

Derivate von [ $^{103}\text{Ru}$ ]-Methyl-Ruthenocen

Konstitution und Organ-Verteilung von potentiellen Radiopharmaka

Michael Schneider und Martin Wenzel

Isotopenabteilung des Pharmazeutischen Instituts der  
Freien Universität Berlin

Summary

Synthesis and organ distribution of the oxidation products of methylruthenocene up to ruthenocene acid and of various derivatives of hydroxymethylruthenocene labelled with  $^{103}\text{Ru}$  are described. Hydroxymethylruthenocene and ruthenocencarboxaldehyde show like ruthenocene acid a comparable organ distribution and a high affinity to the kidneys. Probable hydroxymethylruthenocene and the aldehyde are oxidized in vivo and then excreted as acid or as conjugate via kidneys.

The benzoic acid ester of hydroxymethylruthenocene enriches in the adrenals with high contrast to kidneys.

Tumor affinity of all compounds tested was low.

Key words: metallocenes, radiopharmaceuticals, organ distribution,

$^{103}\text{Ru}$ .

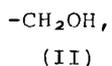
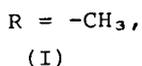
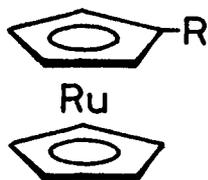
Einleitung

Metallocene lassen sich in Analogie zum Benzol und anderen Aromaten leicht derivatisieren (1,2). Ersetzt man in diesen Derivaten das Zentralatom durch ein  $\gamma$ -strahlendes Metallisotop,

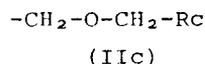
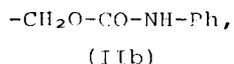
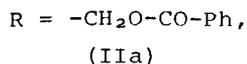
so kann man die Organverteilung dieser Verbindungen zuverlässig bestimmen (3,4).

Die physikalischen Daten der emittierten Strahlung lassen sich durch die Wahl des Nuklids, die chemischen Eigenschaften durch Derivatisierung des aromatischen Ringsystems den Erfordernissen anpassen. Die Untersuchung der Organaffinität bei systematischer Variation der Seitenketten erschien uns besonders reizvoll, da nur nach Kenntnis derartiger Zusammenhänge eine gezielte Entwicklung von Radiopharmaka möglich ist.

Im folgenden werden Synthese und Untersuchungen zur Organaffinität der verschiedenen Oxidationsprodukte in der Verbindungsreihe von Methylruthenocen bis Ruthenocencarbonsäure beschrieben.



Darüber hinaus wurden einige Derivate des Ruthenocenylmethylalkohols in die Untersuchungen mit einbezogen:



sowie die oligomere Verbindung  $[-Rc-CH_2-]_n$  (IIId)

## Ergebnisse und Diskussion

### Synthesen

Grundsätzlich lassen sich [ $^{103}\text{Ru}$ ]-markierte Ruthenocen-Derivate durch thermischen Zentralatom-Austausch aus den jeweiligen Ferrocenen darstellen (3). Auf diese Weise wurden Methylruthenocen (I), der Benzoessäureester des Hydroxymethylruthenocens (IIa) sowie das Urethan (IIb) radioaktiv markiert.

Bei einigen der untersuchten Verbindungen lieferte jedoch die Markierung von Vorstufen mit anschließender chemischer Umsetzung bessere radiochemische Ausbeuten als die Direkt-Markierung des Endproduktes. So wurde der [ $^{103}\text{Ru}$ ]-Ruthenocenaldehyd (III) über Vilsmeier-Formylierung von [ $^{103}\text{Ru}$ ]-Ruthenocen (Zentralatomaustausch bei Ferrocen) erhalten. [ $^{103}\text{Ru}$ ]-Ruthenocenylmethylalkohol (II) wurde durch Reduktion des Aldehyds (III) mit  $\text{NaBH}_4$  dargestellt.

Die Synthese der [ $^{103}\text{Ru}$ ]-Ruthenocencarbonsäure ist in (5) beschrieben. Diruthenocenylmethyl-äther (IIc) und das Ruthenocenylmethyl-Oligomere (IIId) entstanden beim Erhitzen von Ferrocenylmethylalkohol mit  $^{103}\text{RuCl}_3$  durch 2 verschiedene Arten intermolekularer Wasserabspaltung.

