

Synthese von Ferrocen- bzw. Ruthenocen-Amphetamin-Analoga und ihre Markierung mit ^2H bzw. ^{103}Ru

Martin Wenzel, Detlef Preiss und Gisela Gunther
Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin,
Berlin-Dahlem (Deutschland), Königin-Luise-Str. 2+4

Synthesis of Ferrocene- resp. Ruthenocene Amphetamines and their Labelling with ^2H and ^{103}Ru

Summary

1-Ferrocenyl-2-amino-alkyls were synthesized and labelled with deuterium in the side chain. An additional labelling with deuterium was possible in the alkyl group of the N-alkyl-derivatives. By reaction of $^{103}\text{RuCl}_3$ with the ferrocene compounds the ruthenocene analogues were labelled with ^{103}Ru .

Key words: amphetamines, metallocenes, ruthenocene, ^2H , ^{103}Ru .

Einleitung

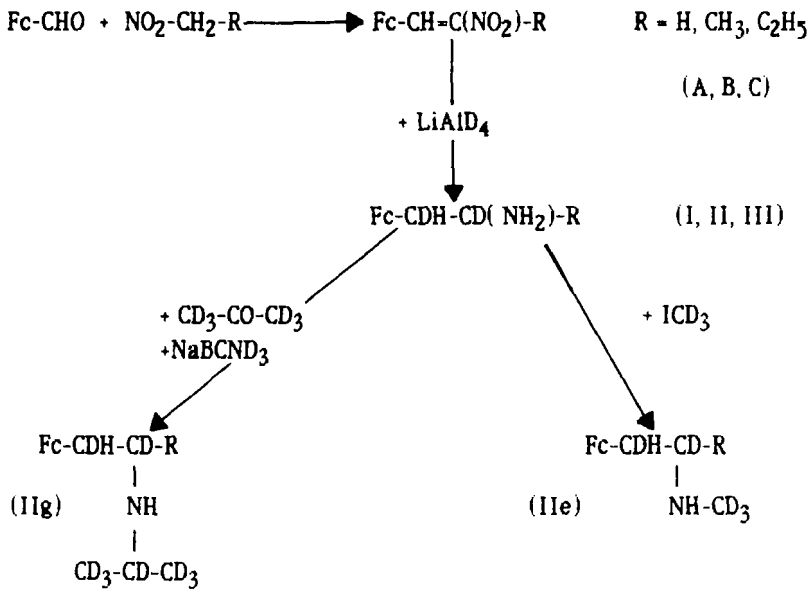
Radioaktiv markierte Ruthenocen-Derivate sind als Radiopharmaka geeignet (1-3). Für die Gehirn-Darstellung sind speziell Amphetamin-Analoga des Ruthenocens besonders interessante Verbindungen (4, 5).

Um den Metabolismus dieser Derivate aufzuklären, sollten die entsprechenden Ferrocen- bzw. Ruthenocen-Amphetamine mit Deuterium markiert werden.

Im folgenden beschreiben wir Synthesewege zur Herstellung der entsprechenden Produkte, sowie ihre Markierung mit Deuterium und/oder mit ^{103}Ru .

Ergebnisse und Diskussion

Der Syntheseweg für die deuterierten und die nicht-deuterierten Metallocene war fast immer identisch. Jedoch wurden zur Herstellung deuterierter Ferrocen- bzw. Ruthenocen-Derivate für Reduktionen jeweils deuterierte Reduktionsmittel eingesetzt. In allen Fällen diente als Ausgangsprodukt Ferrocen- bzw. Ruthenocenaldehyd. Nachstehendes Schema zeigt den allgemeinen Syntheseweg für die Herstellung der deuterierten Ferrocenyl-Amphetamin-Analoga:



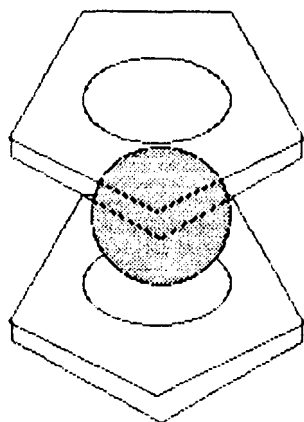
Folgende Produkte wurden hergestellt (Fc = Ferrocenyl):

Fc-CH₂-CH₂-NH₂ (I) und seine N-Methyl- und N-isopropyl-Derivate,

Fc-CH₂-CH(NH₂)-CH₃ (II) und seine N-Methyl- und N-isopropyl-Derivate,

Fc-CH₂-CH(NH₂)-CH₂-CH₃ (III) und sein N-isopropyl-Derivat.

