Rhenium-Dicarbonyl-Nitrosyl-Komplexe mit Imidazol

Rhenium Dicarbonyl-Nitrosyl Complexes with Imidazole

Dirk Rattat^{a,*}, Alfons Verbruggen^a und Heinz Berke^b

^a Leuven/Belgien, Labor für radiopharmazeutische Chemie der Katholischen Universität

^b Zürich/Schweiz, Anorganisch-chemisches Institut der Universität

Bei der Redaktion eingegangen am 28. November 2005.

Abstract. Different rhenium-dicarbonyl-nitrosyl complexes with imidazole (Im) as monodentate ligand have been synthesized and characterized, starting from $[\text{NEt}_4][\text{ReCl}_3(\text{CO})_2(\text{NO})]$ and $[\text{ReCl}(\mu\text{-Cl})(\text{CO})_2(\text{NO})]_2$. Whereas the complexes $[\text{ReCl}_2(\text{Im})(\text{CO})_2(\text{NO})]$ and $[\text{ReCl}(\text{Im})_2(\text{CO})_2(\text{NO})]^+$ were achieved in high yields, the complex $[\text{Re}(\text{Im})_3(\text{CO})_2(\text{NO})]^{2+}$ with three imidazole ligands could only be isolated after complete removal of all halide ions (with AgBF_4) in low yield. The synthesis of a corresponding

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -dicarbonyl-nitrosyl complex with imidazole opens a new perspective for such compounds as potential radiopharmaceuticals and alternatives to the already established $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tricarbonyl complexes.

Keywords: Rhenium; Nitrosyl complexes; Carbonyl complexes; Radiochemistry; Technetium; Imidazole

Einleitung

Der Rhenium-Dicarbonyl-Nitrosyl-Komplex $[\text{ReCl}(\mu\text{-Cl})(\text{CO})_2(\text{NO})]_2$ wurde bereits Anfang der siebziger Jahre beschrieben und seine Synthese später optimiert [1–3]. Damit waren Verbindungen mit einer $[\text{Re}(\text{CO})_2(\text{NO})]^{2+}$ -Einheit besser zugänglich, und die Koordination verschiedenartiger Liganden wurde untersucht [4–6]. Die $[\text{M}(\text{CO})_2(\text{NO})]^{2+}$ -Einheit ist isoelektronisch zu der weitaus intensiver erforschten $[\text{Re}(\text{CO})_3]^+$ -Einheit und deren Technetium-Analog $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3^+$. Die entsprechenden $[\text{M}(\text{CO})_2(\text{NO})]$ -Komplexe mit radioaktiven Isotopen ($\text{M} = ^{186}\text{Re}$, ^{188}Re oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$) sind somit ebenfalls potentielle Kandidaten für medizinisch nutzbare Radiopharmaka („nitrosyl-approach“) [6]. Von Verbindungen des Typs $[\text{ReL}_3(\text{CO})_3]$ und $^{99\text{m}}\text{TcL}_3(\text{CO})_3$ ($\text{L} = \text{z.B. Br, Cl, H}_2\text{O, NO}_3$) ist bekannt, daß die CO-Gruppen unter physiologischen Bedingungen weitgehend inert sind, während die drei anderen monodentaten Liganden in Substitutionsreaktionen relativ leicht ausgetauscht werden können [7, 8]. Dies gilt gleichermaßen für die $[\text{Re}(\text{CO})_2(\text{NO})]^{2+}$ -Einheit, allerdings ändern sich durch die Einführung einer positiv geladenen NO^+ -Gruppe anstelle einer neutralen CO-Gruppe

sowohl die Gesamtladung des Komplexes, als auch seine Struktur (durch Aufhebung der Symmetrie). Darüber hinaus wird durch die ausgeprägten π -Akzeptoreigenschaften des NO-Liganden das Metallzentrum stärker beeinflusst („härteres“ Metallzentrum) als bei einem CO-Liganden, und die Position *trans*-NO gewinnt eine besondere Bedeutung bei der Komplexbildung von Liganden („*trans*-Effekt“) [9]. Das Rhenium-Dicarbonyl-Nitrosyl-System wird in der vorliegenden Studie durch Umsetzung mit Imidazol (Im) weiter untersucht, das auch häufig in biologischen Systemen anzutreffen ist, wie z.B. in Purinbasen und Histidin. Imidazol kann als monodentater Ligand an Metallionen koordinieren und bildet besonders mit Übergangsmetallionen erstaunlich stabile Komplexe [10]. Für Rhenium und Technetium sind dagegen nur wenige Komplexe bekannt [11, 12].

