

TROPANOL-METALLOECN-CARBONSAURE-ESTER - SYNTHESFN,  
=====

MARKIERUNG MIT  $^{103}\text{Ru}$  UND  $^{103\text{m}}\text{Rh}$  UND ORGANVERTEILUNG  
=====

M. Wenzel und Y. Wu\*

Pharmazeutisches Institut, Freie Universität Berlin

D-1000 Berlin-Dahlem (Germany)

Summary:

The tropanol esters of the carboxylic acids of ferrocene,  $^{103}\text{Ru}$ -ruthenocene and  $^{103\text{m}}\text{Rh}$ -rhodocinium were synthesized. The organ distribution of the  $^{103}\text{Ru}$  or  $^{103\text{m}}\text{Rh}$  labelled tropanol-esters were investigated. Only the  $^{103}\text{Ru}$  labelled ester showed a high heart/blood ratio.

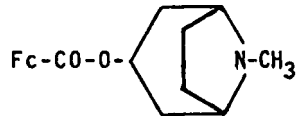
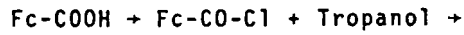
Im Rahmen unserer Untersuchungen über markierte Ruthenocen-Derivate als Radiopharmaka (1 - 3) haben wir den Ester aus Tropanol und Ferrocen-, bzw. Ruthenocencarbonsäure hergestellt und die Ruthenocen-Verbindung mit  $^{103}\text{Ru}$  markiert. Angesichts der pharmakologischen Wirkungen verschiedener Tropanolester (4) haben wir die Organ-Verteilung der markierten Tropanolester bei Ratten und Mäusen untersucht.

---

\*) Heimatadresse: Shanghai Nuclear Institute, Academia Sinica

## Ergebnisse und Diskussion

Zunächst wurde der Tropanolester aus Ferrocencarbonsäure und Tropanol über das Säurechlorid gemäß folgendem Schema hergestellt (Fc = Ferrocenyl-):



Diese Ferrocenverbindung läßt sich nach bewährtem Verfahren (1 - 3, 5) auf einfache Weise unter Bildung der analogen Ruthenocen-Verbindung mit  $^{103}\text{Ru}$  markieren.

Durch den Zerfall des Zentralatoms in der Metallocen-Verbindung  $^{103}\text{Ru}$  zu  $^{103\text{m}}\text{Rh}$  ergibt sich ein weiterer Tropanolester. Da bei dem Zerfall das Zentralatom nicht das Metallocen-Ringsystem verläßt (6), erhält man primär den Tropanolester der Rhodocencarbonsäure.

Jedoch wird das Zentralatom Rh (2-wertig) leicht zum 3-wertigen Ion oxidiert. Daher entsteht in einer lipophilen Lösung des Tropanolesters der  $[\text{}^{103}\text{Ru}]$ -uthenocencarbonsäure bei Luftzutritt der analoge Ester der Rhodociniumcarbonsäure ( $\text{Rhc}^+-\text{COOH}$ ). Dieser Ester (Zentralatom  $^{103\text{m}}\text{Rh}^{3+}$ ) ist durch seine Ladung polar und läßt sich mit Wasser von der lipophilen Mutter-Substanz abtrennen (vgl. 6). Wie Tab. 1 zeigt, erreicht man im Wasser-Extrakt eine Anreicherung der  $^{103\text{m}}\text{Rh}$ -Verbindung im Vergleich zum  $^{103}\text{Ru}$  im Verhältnis 38 : 1.

Tab. 2 vergleicht die Organverteilung der  $^{103}\text{Ru}$  bzw.  $^{103\text{m}}\text{Rh}$ -markierten Verbindungen bei Mäusen und gibt außerdem die Verteilung des  $^{103}\text{Ru}$ -markierten Tropanolesters bei Ratten wieder.

Tab. 1: Bevorzugte Abtrennung von  $^{103m}\text{Rh}$  beim Extrahieren einer Chloroform-Lösung des Tropanolesters der  $^{103}\text{Ru}$ -Ruthenocencarbonsäure.

