

99mTc-Komplexe mit vierzähnigen Dibrenzkatechin-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 17. August 1990

Key Words: Bis[3-(2,3-dihydroxyphenoxy)propyl]amine hydrochloride / ^{99m}Tc uptake / Technetium, radiopharmaceutical containing**Metal Chelates of Medical Interest, III^{1).} – ^{99m}Tc Complexes with Tetradentate Dicatechol Ligands**

The dicatechol ligand bis[3-(2,3-dihydroxyphenoxy)propyl]amine hydrochloride, DIPACE (**6**), reduces the ^{99m}[TcO₄]⁻ ion to lower valent ^{99m}Tc and subsequently forms a complex

with the reduced ^{99m}Tc. The structure of benzylbis[3-(2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-4-yloxy)propyl]amine (**4**) is determined by X-ray crystallography.

Wir berichten voranstehend über die Synthese des Siderophor-analogen Liganden TRIPACE²⁾, der in der Lage ist, ^{99m}[TcO₄]⁻ zu reduzieren und das reduzierte Technetium zu binden. Dieses Verhalten ist angesichts der nahezu perfekten radiophysikalischen Eigenschaften des metastabilen Technetium-Isotops ^{99m}Tc³⁾ von Interesse für die Darstellung von ^{99m}Tc-Radiopharmaka⁴⁾. Die reduzierende Wirkung von TRIPACE beruht offensichtlich auf der Oxidation der Brenzkatechin-Gruppen zu Benzochinon⁵⁾. Da der Ligand bei der Präparation von ^{99m}Tc-Radiopharmaka in großem Überschuß vorliegt, spielt die Oxidation eines Bruchteils des Liganden keine Rolle in der nachfolgenden Komplexierung des reduzierten ^{99m}Tc durch den immer noch vorhandenen Ligandenüberschuß. Wir haben unser Ligandendesign auf der Basis der Brenzkatechin-Einheit nun weiterentwickelt und berichten hier über reduzierend wirkende Liganden mit nur zwei Brenzkatechin-Einheiten und deren Reaktion mit Na[^{99m}TcO₄].

Die Zwei-Elektronen-Reduktion von [TcO₄]⁻ führt zu Tc(V). Verbindungen von Tc(V) mit dem stabilen Isotop ⁹⁹Tc sind in großer Zahl bekannt⁶⁾. Die weitaus meisten dieser Verbindungen sind durch eine Oxo-Gruppe an Tc(V) stabilisiert, d.h. Tc(V)-Verbindungen sind meist Komplexe der Oxo-Ionen TcO³⁺ oder *trans*-TcO₂⁺. Die spezifische Komplexierung von Oxo-Ionen ist sowohl ein interessantes koordinationschemisches Problem wie auch von Interesse bei der Darstellung von ^{99m}Tc-Radiopharmaka auf der Basis von Oxotechnetium(V)-Ionen.

Oxometall-Ionen der Form M=Oⁿ⁺ sind meist fünffach koordiniert. In diesen Koordinationspolyedern nehmen vier Liganden die vier Koordinationsstellen einer tetragonalen Pyramide ein, an deren Spitze sich der Oxo-Ligand befindet (für V=O^{2+ 7)}, Tc=O^{3+ 8)}). Für eine spezifische Komplexierung von Oxotechnetium(V)-Ionen sollten die Liganden BzDIPACE (**5**) und DIPACE (**6**) geeignet sein.

Die Liganden DIPACE und BzDIPACE sind in der Lage, die vier Basis-Koordinationsstellen einer tetragonalen Py-

ramide zu besetzen und dadurch kinetisch inerte Komplexe mit Oxotechnetium(V)-Ionen zu bilden.

