

**Radiochemische Separation von ^{45}Ti und $^{52\text{g}}\text{Mn}$ zur
Herstellung radiomarkierter Komplexe**

In a u g u r a l – D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität zu Köln

2020

vorgelegt von

Kai Giesen

aus Papenburg

Berichterstatter: Prof. Dr. Bernd Neumaier
Prof. Dr. Axel Klein

Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.2020

Abstract

With regard to special diagnostic applications, non-standard radionuclides often represent suitable alternatives to standard radionuclides like ^{11}C and ^{18}F due to their physical decay characteristics such as half-life ($t_{1/2}$) and decay modes. Furthermore, non-standard positron emission tomography (PET) nuclides enable a novel design and synthesis of specific PET tracers to study a variety of biological processes. However, their clinical application in diagnostics is hampered by their limited availability owing to the lack of suitable radiochemical separation techniques. The positron emitter ^{45}Ti ($t_{1/2}$: 3.1 h, I_{β^+} = 84.8 %, $E_{\beta^+\text{max}}$ = 439 keV) is of high importance for imaging studies since Ti-complexes have shown therapeutic efficacy in cancer treatment as cytostatic agents. ^{45}Ti can be easily produced at a small cyclotron by proton bombardment of a Sc target via the $^{45}\text{Sc}(p,n)^{45}\text{Ti}$ nuclear reaction. Unfortunately, efficient separation methods to isolate ^{45}Ti from the irradiated target are still missing.

Therefore, this work aimed to develop a novel separation technique to obtain ^{45}Ti in high purity and radiochemical yield. The separation method was based on a thermochromatographic approach via the formation of volatile $^{45}\text{TiTiCl}_4$ in a chlorine gas stream, enabling the separation from low volatile ScCl_3 . The separation apparatus and the individual steps were adjusted to enable trapping of $^{45}\text{TiCl}_4$ for further chemical conversions. The most relevant separation parameters like reaction temperature, volume flow, separation time, and chlorine concentration in the carrier gas were optimized to achieve efficient formation and trapping of $^{45}\text{TiTiCl}_4$ in high separation yields. Finally, $^{45}\text{TiTiCl}_4$ was obtained with a recovery yield of $76\% \pm 5\%$ ($n=5$) (n.d.c. $48\% \pm 3\%$ ($n=5$)) and a radionuclidic purity of $>99\%$, facilitating subsequent labeling steps.

To this end, $^{45}\text{TiTiCl}_4$ was reacted with the complex ligand $\text{H}_4(2,4\text{-salan})$ [6,6'-((ethane-1,2-diylbis((2-hydroxyethyl)azanediyl))-bis(methylene))-bis(2,4-dimethyl-phenol)] or with $\text{H}_4(3,4\text{-salane})$ [6,6'-((ethane-1,2-diylbis((2-hydroxyethyl)azanediyl))-bis(methylene))bis(3,4-dimethyl-phenol)] in THF to form the corresponding ^{45}Ti complexes. Thus, $^{45}\text{Ti}[\text{Ti}(2,4\text{-salan})]$ and $^{45}\text{Ti}[\text{Ti}(3,4\text{-salan})]$ were afforded in radiochemical yields of $15\% \pm 7\%$ ($n=7$) and $13\% \pm 6\%$ ($n=3$), respectively. Furthermore, $^{45}\text{Ti}[\text{Ti}(\text{HBED})]$ was obtained from $^{45}\text{TiTiCl}_4$ by reaction with the chelator *N,N*-bis(2-hydroxybenzyl)ethylenediamine-*N,N*-diacetic acid (HBED).

However, radiochemical yield of the latter was poor ($3\% \pm 1\%$ ($n=3$)) after isolation by high performance liquid chromatography.

The stability of the titanium complexes under physiological conditions was studied using human blood plasma. It was shown that $[^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(\text{HBED})]$ dissociates rapidly in buffered aqueous media, as well as human blood plasma. In contrast, $[^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(2,4\text{-salan})]$ seems to be more compatible for *in vivo* applications since it was stable in all tested media and blood plasma for two hours.

The second part of this work focused on the non-standard radionuclide ^{52g}Mn . The application of isotopic mixtures of ^{52g}Mn and the non-radioactive ^{55}Mn facilitates bimodal PET/MR imaging since Mn, due to its paramagnetic properties, is NMR-active. Bimodal PET/MR imaging synergistically combines the sensitivity and quantification of PET with the high spatial resolution of magnetic resonance imaging (MRI). Based on previous work at the INM-5, a bifunctional PSMA-specific ligand with a cyclohexyl-1,2-diaminoacetic acid function (CDTA) was prepared via copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition with a total yield of 37 %. CDTA and divalent manganese form complexes exhibiting high *in vivo* stability and relaxivity, which are especially important for contrast imaging.

Radiochemical yields for the carrier-added as well as the non-carrier-added Mn-complex were almost quantitative within 20 min. The carrier-added version of the Mn-complex has a high potential for bimodal imaging applications. The preliminary biological evaluation of $[^{52g}\text{Mn}][\text{Mn}(\text{CDTA-PSMA})]$ in a rat glioma model by *ex vivo* autoradiography demonstrated high accumulation in the peritumoral region of the brain tumor.

Further studies using ^{45}Ti -labeled PSMA-selective ligands are underway. Additionally, the ^{52g}Mn -labeled PSMA ligand will be examined in preclinical prostate cancer models.

Kurzzusammenfassung

Nicht-Standard-Radionuklide stellen aufgrund ihrer für bestimmte diagnostische Anwendungen geeigneten Zerfallseigenschaften wie Halbwertszeit ($t_{1/2}$) und Zerfallsenergie oftmals Alternativen für etablierte Radionuklide wie ^{11}C und ^{18}F dar. Außerdem eignen sich diese Nuklide für die Synthese spezifischer Tracer für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Untersuchung verschiedenster biologischer Prozesse und erweitern dadurch die diagnostischen Möglichkeiten erheblich. Ihr Einsatz in der klinischen Diagnostik ist jedoch durch ihre eingeschränkte Verfügbarkeit aufgrund fehlender radiochemischer Separationstechniken limitiert. Der Positronenstrahler ^{45}Ti ($t_{1/2}$: 3,1 h, $I_{\beta^+} = 84,8\%$, $E_{\beta^+\text{max}} = 439\text{ keV}$), ist für die medizinische Bildgebung von großer Bedeutung, da Koordinationsverbindungen des Titans bereits als Zytostatika in der Krebstherapie eingesetzt wurden. ^{45}Ti kann an einem Zyklotron über die (p,n)-Kernreaktion aus metallischem Scandium produziert werden. Allerdings fehlen praktikable Abtrennmethoden für ^{45}Ti aus den bestrahlten Sc-Targets.

Ziel dieser Arbeit war daher die Entwicklung einer Trenntechnik, mit der ^{45}Ti in hoher Reinheit und Ausbeute erhalten wird. Die Trennung basiert auf der Thermochromatographie, bei der flüchtiges $^{45}\text{TiCl}_4$ zunächst in einem Chlorgasstrom gebildet und dann von weniger flüchtigem ScCl_3 abgetrennt wurde. Der Aufbau der Apparatur und die einzelnen Prozessschritte wurden sukzessive optimiert, um $^{45}\text{TiCl}_4$ für nachfolgende Komplexbildungsreaktionen abzuscheiden. Weiterhin wurden die für die Abtrennung entscheidenden Parameter, wie Reaktionstemperatur, Volumenstrom, Gesamtzeitaufwand und Chloranteil im Gasgemisch zur Bildung von flüchtigem $^{45}\text{TiCl}_4$ mit dem Ziel einer hohen Trennausbeute optimiert. Schließlich wurde $^{45}\text{TiCl}_4$ mit einer Wiederfindungsrate von $76\% \pm 5\%$ ($n=5$) (n.d.c. $48\% \pm 3\%$ ($n=5$)) und einer Radionuklidreinheit von $>99\%$ erhalten, was nachfolgende Radiomarkierungsreaktionen ermöglichte.

Hierzu wurde $^{45}\text{TiCl}_4$ mit dem Komplexliganden $\text{H}_4(2,4\text{-salan})$ [6,6'-((Ethan-1,2-diylbis((2-hydroxyethyl)azanediyl))-bis(methylen))-bis(2,4-dimethyl-phenol)] oder $\text{H}_4(3,4\text{-salan})$ [6,6'-((Ethan-1,2-diylbis((2-hydroxyethyl)azanediyl))-bis(methylen))-bis(3,4-dimethyl-phenol)] in THF umgesetzt, um die entsprechenden Radiometallkomplexe darzustellen. $^{45}\text{Ti}[\text{Ti}(2,4\text{-salan})]$ und $^{45}\text{Ti}[\text{Ti}(3,4\text{-salan})]$ wurden in radiochemischen Ausbeuten von $15\% \pm 7\%$ ($n=7$) bzw. $13 \pm 6\%$ ($n=3$)

erhalten. Weiterhin wurde $[^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(\text{HBED})]$ durch Reaktion von $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ mit dem Chelator *N,N'*-Bis(2-hydroxybenzyl)ethylendiamin-*N,N'*-diessigsäure (HBED) synthetisiert. Die radiochemische Ausbeute dieses Komplexes nach Isolierung mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie betrug jedoch nur $3\% \pm 1\%$ ($n=3$).

Die Stabilität der Komplexe unter physiologischen Bedingungen wurde in humanem Blutplasma bestimmt. Dabei zeigte sich, dass $[^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(\text{HBED})]$ sowohl in gepufferten wässrigen Medien, als auch in humanem Blutplasma schnell dissoziiert. Im Gegensatz dazu war $[^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(2,4\text{-salan})]$ in allen getesteten Medien und in Blutplasma über einen Zeitraum von zwei Stunden stabil, was die Möglichkeit eröffnet, den Komplex für *in vivo* Anwendungen einzusetzen.

Der zweite Teil der Arbeit beschäftigte sich mit dem Nicht-Standard-Radionuklid ^{52g}Mn . Aufgrund der paramagnetischen Eigenschaften von Mn eignen sich Mischungen der Isotope ^{52g}Mn und ^{55}Mn für die bimodale PET/Magnetresonanztomographie (MR) Bildgebung. Die bimodale PET/MR Bildgebung kombiniert die hohe Sensitivität und Quantifizierbarkeit der PET mit der hohen Auflösung der MRT. Basierend auf vorherigen Arbeiten am INM-5 wurde ein funktionalisierter PSMA-spezifischer Ligand mit Cyclohexyl-1,2-diaminoessigsäure-Funktion (CDTA) über eine Kupfer(I)-katalysierte Alkin-Azid-Cycloaddition mit einer Gesamtausbeute von 37 % hergestellt. CDTA bildet mit divalentem Mangan Komplexe, die sich durch eine hohe *in vivo* Stabilität und Relaxivität auszeichnen, was von besonderer Wichtigkeit für die Kontrastbildgebung ist.

Die radiochemischen Ausbeuten für den mit ^{55}Mn geträgerten als auch trägerfreien Komplex waren innerhalb von 20 min nahezu quantitativ. Der geträgerte Radiomangankomplex besitzt großes Potential für die bimodale Bildgebung. Erste biologische Evaluationsstudien von $[^{52g}\text{Mn}][\text{Mn}(\text{CDTA-PSMA})]$ in einem Ratten-Gliom-Modell mittels *ex vivo* Autoradiographie zeigten eine Anreicherung des Tracers in der peritumoralen Region des Hirntumors.

Weiterführende Studien mit ^{45}Ti -markierten PSMA-selektiven Liganden sind in Vorbereitung. Darüber hinaus soll der ^{52g}Mn -markierte PSMA-Ligand in präklinischen Prostatakrebsmodellen untersucht werden.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Radioaktivität.....	1
1.2	Produktion von Radioaktivität	3
1.3	Radioaktivität in der medizinischen Bildgebung	5
1.4	Radiometalle und Radiometallkomplexe	7
1.5	Nicht-Standard-Radionuklide.....	12
1.6	Komplexchemie des Titans	15
1.7	Radiometallkomplexe des Titans.....	17
1.8	Nasschemische Trennverfahren für [⁴⁵ Ti]Titan	19
1.9	Thermochromatographie	21
1.10	Relevante Radionuklide des Titans und deren Produktion.....	22
1.11	Magnet-Resonanz-Tomographie.....	25
1.12	MRT-Kontrastmittel	26
1.13	Bimodale Kontrastmittel auf Manganbasis	28
1.14	PET-Nuklide des Mangans und ihre Produktion.....	29
2	Problemstellung.....	31
3	Ergebnisse und Diskussion	33
3.1	Thermochromatographisches Trennverfahren zur Gewinnung von n.c.a. ⁴⁵ Ti	33
3.1.1	Reaktion und Transport des Sc-Targetmaterials im Chlorstrom	35
3.1.2	Vorbereitung des Sc-Targets für die Bestrahlung am Zyklotron.....	38
3.1.3	Isolierung und Auffangen von [⁴⁵ Ti]TiCl ₄	40
3.1.4	Betrachtung einzelner Prozessparameter	44
3.1.5	Zusammenfassung und Evaluation der Optimierungsergebnisse	48
3.2	Organisch präparative Synthesen zur Darstellung eines geeigneten Chelators und Komplexbildung	50
3.2.1	Synthese und Charakterisierung von H ₄ (2,4-salan) und [Ti(2,4-salan)]	52

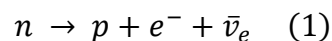
3.3	Komplexbildungsreaktion: Kinetiken und der Einfluss von Chlor	60
3.4	Radiosynthesen.....	64
3.4.1	Radiosynthese von [⁴⁵ Ti][Ti(2,4-salan)] und [⁴⁵ Ti][Ti(3,4-salan)]	64
3.4.2	Radiosynthese von [⁴⁵ Ti][Ti(HBED)].....	66
3.5	Stabilitätstests	69
3.5.1	Untersuchungen zur Stabilität von [⁴⁵ Ti][Ti(2,4-salan)].....	70
3.5.2	Untersuchungen zur Stabilität von [⁴⁵ Ti][Ti(HBED)]	73
3.6	Versuche zur Darstellung eines bifunktionellen Chelatliganden	77
4	Mn-basierte bimodale PET/MR-Tracer.....	81
4.1.1	Organische Synthesen CDTA-PSMA.....	82
4.1.2	Radiosynthesen von n.c.a. und c.a. [^{52g} Mn][Mn(CDTA-PSMA)].....	84
4.1.3	Anwendung zur <i>ex vivo</i> Autoradiographie.....	86
5	Zusammenfassung.....	89
6	Experimentalteil.....	91
6.1	Allgemeine Arbeitstechniken	91
6.1.1	Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC)	92
6.1.2	NMR-Spektrometrie	93
6.1.3	Massenspektrometrie.....	93
6.1.4	Einkristallröntgenstrukturanalysen	93
6.1.5	Radioanalytische Methoden.....	94
6.2	Verwendete Materialien zum Aufbau der Trennapparatur	95
6.2.1	Massendurchflussregler.....	96
6.2.2	Führung und Neutralisierung des Chlorgasstromes.....	96
6.3	Inaktive Vorversuche	99
6.3.1	Temperaturprofilbestimmung	99
6.3.2	Reaktionsgeschwindigkeiten von Scandium im Chlorstrom.....	99
6.3.3	Arbeiten zur Beurteilung des Transport- und Abscheidungsverhaltens.....	100
6.3.4	Bestimmungen des Chlorgehalts	101

6.4	Herstellung von Titan-45	103
6.5	Bestimmung des ^{45}Ti und $^{44,44\text{m}}\text{Sc}$ Anteils in einer bestrahlten Probe ohne Degradierfolien	104
6.5.1	Aktivitätsbestimmungen mittels Gamma-Spektroskopie	105
6.5.2	Analyse komplexer Zerfallskurven	105
6.6	Übersicht über die Apparaturoptimierung	106
6.7	Parameteroptimierung	108
6.8	Organische Synthesen	110
6.8.1	Synthesearbeiten zu Liganden.....	110
6.8.2	Komplexbildungsreaktionen mit Titanisopropanolat.....	116
6.8.3	Komplexbildungsreaktionen mit TiCl_4	118
6.8.4	Untersuchung von Komplexbildungsraten mittels HPLC.....	118
6.9	Radiomarkierungen	124
6.9.1	Synthese des Radiometallkomplexes n.c.a. $^{45}\text{Ti}[\text{Ti}(2,4\text{-salan})]$	124
6.9.2	Synthese des Radiometallkomplexes n.c.a. $^{45}\text{Ti}[\text{Ti}(3,4\text{-salan})]$	125
6.9.3	Synthese des Radiometallkomplexes n.c.a. $^{45}\text{Ti}[\text{Ti}(\text{HBED})]$	125
6.10	Stabilitätstests	127
6.10.1	Auf stationären Phasen.....	127
6.10.2	In Lösungen	127
6.10.3	In humanem Blutplasma	127
7	Abkürzungsverzeichnis.....	131
8	Literaturverzeichnis	135
9	Anhang.....	147
9.1	Einkristalldaten	147
10	Danksagung	164
11	Erklärung.....	166

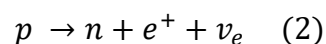
1 Einleitung

1.1 Radioaktivität

Als Entdecker der Radioaktivität Ende des 19. Jahrhunderts gelten Henri Becquerel sowie Marie und Pierre Curie, die gemeinsam für ihre Entdeckung im Jahre 1903 den Physiknobelpreis erhielten.¹ Die radioaktiven Zerfallsarten lassen sich durch die Art der ausgesandten Teilchen unterscheiden.² Beim α -Zerfall wird vom Atomkern ein Heliumkern emittiert. Dies war die Zerfallsart, die als erste beobachtet werden konnte und in der Natur in den Zerfallsreihen des Urans und Thoriums auftritt. Der α -Zerfall zeichnet sich durch einen hohen linearen Energietransfer und eine sehr begrenzte Reichweite in Materie aus. Beim β^- -Zerfall wird vom Kern ein Elektron emittiert. Hierbei wird ein Neutron in ein Proton umgewandelt. Des Weiteren verlässt ein Antineutrino, welches der Erhaltung des Drehimpulses folgend einen Spin von $-\frac{1}{2}$ besitzt, den Atomkern (Gleichung 1).