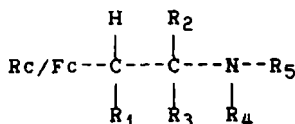
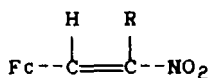
Eine Zusammenstellung gibt nachstehende Tabelle.



Metallocen-Derivate

mit Zentralatom.

Fe = Ferrocen (Fc)
Ru = Ruthenocen (Rc)



Substanz	R	Substanz	R1	R2	R3	R4	R5
A	H	I	H	H	H	H	H
B	CH ₃	Ia	H	H	H	H	CH(CH ₃) ₂
C	C ₂ H ₅	Ib	D	D	H	H	H
		Ic	D	D	D	H	H
		II	H	H	CH ₃	H	H
		IIa	H	H	CH ₃	CH ₃	H
		IIb	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃
		IIc	H	H	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂
		IId	D	D	CH ₃	H	H
		IIe	D	D	CH ₃	CD ₃	CD ₃
		IIf	D	D	CH ₃	H	CD(CH ₃) ₂
		IIg	D	D	CH ₃	H	CD(CD ₃) ₂
		III	H	H	C ₂ H ₅	H	H
		IIIa	H	H	C ₂ H ₅	H	CH(CH ₃) ₂

Metall = Fe oder ¹⁰³Ru

Um in der N-Alkylgruppe deuterierte N-Isopropyl-Verbindungen zu erhalten, wurden die freien Amine I - III mit Aceton und Na[BCND₃] umgesetzt.

Sowohl die deuterierten freien Amine als auch die N-isopropyl-Derivate ließen sich durch Erhitzen mit ¹⁰³RuCl₃ in die analogen ¹⁰³Ru-markierten Ruthenocen-Verbindungen umsetzen.

Prinzipiell kann bei Metallocenen der Zentralatom-Austausch Fe gegen ^{103}Ru vor oder nach der N-Alkylierung erfolgen. Wegen der Probleme bei der Synthese größerer Mengen N-Methyl-Derivaten der Ferrocenyl-alkylamine wurden die freien Amine zuerst in ^{103}Ru markiertes Ruthenocenyl-alkylamin umgewandelt (siehe weiter unten). Das N-Methyl- und das N,N-Dimethyl-Derivat der Ruthenocen-Verbindungen erhielt man anschließend durch Reaktion der ^{103}Ru -markierten Derivate mit deuteriertem Methyljodid.

Bei dieser Methylierung der Aminogruppe erhält man kein einheitliches Methylierungs-Produkt, außerdem ist die Ausbeute schlecht. Dennoch gelingt es, das N-monomethyl- und das N,N-dimethyl-Derivat der ^{103}Ru -markierten Verbindung zu erhalten und durch Dunnschicht-Chromatographie vom radioaktiven freien Amin abzutrennen.

Da für die biochemischen Untersuchungen mit den radioaktiven Verbindungen nur geringe Substanzmengen benötigt wurden, war eine chromatographische Trennung der verschiedenen N-Methyl-Derivate im μmol -Bereich ausreichend.

Über die biologischen Experimente mit den ^{103}Ru -markierten Ruthenocen-Amphetamin-Analoga wird an anderer Stelle berichtet (4, 5).