### Spezifische Aktivität der $^{103}\text{Ru}$ -markierten Ruthenocen-Derivate

Das Verfahren des thermischen Zentralatom-Austauschs führt grundsätzlich zu Gemischen aus inaktiven Ferrocenen (Überschußfaktor

10 - 300) und dem jeweiligen  $^{103}\text{Ru}$ -markierten Ruthenocen (Zur Problematik der Austausch-Optimierung und Ferrocen-Ruthenocen-Trennung siehe (6)).

Alle Angaben zur spezifischen Aktivität beziehen sich unter Vernachlässigung des mengenmäßig verschwindend geringen Ruthenocen-Anteils allein auf den Ferrocen-Anteil. Die Untersuchungen zur Organaffinität wurden grundsätzlich mit diesen Gemischen durchgeführt, wobei nur der radioaktive Anteil an  $^{103}\text{Ru}$ -Ruthenocen-Derivat erfaßt wurde.

Frühere Untersuchungen mit Ferrocenderivat-freien Ruthenocenen (7) zeigten, daß die Organverteilung der radioaktiven Verbindungen nicht durch das gleichzeitig mit verabreichte Ferrocen-Derivat beeinflusst wird, selbst wenn das Ferrocen-Derivat im 300fachen Überschuß vorliegt.

#### Exkretion und Organ-Affinität der Ruthenocen-Derivate bei Mäusen

Tab. 1 gibt eine Übersicht über Exkretion und Organ-Verteilung der untersuchten Verbindungen.

Ruthenocenylmethylalkohol, Ruthenocenaldehyd und Ruthenocencarbonsäure werden als hydrophilste Verbindungen erwartungsgemäß am schnellsten ausgeschieden. Das vergleichbare Ausscheidungsverhalten sowie die weitgehend identische Organ-Verteilung dieser 3 Verbindungen sprechen für den gleichen Weg im Stoffwechsel.

Die wesentlich langsamere Exkretion des Benzoessäureesters des Hydroxymethyl-ruthenocens (IIa) und des N-Phenylurethans (IIb) lassen vermuten, daß diese Verbindungen nicht sofort unter Rückbildung des Alkohols hydrolytisch gespalten werden.

Das Ruthenocenylmethyl-Oligomere (IIId) zeigte ein von allen hier untersuchten Verbindungen stark abweichendes Verhalten. Es wird innerhalb von 24 h nach i.v.-Injektion nur zu 8% ausgeschieden. Dies erklärt sich durch die Unlöslichkeit der Substanz bedingt durch den extrem unpolaren Molekülaufbau.

### Nieren-Affinität

Bei der Carbonsäure, dem Aldehyd sowie dem Alkohol ist die Nieren-Affinität mit einem  $^{103}\text{Ru}$ -Konzentrations-Quotienten Niere/Muskel von 250 bis 400 : 1 erwähnenswert (Tab. 2). Das Anfangsglied der Reihe, das Methylruthenocen (I) weist dagegen eine andere Organ-Verteilung auf; hier ist die Leber das Organ der höchsten Anreicherung (Tab. 1).

Wahrscheinlich wird der Alkohol und der Aldehyd im Organismus oxidiert und als Carbonsäure bzw. Carbonsäure-Konjugat über die Niere ausgeschieden. Für diese Annahme sprechen ähnlich hohe Aktivitätskonzentrationen in der Niere, wie nach Injektion von Ruthenocencarbonsäure (siehe Tab. 1 und 2). Auch kann man eine Analogie zum Metabolismus der korrespondierenden Benzolderivate Benzylalkohol, Benzaldehyd und Benzoesäure (8 - 12) erwarten: Diese Verbindungen werden ausnahmslos zur Benzoesäure oxidiert und entweder als solche oder als Glukuronid über die Nieren ausgeschieden.

Dagegen werden Methyларomaten wesentlich schwerer als Hydroxymethyларomaten bzw. aromatische Aldehyde zur entsprechenden Carbonsäure oxidiert (13). Dieser Unterschied in der Oxidier-

barkeit könnte eine Erklärung für die abweichende Organverteilung des Methylruthenocens und dessen geringe Nieren-Affinität sein.