Beim β^+ -Zerfall wird vom Kern ein Positron ausgestoßen. Hierbei wird ein Proton in ein Neutron umgewandelt. Zur Erhaltung des Gesamtspins wird neben dem Positron ein Neutrino mit einem Spin von $+\frac{1}{2}$ emittiert (Gleichung 2).



Bei dieser Zerfallsart ändert sich der Kern zu einem Produktkern gleicher Massenzahl, jedoch mit einer um eins reduzierten Ordnungszahl. Darüber hinaus wird die aus dem Zerfall verfügbare Energie auf beide emittierte Teilchen aufgeteilt, wodurch dem Elektron bzw. Positron anders als beim α -Zerfall kein diskreter Energiewert übertragen wird. Die Energie des Elektrons bzw. Positrons aus dem β^+ -Zerfall wird daher mit seiner Maximal- und Durchschnittsenergie angegeben.

Dem Positronenzerfall liegt dabei eine Besonderheit inne. Das emittierte Positron gibt zunächst seine kinetische Energie durch Stöße ab und kann mit einem Elektron wechselwirken, wodurch es zu einer Annihilation der beiden Teilchen kommt. Bei diesem Prozess wird die Ruhemasse des Elektrons und des Positrons in Form zweier Photonen mit einer Energie von je 511 keV frei (Abbildung 1).³ Aufgrund der

Impulserhaltung besitzen die beiden γ -Quanten einen Winkel von nahezu 180° zueinander. Dieser Umstand wird in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) für die Ortung des Ursprungs der Annihilation genutzt (vgl. Abschnitt 1.3).

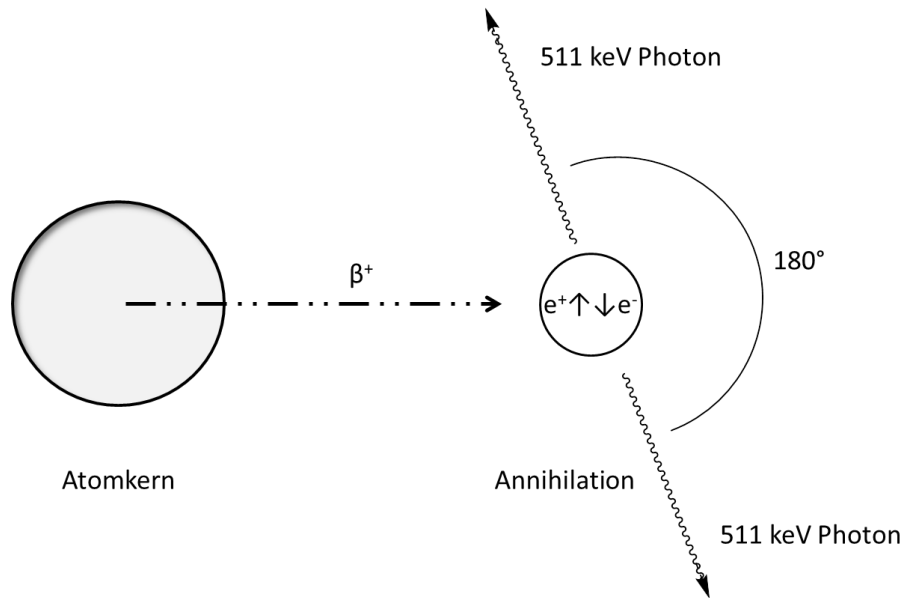
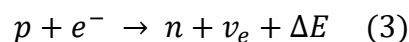


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Positronenzerfalls mit anschließender Annihilation des emittierten Positrons und einem Elektron aus der Umgebung.

Als Konkurrenzreaktion zum β^+ -Zerfall in neutronenarmen Atomkernen tritt der Elektroneneinfang auf. Hierbei absorbiert der Atomkern ein Elektron aus der eigenen Elektronenhülle, häufig aus der K- und L-Schale. Aufgrund ihrer Aufenthaltswahrscheinlichkeit im Kern betrifft dies am häufigsten Elektronen aus s-Orbitalen.^{4,5} Unter Aussendung eines Antineutrinos wird aus einem Proton und dem eingefangenen Elektron ein Neutron (Gleichung 3).



Der durch den Elektroneneinfang entstandene unbesetzte Elektronenzustand der inneren Schale wird dann durch Zurückfallen eines Elektrons aus einer höheren Schale wiederbesetzt. Die freiwerdende Energie kann entweder durch Aussendung von Röntgenstrahlung abgegeben werden, oder aber sie wird direkt auf ein weiteres atomeigenes Elektron übertragen, was dann als Auger-Elektron die Elektronenhülle verlässt (Auger-Effekt^{6,7}).

Nach einem radioaktiven Zerfall und auch nach der Bildung radioaktiver Kerne können sich diese in einem angeregten Kernzustand befinden. Um in ihren

Grundzustand zu gelangen, wird die Energiedifferenz dieser Zustände in Form von γ -Strahlung abgegeben. Ist der Übergang in den Grundzustand verboten, so findet die Abregung zeitverzögert statt. Ein solcher Zustand wird als metastabil bezeichnet und Nukliden dieser Art wird eine eigene Halbwertszeit (HWZ oder $t_{1/2}$) zugeordnet. Der Zerfall des metastabilen Zustandes erfolgt entweder durch Abgabe von γ -Strahlung in den Grundzustand oder durch einen radioaktiven Zerfall zum Tochternuklid. Zur Unterscheidung von Kernisomeren werden der metastabile und der Grundzustand des Nuklids durch den Zusatz „m“ oder „g“ gekennzeichnet wie etwa in den Nukliden ^{52m}Mn ($t_{1/2} = 21,1 \text{ min}$) und ^{52g}Mn ($t_{1/2} = 5,591 \text{ d}$).⁸

1.2 Produktion von Radioaktivität

Radioaktivität kann auf mehrere Weisen künstlich erzeugt werden. Die wichtigsten Kernreaktionen basieren auf dem Einsatz von Neutronen oder Protonen als Projektile.

Anfangs wurden für Kernreaktionen nur Neutronen aus Neutronenquellen, bestehend aus einem Alphastrahler wie Thorium in Kombination mit Beryllium, für neutroneninduzierte Kernreaktionen zugänglich. Für die Erzeugung von Neutronen wird zunächst ein von Thorium ausgesendetes Alphateilchen durch den ^9Be -Kern aufgenommen. Es bildet sich ^{13}C als instabiler und kurzlebiger *Compoundkern* (Zwischenkern). Dieser Compoundkern zerfällt mit einer Halbwertszeit von $1 \cdot 10^{-16} \text{ s}$ zu ^{12}C und einem Neutron, welches dann als Projektil für Kernreaktionen genutzt werden kann.⁹ Durch den Einsatz von Neutronen als Projektile entstehen durch die Kernreaktion Produkte mit Neutronenüberschuss, welche dann einen β^- -Zerfall durchlaufen.

Für die Produktion von Positronenstrahlern ist hingegen die Verwendung von positiv geladenen Projektilen wie Protonen nötig. Damit das positiv geladene Proton für eine Reaktion im Kern die Coulomb-Abstoßung des ebenfalls positiv geladenen Atomkerns überwinden kann, muss das Proton eine hohe Energie besitzen. Durch die Erfindung des Zyklotrons zur Beschleunigung geladener Teilchen durch *Lawrence et al.*¹⁰ wurde dies Ende der 1930er Jahre möglich. Ein klassisches Zyklotron besteht aus einer mit einem Elektromagneten ausgestatteten Vakuumkammer und zwei D-förmigen hohlen Metallelektroden (Abbildung 2). Die

zwischen den beiden Elektroden beschleunigten Protonen werden mit Hilfe des Magnetfeldes auf eine Kreisbahn gezwungen. Die Spannung der Elektroden wird dabei mit der sogenannten Zyklotronfrequenz alterniert. Dabei wird ausgenutzt, dass die Winkelgeschwindigkeit der zwischen den Elektroden beschleunigten Protonen in einem gleichmäßigen Magnetfeld für nichtrelativistische Geschwindigkeiten unabhängig von ihrer Energie ist. Stattdessen erfolgt innerhalb der Vakuumkammer eine Vergrößerung des Bahnradius der beschleunigten Teilchen.

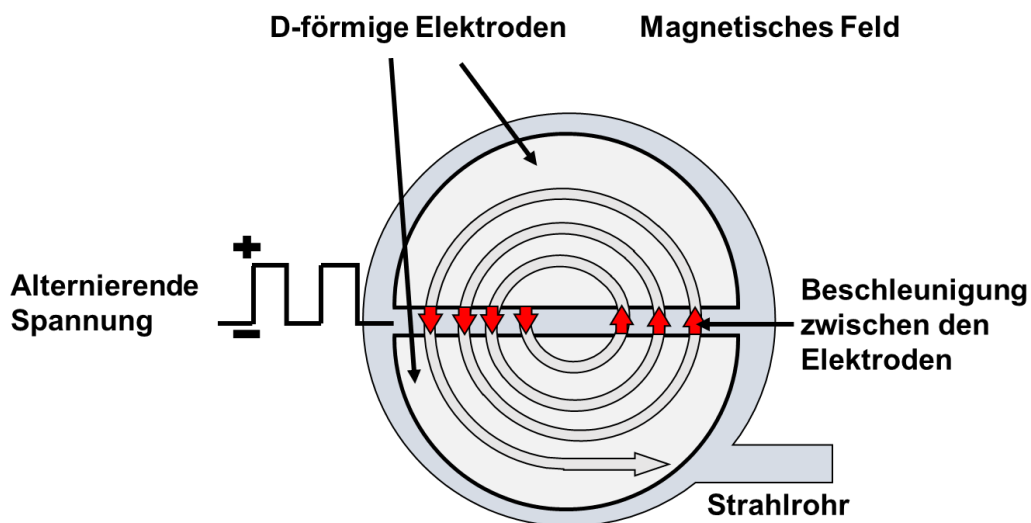
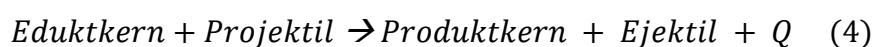


Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Zyklotrons. Über eine zwischen den D-förmigen Elektroden angelegte alternierende Spannung werden die geladenen Teilchen auf einer Kreisbahn beschleunigt.

Mit Hilfe einer Ablenkelektrode können die beschleunigten Protonen aus ihrer Kreisbahn abgelenkt und auf ein außerhalb der Vakuumkammer gelegenes Target gerichtet werden. Modernere Zyklotrone beschleunigen an Stelle der Protonen negativ geladenen H⁻-Ionen (Hydrid), die zur Extraktion am Ende ihrer Beschleunigungsstrecke durch eine Stripper-Folie umpolarisiert werden.

Protoneninduzierte Kernreaktionen können sowohl endoenergetisch als auch exoenergetisch ablaufen. Die durch eine Kernreaktion freiwerdende oder verbrauchte Energie wird durch den Q-Wert beschrieben (Gleichung 4).²



Für den Ablauf einer endothermen Reaktion muss die zusätzliche Energie von einem oder beiden Reaktionspartnern in Form von kinetischer Energie aufgebracht werden.

Die Energie, die mindestens zum Auslösen einer Kernreaktion nötig ist, wird als Schwellenenergie bezeichnet und wird durch Beschleunigung des Protons erzielt.^{2,11}

Das Maß für die Wahrscheinlichkeit des Eintritts einer konkreten Kernreaktion für Protonen einer bestimmten Energie wird durch den Wirkungsquerschnitt σ dieser Reaktion beschrieben. Sind die Wirkungsquerschnitte einer Reaktion bekannt, kann mit Hilfe der Aktivierungsgleichung (Gleichung 5) die Ausbeute einer Kernreaktion berechnet werden.

$$A = \lambda \cdot N_{B(t)} = \sigma \cdot \phi \cdot N_A \cdot (1 - e^{-\lambda \cdot t}) \quad (5)$$

Hierbei ist A die resultierende Aktivität der Produktkerne, λ beschreibt die Zerfallskonstante der Produktkerne N_B , Φ beschreibt die Flussdichte des Projektils und N_A die Anzahl der Eduktkerne.¹¹

1.3 Radioaktivität in der medizinischen Bildgebung

Die von George de Hevesy erfundene Radioindikatormethode zur Bestimmung von Löslichkeiten und der Beobachtung von Diffusionsvorgängen wurde kurze Zeit später zur Verfolgung biologischer Prozesse in Pflanzen und Tieren angewandt.^{12,13} De Hevesy gilt somit als Erfinder der Radiotracermethode und Begründer der Nuklearmedizin. Durch die sehr hohe Sensitivität von Messgeräten für radioaktive Strahlung können kleinste Stoffmengen radioaktiver Substanzen genau verfolgt werden. Es wird damit also nicht direkt die Struktur eines Gewebes (morphologische Bildgebung), sondern die Pharmakokinetik des Radiotracers abgebildet (funktionelle Bildgebung). Dabei ist wichtig festzuhalten, dass die in das biologische System eingebrachten nanomolaren Stoffmengen selbst keine oder nur äußerst geringe toxikologische oder pharmakologische Effekte auf das System ausüben und somit die natürlichen physiologischen Funktionen auf molekularer Ebene nachverfolgt werden können. Dies ermöglicht, eine Vielzahl an physiologischen Prozessen wie z.B. Stoffwechselprozesse oder Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen zu verfolgen und quantitativ auszuwerten.¹⁴ Dadurch, dass Gammastrahlung Materie weitestgehend ungehindert durchdringt, kann die Detektion der Radioaktivität

außerhalb des Körpers erfolgen, was diese Methoden zu einer wichtigen nichtinvasiven bildgebenden Untersuchungsmethoden macht.

Die wichtigsten, auf Radiopharmaka basierenden, bildgebenden Verfahren sind die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Die SPECT basiert auf der Szintigrafie und es werden niederenergetische Gammastrahlen verwendet. ^{99m}Tc stellt das Standardnuklid für die SPECT dar, welches in über 80 % der weltweit eingesetzten Radiopharmaka genutzt wird.¹⁵ Einer der Gründe für den häufigen Einsatz dieses Radionuklides ist nicht zuletzt die hohe Verfügbarkeit und geringeren Kosten von ^{99m}Tc , welches hauptsächlich über $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ -Generatoren gewonnen wird (vgl. Abschnitt 1.5). Als Nachteile dieser Methode im Vergleich zur PET gilt die geringe Auflösung der Aufnahmen.¹⁶ Ferner ist durch den Einsatz von mechanischen Kollimatoren, welche eine räumliche Darstellung der Aufnahme ermöglichen, eine Quantifizierung bisher nicht realisierbar, worin einer der wichtigsten Unterschiede zur PET besteht.¹⁷ Quantifizierbarkeit beschreibt hierbei die exakte Bestimmung der Größe von Regionen mit verändertem Signalverhalten (Läsionen) sowie der Aktivitätskonzentration.

Die PET basiert auf den Besonderheiten der Vernichtungsstrahlung von emittierten Positronen (Abbildung 1). Durch Koinzidenzmessung der ausgesandten Photonen der Energie von 511 keV kann der Ursprungsort der Annihilation auch ohne die für die SPECT erforderlichen mechanischen Kollimatoren bestimmt werden (Abbildung 3). Dieser Vorgang wird auch als elektronische Kollimation bezeichnet und ist nicht nur ein Grund für die sehr hohe Sensitivität der PET, sondern ermöglicht auch die Quantifizierung von Läsionsgrößen und Aktivitätskonzentrationen.^{18,19} Als Folge können absolute Stoffwechselfparameter, wie zum Beispiel der Glukoseumsatz, in physiologischen Einheiten bestimmt werden.²⁰ Diesen Vorteilen, welche die PET im Vergleich zur SPECT bietet, stehen in der Praxis die höheren Kosten gegenüber.²¹

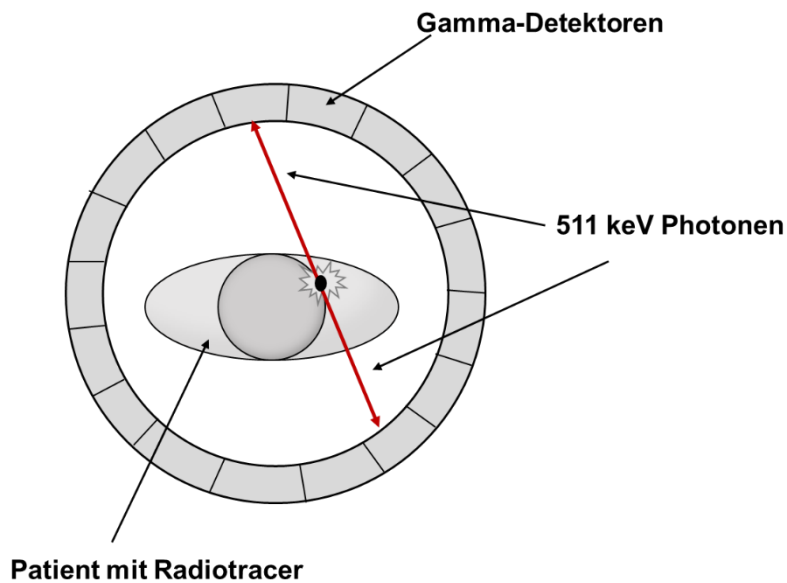


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Funktionsprinzips und Aufbaus eines PET-Scanners.

