

## **Tc-99m-Markierung von Cymantren-analogen Verbindungen mit verschiedenen Substituenten - Ein neuer Zugang zu Tc-99m Radiodiagnostika**

M. Wenzel

Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin  
Berlin-Dahlem

Tc-99m labelling of Cymantrene-analogues with different substituents.  
A new approach to Tc-99m radiodiagnostics.

### Summary:

The Technetium-analogues of Cymantrene derivatives containing different side chains can be labelled with Tc-99m in a simple manner starting from labelled pertechnetate.

For the synthesis a solution of a ferrocene derivative with the wanted side chain, Tc 99m-pertechnetate and a carbonyl-donator like  $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$  are heated at  $150^\circ\text{C}$  in a small glass vessel. There after the labelled cytectrene derivative is separated from by-products by chromatographic methods. The radiochemical yields are between 15-95%. - Some of the compounds showed a remarkable brain affinity with a high Tc-99m-concentration ratio brain/blood.

Key words: Tc-99m, cymantrene, radiodiagnostics, cytectrene, ferrocene

### Einleitung:

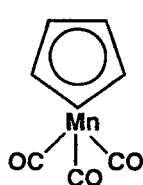
Das Radioisotop des Technetiums Tc-99m ist ein ideales Radioisotop für die Markierung von Radiodiagnostika. Es läßt sich aus einem Molybdän-Generator gewinnen, besitzt keine Partikelstrahlung und seine Gamma-Strahlung hat eine für die Meßtechnik optimale Energie von 140 keV. Seine Halbwertszeit ist mit 6,6 h kurz genug, um - bei einer klinischen Anwendung - die Strahlenbelastung des Patienten gering zu halten.

Technetium ist ein Metall der 7. Nebengruppe des Periodischen Systems, daher können lipophile Radiopharmaka nur durch Komplexierung von Technetium-Ionen erhalten werden. Gebräuchliche Beispiele dafür sind Tc-99m-Komplexe mit Oximen oder Isonitrilen (1,2). Jedoch ist die chemische Variationsmöglichkeit lipophiler Technetium-Komplexen sehr beschränkt. Man hat daher immer wieder versucht, weitere Liganden für die Komplexierung des Technetium zu entwickeln, die dank ihrer chemischen Variabilität, besser den diagnostischen Erfordernissen angepaßt werden können.

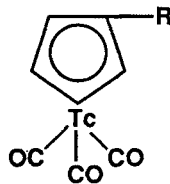
Eine ausgezeichnete chemische Variabilität zeigen Cyclopentadienyl-Komplexe von Metallen z.B. vom Metallocen-Typ oder die Halbsandwich-Komplexe vom Cymantren-Typ; sie sind außerdem chemisch sehr stabil.

In der folgenden Arbeit berichten wir über eine neue Möglichkeit, radioaktives Technetium in verschiedenartige Cymantren-analoge Derivate auf einfache Art einzubauen. Damit gelingt eine Kombination der Vorteile des Technetium als Strahler mit dem Vorteil der chemischen Variabilität der Cyclopentadienyl-Komplexe.

Dieses Verfahren eröffnet erstmals den Zugang zu Tc-99m-markierten Radiodiagnostika mit einer unbegrenzten Vielfalt für die Seitenkette R:



Cymantren



Cytectren-Derivat

### Ergebnisse und Diskussion:

#### *Der Zentralatom-Austausch von Technetium bei Ferrocen-Derivaten (Synthese von Cytectren\*-Derivaten)*

Eine Reihe von früheren Arbeiten hatten die Möglichkeit aufgezeigt, bei Ferrocen-Derivaten mit verschiedenen Substituenten das Zentralatom Eisen gegen radioaktives Ruthenium auszutauschen (3-7). Man erhielt dadurch radioaktive Ruthenocen-Derivate, die teilweise als Radiodiagnostika einsetzbar sind (7,8a).