### Neben-Nieren-Affinität

Interessanterweise zeigen Hydroxymethyl-ruthenocen (II) und der Ruthenocenaldehyd (III) eine relativ hohe Nebennieren-Affinität. Die Aktivitäts-Konzentrationen in diesem Organ betragen 0,52 und 0,33 % der inj. Dosis/% Körpergewicht. Daraus errechnet sich ein Quotient der Aktivitäts-Konzentration Nebenniere/Muskel von 74 : 1 bzw. 110 : 1. (Vergl. Tab. 1)

Eine noch höhere Nebennieren-Affinität zeigt der Benzoesäureester des Hydroxymethyl-Ruthenocens (IIa). Hier ist die Nebenniere mit Abstand das Organ der höchsten Anreicherung. Der prozentuale Anteil der injizierten Dosis pro Prozent des Körpergewichtes liegt mit 3.4 etwa um den Faktor 6 höher als beim Alkohol. Besonders interessant sind die Kontraste gegenüber der Niere mit einer um den Faktor 10 höheren Anreicherung in der Nebenniere sowie gegenüber der Leber mit Faktor 2. Vergleicht man diese Werte mit denen des Acetyl-Ruthenocens (14), so liegt der Quotient Nebenniere/Muskel mit 37 : 1 deutlich niedriger (Acetylruthenocen 204 : 1). Beim Ester ist jedoch die absolute Anreicherung mit 3,4 % der inj. Aktivität/% des Körpergewichtes gegenüber Acetylruthenocen geringfügig höher (siehe Tab. 3).

### Tumor-Affinität

Die in parallelen Untersuchungen getestete Tumor-Affinität beim soliden Ehrlich-Carcinom (subcutaner Tumor im Nacken) ergab nur geringfügige Anreicherungen gegenüber der Muskulatur (siehe Tab. 1).

Hier schneidet das N-Phenylurethan (IIb) mit einem Konzentrations-Quotienten Tumor/Muskel von 4.6 am günstigsten ab. Bei dieser Verbindung verhält sich die Anreicherung umgekehrt proportional zur TumorgroÙe, d.h. kleine Tumoren weisen größere Aktivitätskonzentrationen auf als große. Dieser Befund stimmt mit analogen Ergebnissen in (15) überein.

### Lungen-Affinität

Erwähnenswert ist ferner, daß nach i.v.-Injektion einer Dioxan-Lösung des Ruthenocenylmethyl-Oligomeren (IIId) eine extrem hohe Aktivitäts-Konzentration in der Lunge zu beobachten ist (siehe Tab. 4). Vermutlich fällt die Substanz wegen ihrer Schwerlöslichkeit in Wasser nach Injektion aus. Beim Transport durch den Blutkreislauf bleiben die ausgefallenen Partikel teilweise in den Lungenkapillaren hängen und bewirken damit eine hohe Aktivitäts-Konzentration in der Lunge. Erhärtet wird diese Vermutung durch die Tatsache, daß nach i.v.-Injektion einer Lösung des Oligomeren in Serum die Lungenanreicherung um den Faktor 20 reduziert ist. Auch die geringe  $^{103}\text{Ru}$ -Konzentration in der Lunge nach i.p.-Injektion der Verbindung spricht für diese Interpretation, da bei dieser Injektionsart die Lunge mit Sicherheit nur von gelöster Substanz erreicht werden kann. Demnach weist diese Verbindung selbst keine echte Lungen-Affinität auf.

Im Gegensatz dazu konnte mit dem N-Methyl-N- $\beta$ -chloräthylhydrazon des Ruthenocenaldehyds eine Lungen-Affinität nachgewiesen werden (7), die nicht auf Mikroembolien beruht. Beim Hydrazon findet man sowohl nach i.v.-Injektion der in verschiedenen Lösungsmitteln gelösten Verbindung als auch nach i.p.-Injektion die höchste

Aktivitäts-Konzentration in der Lunge. In Tab. 4 sind die Ergebnisse der Organverteilungs-Untersuchungen dieses Hydrazons denen des Oligomeren gegenübergestellt.