Einer der wichtigsten Radiotracer für die PET stellt die [^{18}F]Fluor-desoxy-D-glucose ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$)²² dar. Dieser Radiotracer wird unter anderem für die Diagnose und Therapiekontrolle von Krebserkrankungen eingesetzt. Hierbei wird ausgenutzt, dass sich der Metabolismus von Krebszellen trotz zur Verfügung stehendem Sauerstoff im Gegensatz zu normalen Körperzellen zur Gewinnung von Energie auf die anaerobe Glykolyse stützt (Warburg Effekt²³). Die anaerobe Glykolyse stellt einen im Vergleich zur oxidativen Phosphorylierung ineffizienteren Weg zur Energieerzeugung dar, was den Verbrauch an [^{18}F]FDG von Krebszellen im Vergleich zu gesunden Zellen erhöht, sodass diese über die PET visualisiert werden können.

1.4 Radiometalle und Radiometallkomplexe

Als Radiometalle werden radioaktive Isotope von Metallen bezeichnet. Diese können für nuklearmedizinische Anwendungen wie die SPECT- und PET-Diagnostik oder die Radiotherapie eingesetzt werden. In der PET eingesetzte Radiometalle sind unter anderem ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{86}Y , ^{89}Zr und ^{44}Sc . In der Therapie werden die Nuklide ^{90}Y , ^{177}Lu und ^{225}Ac eingesetzt.²⁴

Der Einsatz der Radiometalle in Form von Salzen (^{24}Na) oder als Kolloide ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) bildet hierbei die Ausnahme.^{25,26} In der Regel werden Radiometalle von einem oder mehreren Liganden komplexiert eingesetzt. Es wird zwischen den Gruppen der „kleinen Metallkomplexe“ und „chelatorbasierten Komplexen“ unterschieden.

In chelatorbasierten Radiokomplexen wird das Radiometall als reines Label verwendet, welches mit Hilfe eines Chelators an einen Vektor gebunden wird. Als Vektor wird in diesem Zusammenhang eine funktionelle Einheit des Moleküls bezeichnet, welche eine spezifische Wechselwirkung mit einem biologischen Ziel eingeht. Liganden, die diesem Aufbau folgen, werden aufgrund ihrer zwei funktionellen Einheiten bestehend aus Chelator einerseits und Vektor andererseits als bifunktionelle Liganden bezeichnet. Im Gegensatz dazu stellen „Kleine Metallkomplexe“ in sich eine funktionelle Einheit dar, die keine zusätzliche dedizierte funktionelle Einheit benötigen, um mit einem biologischen Target wechselwirken zu können (Abbildung 4).

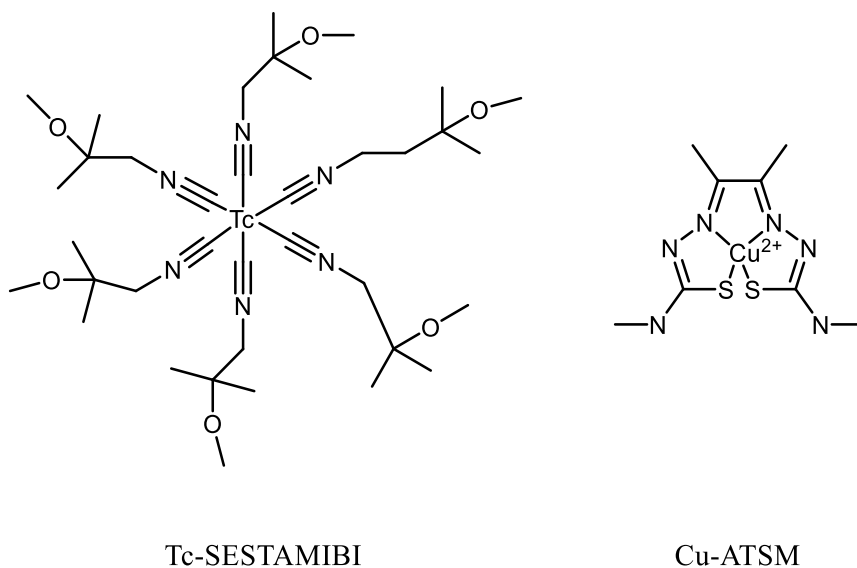


Abbildung 4: Strukturformeln der Radiometallkomplexe Tc-SESTAMIBI²⁷ (links) und Cu-ATSM²⁸ (rechts) als Beispiel „kleiner Metallkomplexe“.

Ein medizinisch geeigneter Radiotracer auf Radiometallbasis muss ein Metallkomplex sein, der unter physiologischen Bedingungen eine möglichst hohe thermodynamische und kinetische Stabilität im *pH*-Bereich 5 - 7,5 aufweist. Die Dissoziation eines Radiometallkomplexes führt zur Freisetzung des Radiometalls und einer möglichen Akkumulation in *non-target* Organen, was zu unerwünschter Strahlenbelastung und zu Nebenwirkungen führt. Dies gilt zum Beispiel für Nuklide

wie $^{177}\text{Lu}^{3+}$, $^{90}\text{Y}^{3+}$ oder $^{153}\text{Sm}^{3+}$, die sich in freier Form im Knochengewebe anreichern²⁹ und zu Knochenmarksschädigungen führen können. Es zeigt sich, dass die kinetische Inertheit des Metallkomplexes mindestens ebenso wichtig wie die thermodynamische Stabilität ist.³⁰ Der Ligand des im Blut hochverdünnt vorliegende Komplexes konkurriert hierbei mit natürlich im Organismus vorhandenen Chelatoren wie zum Beispiel dem Serumprotein Transferrin³¹. Die kinetische Stabilität beschreibt hierbei die Dissoziationsrate des Metalls vom Chelator.

Dieser Umstand stellt spezielle Anforderungen an das Chelator-Metall-Paar. Die Bindungsstärke der eingesetzten Liganden zu dem Metallkation kann über das HSAB-Prinzip³¹ abgeschätzt werden. Weichere Kationen wie Cu^{2+} bevorzugen ungeladene Stickstoffliganden, wohingegen harte Kationen, wie zum Beispiel Zr^{4+} anionische Sauerstoffliganden bevorzugen. Ferner muss, um eine möglichst hohe Stabilität zu erreichen, die Koordinationszahl des Liganden an den Ionenradius angepasst werden. Für "kleine Ionen" weisen Koordinationszahlen von 6 in einer oktaedrischen Koordination, hohe thermodynamische Stabilitäten auf, wohingegen dies im Falle von größeren Ionenradien wie die des Gd^{3+} für Koordinationszahlen von 8 und 9 gilt. Neben der Zähigkeit der Chelatoren ist die Größe der durch den Chelator gegebenen Koordinationssphäre für die Stabilität von Relevanz. H_3NOTA eignet sich mit einer neungliedrigen Ringgröße besser für die Komplexierung von Ga^{3+} als der im Vergleich größere zwölfgliedrige H_4DOTA Chelator (Abbildung 6).³¹

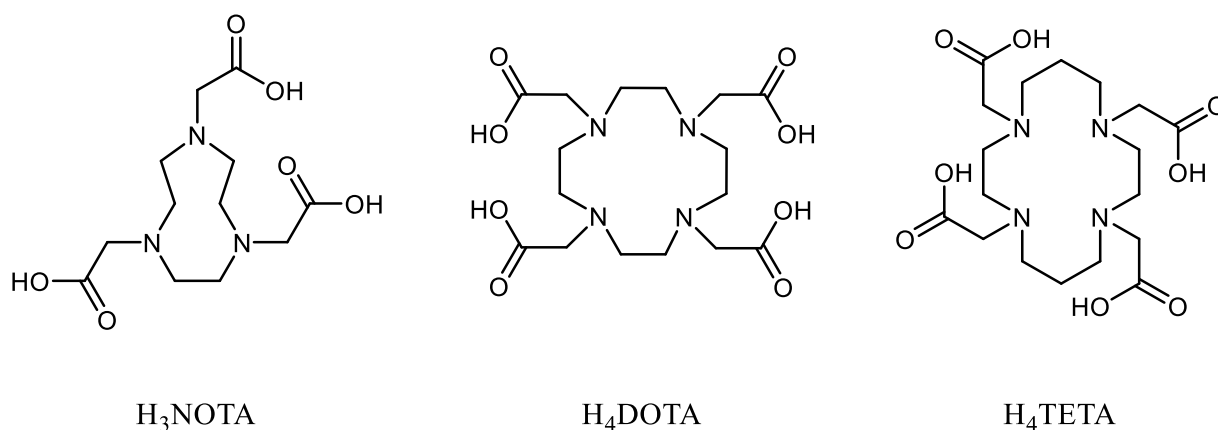


Abbildung 6: Strukturformeln von H_3NOTA , H_4DOTA und H_4TETA , nach aufsteigender Größe der Koordinationssphäre von links nach rechts.

Weiterhin hat es einen großen Einfluss auf die Stabilität des Komplexes und auf die Komplexierungsrate, ob es sich bei dem eingesetzten Chelator um einen Makrozyklus oder einen azyklischen Chelator handelt. Generell lässt sich beobachten, dass, wenn die thermodynamischen Stabilitätswerte zweier Liganden ähnlich groß sind, der makrozyklische Ligand im Vergleich zum azyklischen Liganden höhere kinetische Stabilität besitzt.³² Durch den makrozyklischen Effekt³³ lässt sich die höhere Affinität von Metallkationen zu solchen Liganden im Vergleich zu ihren azyklischen Analoga erklären. Dieser Effekt basiert auf der bereits durch die Starrheit des Makrozyklus vorgebildeten Koordinationssphäre des Liganden. Durch diese Präorganisation wird keine starke geometrische Änderung des Moleküls während der Chelatisierung nötig, was mit einer nur geringen Erniedrigung der Entropie einhergeht und somit als thermodynamisch vorteilhaft gilt.³⁴ Unter Betrachtung der Koordinationskinetiken und der Effizienz von Radiomarkierungsreaktionen können azyklische Chelatoren hingegen Vorteile im Vergleich zu Makrozyklen aufweisen. Sind schnelle Reaktionszeiten oder niedrige Reaktionstemperaturen wünschenswert, so können azyklische Liganden wie H₄EDTA oder H₄DTPA (Abbildung 7) vorteilhaft sein. Dies kann im Vordergrund stehen, wenn mit Radionukliden kurzer Halbwertszeiten gearbeitet wird oder bifunktionelle Liganden mit sensiblen Biomolekülen als Vektor verwendet werden.

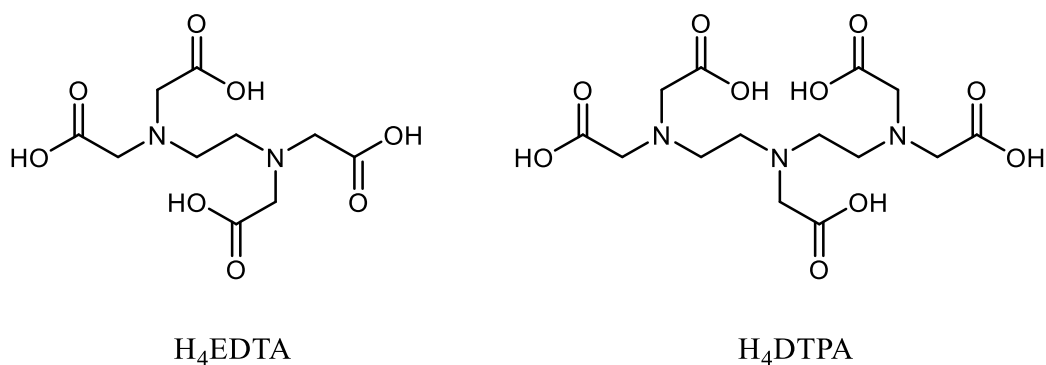


Abbildung 7: Die Strukturformeln von H₄EDTA und H₄DTPA als Beispiel zweier azyklischer Liganden.

Schließlich muss der Radiometallkomplex mit einem biologischen Vektor verbunden werden, der für die Bindung an das gewünschte biologische Ziel sorgt (Abbildung 8). Die Verknüpfung zwischen Vektor und Radiometallkomplex sollte idealerweise

kovalent und damit sehr stabil sein, in welchem Fall sie als Konjugate bezeichnet werden.³⁵ Eine wichtige Frage dabei ist, zu welchem Zeitpunkt das Radioisotop eingebaut wird. Insbesondere bei sehr kurzen Halbwertszeiten empfiehlt sich die sogenannte Markierung (Engl. labeling) zu einem möglichst späten Zeitpunkt (Engl. late-stage labeling),³⁵ unter Umständen also in das fertige Vektor-Chelator-Konjugat.

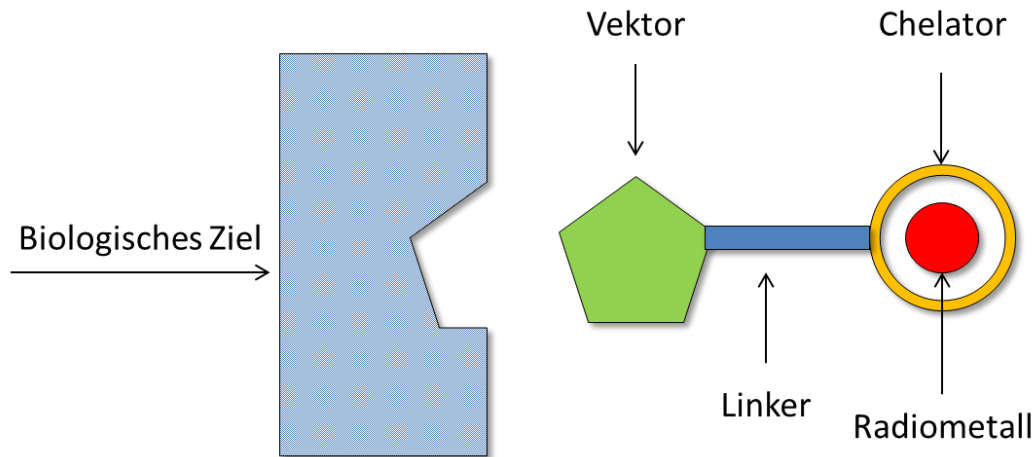


Abbildung 8: Schematische Darstellung einer Bindung eines spezifischen Radiometallkomplexes nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip. Zu sehen sind die einzelnen „Module“ aus denen der Radiotracer aufgebaut ist (Vektor, Linker, Chelator und Radiometall).

Der Einsatz von Radiometallen im Vergleich zu einem Standard-Radionuklid wie ^{18}F zeigt potentiell Vorteile im Bereich der Flexibilität, Modularität und Einfachheit des Markierungsschrittes. Die große Anzahl an vorhandenen metallischen Radionukliden ermöglicht es, die Halbwertszeit des eingesetzten Nuklides an die Geschwindigkeit des zu beobachtenden biologischen Zieles anzupassen. So kann ein monoklonaler Antikörper, der Stunden bis Tage benötigt, um sein biologisches Ziel zu erreichen, mit einem Radiometall wie ^{89}Zr (HWZ: 3,2 d) markiert werden, um Stoffwechselprozesse abzubilden. Für ein kurzkettiges Peptid wären Nuklide mit langen Halbwertszeiten jedoch unter dosimetrischen Gesichtspunkten ungeeignet, weil diese die Aufenthaltsdauer des Pharmakophors bei weitem übersteigen. Weiterhin ermöglicht das Prinzip der bifunktionalen Liganden einen modularen Aufbau des Radiotracers.

Hierbei kann der gleiche Vektor an unterschiedliche Chelatoren gekoppelt und für die Komplexbildung unterschiedlicher Radiometalle und unterschiedlicher

Messmodalitäten (PET oder SPECT) zugänglich gemacht werden. Darüber hinaus können „flexible“ Chelatoren wie H_4DOTA oder H_3NOTA unterschiedliche Radiometalle komplexieren ohne, dass eine Modifizierung des bifunktionalen Liganden erfolgen muss. Dies ermöglicht ebenfalls den Einsatz von Diagnose- und Therapienukliden, ohne große Veränderung der Synthese und Pharmakokinetik des Radiotracers. Ein Beispiel bilden ^{86}Y und ^{90}Y .³⁶ Das für Therapiezwecke eingesetzte ^{90}Y zerfällt zu 100 % über β^- -Zerfall zu stabilem ^{90}Zr . Das für die Diagnostik verwendete ^{86}Y zerfällt über Elektroneneinfang und zu 33 % über Positronenzerfall zu ^{86}Sr . Paare dieser Art werden als theranostische Paare bezeichnet und sind besonders in den letzten Jahren Gegenstand der Forschung.³⁷ Der Einsatz theranostischer Verfahren ermöglicht eine personalisierte Behandlung des einzelnen Patienten. Wesentliche Vorteile dieses Ansatzes sind eine effizientere Therapie bei gleichzeitiger Reduzierung von Nebenwirkungen und einer besseren Beobachtung des Therapieverlaufs.

Die Chelatisierung von Radiometallen ist häufig eine einfache und quantitative Einschrittsynthese. In den meisten Fällen kann dabei auf harsche Reaktionsbedingungen verzichtet werden. Dies ermöglicht den Einsatz von Pharmakophoren die wie z.B. Proteine bei hohen Temperaturen denaturieren. Das Fehlen von großen Mengen an Nebenprodukten erfordert in den meisten Fällen darüber hinaus keine zusätzliche Reinigung. Zudem sind viele Radiometalle über Generatorsysteme zugänglich (z.B. ^{68}Ga , ^{99m}Tc). Dies ermöglicht den Einsatz von Radiotracern an Kliniken, die außerhalb der Reichweite von Zyklotronen zur Radionuklidproduktion liegen (z.B. ^{18}F , ^{11}C).