Ein analoger Zentralatom-Austausch bei Cymantren-Derivaten von Mangan gegen Technetium-99m gelingt jedoch nicht, wie Versuche unter verschiedenen Reaktionsbedingungen gezeigt haben. Die Synthese des unsubstituierten Tc-99m-Cyclopentadienyl-technetium-tricarbonyls wurde aber auf einem anderen Weg von Baumgärtner et al. (8b) beschrieben. Knight Castro et al. (8c) konnten sogar - in einem mehrstufigen Verfahren ausgehend vom  $\text{Tc}_2(\text{CO})_{10}$  - Derivate herstellen, die am Cyclopentadienyl-Ring mehrere aliphatische Substituenten (meist Methylgruppen) enthielten.

Umso überraschender war das Auffinden einer einfachen Synthese-Möglichkeit von Technetium-analogen Cymantren-Derivaten (Cytectrene) durch Zentralatom-Austausch bei Ferrocen-Derivaten mit Pertechnetat bei Anwesenheit von Carbonyl-Donatoren. Als ein brauchbarer Lieferant von Carbonyl-Gruppen erwies sich die Verbindung  $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$ . Verwendbar sind auch andere Carbonyl-Donatoren, wie z.B.  $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ ,  $[\text{Fc}(\text{CO})_2]_2$ , Oxalsäure oder Na-Formiat. Der Hauptvorteil gegenüber dem Mehrstufen-Verfahren von Castro (8b) ist die Möglichkeit, selbst Cytectren-Derivate mit sehr komplexen Substituenten in einer Ein-Topf-Reaktion ausgehend von Pertechnetat mit Tc-99m zu markieren.

Erhitzt man die 3 Komponenten Ferrocen-Derivat, Carbonyl-Donator und radioaktives Pertechnetat in geeigneten Lösungsmitteln, z.B. Methanol oder Tetrahydrofuran auf 130-150°C.,

\* Der Name Cytectren wurde vorgeschlagen von P.E. Schulze  
[Institut für Diagnostik-Forschung GmbH, c/o Freie Universität Berlin]

so erhält man zwischen 12 - 95% des Technetiums in Form der radioaktiven Cyctectren-Verbindung. Dabei enthält das Cyctectren-Derivat die gleiche Seitenkette am Cyclopentadienylrest, die in der Ausgangsverbindung - dem Ferrocen-Derivat - an einem der beiden Cyclopentadienylreste gebunden ist. Das unsubstituierte Tc-99m-markierte Cyctectren entsteht nur zu geringen Anteilen.

Der günstigste Temperaturbereich für den Zentralatom-Austausch liegt bei ca. 150°C. Wie Abb. 1 am Beispiel des Acetyl-Cyctectrens zeigt, ist es manchmal möglich, die Reaktionstemperatur für den Zentralatom-Austausch zu verringern. Im vorliegenden Fall könnte die Verwendung eines di-substituierten Ferrocens als Ausgangsprodukt die Ursache für die verbesserte Ausbeute bei Temperaturen unterhalb von 140°C. sein.

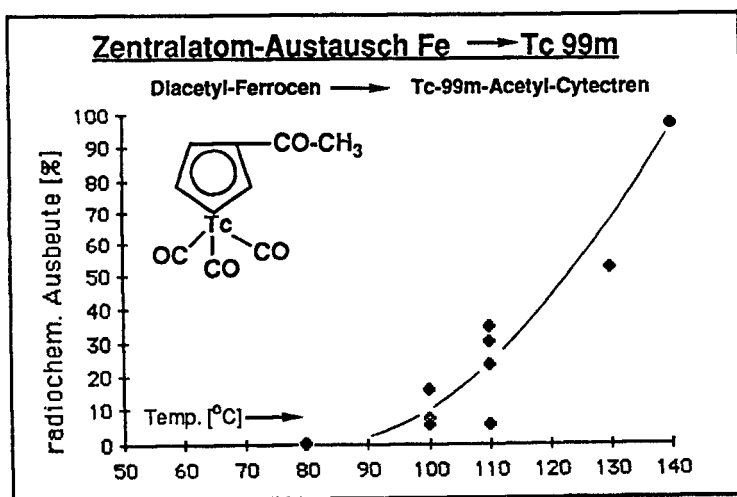


Abb. 1: Radiochem. Ausbeute bei der Synthese von Tc-99m Acetyl-Cyctectren  
Synthese-Ansatz siehe Methodik, Beispiel 1