### Schlußfolgerungen

Tab. 5 gibt eine Zusammenstellung der aus den Versuchen errechenbaren "Organ-Indices" für die verschiedenen Ruthenocen-Derivate und gleichzeitig einen Vergleich mit den Daten über andere - bereits klinisch verwertete - Radiopharmaka. Der Organ-Index ist nach Emrich (16) der am besten geeignete Parameter für den Vergleich der Brauchbarkeit verschiedener Radiopharmaka zur Szintigraphie. Er errechnet sich nach der Formel

$$\text{Organ-Index} = \frac{(\text{Konz. im Zielorgan})^2}{\text{Konz. im Muskel}}$$

und stellt damit das analoge Kriterium zur Bewertung von Zähl-anordnungen dar:

$$\text{Gütefaktor} = \frac{(\text{Zählausbeute})^2}{\text{Nulleffekt}} = \frac{E^2}{B} \quad (\text{Vergl. 17})$$

Wie man aus Tab. 5 erkennt, liegt der Organ-Index bei Ruthenocen-Derivaten in vergleichbarer Größenordnung wie bei anderen Radiopharmaka, teilweise sogar etwas besser.

Für eventuelle klinische Anwendungen von markierten Ruthenocen-Derivaten bietet sich das Ruthenium-Isotop  $^{97}\text{Ru}$  mit einer Halbwertszeit von 69 h und einer  $\gamma$ -Energie von 215 keV an. (Für die vorliegenden Untersuchungen wurde  $^{103}\text{Ru}$  wegen der leichteren Verfügbarkeit und größeren Halbwertszeit von 40 d eingesetzt.)

## Experimenteller Teil

Im folgenden ist die Darstellung der Ferrocen-Derivate beschrieben. Im Anschluß daran wird auf die Bildung von Di-ruthenocenylmethyl-äther (IIC) und des Ruthenocenylmethyl-Oligomeren (IID) eingegangen sowie das Markierungsverfahren beschrieben.

### Ausgangsverbindungen:

Ferrocen: Merck AG, Darmstadt (Deutschland)

Ferrocenalddehyd: Alfa Products, Beverly/Mass. (USA)

$^{103}\text{RuCl}_3$ : Amersham Buchler, Braunschweig (Deutschland); spez.

Akt. 1 - 3 mCi/mg Ru.

Die Synthese von [ $^{103}$ ]-Ruthenocencarbonsäure wurde in (5) beschrieben.

## Darstellung der inaktiven Ferrocenderivate

### Methylferrocen

Die Darstellung erfolgte durch Reduktion von Ferrocenalddehyd mit  $\text{LiAlH}_4$  unter Zusatz von  $\text{AlCl}_3$  in absolutem Tetrahydrofuran nach Schlögl (20).

Fp  $35.5 - 36.5^\circ\text{C}$ , Ausbeute 63 %, gelbe würfelförmige Kristalle

### Ferrocenylmethylalkohol

Die Darstellung aus Ferrocenalddehyd erfolgte durch Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  in Methanol nach Schlögl (21).

Fp  $76 - 78^\circ\text{C}$ , Ausbeute 83 %, gelbe Nadeln

CH-Analyse: berechnet: C = 61.1 %      H = 5.6 %

                  gefunden : C = 61.2 %      H = 5.6 %

Benzoessäure-ferrocenylmethylester

Zu 0.5 g (2.31 mmol)  $\text{FcCH}_2\text{OH}$  in 5 ml Pyridin wird unter Rühren und Eiskühlung 0.35 g (2.5 mmol) Benzoylchlorid getropft und anschließend 10 min lang auf  $80^\circ\text{C}$  erwärmt. Nach Zusatz von ca. 5 g Eis wird mit konz. Salzsäure vorsichtig angesäuert. Der Ester fällt in gelben Flocken aus. Es wird mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, die organische Phase mit Magnesium-Sulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus einem 95 : 5 Benzol/Hexan-Gemisch 2x umkristallisiert.

Ausbeute: 0.52 g (1.62 mmol)  $\hat{=}$  70 %, gelbbraune Nadeln

Fp  $119^\circ\text{C}$

CH-Analyse: berechnet: C = 67.5 % H = 5.0 %

gefunden : C = 65.3 % H = 5.3 %

Ferrocenylmethyl-N-phenyl-urethan

Zu 0.3 g (2,5 mmol) Phenylisocyanat in 10 ml n-Hexan werden 0.3 g (1.4 mmol) Ferrocenylmethylalkohol gegeben und 3 h auf  $80^\circ\text{C}$  erwärmt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung eingedampft. Es wird aus Hexan unter Zusatz von wenig Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0.42 g (1.3 mmol)  $\hat{=}$  93 %, braungelbe Plättchen

Fp  $108 - 111^\circ\text{C}$

C,H,N-Analyse: berechnet: C = 64.5 % H = 5.1 % N = 4.2 %

gefunden: C = 64.4 % H = 5,0 % N = 4.3 %

Di-ferrocenylmethylläther

Zu 0.54 g (2.5 mmol)  $\text{FcCH}_2\text{OH}$  in 20 ml Äther werden 50  $\mu\text{l}$   $\text{BF}_3$ -Ätherat gegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wird einmal mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung ausgeschüttelt.

