

ZUR RADIOJODMARKIERUNG VON TYRAMINDERIVATEN EINIGER
DIGITALISGLYKOSIDE UND DEREN AGLYKA

RADIOIODINATION OF HYDROXYPHENYL-ETHYLAMINE DERIVATIVES
OF SOME DIGITALISGLYCOSIDES AND THEIR AGLYCONES

E. Röder und P.H. Focken⁺

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn

D 5300 Bonn-Endenich

Received July 20, 1977

Revised November 10, 1977

SUMMARY

As potential adrenal gland imaging agents the tyraminyl-(p-hydroxyphenyl-ethylamine) derivatives of the heart-glycosides digitoxin, digoxin, gitoxin and their aglycones digitoxigenin, digoxigenin and gitoxigenin are synthesized and radioiodinated.

The aglycones are dehydrated by oxidation to the corresponding ketone and reacted in a regioselective way with tyramine as aminocomponent and NaBH_3CN as reducing agent to the compounds 3-tyraminyl-3-deoxy-digitoxigenin 7, 3-tyraminyl-3-deoxy-digoxigen-12-one 8 and 3-tyraminyl-3-deoxy-gitoxigen-16-one 9.

After the oxidative fission of the terminal 3'''-digitoxose to the 3''',4'''-dialdehyde the glycosides are aminated reductively with NaBH_3CN /tyramine to the monotyramine derivatives, forming 4-oxa-perhydroazepine by cyclization, and to the dityramine derivatives: 3'''-monotyraminyldigitoxin 19, 3'''-monotyraminyldigoxin

⁺ Teilergebnisse der Dissertation, Universität Bonn

20, 3'''-monotyraminylgitoxin 21, 3''',4'''-dityraminyldigitoxin 22, 3''',4'''-dityraminyldigoxin 23, 3''',4'''-dityraminylgitoxin 24.

The insertion of tyramine allows a rapid radioiodination of the glycoside and aglycone derivatives. An activity of 250 respectively 450mCi iodinated product / lmg initial material could be attained with carrier-free ^{131}J (as Na^{131}J in NaOH).

ZUSAMMENFASSUNG

Als potentielle Radiopharmaka zur szintigraphischen Darstellung der Nebennieren sind Tyraminylderivate der Herzglykoside Digitoxin, Digoxin, Gitoxin und deren Aglyka Digitoxigenin, Digoxigenin und Gitoxigenin hergestellt und radioiodiert worden.

Die Genine werden durch Oxidation zur jeweiligen Ketostufe dehydriert und regioselektiv mit Tyramin als Aminkomponente und NaBH_3CN als Reduktionsmittel zu den Verbindungen 3-Tyraminyl-3-desoxy-digitoxigenin 7, 3-Tyraminyl-3-desoxy-digoxigen-12-on 8 und 3-Tyraminyl-3-desoxy-gitoxigen-16-on 9 umgesetzt.

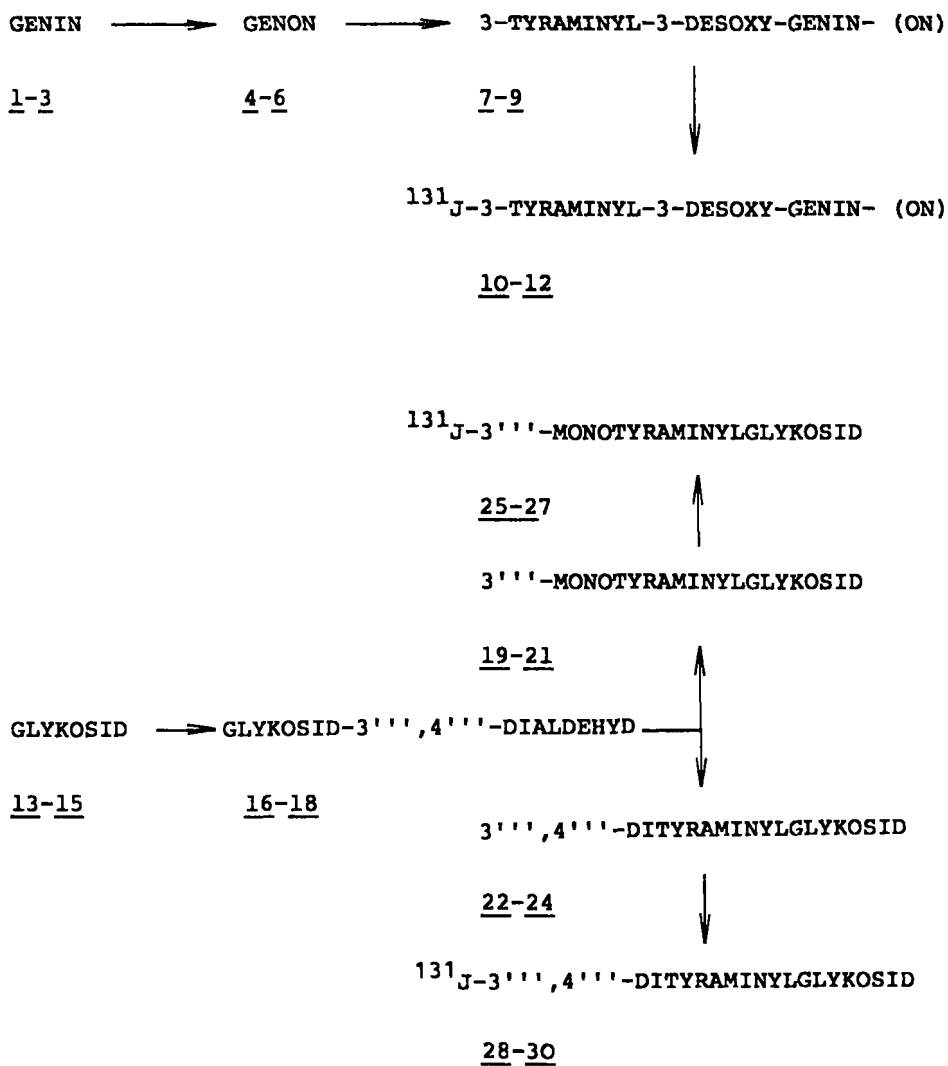
Die Glykoside werden durch oxidative Aufspaltung der endständigen 3'''-Digitoxose zum 3''',4'''-Dialdehyd und mit NaBH_3CN /Tyramin zu den Monotyraminylderivaten, die unter Ringschluß 4-Oxa-perhydro-azepine bilden, und zu den Dityraminylderivaten reduktiv aminierte: 3'''-Monotyraminyldigitoxin 19, 3'''-Monotyraminyldigoxin 20, 3'''-Monotyraminylgitoxin 21, 3''',4'''-Dityraminyldigitoxin 22, 3''',4'''-Dityraminyldigoxin 23, 3''',4'''-Dityraminylgitoxin 24.