Um das als Generator-Eluat anfallende radioaktive Pertechmetat in den Cymantren-analogen Technetium-Komplex einzubauen zu können, muß das Pertechmetat reduziert werden. Erstaunlicherweise ist die Zugabe eines separaten Reduktionsmittels zum Reaktionsansatz oft überflüssig, die eingesetzte Ferrocen-Verbindung kann selbst als Reduktionsmittel wirken. Wahrscheinlich wird dabei ein kleiner Teil des Ferrocen-Derivat (mit zweiwertigem Eisen) durch das Pertechmetat zu der dreiwertigen Eisenverbindung mit einer Ferricinium-Struktur oxidiert. Das Pertechmetat wird dabei zu  $Tc^+$  reduziert, das dann in die Cyctectren-Struktur eingebaut wird. Bei Zugabe eines weiteren Reduktionsmittels zum Reaktionsansatz, z.B. von  $SnCl_2$ , ist sogar die Ausbeute oft niedriger als bei alleiniger Zugabe der Ferrocen-Verbindung.

Tab. 1 gibt eine Auswahl von Ferrocen-Derivaten, die erfolgreich für die Austauschversuche mit Tc-99m Pertechmetat eingesetzt wurden. Beeindruckend ist die Vielfalt des Substituenten R, der sich durch das neue Synthese-Verfahren in die Tc-99m Cyctectren-Verbindung einbauen läßt.

Bemerkenswert ist ferner die chemische Stabilität der neuen Verbindungen, wie sich mehrfach durch Rechromatographie der gereinigten Produkte nach 24 h zeigen ließ.

Bei einigen Reaktionen konnte durch vermehrten Manganzusatz (als  $\text{MnCl}_2$ ) die analoge Cymantren-Verbindung in ausreichender Menge hergestellt werden, so daß sie durch Massenspektroskopie identifizierbar waren (in Tab. 1 durch MS gekennzeichnet).

Eine Abtrennung der Technetium-markierten Verbindungen von radioaktiven Nebenprodukten und nicht-radioaktiven Begleitstoffen ist am einfachsten durch Dünnschicht-Chromatographie oder HPLC zu erreichen. Oft gelingt dies aber auch mit Hilfe einer kleinen Kieselgel-Säule, die mit dem Reaktionsansatz beladenen wird und anschließend mit unterschiedlichen Eluationsmitteln eluiert wird.

Tab. 1: Zentralatom-Austausch Fe  $\rightarrow$  Tc-99m Mit Pertechnetat unter Bildung von Cytectren-Derivaten

Ferrocen-Ausgangsprodukte	Temp.	Ausbeute	Lösungsmittel
$\text{Fc}(-\text{CO}-\text{Ph})_2$ *	120°C.	92 % MS	MeOH
$\text{Fc}(-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{COOEt})_2$ * (7)	130°C.	12 % MS	MeOH+3%HCl
$\text{Fc}(-\text{COOMe})_2$ *	150°C.	25 %	MeOH+3%HCl
$\text{Fc}(-\text{COCH}_3)_2$ *	140°C.	98% MS	MeOH
$\text{Fc}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$ (9)	130°C.	45 %	MeOH+3%HCl
$\text{Fc}-\text{COOCH}_3$	150°C.	63 %	THF+ 30%H <sub>2</sub> O
$\text{Fc}-\text{CONH}_2$	150°C.	51 %	THF+ 30%H <sub>2</sub> O
$\text{Fc}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{COOEt}$	150°C.	61 %	THF+ 30%H <sub>2</sub> O
$\text{Fc}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$	150°C.	90 %	THF
$\text{Fc}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{COOH}$ (10)	150°C.	69 %	THF+ 30%H <sub>2</sub> O
$\text{Fc}-\text{Haloperidol}$ (11)	150°C.	95 % MS	EtOH, THF+ 30%H <sub>2</sub> O
$\text{Fc}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{Glukosamin}$ (12)	150°C.	18 %	THF+ 30%H <sub>2</sub> O
$\text{Fc}-\text{COO}-\text{Chinuclidinol}$ (13)	150°C.	61 % MS	THF+ 30%H <sub>2</sub> O
$\text{Fc}-\text{COO}-\text{Cholesterol}$ (14)	150°C.	32 %	THF+ 30%H <sub>2</sub> O
$\text{Fc}-\text{COO}-3-\text{Estradiol}$ (14)	170°C.	31 %	THF+ 30%H <sub>2</sub> O
$\text{Fc}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_3$	170°C.	41 %	MeOH
$\text{Fc}-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{NH}-\text{isopropyl})-\text{CH}_3$ (8)	150°C.	45 %	THF+ 30%H <sub>2</sub> O
$\text{Fc}-\text{CH}_2-\text{CH}(-\text{NH}-\text{isopropyl})-\text{C}_2\text{H}_5$ (8)	150°C.	46 %	THF+ 30%H <sub>2</sub> O