Material und Methoden

Alle verwendeten Chemikalien waren handelsübliche Präparate. Ferrocenaldehyd, LiAlD_4 und NaBCND_3 wurden von der Firma Janssen Chimica (Nettetal) bezogen. Die Dunnschicht-Chromatographie wurde auf Kieselgel-Platten mit Fluoreszenz-Indikator (Fa. Merck, Darmstadt) ausgeführt. Die Radioaktivität der ^{103}Ru -markierten Produkte wurde direkt auf den DC-Platten mit dem "Dunnschicht-Scanner" LB 2722 (Fa. Berthold, Wildbad) gemessen.

Präparative Vorschriften

Herstellung und Deuterierung von Ferrocenyl-ethylamin (I)

Die Herstellung erfolgte analog den Angaben in (6) und (7). Ferrocencarboxaldehyd (16.6 g; 0.1 mol) und Nitromethan (6.1 g; 0.1 mol) werden mit 3 g Ammoniumacetat in

40 ml Eisessig 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wird diese Lösung in 400 ml kalte NaNO_2 -Lösung gegossen, um restlichen Aldehyd zum FcCH_2OH zu reduzieren. Nach mehrfachem Ausschütteln mit Diethylether wird die Etherphase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Durch Umkristallisation in Methanol erhält man die reine Nitroverbindung Fc-CH-CH-NO_2 (1), Fp. 129°C , Ausb. 95 % - $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Fe}$ (257), Ber. C 56.03 H 4.28 N 5.45 Gef. C 56.15 H 4.36 N 5.34. - MS: m/e = 257, 213, 211, 200, 133, 121, 57. - $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz) in CDCl_3 : δ (ppm) = 8 (-Fc-CH-), 4,6 (2x t, Fc-Ring 1), 4,2 (s, Fc-Ring 2), 2,27 (-CH- NO_2).

Die Nitroverbindung wird in 200 ml Ether aufgenommen und mit Lithium-aluminiumhydrid reduziert. Nach 24 h wird das überschüssige LiAlH_4 mit wasserhaltigem Ethanol inaktiviert, der Niederschlag abgesaugt und mit trockenem Ether gespült. Das im Etherextrakt befindliche Amin wurde nach Abziehen des Ethers als Öl gewonnen. Kristallisation mit Bernsteinsäure aus Toluol/Ethanol als Succinat Fp. 131°C , Ausbeute 65 %, bezogen auf Ferrocenlaldehyd. - HCl Salz aus Ether; Fp. 233°C . DC in Diethylether/Diethylamin/Methanol (95 : 5 : 5). - R_f = 0,23. Freie Base $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NFe}$ (229) Ber. C 62.88 H 6.55 N 6.11 Gef. C 62.72 H 6.43 N 6.07. - MS: m/e = 229, 212, 199, 162, 135, 121, 44.

Deuterierung 1-Ferrocenyl-2-amino-ethan-1,2- d_2 (Ib)

Durch Reduktion von 1-Ferrocenyl-2-nitro-ethen mit LiAlD_4 erhält man die deuterierte Verbindung Fc-CHD-CHD-NH_2 . Ausbeute bezogen auf den Aldehyd 40%. - $^1\text{H-NMR}$ 250 MHz: δ (ppm) = 4.09 (Fc-), 1,56 (- NH_2 -), 2.48 (Fc-CHD-), 2.82 (-CHD-). - DC: Ether/Diethylamin (95/5) R_f 0.16.

Wird die Nitroverbindung (2 mMol) vor der Reduktion in alkalischem Milieu mit D_2O (1.5 ml D_2O und 10 ml Ether) 30' gerührt, so kann man noch ein weiteres Wasserstoffatom gegen Deuterium austauschen (Ic).

Herstellung und Deuterierung von 1-Ferrocenyl-2-amino-propan (II)

In Analogie zu (7 und 8) reagierten 2.14 g (10 mMol) Ferrocencarboxaldehyd mit 2.25 g Nitroethan, 1.4 g Ammonacetat und 10 ml Eisessig 24 h bei Raumtemp. im Dunkeln.