Ergebnisse und Diskussion

Als Ausgangsverbindungen zu den Synthesen dienten die Komplexe $[\text{NEt}_4][\text{ReCl}_3(\text{CO})_2(\text{NO})]$ und $[\text{NEt}_4][\text{ReBr}_3(\text{CO})_2(\text{NO})]$. Ihre Herstellung erfolgte ausgehend von $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReCl}_3(\text{CO})_3]$, $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ oder $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReCl}(\mu\text{-Cl})(\text{CO})_3]_2$ in CH_2Cl_2 mit NOBF_4 . [6] Als Alternative zur Umsetzung mit NOBF_4 erforschten wir die Verwendung eines Gemisches von NO- und NO_2 -Gas. Bei Einleiten dieses Gasgemisches in eine methanolische Lösung von $[\text{NEt}_4]_2[\text{ReBr}_3(\text{CO})_3]$ ließ sich nach 5 h ebenfalls der Komplex $[\text{NEt}_4][\text{ReBr}_3(\text{CO})_2(\text{NO})]$ aus der zur Trockne eingegangenen Reaktionsmischung mit THF extrahieren.

Bei der Umsetzung der beiden monomeren Rhenium-dicarbonyl-nitrosyl-Komplexe mit einem Äquivalent Imidazol

* Dr. Dirk Rattat
Katholische Universität Leuven
Labor für radiopharmazeutische Chemie
Herestraat 49/O&N2/8
3000 Leuven/Belgien
Fax: 0032-(0)16-323460
e-mail: dirk.rattat@telenet.be

(Im) in THF oder Aceton konnte keine Reaktion zu einem Rhenium-Imidazol-Komplex festgestellt werden. Der Ablauf der Reaktion wurde mittels IR-Spektroskopie (Flüssigkeitszelle mit KBr-Fenster oder KBr-Pressling nach Einengen eines Teils der Reaktionslösung) verfolgt. Hierbei wurden ausschließlich die Schwingungsbanden der Ausgangsverbindung detektiert. Die Abspaltung eines Br^- -Ions in diesen aprotischen, organischen Lösungsmitteln ist offenbar erschwert. Wurde hingegen die Reaktion mittels ^1H -NMR in deuteriertem Methanol (oder DMSO) verfolgt, ließ sich die Bildung von Komplexen mit koordiniertem Imidazol beobachten. Bei gleichzeitiger Intensitätsabnahme der Signale von freiem Imidazol bildeten sich neue Signale im Bereich 7,2 bis 8,2 ppm. Nach einer Stunde waren die Signale für freies Imidazol vollständig verschwunden. Dem Hauptprodukt wurden die chemischen Verschiebungen von 8,15, 7,54 und 7,21 ppm zugeordnet, welche den drei Protonen eines koordinierten Imidazols entsprechen. Ein IR-Spektrum der eingengten Reaktionslösung (KBr-Pressling) zeigte Valenzschwingungen für CO (2108 und 2034 cm^{-1}) und NO (1779 cm^{-1}), die sich deutlich von denen der Ausgangsverbindung unterschieden (2093 , 2018 und 1771 cm^{-1} für $[\text{NEt}_4][\text{ReCl}_3(\text{CO})_2(\text{NO})]$).