Nach Eindampfen der getrockneten Ätherphase wird das orangefarbene Rohprodukt aus Benzol/Hexan umkristallisiert.

Ausbeute: 0.34 g (0.82 mmol)  $\hat{=}$  65 %, orangefarbene Würfel

Fp 119 - 121 $^{\circ}$  C

C,H-Analyse: berechnet: C = 63.8 %    H = 5.3 %

                  gefunden: C = 64.0 %    H = 5.4 %

### Ferrocenylmethyl-Oligomeres

50 mg Ferrocenylmethylalkohol werden mit 10 mg inaktivem  $\text{RuCl}_3$  30 min lang in einer evakuierten und abgeschmolzenen Glasampulle auf 140 $^{\circ}$ C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Ampulle geöffnet und der Inhalt in Benzol an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographisch gereinigt. Die Identifizierung erfolgte auf massenspektroskopischem Wege. (siehe Tabelle Massenspektrum)

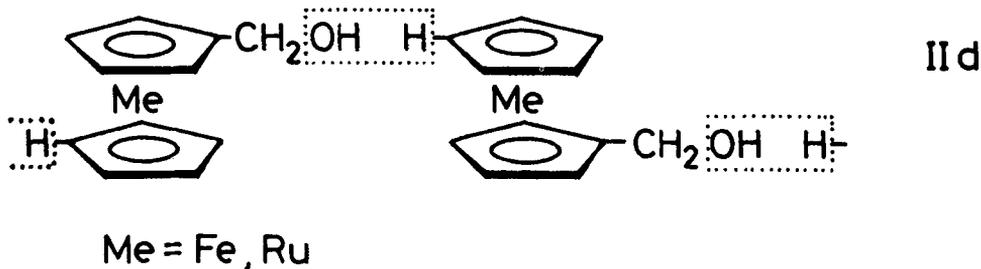
### $^{103}\text{Ru}$ -Markierung

Für die Darstellung der  $^{103}\text{Ru}$ -markierten Verbindungen Methylruthenocen (I), Benzoessäureester des Hydroxymethylruthenocens (IIa) sowie N-Phenylurethan (IIb) wurden die entsprechenden Ferrocenderivate (5 mg) mit  $^{103}\text{RuCl}_3$  in einer abgeschmolzenen Glasampulle 30 min lang auf 140 $^{\circ}$ C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ampulleninhalt dünnschichtchromatographisch aufgearbeitet. Mit Hilfe des "Dünnschichtscanners" (Fa. Berthold, D-7547 Wildbad) konnte die radioaktive Fraktion lokalisiert und mit Hilfe der identischen  $R_F$ -Werte von Ferrocenen und Ruthenocenen identifiziert werden (nähere Einzelheiten siehe (3)). Die radiochemischen Ausbeuten lagen zwischen 5 und 15 %.

[ $^{103}\text{Ru}$ ]-Ruthenocenaldehyd (III) wurde über Vilsmeier-Formylierung von [ $^{103}\text{Ru}$ ]-Ruthenocen (durch thermischen Zentralatomaustausch bei Ferrocen, radiochemische Ausbeute: 70 %) dargestellt (siehe auch 7). [ $^{103}\text{Ru}$ ]-Ruthenocenylmethyl-alkohol (II) wurde nach Reduktion von [ $^{103}\text{Ru}$ ]-Ruthenocenaldehyd mit  $\text{NaBH}_4$  erhalten.