Danach wird für 2 h auf 100°C erwärmt. Anschließend wird mit 100 ml Eiswasser verdünnt und das entstandene Ferrocenyl-nitropropen mit Ether extrahiert. Zum Abtrennen von Verunreinigungen wird der Etherextrakt mit Na₂S₂O₄-haltigem Wasser, Ammoniak-haltigem Wasser und schließlich mit Wasser bis pH 7 gewaschen. Trocknung über MgSO₄. Nach Abziehen des Ethers erhält man violette Nadeln. Nach Umkristallisieren aus Methanol Fp. 48°C, Ausbeute: 80%, R_f = 0.86 auf Kieselgelplatten in Diethylamin/Ether (5 : 95).

Zur Reduktion von Ferrocenyl-nitropropen wird der wasserfreien, etherischen Lösung unter Kühlung die 6-fache molare Menge an LiAlH₄ hinzugeben. Es wird dann 1 h am Kochen gehalten. Anschließend wird der LiAlH₄ Überschub durch tropfenweise Wasserzugabe beseitigt. Nach Filtrieren wird die Etherlösung über MgSO₄ getrocknet und zu braunlichem, öligen 1-Ferrocenyl-2-amino-propan (= **Fipa**) eingeeengt. Zur Reinigung löst man das Amin in Ethanol und versetzt mit einer aquimolaren Menge an Bernsteinsäure in Ethanol. Man erhält das Amin als Succinat in kleinen braunen Plattchen.

Fp. 169°C (Ausb.: 70%) - freies Amin C₁₃H₁₇NFe (243). - MS: m/e = 244, 201, 134, 121, 45. - DC auf Kieselgel-Platten: R_f = 0.22 in Ether/Diethylamin (95 : 5); R_f = 0.55 in Ethanol/Ammoniak/Aceton (5 : 95 : 2.5).

Deuteriertes Fipa (IIId)

Das an C₁ und C₂ deuterierte Ferrocen-Amphetamin (siehe Formel im vorderen Text) erhält man nach obiger Vorschrift, falls LiAlH₄ durch LiAlD₄ ersetzt wird. Schmelzpunkt des Succinats 164°C, Ausb. 30 %. - Freies Amin: C₁₃H₁₅D₂NFe (245). - Massenspektrum und NMR-Spektrum beweisen folgende Deuterierung: Fc-CHD-CD(NH₂)-CH₃. - MS: m/e = 245, 202, 165, 134, 121, 100, 85, 83, 74, 57, 56, 46. - ¹H-NMR 250 MHz in CDCl₃: δ (ppm) = 4.11 (Fc), 2,28 und 2,44 (AA', 2 x s, je 0,5 H, Fc-CHD-), 1.03 (s, -CH₃).

Herstellung von 1-Ferrocenyl-2-amino-butan (III)

Zunächst wird die Nitroalken-Verbindung aus Ferroceninaldehyd und Nitropropan analog

zur Synthese 1-Ferrocenyl-2-amino-propan hergestellt (7-9). Ausb.: 60%. Ohne weitere Isolierung wurde das Nitroalken, wie oben beschrieben, mit LiAlH_4 zum Amin reduziert und als Succinat aus Ethanol kristallisiert. - Fp. 136°C . - Ausb.: 40% bezogen auf Ferrocenalddehyd. Succinat: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NFe} \cdot \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$ (375) Ber. C 57.6 H 6.71 N 3.73 Gef. C 57.5 H 6.73 N 3.61. - $^1\text{H-NMR}$ 250 MHz (CDCl_3): δ (ppm) = 4,12 (s, 5H, Fc-Ring 1), 4,07 (q, 4H, Fc-Ring 2), 2,26 (AA, q, 1H, Fc- CH_A -), 2,54 (q, 1H, Fc- CH_B -), 2,6 (br, 2H, - NH_2), 1,42 (1H, =CH-); 1,26 (2H, - CH_2 -), 0,92 (t, 3H, - CH_3 , $J = 7,4$ Hz.). - MG: 257; MS: m/e: 257, 240, 215, 200, 190, 149, 134, 121, 100, 74, 58, 56. - DC: Aceton/Ethanol/Ammoniak (95 : 5 : 2.5). - $R_f = 0,40$.