Zum Vergleich wurde ein Versuch mit dem dinuklearen Komplex $[\text{ReCl}(\mu\text{-Cl})(\text{CO})_2(\text{NO})]_2$ durchgeführt, von dem bekannt ist, daß er in koordinierenden Lösungsmitteln wie beispielsweise THF zu einem monomeren Neutralkomplex der Form $[\text{ReCl}_2(\text{THF})(\text{CO})_2(\text{NO})]$ aufspaltet [1, 2, 4]. In THF wurde ein Äquivalent Imidazol zugesetzt und quantitativ der Komplex $[\text{ReCl}_2(\text{Im})(\text{CO})_2(\text{NO})]$ erhalten. Der Imidazolligand wird in diesem Komplex *trans* zu einer der Carbonylgruppen koordiniert sein, da die Position *trans*-NO aufgrund der besseren "push-pull-Wechselwirkung" von einem Chloroliganden besetzt sein sollte. Als Koordinationsstelle kommt nur die tertiäre Aminfunktion des Imidazols in Frage, da die sekundäre mit ihrem "freien Elektronenpaar" am aromatischen System teilnimmt. Das IR-Spektrum (KBr-Pressling) zeigte erneut die Valenzschwingungen für CO (2108 und 2034 cm^{-1}) und NO (1779 cm^{-1}), Isomere wurden nicht beobachtet. Im Massenspektrum (MS-EI) zeigte sich der Molekülpeak bei 411 Da. Im ^{13}C -NMR-Spektrum (in deuteriertem THF) finden sich drei Signale für das koordinierte Imidazol bei 140,4, 130,4 und 118,8 ppm, sowie 188,2 und 187,9 ppm für die beiden Carbonylgruppen. Auch die Elementaranalyse des Reaktionsprodukts bestätigt die Bildung eines Re-Komplexes mit einem Imidazolliganden, wobei das Solvenzmolekül verdrängt wurde. Das Produkt war ein gelber, luftstabiler Feststoff und zeigte auch nach Wochen keinerlei Anzeichen von Zersetzung.

Die Zugabe eines weiteren Äquivalents Imidazol führte unter den gewählten Bedingungen nicht zur Bildung eines Komplexes mit zwei Imidazolliganden. Freies Imidazol war offensichtlich nicht in der Lage in THF einen der beiden verbliebenen Chloroliganden des Komplexes zu verdrängen. Deshalb musste in einem ersten Schritt ein Chloroligand aus dem Komplex entfernt werden. Dies gelang durch eine

Scheme 1 Synthese der Rhenium-dicarbonyl-nitrosyl-Komplexe $[\text{ReCl}_2(\text{Im})(\text{CO})_2(\text{NO})]$ und $[\text{ReCl}(\text{Im})_2(\text{CO})_2(\text{NO})][\text{BPh}_4]$ in THF

Umsetzung von $[\text{ReCl}(\mu\text{-Cl})(\text{CO})_2(\text{NO})]_2$ mit einem Äquivalent Natriumtetraphenylborat (NaBPh_4) in THF. Als Zwischenverbindung muss sich dabei der Komplex $[\text{ReCl}(\text{Im})(\text{THF})(\text{CO})_2(\text{NO})]^+$ gebildet haben, der jedoch nicht isoliert werden konnte. Nach Abfiltrieren des NaCl -Niederschlags und Zugabe eines Äquivalents Imidazol wurde aus dieser Lösung in guter Ausbeute der Komplex $[\text{ReCl}(\text{Im})_2(\text{CO})_2(\text{NO})][\text{BPh}_4]$ erhalten. Im IR-Spektrum (KBr-Pressling) zeigten sich die entsprechenden CO-Banden bei 2098 und 2020 cm^{-1} und die NO-Bande bei 1764 cm^{-1} , wobei aufgrund der zusätzlichen elektronenschiebenden Wirkung des zweiten Imidazolliganden gegenüber dem monosubstituierten Komplex niedrigere Wellenzahlen beobachtet wurden. Das Massenspektrum (MS-FAB-positiv) zeigte den Molekülpeak bei 444 Da als stärksten Peak, sowie weitere charakteristische Fragmentierungen des Komplexes. ^1H -NMR-Messungen in deuteriertem Methanol ergaben sich jeweils überlagernde Signale der beiden Imidazolliganden bei 8,13, 7,25 und 7,18 ppm. Das ^{13}C -NMR-Spektrum ergab als chemische Verschiebung 187,9 ppm für die CO-Liganden, sowie 139,6, 129,0 und 117,7 für die Imidazolliganden. Auch die Elementaranalyse bestätigte die Bildung eines Re-Komplexes mit zwei Imidazolliganden. Das Produkt war ebenfalls ein gelber, luftstabiler Feststoff und konnte unzersetzt über Wochen gelagert werden.