1.5 Nicht-Standard-Radionuklide

Bis vor einigen Jahren wurden hauptsächlich die „organischen“ PET Nuklide ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O und ^{18}F für die klinische Diagnostik und Erforschung neuer Tracer eingesetzt. Diese Nuklide werden als Standard-Nuklide bezeichnet und machen den überwiegenden Teil klinisch angewandter PET-Nuklide aus (Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht über die Zerfallseigenschaften wichtiger Standard-PET-Nuklide.³⁸

Nuklid	Halbwertszeit	Intensität β^+	Produktion	E_{β^+avg} (keV) ^a	E_{β^+max} (keV) ^b
^{18}F	109 min	100 %	$^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$	249	633
^{11}C	20 min	100 %	$^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$	385	960
^{15}O	2 min	100 %	$^{15}\text{N}(p,n)^{15}\text{O}$	735	1732
^{13}N	10 min	100 %	$^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$	491	1198

^a Durchschnittliche Energie des ausgesandten Positrons. ^b maximale Energie des ausgesandten Positrons.

Die vier genannten Nuklide müssen jedoch mit Hilfe eines Zyklotron produziert werden und haben sehr kurze Halbwertszeiten. Die moderne Forschung versucht daher den Einsatz weiterer, nicht Zyklotron-abhängiger Radionuklide wie zB. ^{68}Ga zu etablieren.³⁹

Als vormaliges Nicht-Standard-Radionuklid, welches mittlerweile als etabliertes Radionuklid für klinische PET-Anwendungen gilt, kann ^{68}Ga über das Generatorsystem $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ produziert werden und kann vor Ort durch einfach handzuhabende Kit-Systeme zu passenden Radiotracern umgesetzt werden.⁴⁰ Das im Generator an einer unlöslichen Trägermatrix gebundene ^{68}Ge zerfällt über Elektroneneinfang zunächst zu ^{68}Ga , welches dann vom Generator eluiert werden kann, und mit einer Halbwertszeit von 68 min zu 89 % unter Aussendung eines Positrons zum stabilen ^{68}Zn (Abbildung 9) zerfällt.

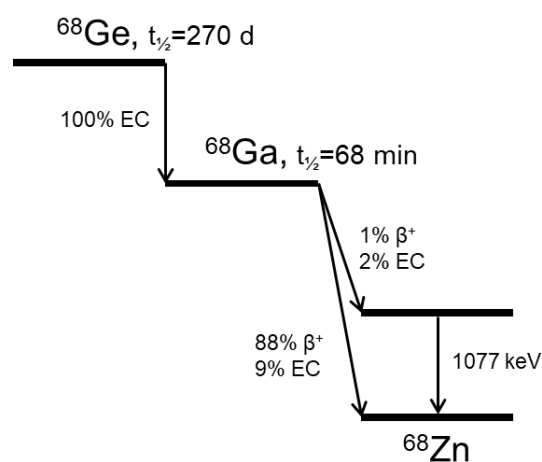


Abbildung 5: Zerfallsschema von $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ^{41,42}. EC = Electron Capture (Elektroneneinfang).

Ein sehr erfolgreich eingesetzter Radiotracer des ^{68}Ga ist ^{68}Ga -PSMA-11 zur Diagnose von Prostatakrebs, welches die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern darstellt.^{43,44} Das prostataspezifische Membran-Antigen (PSMA) ist ein Typ II Transmembran-Glycoprotein, welches in über 90 % der Prostatakrebsarten um den Faktor 100-1000 überexprimiert ist und daher ein ausgezeichnetes Ziel für Radiotracer bildet. Dies gilt besonders, da die überwiegende Anzahl an Prostatakrebskarzinomen keinen erhöhten Glukoseumsatz zeigt und diese daher von Standarddiagnoseverfahren mit [^{18}F]FDG nicht erkannt werden.^{45,46} Neben der Prostata findet sich das PSMA im Normalgewebe auch in der Speicheldrüse.⁴⁷ Ferner spielt es in der Blutgefäßbildung (Angiogenese) einiger Tumorarten wie Glioblastoma oder Brustkrebs eine Rolle (vgl. Abschnitt 4.1.3).⁴⁸⁻⁵⁰ Das Glu-Urea-Lys-Harnstoff-Motiv stellt einen Inhibitor dar, der eine hohe Affinität für PSMA aufweist. (Abbildung 10).⁵¹

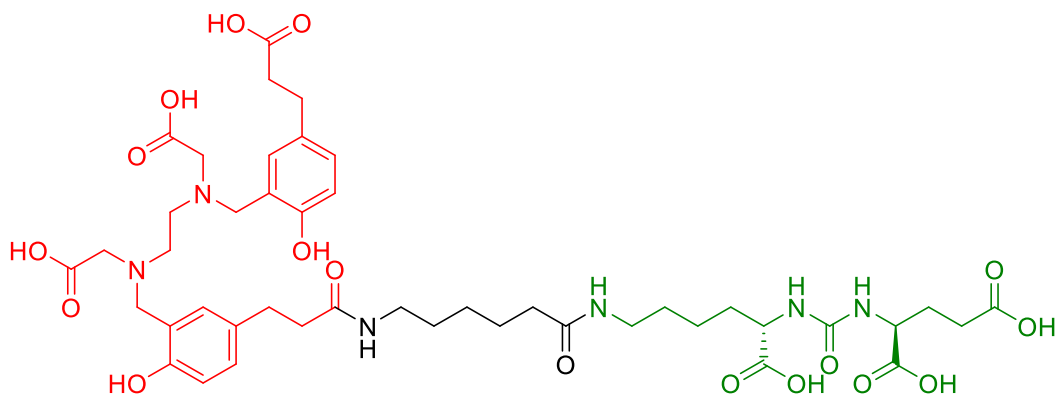


Abbildung 6: Struktur des Liganden PSMA-11-CC.⁵² Rot Chelatoreinheit, Grün Pharmakophor.

Neben ^{68}Ga ist ^{89}Zr ein vielversprechendes Radionuklid für die PET (Tabelle 2). ^{89}Zr ist für die PET durch seine im Vergleich zu den etablierten PET Nukliden sehr lange Halbwertszeit von 78,4 h für die Beobachtung von sehr lang dauernden Stoffwechselprozessen interessant. (Tabelle 2). ^{89}Zr steht daher in Zusammenhang mit der Radiomarkierung von Antikörpern für Immuno-PET Anwendungen.⁵³ Antikörper benötigen einige Tage, um aus dem Blut eliminiert zu werden, wodurch der Einsatz kurzlebigerer Nuklide nicht möglich ist. Als höheres Homolog des Titans zeigt Zirkonium ein ähnliches koordinationschemisches Verhalten und bevorzugt ebenfalls „harte“ Liganden. Als dominierender Chelator wird für diese Anwendungen

Desferrioxamin (DFO) verwendet. *Meijs et al.*⁵⁴ waren die ersten, die DFO als ⁸⁹Zr Chelator getestet haben und hohe Stabilitäten in menschlichem Blutserum feststellten. Zwar gilt auch, dass DOTA die beste *in vivo* Stabilität aller bisher getesteten ⁸⁹Zr-Komplexe zeigt, jedoch laufen Markierungsreaktionen nur bei hohen Temperaturen ab, was nicht mit temperaturempfindlichen Vektoren wie zum Beispiel Antikörpern in Einklang zu bringen ist.

Tabelle 2: Zerfallseigenschaften der Radionuklide ⁶⁸Ga und ⁸⁹Zr.^{42,55}

Isotop	Halbwertszeit	I _{β+} (%)	E _{β+max} (keV)	E _γ (keV)
⁶⁸ Ga	68 min	89	1900	-
⁸⁹ Zr	78,5 h	23	901	909 (99 %)

Neben diesen Radionukliden gibt es noch eine Vielzahl weiterer, welche sich durch einzigartige Eigenschaften auszeichnen und deren weitere Erforschung im Wesentlichen durch die geringe Verfügbarkeit aufgrund fehlender effizienter Produktionswege und fehlender oder umständlicher Trennmethoden eingeschränkt wird.

1.6 Komplexchemie des Titans

Die Koordinationschemie des Titans findet in wässrigen Medien hauptsächlich in der Oxidationsstufe +4 des Titans statt. Verbindungen des tetravalenten Titans sind sehr hydrolyseempfindlich und neigen zur Bildung von TiO₂, welches ein thermodynamisches Minimum darstellt und aus wässrigen Lösungen präzipitiert. Dieses Verhalten lässt sich durch die starke Affinität des harten elektronenarmen Zustandes des Ti⁴⁺ (d⁰-Konfiguration) zu harten Sauerstoffliganden und die Stabilität der Rutilstruktur erklären. Die Hydrolyse von Ti⁴⁺ kann durch den Einsatz geeigneter Liganden verlangsamt werden, wodurch Titankomplexe auch für medizinische Anwendungen unter physiologischen Bedingungen eingesetzt werden können.

Einige Komplexverbindungen des Titans sind oder waren aufgrund ihrer zytotoxischen Eigenschaften von großem Interesse für medizinische Anwendungen. Im Vergleich zu wichtigen Zytostatika wie dem Cisplatin versprechen sie ähnlich gute

IC₅₀-Werte im Bereich von $14,7 \cdot 10^{-6}$ mol/l⁵⁶ und zeigen sich vor allem wirksam gegenüber Cisplatin-resistenten Krebszelllinien.⁵⁶⁻⁵⁸ 1979 berichteten *Köpf-Mayer et al.*⁵⁹ erstmals über einen Titankomplex, das Titanocendichlorid ([Ti(Cp)₂Cl₂], Abbildung 7 rechts) der gegenüber einer ganzen Reihe von Tumorarten zytotoxische Eigenschaften aufwies.^{60,61} Aufgrund der vielversprechenden Eigenschaften wurden Phase I und Phase II klinische Studien durchgeführt, welche jedoch aufgrund der zu geringen Wirksamkeit des Medikamentes eingestellt wurden.⁶²⁻⁶⁴ Hinzu kamen starke Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen und Schädigungen der Leber.⁶⁵ Untersuchungen zur Stabilität von Titanocendichlorid zeigten, dass es zur raschen Hydrolyse des Komplexes unter Abspaltung der labilen Chloridoliganden, gefolgt von der Abspaltung der Cyclopentadienid-Liganden kommt.⁶⁶

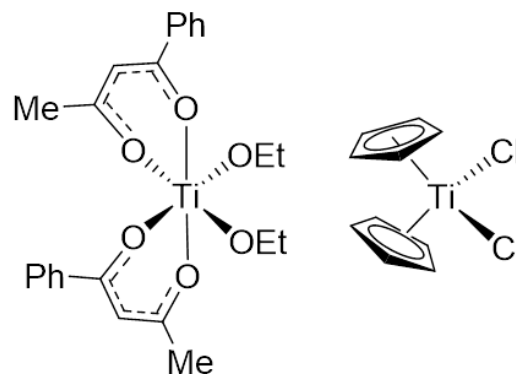


Abbildung 7: Strukturformeln der Titankomplexe Budotitan (links) und Titanocendichlorid (rechts).

Budotitan⁶⁷ (Abbildung 7, links) war ein weiterer Titankomplex zu dem Phase I Studien durchgeführt wurden. Budotitan zeigte insbesondere gegen Kolonkrebiszellen hohe Zytotoxizitäten. In den klinischen Phase I Studien kam es jedoch zu ähnlichen Ergebnissen wie zuvor bei Titanocendichlorid.⁶⁸

Um die Stabilität von Titankomplexen zu verbessern, wurden Liganden verwendet, die eine höhere Zähigkeit und starke Ti-O-Bindungen ausbilden. Eine Art dieser Komplexe enthalten tetradentate dianionische Diamin-diphenolat-Liganden die auch als Salan-Liganden bekannt sind, da sie die hydrierten Derivate der sogenannten Salen-Liganden (H₂Salen = Bis(salicyliden)ethylendiamin) darstellen. Zusätzlich binden zwei monodentate Alkoxo-Liganden.⁶⁹ Eine Weiterentwicklung dieser Komplexe, die hohe Stabilität und hohe Zytotoxizität auf sich vereinen, basiert auf

hexadentaten Bis(phenolato)-bis(alkoxo)-diamin-Liganden bei denen die Alkoxo-Liganden kovalent am Salan-Gerüst gebunden sind (Abbildung 8). Diese Komplexe besitzen trotz fehlender labiler Liganden eine hohe Toxizität gegenüber einer ganzen Reihe von Krebszelllinien.⁵⁷

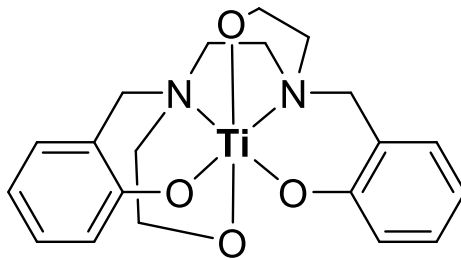


Abbildung 8: Beispiel eines Titankomplexes mit einem hexadentaten Bis(phenolato)-bis(alkoxo)-diamin-Liganden.

Der genaue Wirkmechanismus von Titankomplexen ist weiterhin ungeklärt.⁷⁰ Neuere Untersuchungen zeigten, dass keine labilen Liganden nötig sind, wie es etwa für den Wirkmechanismus von Cisplatin (cis -[Pt(NH₃)₂Cl₂] der Fall ist.^{57,71,72} Daher wurde vermutet, dass die Toxizität auf einer Beeinflussung von apoptotischen Prozessen des sogenannten Transferrin-Pfades basiert.⁶⁵ Eisen-Transportproteine wie Transferrin weisen eine sehr hohe Affinität⁷³ zu Titan auf (vgl. Radiometallkomplexe des Titans).⁷⁴ Für eine gezielte Weiterentwicklung der Titankomplexe in diesem medizinischen Feld ist das Wissen über den Wirkmechanismus von großer Wichtigkeit. An diesem Punkt kann die Radiochemie aufgrund ihrer einzigartigen Möglichkeiten in der Bildgebung einen sehr wichtigen Beitrag leisten.

1.7 Radiometallkomplexe des Titans

Bis dato sind nur wenige Radiometallkomplexe des Titans in der Literatur bekannt, was neben der anspruchsvollen Koordinationschemie vor allem an der begrenzten Verfügbarkeit geeigneter Radionuklide des Titans liegt. Letztere wird insbesondere durch das Fehlen einer effizienten radiochemischen Trennung und der schnellen Synthese einer für die Markierung geeigneten Ti-Spezies bedingt. *Ishiwata et al.*⁷⁵ stellten ⁴⁵Ti-markierte Zitratkomplexe (⁴⁵Ti-ASA) dar (Abbildung 9), um deren Verteilung in Pflanzen und lebendigen Ratten zu verfolgen. Bereits in dieser Studie

zeigte sich durch die Verfolgung von ^{45}Ti -ASA und dem ebenfalls dargestellten ^{14}C -ASA, dass ^{45}Ti -ASA *in vivo* nicht ausreichend stabil ist, da die Verteilungen von ^{14}C und ^{45}Ti nicht übereinstimmten. Etwas später wurde ^{45}Ti -markierte Phytinsäure (^{45}TiO -PYS), ^{45}Ti -markiertes Humanalbumin (^{45}TiO -HAS), ^{45}Ti markierte Diethylentriaminpentaessigsäure (^{45}TiO -DTPA) und ^{45}Ti -markierte Zitronensäure (^{45}TiO -CA) dargestellt und deren Biodistribution untersucht.⁷⁶ ^{45}TiO -PYS zeigte dabei eine sehr ähnliche Biodistribution wie $^{45}\text{TiOCl}_2$ mit einer hauptsächlich Aufnahme in Leber, Lungen und Milz. Die übrigen drei Tracer zeigten hingegen längere Verweilzeiten im Blut, wobei insbesondere für ^{45}Ti -DTPA gezeigt werden konnte, dass freiwerdendes ^{45}Ti von Transferrin des Blutplasmas aufgenommen wird.

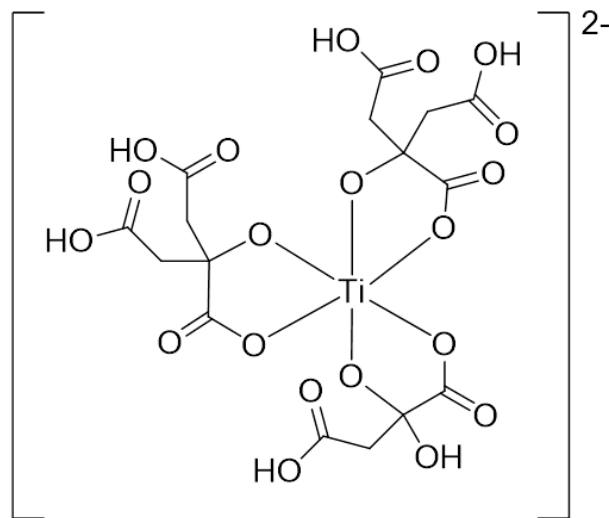


Abbildung 9: Molekülstruktur eines Titanzitratkomplexes.