Ligandensynthese

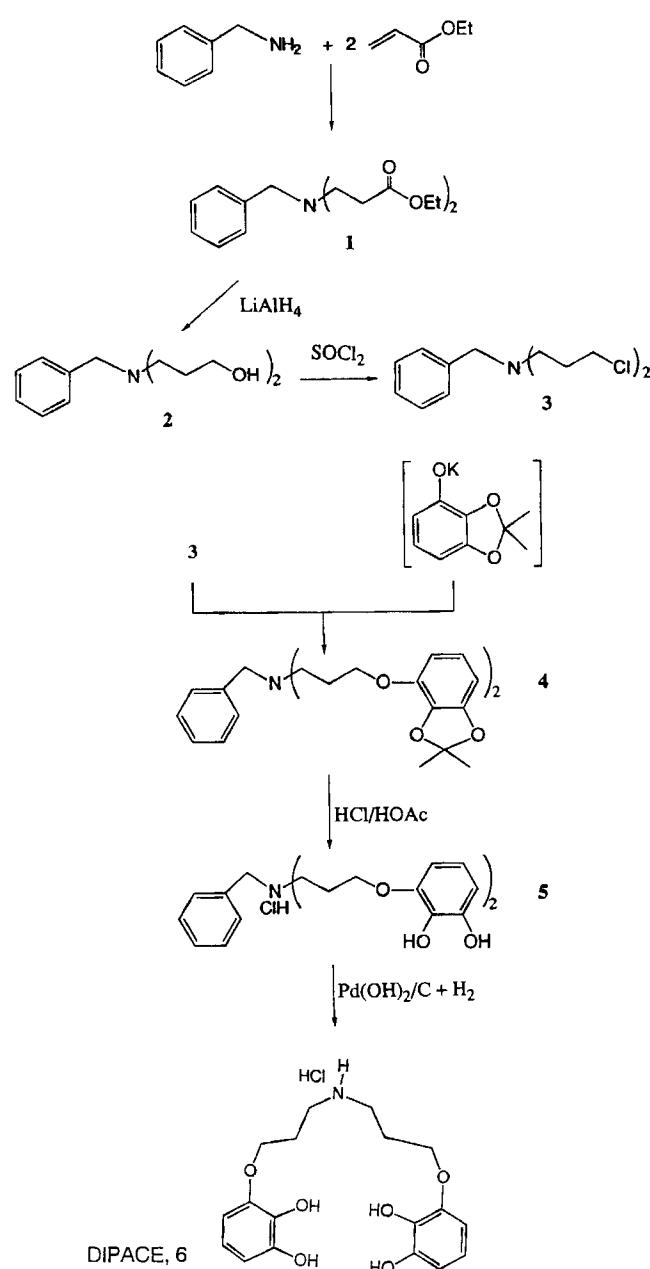
Die Synthese von BzDIPACE^{*)} (**5**) und DIPACE (**6**) ist in Schema 1 gezeigt und ist der von TRIPACE²⁾ ähnlich. Allerdings kann das bei der Synthese von TRIPACE erhaltene Bis(3-chlorpropyl)amin nicht für die Darstellung von DIPACE verwendet werden, da ein sekundäres Amin bei den weiteren Reaktionsschritten störend wirken würde. Wir haben daher Benzylamin (Schema 1) als Ausgangsmaterial gewählt. Die Benzylgruppe lässt sich im letzten Reaktionsschritt leicht entfernen. Gemäß Schema 1 wird Acrylsäureethylester an Benzylamin kondensiert. Der so erhaltene Diester **1** lässt sich leicht zum Dialkohol **2** reduzieren, und dieser wird schließlich mit SOCl₂ in Benzylbis(3-chlorpropyl)amin (**3**) übergeführt. Schlüsselschritt in der Synthese von BzDIPACE und DIPACE ist die Kopplung des Dichlorids **3** mit dem Kaliumsalz von acetalisiertem Pyrogallo¹⁾.

Die Ligandenvorstufe **4** lässt sich aus Ethanol leicht kristallisieren. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt die erwarteten Signale für die Methylengruppen der Propylketten sowie das Signal für die Benzyl-Methylengruppe bei δ = 3.58. Die Resonanzen für die aromatischen Protonen finden sich zwischen δ = 7.20 und 7.30 (Benzylgruppe) bzw. 6.41 und 6.67 (Brenzkatechin). Mit Ausnahme der Benzylsignale ist das ¹H-NMR-Spektrum von **4** dem des acetalisierten TRIPACE²⁾ sehr ähnlich. Die Röntgenstrukturanalyse (Abb. 1) zeigt die Richtigkeit dieser Zuordnung.

Die Ligandenvorstufe **4** liegt im Kristall ohne bemerkenswerte intermolekulare Wechselwirkungen als Monomeres vor. Die Substitution des zentralen Stickstoffatoms mit zwei Propylgruppen und einer Benzylgruppe führt zu einem im Vergleich mit der TRIPACE-Vorstufe²⁾ weiteren

^{*)} Bz: Benzyl.

Schema 1. Darstellung der Liganden BzDIPACE (**5**) und DIPACE (**6**)



Bereich für die C—N—C-Winkel. Die Bindungsparameter in der acetalisierten Brenzkatechin-Einheit unterscheiden sich nur unwesentlich von denen in der TRIPACE-Vorstufe.

Für die Entfernung der Schutzgruppen bieten sich grundsätzlich zwei verschiedene Wege an. Es ist möglich, erst das Acetal sauer zu spalten und dann die Benzylgruppe zu entfernen. Dieser Reaktionsweg (Schema 1) wurde zunächst auch beschritten. Die saure Spaltung des Acetals führt in guter Ausbeute zu BzDIPACE (**5**), das als Hydrochlorid anfällt. Die Pd(OH)₂/C-katalysierte Abspaltung der Benzylgruppe mit Wasserstoff gibt das Hydrochlorid von DIPACE (**6**).

Alternativ zur in Schema 1 gezeigten Reaktionsfolge kann die Abspaltung der Schutzgruppen auch über **7** erfolgen.

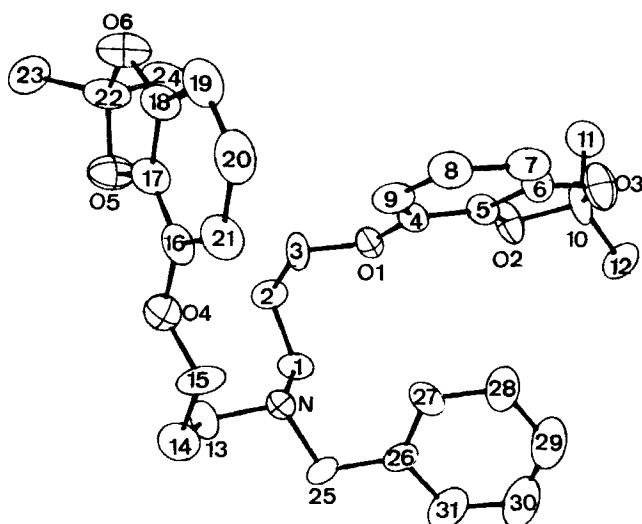
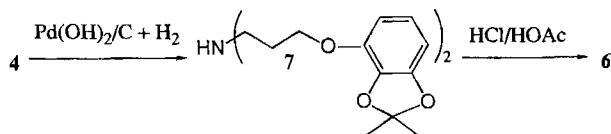