N-Isopropyl-Derivate

Das freie Ferrocenyl-alkylamin (9,0 mmol) wird mit 12 mmol Aceton und 2g Magnesiumsulfat in 20 ml wasserfreiem Methanol mit 9 mmol HCl (als 36 %ige HCl) und 6 mmol Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach 72 Stunden Rühren bei Raumtemp. wird der pH der Lösung mit konz. HCl auf pH 2 eingestellt und das Lösungsmittel am Vak. abgezogen. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mehrfach mit Ether ausgeschüttelt. Nach Alkalisieren wird das freie Amin mit Ether ausgeschüttelt. Der Ether wird nach Trocknung am Vak. abgezogen. Der Einsatz von NaBH_4 ist auch möglich, wobei nicht im sauren Medium gearbeitet werden muß.

N-Isopropyl-2-ferrocenyl-ethylamin (Ia)

Fp. HCl-Salz: 136°C (Propanol/Ether), Ausb. 77%. - Freie Base: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NFe}$ (271) Ber. C 66.42 H 7.75 N 5.17 Gef. C 66.67 H 7.69 N 5.09. - DC: Aceton/Ethanol/Ammoniak (95 : 5 : 2.5). - $R_f = 0,58$. - $^1\text{H-NMR}$ 250 MHz in CDCl_3 : δ (ppm) = 3,07 (m, Fc- C_2H_4 -), 1,6 (-NH-), 1,59 (- $\text{CR}(\text{CH}_3)_2$), 3,38 (m, 1H, -CH- R_2). - MG: 271. - MS: m/e = 271, 256, 199, 147, 134, 121, 106, 72, 56.

N-Isopropyl-1-ferrocenyl-2-amino-propan (Nip-Fipa, IIc) (10,11)

Fp. (Succinat): 148°C (Ethanol/Ether) Ausb.: 71%. - DC: Ether/Diethylamin (95 : 5) $R_f = 0,58$. - Freie Base $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NFe}$ (258.3) Ber. C 67.37 H 8.07 N 4.91 Gef. C 67.10 H 8.00 N 4.72. - Succinat $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{-Fe}$ (403.4) Ber. C 59.55 H 7.20 N 3.47 Gef. C 59.60 H 7.25 N 3.47.

Verwendet man deuteriertes Fipa (II d), Na(BCND₃) und Aceton so erhält man deuteriertes Nip-Fipa und mit Aceton-d₆ sogar Nip-Fipa mit 9 Atomen D im Molekul.

N-(2'-d-Isopropyl)-1-ferrocenyl-2-amino-propan-1,2-d₂ (II f):

Ausb. bezogen auf den Aldehyd 74%. - ¹H-NMR 250 MHz in CDCl₃: δ(ppm) = 2,41 (d, Fc-CH-), 1.03 (s, -CH₃), 0.96 (-CD(CH₃)₂).

N-(isopropyl-d₇)-1-ferrocenyl-2-amino-propan-1,2-d₂ (II g):

Ausb. bezogen auf den Aldehyd 26%. - MG: 294; MS: m/e = 294, 202, 212, 94, 93, 46.

N-Isopropyl-1-ferrocenyl-2-amino-butan (III a)

Fp. (Succinat). 130 - 131°C; Ausb.: 81%. MG: 299. - MS: m/e = 299, 283, 270, 255, 240, 212, 200, 190, 186, 162, 149, 134, 121, 100, 71.

DC: Ether/Diethylamin (95 : 5). R_f = 0.68.