Fc = Ferrocenyl-

\* das gebildete Cytectren-Derivat ist nur mono-substituiert

MS = Das Cymantren-Analog wurde durch MS nachgewiesen.

Nur schwer gelingt die Trennung der Cymantren-Derivate und der analogen radioaktiven Cytectren-Derivate z.B. durch Dünnschichtchromatographie. Die Ferrocen-Ausgangs-Verbindung ist dagegen von den Halbsandwich-Carbonyl-Verbindungen oft gut trennbar.

Ist diese gute Trennbarkeit gegeben, erhält man sogar die Cytectren-Verbindung frei von der Cymantren-Verbindung, falls man als Carbonyl-Donator eine Mangan-freie Verbindung wählt. Als hierfür brauchbare Carbonyl-Donatoren haben sich  $[\text{Fc}(\text{CO})_2]_2$  oder Oxalsäure bewährt. Somit ist die Synthese trägerfreier  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Cytectren-Derivate möglich. Diese Möglichkeit stellt einen entscheidenden Vorteil gegenüber den üblichen - in der Klinik hergestellten - "trägerfreien" Tc-Komplexen dar. In den dafür verwendeten vorkonfektionierten Gläschen ist nämlich ein Komplexbildner in der Menge von 0,5-2 mg vorhanden, der nach Tc-99m Per technetat-Zugabe einen trägerfreien Technetium-Komplex bildet. Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, daß körpereigene Ionen mit dem unverbrauchten Überschuß an Komplexbildnern den analogen Komplex bilden, der ähnlich von dem zu untersuchenden Receptor gebunden wird wie der radioaktive Komplex. Das bedeutet: Im Körper selbst gebildete Ionen-Komplexe können - zumindest teilweise - den Technetium-Komplex von seiner Bindungsstelle verdrängen und damit zu einer verminderten Tc-99m-Anreicherung am Receptor führen.

### *Biochemische Untersuchungen*

Von den Technetium-markierten Cytectren-Derivaten wurden die Organverteilungen bei Mäusen und Ratten untersucht. Die Organverteilung der  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Cytectren-Derivate ist abhängig von dem Substituenten am Cyclopentadienyl-Ringsystem.

Tabelle 2 gibt die Organverteilung verschiedener Cytectren-Derivate an. Zum Vergleich wurde in die Tabelle auch die Organ-Verteilung von Per technetat aufgenommen. Aus den Organ-Konzentrationen ist eindeutig zu erkennen, daß die Organverteilung der Cytectren-Derivate sich drastisch von der Verteilung nach Gabe Per technetat abhebt. Beim Per technetat ist z.B. das Organ mit der höchsten Radioaktivitäts-Konzentration das Blut (2,6 % der Dosis/% Körpergewicht). Dagegen zeigen die Tc-99m Cytectren-Derivate ausgeprägte Affinitäten zu anderen, jeweils verschiedenen Organen. Die Affinität zu dem Einzelorgan ist eindeutig von der Seitenkette der Cymantren-Verbindung abhängig.

Von den  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Verbindungen scheinen für eine praktische Anwendung am interessantesten die folgenden Cytectren-Derivate zu sein: Die Hippuran-analoge Cytectren-Verbindung (7) zur Nieren-Diagnostik und der Ester mit Chinuclidinol (13) sowie das Tropinon-Derivat zur Gehirn-Darstellung.