Weiterführende Untersuchungen von *Vavere et al.*⁷⁷ zeigten, dass ^{45}Ti in Zitratkomplexen *in vitro* und *in vivo* sehr schnell durch Transferrin transchelatisiert wird.⁷⁷ Hierdurch konnte die Biodistribution von [^{45}Ti]Transferrin verfolgt werden. Untersuchungen mit Tumormodellen in Ratten zeigten darüber hinaus, dass ^{45}Ti markiertes Transferrin verstärkt in Tumore aufgenommen wird und sich diese in PET-Aufnahmen von dem umgebenen Gewebe abheben. Allerdings wurde durch diese Experimente auch deutlich, dass Zitrat als möglicher Chelator keine ausreichende *in vivo* Stabilität aufweist und somit für die Radiotracerentwicklung ungeeignet ist. Erst durch die Entwicklung von hydrolysestabilen Titankomplexen (siehe Kapitel „Titankomplexe für medizinische Anwendungen“) war es *Severin et al.*⁷⁸ möglich durch eine festphasengestützten Markierungsstrategie mit dem Komplex

[(salan)Ti(dipic)] (H_2dipic = Pyridin-2,6-dicarbonsäure, Abbildung 10) einen heteroleptischen, salanbasierten Radiokomplex darzustellen. Auf die gleiche Weise konnte dieselbe Arbeitsgruppe einen PSMA-selektiven Radiotracer darstellen. Die Funktionalisierung wurde dabei in einer vierstufigen Synthese durch Reaktion am dipic-Liganden mit 4-(Bromomethyl)phenylisothiocyanat und anschließender Kupplungsreaktion der Isothiocyanatgruppe mit dem primären Amin des Lysinrestes erreicht (Abbildung 10). *In vivo* Experimente mit dem PSMA-spezifischen Radiometallkomplex zeigten hierbei, dass der verwendete Chelator ebenfalls zur Dissoziation neigt und damit für die medizinische Bildgebung ungeeignet ist.

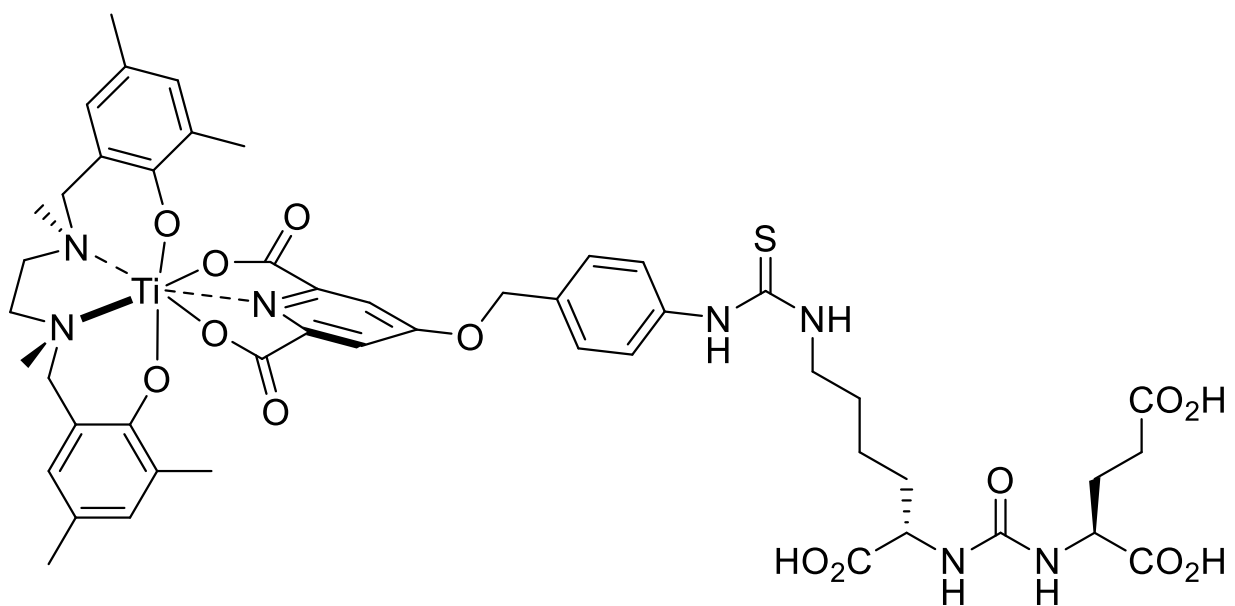


Abbildung 10: Strukturformel des mit Glu-Urea-Lys-Harnstoffmotiv funktionalisierten $[^{45}Ti][(salan)Ti(dipic)]$.

1.8 Nasschemische Trennverfahren für $[^{45}Ti]$ Titan

Das Radionuklid ^{45}Ti wird am Zyklotron durch die Bestrahlung eines Sc-targets mit Protonen erzeugt (vgl. Abschnitt 1.10). Um ^{45}Ti nach der Bestrahlung aus dem Sc-target zu isolieren, sind verschiedene Methoden aus der Literatur bekannt.

Eine in der Radiochemie häufig angewandte Trennmethode basiert auf der Ionenchromatographie. Bereits 1964 beschrieben *Nelson et al.*⁷⁹ ein Verfahren, das darin bestand, bestrahltes, metallisches Scandium in 6 M Salzsäure zu lösen, um so Scandium und Titan in ihre jeweiligen Chloride zu überführen, woraufhin beide als

Chloro-Komplexe auf einem Kationenaustauschharz fixiert werden konnten. Mit 4 M Salzsäure kann abschließend ^{45}Ti von der Säule eluiert werden (Abbildung 11). Spätere Arbeiten⁷⁷ bauten auf diesem Prinzip auf und optimierten es, indem sie den noch bei *Nelson et al.* angewandten Schritt zur Oxidation möglicher Ti^{3+} Spezies durch die Zugabe von Salpetersäure ausließen. Die hinzugefügte Salpetersäure musste vor dem Auftragen auf den Kationentauscher entfernt werden, was sich als sehr zeitaufwändig darstellte. Als letzter Schritt der Trennung erfolgt das langsame Abdampfen des Eluenten. Durch diese Methode kann ^{45}Ti effektiv vom Targetmaterial (Wiederfindungsrate 75-90 %) in hoher radiochemischer Reinheit in einem Zeitraum von 2 h abgetrennt werden. Ein großer Nachteil dieser Methode ist, dass nach der Trennung Titan in unterschiedlichen Speziationen vorliegt. Zunächst wurden Titanylspezies postuliert,⁷⁶ welche für weitere Markierungsreaktionen ungeeignet sind. Weiterführende Untersuchungen von *Vaverde et al.*⁸⁰ zur genaueren Bestimmung der Titanspezies lieferten keine eindeutigen Ergebnisse. Eine sehr ähnliche Methode setzt auf den Einsatz von Hydroxamat-Harzen mit der jedoch nur eine zerfallskorrigierte Wiederfindungsrate von etwa 50 % erreicht wurde.⁸⁰ Generell ist der Einsatz wässriger Lösungsmittel für die ionenchromatographische Trennung mit dem Auftreten von sehr stabilen Sauerstoffverbindungen des Titans verbunden, welche für weitere nachfolgende Radiomarkierungsschritte ungeeignet sind.

Ein alternatives Verfahren ist die Flüssigextraktion des ^{45}Ti aus einer 12 M Salzsäurelösung (Abbildung 11). Durch die hohe Molarität kann das TiCl_4 Molekül selbst in wässriger Lösung stabilisiert werden, ohne dass es zu der Bildung von Oxoverbindungen kommt.⁸¹ Eine von *Siikanen et al.*⁸² publizierte Methode nutzt 1-Octanol als organisches Lösungsmittel für die Extraktion. Diese Methode produziert zwar für weitere Reaktionen nutzbare Titanspezies, die Trennmethode selbst ist jedoch zeitaufwendig und wenig effizient. *Pedersen et al.*⁸³ haben in einer Weiterentwicklung dieser Methode gezeigt, dass aus salzsauren Scandiumchloridlösungen von sehr geringer Molarität (0,03-0,1 M) durch kontinuierliche Flüssig-Flüssig-Extraktion mit Hilfe einer Membran, welche die beiden Phasen voneinander trennt, ^{45}Ti innerhalb von 2-3 h abgetrennt werden kann. Das TiCl_4 wurde dabei über die Membran von der wässrigen Phase in eine Guajacol/Anisol-Phase (Guajacol = 2-Methoxyphenol, Anisol = Methoxybenzol) überführt und konnte nach der Trennung für eine Radiomarkierung eingesetzt

werden. Der hohe technische Aufwand, die Beschränkungen auf Sc-targets mit geringer Masse und des Lösungsmittels auf das System aus Guajacol/Anisol sind jedoch für eine mögliche klinische Anwendung nachteilig, da Guajacol einen Schmelzpunkt von 27-29 °C⁸⁴ sowie einen Siedepunkt von 205 °C⁸⁴ besitzt und so nachträglich nur schwer entfernt werden kann.

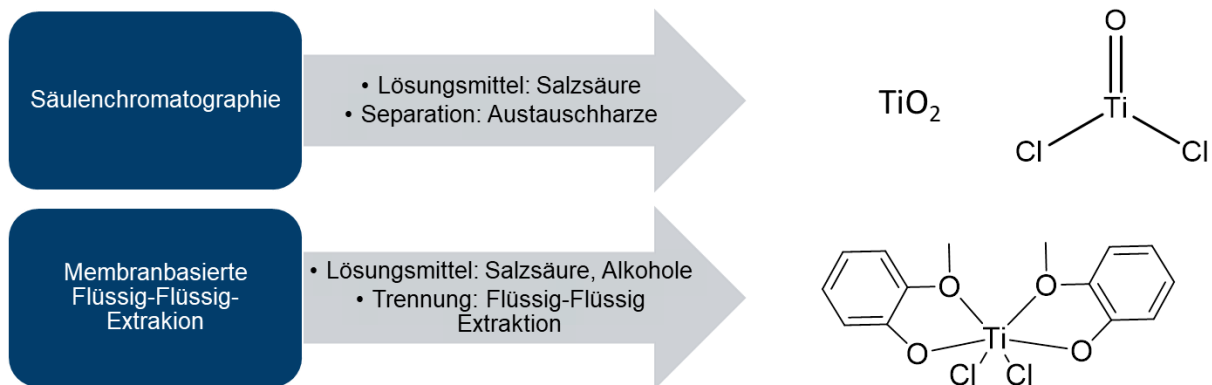


Abbildung 11: Übersicht über die zwei für die Trennung von ⁴⁵Ti in der Vergangenheit hauptsächlich angewandten Trennmethoden mit den Produkten Titandioxid und Titanylchlorid für die säulenchromatographischen Verfahren und einem Guajacolkomplex als Produkt der membranbasierten Flüssig-Flüssig-Extraktion⁸³.

1.9 Thermochromatographie

Thermochromatographische Trennmethoden nutzen die unterschiedlich starken Wechselwirkungen gasförmiger Moleküle oder Atome mit einer Oberfläche zur Separation aus. Entlang eines negativen Temperaturgradienten wird der Transport einzelner Stoffe verlangsamt und auf diese Weise kann in Konsequenz eine Isolierung durch Abscheidung an unterschiedlichen Stellen erreicht werden. Bereits Pierre und Marie Curie nutzten dieses Prinzip Ende des 19. Jahrhunderts bei der Abtrennung von Polonium aus Pechblende.⁸⁵ Später zeigten Merinis *et al.*,⁸⁶ dass die gleichzeitige Isolierung verschiedener Radionuklide aus einer komplexen Stoffmischung durch thermochromatographische Methoden möglich ist.⁸⁶ Darüber hinaus zeichnet sich die Thermochromatographie als sehr schnelle und effiziente

Trennmethode aus, die mit vergleichsweise einfacher Ausstattung durchgeführt werden kann, was unter anderem erfolgreich bei der Trennung und Erforschung superschwerer Elemente ausgenutzt worden ist.⁸⁷

Der klassische Aufbau einer thermochromatographischen Trennapparatur besteht aus einer durch einen Ofen geführten Röhre aus inerten Materialien wie Quarzglas oder Keramik (Abbildung 12). Durch Kombinationen aus Isolierungen und Glühwendeln kann ein Temperaturgradient benötigter Stärke erzeugt werden. Der kalte Teil der Apparatur wird häufig durch Luft, Wasser oder auch flüssigen Stickstoff gekühlt. Ferner wird ein System benötigt, welches Inert- oder Reaktivgas zur Verfügung stellt und den Gasfluss kontrolliert und darüber hinaus ein Waschflaschensystem, welches Reaktivgase oder radioaktive Aerosole am Austritt aus der Apparatur hindert und sie neutralisiert.

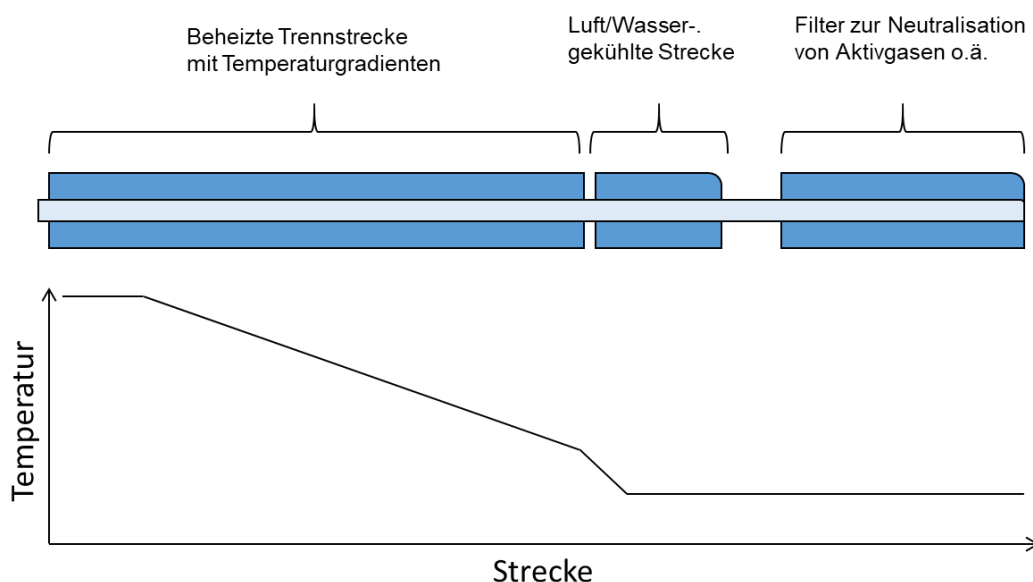


Abbildung 12: Schematischer Aufbau einer einfachen Thermochromatographieapparatur.

1.10 Relevante Radionuklide des Titans und deren Produktion

Neben ^{45}Ti gibt es mit ^{44}Ti ein weiteres radioaktives Isotop des Titans, welches Potential für die Anwendung im medizinischen Bereich besitzt. Es zerfällt über Elektroneneinfang mit einer Halbwertszeit von ca. 60 Jahren zu ^{44}Sc (Abbildung 13).

Da ^{44}Sc durch seine Zerfallseigenschaften ein möglicher Kandidat für die medizinische Bildgebung mittels PET ist, wurden bereits Versuche unternommen ein auf ^{44}Ti basierendes Generatorsystem zu entwickeln.⁸⁸ Aufgrund seiner Zerfallseigenschaften spielt ^{44}Ti selbst jedoch keine Rolle für die direkte medizinische Anwendung als PET-Nuklid. Im Gegensatz dazu besitzt ^{45}Ti mit 186 min eine Halbwertszeit, die sehr gut für die PET geeignet ist. Des Weiteren zerfällt ^{45}Ti mit einer Wahrscheinlichkeit von 85 % unter Emission eines Positrons und mit 15 % über Elektroneneinfang. Die Energie des emittierten Positrons beträgt dabei im Mittel 439 keV mit einer maximalen Zerfallsenergie von 1040 keV.⁸⁹

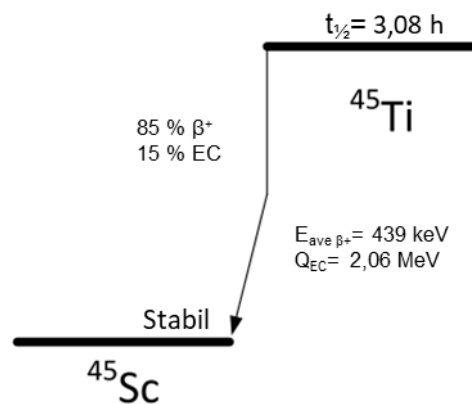


Abbildung 13: Zerfallsschema ^{45}Ti mit Darstellung der Zerfallswahrscheinlichkeiten und -energien.

Um die mögliche Bildauflösung in der PET einschätzen zu können, haben *Le Loirec et al.*⁹⁰ für diese Energie Flugdistanzen von 1,47 mm im Mittel und 5,2 mm im Maximum berechnet. Damit kann mit ^{45}Ti eine im Vergleich zu ^{68}Ga (Mittelwert: 2,9 mm)⁹¹ höhere Bildauflösung erreicht werden. Weiterhin erfolgt der radioaktive Zerfall hauptsächlich direkt in den Grundzustand des stabilen ^{45}Sc . Aus diesem Grund wird der Zerfall nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,1 % von gleichzeitig auftretender Gammastrahlung begleitet.

Als Targetmaterial für die Produktion von ^{44}Ti und ^{45}Ti dient metallisches Scandium, welches monoisotopisch in der Natur vorliegt. Für die Produktion von ^{44}Ti eignet sich die Kernreaktion $^{45}\text{Sc}(p,2n)^{44}\text{Ti}$ oberhalb von 13 MeV Einschussenergie, die ^{44}Ti in hinreichend guten Ausbeuten liefert (Abbildung 14). Aufgrund der langen

Halbwertszeit des Nuklids sind jedoch für ausreichend große Aktivitäten hohe Strahlströme nötig. Darüber hinaus werden große Mengen $^{44g,44m}\text{Sc}$ als kurzlebige Verunreinigungen mitproduziert, die die Handhabung des bestrahlten Targets erschweren.