Der Einbau von Tyramin macht Glykosid- und Geninderivate einer schnellen Radiojodmarkierung zugänglich. Mit trägerfreiem Na^{131}J (als Na^{131}J in NaOH) konnte eine Aktivität von 250 bzw. 450mCi jodmarkiertes Produkt / lmg Ausgangsmaterial erreicht werden.

EINLEITUNG

Die szintigraphische Darstellung der Nebennieren (NN) zur Differentialdiagnose ihrer Erkrankungen ist bislang noch nicht in zufriedenstellender Weise gelungen. Die beiden wichtigsten Substanzen zur Nebennierenszintigraphie 19-¹³¹J-Jodcholesterin (1) und 6- β -¹³¹J-Jodmethyl-19-norcholest-5(10)-en-3 β -ol (1) reichern sich zu 2 bzw. 10% innerhalb von 24h in den NN an. Demgegenüber besitzt Digitoxin eine ausgeprägte Organspezifität bzgl. der NN. Nach 12h befindet sich im Vergleich zum Blutspiegel die 24-fache Menge Digitoxin in den NN (2). Von diesem Befund ausgehend soll versucht werden, durch geeignete radioaktive Markierung des Glykosids eine szintigraphische Darstellung der NN zu erreichen. Dabei ist es naheliegend, verwandte Herzglykoside und deren Aglyka in die Untersuchungen mit einzubeziehen. Für die Markierung erscheint ¹³¹J aufgrund der günstigen Halbwertszeit und Strahlenenergie als geeignetes Radioelement, welches auch in zahlreichen jodhaltigen Radiopharmaka (3) Verwendung findet. Eine Radiojodierung mit ¹²³Jod, das für in-vivo-Untersuchungen aufgrund seiner Strahlung und Halbwertszeit geeigneter ist, wäre in analoger Weise durchzuführen. Die als Radioimmunoassays eingesetzten Substanzen Digitoxigen- bzw. Digoxigensuccinyltyrosinmethylester (4) scheiden für unsere Aufgabenstellung aus, da bei einer Inkorporation dieser Verbindungen biotransformatorische Vorgänge, wie z.B. Esterspaltung durch Esterasen, eine Anreicherung in den NN nicht mehr gewährleisten. Es wird versucht, die Radiojodmarkierung an einem möglichst wenig abgewandelten Aglykon bzw. Glykosid durchzuführen, um die vorhandene Organspezifität nicht zu sehr zu verändern. Durch Einbau der Partialstruktur des Tyrosins in Form von Tyramin wird das Genin bzw. Glykosid einer indirekten Jodmarkierung zugänglich.

Darstellung der Genin- und der Glykosidtyraminderivate mit der sich anschließenden Jodierung sind aus folgendem Schema ersichtlich:

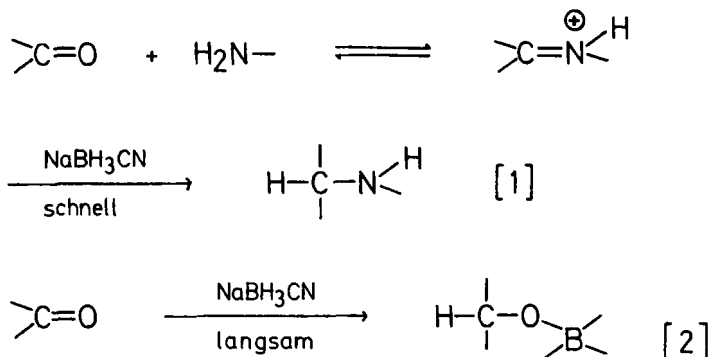


		R ₁	R ₂
<u>1</u>	Digitoxigenin	H,H	H,H
<u>2</u>	Digoxigenin	OH,H	H,H
<u>3</u>	Gitoxigenin	H,H	OH,H
<u>4</u>	Digitoxigen-3-on	H,H	H,H
<u>5</u>	Digoxigen-3,12-dion	O	H,H
<u>6</u>	Gitoxigen-3,16-dion	H,H	O
<u>7</u>	3-Tyraminyl-3-desoxy-digitoxigenin	H,H	H,H
<u>8</u>	3-Tyraminyl-3-desoxy-digoxigen-12-on	O	H,H
<u>9</u>	3-Tyraminyl-3-desoxy-gitoxigen-16-on	H,H	O
<u>10</u>	¹³¹ J-3-Tyraminyl-3-desoxy-digitoxigenin	H,H	H,H
<u>11</u>	¹³¹ J-3-Tyraminyl-3-desoxy-digoxigen-12-on	O	H,H
<u>12</u>	¹³¹ J-3-Tyraminyl-3-desoxy-gitoxigen-16-on	H,H	O
<u>13</u>	Digitoxin	H,H	H,H
<u>14</u>	Digoxin	OH,H	H,H
<u>15</u>	Gitoxin	H,H	OH,H
<u>16</u>	Digitoxinyl-3''',4'''-dialdehyd	H,H	H,H
<u>17</u>	Digoxinyl-3''',4'''-dialdehyd	OH,H	H,H
<u>18</u>	Gitoxinyl-3''',4'''-dialdehyd	H,H	OH,H
<u>19</u>	3'''-Monotyraminyldigitoxin	H,H	H,H
<u>20</u>	3'''-Monotyraminyldigoxin	OH,H	H,H
<u>21</u>	3'''-Monotyraminylgitoxin	H,H	OH,H
<u>22</u>	3''',4'''-Dityraminyldigitoxin	H,H	H,H
<u>23</u>	3''',4'''-Dityraminyldigoxin	OH,H	H,H
<u>24</u>	3''',4'''-Dityraminylgitoxin	H,H	OH,H
<u>25</u>	¹³¹ J-3'''-Monotyraminyldigitoxin	H,H	H,H
<u>26</u>	¹³¹ J-3'''-Monotyraminyldigoxin	OH,H	H,H
<u>27</u>	¹³¹ J-3'''-Monotyraminylgitoxin	H,H	OH,H
<u>28</u>	¹³¹ J-3''',4'''-Dityraminyldigitoxin	H,H	H,H
<u>29</u>	¹³¹ J-3''',4'''-Dityraminyldigoxin	OH,H	H,H
<u>30</u>	¹³¹ J-3''',4'''-Dityraminylgitoxin	H,H	OH,H

Die monosubstituierten Verbindungen 19-21 und 25-27 stellen die 4-Oxa-perhydro-azepine dar, die nach der Spaltung der terminalen Digitoxose unter Ringschluß entstanden sind.

DARSTELLUNG DER EPIMEREN TYRAMINYLGENIN- (ONE)

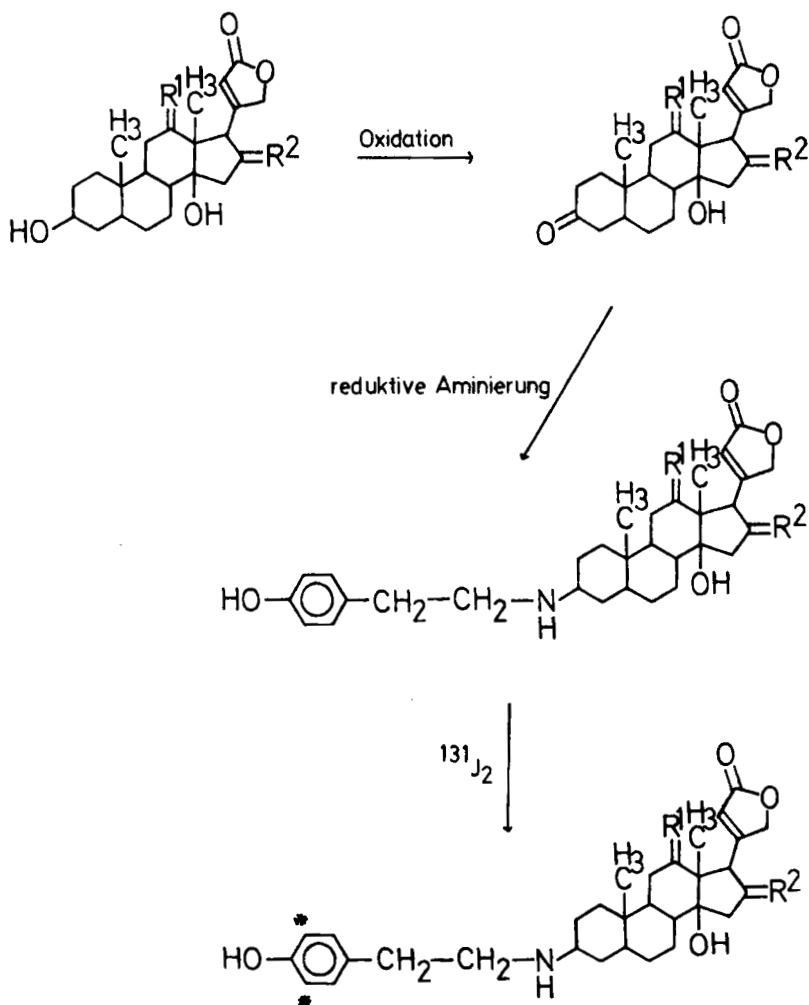
Die Genine 1-3 lassen sich nach Smith (5) leicht in einem $\text{CrO}_3/\text{CH}_3\text{COOH}$ -Gemisch zu den entsprechenden Genonen 4-6 oxidieren. Es wird ein Verfahren zur reduktiven Aminierung der Carbonylfunktion in Position 3 des Cardenolids entwickelt. Dabei wird diese Carbonylgruppe mit Tyramin als Aminkomponente zum Iminiumion umgesetzt, welches durch das Reduktionsmittel Natriumcyanoborhydrid (NaBH_3CN) zu dem entsprechenden Amin reduziert wird [1]. Als Hauptprodukt entstehen in hohen Ausbeuten die epimeren sekundären Amine 7-9. Es findet zwar auch eine Reduktion der Carbonylgruppe zu einem 3- α -Borkomplex in einer Konkurrenzreaktion statt, die infolge der geringen Reaktionsgeschwindigkeit nur untergeordnete Bedeutung besitzt [2] (6).



