

^{99m}Tc -Komplexe mit sechszähligen Tribrenzkatechin-Liganden

F. Ekkehardt Hahn* und Stefan Rupprecht

Technische Universität Berlin, Institut für Anorganische und Analytische Chemie,
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

Eingegangen am 30. Juli 1990

Key Words: Tris[3-(2,3-dihydroxyphenoxy)propyl]amine hydrochloride / ^{99m}Tc uptake / Technetium, radiopharmaceutical containing**Metal Chelates of Medical Interest, I. — ^{99m}Tc Complexes with Hexadentate Tricatechol Ligands**

The tricatechol ligand tris[3-(2,3-dihydroxyphenoxy)propyl]amine hydrochloride, TRIPACE (9), is prepared from tris(3-chloropropyl)amine (5) and the potassium salt of 2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-4-ol (7). This ligand is capable of reducing the

$^{99m}[\text{TcO}_4]^-$ ion to lower valent ^{99m}Tc and subsequent complexation of the reduced ^{99m}Tc ion. The structures of 5 and of tris[3-(2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-4-yloxy)propyl]amine (8) are determined by X-ray diffraction.

In der nuklearmedizinischen Diagnostik findet das Isotop ^{99m}Tc vermehrt Anwendung¹⁾. Dies ist durch seine günstigen radiophysikalischen Eigenschaften ($t_{1/2} = 6.02$ h, $E_\gamma = 140.6$ keV) einerseits²⁾ sowie durch die Möglichkeit zur Bildung von ^{99m}Tc -Komplexen mit spezifischer Bioverteilung andererseits³⁾ bedingt. Die vom Standpunkt der Strahlenbelastung aus wünschenswert kurze Halbwertszeit bedingt allerdings erhebliche Probleme bei der Darstellung von ^{99m}Tc -Komplexen. Die Komplexbildung muß, ausgehend von $\text{Na}[^{99m}\text{TcO}_4]$ aus dem Nuklidgenerator⁴⁾, in kurzer Zeit quantitativ erfolgen. Dazu ist es nötig, das Pertechnetat zuerst zu reduzieren. Das reduzierte ^{99m}Tc wird dann durch einen geeigneten Liganden komplexiert, der in großem Überschuß vorliegt. In Abhängigkeit vom Liganden lassen sich verschiedene Oxidationsstufen des Technetiums stabilisieren. Weiterhin ist es nötig, daß die gebildeten ^{99m}Tc -Komplexe in vivo stabil und kinetisch inert sind.

Für die Reduktion des Pertechnetats wird in der nuklearmedizinischen Praxis meist Sn(II) verwendet⁵⁾. Daher ist die Komplexbildung von Sn(II) und Sn(IV), die bezüglich ^{99m}Tc meist in erheblichem Überschuß vorliegen, eine Konkurrenzreaktion zur Bildung der gewünschten ^{99m}Tc -Komplexe⁶⁾. Dieses Problem könnte umgangen werden, wenn der in erheblichen Überschuß eingesetzte Ligand zur Komplexbildung des ^{99m}Tc gleichzeitig als Reduktionsmittel für Pertechnetat wirken würde. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Synthese und den ^{99m}Tc -Einbau in einen solchen reduzierenden Liganden.

Die reduzierende Wirkung von Brenzkatechin gegenüber hochoxidierten Übergangsmetallen ist schon seit langer Zeit bekannt. Dabei wird es zum *o*-Benzochinon oxidiert. Osmiumtetroxid wird von Brenzkatechin reduziert und reagiert zu einem Os(IV)-Komplex⁷⁾. Auch Pertechnetat ($[\text{TcO}_4]^-$) kann durch substituierte Brenzkatechin-Liganden zu Tc(VI) reduziert werden⁸⁾. Allerdings sind die Reaktionsbedingungen (Erhitzen für 24 h) nicht zur Darstellung

von Komplexen des ^{99m}Tc geeignet, da dessen Halbwertszeit nur 6.02 h beträgt.

Wir haben die reduzierenden Brenzkatechin-Gruppen in einen tripodalen Liganden integriert, Tris[3-(2,3-dihydroxyphenoxy)propyl]amin-hydrochlorid (9) hergestellt und sein Verhalten gegenüber dem $[\text{TcO}_4]^-$ -Ion untersucht.

Die Topologie von 9 ist der von Brenzkatechin-Siderophoren⁹⁾ und ihrer synthetischen Analoga^{10,11)} ähnlich. In den Metallkomplexen dieser Liganden (TREN CAM¹²⁾), bi-capped TREN CAM¹³⁾ findet man drei über ein zentrales Stickstoffatom verbundene Brenzkatechin-Gruppen, die oktaedrisch an das Metall-Ion koordiniert sind. Dabei befinden sich, wie auch in 9, zwischen dem zentralen Stickstoffatom und der Brenzkatechin-Gruppe stets vier weitere Atome. Von den Brenzkatechin-Siderophoren wie auch von ihren synthetischen Analoga ist bekannt, daß sie extrem stabile Komplexe [K_{ML} für Fe(III)-Enterobactin ist 52^9] mit Fe(III) bilden.