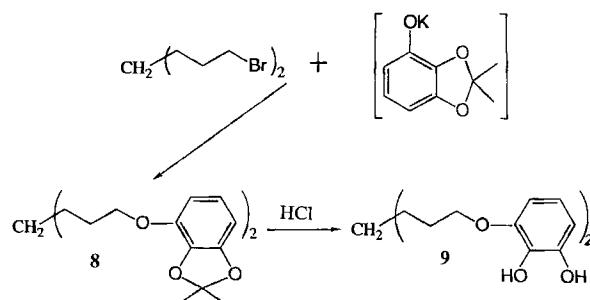
Abb. 1. Molekülstruktur der Ligandenvorstufe **4**



Dabei wird zuerst die Benzylgruppe durch Hydrogenolyse abgespalten. Das dabei entstehende Zwischenprodukt **7** ist eine wertvolle Ausgangsverbindung für die Darstellung bifunktioneller Liganden. **7** enthält eine freie sekundäre Aminogruppe. Die zwei Brenzkatechin-Einheiten sind weiterhin geschützt. **7** kann über das sekundäre Amin an Moleküle mit spezifischer Bioverteilung gekoppelt werden. Solche Konjugate werden in der Hoffnung konstruiert, daß sich die Bioverteilung der Ausgangsverbindung durch die Anwesenheit von **7** bzw. deacetalisiertem **7** nicht verändert. Die dadurch entstehenden bifunktionellen Liganden (Molekül mit spezifischer Bioverteilung und Chelatligand für ^{99m}Tc) könnten nach der Markierung mit ^{99m}Tc Anwendung in der nuklearmedizinischen Diagnostik finden. Die Abspaltung der Acetalgruppen von **7** gelingt problemlos mit HCl/HOAc. Das so erhaltene **6** ist mit dem nach Schema 1 gewonnenen identisch. Ein signifikanter Unterschied in der Ausbeute war nicht festzustellen.

Die Darstellung des Liganden **9** erfolgt gemäß Schema 2. Die Williamson-Kopplung des acetalisierten Pyrogallols mit 1,7-Dibromheptan führt in guter Ausbeute zur Liganden-

Schema 2. Darstellung des Liganden **9**



vorstufe 8. Aus dieser läßt sich der Ligand 9 durch saure Hydrolyse der Schutzgruppen gewinnen.

^{99m}Tc-Einbau in 5, 6 und 9

Die Untersuchung des ^{99m}Tc-Einbaus in die neuen Liganden erfolgte wie üblich ($t_{1/2} = 6.02$ h für ^{99m}Tc) mittels chromatographischer Methoden und autoradiographischer Aufzeichnung der Ergebnisse²⁾. Für die chromatographische Analyse erwiesen sich Reverse-Phase-DC-Platten (Merck RP-18) als stationäre Phase und THF als mobile Phase als am besten geeignet. Zur Untersuchung des ^{99m}Tc-Einbaus wurde wäßriges Generator-Eluat eines ^{99m}Mo/^{99m}Tc-Generators mit methanolischen (50 mM) Lösungen der Liganden gemischt. Dabei wurde ein Ligand: [^{99m}TcO₄]⁻-Verhältnis von ca. $3 \cdot 10^5$:1 eingestellt. Der pH-Wert der Lösungen war 7. Bei den Einbauexperimenten war außer den Liganden kein externes Reduktionsmittel anwesend. Sofort nach dem Mischen erfolgte die chromatographische Aufarbeitung. Nach der photographischen Darstellung der Chromatogramme wurden die Ergebnisse in Tab. 1 erhalten.

Tab. 1. R_f -Werte für Mischungen aus Generator-Eluat und den Liganden 5, 6 und 9

Mischung	R_f
Na[^{99m} TcO ₄]	0.29
Na[^{99m} TcO ₄]/BzDIPACE (5)	0.62
Na[^{99m} TcO ₄]/DIPACE (6)	0.56
Na[^{99m} TcO ₄]/9	0.29

Reines Na[^{99m}TcO₄] hat unter den angegebenen Bedingungen einen R_f -Wert von 0.29. In Abhängigkeit vom zugesetzten Liganden ergeben sich andere R_f -Werte für die einzelnen Mischungen. Dies ist ein klarer Hinweis auf die Bildung neuer ^{99m}Tc-Spezies. Zur Bildung dieser Spezies ist die Anwesenheit der entsprechenden Liganden nötig. Aus den unterschiedlichen R_f -Werten für die Lösungen der einzelnen Liganden kann auf ligandenspezifische Verbindungen geschlossen werden. Bemerkenswert ist dabei, daß sich für BzDIPACE und DIPACE keine Aktivität beim R_f -Wert von Na[^{99m}TcO₄] findet, was auf eine vollständige Umwandlung des Pertechnetats hindeutet. Für BzDIPACE und DIPACE wird jeweils nur eine radioaktive Spezies gefunden.