2 ml einer Chloroform-Lösung wurden mit 0.2 ml Wasser ausgeschüttelt und im Wasser die  $^{103m}\text{Rh}$ - und  $^{103}\text{Ru}$ -Aktivität gemessen.

100 %-Werte: In der Chloroform-Lösung vorhandene Radioaktivität an  $^{103m}\text{Rh}$  und  $^{103}\text{Ru}$ .

Extraktionszeit	Im Wasser-Extrakt [%]		$\frac{^{103m}\text{Rh}}{^{103}\text{Ru}}$
	$^{103m}\text{Rh}$	$^{103}\text{Ru}$	
1. Tag	2.1	0.098	21.4
2. Tag	2.0	0.077	26.0
3. Tag	2.6	0.069	37.7

Tab. 2: Organ-Verteilung der  $^{103}\text{Ru}$ - bzw.  $^{103\text{m}}\text{Rh}$ -markierten Tropanol-metalloccen-carbonsäureester bei Ratten und Mäusen

Versuchstiere	Radioaktive Konzentration im Organ [% Dosis/% Körpergewicht] x 100						Quotient Herz/Blut
	Blut	Muskel	Lunge	Leber	Niere	Herz	
	<u><math>^{103}\text{Ru}</math>-Tropanolester</u>						
Ratten 3' (n = 3)	23 + 4	78 + 11	1863 + 122	172 + 9	849 + 43	425 + 20	18.9
Mäuse 3' (n = 4)	29 + 4	92 + 9	1026 + 76	190 + 20	491 + 44	175 + 16	6.1
	<u><math>^{103\text{m}}\text{Rh}</math>-Tropanolester</u>						
Mäuse 5' (n = 3)	77 + 17	19 + 8	381 + 84	711 + 97	1107 + 22	76 + 19	1.0

Abb. 1 zeigt den zeitlichen Verlauf der  $^{103}\text{Ru}$ -Konzentration in verschiedenen Organen.

In allen Fällen ist das Organ mit der höchsten Anreicherung die Lunge, während die Konzentration in der Leber auffällig gering ist. Der Ruthenocencarbonsäure-tropanolester durchdringt auch die Blut-Hirnschranke, denn man findet im Gehirn eine deutlich höhere  $^{103}\text{Ru}$ -Konzentration (ca. 1%/Körpergewicht) als im Blut, siehe Abb. 1. Jedoch erreicht man damit nicht die Werte von Ruthenocen-Amphetamin-Derivaten (7).

Besonders bemerkenswert ist die Anreicherung im Herz sowohl bei Mäusen als auch bei Ratten. Das Konzentrationsverhältnis Herz/Blut erreicht Werte von 18 : 1. Damit erreicht dieser Quotient den Quotient von Chinnuclidinyl-4-Jod-benzylat (8).

#### Material und Methoden

Die Methoden zur Messung der Organverteilung sind ausführlich in (3) beschrieben worden.

#### Tropanolester der Ferrocen-carbonsäure

Zu 2 g getrockneter Ferrocen-carbonsäure (8,26 mmol) gibt man 29 ml wasserfreies Toluol, 1,66 ml Thionylchlorid (22,3 mmol) und 3 Tropfen Dimethylformamid. Man rührt 1,5 Std. bei Raumtemperatur. In der zunächst braunen Lösung scheiden sich zunehmend einige feine Kristalle und Teer ab. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abgezogen, man entfernt den Überschuß an Thionylchlorid durch mehrfaches Waschen mit Toluol und Abziehen des Lösungsmittels. Der teerhaltige Rückstand wird mit Methylenchlorid extrahiert. Zu 10 ml dieses Extraktes gibt man unter Rühren portionsweise 1,48 g (10,3 mmol) Tropanol (25 % Überschuß).