Um in den Komplexen $[\text{ReCl}(\mu\text{-Cl})(\text{CO})_2(\text{NO})]_2$ oder $[\text{ReCl}(\text{Im})_2(\text{CO})_2(\text{NO})][\text{BPh}_4]$ einen Chloroliganden aus der Position *trans* zur Nitrosylgruppe zu entfernen und damit freie Koordinationsstellen für drei Moleküle Imidazol zu schaffen, reichte NaBPh_4 in seiner Lewis-sauren abstrahierenden Wirkung nicht aus. Mit Hilfe eines Silbersalzes (AgBF_4 oder AgPF_6) ließ sich jedoch eine vollständige Ausfällung aller Halogenidliganden erreichen. Die folgende Umsetzung mit drei Äquivalenten Imidazol lieferte in niedriger Ausbeute den Komplex $[\text{Re}(\text{Im})_3(\text{CO})_2(\text{NO})]^{2+}$. Das Massenspektrum (MS-FAB-positiv) zeigte den erwarteten Molekülpeak bei 476 Da. Im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Rheniumkomplexen mit einem und zwei Imidazolliganden war dieses Produkt nicht stabil und wurde nicht vollständig charakterisiert.

Eine Übertragung auf wässriges Medium lieferte unterschiedliche Resultate. Bei der Umsetzung von $[\text{NEt}_4][\text{Re}$

$\text{Br}_3(\text{CO})_2(\text{NO})$] mit einem Äquivalent Imidazol konnte das monosubstituierte Produkt $[\text{ReBr}_2(\text{Im})(\text{CO})_2(\text{NO})]$ (zusammen mit nicht umgesetzten Resten der Ausgangsverbindung) nach Einengen der Lösung in THF extrahiert werden. IR-Spektren (KBr-Pressling der erneut eingeeengten Lösung) und MS-Spektren (MS-EI) bestätigten die Übereinstimmung mit dem Komplex, der auch in organischen Lösungsmitteln erhalten wurde. Anders als im organischen Medium musste das Imidazol hierbei nicht mit einem Bromliganden konkurrieren, sondern ein koordiniertes Wassermolekül verdrängen. Die Abspaltung von zwei der drei Halogenidliganden in wässrigen Lösungsmitteln wurde bereits beschrieben [13].

Zur Synthese des Komplexes $[\text{ReBr}(\text{Im})_2(\text{CO})_2(\text{NO})][\text{BF}_4]$ wurden vor der Umsetzung mit Imidazol aus der Startverbindung zwei Bromliganden mit AgBF_4 entfernt. Erneut zeigten IR- und MS-Spektren eine Übereinstimmung mit dem im organischen Medium erhaltenen Komplex.

Die Isolierung eines Komplexes mit drei Imidazolliganden gelang auch nach Entfernen aller Bromliganden nicht. Dafür ist das bereits beschriebene Verhalten des $[\text{Re}(\text{CO})_2(\text{NO})]^{2+}$ -Fragments in Wasser verantwortlich [13, 14]: Nach vollständigem Entfernen aller Halogenidliganden koordinieren in wässriger Lösung drei Wassermoleküle, von denen eines deprotoniert. Die entstandene Hydroxygruppe kann von Imidazol offensichtlich nicht mehr substituiert werden.

Weiterhin wurde untersucht, ob sich diese Ergebnisse auch auf $^{99\text{m}}\text{Tc}$ übertragen lassen, und ob sich die neue Klasse der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Dicarbonyl-Nitrosyl-Komplexe prinzipiell für eine radiopharmazeutische Anwendung eignet. Ausgangsmaterial hierzu war immer das Generatoreluat von $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4]^-$ in 0,9 %iger Kochsalzlösung aus einem handelsüblichen $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generator (Tyco-Healthcare, Petten, Niederlande), das zum $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tricarbonyl-Komplex $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ umgesetzt wurde [15]. Die Reaktion dieser Technetium-tricarbonyl-Verbindung mit Imidazol lieferte im wässrigen Lösung nur ein definiertes Produkt. Die relativ späte HPLC-Retentionszeit von 16,30 min (RP-18 Säule; Gradient Wasser-Acetonitril) weist auf einen lipophilen Komplex hin, in dem Wassermoleküle durch Imidazol ersetzt wurden. Sehr wahrscheinlich handelt es sich dabei um den Neutralkomplex $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcCl}(\text{Im})_2(\text{CO})_3]$. Unter ähnlichen Bedingungen ist für Rhenium der vergleichbare Komplex $[\text{ReBr}(\text{Im})_2(\text{CO})_3]$ bekannt [11]. Die Verbindung ist ohne Zersetzung über 24 Stunden an Luft stabil. Erhitzen für eine Stunde bei 70 °C und mit einem Überschuss an Imidazol ändert nicht die Lage des Peaks. Wird die Lösung hingegen mit einem Silbersalz wie AgNO_3 versetzt (Chloridfällung), zeigt sich im Chromatogramm nach 10 min Reaktionszeit ein neuer Peak bei einer Retentionszeit von 16,12 min. Dieses Verhalten lässt annehmen, daß sich zuvor noch ein Chloroligand im Komplex befunden hat. Vor dem Hintergrund, daß Komplexe des Typs $[\text{MX}_3(\text{CO})_3]^{2-}$ ($\text{M} = \text{Re}, \text{Tc}$; $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) in Wasser alle drei Halogenidliganden unter Bildung eines *tris*-aquo-Komplexes $[\text{M}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$