Wird Na[^{99m}TcO₄] mit Sn(II) gemischt (1:1000), so findet sich die gesamte Aktivität von γ -Strahlern bei $R_f = 0.0$, was der Bildung von ^{99m}TcO₂ entspricht. Die Bildung von ^{99m}TcO₂ wird für die ebenfalls reduzierend wirkenden Liganden BzDIPACE und DIPACE nicht beobachtet. Selbst der Zusatz externer Reduktionsmittel (SnCl₂, Hydrazhydrat, SO₂, NaBH₄; 1:1000) zu Mischungen von Generator-Eluat mit den Liganden BzDIPACE oder DIPACE führt nur zu geringen Mengen an ^{99m}TcO₂. Man beobachtet hauptsächlich die in Tab. 1 beschriebene Radioaktivitätsverteilung.

Da in Gegenwart externer Reduktionsmittel von der Bildung reduzierten Technetiums ausgegangen werden muß, sind die Identität der Chromatogramme für Mischungen mit

und ohne externes Reduktionsmittel sowie die Abwesenheit von Aktivität bei $R_f = 0.0$ klare Hinweise auf die Fähigkeit der Liganden BzDIPACE und DIPACE, selbst als Reduktionsmittel zu wirken und das reduzierte Technetium zu komplexieren. Über die Oxidationsstufe des reduzierten und komplexierten Technetiums läßt sich allerdings keine Aussage machen.

Besonders interessant sind die Ergebnisse der Reaktion von Na[^{99m}TcO₄] mit dem Liganden 9. Mit 9 wird, auch bei großem Überschuß (1:10⁶, in Methanol), kein ^{99m}Tc-Einbau aus Pertechnetat erreicht. Die gesamte Aktivität der γ -Strahler findet sich beim R_f -Wert von Pertechnetat und bei $R_f = 0.0$. Der Chelateffekt von 9 reicht offensichtlich nicht zur Bildung stabiler ^{99m}Tc-Komplexe aus. Die Anwesenheit des zentralen Stickstoffatoms scheint essentiell für die Bildung der Komplexe zu sein. Ob dieser Effekt einer intramolekularen Wasserstoffbrücke oder nur der veränderten Geometrie am Brückenatom zuzuschreiben ist, läßt sich gegenwärtig noch nicht beurteilen.

Die Liganden 5 und 6 bilden schnell und quantitativ ^{99m}Tc-Komplexe ohne Zusatz externer Reduktionsmittel unter den für die Darstellung von ^{99m}Tc-Radiopharmaka angewendeten Bedingungen.

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

Experimenteller Teil

Benzylbis[2-(ethoxycarbonyl)ethyl]amin (1): 172 g (1.60 mol) Benzylamin in 500 ml Ethanol werden unter Eiskühlung mit 384 g (3.84 mol) Acrylsäure-ethylester versetzt. Die Reaktionsmischung wird 5 d bei Raumtemp. gerührt. Lösungsmittel und überschüssige Edukte werden im Rotationsverdampfer entfernt. Die zurückbleibende Lösung wird i. Vak. fraktionierend destilliert. Fraktion 1: <148°C/0.05 mbar; Fraktion 2: 148–150°C/0.05 mbar, Ausb. 380 g (77%) 1 aus Fraktion 2. — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.27$ (m, 5 H, Ar-H); 4.10 [q, 4 H, C(O)OCH₂CH₃]; 3.59 (s, 2 H, C₆H₅CH₂N); 2.80 (t, 4 H, NCH₂CH₂); 2.46 [t, 4 H, CH₂CH₂C(O)]; 1.23 (t, 6 H, OCH₂CH₃). — ¹³C-NMR (CD₃OD): $\delta = 173.7$ [CH₂C(O)O]; 140.2 (Ar); 129.7 (Ar); 129.0 (Ar); 127.9 (Ar); 61.1 (OCH₂CH₃); 59.1 (C₆H₅CH₂N); 51.1 (NCH₂CH₃); 33.5 [CH₂CH₂C(O)]; 14.5 (OCH₂CH₃).

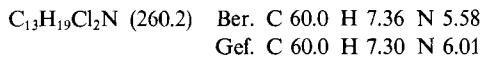
C₁₇H₂₅NO₄ (307.4) Ber. C 66.4 H 8.20 N 4.55
Gef. C 66.8 H 8.29 N 4.28

Benzylbis(3-hydroxypropyl)amin (2): Zu 19 g (0.50 mol) LiAlH₄ in 900 ml Ether werden unter Eiskühlung langsam 92 g (0.30 mol) 1 getropft. Die Lösung wird 12 h bei Raumtemp. gerührt und dann vorsichtig mit Wasser hydrolysiert. Der Ether und die wäßrige Phase werden vom ausgefallenen LiAl(OH)₄ dekantiert, und der Feststoff wird mehrmals mit Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen (Ether und Ethanol) werden mit MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. bleibt das Produkt als farblose Flüssigkeit zurück. Ausb. 60.5 g (90%). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.30$ (m, 5 H, Ar-H), 4.11 (s, br, 2 H, CH₂OH); 3.67 (t, 4 H, CH₂CH₂OH); 3.56 (s, 2 H, C₆H₅CH₂N); 2.61 (t, 4 H, NCH₂CH₂); 1.75 (q, 4 H, CH₂CH₂CH₂). — ¹³C-NMR (CD₃OD): $\delta = 137.8$ (Ar); 130.1 (Ar); 129.2 (Ar); 128.0 (Ar); 61.9 (CH₂CH₂OH); 59.5 (C₆H₅CH₂N); 52.3 (NCH₂CH₂); 30.2 (CH₂CH₂CH₂).