N-Methyl- und N,N-Dimethyl-ferrocenylalkylamine

Um mono-N-Methyl-Derivate des Amins zu erhalten, werden 5 mMol Amin mit einer aquimolaren Menge an Benzaldehyd in wenig Ethanol eine halbe Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Vak. wird der Rückstand mit einem 3-fach molarem Überschuß Methyljodid und etwas wasserfreiem Na₂CO₃ in einer Ampulle eingeschmolzen und ca. 5 Std. auf 100°C erhitzt. Der Inhalt der Ampulle wird nach Erkalten mit Methanol/Wasser (8 : 1) ausgespült und zur Abspaltung des Benzaldehyds eine halbe Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird in ein gleiches Volumen Wasser gegossen und weiter gekocht bis der Benzaldehyd-Geruch verschwunden ist. Nach Erkalten wird mit 30% KOH alkalisiert und ausgeethert. Der Etherextrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und am Vak. abgezogen. Das Reaktionsprodukt ist nicht einheitlich: Neben der N-mono-Methyl-Verbindung entstehen geringe Mengen dialkylierter Verbindungen, ebenfalls ist eingesetztes Amin isolierbar.

Die Trennung der Produkte erfolgte über Dunnschichtchromatographie und für größere Mengen an neutralen Aluminiumoxid Säulen mit Ether/Diethylamin (95 : 5). Die Trennungsmethode ist für alle hier dargestellten Derivate benutzbar.

Bei Reaktion von Fipa mit 2-fach molarer Menge Methyljodid, ohne zuvor mit

Benzaldehyd reagieren zu lassen, entstehen 13% N,N-Dimethyl-Fipa (kein N-Methyl-Fipa). 21% des eingesetzten Amins konnten zurückgewonnen werden.

N-Methyl-Fipa (IIa)

Ausb.: 66% bezogen auf das eingesetzte Amin, sowie 15% N,N-Dimethyl-Fipa und 20% Fipa (Edukt) - DC: Ether/Diethylamin (95 : 5). R_f = 0.29; Ethanol/Aceton/Ammoniak (5 : 95 : 2.5). R_f = 0.26. - Freie Base $C_{14}H_{19}NFe$ (257.3) Ber. C 65.37 H 7.39 N 5.45 Gef. C 65.62 H 7.52 N 5.22. - 1H -NMR 250 MHz in Aceton- d_6 : δ (ppm) = 2,7 (m, Fc- CH_2 -), 2,47 (-CH-), 0,92 (- CH_3), 2,33 (t, -N- CH_3). - MG: 257. - MS: m/e = 257, 242, 232, 229, 200, 134, 121, 59, 45.

N,N-Di-Methyl-Fipa (IIb)

DC: Ether/Diethylamin (95 : 5). R_f = 0.47. - 1H -NMR 250 Mhz in Aceton- d_6 : δ (ppm) = 4,09 (s, 9H, Fc-), 2,22 (ABX, q, 1H, Fc- CH_A -), 2,72 (q, 1H, Fc- CH_B -), 2,54 (m, 1H, - CH_X -; $J_{A,B}$ = 13,5 Hz, $J_{A,C}$ = 11,5 Hz, $J_{B,C}$ = 4 Hz), 0,82 (d, 3H, - CH_3 , J = 6,5 Hz), 2,33 (s, 6H, N-(CH_3) $_2$). - MG: 271. - MS: m/e = 271, 257, 243, 226, 199, 134, 121, 72. - DC: Ether/Diethylamin (95 : 5). R_f = 0.47.

N-Methyl- und N,N-Dimethyl-Derivate der ^{103}Ru -markierten Ruthenocenyl-alkylamine

Wegen der oben geschilderten Probleme bei der Synthese größerer Mengen N-Methyl-Derivaten der Ferrocenyl-alkylamine wurden die freien Amine zuerst in ^{103}Ru -markiertes Ruthenocenyl-alkylamin umgewandelt und anschließend N-methyliert.

Herstellung von deuteriertem N,N-Dimethyl- ^{103}Ru -Ripa

a) Deuteriertes ^{103}Ru -1-Ruthenocenyl-2-aminopropan-1,2- d_2 (Ripa, IIId)

Das angegebene Verfahren zur ^{103}Ru -Markierung von Ferrocen-Derivaten läßt sich auf alle hier beschriebenen Substanzen anwenden (1-5). Man gibt 9 mg deuteriertes Fipa (36,7 μ mol) und ca. 65 μ Ci (2,4 MBq) einer salzsauren Lösung von $^{103}RuCl_3$ in eine Glasampulle, zieht das Lösungsmittel ab und setzt dem Gemisch 0,15 ml Methanol mit