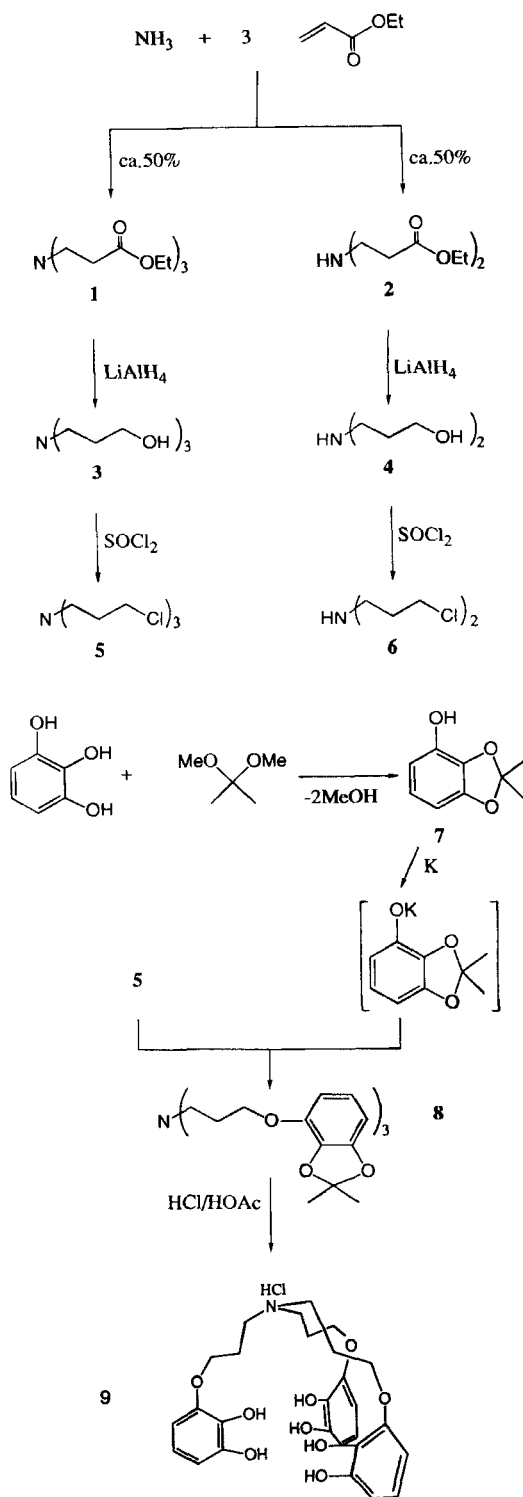
Ligandensynthese

Die Röntgenstrukturanalyse des Germanium-Komplexes von 9 ist beschrieben¹⁴⁾. Eine Vorschrift für die Darstellung von 9 findet sich in einer Dissertation¹⁵⁾. Wir haben das Verfahren modifiziert und berichten hier über die Herstellung von 9 sowie die kristallographische Charakterisierung einiger Zwischenprodukte.

Die modifizierte Darstellung von 9 erfolgt gemäß Schema 1. Das Trichlorid 5 wird aus Tris(3-hydroxypropyl)amin (3) erhalten. Dieser Trialkohol ist auf zwei verschiedenen Wegen zugänglich. Die Reaktion von zwei Äquivalenten 3-Chlor-1-propanol mit einem Äquivalent 3-Amino-1-propanol unter schwach basischen Bedingungen führt nach zwei Wochen Reaktionsdauer zu einem Gemisch aus Bis(3-hydroxypropyl)amin (4) und Tris(3-hydroxypropyl)amin (3)¹⁵⁾. Die Trennung dieser Alkohole ist, wegen der sehr hohen Siedepunkte, nicht ohne teilweise Pyrolyse des Produktes

möglich. Wesentlich bessere Ergebnisse bei der Synthese von **5** werden gemäß Schema 1 erzielt.

Schema 1. Darstellung des Liganden **9**



Addition von Acrylsäure-ethylester an Ammoniak ergibt eine Mischung von Tris[2-(ethoxycarbonyl)ethylamin (**1**) und Bis[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]amin (**2**)¹⁶. Die Siedepunkte dieser beiden Amine liegen bei einem Druck von 0,05 mbar

zwischen 97 und 110°C für **2** sowie 120 und 133°C für **1**, was eine destillative Trennung ermöglicht. Sowohl der Diester **2** wie auch der Triester **1** werden durch LiAlH_4 zu den entsprechenden reinen Alkoholen **4** und **3** reduziert. Deren Reinheit ist sehr hoch, so daß eine destillative Reinigung entfallen kann.

Die Alkohole **3** und **4** werden durch Reaktion mit SOCl_2 glatt in die 3-Chlorpropylamine **5** und **6** übergeführt. Bis(3-chlorpropyl)amin (**6**) ist instabil und quartärisiert bei -20°C unter Argon-Schutz zu einem unlöslichen Feststoff. Tris(3-chlorpropyl)amin (**5**) hingegen ist erstaunlich stabil, wenn man Berichte über die Quartärisierung von Tris(3-chlorethyl)amin berücksichtigt¹⁷. **5** siedet bei $120^\circ\text{C}/0,05$ mbar, schmilzt bei 35°C und zeigt keine Tendenz zu quartärisieren und kann deshalb bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

Das ^1H -NMR-Spektrum von **5** (in CDCl_3) zeigt Signale (t, t, q) für die drei Methylengruppen, wobei das Signal bei $\delta = 3,60$ der Methylengruppe neben dem Chloratom entspricht. Die Röntgenstrukturanalyse von **5** wurde wegen des niedrigen Schmelzpunktes bei -100°C durchgeführt. Sie zeigte das Vorliegen von Monomeren mit perfekter dreizähliger Symmetrie (Abb. 1). Die dreizählige Achse verläuft durch das Stickstoffatom. Die C–N–C-Winkel am Stickstoff betragen $110,42(5)^\circ$ und weichen geringfügig vom Tetraederwinkel ab. Der C–Cl-Abstand beträgt $1,799(2)$ Å.

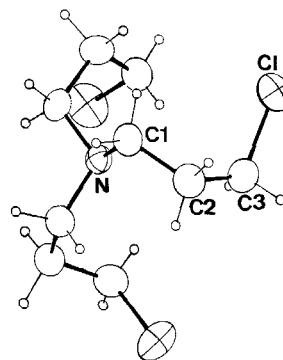


Abb. 1. Molekülstruktur des Trichlorids **5**

Die Kopplung des Trichlorids **5** an die Brenzkatechin-Einheit ist der Schlüsselschritt bei der Synthese von **9**. Catechoylamine wie TRENCAM¹⁰ oder MECAM¹¹ werden durch Reaktion eines Triamins mit 2,3-Dimethoxybenzoylchlorid erhalten. Dabei entsteht eine stabile Amid-Bindung. Die Schutzgruppen werden dann durch Etherspaltung mit BBr_3 entfernt. Diese Schutzgruppen eignen sich nicht für die Darstellung von Derivaten mit Etherbrücken im „Backbone“, da diese ebenfalls von BBr_3 gespalten würden. Die Brenzkatechin-Einheit muß daher durch eine Schutzgruppe blockiert werden, die sich unter Bedingungen entfernen läßt, unter denen Aryl-Alkyl-Ether stabil sind. Besonders bewährt haben sich dafür Pyrogallolderivate, bei denen zwei nebeneinander stehende Hydroxylgruppen acetalisiert sind, während die dritte OH-Gruppe für die Veretherung mit einem Alkylhalogenid zur Verfügung steht¹⁸. Nach der Verethe-

ung läßt sich die Schutzgruppe leicht durch Behandeln mit Säure entfernen¹⁹⁾.