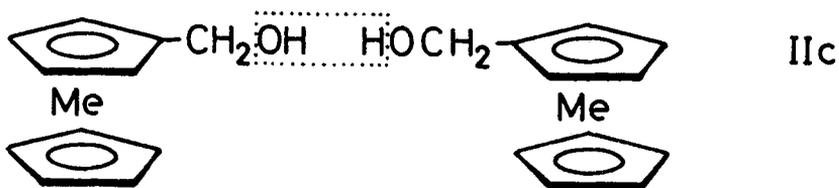
Bildung von [ $^{103}\text{Ru}$ ]-Di-ruthenocenylmethyl-äther und des [ $^{103}\text{Ru}$ ]-Ruthenocenylmethyl-oligomeren (IIc und II d)

Erhitzt man Ferrocenylmethylalkohol mit  $^{103}\text{RuCl}_3$  in einer abgeschmolzenen Glasampulle auf  $140^\circ\text{C}$ , so entsteht unter partiellem  $\text{Fe}/^{103}\text{Ru}$ -Austausch neben der analogen rutheniumfreien Verbindung das Oligomere nach folgendem Schema:



Der ungewöhnliche Weg der Wasserabspaltung wird durch das Metallhalogenid katalysiert. Ohne  $\text{RuCl}_3$  bildet sich aus  $\text{FcCH}_2\text{OH}$  keine derartige Verbindung.

Führt man den Zentralatomaustausch in Gegenwart von adsorptiv an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  gebundenem  $^{103}\text{RuCl}_3$  durch (6), so erhält man ebenfalls unter Wasserabspaltung ein dimeres Kondensationsprodukt mit einer Äthergruppierung:



Me = Fe, Ru

Die Ätherbildung ist durch die verminderte katalytische Aktivität des adsorptiv an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  gebundenen  $^{103}\text{RuCl}_3$  erklärbar.

Da der Di-ruthenocenylmethyläther (IIc) und die oligomere Verbindung (IIId) mehr als eine Metallocen-Einheit aufweisen, läßt sich nichts darüber sagen, ob beim Markierungsverfahren ein oder mehrere Eisenatome durch  $^{103}\text{Ruthenium}$  ersetzt wurden.

#### Biochemische Methodik

Die allgemeinen Methoden sind in (5) beschrieben.

Zum Abschluß sei erwähnt, daß die Konzentration in den Organen nicht in % der injizierten Dosis/g Organ angegeben sind, sondern in % der injizierten Dosis pro Organmenge, die 1 % des Körpergewichtes (% Dosis/ % KG) entspricht. Mit dieser Berechnung ist man von der Größe der Versuchstiere unabhängig. Die Konzentrationsangaben sind somit besser mit Literaturwerten vergleichbar.

-----

Für experimentelle Mitarbeit danken wir Frau Brüggener,  
Frau Scholl und Herrn Kamann, für die finanzielle Unterstützung  
dem Bundesministerium für Forschung und Technologie.

Tab. 1 ORGANVERTEILUNG VON [<sup>103</sup>Ru]-METHYLRUTHENOCEN-DERIVATEN

Erwachsene CF1 Mäuse ( $\bar{q}$ , n=7) mit solidem Ehrlich-Carcinom (subcutaner Nacken-Tumor von 300-500 mg) erhielten die angegebene Dosis der Metalloene in 50/ $\mu$ l Propylenglykol. Nach 24 Std. wurden die Tiere getötet, die Organe entnommen, gewogen und ihre Radioaktivität gemessen.

\* Substanz in Serum gelöst.

\*\* Die Werte für Rc-COOH sind aus (14) entnommen.

Substanz (Lösungsmittel)	$\mu$ Mol/kg	Injektion	Res.akt. [%]	RADIOAKT.KONZ. IM GEWEBE [% inj. Dosis/1% Körpergewicht]							
				Muskel	Blut	Lunge	Leber	Niere	Milz	Neben- niere	Tumor
Rc-CH <sub>3</sub>	38	i.v.	12	0,016	0,025	0,20	0,73	0,66	0,21	-	0,03
Rc-CH <sub>2</sub> OH	4	i.v.	6	0,007	0,001	0,18	0,31	1,62	0,01	0,52	0,009
Rc-CHO	27	i.v.	8	0,003	0,007	0,07	0,51	1,01	0,01	0,33	0,01
Rc-COOH **	12	i.p.	12	0,002	0,003	0,01	0,29	0,80	0,01	0,05	-
Rc-CH <sub>2</sub> O-CO-ph	4	i.v.	64	0,093	0,271	0,31	1,74	0,33	0,73	3,43	0,13
Rc-CH <sub>2</sub> O-CO-NH-Ph	2,6	i.v.	56	0,052	0,13	1,09	5,42	0,56	0,42	1,52	0,24
Rc-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -Rc	0,2*	i.v.	56	0,108	0,71	1,75	3,63	1,46	2,75	0,99	-
[-Rc-CH <sub>2</sub> -] <sub>n</sub>	0,1*	i.v.	93	0,045	0,07	4,50	15,85	-	10,89	-	-