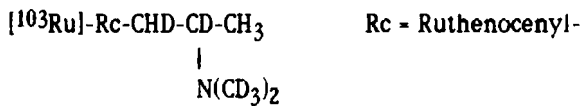
6% HCl hinzu. Die Ampulle wird bei Unterdruck abgeschmolzen und 1 Std. auf 120°C erhitzt. Anschließend wird der Inhalt auf eine Dunnschichtplatte aufgetragen und in Ethanol/Aceton/Ammoniak (5 : 95 : 2.5) chromatographiert.

Das Radioaktivitätsmaximum mit dem gleichen R_f -Wert wie die gelbe, inaktive Fipa-Vergleichssubstanz ($R_f = 0.55$) wird mit dem Dunnschicht-Scanner (Labor Berthold) lokalisiert, abgeschabt und durch Rechromatographie gereinigt. Danach ist die Substanz chromatographisch einheitlich. Die radiochemische Ausbeute beträgt 27.7%, die spezifische Aktivität 0.48 Ci/Mol (17,8 GBq/Mol) Metalloen.

b) Deuteriertes N,N-Dimethyl- ^{103}Ru -Ripa (Ile)

Das deuterierte ^{103}Ru -Ripa wird mit der 7-fachen molaren Menge an Methyljodid und 1 mg Na_2CO_3 (wasserfrei) unter Eiskühlung in eine Glasampulle gegeben. Es wird mit 20 μl wasserfreiem Toluol nachgespült und die gekühlte Ampulle abgeschmolzen. Nach 4 Std. Erhitzen auf 100°C wird der Ampulleninhalt mit Ammoniak-haltigem Methanol auf eine Kieselgel-Dunnschichtplatte aufgetragen und in Ethanol/Aceton/Ammoniak (5 : 95 : 2.5) chromatographiert. Die Radioaktivitätsmaxima werden - wie oben beschrieben - direkt auf der Platte lokalisiert.

Es muß zweimal rechromatographiert werden, bis N-Methyl-Ripa sauber von N,N-Dimethyl-Ripa getrennt ist. Eluiert wird mit Methanol/HCl. Nach der Reinigung beträgt die radiochemische Ausbeute am deuteriertem und ^{103}Ru markierten N-Methyl-Ripa 3.8%, N,N-Dimethyl-Ripa 2.1%. Für die Dimethyl-Verbindung ergibt sich folgende Formel



DANKSAGUNG

FÜR DIE HILFE BEI DER SPEKTREN-INTERPRETATION DANKEN WIR HERRN PROF. DR. K. REHSE, FÜR DIE FINANZIELLE FÖRDERUNG DER DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT.

Literatur

1. Riebelmann, B. und Wenzel, M., *Naturwissenschaften* 64, 441 (1977).
2. Wenzel, M. und Asindraza, P., *Strahlentherapie* 162, 51 (1986).
3. Wenzel, M., Meinhold, H. und Schachschneider, G., *Eur. J. Nucl. Med.* 10, 138 (1985).
4. Wenzel, M. und Preiss, D., *Fortschr. Röntgenstr.* 144, 227 (1986).
5. Wenzel, M. und Preiss, D., *Naturwissenschaften* 73, 509 (1986).
6. Popp, F.D. und Moynahan, B.E., *J. Heterocycl. Chem.* 11, 267 (1974).
7. Loev, B. und Flores, M., *J. Org. Chem.* 26, 3595 (1961).
8. Hanzlik, R.P., Kishore, B. und Tessek, R.E., *Xenobiotica* 8, 753 (1978).
9. Braun, U., Shulgin, A., Braun, G. und Sargent III, Th., *J. Med. Chem.* 20, 1543 (1977).
10. Vree, T.B., Henderson, P., van Rossum, J. und Doukas, P., *Xenobiotica* 3, 23 (1973).
11. Vree, T.B., Gorgels, J.P., Muskens, A. und van Rossum, J., *Clin. Chim. Acta* 34, 333 (1971).