Über weitere biochemisch relevante Cytectren-Derivate wird an anderer Stelle berichtet.

### Material und Methoden

#### Allgemeine Angaben

Die Ferrocen-Derivate waren zum Teil käufliche Produkte, zum größten Teil wurden sie entsprechend den angegebenen Literaturstellen synthetisiert. Das Tc-99m Per technetat war das übliche Eluat (mit physiol. NaCl-Lösung) eines Molybden-Generators. Die radioaktiven

Tab. 2: Tc-99m-Organ- Verteilung von Cyctectren-Derivaten mit verschiedenen Substituenten und Pertechmetat zum Vergleich													
Cyctectren-Derivate mit Seitenkette R	Min.	Maus Ratte	Akt. Konzentration [% der inj. Dosis/% des Körpergewichts]								Gehirn Blut		
			Muskel	Blut	Leber	Lunge	Niere	Nb.Niere	Herz	Gehirn			
Pertechmetat (Kontrolle)	15	Ms	0,44	2,66	1,55	1,95	1,22	1,63	0,86	0,09	0,03	0,03	
-COO-3-Chinuclidinol	15	R	0,64	0,32	4,19	13,8	7,01	8,64	1,44	2,29	7,2	7,2	
-CO-NH-CH <sub>2</sub> -COOH	15	M	0,21	0,40	2,27	0,37	24,9	0,67	1,30	0,06			
Haloperidol-Derivat	15	Ms	0,56	0,15	3,75	9,44	5,83	3,08	0,82	0,51	3,4	3,4	
Haloperidol-Derivat	7,5	R	0,73	0,25	2,44	18,8	5,41	6,53	2,39	0,66	2,6	2,6	
-CH=CH-CO-CH <sub>3</sub>	15	Ms	0,30	0,53	6,65	1,76	4,09	1,69	0,48	0,20			
-CH <sub>2</sub> -CH(NH <sub>2</sub> )-CH <sub>3</sub>	15	Ms	0,60	0,34	4,80	10,7	3,31	4,27	1,47	1,86	5,5	5,5	
-CO-CH <sub>3</sub>	15	Ms	0,30	0,22	8,53	3,95	4,7	8,20	0,19	0,10			
-COO-3-Cholesterol	15	Ms	0,33	0,87	9,32	8,88	0,81	1,47	2,04	0,05			
-CO-Ph	15	Ms	0,39	0,35	4,92	10,7	1,71	2,21	0,53	-			
-CH <sub>2</sub> -NH-Glukosamin	15	Ms	0,16	0,97	2,43	0,84	3,31	0,36	0,41	0,05			
-CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -COOH	15	Ms	0,16	0,33	13,8	1,52	6,01	0,66	0,78	0,03			
-CH=CH-Tropinon	7,5	R	0,64	0,28	3,40	8,94	4,19	5,34	1,54	2,63	9,4	9,4	

Dünnschichtplatten wurden mit dem Berthold Dünnschicht-Scanner LB 2322 direkt gemessen. Da die eingesetzten  $^{99m}\text{Tc}$ -Aktivitäten auf dem Dünnschicht-Chromatogramm ca. 10  $\mu\text{Ci}$  betrugen, war die Messung einer DC-Platte mit mehreren Bahnen in wenigen Minuten abgeschlossen.

#### Tc-99m Acetyl-Cytectren aus Diacetyl-Ferrocen

In eine Glasampulle gibt man

3 mg	Diacetylferrocen,
6 mg	$\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$ ,
1 mg	$\text{MnCl}_2$ , 0,1 mg $\text{SnCl}_2$ ,
100 $\mu\text{Ci}$	$\text{TcO}_4^-$ (enthalten in 10 $\mu\text{l}$ Eluat eines Tc-Generators)
sowie 0,1 ml Methanol.	

Die abgeschmolzene Ampulle wird 1 h auf 130°C. erhitzt.

Der Ampulleninhalt wird anschließend auf Kieselgel-DC-Platten der Fa. Merck aufgetragen und Cyclohexan/Essigester (7 : 3) chromatographiert. Auf dem Chromatogramm erhält man bei  $R_F$  0,36 ein Maximum, das ca. 60 % der eingesetzten Tc-99m-Aktivität enthält.