Figure 1 HPLC-Analyse (radiometrisches Signal) des Komplexes $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcCl}(\text{Im})_2(\text{CO})_2(\text{NO})]^+$. Das Verhältnis der Peaks ändert sich von 45:55 nach 1 h (oben) auf 34:66 nach 24 h (unten).

gegen Wasser austauschen [7], ist dieses Ergebnis zumindest ungewöhnlich. Der Peak bei 16,12 min lässt sich auch beobachten, wenn zuerst aus der Precursor-Lösung die Chloridionen mit einem Silbersalz ausgefällt werden (die Chloridionen stammen aus dem Generatoreluat; der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Generator wird mit 0,9 %iger Kochsalzlösung eluiert) und anschließend mit Imidazol umgesetzt wird.

Eine direkte Nitrosylierung der entstandenen $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -Verbindung mit NOBF_4 in Acetonitril gelang nicht. Demzufolge wurde in einem ersten Schritt die Nitrosylierung durchgeführt, anschließend mit Imidazol umgesetzt. Dazu wurde die wässrige Lösung des Technetiumkomplexes $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ mit Tetraethylammoniumchlorid (NEt_4Cl) versetzt, die Lösung zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Acetonitril aufgenommen und mit NOBF_4 zu $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcCl}_3(\text{CO})_2(\text{NO})][\text{NEt}_4]$ umgesetzt. Die Nitrosylierungsreaktion erfolgte damit idealerweise an einem negativ geladenen Komplex [6]. Bei der folgenden Umsetzung mit Imidazol zeigte die HPLC-Analyse nach 1 h bei 40 °C zwei Peaks bei einer Retentionszeit von 16,05 min und 16,20 min (im Verhältnis 45:55). Wurde die Lösung bei Raumtemperatur 12 h stehengelassen, änderte sich das Verhältnis auf 34:66 zugunsten des späteren Peaks. LC-MS-Messungen der Reaktionslösung unterstützen die Annahme, dass es sich bei dem Hauptpeak um den Komplex $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcCl}(\text{Im})_2(\text{CO})_2(\text{NO})]^+$ handelt. Der gefundene Wert

von 178,589 Da entspricht dem halben berechneten Wert des Molekülpeaks $[M^+ + H^+]^{2+}$ von 178,975 Da (M/z ; $z = 2$) für einen Rhenium-dicarbonyl-nitrosyl-Komplex mit zwei Imidazol- und einem Chloridliganden (der Molekülpeak $[M^+]$ war nicht zu erkennen).

Zusammenfassend lässt sich sagen, daß Rhenium-dicarbonyl-nitrosyl-Verbindungen mit einem, zwei und drei Imidazoliganden synthetisiert werden konnte, in denen Imidazol ein monodentater Komplexligand ist. Aufgrund der Stabilität der Komplexe mit einem bzw. zwei Imidazoliganden in Wasser, ist prinzipiell ein Einsatz derartiger $[\text{Re}(\text{CO})_2(\text{NO})]^{2+}$ -Verbindungen als Radiopharmaka denkbar (mit den Isotopen ^{186}Re oder ^{188}Re). Es konnte auch gezeigt werden, daß sich gleichermaßen $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_2(\text{NO})^{2+}$ -Komplexe mit monodentaten Liganden herstellen lassen. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -dicarbonyl-nitrosyl-Verbindungen eröffnen so neue Möglichkeiten bei der Markierung von (Bio-)Molekülen und stellen eine Alternative zu den bereits etablierten $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tricarbonyl-Verbindungen dar.

