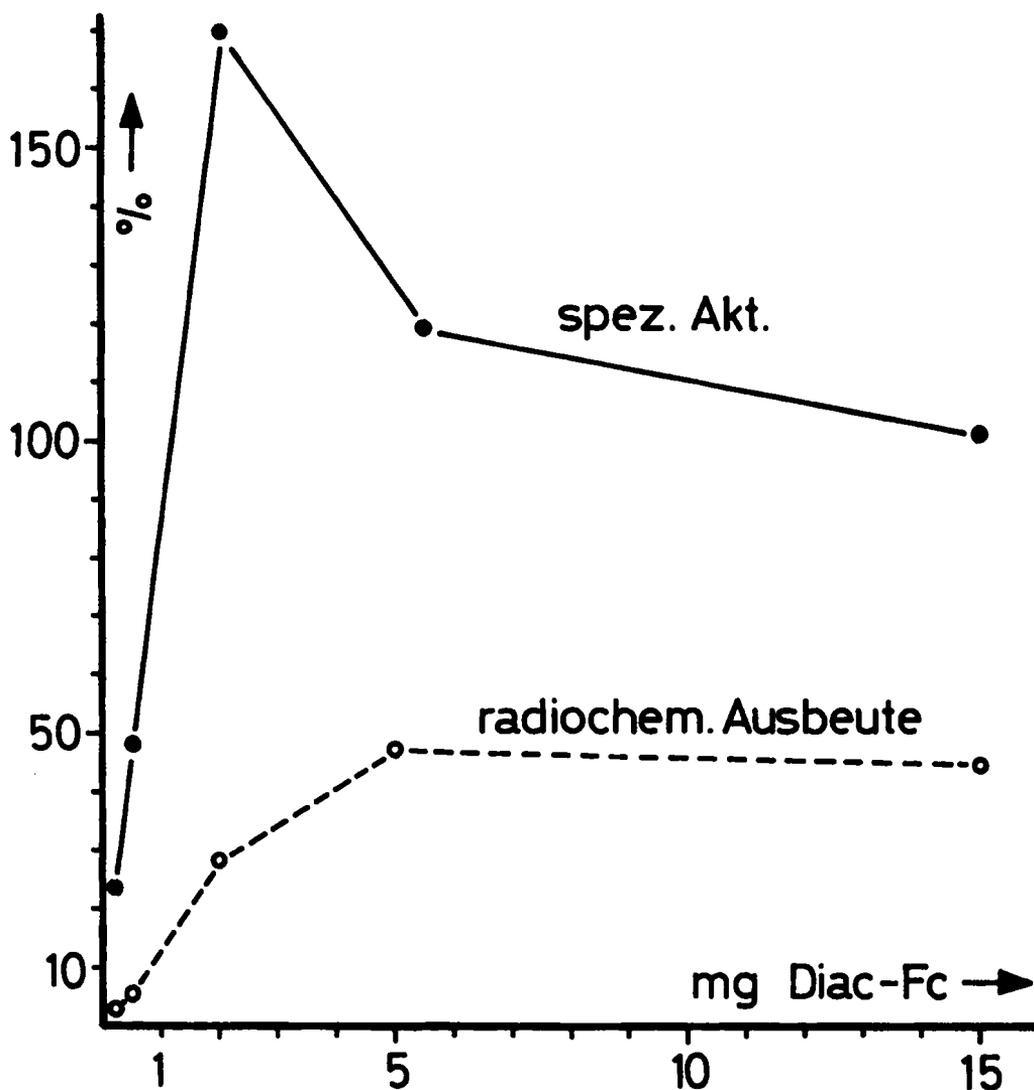


Abb. 2 Thermischer Fe- ^{103}Ru -Austausch bei Ferrocenen.

Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute und der spezifischen Aktivität von der Ferrocen-Menge.

Je $1-3 \mu\text{Ci } ^{103}\text{RuCl}_3$ wurden mit wechselnden Mengen (0.2-15 mg) Diacetyl-ferrocen auf 140°C erhitzt. Aufarbeitung vergl. Abb. 1.

Spez. Akt. in % der theoretischen spez. Akt. ($\mu\text{Ci } ^{103}\text{Ru} / \mu\text{Mol}$ eingesetztes Ferrocen). Werte über 100 % erklären sich durch die bevorzugte thermische Zersetzung des Ferrocens im Vergleich zum Ruthenocen. Vergl. (5) Tab. 2.