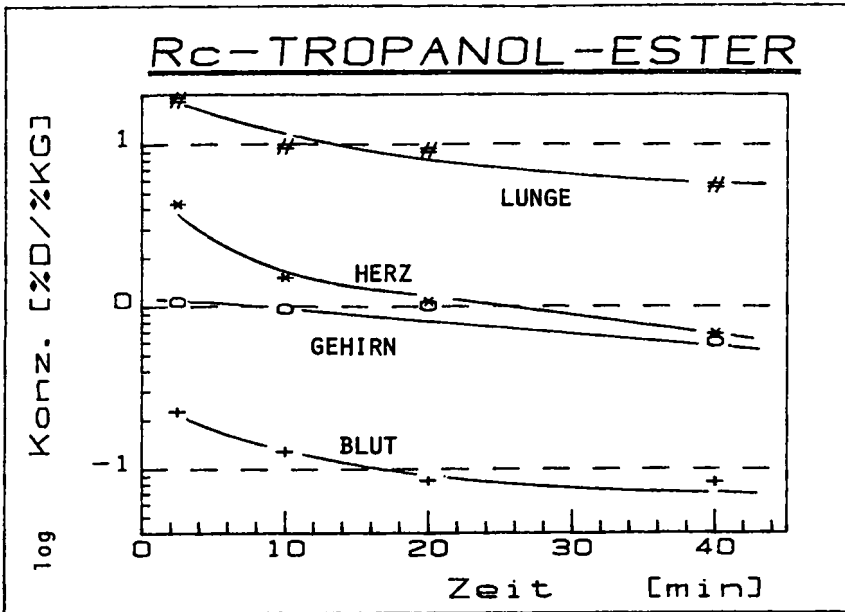


Abb. 1:  $^{103}\text{Ru}$ -Konz. in Organen von Ratten nach i.v. Injektion von  $^{103}\text{Ru}$ -Tropanol-Ester.

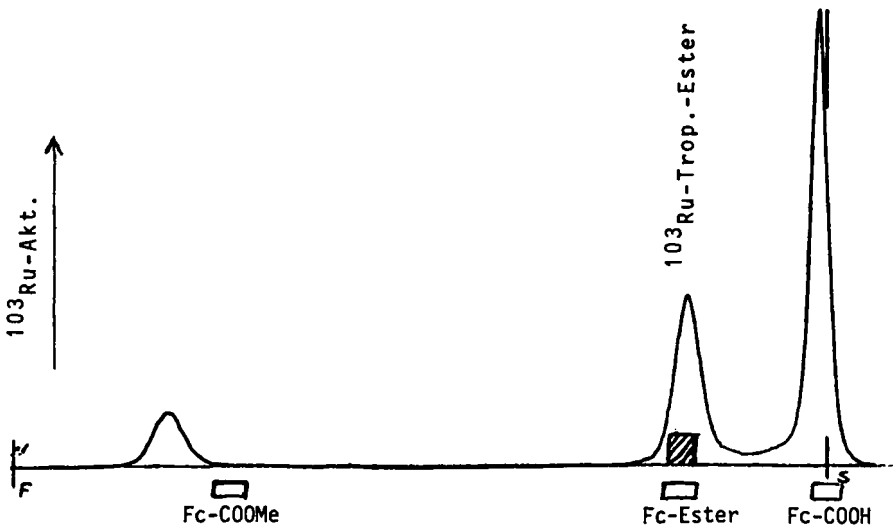


Abb. 2: Radiochromatogramm des ungereinigten Ansatzes zur Synthese des  $^{103}\text{Ru}$ -Tropanolesters  
 Laufmittel: Ether/Diethylamin (95 : 5).