**Tab. 2** VERGLEICH DER NIEREN-AFFINITÄT DER VERBINDUNGEN DER OXIDATIONSREIHE METHYLRUTHENOCEN-RUTHENOCENCARBONSÄURE

24 h post.inj. 7 CF1 Mäuse ♀,  
(Konzentrationsangaben für Niere u. Muskel sowie weitere Einzelheiten vergl. Tab. 1)

Substanz	Konz.-Quotient Niere/Muskel
Rc-CH <sub>3</sub>	42
Rc-CH <sub>2</sub> OH	242
Rc-CHO	310
Rc-COOH	400

**Tab. 3** VERGLEICH DER NEBENNIEREN-AFFINITÄT BENZOESÄURE-RUTHENOCENYL-METHYLESTER UND ACETYLRUTHENOCEN

24 h post inj., 7 CF1 Mäuse ♀.  
Weitere Einzelheiten vergl. Tab. 1 und für Acetyl-  
ruthenocen (14)

Substanz	Akt-Konz. [% / % KG]	Konzentrations-Quotient		
		Nebenniere/ Muskel	Nebenniere/ Niere	Nebenniere/ Leber
Rc-CH <sub>2</sub> O-CO-Ph	3,4	37	10,3	2,0
Rc-CO-CH <sub>3</sub>	2,3	204	4,4	1,6

Tab. 4 Lungen-Affinität von Ruthenocen-Derivaten-Vergleich nach i.v. und i.p. Injektion  
in verschiedenen Lösungsmitteln  
 Je Meßpunkt Mittelwert von 7 CFI Mäusen  $\varphi$ .  
 Werte 24 h post inj. Weitere Einzelheiten siehe Tab. 1



Substanz	[ $\mu\text{Mol}/\text{kg}$ ]	Lösungs- mittel	Injek- tion	Rest- akt. [%]	Akt.Konz. Lunge [%/% KG]	Konz.-Quotient Lunge/Muskel
$[-\text{Rc-CH}_2-]_n$	2	Dioxan	i.v.	94	40,0	1.997
Rc-Hydrazon	6	Prop.glykoll	i.v.	13	4,4	896
$[-\text{Rc-CH}_2-]_n$	0,2	Serum	i.v.	93	4,5	100
Rc-Hydrazon	3	Serum	i.v.	15	4,9	418
$[-\text{Rc-CH}_2-]_n$	1,3	Dioxan	i.p.	76	0,68	4
Rc-Hydrazon	7	Prop.glykoll	i.p.	14	1,9	230

Tab. 5 Vergleich der Organ-Indices von Ruthenocen-Derivaten mit klinisch verwendeten Radiopharmaka  
 Alle Versuchsdaten wurden bei CFI Mäusen erhoben. Weitere Angaben siehe Text.

Substanz	Untersuchungs- Bedingungen	Zielorgan	Konz. Quotient Zielorgan/Muskel	"Organ-Index" [Org. Konz. x Quotient]
Rc-CH <sub>2</sub> OH	24 h, i.v.	Niere	242	391
Rc-CHO	"	"	310	312
Rc-COOH	"	"	400	320
Zum Vergleich: <sup>99m</sup> Tc-markierte Radiopharmaka (5)				
Sn-Glukohexonat	24 h, i.p.	Niere	27	17
Fe-Ascorbat	"	"	33	11
Fe-Ascorbat-DTPA	"	"	44	11
Rc-CH <sub>2</sub> -O-CO-Ph	24 h, i.v.	Nebenlere	37	126
Rc-CO-CH <sub>3</sub> (14)	24 h, i.v.	"	204	469
Zum Vergleich: <sup>125</sup> I markiertes (18)				
6-Jod-Methyl-cholesterin	24 h, i.v.	Nebenlere	100	575
Rc-Hydrazon (7)	24 h, i.v.	Lunge	418	2048

**Tabelle 6:                    MASSENSPEKTREN DER FERROCENDERIVATE**

Die Spektren wurden mit dem Massenspektrometer CH7A der Fa. Varian MAT aufgenommen. (Ionisierungsenergie 70eV).