Experimenteller Teil

Die Synthesen der Metallkomplexe wurden unter Normalbedingungen ohne besondere Vorsichtsmaßnahmen bezüglich Luft- oder Lichtempfindlichkeit durchgeführt.

Imidazol ist kommerziell erhältlich (Acros, Belgien).

Die IR-Spektren wurden mit einem Bio-Rad FTS-45 Spektrometer (BIO-RAD, Hercules, USA) bzw. Perkin-Elmer FT-IR-16PC Spektrometer (Perkin-Elmer, Wellesley, USA) aufgenommen. Die NMR-Spektren wurden auf einem Varian Gemini 2000 (300 MHz) Spektrometer mit einer 4n-Sonde aufgenommen (Varian, Palo Alto, USA). Im Falle der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren diente jeweils die chemische Verschiebung δ des deuterierten Lösungsmittels relativ zu TMS als interner Standard. Die Massenspektren (MS-EI und MS-FAB) wurden auf einem Finnigan/MAT-8320 (MS) aufgenommen (Thermo Electron Corporation/Finnigan, San Jose, USA), bei FAB-Spektren diente 3-Nitrobenzylalkohol als Matrix. Es sind nur die m/z -Werte charakteristischer Ionen angegeben (unkorrigierte relative Häufigkeiten in Klammern). Die Elementaranalysen wurden mit einem LECO CHNS-932 Analysegerät durchgeführt (LECO, St. Joseph, USA).

Die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Komplexe wurden mittels "reversed phase HPLC" analysiert (XTerra RP-18 Säule 4.6 mm x 250 mm; Waters, Brüssel, Belgien; Gradient von 0.1 % Trifluoressigsäure in Wasser nach 0.1 % Trifluoressigsäure in Acetonitril in 20 min; Flussgeschwindigkeit 1 ml/min).

Die Bestimmung der molekularen Masse erfolgte mittels LC-MS (Waters Separation Module, XTerra MS C18 Säule 50 mm x 2.1 mm, 3-Inch NaI(Tl) Detektor, Micromass LCT Massenspektrometer und MassLynx Software, Waters-Micromass, Manchester, UK). Die Säule wurde bei einer Flussrate von 300 $\mu\text{l}/\text{min}$ eluiert (Wasser-Acetonitril, linearer Gradient von 0 % Acetonitril nach 50 % Acetonitril in 20 min). Zur Bestimmung der exakten Masse wurde eine 0.01 %ige Lösung von Kryptofix 2.2.2 in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) als Referenz zugesetzt (Flussrate 1 $\mu\text{l}/\text{min}$).

Synthese von $[\text{ReCl}_2(\text{Im})(\text{CO})_2(\text{NO})]$. Dazu wurde eine Lösung von 200 mg (0,29 mmol) $[\text{ReCl}(\mu\text{-Cl})(\text{CO})_2(\text{NO})]_2$ in 10 ml THF (abs.)

mit 39,5 mg (0,58 mmol, 1 eq pro Re) Imidazol versetzt. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde die klare, gelbe Lösung zur Trockne eingengt und der Rückstand mit einer Vakuumpumpe getrocknet. Nach Umkristallisieren aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Diethylether}$ wurden 218 mg (0,53 mmol, 92 %) $[\text{ReCl}_2(\text{Im})(\text{CO})_2(\text{NO})]$ als gelbes Pulver isoliert. Alternative Synthese von $[\text{ReCl}_2(\text{Im})(\text{CO})_2(\text{NO})]$ in Wasser: 50 mg (0,081 mmol) des Komplexes $[\text{NEt}_4][\text{ReCl}_3(\text{CO})_2(\text{NO})]$ wurden in 4 ml Wasser gelöst, mit 5,5 mg (0,081 mmol, 1 eq pro Re) Imidazol versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen zur Trockne wurde das Produkt aus dem Rückstand mit THF extrahiert. (Anmerkung: Nicht umgesetztes Ausgangsmaterial wird ebenfalls extrahiert, weshalb die oben beschriebene Synthese in THF effektiver ist.)