Auf die Trennung der epimeren 3α - und 3β -Derivate wurde im Rahmen dieser Arbeit verzichtet und die Substanz als einheitlich betrachtet.

Die beschriebene Reaktion läuft unter milden Bedingungen regio-selektiv in Position 3 der Steroide ab. Bei Vorhandensein mehrerer Carbonylfunktionen wird nur die Position 3 in der oben angegebenen Form umgesetzt (7).

SYNTHESE UND RADIOJODIERUNG DER TYRAMINYLGENIN- (ONE)



DARSTELLUNG DER TYRAMINYLGLYKOSIDE

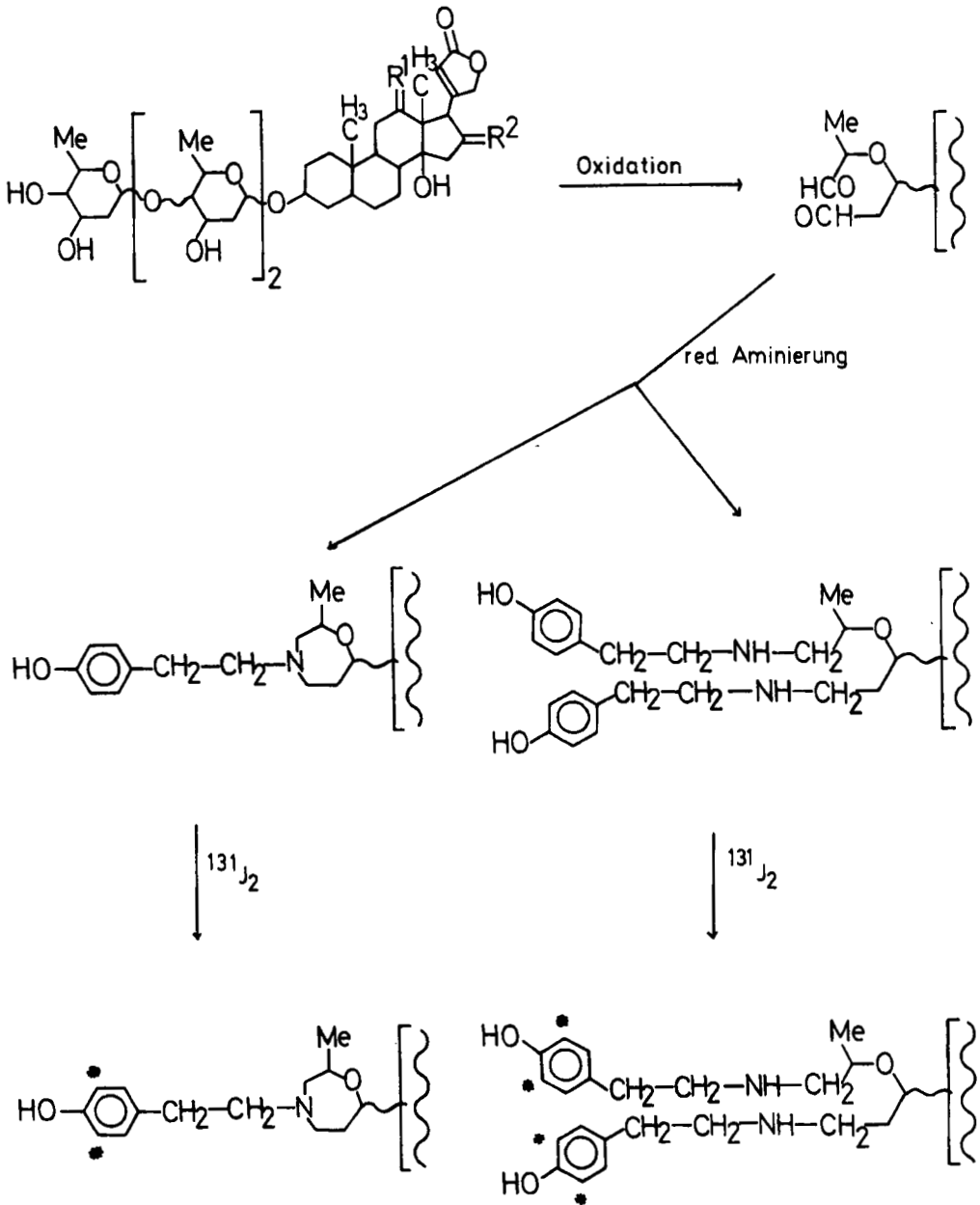
Durch Oxidation der Glykoside 13-15 mit Natriummetaperjodat (8) tritt an der endständigen Zuckerkomponente, 3'''-Digitoxose, eine Ringöffnung ein, indem die beiden benachbarten alkoholischen Gruppen unter Aufhebung der C-C Bindung zu zwei Aldehydgruppen gespalten werden. Der isolierte Dialdehyd wird mit Tyramin als Aminkomponente und NaBH_3CN als Reduktionsmittel umgesetzt. Im Sinne der Reaktionen [1] und [2] findet unter ähnlich milden Bedingungen eine Mono- und Disubstitution statt. Im ersteren Fall reagiert ein Amin unter gleichzeitiger Reduktion mit den beiden Aldehydfunktionen unter Ausbildung eines 4-Oxa-perhydro-azepinderivates, wobei die 3'''-Monotyraminylverbindungen 19-21 entstehen, während im zweiten Fall jeweils eine Aldehydgruppe durch ein Molekül Tyramin reaktiv aminiert wird und zu den 3''',4'''-Dityraminylglykosiden 22-24 führt.