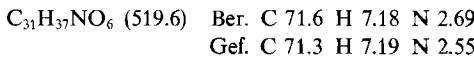
C₁₃H₂₁NO₂ (223.3) Ber. C 69.9 H 9.48 N 6.27
Gef. C 68.0 H 9.28 N 6.24

Benzylbis(3-chlorpropyl)amin (3): 143 g (0.64 mol) 2 werden in 600 ml Chloroform vorgelegt. Dazu tropft man bei Raumtemp.

182 g (1.53 mol) Thionylchlorid, gelöst in 100 ml Chloroform. Die Zugabe muß so erfolgen, daß das Lösungsmittel mäßig siedet. Nach beendeter Zugabe wird 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird vorsichtig mit Wasser hydrolysiert und zweimal mit 300 ml heißem Wasser gewaschen. Nun wird die organische Phase stark eingeengt und weitere zweimal mit je 250 ml heißem Wasser ausgeschüttelt. Nach Vereinigung der wäßrigen Phasen werden diese mit Natronlauge (40proz.) stark alkalisch gemacht und zweimal mit je 400 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden mit Natriumsulfat getrocknet. Danach wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird fraktionierend destilliert. Ausb. 140 g (84%), Sdp. 120–125°C. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.30$ (m, 5H, Ar-H); 3.58 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$); 3.55 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}$); 2.58 (t, 4H, NCH_2CH_2); 1.92 (q, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 140.3$ (Ar); 129.9 (Ar); 128.0 (Ar); 59.8 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}$); 51.9 (ClCH_2CH_2); 43.8 (NCH_2CH_2); 31.3 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

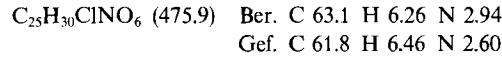


Benzylbis[3-(2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-4-yloxy)propyl]amin (4): In einem ausgeflammten 250-ml-Zweihals-Schlenk-Kolben werden 13.3 g (80 mmol) des Pyrogallol-Acetals²⁾ 30 min im Hochvak. bei 50°C getrocknet. Danach wird das Acetal in 100 ml absol. Ethanol aufgelöst. Die Lösung wird mehrmals bis zum Aufsieden evakuiert und mit Argon belüftet. Blank geschnittenes Kalium (3.1 g, 80 mmol) wird hinzugegeben. Zur jetzt stark sauerstoffempfindlichen Lösung wird das sauerstofffreie Chlorid 3 (9.7 g, 37.3 mmol) gegeben. Der Ansatz wird 3 d unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung werden 3 ml Eisessig zugegeben, und das ausgefallene Kaliumchlorid wird noch heiß abfiltriert. Das Filtrat wird i. Vak. zur Trockne gebracht und der Rückstand in einem Gemisch von ca. 30 ml Pentan/Ether (1:1) gelöst. Die braune Lösung wird an einer kurzen Säule (etwa 50 g Silicagel) mit Ether/Pentan (1:1) chromatographiert. Dabei ist darauf zu achten, daß dunkle Produkte nicht miteluiert werden. Nach Entfernen des Laufmittels i. Vak. bleibt ein gelbes Öl zurück, das aus Ethanol umkristallisiert wird (16 g in 200 ml Ethanol). Hierbei fällt das Produkt bei Raumtemp. in farblosen Kristallen an. Ausb. 16 g (80%), Schmp. 46–47°C. — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{Aceton}$): $\delta = 7.30$ (dd, 2H, Benzylaromat); 7.20 (m, 3H, Benzylaromat); 6.67 (dd, 2H, Brenzkatechin); 6.41 (dd, 4H, Brenzkatechin); 4.07 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.58 (s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}$); 2.61 (t, 4H, NCH_2CH_2); 1.91 (q, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.60 [s, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$]. — $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 149.3$ (Brenzkatechin); 144.1 (Brenzkatechin); 140.7 (Benzylaromat); 136.1 Brenzkatechin; 129.4 (Benzylaromat); 128.8 (Benzylaromat); 127.4 (Benzylaromat); 121.9 (Brenzkatechin); 118.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$]; 109.4 (Brenzkatechin); 102.6 (Brenzkatechin); 67.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 59.3 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}$); 50.7 (NCH_2CH_2); 27.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 25.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$].