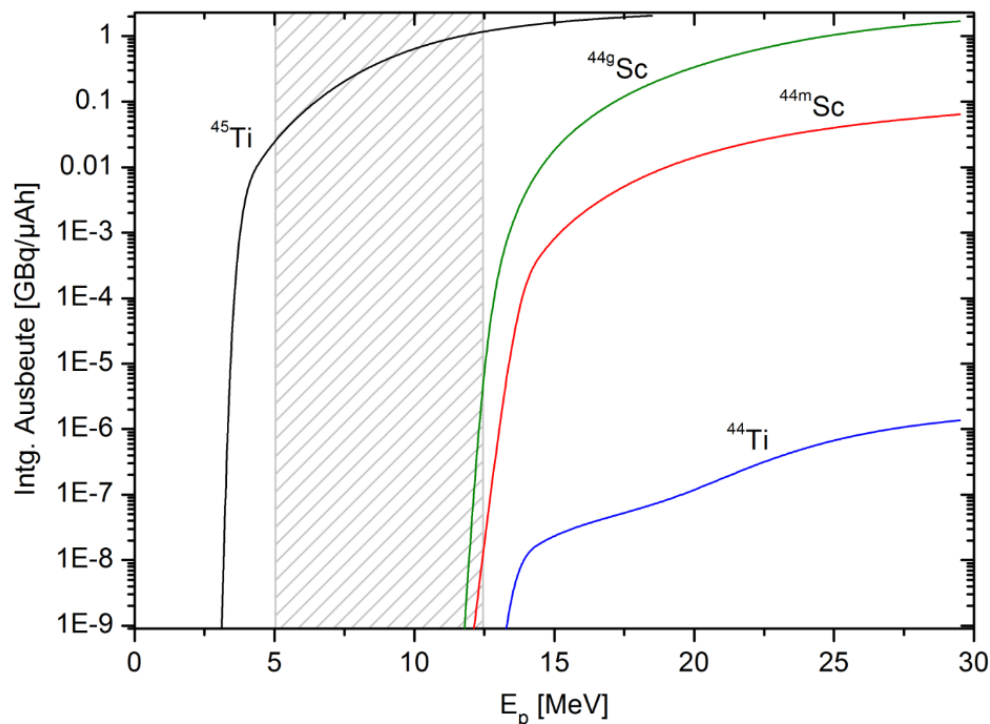


Abbildung 14: Integrierte Ausbeuten der Produktion von ^{44}Ti , ^{45}Ti und $^{44m,44g}\text{Sc}$ über $^{45}\text{Sc}(p,x)$ -Kernreaktion.⁹²

Die Produktion von ^{45}Ti kann über die $^{45}\text{Sc}(p,n)^{45}\text{Ti}$ Kernreaktion in einem Energiebereich von $12,5 \rightarrow 5$ MeV mit guten Ausbeuten von $1,15$ GBq/ μAh erfolgen. Höhere Einschussenergien führen hingegen zur Bildung von langlebigen $^{44m,44g}\text{Sc}$ über die $^{45}\text{Sc}(p,pn)^{44m,44g}\text{Sc}$ Kernreaktion als Verunreinigungen. Abbildung 14 zeigt eine Übersicht der integrierten Ausbeuten für die Produktion der Nuklide $^{44,45}\text{Ti}$ und $^{44m,44g}\text{Sc}$.

1.11 Magnet-Resonanz-Tomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine nicht-invasive Methode der medizinischen Bildgebung und basiert auf dem Einsatz von Magnetfeldern und nichtionisierender elektromagnetischer Strahlung. Mit Hilfe der MRT können mit einer Auflösung im Submillimeterbereich Gewebe und Organe dreidimensional abgebildet werden.⁹² Die MRT basiert auf den gleichen physikalischen Grundsätzen wie die Kernspinresonanz (NMR). Durch das Anlegen eines äußeren Magnetfeldes entsteht für die einzelnen Kernspins einer Probe eine Vorzugsrichtung niedrigster Energie. Als Folge dessen richtet sich ein Teil der Kernspins entlang dieses Feldes in Richtung der z-Achse aus. Durch das Einstrahlen von elektromagnetischer Strahlung dieser Frequenz kann die Magnetisierung in die xy-Ebene gebracht werden, woraufhin es zu einer Präzessionsbewegung der Magnetisierung in dieser Ebene kommt (Abbildung 15).⁹²



Abbildung 15: Darstellung der Präzessionsbewegung der Magnetisierung im Magnetfeld B_0 um die z-Achse (links). Drehung der Magnetisierung durch einen Radiofrequenzimpuls in die xy-Ebene (rechts).

Nach Beendigung des eingestrahlenen Impulses relaxieren die Kernspins in den Grundzustand. Dabei finden zwei unterschiedliche Relaxationsprozesse statt. T_1 beschreibt die longitudinale Relaxationszeit, welche durch den Übergang der Kerne in den magnetischen Grundzustand entlang des induzierten Magnetfeldes der z-Achse und der damit verbundenen Zunahme der Gesamtmagnetisierung in diese Richtung charakterisiert ist. Dieser Prozess wird auch Spin-Gitter-Relaxation genannt und ist ein enthalpischer Effekt. T_2 beschreibt die zeitliche Abnahme der Magnetisierung in der xy-Ebene durch das Desynchronisieren der einzelnen

Kernspins. Dieser Prozess wird auch Spin-Spin-Relaxation genannt und ist ein entropischer Effekt.⁹³



Abbildung 16: MRT-Aufnahme eines menschlichen Kopfes in der sagittalen Ansicht.⁹⁴

Beim medizinischen MRT wird am häufigsten die Kernspinresonanz der Protonen (^1H) des Gewebewassers gemessen (Abbildung 16). Die genauen Relaxationszeiten der einzelnen Protonen sind dabei abhängig von ihrer direkten molekularen Umgebung und damit der Gewebeart. Durch die Einbringung paramagnetischer Substanzen, sogenannter Kontrastmittel, kann Einfluss auf die Relaxationszeiten genommen werden und damit der Bild-Kontrast verbessert werden.⁹³

1.12 MRT-Kontrastmittel

T_1 -MRT-Kontrastmittel mit dem größten Potential sind Metallkomplexe der paramagnetischen Ionen Gd^{3+} und Mn^{2+} , welche durch Wechselwirkungen ihrer in high-spin Komplexen vorliegenden ungepaarten Elektronen die T_1 -Relaxation verkürzen. Die ungepaarten Elektronen erzeugen dabei ein fluktuierendes magnetisches Feld, welches über Dipol-Dipol-Wechselwirkungen eine Relaxation der

Protonen von Wassermolekülen auslöst. Dieses magnetische Feld verliert bereits über kurze Entfernungen an Stärke, wodurch der größte Einfluss auf Wassermoleküle in der ersten Koordinationssphäre, auch „inner sphere“ genannt, des Metallions ausgeübt wird. Durch Austausch dieser Wassermoleküle findet eine Übertragung der Wirkung auf das umgebende Gewebewasser statt. Je schneller dieser Austausch stattfindet, desto höher ist die kontrastverstärkende Wirkung. Zu beachten ist hierbei allerdings, dass mit steigender Anzahl koordinierter Wassermoleküle die Stabilität des Komplexes sinkt. Die Komplexstabilität ist aufgrund der millimolaren Konzentrationen, die von Kontrastmitteln im Gewebe erreicht werden müssen, und der Toxizität der Metallionen besonders wichtig. Die meisten Kontrastmittel besitzen daher nur ein Wassermolekül in der inneren Koordinationssphäre. Neben der Anzahl der in der ersten Koordinationssphäre gebundenen Wassermoleküle und deren Austauschrate nimmt die sogenannte Rotationskorrelationszeit, die für große und in ihrer intramolekularen Rotation eingeschränkte Komplexe besonders günstige Werte annimmt, Einfluss auf die Relaxationszeit.⁹⁵

Zu den am häufigsten klinisch eingesetzten Kontrastmitteln zählen die auf Gadolinium basierenden Komplexverbindungen Gd-DOTA und Gd-DTPA (vgl. Abschnitt 1.3). Gd³⁺ besitzt sieben ungepaarte Elektronen und bildet mit den Liganden DOTA und DTPA Komplexe mit hoher *in vivo* Stabilität. Gadoliniumbasierte Kontrastmittel stehen jedoch in engem Zusammenhang mit der Auslösung von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion,⁹⁵ weshalb begonnen wurde eine Alternative für Gadolinium zu suchen.

Mit fünf ungepaarten Elektronen im oktaedrischen high-spin-Zustand besitzt zweiwertiges Mn²⁺ ebenfalls ein hohes magnetisches Moment und somit großes Potential als MRT-Kontrastmittel. Das einzige klinisch verwendete Kontrastmittel auf Manganbasis nutzte Dipyridoxydiphosphat (DPDP) als Chelator. Aufgrund der niedrigen *in vivo* Stabilität und geringer Relaxivität des Komplexes wurde dem Kontrastmittel jedoch unter anderem von der amerikanischen FDA (Food and Drug Administration) die Anwendungserlaubnis entzogen und auch in der Europäischen Union vom Markt genommen.⁹⁵ Die sogenannte Relaxivität beschreibt die Verkürzung der beiden Relaxationszeiten T₁ und T₂. Eine hohe Relaxivität ist

gleichbedeutend mit stark verringerten Relaxationszeiten und hohem Kontrast-Vermögen.⁹⁵

1.13 Bimodale Kontrastmittel auf Manganbasis

Da Mangan nicht nur ein geeignetes Element für die Entwicklung von MRT-Kontrastmitteln darstellt, sondern mit ^{51}Mn und ^{52g}Mn auch mehrere PET-fähige Nuklide besitzt, eröffnet sich die Möglichkeit mit Mangan sogenannte bimodale Tracer zu entwickeln, die MRT und PET miteinander verbinden.

Durch bimodales PET/MR-Imaging wird die hohe Sensitivität des PET mit der hohen Auflösung des MRTs synergistisch kombiniert. Eine besondere Herausforderung in der Darstellung von bimodalen Kontrastmitteln besteht in dem großen Unterschied der benötigten Konzentrationen der kontrasterzeugenden Moleküle. PET-Tracer werden in sehr geringen Konzentrationen von 10^{-9} - 10^{-12} M verabreicht, wohingegen für ein analoges MRT-Kontrastmittel Konzentrationen von 10^{-4} mol pro kg Körpergewicht nötig sind. Jedoch kann durch den Einsatz einer Mischung der Isotope ^{52g}Mn und ^{55}Mn in der Synthese die für die jeweilige Messmodalität benötigten Konzentrationen besonders zielführend berücksichtigt werden. Als Ergebnis unterscheiden sich die beiden Tracer nicht auf chemische Weise, was zu gleichem pharmakokinetischem Verhalten führt. Mit [$^{52g/55}\text{Mn}$][Mn(CDTA)] publizierten *Vanasschen et al.*⁹⁶ im Jahre 2016 den ersten bimodalen PET/MR Tracer auf Basis von Mangan. Stabilitätsuntersuchungen in humanem Blutserum zeigten, dass [$^{52g/55}\text{Mn}$][Mn(CDTA)] eine Dissoziationshalbwertszeit von 12 h besitzt. Ferner konnte in der gleichen Studie gezeigt werden, dass freigesetztes Mn^{2+} in größere Serumproteine aufgenommen wird. *Brandt et al.*⁹⁷ berichten über einen auf CDTA basierenden trinuklearen Komplex [$^{\text{nat}}\text{Mn}$][$\text{Mn}_3(\text{TBB}-(\text{CDTA})_3)$] ($\text{TBB}-(\text{CDTA})_3 = \text{Tristriazobenzol}-(\text{CDTA})_3$, Abbildung 17), welches aufgrund seiner Starrheit und der eingeschränkten intramolekularen Rotation im Vergleich zu monomerem CDTA stark erhöhte Relaxivitätswerte besitzt. Auch hier konnte durch Reaktion mit einer Mischung aus ^{52g}Mn und $^{\text{nat}}\text{Mn}$ ein bimodales PET/MR Kontrastmittel synthetisiert werden.

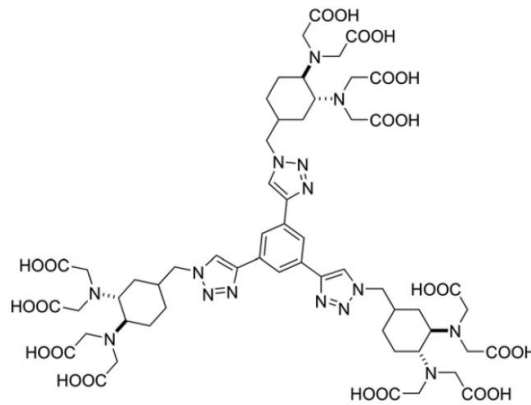


Abbildung 17: Struktur des Liganden (TTB-(CDTA)₃).

1.14 PET-Nuklide des Mangans und ihre Produktion

Mangan besitzt mit den Nukliden ⁵¹Mn, ^{52m}Mn und ^{52g}Mn drei für die klinische Anwendung interessante PET-Nuklide (Tabelle 3). ^{52g}Mn weist aus dieser Gruppe die größten Vorteile für die PET auf, da es eine sehr niedrige β⁺-Energie besitzt und damit für die PET eine hervorragende Auflösung erreicht. Darüber hinaus ist die Halbwertszeit mit 5,6 Tagen lang genug, um auch langsame physiologische Prozesse verfolgen zu können. Als Nachteil kann zum einen die niedrige Intensität des Positronenzerfalls mit 29 % genannt werden. Zum anderen treten mit dem Zerfall drei weitere hochenergetische Gamma-Linien auf, was zum einen die Strahlenbelastung von Patienten und medizinischem Personal erhöht und zum anderen durch die Erhöhung des Compton-Untergrunds und durch vermehrtes Auftreten von zufälligen Koinzidenzen zu einer Degradation des durch die PET-Messung konstruierten Bildes führen kann.

Tabelle 3: Relevante PET-Nuklide des Mangans mit ihren Eigenschaften.^{8,98,99}

Isotop	Halbwertszeit	I _{β+} (%)	E _{β+max} (keV)	E _γ (keV)
⁵¹ Mn	46,2 min	97	2185,27	-
^{52m} Mn	21,1 min	97	2633,36	1434 (98,3 %)
^{52g} Mn	5,6 d	29	575	1434 (100 %)
				935 (94,5 %)
				744 (90 %)

Neben der Kernreaktionen $^{52}\text{Cr}(p,n)^{52g}\text{Mn}$ und $^{53}\text{Cr}(p,2n)^{52g}\text{Mn}$ an angereicherten Targetmaterialien kann ^{52g}Mn an Chrom mit natürlicher Isotopenzusammensetzung in einem Energiebereich von 16 → 0 MeV in ausreichend hohen Ausbeuten produziert werden. Hierbei wird ausgenutzt, dass die co-produzierten Nuklide ^{52m}Mn und ^{51}Mn wesentlich kürzere Halbwertszeiten als ^{52g}Mn haben und somit vor der Nutzung abklingen.¹⁰⁰ ^{54}Mn bildet eine langlebige Verunreinigung, die jedoch aufgrund der sehr langen Halbwertszeit von 312 Tagen nur in sehr geringen Mengen mitproduziert wird. In Tabelle 4 ist eine Übersicht der verschiedenen Chromisotope und der möglichen protoneninduzierten Kernreaktionen im Energiebereich bis 16 MeV dargestellt.

Tabelle 4: Isotopenzusammensetzung von natürlichem Chrom und die zugehörigen Reaktionskanäle für die Produktion von ^{52g}Mn und die langlebige Verunreinigung ^{54}Mn .¹⁰⁰

Chromisotop	Anteil [%]	Reaktionskanal
^{50}Cr	4,3	
^{52}Cr	83,8	$^{52}\text{Cr}(p,n)^{52g}\text{Mn}$
^{53}Cr	2,4	$^{52}\text{Cr}(p,2n)^{52g}\text{Mn}$
^{54}Cr	2,4	$^{54}\text{Cr}(p,n)^{54}\text{Mn}$

2 Problemstellung

Nicht-Standard-Radionuklide haben in den letzten Jahren stetig an Bedeutung hinzugewonnen. Ihr Einsatz in der PET eröffnet nicht zuletzt in Kombination mit anderen bildgebenden Verfahren wie der Magnet-Resonanz-Tomographie vollständig neue diagnostische Möglichkeiten. Die verbreitete Anwendung in der Praxis wird jedoch durch deren geringe Verfügbarkeit, die aus dem Fehlen geeigneter Trenntechniken und der schwierigen Überführung der Radionuklide in entsprechende Radiotracer resultiert, stark eingeschränkt. ^{45}Ti und $^{52\text{g}}\text{Mn}$ sind nicht nur für das PET geeignete Positronenstrahler, sondern bieten darüber hinaus aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften Einsatzmöglichkeiten für Anwendungen in der Krebsmedizin bzw. für die bimodale PET/MR-Bildgebung.

Das erste Ziel dieser Arbeit war die Abtrennung von non-carrier-added (n.c.a.) ^{45}Ti aus einer Sc-Matrix. Als Trennmethode wurde die Thermochromatographie gewählt, weil diese unter inerten Bedingungen und ohne Lösungsmittel verlaufen kann und daher nicht die limitierenden Faktoren aufweist, wie die bisher publizierten nasschemischen Verfahren. Zu diesem Zweck sollte eine Trennapparatur entwickelt werden, durch die das, über eine protoneninduzierte Kernreaktion an metallischem Scandium produzierte, ^{45}Ti isoliert werden kann. Ziel war hierbei, durch sukzessive Optimierung von Apparatur und Prozessparametern $[\text{}^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ als universelles Markierungsagens darzustellen und abzutrennen, um dann in Konsequenz ^{45}Ti -Komplexe synthetisieren zu können.