RADIOJODIERUNG DER GENIN- UND GLYKOSIDDERIVATE

Die Radiojodierung der Genin- und Glykosidderivate wird nach der von Hunter und Greenwood (9) beschriebenen Methode in modifizierter Form durchgeführt. Danach wird aus Na^{131}J durch Chloramin T Jod freigesetzt, welches mit den Tyraminresten der Verbindungen 7-9 und 19-24 zu den Jodderivaten 10-12 bzw. 25-30 reagiert. Es entsteht ein Gemisch von 3 mono und 3,5 disubstituierten ^{131}J -Tyraminylderivaten. In der sich anschließenden säulenchromatographischen Reinigung wird das Eluat in geeigneter Weise fraktioniert, um einen größtmöglichen Anteil der Aktivität in maximal 500 μl Volumen zu erhalten. Im Eluat befinden sich unter den beschriebenen Versuchsbedingungen ca. 3-4% Radiojod als Verunreinigung, welches nicht an Genin- bzw. Glykosidderivaten gebunden ist.

Dem Cusanuswerk danken wir für die Bereitstellung eines Stipendiums, dem Fonds der Chemischen Industrie für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit.

SYNTHESE UND RADIOJODIERUNG DER TYRAMINYLGLYKOSIDE



BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

IR-Spektren: "Acculab 2" und "IR-20 A" Fa. Beckman , in KBr.

¹H-NMR-Spektren: Varian "T 60" (TMS als innerer Standard, CD₃OD oder CDCl₃ als Lösungsmittel, die ppm-Werte sind in δ -Werten angegeben).

Schmelzpunkte: Kofler-Mikroskopiergerät, Fa. Reichert, Wien.
Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Elementaranalysen: Dr.F. und G.Pascher, Bonn.

Szintillationszähler: mit NaJ (Tl)-Kristall (44mm ϕ x 50mm; Bohrloch 16,7mm ϕ und 39mm tief) mit Anschluß an einen digitalen Spektrometermeßplatz (BF 242 D-NIM) der Fa. Bertold/Friesseke GmbH, Karlsruhe-Durlach.

DC-Scanner: Dünnschichtscanner II (LB 2723) mit 2 π -Detektor der Fa. Bertold/Friesseke GmbH, Karlsruhe-Durlach. Registrierung durch Zweikanal-Ratemeter-Integrator (LB 242 K, gleicher Hersteller) in Verbindung mit einem Zweikanal-Linienschreiber (Kompensograph IV L 144 x 144) Fa. Siemens, Karlsruhe. Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄, 0,25mm Schichtdicke, Fa. Merck, Darmstadt.

DC: Fertigplatten Fa. Merck s.o..

Fließmittel: Fließmittel A CH₃OH/NH₃ 10% 98/2 und
Fließmittel B CH₂Cl₂/CH₃OH 93,5/6,5 (g/g).

Sprühreagenzien: Keddes Reagenz zum Nachweis der Digitalis-aglyka und ihrer Glykoside; positive Reaktion: hellrot - violett. Paulys Reagenz nach Kutáček zum Nachweis des Tyramins bzw. der Tyraminderivate; positive Reaktion: intensiv rot - rotbraun.

SC: Kieselgel 60, Korngr. 0,063 - 0,020mm, Fa. Merck, Elutionsmittel in g/g angegeben.