Schmelze eine ausreichende Durchmischung von $^{103}\text{RuCl}_3$ mit dem inaktiven Ferrocen erfolgen. Liegt der Schmelzpunkt des Ferrocen-Derivates sehr niedrig, so ist dieser Effekt nicht so ausgeprägt, vermutlich bedingt durch die geringere Reaktionsgeschwindigkeit bei tieferen Temperaturen.

Abb. 1 ist ferner zu entnehmen, daß die Austauschtemperatur nicht beliebig gesteigert werden kann: Ansteigende Temperatur erhöht zunächst die radiochemische Ausbeute, jedoch wird diese Erhöhung bald durch zunehmende thermische Zersetzung überkompensiert. (Den gleichen Effekt beobachtet man auch bei verlängerten Erhitzungszeiten). Dabei ist es unklar, ob diese Abnahme auf einer Zerstörung des inaktiven Ferrocen-Derivates allein oder auch auf einer Zersetzung des gebildeten radioaktiven Ruthenocens beruht. Tritt bei erhöhten Temperaturen eine bevorzugte Zersetzung des Ferrocens - im Vergleich zum Ruthenocen-Derivat - ein, so führt dies zu einem erwünschten Effekt: Die spezifische Radioaktivität des Ruthenocens wird erhöht. Vergl. Tab 2 in (5).

Variation der Ferrocenmenge und des Trägermaterials

Die radiochemische Ausbeute und spezifische Radioaktivität ist abhängig von dem Mengen-Verhältnis Ferrocen-Derivat zu $^{103}\text{RuCl}_3$ (Abb. 2). Größere Ferrocen-Mengen erhöhen zwar den prozentualen ^{103}Ru -Einbau in das Metalloccen geringfügig, verringern aber die spezifische Aktivität, da das inaktive Ferrocen-Derivat das radioaktive Ruthenocen verdünnt (spez. Akt.: $\mu\text{Ci } ^{103}\text{Ru} / \mu\text{Mol Ferrocen} + \text{Ruthenocen}$). Setzt man zu geringe Mengen an Ferrocen ein, so sinkt die Ausbeute durch Haften des größten Teils des geschmolzenen Ferrocens an der Glaswand der Reaktionsampulle; der Kontakt mit dem eingesetzten $^{103}\text{RuCl}_3$ ist nicht mehr optimal.