\* mit dem Fe-Isotop  $^{56}\text{Fe}$

\*\* Fc = Abkürzung für Ferrocen ( $\text{C}_5\text{H}_5\text{FeC}_5\text{H}_5$ )

Verbindung	Fragment-Ion	m/e*	relative Intensität
** Fc-CH <sub>2</sub> OH	M <sup>+</sup> C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> FeC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> -CH <sup>+</sup> C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> FeC <sub>5</sub> H <sub>5</sub> <sup>+</sup> C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> Fe <sup>+</sup>	216 198 186 121	100 14 36 58
Fc-CH <sub>2</sub> O-CO-Ph	M <sup>+</sup> C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> FeC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> FeC <sub>5</sub> H <sub>5</sub> <sup>+</sup> C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> Fe <sup>+</sup>	320 199 186 121	8 100 45 98
Fc-CH <sub>2</sub> O-CO-NH-Ph	M <sup>+</sup> C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> FeC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> O-CON <sup>+</sup> C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> FeC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> FeC <sub>5</sub> H <sub>5</sub> <sup>+</sup> C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> Fe <sup>+</sup>	335 257 199 186 121	9 44 100 22 63
Fc-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -Fc	M <sup>+</sup> C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> FeC <sub>5</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> <sup>+</sup> C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> FeC <sub>5</sub> H <sub>5</sub> <sup>+</sup> C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> Fe <sup>+</sup>	414 199 186 121	100 91 46 71
[-Fc-CH <sub>2</sub> -] <sub>n</sub>	[-Fc-CH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> <sup>+</sup> [-Fc-CH <sub>2</sub> -] <sub>3</sub> <sup>+</sup> [-Fc-CH <sub>2</sub> -] <sub>2</sub> <sup>+</sup> -Fc-CH <sub>2</sub> - <sup>+</sup> C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> -Fe-C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> <sup>+</sup> (=Fc) C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> Fe <sup>+</sup>	792 594 396 198 186 121	22 27 33 39 100 59

**Literatur:**

1. Fischer, E.O., Pfab, W., Z. Naturforsch. 7b, 377-379 (1952)
2. Woodward, R.B., Rosenblum, M., Whiting, M.C., J.Am.Chem.Soc. 74, 3458-3459 (1952)
3. Langheim, D., Wenzel, M., Nipper, E., Chem. Ber. 108, 146-158 (1975)
4. Wenzel, M., Herken, R., Klose, W., Z. Naturforsch. 32c, 473-481 (1977)
5. Wenzel, M., Nipper, E., Klose, W., J.Nucl.Med. 18, 367-372 (1977)
6. Schneider, M., Wenzel, M., Riesselmann, B., J.Lab.Comp.15, 295-307 (1978)
7. Wenzel, M., Schneider, M., Liss, E., Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., im Druck
8. Laham, S., Proc.Intern.Congr.Occupational Health, 13th, N.Y. 1960, 735-738
9. Livingstone, A., Fewson, C.A., Kennedy, S.I.T., Biochem.J.130, 927-935 (1972)
10. Bray, H.G., James, S.P., Thorpe, W.V., Biochem.J. 70, 570-579 (1958)
11. Hayashi, Y., Nippon Sanshigaku Zasshi, 30, 9-12 (1961)
12. Lang, H., Lang, K. Naunyn's-Schmiedebergs, Arch.exptl.Pathol. Pharmakol. 229, 505-512 (1956)
13. Bayer, O., Houben-Weyl, G. Thieme Verlag Stuttgart, VII,2 (1954)

14. Wenzel, M., Subramanian, N., Nipper, E., *Naturwissenschaften* 63, 341 (1976)
15. Wenzel, M., *Strahlentherapie* 154, 506-507 (1978)
16. Emrich, D.A., von zur Mühlen, Wilgeroth, F., Lammich, A., *Acta radid. Ther. Phys. Biol.* 11, 566-575 (1972)
17. Simon, H. (Hrsg.), *Messung von radioaktiven und stabilen Isotopen* (1974) Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York
18. Couch, M.W., Williams, C.M., *J. Nucl. Med.* 18, 724-727 (1977)
19. DeNardo, G.L., Krohn, K.A., DeNardo, S.J., *Cancer* 40, 2923-2929 (1977)
20. Schlögl, K., Mohar, A., Peterlik, M., *Monatsh. Chem.* 92, 921-926 (1961).
21. Schlögl, K., *Monatsh. Chem.* 88, 601-621 (1957).