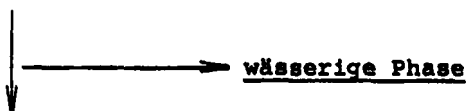
3-Tyraminyl-3-desoxy-digitoxigenin 7

Digitoxigenin 1 wird analog dem Verfahren von Smith (5) zum Digitoxigen-3-on 4 umgesetzt. Die Substanz entspricht den in der Literatur angegebenen Daten. 374mg (1mMol) Digitoxigen-3-on werden zu einer Lösung von 1040mg (6mMol) Tyraminhydrochlorid in 14ml absolutem Methanol gegeben. Nach Zugabe von 38mg (0,6mMol) NaBH_3CN wird bei Zimmertemperatur 72h gerührt und der pH mit 2 N-methanolischer HCl zwischen 6 - 8 gehalten. Durch HCl conc. wird die Lösung auf pH 1 eingestellt und sofort zur Trockene gebracht. Das erhaltene Rohprodukt wird nach folgendem Extraktionsschema gereinigt:

ROHPRODUKT

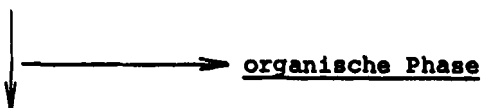
suspendiert in 30ml H_2O , pH 7 - 8

extrahieren mit 70ml Methylenchlorid



Methylenchlorid-Phase

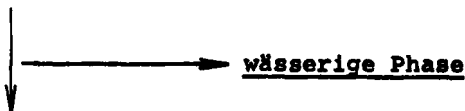
extrahieren mit 100ml 0,01 N HCl



HCl-Phase

neutralisieren

extrahieren mit 100ml Methylenchlorid

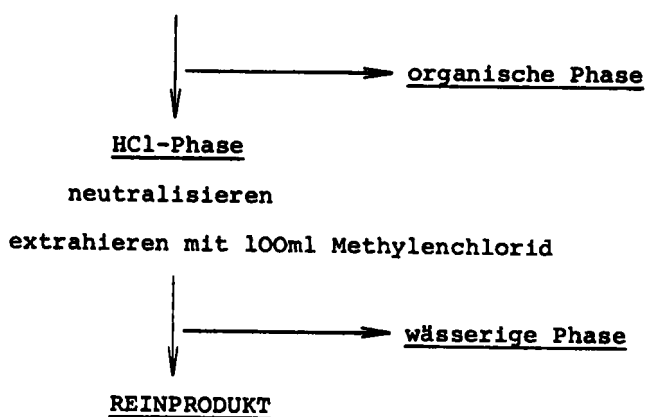


Methylenchlorid-Phase

abziehen

suspendieren in 25ml 0,01 N HCl

extrahieren mit 30ml Methylenchlorid



Weißes Pulver; Schmp. 133° ; Ausbeute 103mg (21% d. Th.).

IR (KBr): 3440 (OH); 2930 (CH_2); 1780, 1740 (Lacton); 1610 (Doppelbindung); 1590, 1510 (Aromat) cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 6,92 und 7,10 ppm (Aromatenprotonen).

$\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_4$ (493,78) N Ber.: 2,84; Gef.: 2,73.

DC: Fließmittel A, 2 Flecken $R_f=0,44$ und 0,49. Beide Flecken ergeben eine positive Kedde- und Pauly-Reaktion.

Weiterhin werden die Aglyka Digoxigenin 2 und Gitoxigenin 3 nach dem oben beschriebenen Verfahren in gleicher Weise zum Tyraminderivat umgesetzt und aufgearbeitet.

3-Tyraminyl-3-desoxy-digoxigen-12-on 8

Weißes Pulver, Schmp. 131° , Ausbeute 142mg (28% d. Th.).

IR (KBr): 3420 (OH); 2925 (CH_2); 1775, 1735 (Lacton); 1620 (Doppelbindung); 1590, 1510 (Aromat) cm^{-1} .

NMR (CD_3OD): 6,92 und 7,10 ppm (Aromatenprotonen).

$\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{NO}_5$ (507,78) N Ber.: 2,76; Gef.: 2,50.

DC: Fließmittel A, 2 Flecken $R_f=0,50$ und 0,59. Beide Flecken ergeben eine positive Kedde- und Pauly-Reaktion.

3-Tyraminyl-3-desoxy-gitoxigen-16-on 9

Gelblich-weißes Pulver, Schmp. 135°, Ausbeute 152mg (30% d. Th.)

IR (KBr): 3410 (OH); 2935 (CH₂); 1780 (Schulter), 1750 (Lacton); 1610 (Doppelbindung); 1590, 1510 (Aromat) cm⁻¹.

NMR (CD₃OD): 6,92 und 7,10 ppm (Aromatenprotonen).

C₃₁H₄₁NO₅ (507,78) N Ber.: 2,76; Gef.: 2,72.

DC: Fließmittel A, 2 Flecken R_f=0,53 und 0,59. Die Kedde-Reaktion ist für beide Flecken negativ (10). Beide Flecken ergeben eine positive Pauly-Reaktion.