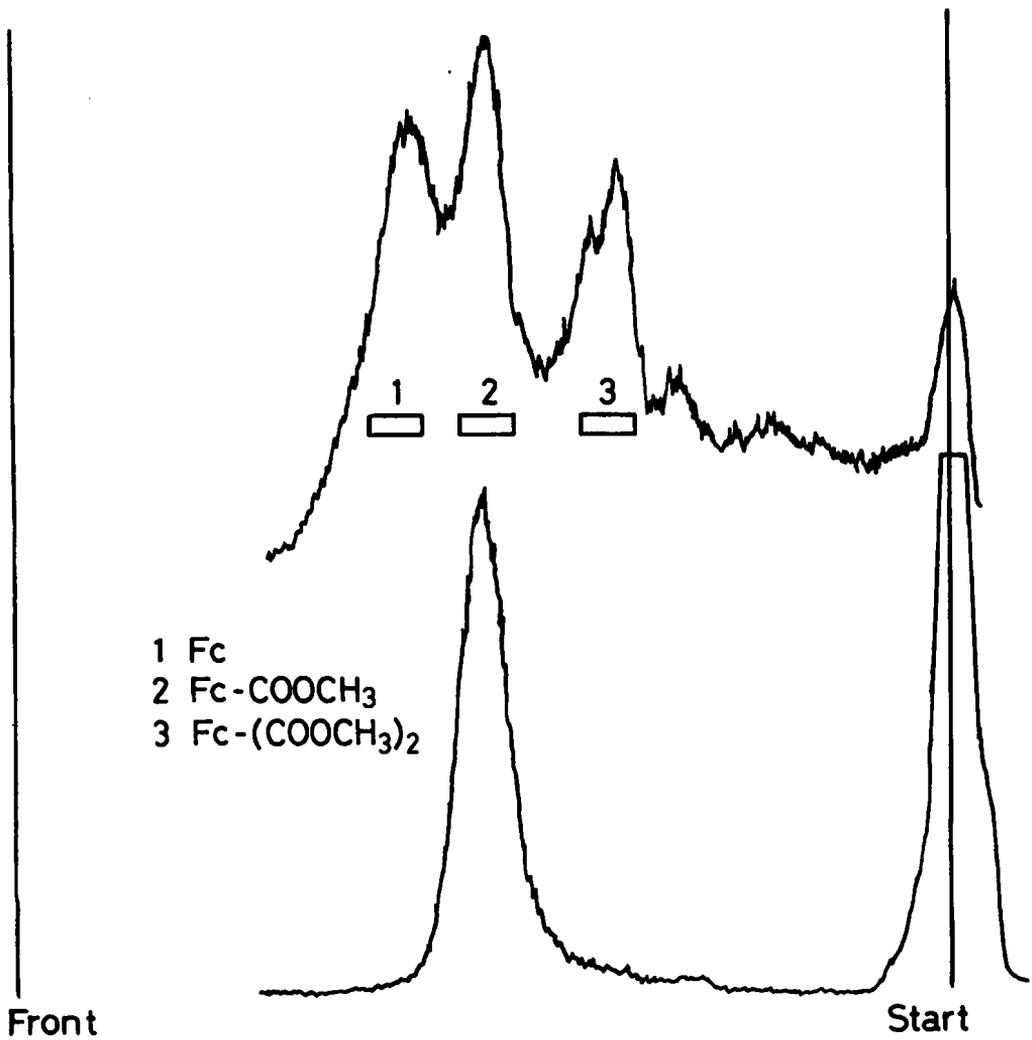


Abb. 3 Radiochromatogramm der Reaktionsprodukte nach Thermo-
austausch.

oben: Thermischer Fe-¹⁰³Ru-Austausch bei Fc-COOCH₃
(5 mg Ferrocenester, 100, μ Ci ¹⁰³RuCl₃, 140°C)
ohne Al₂O₃-Zusatz.

unten: Wie oben, Ausgangsprodukte adsorbiert an 100 mg
Al₂O₃.

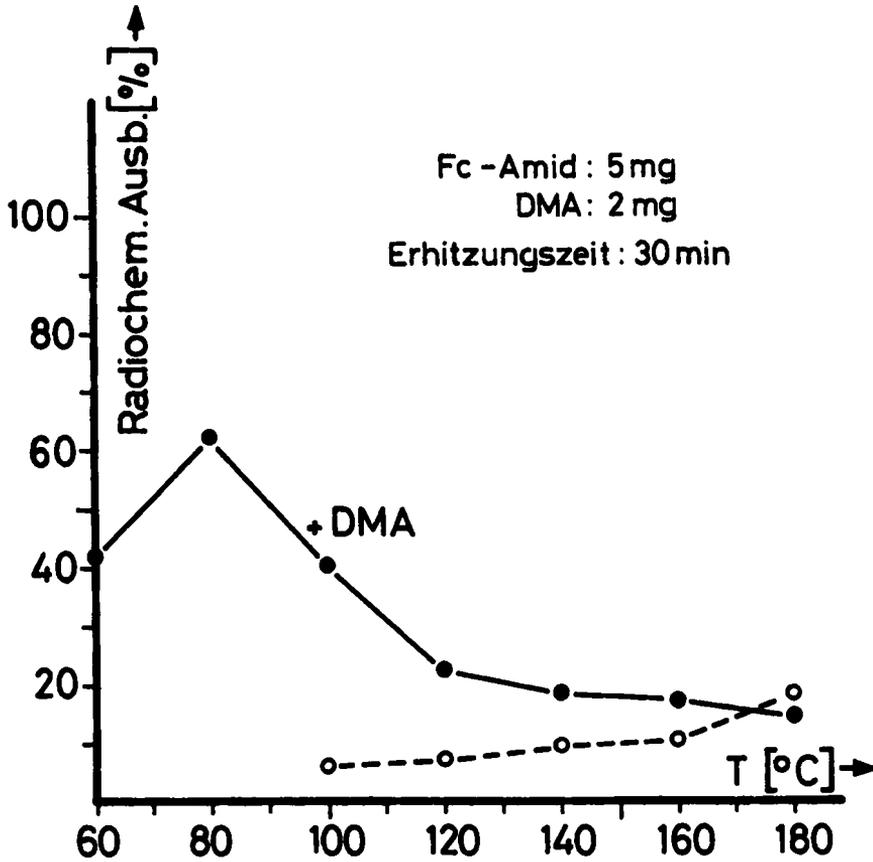


Abb. 4 Einfluß eines N,N-Dimethylanilin-Zusatzes auf die radiochemische Ausbeute beim thermischen Fe-¹⁰³Ru-Austausch.

- 5 mg Ferrocencarboxamid, 2 mg DMA, t = 30 min,
- - - Kontrollversuch ohne DMA-Zusatz, vergl. auch Abb. 1.