2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-4-ol (7) wird in guten Ausbeuten durch die Umsetzung von Pyrogallol mit 2,2-Dimethoxypropan in Toluol erhalten²⁰⁾. Das acetalisierte Pyrogallol 7 muß nun deprotoniert werden. In der klassischen Williamson-Synthese geschieht dies mit KOH. Dieses Verfahren wurde auch bei der Synthese nach Lit.¹⁵⁾ angewandt. Das deprotonierte Benzodioxol ist allerdings sehr luftempfindlich und wird durch geringe Sauerstoffmengen schnell oxidiert. Es muß daher sorgfältig entgast KOH verwendet werden. Unter diesen Bedingungen erwies es sich als einfacher, reines Kaliummetall einzusetzen.

Das Benzodioxol-4-ol 7 reagiert in Ethanol mit metallischem Kalium unter Bildung eines nicht isolierten Phenolats. Setzt man einer solchen Lösung die entsprechende Menge 5 zu und erhitzt vier Tage unter Argon zum Sieden, so läßt sich die Ligandenvorstufe 8 mit ca. 50% Ausbeute isolieren. Da neben 8 wahrscheinlich noch Amine mit zwei oder einer Brenzkatechingruppe entstehen, ist der Reaktionsumsatz des aliphatischen Chlorids mit dem Kaliumphenolat erheblich höher. Dies wird auch dadurch belegt, daß durchschnittlich über 90% der zu erwartenden Menge Kaliumchlorid isoliert werden. Bei Versuchen, das Acetal 7 mit Butyllithium zu deprotonieren und danach mit dem Trichlorid 5 zur Reaktion zu bringen, werden auch nach längerem Erhitzen nur Edukte isoliert.

Einkristalle für die Röntgenstrukturanalyse lassen sich aus Ethanol gewinnen. Die Molekülstruktur von 8 (Abb. 2) zeigt, daß diese Ligandenvorstufe im Kristall monomer, ohne bemerkenswerte intermolekulare Wechselwirkungen, vorliegt. Die Brenzkatechinringe und die Acetaleinheit bilden eine Ebene. Die Winkel am zentralen Stickstoffatom weichen nur unwesentlich vom Tetraederwinkel ab. Das Molekül hat allerdings die perfekte dreizählige Symmetrie,

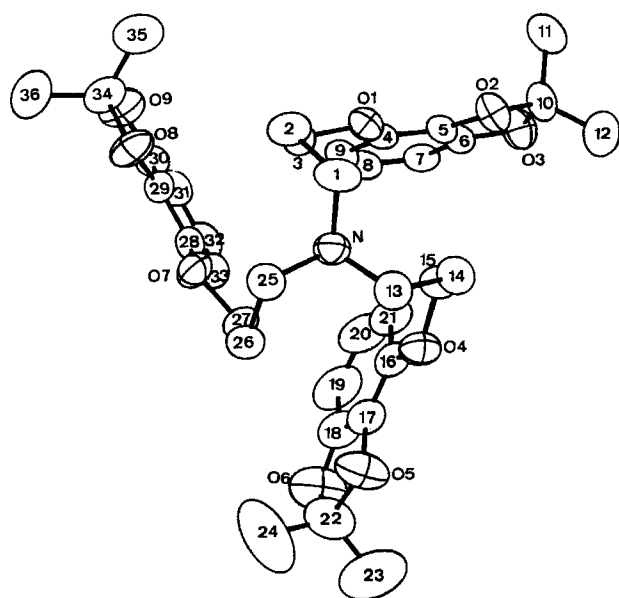


Abb. 2. Molekülstruktur der Ligandenvorstufe 8

welche das Trichlorid 5 auszeichnete, verloren. Wir schreiben dies Packungseffekten im Kristallgitter zu.

Die saure Spaltung des Acetals geschieht im wäßrigen Medium, aus dem der freie Ligand als Hydrochlorid ausfällt. Das ¹H-NMR-Spektrum des freien Liganden 9 ist dem der Ligandenvorstufe 8 sehr ähnlich. Es fehlt das Signal für die Methylgruppen der Schutzgruppe. Dafür sieht man bei $\delta = 8.19$ und 8.93 die Signale für die Protonen der Hydroxylgruppen. Außerdem wird eine Resonanz bei $\delta = 10.47$ beobachtet, die dem Wasserstoffatom des protonierten Amins zugeordnet wird.

^{99m}Tc-Einbau in 9

Zur Untersuchung des ^{99m}Tc-Einbaus in 9 wurden, wie auch zur Qualitätskontrolle von Radiopharmaka, dünn-schichtchromatographische Methoden angewendet. Die sich in Lösung bildenden Spezies sind aufgrund der kurzen Halbwertszeit von ^{99m}Tc nicht durch andere Methoden charakterisierbar. Zur Untersuchung des ^{99m}Tc-Einbaus wurde eine Methanol-Lösung des Liganden mit wäßrigem Generator-Eluat aus einem frisch eluierten ^{99m}Tc-Nuklidgenerator (Tecegen-S, Fa. Behring) gemischt und sofort dünn-schichtchromatographisch untersucht (Stationäre Phase: Merck Reverse Phase RP-18, mobile Phase: THF). Die Aufzeichnung der Radioaktivitätsverteilung erfolgte mit Röntgenfilmen. Es wurde kein externes Reduktionsmittel zugegeben. Die Untersuchungen wurden bei pH 7 durchgeführt. Das Verhältnis Ligand:[^{99m}TcO₄]⁻ betrug $3 \cdot 10^3:1$ und lag damit im Bereich für die Darstellung von ^{99m}Tc-Radiopharmaka.