3'''-Monotyraminyldigitoxin 19**3''',4'''-Dityraminyldigitoxin 22**

Digitoxin wird analog dem Verfahren von Satoh und Aoyama (8) zum Digitoxinyl-3''',4'''-dialdehyd 16 umgesetzt. Die Substanz besitzt die dort angegebenen Daten. 763mg (1mMol) Digitoxinyl-3''',

4'''-dialdehyd 16 werden zu einer Lösung von 1040mg (6mMol) Tyraminhydrochlorid in 20ml absolutem Methanol gegeben. Nach Zugabe von 38mg (0,6mMol) NaBH₃CN wird bei Zimmertemperatur 72h gerührt, die Lösung auf pH 1 gebracht, sofort zur Trockene abgezogen, in 60ml H₂O suspendiert und abgenutscht. Der Rückstand wird mit 70ml Chloroform extrahiert. Nach Ausschütteln mit 50ml H₂O wird die Chloroform-Phase mit Natriumsulfat getrocknet und abgezogen. Man erhält das Rohprodukt in Ausbeuten von 70 bis 80%. Dieses wird in möglichst wenig Methylenchlorid/Methanol gelöst und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid-Methanol (97,5/2,5) eluiert. In zwei Hauptfraktionen werden die Mono- und Dityraminylglykosidderivate erhalten. Diese werden in Methylenchlorid gelöst und im Vakuum abgezogen.

3'''-Monotyraminyldigitoxin 19

Weißes Pulver, Schmp. 127°, Ausbeute 139mg (16% d. Th.).

IR (KBr): 3480 (OH); 2930 (CH₂); 1780, 1750 (Lacton); 1620 (Doppelbindung); 1595, 1520 (Aromat) cm⁻¹.

NMR (CDCl₃): 6,92 und 7,10 ppm (Aromatenprotonen).

C₄₉H₇₃NO₁₂ (868,14) N Ber.: 1,61; Gef.: 1,47.

DC: Fließmittel B, R_f=0,27. Kedde- und Pauly-Reaktion positiv.

3'''',4'''-Dityraminyldigitoxin 22

Weißes Pulver, Schmp. 144^o, Ausbeute 110mg (11% d. Th.).

IR (KBr): 3480 (OH); 2935 (CH₂); 1785, 1750 (Lacton); 1625 (Doppelbindung); 1600, 1525 (Aromat) cm⁻¹.

NMR (CDCl₃): 6,92 und 7,10 ppm (Aromatenprotonen).

C₅₇H₈₄N₂O₁₃ (1005,32) N Ber.: 2,79; Gef.: 2,86.

DC: Fließmittel B, Rf=0,48. Kedde- und Pauly-Reaktion positiv.

Die Glykoside Digoxin 14 und Gitoxin 15 werden nach dem oben beschriebenen Verfahren in gleicher Weise zum Mono- und Dityraminylderivat umgesetzt und aufgearbeitet.

3'''-Monotyraminyldigoxin 20

Weißes Pulver, Schmp. 141^o, Ausbeute 195mg (22% d. Th.).

IR (KBr): 3460 (OH); 2930 (CH₂); 1780, 1745 (Lacton); 1625 (Doppelbindung); 1595, 1520 (Aromat) cm⁻¹.

NMR (CDCl₃): 6,92 und 7,10 ppm (Aromatenprotonen).

C₄₉H₇₃NO₁₃ (886,14) N Ber.: 1,58; Gef.: 1,49.

DC: Fließmittel B, Rf=0,37, Kedde- und Pauly-Reaktion positiv.

3'''',4'''-Dityraminyldigoxin 23

Weißes Pulver, Schmp. 148^o, Ausbeute 92mg (9% d. Th.).

IR (KBr): 3460 (OH); 2930 (CH₂); 1780, 1745 (Lacton); 1620 (Doppelbindung); 1600, 1520 (Aromat) cm⁻¹.

NMR (CDCl₃): 6,92 und 7,10 ppm (Aromatenprotonen).

C₅₇H₈₄N₂O₁₄ (1021,32) N Ber.: 2,74; Gef.: 2,62.

DC: Fließmittel B, Rf=0,54, Kedde- und Pauly-Reaktion positiv.

3'''-Monotyraminylgitoxin 21

Weißes Pulver, Schmp. 194^o, Ausbeute 292mg (33% d. Th.).

IR (KBr): 3460 (OH); 2930 (CH₂); 1780, 1750 (Lacton); 1620 (Doppelbindung); 1600, 1525 (Aromat) cm⁻¹.

NMR (CDCl₃): 6,92 und 7,10 ppm (Aromatenprotonen).

C₄₉H₇₃NO₁₃ (886,14) N Ber.: 1,58; Gef.: 1,47.

DC: Fließmittel B, Rf=0,24, Kedde- und Pauly-Reaktion positiv.

3''',4'''-Dityraminylgitoxin 24

Weißes Pulver, Schmp. 186°, Ausbeute 133mg (13% d. Th.).

IR (KBr): 3450 (OH); 2930 (CH₂); 1780, 1750 (Lacton); 1620 (Doppelbindung); 1600, 1525 (Aromat) cm⁻¹.

NMR (CDCl₃): 6,92 und 7,10 ppm (Aromatenprotonen).