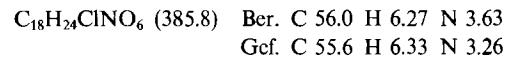


Benzylbis[3-(2,3-dihydroxyphenoxy)propyl]amin-hydrochlorid, BzDIPACE (5): Eine Lösung von 14 g (27 mmol) 4 in 100 ml Eisessig wird zum Sieden erhitzt. Dazu gibt man innerhalb von 2 h 100 ml eines Säuregemisches (50% Eisessig, 20% Wasser, 30% rauhende Salzsäure), wobei der Flüssigkeitsverlust durch abdestillierendes Lösungsmittel und entstehendes Aceton ausgeglichen wird. Nach beendeter Zugabe wird soviel Lösungsmittel abdestilliert, daß etwa 50 ml im Kolben verbleiben. Die heiße Lösung wird langsam abgekühlt, wobei das Produkt aber nicht auskristallisiert. Daher werden alle Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Dabei fällt der Ligand als voluminöser Rückstand an. Dieses Rohprodukt wird durch Waschen mit Ether von letzten Essigsäureresten befreit und im

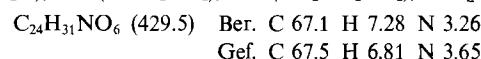
Hochvak. getrocknet. Ausb. 12.4 g (96%). — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 10.85$ (s, br, 1H, NH); 8.98 (s, 2H, OH); 8.17 (s, 2H, OH); 7.65 (d, 2H, Benzylaromat); 7.43 (m, 3H, Benzylaromat); 6.53 (t, 2H, Brenzkatechin); 6.43–6.38 (m, 4H, Brenzkatechin); 4.39 (s, br, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}$); 3.97 (t, br, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.27 (t, br, 4H, NCH_2CH_2); 1.92 (q, br, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 148.3$ (Brenzkatechin); 147.0 (Brenzkatechin); 135.7 (Brenzkatechin); 132.2 (Benzylaromat); 131.1 (Benzylaromat); 130.42 (Benzylaromat), 130.40 (Benzylaromat); 120.3 (Brenzkatechin); 110.6 (Brenzkatechin); 106.6 (Brenzkatechin); 67.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 58.5 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{N}$); 52.5 (NCH_2CH_2); 24.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).



Bis[3-(2,3-dihydroxyphenoxy)propyl]amin-hydrochlorid, DI-PACE (6): Eine Lösung von 10 g (21 mmol) 5 in 300 ml absol. Methanol wird mit 2 g $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20%) versetzt. In einer Hydrierungsanlage wird die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 3 bar 6 h bei Raumtemp. geschüttelt. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der ölige Rückstand wird 24 h bei 50°C im Hochvak. getrocknet. Ausb. 7.0 g (70%). — $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$): $\delta = 8.96$ (s, br, 6H, OH und NH₂); 6.90–6.30 (m, 6H, Brenzkatechin); 3.97 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3.17 (t, 4H, NCH_2CH_2); 2.28 (q, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). — $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$): $\delta = 148.8$, 148.2, 136.5, 119.7, 111.0, 106.0 (Brenzkatechin); 67.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 46.5 (NCH_2CH_2); 26.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).



Bis[3-(2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-4-yloxy)propyl]amin (7): Eine Lösung von 17.9 g (34.5 mmol) 4 in 300 ml absol. Methanol wird mit 2.0 g (2.8 mmol) des Katalysators [$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$] versetzt und 4 h in einer Wasserstoff-Hydrierungsapparatur bei 3 bar Wasserstoff-Druck und 25°C geschüttelt. Danach wird der Katalysator abfiltriert, und das Lösungsmittel und entstandenes Toluol werden im Wasserstrahlvak. entfernt. Das erhaltene Öl wird bei 60°C/0.05 mbar 6 h im Ölumpenvak. getrocknet. Ausb. 12.9 g (87%). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.69$ (dd, 2H, Brenzkatechin); 6.46 (d, 2H, Brenzkatechin), 6.43 (d, 2H, Brenzkatechin); 4.14 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 2.83 (t, 4H, NCH_2CH_2); 1.99 (q, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.68 [s, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$]. — $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{Benzol}$): $\delta = 149.3$, 136.2, 121.6, (Brenzkatechin); 117.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$]; 109.1, 102.6 (Brenzkatechin); 67.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 46.6 (NCH_2CH_2); 29.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 25.7 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$].



6 aus 7: Eine Lösung von 8.0 (18.6 mmol) 7 in 80 ml Eisessig wird in der Siedehitze innerhalb von 2 h mit 80 ml eines Säuregemisches (50% Eisessig, 30% Wasser, 20% rauchende Salzsäure) versetzt. Dabei destilliert Wasser mit freiwerdendem Aceton als Azeotrop ab. Nach beendeter Zugabe wird noch 30 min destilliert. Danach wird restliches Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird bei 60°C/0.05 mbar 6 h im Hochvak. getrocknet. Das pulverige Produkt wird mit Ether gewaschen. Etherreste werden anschließend im Ölumpenvak. entfernt. Ausb. 6.25 g (87%). Die Analysendaten stimmen mit denen von 6 aus 5 überein.

1,7-Bis(2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-4-yloxy)heptan (8): In einem ausgeflammten 100-ml-Zweihals-Schlenk-Kolben werden 7.04 g (42 mmol) des Acetals in 50 ml Ethanol gelöst. Die Lösung wird mehrmals ent gast und mit Argon belüftet. Dann gibt man vorsichtig 1.66 g (42 mmol) Kalium in kleinen Stücken hinzu. Wenn das Metall vollständig umgesetzt ist, versetzt man die Lösung mit 5.16 g (20 mmol) 1,7-Dibromheptan und erhitzt 12 h unter Rück-

fluß. Hierbei ausgesfallenes Kaliumbromid wird abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der erhaltene farblose, feste Rückstand zeigt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum keine Verunreinigungen. Ausb. 6.3 g (73%). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.85 - 6.35$ (m, 6H, Ar-H); 4.08 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 1.90 – 1.40 [m, 10H, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{O}$]; 1.71 [s, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$].