Nach 1 Tag bei Raumtemperatur wird der gesamte Ansatz zur Vorreinigung auf eine Aluminiumoxid-Säule (25 x 140 mm) gegeben. Mit einer Mischung von Methylenchlorid/Aceton (90 : 10) wird ein orangefarbenes Produkt eluiert, das nach dem Verdampfen des Lösungsmittels zunächst ölig, dann kristallin anfällt. Dieses Produkt wird in Methanol gelöst, auf 6 PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254S</sub> (mit Konzentrationszone, Dicke 1 mm) aufgetragen und im Laufmittel Ether/Diethylamin (95 : 5) getrennt. Die kräftig gelb gefärbten Banden beim R<sub>F</sub>-Wert 0,18 - 0,20 werden abgeschabt, mit Methanol vom Kieselgel eluiert, das Eluat eingengt, Rohausbeute des Esters: 250 mg (8,6 % der Theorie). Aus Methanol-Petrolether, orange-braune Nadeln, Fp. 142° C. - MS (m/e): 358 (Molpeak C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NOFe<sup>⊕</sup>) 68%, 230 (Fc-COO<sup>⊕</sup>) 66 %, 124 (C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sup>⊕</sup>) 100 %.

#### Markierung mit <sup>103</sup>Ru

Die allgemeine Methodik ist beschrieben (1 - 3, 5). Zu 5 mg Ferrocencarbonsäure-Tropanolester wurden in einer Ampulle 0,15 ml Methanol (3 % an HCl) und 30 µCi <sup>103</sup>RuCl<sub>3</sub> gegeben. Die Ampulle wurde zugeschmolzen und 2 h auf 130° C. im Trockenschrank erwärmt. Danach wurde der Ampullen-Inhalt auf zwei Kieselgelplatten und im System Ether/Diethylamin (15 : 5) chromatographiert. Anschließend wurde die Radioaktivität direkt auf der DC-Platte mit dem Berthold "Dünnschicht-Scanner" gemessen, vgl. Abb. 2.

Das radioaktive Maximum bei R<sub>F</sub> 0,18 wurde abgeschabt und mit Methanol von Kieselgel eluiert.

Radiochem. Ausbeute: 30 %, Spez. Aktivität: 2 µCi/µMol (Metallocen-ester).

Abtrennung des Tropanolesters der  $^{103m}\text{Rh}$ -Rhodocinium-carbonsäure

Das allgemeine Verfahren ist in (6) beschrieben. 2 ml einer Chloroformlösung mit 1  $\mu\text{Ci}$  an  $^{103}\text{Ru}$ -Tropanolester schüttelt man in 0,2 ml Wasser oder physiologischer NaCl-Lösung aus und mißt im Wasserextrakt die  $^{103m}\text{Rh}$ -Aktivität, wie in (6) angegeben. Der mit physiologischer NaCl-Lösung erhaltene Extrakt kann unmittelbar für die i.v.-Injektion verwendet werden.

Danksagung

Für präparative Arbeiten danken wir Frau Günther, für die Tierversuche Frau Scholl und Herrn Kaman. Die Arbeiten wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert.

Literatur

- 1) Langheim, D., Wenzel, M. und Nipper, E.,  
Chem. Ber. 108, 146 - 154 (1975).
- 2) Wenzel, M. und Schachschneider, G.,  
Z. Naturforsch. 38c, 806 - 811 (1983).
- 3) Shani, J., Livshitz, T. und Wenzel, M.,  
Int. J. Nucl. Med. Biol. 12, 13 - 19 (1985).
- 4) The Pharmacological Basis of Therapeutics,  
Editors: Goodman Gilman, A., Goodman, L. and Gilman, A.,  
MacMillan Publ. Co. New-York (1980).
- 5) Schneider, M. und Wenzel, M.,  
J. Labelled Comp. Radiopharmaceuticals 19, 625 - 629 (1981).



- 6) Wenzel, M. und Wu, Y.,  
Int. J. Appl. Radiat. Isotopes, 38, 67 - 69 (1987).
  
- 7) Wenzel, M. und Preiss, D.,  
Naturwissenschaften 73, 509 - 510 (1986).
  
- 8) Gibson, R., Weckstein, D., Jagoda, E., Rzeszotarski, W.,  
Reba, R. und Eckelman, W.,  
J. Nucl. Med. 25, 214 - 222 (1984).