

Markierung von Acetyl-Ruthenocen mit ^{97}Ru , ^2H oder ^3H

Michael Schneider und Martin Wenzel

Isotopen-Abt. Pharmazeut. Institut

Freie Universität Berlin

Summary

Acetyl-Ruthenocene was labelled by heating Acetyl-Ferrocene with $^{97}\text{RuCl}_3$. The tritium labelled compound was gained by exchange in tritium-water at the acetyl side chain of acetyl-ruthenocene. In a similar way acetyl-ferrocene was labelled with deuterium.

Key words: Metallocene, Acetyl-Ruthenocene, ^{97}Ru , ^3H , D.

Einleitung

Acetyl- ^{103}Ru -Ruthenocen zeigt bei weiblichen Mäusen eine ausgeprägte Affinität zur Nebenniere (1,2,3). Um Acetyl-Ruthenocen mit dem für die nuklearmedizinische Diagnostik optimalen γ -Strahler ^{97}Ru (HWZ 2,9 Tage; 215 keV) zu markieren, wurde das - mehrfach mit ^{103}Ru erprobte - Verfahren des Zentralatom-Austauschs mit Acetyl-Ferrocen herangezogen.

Acetyl- ^{97}Ru -Ruthenocen wurde anschließend für die Szintigraphie bei Ratten eingesetzt. Erstaunlicherweise war bei weiblichen Ratten - im Gegensatz zu Mäusen - keine selektive Anreicherung der Radioaktivität in der Nebenniere nachweisbar. Sowohl ein Profil-Scan als auch die Organ-Verteilung zeigte bei den Weibchen die größte ^{97}Ru -Konzentration über Lunge und Leber. Über diese biochemischen Aspekte wird gesondert berichtet (4).

Ferner wurde Acetyl-Ruthenocen in der Methylgruppe der Seitenkette mit Tritium markiert, um durch Doppelmarkierung (^3H bzw. ^{103}Ru) eine Aussage über die Stabilität dieser Verbindung im Organismus machen zu können.

Synthese von Acetyl-[⁹⁷Ru]-Ruthenocen

Die Synthese von ⁹⁷Ru gemäß der Reaktion $\text{nat}_{\text{Mo}} (^3\text{He}, \text{xn}) ^{97}\text{Ru}$ erfolgte in der Kernforschungsanlage Jülich (5). Die Lösung von trägerfreiem ⁹⁷RuCl₃^{*}, 586 μCi in 1 ml 6n HCl, wurde in Exsikkator über KOH getrocknet und dann in 0,25 ml Aceton aufgenommen. Diese Lösung wurde in eine Ampulle pipettiert, mit 10 mg Acetyl-Ferrocen versetzt, Aceton abgezogen und die Ampulle im Vakuum abgeschmolzen. Nach 45 min. Erhitzen auf 180°C wurde die Ampulle geöffnet und mit ca. 3 ml Chloroform ausgespült. An einer Al₂O₃-Säule (1 cm Ø, 5 cm lang) wurde nicht umgesetztes ⁹⁷RuCl₃ abgetrennt. Es konnten 186 μCi mit Chloroform eluiert werden (= 31,8 % Einbau in die Metallocen-Struktur). Nach dem Einengen des Eluats wurde auf einer DC-Platte (Kieselgel, Merck) in CHCl₃/Aceton 9:1 getrennt. Neben Acetyl-[⁹⁷Ru]-Ruthenocen entstanden - wie bei Umsetzungen mit ¹⁰³RuCl₃ (6,7) - folgende radioaktive Produkte (siehe Abb. 1):

Aldo-Kondensationsprodukt von zwei Molekülen Acetyl-Ruthenocen,
1,1'-Diacetyl-Ruthenocen und
Ruthenocen.

Die Zone mit Acetyl-Ruthenocen wurde abgeschabt und rechromatographiert.
Vergl. Abb.

Ausbeute: 71 μCi an Acetyl-[⁹⁷Ru]-Ruthenocen

12,2 % der eingesetzten Radioaktivität von ⁹⁷RuCl₃.

Da bei der chromatographischen Reinigung das im Ansatz noch vorhandene Acetyl-Ferrocen (ca. 50 %) nicht abgetrennt wird, errechnet sich eine spezifische Radioaktivität von ca. 4 $\mu\text{Ci}/\mu\text{Mol}$ Acetyl-Metallocen.

Wasserstoff-Austausch in der Seitengruppe von Acetyl-Metallocenen

Wegen der leicht aciden Eigenschaften der Methyl-Wasserstoffatome der Acetyl-Gruppe des Acetyl-Metallocens ist in alkalischem Milieu ein Austausch von Wasserstoff gegen Deuterium bzw. Tritium zu erreichen.

^{*}Wir danken Dr. Gaim und Prof. Stöcklin, Kernforschungsanlage Jülich, für die Überlassung von ⁹⁷RuCl₃.