$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_6$ (428.5) Ber. C 70.1 H 7.53 Gef. C 69.3 H 7.21

1,7-Bis(2,3-dihydroxyphenoxy)heptan (9): Eine Lösung von 3.0 g (7.0 mmol) der Ligandenvorstufe 8 in 20 ml Methanol wird zum Sieden erhitzt. Dazu gibt man innerhalb von 2 h 20 ml eines Gemisches aus 50% Methanol, 20% Wasser und 30% rauchender Salzsäure. Der Flüssigkeitsverlust durch abdestillierendes Aceton wird dabei durch Zusatz der Säuremischung ausgeglichen. Die heiße Lösung wird abgekühlt. Nach Entfernen der Lösungsmittel fällt 9 als voluminöser Rückstand an. Ausb. 1.8 g (74%). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 6.85 - 6.33$ (m, 6H, Ar-H); 5.69 (s, 4H, Ar-OH); 4.01 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 1.79 [q, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$]; 1.44 [m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$].

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6$ (348.4) Ber. C 65.5 H 6.94 Gef. C 65.7 H 7.21

Röntgenstrukturanalyse von 5: Zur Datensammlung wurde ein Enraf-Nonius-CAD-4 Diffraktometer mit Graphit-monochromatisierter Mo-K_α -Strahlung ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) benutzt. Kristalle von 4

Tab. 2. Positionsparameter für 4^{a)}

Atom	x	y	z	B_{eq} [\AA^2]
O1	1.0080(3)	.2287(1)	.7065(2)	3.04(6)
O2	.8277(3)	.1148(1)	.6451(2)	3.73(6)
O3	.9169(3)	.0078(1)	.6340(2)	4.48(7)
O4	1.4379(3)	.3292(1)	.8880(2)	3.46(6)
O5	1.4595(3)	.3906(1)	.7284(2)	4.17(7)
O6	1.5751(3)	.3427(1)	.6290(2)	4.68(7)
N	1.0851(3)	.3007(1)	.9213(2)	2.71(7)
C1	9.631(4)	.3204(2)	.8479(2)	3.18(9)
C2	1.0131(4)	.3390(2)	.7661(2)	3.53(9)
C3	1.1044(4)	.2849(2)	.7378(2)	3.59(9)
C4	1.0724(4)	.1678(2)	.6978(2)	2.58(8)
C5	.9809(4)	.1150(2)	.6689(2)	2.58(8)
C6	1.0334(4)	.0515(2)	.6607(2)	2.96(9)
C7	1.1821(4)	.0364(2)	.6829(2)	3.6(1)
C8	1.2762(4)	.0905(2)	.7095(3)	3.9(1)
C9	1.2238(4)	.1549(2)	.7181(2)	3.39(9)
C10	.7830(4)	.0480(2)	.6128(2)	3.38(9)
C11	.7287(5)	.0514(2)	.5151(3)	4.8(1)
C12	.6739(5)	.0206(2)	.6596(3)	4.9(1)
C13	1.1803(4)	.3573(2)	.9584(2)	3.35(9)
C14	1.3341(4)	.3356(2)	1.0114(2)	3.9(1)
C15	1.4178(4)	.2921(2)	.9621(2)	3.8(1)
C16	1.5046(4)	.2958(2)	.8324(2)	3.06(9)
C17	1.5116(4)	.3272(2)	.7563(2)	3.15(9)
C18	1.5784(4)	.2986(2)	.6974(2)	3.34(9)
C19	1.6419(4)	.2361(2)	.7079(3)	3.9(1)
C20	1.6354(4)	.2037(2)	.7846(3)	4.1(1)
C21	1.5697(4)	.2321(2)	.8461(3)	3.7(1)
C22	1.4735(4)	.3956(2)	.6387(2)	3.8(1)
C23	1.5393(5)	.4624(2)	.6284(3)	6.0(1)
C24	1.3256(5)	.3813(3)	.5776(3)	5.3(1)
C25	1.0247(4)	.2672(2)	.9877(2)	3.6(1)
C26	.9764(4)	.1960(2)	.9660(2)	3.15(9)
C27	1.0320(4)	.1575(2)	.9082(2)	3.53(9)
C28	.9922(5)	.0913(2)	.8916(3)	4.8(1)
C29	.8951(6)	.0621(2)	.9344(3)	6.5(1)
C30	.8397(6)	.0992(2)	.9902(3)	6.8(1)
C31	.8785(5)	.1656(2)	1.0084(3)	4.8(1)

^{a)} Der isotrope thermische Parameter B_{eq} ist definiert als $4/3 [a^2\beta(1,1) + b^2\beta(2,2) + c^2(3,3) + ab(\cos\gamma)\beta(1,2) + ac(\cos\beta)\beta(1,3) + bc(\cos\alpha)\beta(2,3)]$; dabei sind a , b und c die Zellparameter und $\beta(i,j)$ die anisotropen thermischen Parameter.