Diese mangelhafte Durchmischung bei kleinen Substanzmengen läßt sich auf folgende Weise umgehen:

Man gibt zur $^{103}\text{RuCl}_3$ -Lösung 100-200 mg Al_2O_3 , zieht das Lösungsmittel ab und mischt das beladene Aluminiumoxid mit ca. 0.5 mg der Ferrocen-Verbindung. Nach Füllen der Ampulle mit diesem Gemisch wird abgeschmolzen und wie üblich weiterbehandelt (vergl. 4).

Wie Tabelle 1 zeigt, kann durch dieses Verfahren die spezifische Radioaktivität um den Faktor 10 erhöht werden. Neben der um den Faktor 10 verringerten Menge des Ferrocen-Derivats bei gleichzeitigem optimalen Kontakt der Reaktionspartner liegt ein weiterer Vorteil in der verminderten katalytischen Aktivität des RuCl_3 (vermutlich aufgrund der adsorptiven Bindung des Metall-Halogenids an die Al_2O_3 -Oberfläche). Das Ausmaß unerwünschter Nebenreaktionen wird deutlich verringert. So entsteht beispielsweise bei der Markierung von Ferrocen-monocarbonsäure-methylester ohne Al_2O_3 -Zusatz neben dem markierten Ruthenocenester auch noch unsubstituiertes Ruthenocen sowie Ruthenocen-dicarbonsäure-dimethylester im Verhältnis 2:1:1 (Abb. 3 oben). In Gegenwart von Al_2O_3 entsteht dagegen reiner Monoester ohne Bildung der erwähnten Nebenprodukte (siehe Abb. 3 unten).

Einfluß verschiedener Zusätze

Das übliche Verfahren der Thermosynthese oberhalb des Schmelzpunktes versagt immer dann, wenn die Substanz entweder nicht schmilzt oder sich zersetzt.

Die Synthese gelingt aber bei einigen Verbindungen in Gegenwart von N, N-Dimethylanilin (2 mg auf 5 mg Ferrocen) mit ausgezeichneten Ausbeuten auch schon weit unterhalb des Schmelzpunktes der reinen Ferrocenverbindung (s. Abb. 4).

Bisher konnte nicht geklärt werden, warum Dimethylanilin-Zusatz diese Wirkung nicht bei allen Ferrocenen zeigt. Durch Dünnschichtchromatographie konnte gezeigt werden, daß RuCl_3 mit Dimethylanilin unter Austauschbedingungen lipophile Komplexe liefert. Die günstige Wirkung des Dimethylanilins kann nicht allein auf einer Schmelzpunktdepression beruhen, da Acetamid diesen gleichen Effekt nicht zeigt. Möglicherweise reagiert ^{103}Ru bevorzugt aus dem labilen DMA-Komplex mit dem Ferrocen. Setzt man andere Komplexbildner zu (z.B. Triphenylphosphin), so bilden sich derart stabile Komplexe, daß diese nicht mehr unter Zentralatom-Austausch mit dem Ferrocen-Derivat reagieren.

Versuche zum Austausch in Lösung verliefen unbefriedigend. Die radiochemische Ausbeute bei Verwendung der hochsiedenden Lösungsmittel Diäthylenglykoldimethyläther ($K_p = 162^\circ\text{C}$) bzw. Dekalin ($K_p = 194^\circ\text{C}$) lag nur zwischen 0.5 und 1 % bezogen auf eingesetztes $^{103}\text{RuCl}_3$.

^{103}Ru -Ruthenocen-Anreicherung nach der Synthese

Für eine Trennung zwischen Ruthenocen und Ferrocen nach der Synthese kommen chromatographische Verfahren oder aber die Ausnutzung der unterschiedlichen Oxidierbarkeit bzw. der unterschiedlichen thermischen Empfindlichkeit in Frage (5).

Im folgenden soll nur die Methodik der Anreicherung durch selektive Oxidation beschrieben werden, da eine chromatographische Abtrennung nur bei den unsubstituierten Metallocenen gelang (4).

Das Ferrocen-Ruthenocen-Gemisch wird in Schwefelkohlenstoff gelöst und mit einer Suspension von Ag_2SO_4 in 10 % HClO_4 geschüttelt oder gerührt. Die unoxidierten Verbindungen sind nur in CS_2 , die Metallocinium-Salze nur in der wäßrigen Phase löslich. Man kann daher an der fortschreitenden Entfärbung

Tab. 1 Erhöhte spez.Radioaktivität von ^{103}Ru -Ruthenocen-Derivaten nach Thermoaustausch von Ferrocen-Derivaten mit $^{103}\text{RuCl}_3$ auf Al_2O_3 .