Unter diesen Bedingungen wird die Radioaktivität von Na[^{99m}TcO₄] bei einem R_F -Wert von 0.29 beobachtet, während man die Aktivität für die gleichzeitig aufgetragene Mischung aus Na[^{99m}TcO₄] und 9 bei $R_F = 0.66$ findet. Dies ist ein klarer Hinweis auf die Bildung einer neuen ^{99m}Tc-Spezies. Eine Mischung von 9 und Na[^{99m}TcO₄] zeigt im Chromatogramm keine Aktivität beim R_F -Wert von Na[^{99m}TcO₄], woraus auf vollständige Umsetzung des Natriumpertechnetats geschlossen werden kann. Bei Zusatz externer Reduktionsmittel [Sn(II)] wird keine Änderung im Chromatogramm einer Mischung aus 9 und Na[^{99m}TcO₄] beobachtet, während Na[^{99m}TcO₄] mit Sn(II) zu ^{99m}TcO₂ ($R_F = 0.0$) reagiert. Da der Zusatz von Reduktionsmittel keinen Einfluß auf das Chromatogramm einer Mischung aus 9 und Na[^{99m}TcO₄] hat, kann davon ausgegangen werden, daß der Ligand allein in der Lage ist Natriumpertechnetat zu reduzieren und eine Komplexverbindung mit dem reduzierten Technetium zu bilden. Dabei spielt die Ligandentopologie offensichtlich eine wesentliche Rolle. Reines Brenzkatechin ist nämlich, auch in erheblich größerem Überschuß eingesetzt, nicht in der Lage, Na[^{99m}TcO₄] unter den oben beschriebenen Bedingungen zu reduzieren. Im Chromatogramm einer Mischung aus Na[^{99m}TcO₄] und Brenzkatechin ($1:10^6$) findet sich die gesamte Aktivität der Gamma-Strahler beim R_F -Wert von Pertechnetat.

Über die Art der gebildeten Spezies in einer Mischung aus 9 und Na[^{99m}TcO₄] lassen sich nur Vermutungen anstellen. Unwahrscheinlich ist beim gewählten Verhältnis von Ligand und Pertechnetat die Bildung polynuklearer Spezies. Die

Oxidationsstufe des Technetiums läßt sich ebenfalls nicht bestimmen. Es ist bekannt, daß Pertechnetat des stabilen Technetium-Isotops ^{99}Tc ($t_{1/2} = 2.12 \cdot 10^5 \text{ a}$)²⁾ von Brenzkatechin unter drastischen Bedingungen zu Tc(VI) reduziert wird⁸⁾. Daher ist die Bildung von Tc(VI) -Komplexen mit **9** nicht unwahrscheinlich. Über die Fähigkeit von Brenzkatechin, hochoxidierte Übergangsmetalle zu stabilisieren, wurde mehrfach berichtet²¹⁾.

Diese Arbeit wurde vom Institut für Diagnostikforschung an der Freien Universität Berlin in dankenswerter Weise unterstützt.

Experimenteller Teil

Die synthetischen Arbeiten wurden unter gereinigtem Argon durchgeführt. — $^1\text{H-NMR}$: 80 MHz, Bruker WP 80. — $^{13}\text{C-NMR}$: 20.15 MHz, Bruker WP 80 SY. — C/H/N-Analysen: Perkin-Elmer 240-C Elemental Analyzer, Institut für Anorganische und Analytische Chemie der TU Berlin.

Tris[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]amin (1) und Bis[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]amin (2): In einem Bombenrohr werden 300 ml (2.77 mol) frisch destillierter Acrylsäure-ethylester mit 300 ml flüssigem Ammoniak 1 d stehengelassen. Das entstandene Produktgemisch wird, nach Entfernen letzter Ammoniakreste auf dem Wasserbad, i. Vak. fraktionierend destilliert. Die erste Fraktion besteht aus **2** (Sdp. 97–110°C/0.05 mbar), die Hauptfraktion aus dem gewünschten Produkt **1** (Sdp. 120–133°C/0.05 mbar). Ausb. 144 g (49%). **1**. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.10$ [q, 2H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$]; 2.74 (t, 2H, NCH_2CH_2); 2.41 [t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)O}$]; 1.23 (t, 3H, OCH_2CH_3). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 172.2$ [$\text{CH}_2\text{C(O)O}$]; 60.1 [$\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$]; 49.1 (NCH_2CH_2); 32.8 [$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)O}$]; 14.1 (OCH_2CH_3).

$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ (317.4) Ber. C 56.8 H 8.57 N 4.41

Gef. C 57.0 H 8.78 N 4.46

2: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.12$ [q, 4H, $\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$]; 2.88 (t, 4H, NCH_2CH_2); 2.47 [t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C(O)O}$]; 1.60 [s, br, 1H, $\text{HN}(\text{CH}_2)_2$]; 1.24 (t, 6H, OCH_2CH_3).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (217.3) Ber. C 55.3 H 8.81 N 6.44

Gef. C 54.4 H 8.59 N 7.22

Tris(3-hydroxypropyl)amin (3): Zu einer Suspension von 18 g (0.47 mol) LiAlH_4 in 900 ml absol. Ether wird innerhalb 1 h eine Lösung von 77 g (0.24 mol) des Triesters **1** in 200 ml absol. Ether so getropft, daß die Lösung mäßig siedet. Nach 5stdg. Rühren bei 25°C und vorsichtiger Hydrolyse überschüssigen Hydrids mit Wasser trennt man das Produkt über einen Büchnertrichter von ausgefallenen Hydroxiden ab. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand in Ethanol gegeben, dieses kurz zum Sieden erhitzt, weiteres LiAl(OH)_4 über eine Fritte (D3) abgesaugt und der Alkohol i. Vak. entfernt. Die verbleibende Flüssigkeit nimmt man in Dichlormethan auf. Druckloses Filtern durch eine weitere Fritte (D4) und Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. ergibt eine honiggelbe, hochviskose Flüssigkeit. Ausb. 27.3 g (59%). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.78$ (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 2.62 (t, 2H, NCH_2CH_2); 1.80 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 60.6$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 51.3 (NCH_2CH_2); 28.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