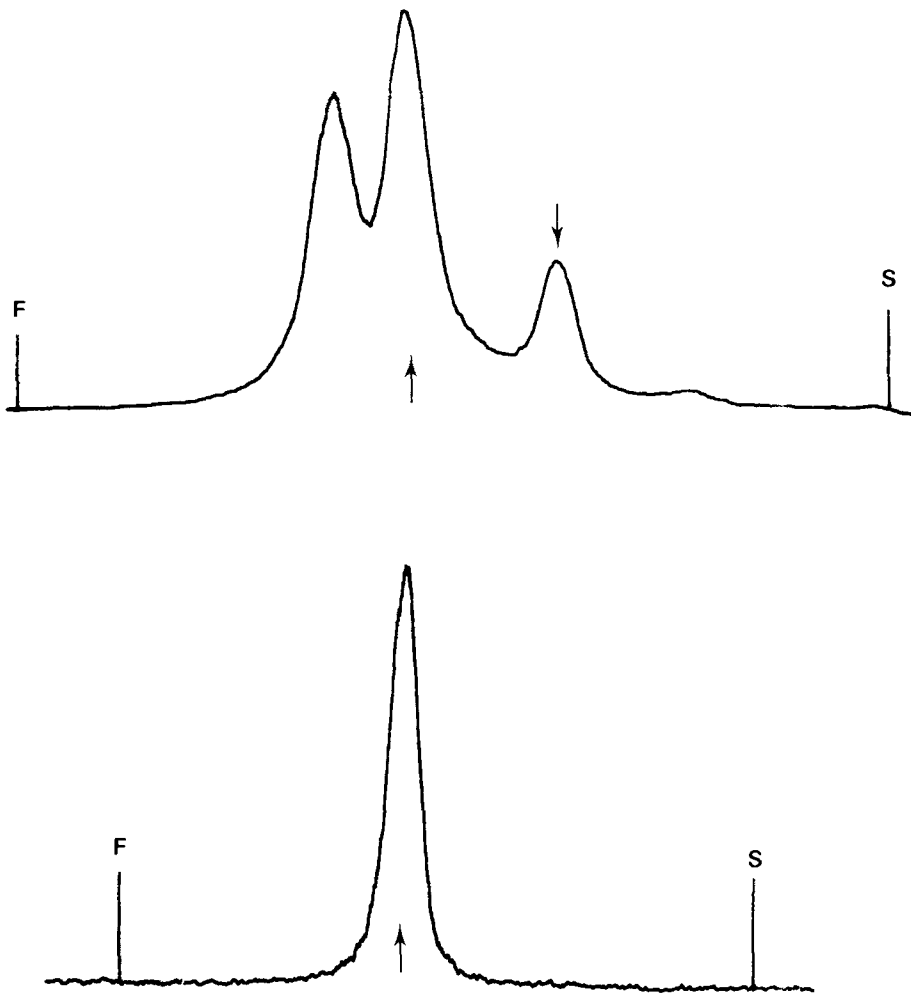


Abb. 1 Radiochromatogramm von Acetyl- ^{97}Ru -Ruthenocen

Oben: Ungereinigtes Synthese-Produkt

Unten : Nach Reinigung

DC auf Kieselgel-Fertigplatten (E.Merck, Darmstadt): Chloroform/Aceton (9:1).

Messung mit "Dünnschicht-Scanner" (Berthold, Wildbad)

↑ Acetyl-Ruthenocen (R_F 0,44)

↓ Diacetyl-Ruthenocen

Deuterierung von Acetyl-Ferrocen

Vor einer Tritium-Markierung des Acetyl-Ruthenocens wurde zunächst geprüft, ob ein selektiver Austausch der Wasserstoff-Atome der Seitenkette durchzuführen ist, oder ob zusätzlich Ring-Protonen ausgetauscht werden.

Dazu wurden 5 mg Acetyl-Ferrocen (Acetyl-Fc) in 250 μ l Äthanol gelöst, mit 250 μ l einer 10 % Lösung von KOH in D₂O versetzt und 24 h bei Raumtemperatur unter Lichtausschluß stehengelassen. Anschließend wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet und eingedampft. Nach dünnschichtchromatographischer Reinigung (Chloroform/Aceton 9 : 1) wurde das Reaktionsprodukt im Massenspektrometer untersucht.

Da der Molpeak von $m/e = 228$ (Acetyl-Fc) um 3 Einheiten auf $m/e = 231$ (Acetyl-Fc-(D₃)₁) (=Mol-Peak) verschoben ist, muß eine Deuterierung erfolgt sein. Der Peak für das Fragment-Ion Fc-C=O⁽⁺⁾ ($m/e=213$) zeigt dagegen keine Verschiebung, womit eine Deuterierung des aromatischen Systems auszuschließen ist.

Synthese von Acetyl-[³H]-Acetyl-Ruthenocen

2 mg Acetyl-Ruthenocen (7,3 μ Mol) wurden in 250 μ l Äthanol gelöst und mit 250 μ l einer 10 % KOH-Lösung in Tritium-Wasser (spez. Akt. = 100 mCi/ml) versetzt. Nach 24-stündigem Stehen unter Lichtausschuß wurde wie bei der Deuterierung von Acetyl-Fc aufgearbeitet.

Ausbeute: 11,2 μ Ci [³H]-Acetyl-Ruthenocen

mit einer spez. Radioaktivität von 3,3 μ Ci/ μ Mol

Wir danken der DFG für Unterstützung der Arbeiten.

Literatur

1. M. Wenzel, N. Subramanian und E. Nipper
Naturwissenschaften 63, 341 (1976)

2. A. Taylor, J. Macha und M. Wenzel,
J. Nucl. Med. 21, 63-66 (1980)
3. A. Taylor und M. Wenzel,
Biochem. J. 172, 77-82 (1978)
4. M. Wenzel, G. Schachschneider und M. Schneider,
im Druck
5. G. Comparetto und S.M. Qaim,
Radiochimica Acta 27, 177-180 (1980)
6. E. Stadlbauer, E. Nipper und M. Wenzel,
J. labelled Comp. 13, 491-508 (1977)
7. D. Langheim, M. Wenzel und E. Nipper,
Chem. Ber. 108, 146-154 (1975)