IR (CH_2Cl_2 ; cm^{-1}): $\nu(\text{CO})$ 2108 vs, $\nu(\text{CO})$ 2034 vs, $\nu(\text{NO})$ 1779 vs. MS (EI): 411 (M^+ ; 18 %), 383 ($M^+ - \text{CO}$; 97 %), 355 ($M^+ - 2 \text{ CO}$; 100 %), 325 ($M^+ - 2 \text{ CO} - \text{NO}$; 77 %), 272 ($\text{Re}(\text{CO})_2(\text{NO})$; 23 %), 68 (Imidazol; 33 %). ^1H -NMR (d_6 -DMSO): δ [ppm] = 8,15 (m, 1H, H2); 7,54 (μ , 1H, H4); 7,21 (m, 1H, H5). ^{13}C -NMR (d_4 -THF): δ [ppm] = 188,2 (2 CO), 140,4 (Im-C2), 130,4 (Im-C5), 118,8 (Im-C4). Elementaranalyse: $\text{C}_5\text{Cl}_2\text{H}_4\text{N}_3\text{O}_3\text{Re}$ (411,22); C, 14,60; H, 0,98; N, 10,22. Exp.: C, 15,28; H, 1,21; N, 10,06 %.

Synthese von $[\text{BPh}_4][\text{ReCl}(\text{Im})_2(\text{CO})_2(\text{NO})]$. Dazu wurde eine Lösung von 200 mg (0,29 mmol) $[\text{ReCl}(\mu\text{-Cl})(\text{CO})_2(\text{NO})]_2$ in 10 ml THF (abs.) mit 198,5 mg (0,58 mmol, 1 eq pro Re) NaBPh_4 versetzt. Nach 1-2 h bei RT unter kräftigem Rühren trübte sich die Lösung, über Nacht fiel feinkristallines NaCl aus. Die filtrierte gelbe Lösung wurde mit 79 mg (1,16 mmol, 2 eq pro Re) Imidazol versetzt, bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und anschließend zur Trockne eingengt. 435 mg (0,57 mmol, 98 %) $[\text{BPh}_4][\text{ReCl}(\text{Im})_2(\text{CO})_2(\text{NO})]$ verblieben als gelber, kristalliner Feststoff.

Alternative Synthese von $[\text{ReCl}(\text{Im})_2(\text{CO})_2(\text{NO})]^+$ in Wasser: 50 mg (0,081 mmol) des Komplexes $[\text{NEt}_4][\text{ReCl}_3(\text{CO})_2(\text{NO})]$ wurden in 4 ml Wasser gelöst, mit 31,5 mg (0,162 mmol, 2 eq pro Re) AgBF_4 versetzt und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren des AgCl -Niederschlages wurden 5,5 mg (0,081 mmol, 1 eq pro Re) Imidazol zugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen zur Trockne wurde der Komplex $[\text{BF}_4][\text{ReCl}(\text{Im})_2(\text{CO})_2(\text{NO})]$ aus dem Rückstand mit THF extrahiert.

IR (CH_2Cl_2 ; cm^{-1}): $\nu(\text{CO})$ 2098 vs, $\nu(\text{CO})$ 2020 vs, $\nu(\text{NO})$ 1764 vs. MS (FAB $^+$, Aceton): 444 (M^+ ; 48 %), 416 ($M^+ - \text{CO}$; 10 %), 307 ($\text{ReCl}(\text{CO})_2(\text{NO})$; 22 %), 289 ($\text{ReCl}(\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_2)$; 18 %). ^1H -NMR (CD_3OD): δ [ppm] = 8,13 (m, 2H, H2 und H2'); 7,25 (m, 2H, H4 und H4'); 7,18 (m, 2H, H5 und H5'). ^{13}C -NMR (d_4 -THF): δ [ppm] = 187,9 (2 CO), 139,6 (Im-C2), 129,0 (Im-C5), 117,7 (Im-C4). Elementaranalyse: $\text{BC}_{32}\text{ClH}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{Re}$ (763,08); C, 50,37; H, 3,70; N, 9,18. Exp.: C, 49,38; H, 3,98; N, 9,43 %.

Synthese von $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$. Der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tricarbonyl-Komplex wurde nach einer Literaturvorschrift erhalten [15].