$\text{C}_9\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (191.3) Ber. C 56.5 H 11.1 N 7.32

Gef. C 56.6 H 11.0 N 8.25

Bis(3-hydroxypropyl)amin (4) wird analog zu **3** aus **2** mit LiAlH_4 in Ether gewonnen. Gelbes, hochsiedendes Öl, Ausb. ca. 60%. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.51$ (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 2.59 (t, 2H, NCH_2CH_2); 1.53 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 61.1$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 47.5 (NCH_2CH_2); 31.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

$\text{C}_6\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (133.2) Ber. C 54.1 H 11.3 N 10.5

Gef. C 53.4 H 10.9 N 10.7

Tris(3-chlorpropyl)amin (5): Zu 8.6 g (45 mmol) **3**, gelöst in 80 ml Chloroform, werden 18.9 g (160 mmol) Thionylchlorid gegeben. Dabei entsteht eine unlösliche weiße Masse, die sich langsam wieder auflöst. Es wird 3 h unter Rückfluß erhitzt, dann abgekühlt und überschüssiges SOCl_2 mit Wasser hydrolysiert. Die organische Phase wird viermal mit 50 ml heißem Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit Natronlauge (40%) stark alkalisch gemacht und danach viermal mit je 80 ml Ether extrahiert. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Entfernen des Ethers i. Vak. wird der gelbliche Rückstand fraktionierend destilliert, wobei das Produkt als farblose Flüssigkeit übergeht und nach längerem Stehenlassen bei Raumtemp. auskristallisiert. Das Amin läßt sich aus Ethanol umkristallisieren (3 g **5** auf 7 ml Ethanol). Ausb. 9.6 g (87%), Schmp. 35°C, Sdp. 120°C/0.05 mbar. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.60$ (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 2.52 (t, 2H, NCH_2CH_2); 1.88 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 50.5$ (NCH_2CH_2); 43.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 30.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}$ (246.6) Ber. C 43.8 H 7.36 N 5.68

Gef. C 44.0 H 7.31 N 5.73

Bis(3-chlorpropyl)amin (6): Die Darstellung erfolgt analog zu der von **5** aus dem Dialkohol **4** und Thionylchlorid in Chloroform. Das Produkt quartärisiert nach kurzer Zeit zu einem Feststoff. Ausb. ca. 60%, Sdp. 55–60°C/0.05 mbar. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.34$ (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 2.39 (t, 4H, NCH_2CH_2); 1.56 [q, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$]; 0.18 (s, 1H, NH). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 46.4$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 42.9 (NCH_2CH_2); 33.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}$ (170.0) Ber. C 42.4 H 7.71 N 8.24

Gef. C 39.8 H 7.17 N 7.56

2,2-Dimethyl-1,3-benzodioxol-4-ol (7): Eine Suspension von 77 g (0.61 mol) Pyrogallol in 250 ml absol. Toluol wird erhitzt (Widmer-Kolonne). Wenn das Lösungsmittel zu sieden beginnt, werden 75 ml (0.61 mol) 2,2-Dimethoxypropan zugetropft. Am Kolonnenkopf geht daraufhin stetig Destillat bei etwa 60°C. über. Nach 2 h werden weitere 75 ml 2,2-Dimethoxypropan zugegeben. Nach Absinken der Temperatur am Kolonnenkopf (ca. 6 h) wird noch ca. 12 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird, i. Vak. vom Toluol befreit und der zähe Rückstand über eine Brücke mit großem Querschnitt destilliert. Hierbei kristallisiert das Produkt an der Brückenwand schon aus und muß durch Erhitzen in die Vorlage übergeführt werden. Die Destillationstemperatur wird so gewählt, daß vorhandene gelbliche Verunreinigungen nur begrenzt mitdestillieren. Das leicht gelbliche Produkt läßt sich bei 75°C/0.2 mbar sublimieren. Das Acetal ist gut löslich in Aceton und Methanol, schwer löslich in Chloroform. Variante zur Aufarbeitung: Nach Entfernen des Toluols wird das Rohprodukt in so viel heißem Tetrahydrofuran aufgenommen, daß es sich gerade löst. Beim Abkühlen auf Raumtemp. kristallisiert das weiße Produkt **7** aus. Es wird unter den beschriebenen Bedingungen sublimiert. Ein signifikanter Unterschied in den Ausbeuten ist nicht festzustellen. Ausb. 50 g (50%), Schmp. 90°C. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.68$ (t, 1H, Ar-H); 6.46 (d, 1H, Ar-H); 6.40 (d, 1H, Ar-H); 5.13 (s, 1H, OH); 1.69 (s, 6H, CH_3). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 149.7$ (Ar); 141.8 (Ar); 135.3 (Ar); 122.1 (Ar); 118.6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$]; 111.3 (Ar); 101.6 (Ar); 25.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$].