C₅₇H₈₄N₂O₁₄ (1021,32) N Ber.: 2,74; Gef.: 2,58.

DC: Fließmittel B, R_f=0,50, Kedde- und Pauly-Reaktion positiv.

¹³¹J-3-Tyraminyl-3-desoxy-digitoxigenin 10**¹³¹J-3-Tyraminyl-3-desoxy-digoxigen-12-on 11****¹³¹J-3-Tyraminyl-3-desoxy-gitoxigen-16-on 12**

80,ul einer 0,5m Phosphatpufferlösung (pH 7,4) werden mit 20,ul trägerfreiem ¹³¹J (als Na¹³¹J in NaOH, entsprechend 1,5mCi) und 5,ul 3-Tyraminyl-3-desoxy-digitoxigenin 7 (314,ug/ml gelöst in Äthanol abs.) - bzw. 5,ul 8 und 5,ul 9 - vereinigt. Nach 2 Minuten werden 20,ul Chloramin T (7mg/ml), nach weiteren 2 Minuten 20,ul Natriumhydrogensulfit (7mg/ml, beides frisch gelöst) und 100,ul Dimethylsulfoxid zugefügt. 2 Minuten später werden 50,ul H₂O zugegeben.

Das Reaktionsgemisch wird umgehend säulenchromatographisch gereinigt. Hierzu werden 700mg Amberlite IRA-400, Cl⁻ (Fa. Serva) benötigt. Das Eluat wird in 3 Teile fraktioniert:

Fraktion	Volumen [ul]	Radiochemische Ausbeute (%)
1	500	1
2	500	30
3	2000	15

Fraktion 2 ist für die Injektion vorgesehen. Die Aktivität bzgl. Fraktion 2 beträgt 450 bis 500mCi jodmarkiertes Produkt pro 1 mg Ausgangsmaterial.

DC: Fließmittel A	Rf monoiodierte Form	Rf diiodierte Form
¹³¹ J-3-Tyraminyl-3-desoxy- digitoxigenin <u>10</u>	0,58	0,66
¹³¹ J-3-Tyraminyl-3-desoxy- digoxigen-12-on <u>11</u>	0,55	0,68
¹³¹ J-3-Tyraminyl-3-desoxy- gitoxigen-16-on <u>12</u>	0,63	0,73

¹³¹J-3'''-Monotyraminyldigitoxin 25

¹³¹J-3'''-Monotyraminyldigoxin 26

¹³¹J-3'''-Monotyraminylgitoxin 27

¹³¹J-3''',4'''-Dityraminyldigitoxin 28

¹³¹J-3''',4'''-Dityraminyldigoxin 29

¹³¹J-3''',4'''-Dityraminylgitoxin 30

Die Tyraminylglykosidderivate 19-24 werden nach dem oben beschriebenen Verfahren in gleicher Weise zu den entsprechenden ¹³¹Jodderivaten 25-30 umgesetzt. Die spezifische Aktivität bzgl. Fraktion 2 beträgt 225 bis 275mCi jodmarkiertes Produkt pro lmg Ausgangsmaterial.

DC: Fließmittel B	Rf monoiodierte Form	Rf diiodierte Form
¹³¹ J-3'''-Monotyraminyl- digitoxin <u>25</u>	0,53	0,62
¹³¹ J-3'''-Monotyraminyl- digoxin <u>26</u>	0,41	0,47
¹³¹ J-3'''-Monotyraminyl- gitoxin <u>27</u>	0,48	0,57

Die Verbindungen 22-24 werden an den beiden Tyraminresten jeweils mono- bzw. diiodiert. Die angegebenen Rf-Bereiche beziehen sich auf die mono- bis tetraiodierte Form der Dityraminyglykosidderivate 28-30.

DC: Fließmittel B	Rf
¹³¹ J-3''',4'''-Dityraminyldigitoxin <u>28</u>	0,54 - 0,69
¹³¹ J-3''',4'''-Dityraminyldigoxin <u>29</u>	0,60 - 0,77
¹³¹ J-3''',4'''-Dityraminylgitoxin <u>30</u>	0,56 - 0,72

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Bismagijan G.P., Hetzel K.R., Ice R.D. and Beierwaltes W.H.; J. Labelled Compd. 11,3: 427, (1975).
- 2) Lendle L., Mercker H.; Naunyn-Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmacol. 233: 200, (1958).
- 3) Hennig K., Woller P.: Nuklearmedizin, Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1974.
- 4) Oliver G.C., Parker B.M., Brasfield D.L. and Parker C.W.; J. Clin. Invest. 47: 1035, (1968).
- 5) Smith S.; J. Chem. Soc. 1305 (1935).
- 6) Borch R.F., Bernstein M.D. and Dupon Durst H.; J. Am. Chem. Soc. 93: 2897, (1971).

- 7) Boutique M.H. et Jacquesy R.; Bull. Soc. Chim. Fr. 750, (1973).
- 8) Satoh D. and Aoyama K.; Chem. Pharm. Bull. 18,1: 94, (1970).
- 9) Hunter W.M. and Greenwood F.C.; Nature 194: 495, (1962).
- 10) Tschesché R. und Grimmer G.; Chem. Ber. 93: 1477, (1960).