ohne Al_2O_3 -Zusatz						
Ausgangsprodukte			^{103}Ru -Ruthenocen-Derivate			
Ferrocenderivat [mg]	RuCl_3 [μCi]	Ausbeute [%]	spez.Radioaktivität [$\mu\text{Ci}/\mu\text{Mol}$]			
			Theorie *)	gefunden	% Th.	
Fc-CO-OCH_3 5	100	5.3 **)	4.9	0.66	14	
Fc-CH=CH-CO-Ph 4	30	26.7	2.4	2.3	96	
mit Zusatz von 200 mg Al_2O_3						
Fc-CO-OCH_3 0.5	100	8.2	49	8.2	17	
Fc-CH=CH-CO-Ph 0.4	30	11.7	23.7	12.1	51	

*)

μCi eingesetztes $^{103}\text{RuCl}_3 / \mu\text{Mol}$ eingesetztes Ferrocen

**)

Zusätzlicher ^{103}Ru -Einbau in Ruthenocen (3,9 %) und Ruthenocen-diester (3,8 %)

Tab. 2:

**Unterschiedliche Oxidationsgeschwindigkeit des Zentralatoms
bei Metallocenen**

Erhöhung der spez. Aktivität eines ^{103}Ru -Ruthenocen/Ferrocen-Gemisches

Ferrocen-Anteil			^{103}Ru -Ruthenocen-Anteil			Erhöhung d. spez. Akt. Faktor
vor Oxid. [mg]	Rest nach Oxidation		vor Oxid. [Ipm]	Rest nach Oxid.		
	[mg]	[%]		[Ipm]	[%]	
259	0.112	4.3	77637	29490	38	8.9
259	0.03	1.2	80650	16782	20.8	18.5

der organischen Phase den Ablauf der Oxidation sehr gut verfolgen. Der Vorteil dieses 2-Phasen-Verfahrens liegt darin, daß man den Oxidationsvorgang zu jeder Zeit durch Beendigung des Schüttelns und damit verbundener Phasentrennung unterbrechen kann, bevor das Ruthenocen völlig oxidiert wird. Trotz teilweiser Mitoxidation des ^{103}Ru -Ruthenocens kann die spezifische Aktivität bis auf das 19fache erhöht werden (s.Tab.2).

Methodik

Handelsübliches $^{103}\text{RuCl}_3^*$ wird in 6 n HCl geliefert.

Für unsere Untersuchungen wurde die Lösung bei ca. 10^{-1} Torr über festem Kaliumhydroxid eingedampft. Der Rückstand wurde mit einem definierten Volumen Aceton aufgenommen.

Mit einer graduierten Einmalspritze gaben wir die gewünschte Aktivitätsmenge (0,1-30 μCi in 10-200 μl Aceton) in eine Ampulle bzw. zu ca. 200 mg Al_2O_3 , dampften das Lösungsmittel ab und setzten die jeweilige Menge der zu markierenden Ferrocenverbindung zu. Die Wärmebehandlung der evakuierten und abgeschmolzenen Ampulle erfolgte in einem thermostatisierten Ölbad. Nach dem Abkühlen wurde der Ampulleninhalt mit einem organischen Lösungsmittel (meist Benzol oder Aceton) gelöst. Unumgesetztes $^{103}\text{RuCl}_3$ konnte weitgehend auf einer kurzen Al_2O_3 -Säule abgetrennt werden. Das Eluat wurde eingengt und mittels DC gereinigt (4). Die durch Co-Chromatographie einer authentischen Substanzprobe identifizierte radioaktive Fraktion wurde abgeschabt und eluiert.

*Fa. Amersham Buchler, 33 Braunschweig
spez. Aktivität ca. 1 mCi/mg ^{103}Ru

Die spezifische Aktivität (hier: $\mu\text{Ci } ^{103}\text{Ru} / \mu\text{Mol Ferrocenverbindung}$) konnte nach Messung der Aktivität und photometrischer Mengenbestimmung des Ferrocens berechnet werden.

Literatur

- 1) M. Wenzel, E. Nipper und W. Klose *J.Nucl.Med.* **18**, 367 (1977)
- 2) M. Wenzel, N. Subramanian und E. Nipper
Naturwissenschaften **63**, 341 (1976)
- 3) M. Wenzel, R. Herken und W. Klose
Z.Naturforsch. **32c**, 473 (1977)
- 4) D. Langheim, M. Wenzel und E. Nipper
Chem.Ber. **108**, 146 (1975)
- 5) E. Stadlbauer, E. Nipper und M. Wenzel
J.Lab.Comp. **13**, 491 (1977)

Wir danken Frau Brüggener und Frau Scholl für interessierte Mitarbeit und dem Bundesministerium für Forschung und Technologie für materielle Unterstützung.