sind luftstabil. $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{NO}_6$, Kristallgröße $0.35 \times 0.25 \times 0.17 \text{ mm}$, Kristallsystem monoklin, Raumgruppe $P2_1/c$, $a = 9.281(2)$, $b = 19.905(6)$, $c = 15.771(6) \text{ \AA}$, $\beta = 104.04(3)^\circ$, $V = 2826(3) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $d_{\text{ber.}} = 1.22 \text{ g/cm}^3$; Meßtemperatur $-105(5)^\circ\text{C}$, $\Theta-2\Theta$ -Scans im Bereich $2^\circ \leq 2\Theta \leq 45^\circ$, 3680 symmetrieabhängige Intensitäten. Datenreduktion mit Lorenz- und Polarisationskorrektur; keine Absorptionskorrektur ($\mu = 0.786 \text{ cm}^{-1}$). Lösung mit Direkten Methoden, Verfeinerung mit Fourier-Techniken (SDP-Paket¹⁰⁾). Nicht-Wasserstoffatome mit anisotropen Temperaturfaktoren, Wasserstoffatome auf berechneten Positionen¹¹⁾, $R = 0.043$, $R_w = 0.049$ für 1931 Strukturfaktoren [$I \geq 3\sigma(I)$] und 344 verfeinerte Parameter. Die Atomkoordinaten enthält Tab. 2. Weitere Daten zur Kristallstrukturanalyse können beim Fachinformationszentrum Karlsruhe, Gesellschaft für wissenschaftlich-technische Information mbH, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen 2, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD-54842, der Autorennamen und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Einbau-Untersuchungen: Alle Arbeiten mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ wurden in einem für den Umgang mit offener Radioaktivität eingerichteten Labor durchgeführt. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ wurde aus $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generatoren der Firma Behring als wäßrige $\text{Na}[^{99\text{m}}\text{TcO}_4]$ -Lösung gewonnen. Dabei kamen normalerweise Generatoren mit einer maximalen Eluat-Strahlendosis von 54 mCi (2 GBq) am Kalibrierungstag zum Einsatz. Der Generator wurde 24 h vor der Kalibrierungszeit eluiert, um die Menge an $^{99\text{m}}\text{Tc}$ im Generator-Eluat gering zu halten. Weitere Einzelheiten zur chromatographischen Aufarbeitung und autoradiographischen Darstellung der Ergebnisse finden sich in Lit.²⁾.

Für die Einbau-Untersuchungen wurden normalerweise 10 μl Generator-Eluat (5.4 $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$, entsprechend $10^{-13} \text{ mol } ^{99\text{m}}\text{Tc}$) mit der $3 \cdot 10^5$ fachen Menge an Ligand (30 μl einer 50 mM Lösung, entsprechend $3 \cdot 10^{-8} \text{ mol}$) gemischt. 5 – 10 μl dieser Mischung wurden dann neben reinem Generator-Eluat auf eine DC-Platte (Merck RP-18) aufgetragen und mit THF entwickelt. Die Radioaktivitätsverteilung auf der Platte wurde schließlich mit einem Röntgenfilm (Cronex 75 M) abgebildet.

CAS-Registry-Nummern

1: 6938-07-4 / 2: 5279-23-2 / 3: 34753-62-3 / 4: 129917-34-6 / 5: 129917-35-7 / 5, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Komplex: 129942-16-1 / 6: 129917-36-8 / 6, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Komplex: 129942-15-O / 7: 129917-37-9 / 8: 129917-38-O / 9: 129917-39-1

- ¹⁾ II. Mitteilung: F. E. Hahn, S. Rupprecht, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, im Druck.
- ²⁾ F. E. Hahn, S. Rupprecht *Chem. Ber.* **124** (1991) 481, voranstehende Mitteilung.
- ³⁾ H. Münzel in *Gmelin Handbook of Inorganic Chemistry, Technetium*, Suppl. Vol. 1 (H. K. Kugler, C. Keller, Eds.), S. 26, Springer Verlag, Heidelberg 1982.
- ⁴⁾ E. Deutsch, K. Libson, S. Jurisson, L. F. Lindley, *Prog. Inorg. Chem.* **30** (1983) 75.
- ⁵⁾ L. A. deLearie, R. C. Haltiwanger, C. G. Pierpont, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 4324.
- ⁶⁾ A. Davison, A. G. Jones, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **33** (1982) 881.
- ⁷⁾ S. R. Cooper, Y. B. Koh, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **104** (1982) 5092.
- ⁸⁾ A. Davison, B. DePamphilis, A. G. Jones, K. J. Franklin, C. J. L. Lock, *Inorg. Chim. Acta* **128** (1987) 161.
- ⁹⁾ ^{9a)} A. R. Bulls, C. G. Pippin, F. E. Hahn, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 2627. — ^{9b)} T. J. McMurry, M. W. Hosaini, T. M. Garrett, F. E. Hahn, Z. E. Reyes, K. N. Raymond, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 7196.
- ¹⁰⁾ *Structure Determination Package, Users Guide*, B. A. Frenz and Associates, College Station, TX 77840, USA, 1982.
- ¹¹⁾ M. R. Churchill, *Inorg. Chem.* **12** (1973) 1213.