Synthese von $^{99\text{m}}\text{TcCl}(\text{Im})_2(\text{CO})_3]$. 0,3 ml einer Lösung von $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ wurden mit einer Spatelspitze Imidazol versetzt und der pH-Wert mit 1 N NaOH auf 10 eingestellt. Nach einer Reaktionszeit von 20 min bei 70 °C wurde die Reaktionslösung mittels HPLC analysiert. Das Chromatogramm zeigte eine quantitative Umsetzung zum gewünschten Produkt bei einer Retentionszeit von 16,30 min.

Synthese von $^{99\text{m}}\text{TcCl}(\text{Im})_2(\text{CO})_2(\text{NO})]^+$. 0,3 ml einer frisch hergestellten Lösung von $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ wurden mit einer Spatelspitze NEt_4Cl versetzt und die Reaktionslösung bei 40 °C im Stickstoff-Gegenstrom zur Trockne eingengt (verschlossenes 5 ml Spitzvial). Der verbleibende weiße Rückstand wurde mit 150 μl Acetonitril und einer Spatelspitze NOBF_4 versetzt, die Lösung mit N_2 begast und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Ein

HPLC-Chromatogramm der Reaktionslösung zeigte, dass 75 % des $^{99m}\text{Tc}(\text{CO})_3^+$ nitrosyliert worden waren (25 % $^{99m}\text{TcO}_4^-$). Nicht umgesetztes NOBF_4 wurde abgetrennt, die Reaktionslösung mit einer Spatelspitze Imidazol versetzt und eine Stunde bei 40 °C gerührt. Eine Analyse mittels HPLC zeigte zwei neue radioaktive Peaks bei $R_t = 16,05$ min und $R_t = 16,20$ min im Verhältnis 45:55. Wurde die Reaktionslösung bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen, änderte sich das Verhältnis auf 34:66 zugunsten des späteren Peaks.

LC-MS (ES^+): 178,589 Da (theoretisch: 178,975 Da) entspricht dem halben berechneten Wert des Molekülpeaks $[\text{M}^+ + \text{H}^+]^{2+}$ (m/z für $z = 2$) für einen Rhenium-dicarbonyl-nitrosyl-Komplex mit zwei Imidazol- und einem Chloridliganden.

Literatur

- [1] F. Zingales, A. Trovati, P. Cariati, P. Uguagliati, *Inorg. Chem.* **1971**, 10, 507.
- [2] F. Zingales, A. Trovati, P. Uguagliati, *Inorg. Chem.* **1971**, 10, 510.
- [3] H.-U. Hund, U. Ruppli, H. Berke, *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 963.
- [4] D. Veghini, S. E. Nefedov, H. Schmalle, H. Berke, *J. Organomet. Chem.* **1996**, 526, 117; R. Urban, D. Veghini, H. Berke, W. Beck, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2005**, 631, 2715–2718.
- [5] D. Rattat, P. A. Schubiger, H. G. Berke, H. Schmalle, R. Alberto, *Cancer Biother. Radio.* **2001**, 16, 339.
- [6] D. Rattat, A. Verbruggen, H. Schmalle, H. G. Berke, R. Alberto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4089.
- [7] R. Alberto, R. Schibli, R. Waibel, U. Abram, A. P. Schubiger, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 190–192, 901.
- [8] R. Schibli, A. P. Schubiger, *Eur. J. Nucl. Med.* **2002**, 29, 1529.
- [9] G. B. Richter-Addo, P. Legzdins, „*Metal Nitrosyls*“, Oxford University Press, New York, Oxford, **1992**.
- [10] L. E. Kapinos, B. Song, H. Sigel, *Inorg. Chim. Acta* **1998**, 280, 50.
- [11] R. Alberto, *Habilitationsschrift*, Universität Zürich **1996**.
- [12] P. H. Fackler, M. J. Lindsay, M. J. Clarke, *Inorg. Chim. Acta* **1985**, 109, 39.
- [13] D. Rattat, A. Verbruggen, H. G. Berke, R. Alberto, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4833.
- [14] P. Kurz, D. Rattat, D. Angst, H. Schmalle, B. Spingler, R. Alberto, H. Berke, W. Beck, *Dalton Trans.* **2005**, 21, 804–810.
- [15] R. Alberto, R. Schibli, A. Egli, A. P. Schubiger, U. Abram, T. A. Kaden, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7987.