Zur Darstellung von hydrolysestabilen ^{45}Ti -Radiokomplexen sollten zum Einen die auf dem Salangrundgerüst basierenden, hexadentaten Chelatoren $\text{H}_4(2,4\text{-salan})$ und $\text{H}_4(3,4\text{-salan})$ dargestellt und charakterisiert werden und zum anderen die Komplexbildungsreaktion zum Radiotracer optimiert werden. Zu diesem Zweck sollte auch eine HPLC-Methode zur Charakterisierung und Trennung des Radiokomplexes erarbeitet werden.

Das dritte Ziel dieser Arbeit war die Darstellung eines bimodalen PSMA-spezifischen PET/MR-Tracers auf Basis von Mangan. Mangan ist hierfür besonders prädestiniert, da es nicht nur für die PET geeignete Radioisotope besitzt, sondern zudem auch als zweiwertiges Zentralatom in high-spin Komplexen mit fünf ungepaarten Elektronen als MRT-Kontrastmittel einsetzbar ist.

Die Darstellung des bifunktionalen Liganden sollte durch eine CuAAC-Kopplungsreaktion (CuAAC = Cu-katalysierte Azid-Alkin-Huisgen-Reaktion) von einem Alkin-funktionalisierten CDTA-Chelator und einem Azid-funktionalisiertem Glu-Urea-Lys-Harnstoffmotiv erfolgen. Für die Radiomarkierung sollte ^{52g}Mn durch eine protoneninduzierte Kernreaktion an natürlichem Chrom produziert werden, das anschließend mittels Ionenchromatographie als $^{52g}\text{Mn}[\text{MnCl}_2]$ isoliert werden sollte. Die Radiomarkierung des dargestellten bifunktionalen Chelators sollte sowohl n.c.a., als auch carrier-added (c.a.) durchgeführt werden. Eine geträgerte Synthese des CDTA-Komplexes sollte auf diese Weise einen Tracer ergeben, der eine synergistische Kombination der Messmodalitäten MRT und PET eröffnet und somit die hohe Sensitivität und Quantifizierbarkeit der PET mit der hohen Auflösung der MRT verbindet. Weiterhin sollte eine erste Evaluierung des n.c.a. Radiotracers in einem Ratten-Gliom-Modell mittels Autoradiographie erfolgen.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Thermochromatographisches Trennverfahren zur Gewinnung von n.c.a. ^{45}Ti

Die thermochromatographische Trennung von ^{45}Ti und Sc basiert auf der unterschiedlichen Flüchtigkeit der jeweiligen Chloride [^{45}Ti]TiCl₄ und ScCl₃. Zur Bildung der Chloride wurde das Target in einem Chlorstrom erhitzt. Abbildung 18 zeigt schematisch den grundsätzlichen Aufbau und Ablauf einer thermochromatischen Trennung von Scandium und Titan. Ziel war eine hohe Trennausbeute in hoher radiochemischer Reinheit des ^{45}Ti bei gleichzeitig kurzer Prozessdauer, um der kurzen Halbwertszeit des ^{45}Ti Rechnung zu tragen.

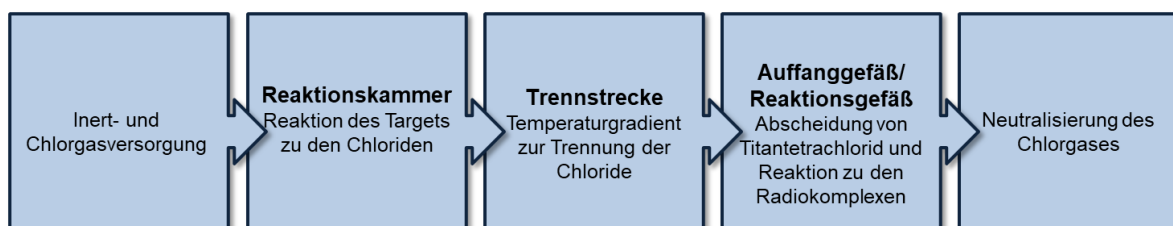


Abbildung 18: Schematisch dargestellter Ablauf mit den Einzelprozessen einer auf Thermochromatographie basierenden Trennung.

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der Siede-, Sublimations- und Schmelzpunkte der eingesetzten Chemikalien.

Tabelle 5: Relevante physikalische Eigenschaften der eingesetzten Reaktionsgase und der Produkte.^a

Verbindung	Schmelzpunkt [°C]	Übergang in die Gasphase [°C]
Argon	-189,4	-185,8
Cl ₂	-101,5	-34,04
TiCl ₄	-24	136,5
ScCl ₃	960	975

^a Daten aus refs. ¹⁰¹⁻¹⁰⁴

Für die Entwicklung der Trennapparatur ist der für die ersten nicht radioaktiven Versuche verwendete Versuchsaufbau schematisch in Abbildung 19 dargestellt. Diese bestand aus einem Quarzglasrohr, welches in den im Querschnitt dargestellten Ofen eingebracht wurde. Ofen und Quarzglasrohr bilden zusammen die Reaktionskammer der Apparatur. Der Ausgang des Quarzglasrohres war mit Hilfe eines Übergangsstückes mit einem Rundkolben verbunden. Auf eine längere Trennstrecke wurde für den ersten Aufbau zunächst verzichtet, um die Apparatur so einfach wie möglich zu halten. Der verwendete Rundkolben diente in diesem Aufbau als Auffanggefäß. Hinter dem Rundkolben befanden sich die Waschflaschen zur Neutralisierung des Chlorgases. Der Gasdurchfluss und die Zusammensetzung der Gasmischungen konnte mit den in Abschnitt 6.2.2 beschriebenen Massendurchflussreglern eingestellt werden. Das umzusetzende Scandiummetall wurde auf einem Keramikscheffchen in das Quarzglasrohr eingebracht. Für diesen Aufbau wurde besonders berücksichtigt, dass aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit von TiCl_4 der Prozess unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluss stattfinden musste (siehe Abschnitt 6.1). Darüber hinaus erforderte der Einsatz des reaktiven Chlorgases weitere Maßnahmen, wie z.B. den Einsatz von gegenüber Chlor inerten Materialien (siehe. Abschnitt 6.2).

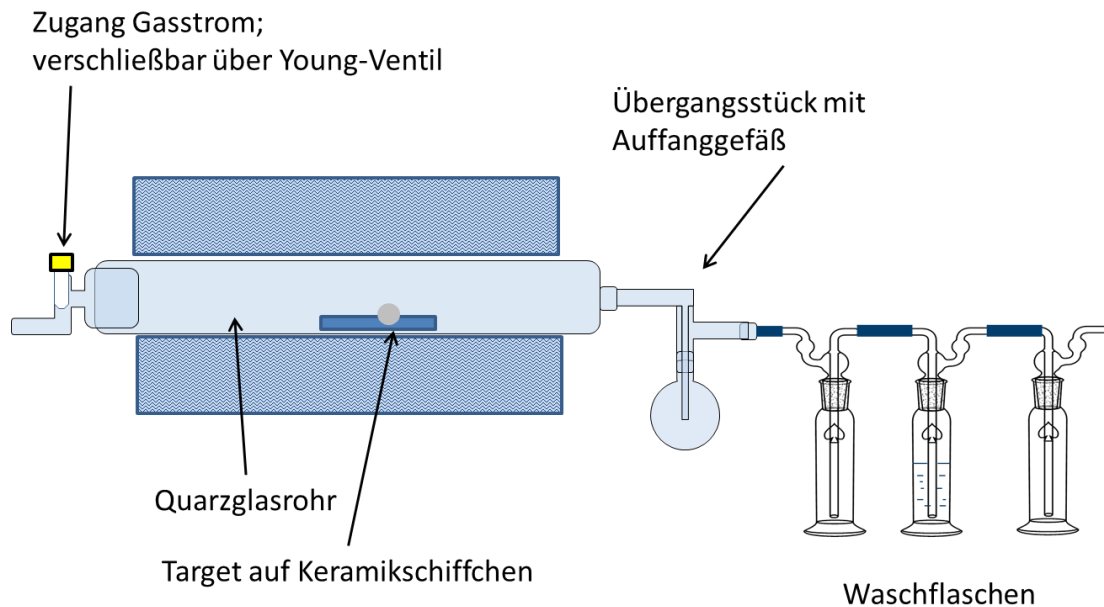


Abbildung 19: Aufbau der Trennapparatur zur Untersuchung der Bildungsgeschwindigkeit von metallischem ScCl_3 im Chlorstrom.

3.1.1 Reaktion und Transport des Sc-Targetmaterials im Chlorstrom

Als Position für die chemische Umsetzung der Probe und Trennung der Produkte wurde ein Bereich im Quarzglasrohr kurz hinter dem Temperaturmaximum des Ofens gewählt (siehe Abschnitt 6.3.1), um einen Vorwärtstransport entlang eines kontinuierlichen Temperaturgradienten zu gewährleisten.

Weiterhin ist für das Reaktionsverhalten der Chloranteil in der Reaktionskammer von großer Bedeutung. Ziel war eine vollständige Reaktion des Targets zu seinen Chloriden in einem Zeitraum, der maximal einer halben Halbwertszeit, also 1,5 h entsprach. Da durch die ersten Experimente zunächst ausschließlich das Reaktionsverhalten des Scandiums bestimmt werden sollte, wurden die Experimente nicht-radioaktiv durchgeführt. In einer Reihe solcher Inaktivversuche, wurde die Bildung von flüchtigem ScCl_3 aus metallischem Scandium für diesen Versuchsaufbau und die Auswirkungen von variabler Prozesstemperatur, Chloranteil und Gesamtvolumenstrom auf die Reaktion untersucht. Das Wissen um die Reaktionsgeschwindigkeit eines Targets unter gegebenen Parametern war ebenfalls von großer Relevanz, um das Transportverhalten von n.c.a. $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ bei späteren Trennungen beurteilen zu können.

Inaktivversuche mit Chloranteilen mit bis zu 100% zeigten, dass die stark exotherme Reaktion des Scandiums mit Chlor zu einer unkontrollierbaren Reaktion führte und daher der Chloranteil und Durchfluss beschränkt werden musste. Gleichzeitig ist jedoch ein gewisser Volumenstrom an Chlorgas nötig, um ausreichend schnelle Reaktionszeiten für ein Target mit einer Masse von etwa 400 mg in Anbetracht der geringen Halbwertszeit von ^{45}Ti von etwa 3 h zu erreichen. Dadurch konnten im Voraus geringe Chlorvolumenströme von <2% bereits rechnerisch ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wurden für diese Versuchsreihe Volumenströme von 50, 75 und 100 mL/min mit Chloranteilen von 2, 4 und 8 % gewählt.

Wie aus dem in Abbildung 20 gezeigten Graphen deutlich wird, konnte für diese Experimente kein linearer Zusammenhang zwischen Chlorgehalt und Reaktionsgeschwindigkeit vorausgesetzt werden. Ab einem Chlorgehalt von 8 % sind die Umsatzraten auch bei niedrigen Gesamtvolumenströmen hoch genug, um unter der angestrebten minimalen Gesamtumsatzzeit zu bleiben. Ein Chlorgehalt von 4 % oder 2 % ergab bei allen getesteten Gesamtvolumenströmen zu niedrige Reaktionsumsätze und wurde daher für Folgeexperimente nicht weiter berücksichtigt.

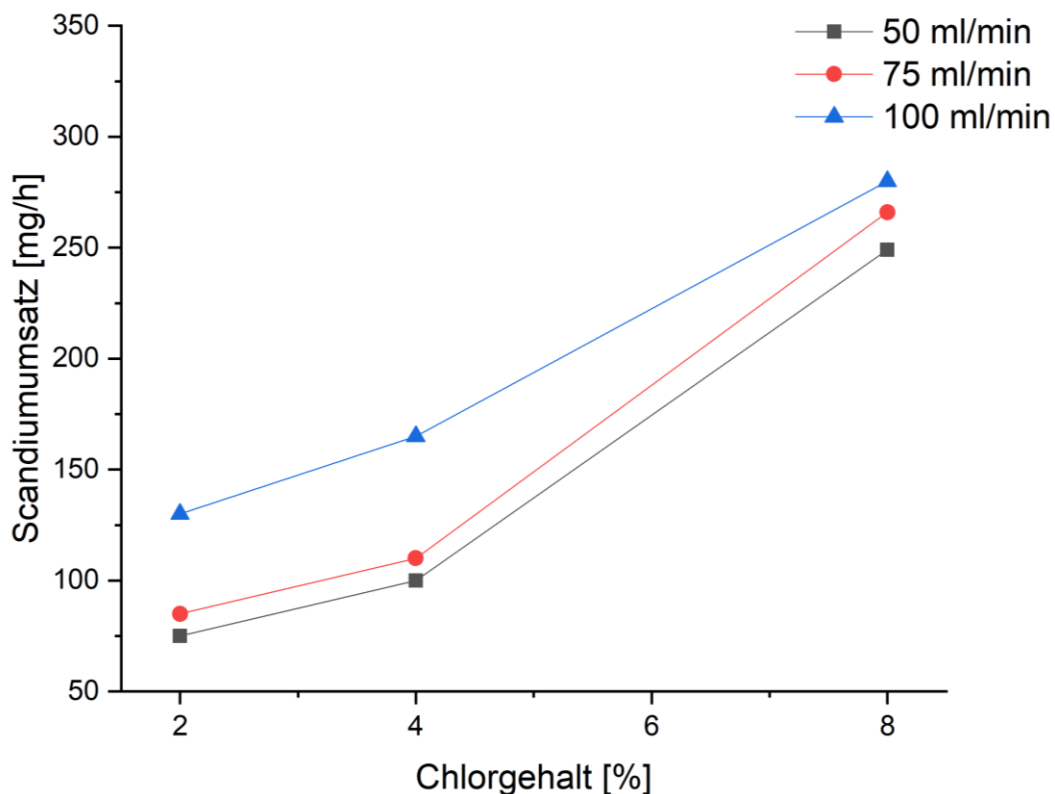


Abbildung 20: Umsatzgeschwindigkeiten von Sc zu ScCl_3 in Abhängigkeit vom eingesetzten Chlorgehalt bei unterschiedlichen Gesamtvolumenströmen.

Darauf folgend wurde das Transportverhalten der Metallchloride im Gasstrom untersucht. Dazu wurden inaktive Vorversuche mit metallischem Scandium und Titan durchgeführt. Ziel war es eine vollständige Trennung zwischen ScCl_3 und TiCl_4 zu erreichen. Es konnte zum einen beobachtet werden, dass gasförmiges TiCl_4 in großen Mengen bis in die Waschflaschen transportiert wurde und dort als weißes Titandioxid ausfiel. Zum anderen erfolgte die Resublimation des ScCl_3 , welches sich unter den Bedingungen im Chlorgasstrom schon bei Temperaturen ab 850 °C als flüchtig erwies, hauptsächlich am Übergang zwischen Reaktionskammer zur Trennstrecke. Gleichzeitig wurden auch ScCl_3 -Partikel durch den Gasstrom bis in das Auffanggefäß durch die Apparatur getragen.

Als Problemlösung wurden zur Verlängerung der Trennstrecke die in Abbildung 21 schematisch dargestellten Erweiterungen aus Borosilikatglas unterschiedlicher Länge und Form eingesetzt, um das Abscheidungsverhalten der Chloride besser kontrollieren zu können. Zwar konnte durch das längste getestete Zwischenstück **C** (100 cm) TiCl_4 kontrollierter aufgefangen werden, jedoch konnte über die Dauer der Trennung keine vollständige Abtrennung von ScCl_3 garantiert werden. Anstatt die Wegstrecke weiter zu verlängern wurde durch die Installation eines Filters aus 50 mg Quarzglaswolle am Ausgang der Reaktionskammer versucht, die Trennleistung der Apparatur zu verbessern. Dieser verhinderte zwar erfolgreich den Weitertransport von ScCl_3 , allerdings war dies mit einer Reihe von Nachteilen verbunden:

1. Der Filter behinderte den Gasfluss durch die Apparatur und verursachte einen Volumenstau in der Reaktionskammer, wodurch es zur Abscheidung der Chloride im hinteren Bereich der Reaktionskammer kam.
2. Im Filter kam es zur Abscheidung von ScCl_3 , so dass es zu einer Verstopfung der Apparatur kommen konnte.
3. Die hohe Oberfläche der Quarzglaswolle konnte zu Ausbeuteverlusten führen.

Aufgrund dieser Nachteile wurde von der Verwendung eines Filters oder einer Fritte im weiteren Verlauf abgesehen. Als Lösung stellte sich die Verwendung von Helium statt Argon als Schutzgas heraus. Durch den Wechsel des Schutzgases von Argon auf Helium konnte eine scharfe temperaturabhängige Grenze erreicht werden, bis zu der das ScCl_3 transportiert wurde. Ein Weitertransport in die Apparatur wurde nicht mehr beobachtet. Die um den Faktor zehn geringere Dichte des Heliums ($0,1785\text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$) im Vergleich zu Argon ($1,784\text{ kg}\cdot\text{m}^{-3}$) könnte Grund für das

veränderte Verhalten sein. Durch den Einsatz des Verlängerungsstückes **C** und die Verwendung von Helium konnte eine Trennung der Chloride erreicht werden. Im weiteren Verlauf wurde Verlängerungsstück **C** mit Hilfe eines Heizbandes auf eine Temperatur von 400 °C gebracht, um einen effizienten Transport des gasförmigen TiCl_4 direkt von Beginn der Trennung an zu garantieren. Ferner wurde zwischen Ofen und Verlängerungsstück **C** zum Auffangen größerer Mengen ScCl_3 ein 25 mL Rundkolben installiert. Dies diente dazu, die Sicherheit des Prozesses zu erhöhen, indem ein Zusetzen des Glasrohres und damit ein Verschluss der Apparatur durch resublimiertes ScCl_3 verhindert wurden.