Der  $R_F$ -Wert ist identisch mit dem  $R_F$ -Wert der dabei gebildeten Mn-haltigen Substanz, dem Acetyl-Cymantren, dessen Konstitution folgender Formel entspricht:  $\text{C}_5\text{H}_4\text{-CO-CH}_3 \cdot \text{Mn} \cdot (\text{CO})_3$  (Nachweis durch Massenspektrum)

Diese lipophile Tc-99m-Verbindung kann in reiner Form durch Eluation der entsprechenden Kieselgel-Fraktion ( $R_F = 0,36$ ) z.B. mit Ethanol gewonnen werden. Durch Rechromatographie des Eluates wird die radiochemische Reinheit bewiesen. Die markierte Verbindung ist chemisch stabil, nach 24 h ist chromatographisch keine Zersetzung feststellbar.

#### Ester der Tc-99m-Cytectrencarbonsäure mit Estradiol aus 3-Estradiol-Ferrocen-carboxylat (14)

In einer Glasampulle werden

1 mg	3-Estradiol-Ferrocencarboxylat
2 mg	$(\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br})$
1 mg	Tl-acetat
0,2 ml	Tetrahydrofuran mit 30 % Wasser
0,02 ml	Pertechnetat-Lösung mit 1,05 MBq

1 h auf 170°C. erhitzt. DC in Cyclohexan/Essigester (60 : 40), Radiochem. Ausbeute des Cytectrenesters ( $R_F = 0,33$ ) 31%.

#### Tc-99m-Cytectren-Haloperidol aus Ferrocen-Haloperidol (11)

a) Zur Herstellung der trägerfreien Cytectren-Verbindung (siehe Formel unten) werden in einer Glasampulle

2 mg	Ferrocen-Haloperidol
4 mg	$[\text{Fc}(\text{CO})_2]_2$
1 mg	$\text{MgCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$
0,2 ml	Tetrahydrofuran
0,02 ml	Pertechnetat-Lösung mit 0,5 MBq

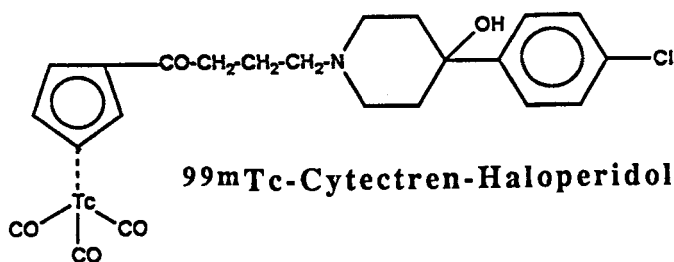
1 h auf 170°C. erhitzt. Anschließend DC in Ethanol/Aceton/Ammoniak (5 : 95 : 0,5),  
Fc-Haloperidol:  $R_F = 0,60$ , Radiochem. Ausbeute an Cytectren-Haloperidol ( $R_F = 0,71$ ), 41 %.  
Wählt man als Carbonyl-Donator 4 mg Oxalsäure, so liegt die radiochem. Ausbeute bei 21 %.

b) Zur Herstellung der Cytectren-Verbindung (im Gemisch mit Cymantren-Haloperidol) gibt man in eine Glasampulle

2 mg	Ferrocen-Haloperidol
4 mg	$Mn(CO)_5Br$
0,2 ml	Ethanol
0,02 ml	Pertechnetat-Lösung mit 0,7 MBq

und erhitzt die zugeschmolzene Ampulle 1 h auf 150°C., Radiochem. Ausbeute: 93 %, mit THF als Lösungsmittel 95 %.

Das Tc-99m Cytectren-Haloperidol wird durch UV-Licht (z.B. beim längerem Betrachten von Dünnschichtchromatogrammen unter einer UV-Lampe) langsam zersetzt.



#### Herstellung von 2-Ferrocenyliden-tropin-3-on und Markierung mit Tc-99m

Die Ferrocen-Verbindung wurde analog zu (15) aus Ferrocenaldehyd und Tropinon hergestellt. Rote nadelförmige Kristalle aus Petrolether Fp 93°C.