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$ (166.2) Ber. C 65.0 H 6.07

Gef. C 65.0 H 5.98

Tris[3-(2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-4-yloxy)propyl]amin (8): In einem ausgeflamten 250-ml-Zweihals-Schlenk-Kolben mit Rückflußkühler werden 21.1 g (121 mmol) getrocknetes **7** in 100 ml absol. (99%) Ethanol gelöst. Zum Entfernen letzter Sauerstoffreste wird der Kolben alternierend fünfmal entgast und mit Argon belüftet. Dann werden 4.75 g (121 mmol) Kaliummetall in kleinen Stücken

zugegeben. Aus der Lösung fällt zunächst weißes Kaliumphenolat aus, das sich alsbald wieder auflöst. Nun werden zu der jetzt überaus sauerstoffempfindlichen Lösung 9.6 g (39 mmol) Tris(3-chlorpropyl)amin (**5**) in 20 ml Ethanol zugespritzt. Nachdem die Lösung 4 d unter Rückfluß erhitzt wurde, werden 4 ml Eisessig zugegeben, ausgefallenes KCl wird von der noch heißen, aber nicht mehr luftempfindlichen Lösung abfiltriert und der Filterkuchen mit wenig heißem Ethanol nachgewaschen. Durch Stehenlassen bei Raumtemp. kristallisiert **8** langsam aus. Die Kristalle werden abfiltriert und mit eiskaltem Ethanol gewaschen. Eine zweite Fraktion wird durch Eindengen der Mutterlauge gewonnen. Ausb. 11.5 g (46%) Schmp. 65°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6.66 (t, 1H, Ar-H); 6.42 (d, 1H, Ar-H); 6.26 (d, 1H, Ar-H); 3.95 (t, 2H, CH₂CH₂O); 2.59 (t, 2H, NCH₂CH₂); 1.91 (q, 2H, CH₂CH₂CH₂); 1.68 [s, 6H, C(CH₃)₂]. — ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 148.3 (Ar); 143.2 (Ar); 135.2 (Ar); 121.1 (Ar); 117.9 [C(CH₃)₂]; 107.9 (Ar); 102.0 (Ar); 66.8 (CH₂CH₂O); 49.8 (NCH₂CH₂); 26.9 (CH₂CH₂CH₂); 25.7 [C(CH₃)₂].

C₃₆H₄₅NO₉ (635.8) Ber. C 68.0 H 7.13 N 2.20
Gef. C 68.2 H 7.26 N 2.02

Tris[3-(2,3-dihydroxyphenoxypropyl)amin-hydrochlorid (9): Eine Lösung von 39.6 g (62 mmol) **8** in 250 ml Eisessig wird unter Argon zum Sieden erhitzt. Dazu tropft man 200 ml eines Gemisches aus 50% Eisessig, 20% Wasser und 30% rauchender Salzsäure innerhalb von 2 h. Das Lösungsmittel wird derart abdestilliert, daß etwa 200 ml im Kolben verbleiben. Die Lösung wird langsam abgekühlt. Die ausgefallenen gelblichen Kristalle werden abfiltriert und aus wenig heißem Eisessig umkristallisiert. Das so erhaltene weiße Pulver wird bei 90°C/10⁻³ mbar 2 d im Ölpumpenvak. getrocknet. Ausb. 31.7 g (92%), Schmp. 190°C. — ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 10.47 (s, br, 1/3 H, NH); 8.93 (s, br, 1H, OH); 8.19 (s, br, 1H, OH); 6.42–6.54 (m, 3H, Ar-H); 4.02 (m, br, nicht aufgelöst, 2H, CH₂CH₂O); 3.40 (m, br, nicht aufgelöst, 2H, NCH₂CH₂); 2.17 (m, br, nicht aufgelöst, 2H, CH₂CH₂CH₂). — ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ = 147.5 (Ar); 146.2 (Ar); 134.7 (Ar); 118.5 (Ar); 109.6 (Ar); 105.2 (Ar); 66.2 (CH₂CH₂O); 49.9 (NCH₂CH₂); 23.4 (CH₂CH₂CH₂).

C₂₇H₃₄ClNO₉ (552.0) Ber. C 58.7 H 6.21 N 2.54
Gef. C 58.4 H 6.19 N 2.65

Röntgenstrukturanalyse von 5: Zur Datensammlung wurde ein Enraf-Nonius-CAD-4 Diffraktometer mit Graphit-monochromatisierter Mo-K_α-Strahlung (λ = 0.71073 Å) benutzt. Kristalle von **5** sind temperaturempfindlich und schmelzen bei 35°C. Für die Kristallauswahl- und präparation wurde eine modifizierte Version der von Veith und Bärnighausen vorgeschlagenen Apparatur benutzt²². C₉H₁₈Cl₃N, Kristallgröße 0.48 × 0.35 × 0.35 mm, Kristallsystem rhomboedrisch, Raumgruppe R $\bar{3}$, a = 8.636(4) Å, α = 98.34(4)°, V = 621.4(11) Å³, Z = 2, d_{ber.} = 1.32 g/cm³; Meßtemperatur –105(5)°C, Θ–2Θ-Scans im Bereich 2° ≤ 2Θ ≤ 53°, 856 symme-

trienunabhängige Intensitäten. Datenreduktion mit Lorenz- und Polarisationskorrektur; empirische Absorptionskorrektur mit 3 ψ-Scans. Lösung mit Direkten Methoden, Verfeinerung mit Fourier-Techniken (SDP-Paket²³). Nicht-Wasserstoffatome mit anisotropen Temperaturfaktoren, Wasserstoffatome auf verfeinerten Positionen, R = 0.0354, R_w = 0.0580 für 704 Strukturaktoren [I ≥ 3σ(I)] und 69 verfeinerte Parameter. Die Atomkoordinaten enthält Tab. 1.

Röntgenstrukturanalyse von 8: Kristallpräparation bei Raumtemp., Diffraktometer wie bei **5**. Kristallgröße 0.31 × 0.23 × 0.20 mm, Kristallsystem monoklin, Raumgruppe P2₁/c, a = 9.245(5), b = 32.598(8), c = 12.404(6) Å, β = 108.08(5)°, V = 3554(6) Å³, Z = 4, d_{ber.} = 1.188 g/cm³, d_{obs.} = 1.21 g/cm³. Meßtemperatur –105(5)°C, Θ–2Θ-Scans im Bereich 2° ≥ 2Θ ≥ 45°. Datenreduktion wie bei **5**. Empirische Zerfallskorrektur, empirische Absorptionskorrektur mit 2 ψ-Scans. 4617 symmetrienunabhängige Intensitäten. Lösung und Verfeinerung mit Direkten Methoden. Alle Nicht-Wasserstoffatome mit anisotropen thermischen Parametern. Wasserstoffatome auf berechneten Positionen [d(C–H) = 0.95 Å].