Aus dem Reaktionsansatz läßt sich ebenfalls das Kondensationsprodukt mit 2 Molen Ferrocenaldehyd isolieren. Fp 221-224°C.

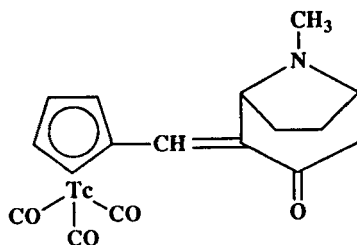
Zur Tc-99m-Markierung gibt man in eine kleine Glasampulle:

2 mg	2-Ferrocenyliden-tropin-3-on
0,5 mg	$Mn(CO)_5Br$
30 $\mu$ l	Tetrahydrofuran
20 $\mu$ l	Pertechnetat-Lösung mit 20 MBq Tc-99m

Nach 1 h bei 150°C wird der Reaktionsansatz auf 2 Kieselgelplatten aufgetragen und in Aceton/Ethanol/Ammoniak (95 : 5 : 0,4) chromatographiert.

Radiochem. Ausbeute bei  $R_F$  0,46 = 72 %.





### Messung der Organverteilung

Die gereinigten Tc-99m-markierten Cyctectren-Derivate wurden in einer Mischung von 30 % Ethanol/50 % physiol. Kochsalzlösung gelöst und Ratten bzw. Mäusen in die Schwanzvene injiziert. Zu den in Tab. 2 angegebenen Zeiten wurden die Tiere getötet, die Organe entnommen und die Radioaktivitäts-Konzentration analog zu (11) bestimmt.

### Danksagung

Für interessierte experimentelle Mitarbeit danken wir Frau M. Scholl, G. Günther, B. Brüggener und Herrn B. Kamann.

### Literatur

- 1 Neirinckx, R.D., Harrison, R.C., Forster, A., Burke, J., Anderson, A., Lassen, N.A., *J. Nucl. Med.* 28, 559-565 (1987).
- 2 Baker, R.J., Bellen, J., Fornasiero, D., Penglis, S., *Int. J. Nucl. Med. Biol.* 13, 527-532 (1986).
- 3 Wenzel, M., *J. Lab. Comp. and Radiopharmac.* 24, 255-277 (1991).
- 4 Langheim, D., Wenzel, M. und Nipper, E., *Chem. Ber.* 108, 146-154 (1975).
- 5 Stadlbauer, E., Nipper, E. und Wenzel, M., *J. Labelled Comp.* 13, 491-508 (1977).
- 6 Schneider, M., Wenzel, M. und Riebelmann, B., *J. Labelled Comp. and Radiopharmac.*, 15, 295-307 (1978).
- 7 Wenzel, M., Meinhold, H. und Schachschneider, G., *Eur. J. Nucl. Med.* 10, 138-142 (1985).

- 8a Wenzel, M., Langstaedtler, M. und Preiß, D.,  
J. Appl. Radiat. Isot. 39, 1023-1027 (1988).
- 8b Baumgärtner, F., Fischer, E.O. und Zahn, U.,  
Naturwissenschaften 49, 156 (1962).
- 8c Knight Castro, H.H., Hissink, C.E., Meetsma, A. et al.,  
J. Labelled Comp. Radiopharmac. 30, 75-78 (1991)
- 9 Dissertation Nipper, E., FU Berlin 1977.
- 10 Privatmitteilung, I.H. Park
- 11 Wenzel, M. und Wu, Y., Appl. Radiat. Isotopes 39, 1237-1241 (1988).
- 12 Schneider, M. und Wenzel, M.,  
J. Labelled Comp. and Radiopharmac. 18, 293-301 (1981).
- 13 Wenzel, M., J. Labelled Comp. Radiopharmac., 28, 1001-1009 (1990).
- 14 Hoffmann, K., Rießelmann, B. und Wenzel, M., Liebigs Ann. Chem. 1181-1185 (1980).
- 15 Wenzel, M., J. Labelled Comp. Radiopharmac. 28, 1001-1009 (1990).