Tab. 2. Positonsparameter für **8**. B_{eq} definiert wie in Tab. 1

Atom	x	y	z	B _{eq} [Å ²]
O1	.4724(2)	.06576(6)	.4931(1)	4.59(4)
O2	.4673(2)	.10074(6)	.2834(1)	4.97(5)
O3	.6113(2)	.15680(6)	.2645(2)	5.52(5)
O4	.1253(2)	.17291(6)	.4924(1)	4.80(4)
O5	.0308(2)	.22330(7)	.6451(2)	6.63(5)
O6	.1871(3)	.26899(7)	.7709(2)	8.44(7)
O7	.3679(2)	.09051(6)	.8299(2)	4.91(5)
O8	.6016(2)	.03108(6)	.8914(2)	5.31(5)
O9	.8590(2)	.04572(6)	.9492(2)	6.30(6)
N	.1396(2)	.06959(7)	.5579(2)	3.88(5)
C1	.1937(3)	.03282(9)	.5134(2)	4.95(7)
C2	.3516(3)	.0192(1)	.5852(2)	5.61(7)
C3	.4682(3)	.0523(1)	.6029(2)	4.99(7)
C4	.5609(3)	.09920(8)	.4918(2)	3.65(6)
C5	.5556(3)	.11456(8)	.3881(2)	3.51(6)
C6	.6393(3)	.14790(8)	.3768(2)	3.82(6)
C7	.7312(3)	.16900(9)	.4680(2)	4.44(7)
C8	.7368(3)	.15375(9)	.5739(2)	4.87(7)
C9	.6552(3)	.11958(9)	.5867(2)	4.47(7)
C10	.5232(3)	.12263(9)	.2023(2)	4.81(7)
C11	.6265(4)	.0947(1)	.1641(3)	6.31(9)
C12	.3896(4)	.1390(1)	.1094(3)	6.7(1)
C13	.0136(3)	.08888(9)	.4712(2)	4.53(7)
C14	.0616(3)	.11202(9)	.3816(2)	4.93(7)
C15	.1850(3)	.14326(9)	.4319(2)	4.90(7)
C16	.2263(3)	.19904(8)	.5635(2)	4.16(7)
C17	.1757(3)	.22247(9)	.6354(2)	4.42(7)
C18	.2674(3)	.2490(1)	.7105(3)	5.63(8)
C19	.4189(4)	.2540(1)	.7196(3)	7.2(1)
C20	.4693(3)	.2305(1)	.6456(3)	7.2(1)
C21	.3781(3)	.2037(1)	.5687(3)	5.63(8)
C22	.0347(4)	.2531(1)	.7321(3)	6.47(9)
C23	-.0718(5)	.2869(1)	.6824(5)	11.3(2)
C24	.0021(6)	.2312(2)	.8275(4)	12.4(2)
C25	.0973(3)	.06051(9)	.6601(2)	4.84(7)
C26	.1025(3)	.0980(1)	.7331(2)	5.45(8)
C27	.2542(3)	.11951(9)	.7696(2)	5.33(8)
C28	.5166(3)	.10246(9)	.8589(2)	4.10(6)
C29	.6252(3)	.07244(8)	.8898(2)	3.77(6)
C30	.7771(3)	.08133(9)	.9231(2)	4.31(7)
C31	.8316(3)	.1206(1)	.9291(3)	5.39(8)
C32	.7217(4)	.1514(1)	.8971(3)	5.88(8)
C33	.5669(3)	.14283(9)	.8623(2)	5.16(8)
C34	.7518(3)	.01212(9)	.9319(3)	5.01(7)
C35	.7719(4)	-.0150(1)	.8402(3)	6.83(9)
C36	.7685(4)	-.0083(1)	1.0420(3)	7.11(9)

Tab. 1. Positionsparameter für N(CH₂CH₂CH₂Cl); (**5**)^{a)}

Atom	x	y	z	B _{eq} [Å ²]
N ^{b)}	.2050(2)	.2050(2)	.2050(2)	2.76(1)
Cl	.65210(6)	.18034(6)	.27688(7)	5.34(1)
C1	.2897(2)	.1233(2)	.0909(2)	3.19(3)
C2	.4237(2)	.2345(2)	.0467(2)	3.64(3)
C3	.5480(2)	.3182(2)	.1847(2)	3.73(3)

^{a)} Der isotrope thermische Parameter B_{eq} ist definiert als 4/3 [a²β(1,1) + b²β(2,2) + c²β(3,3) + ab(cos γ)β(1,2) + ac(cos β)β(1,3) + bc(cos α)β(2,3)]; dabei sind a, b und c die Zellparameter und β(i, j) die anisotropen thermischen Parameter. — ^{b)} Das Stickstoffatom liegt auf einer speziellen Position auf der dreizähligen Achse (Wyck-off-Position a).

$R = 0.0413$, $R_w = 0.0578$ für 3024 Strukturfaktoren [$I \geq 3\sigma(I)$] und 416 verfeinerte Parameter. Die Atomkoordinaten enthält Tab. 2.

Weitere Einzelheiten zu den Kristallstrukturuntersuchungen können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-54828, der Autorennamen und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

^{99m}Tc -Einbau-Untersuchungen: Alle Arbeiten mit ^{99m}Tc wurden in einem für den Umgang mit offener Radioaktivität eingerichteten Labor durchgeführt. ^{99m}Tc wurde aus $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -Generatoren der Firma Behring als wässrige $\text{Na}[^{99m}\text{TcO}_4]$ -Lösung gewonnen. Dabei kamen normalerweise Generatoren mit einer maximalen Eluatstrahlendosis von 54 mCi (2 GBq) am Kalibrierungstag zum Einsatz. Der Generator wurde 24 h vor der Kalibrierungszeit eluiert, um die Menge an ^{99m}Tc im Generator-Eluat gering zu halten. Die normale Eluatmenge betrug 10 ml mit einer spezifischen Aktivität von ca. 5.4 mCi/ml am Kalibrierungstag. Die Konzentration des Generator-Eluats ist damit ca. 10^{-8} M. Es wurde versucht, die Eluatkonzentration durch Verringerung der Eluatmenge auch für ältere Generatoren konstant zu halten. Für die Einbaustudien wurden normalerweise 5–10 µl Generator-Eluat mit 1–10 µl einer 50 mM Methanol-Lösung von **9** gemischt. Dadurch wurde die ^{99m}Tc -Arbeitsaktivität sehr gering gehalten. Nach kurzem Stehenlassen (5 min) erfolgte die chromatographische Aufarbeitung der Mischung. Dazu wurden neben 1–5 µl reinem Generator-Eluat 1–5 µl der Mischung aus Generator-Eluat und Methanol-Lösung von **9** auf eine Reverse-Phase-DC-Fertigplatte (Merck RP-18) aufgetragen. Die DC-Platte wurde dann mit THF (Merck zu Synthese) entwickelt. Dadurch wird ein direkter Vergleich der Laufeigenschaften von Generator-Eluat und der Mischung aus Generator-Eluat und Ligand möglich. Nach der Entwicklung des Chromatogramms werden am Auftragepunkt und am Endpunkt der Laufmittelfront kleine Markierungen aus reinem Generator-Eluat (1–2 µCi) aufgebracht. Auf die so behandelte DC-Platte wird nun ein in Papier verpackter Röntgenfilm (DuPont Cronex 75 M) gelegt und der γ -Strahlung ausgesetzt. Bei ^{99m}Tc -Mengen von 5–10 µCi genügt eine Belichtungszeit von 0.5–1 h für eine ausreichende Filmschwärzung. Der Film wird dann in der Dunkelkammer aus der Papierhülle entnommen und normal entwickelt. Die Verteilung von γ -Strahlern auf der DC-Platte wird dadurch sichtbar gemacht. Durch die nach der Entwicklung der DC-Platte aufgetragenen Markie-

rungen für den Auftragepunkt und den Endpunkt der Laufmittelfront wird die Berechnung von R_F -Werten vom Film möglich.

CAS-Registry-Nummern

1: 3330-10-7 / **2:** 3518-88-5 / **3:** 14002-34-7 / **4:** 14002-33-6 / **5:** 79189-90-5 / **6:** 102073-95-0 / **7:** 22961-82-6 / **8:** 129812-20-0 / **9:** 100020-11-9 / Technetat ($^{99}\text{TcO}_4^-$), Natrium: 23288-60-0

- ¹⁾ E. Deutsch, K. Libson, S. Jurisson, L. F. Lindloy, *Prog. Inorg. Chem.* **30** (1983) 75.
- ²⁾ H. Münzel in *Gmelin Handbook of Inorganic Chemistry, Technetium*, Suppl. Vol. 1 (H. K. Kugler, C. Keller, Eds.), S. 26ff., Springer Verlag, Heidelberg 1982.
- ³⁾ M. J. Clarke, L. Podbielski, *Coord. Chem. Rev.* **78** (1987) 253.
- ⁴⁾ ^{4a)} M. Molter, *Chem. Ztg.* **103** (1979) 41. — ^{4b)} P. Richards, *Report BNL 9601*, Brookhaven National Laboratory, 1965.
- ⁵⁾ ^{5a)} J. Steigmann, G. Meinken, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **26** (1975) 601. — ^{5b)} S. C. Srivastava, G. Meinken, T. D. Smith, P. Richards, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **28** (1977) 83.
- ⁶⁾ ^{6a)} M. R. Zalutsky, G. V. S. Rayndu, A. M. Friedman, *Int. J. Nucl. Med. Biol.* **4** (1977) 224. — ^{6b)} M. D. Loberg, A. T. Fields, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **29** (1978) 167.
- ⁷⁾ A. J. Nielson, W. P. Griffith, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1978**, 1501.
- ⁸⁾ L. A. DeLearie, R. C. Haltiwanger, C. G. Pierpont, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 4324.
- ⁹⁾ W. R. Harris, C. J. Carrano, S. R. Cooper, S. R. Sofen, A. E. Avdeef, J. V. McArdle, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 6097.
- ¹⁰⁾ F. L. Weitz, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, (1979) 2728.
- ¹¹⁾ S. J. Rodgers, C.-W. Lee, C. Y. Ng, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **26** (1987) 1622.
- ¹²⁾ A. R. Bulls, C. G. Pippin, F. E. Hahn, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 2627.
- ¹³⁾ T. J. McMurphy, M. W. Hossaini, T. M. Garrett, F. E. Hahn, Z. E. Reyes, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 7196.
- ¹⁴⁾ B. Wolff, A. Weiss, *Angew. Chem.* **98** (1986) 173; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **25** (1986) 162.
- ¹⁵⁾ B. Wolff, *Dissertation*, Universität München, 1985.
- ¹⁶⁾ S. M. McElvain, G. Stork, *J. Am. Chem. Soc.* **68** (1948) 1049.
- ¹⁷⁾ C. W. Crane, H. N. Rydon, *J. Chem. Soc.* **1947**, 527.
- ¹⁸⁾ H. S. Mason, *J. Am. Chem. Soc.* **66** (1944) 1156.
- ¹⁹⁾ K. F. Wedemeyer in *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl), Bd. VI/1c, S. 417ff., Thieme Verlag, Stuttgart 1976.
- ²⁰⁾ H. G. Haynes, D.O.S. 222 1706, 7.12.1972 [*Chem. Abstr.* **78** (1973) 72110u].
- ²¹⁾ B. A. Borgias, S. R. Cooper, Y. B. Koh, K. N. Raymond, *Inorg. Chem.* **23** (1984) 1009.
- ²²⁾ M. Veith, H. Bärnighausen, *Acta Crystallogr., Sect. B*, **30** (1974) 1806.
- ²³⁾ *Structure Determination Package, Users Guide*, B. A. Frenz and Associates, College Station, TX 77840, USA, 1982.

[256/90]