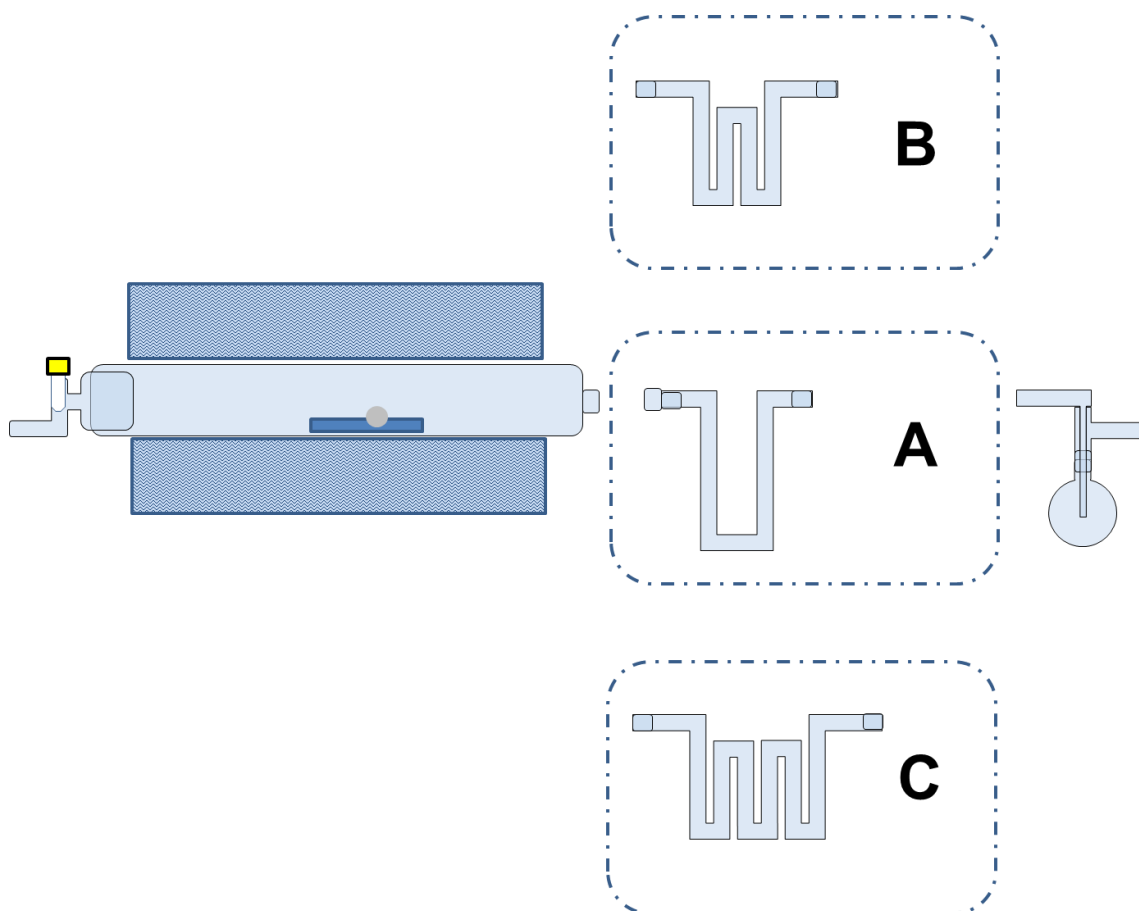


Abbildung 21: Trennapparatur mit verschiedenen Zwischenstücken A, B, und C, um das Abscheidungsverhalten von ScCl_3 und TiCl_4 durch Variation der Länge der Trennstrecke zu verbessern.

3.1.2 Vorbereitung des Sc-Targets für die Bestrahlung am Zyklotron

Scandium ist ein Metall und liegt in der Natur monoisotopisch als ^{45}Sc vor. Das metallische Scandium wurde durch Walzen auf die gewünschte Dicke gebracht und

anschließend mit Hilfe einer druckluftbetriebenen Stanze zu Scheiben verarbeitet (siehe Abschnitt 6.4). Bei der Auswahl des Targethaltermaterials konnte zwischen Kupfer oder Aluminium gewählt werden, wobei Kupfer ($380 \text{ W}/(\text{m}\cdot\text{K})$) im Vergleich zu Aluminium ($220 \text{ W}/(\text{m}\cdot\text{K})$) die bessere Wärmeleitfähigkeit aufweist. Allerdings sind die Wirkungsquerschnitte für protonen-induzierte Kernreaktionen im, für diese Arbeit relevanten, Energiebereich von $16 \rightarrow 0 \text{ MeV}$ an Kupfer höher als an Aluminium, was zu einer starken Aktivierung des Kupferhalters im Vergleich zum Aluminiumhalter und damit zu einer erhöhten Strahlenbelastung führt. Dennoch wurde, um eine Oxidation des Scandiums bei hohen Temperaturen während der Bestrahlung zu vermeiden, für die Produktion Kupfer gewählt. Die Produktion von ^{45}Ti erfolgte über die $^{45}\text{Sc}(p,n)^{45}\text{Ti}$ Kernreaktion. ^{45}Ti lässt sich im Energiebereich von $16 \rightarrow 0 \text{ MeV}$ mit guten Ausbeuten am Zyklotron produzieren. Oberhalb einer Protonenenergie von 12 MeV werden mit $^{44\text{m}}\text{Sc}$ ($t_{1/2} = 58,61 \text{ h}$) und ^{44}Sc ($t_{1/2} = 3,97 \text{ h}$) radioaktive Nebenprodukte gebildet (vgl. Abschnitt 1.10). Diese Kernreaktionen konnten durch die Erniedrigung der Einschussenergie auf unter 12 MeV vermieden werden, wodurch die quantitative Identifizierung des radiochemisch abgetrennten ^{45}Ti erleichtert wurde. Zur Entwicklung und Optimierung des Trennprozess wurden jedoch höhere Einschussenergien verwendet, so dass anhand des vorhandenen Radioscandiums die Trennung radiometrisch verfolgt und die radiochemische Reinheit des Endproduktes überprüft werden konnte. Um trotz des Vorhandenseins radioaktiver Nebenprodukte größere Trennverluste abschätzen zu können, wurde der Anteil an radioaktiven Nebenprodukten für diese spezifische Bestrahlung mit Hilfe von Halbleiterdetektoren in guter Näherung bestimmt. Abbildung 22 zeigt die Zusammensetzung der produzierten Radionuklide im bestrahlten Target zu Beginn des Trennprozesses.

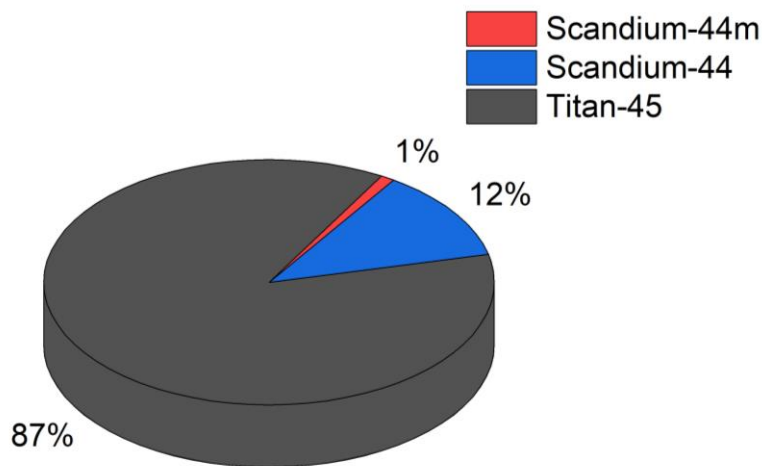


Abbildung 22: Relativer Anteil der Radionuklide nach der Bestrahlung eines Scandiumtargets vor dem Beginn des Trennprozesses.

Ferner konnte durch die Bestrahlung des Targets eine Oberflächenpassivierung durch Bildung von Sc_2O_3 nicht ausgeschlossen werden. Der fehlerfreie und reproduzierbare Umsatz des Targets im Chlorstrom war am Anfang der Trennmethodenentwicklung zunächst der einzig bekannte Orientierungspunkt und daher von besonderer Wichtigkeit. Das bestrahlte Target wurde daher für die Entwicklung der Trennapparatur vor dem Umsatz zunächst zerkleinert (vgl. Abschnitt 6.4). Dieser Arbeitsschritt sorgte für eine schnellere und gleichmäßigere Umsetzung des Targets im Chlorstrom und gewährleistete die geforderte Reproduzierbarkeit des Prozesses.

3.1.3 Isolierung und Auffangen von $[\text{}^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$

Einmal aus dem Target herausgelöst, musste das gasförmige TiCl_4 in einem kleinen Volumen möglichst verlustfrei wieder aufgefangen werden. Das Kernstück der Trennapparatur bildete daher das Auffanggefäß, das später auch direkt für Radiomarkierungen als Reaktionsgefäß genutzt wurde. TiCl_4 ist unter Normalbedingungen flüssig. Der Siedepunkt liegt bei $136\text{ }^\circ\text{C}$ und der Schmelzpunkt bei $-24\text{ }^\circ\text{C}$. Darüber hinaus ist es in einer Reihe von Lösungsmitteln löslich. Es bot sich also auf der einen Seite das Auffangen in einem Lösungsmittel und auf der anderen Seite das („trockene“) Abscheiden von TiCl_4 bei niedrigen Temperaturen an.

3.1.3.1 Auffangen in Lösungsmittel

Das Auffangen von trägerfreiem $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ in Lösungsmitteln bot zunächst den Vorteil, dass es in einem kleinen definierten Volumen stattfinden konnte, welches im Anschluss direkt als Reaktionsmedium für Markierungsreaktionen dienen konnte. Wie oben angemerkt ist TiCl_4 in einer Reihe von Lösungsmitteln gut löslich. Die Gegenwart des Chlorgases bedingte jedoch die Verwendung von Lösungsmitteln, die selbst keine Reaktion mit Cl_2 eingehen. Für Versuche mit radioaktivem ^{45}Ti wurden aus diesem Grund die Lösungsmittel Tetrachlorkohlenstoff (CCl_4) und Acetonitril (MeCN) verwendet. Bei der Durchführung dieser Lösungsmittelversuche zeigten sich allerdings einige wesentliche Nachteile dieser Methode.

1. Ohne Dispersion des Volumenstroms im Lösungsmittel ist die Gewinnung des $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ unvollständig. Das Einführen von Fritten barg die bereits oben aufgeführten Nachteile. Ferner war eine gute Dispersion in kleinen Volumina ($< 500 \mu\text{L}$) schwer umzusetzen.
2. Auch wenn die Lösungsmittel keine bzw. kaum eine Reaktion mit Cl_2 zeigten, so lösten sich doch signifikante Mengen des Gases, was für organische Synthese und spätere Markierungsreaktionen ein großes Problem darstellte (siehe Abschnitt 3.3).
3. Die Festlegung auf ein Lösungsmittel führte zu vielen Einschränkungen im späteren Verlauf. Genannt sei als Beispiel die Nichtmischbarkeit von Tetrachlorkohlenstoff mit wässrigen Lösungen, was ein Hindernis in der HPLC-Analytik darstellte.

Den zunächst vielversprechenden Vorteilen des Auffangens von trägerfreiem $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ in einem Lösungsmittel stehen also die oben genannten gravierenden Nachteile entgegen. Aus diesem Grunde wurde ein zweiter Ansatz zum Auffangen verfolgt, welcher im Folgenden diskutiert wird.

3.1.3.2 Gewinnung des abgetrennten $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ ohne Lösungsmittel

Das lösungsmittelfreie Auffangen bzw. Abscheiden des abdestillierten $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ erfolgte durch Herabkühlen des Auffanggefäßes auf eine Temperatur unterhalb des Schmelzpunktes der Verbindung. Der Vorteil dieser Variante bestand insbesondere

darin, dass keine Rücksicht auf die Chlorbeständigkeit von Lösungsmitteln genommen werden musste. Darüber hinaus wurde das Entfernen von Restchlor aus dem Auffanggefäß vereinfacht und war bedeutend schneller. Der Wirkungsgrad des Auffangens von $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ wurde in hohem Maße durch die Form des Auffanggefäßes beeinflusst. Daher wurden eine Reihe verschiedener Auffanggefäße entwickelt und getestet, welche in Abbildung 23 gezeigt sind.

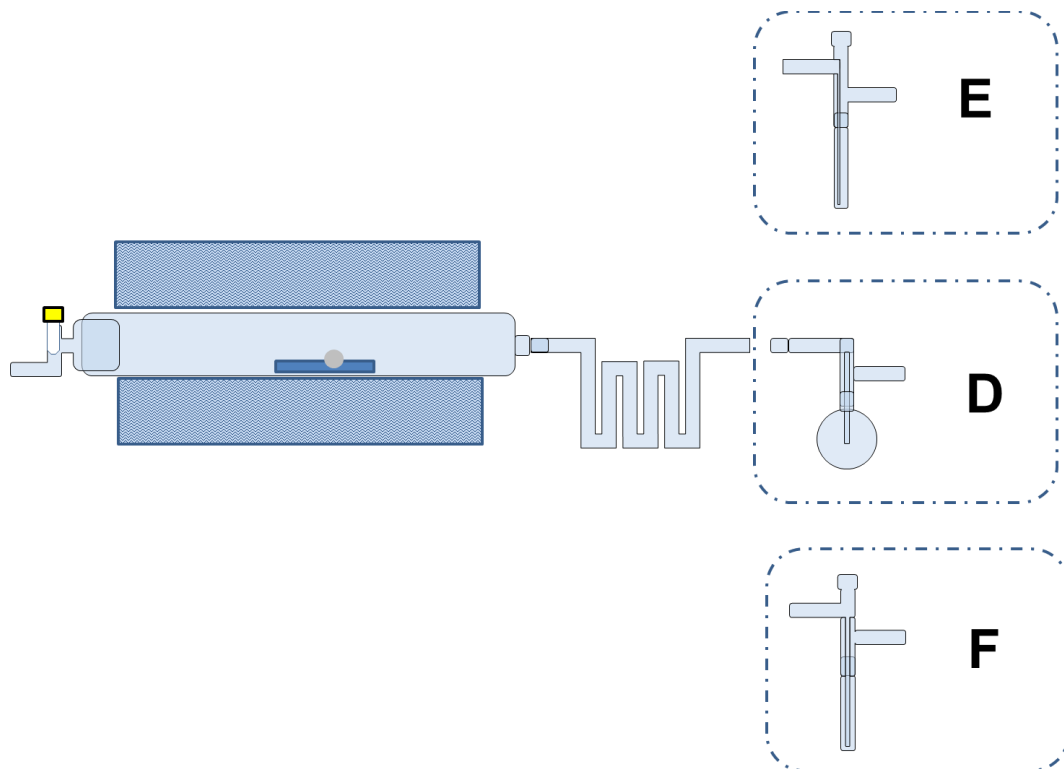


Abbildung 23: Trennapparatur mit verschiedenen Auffanggefäßen D, E und F zur Abscheidung von n.c.a. $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$.

Ziel war es, das Volumen des Gefäßes möglichst zu verringern, um die Kondensationsfläche möglichst gering zu halten. Um die Machbarkeit zu testen wurde zunächst ein Zweihalskolben **D** getestet. Dieser hatte mit 25 mL ein sehr großes Volumen und eine große Oberfläche. Eine gezielte Abscheidung ist hierbei erschwert und es wird für die Reaktion ein größeres Lösungsmittelvolumen benötigt. In einem nächsten Schritt wurden daher die Form und das Volumen des Auffanggefäßes **E** stark verändert. Die schmale und längliche Form ermöglicht ein effizienteres Kühlen über eine längere Wegstrecke bei einer Verringerung des Volumens um 72 % auf 7 mL. Der Einlass zum Auffangvolumen wurde von 3 mm auf 1 mm verringert. Um weiterhin die Reaktionslösung hinzugeben zu können wurde dieses Gefäß an der Oberseite mit einem Septum versehen. Größter Schwachpunkt

dieses Aufbaus war, dass $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ bereits auf der Innenseite der Glasfläche des Einlasses adsorbiert wurde. Durch die Anordnung des Septums konnte die Aktivität durch die Reaktionslösung nicht erreicht werden. Um das Auffanggefäß weiter zu verbessern, wurde daher ein Einlass mit 3 mm Innendurchmesser verwendet **F**. Die Zugabe der Reaktionslösung erfolgte weiterhin über ein Septum, welches jedoch nun so positioniert wurde, dass es mit dem Raum vor dem Einlass verbunden war. Dieser Aufbau hatte zwei wesentliche Vorteile. Zum einen wurde die Innenseite des Zugangs mit der Reaktionslösung bei der Zugabe gespült, um dort abgeschiedenes $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ hinunterzuspülen. Zum anderen konnte so über das Septum der Bypass zum Spülen des Auffangvolumens mit Schutzgas angebracht werden. Durch die weitere Verjüngung des Auffanggefäßes wurde das Volumen nochmals von 7 mL auf 4 mL verringert.

Ferner wurde die Trennausbeute durch die vorgegebene Temperatur im Auffanggefäß beeinflusst. Als optimal erwies sich eine Temperatur von $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Bei dieser Temperatur ist eine fast vollständige Abscheidung des trägerfreien $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ möglich, da es weit unter dem Schmelzpunkt von TiCl_4 ($-24\text{ }^\circ\text{C}$) liegt. Das bei dieser Temperatur ebenfalls kondensierte Cl_2 wurde durch vorsichtiges Erwärmen entfernt und in die NaOH-Vorlage (vgl. Abschnitt 6.2.2) überführt.

Ein generelles Problem der Abscheidung ist dabei die Schwierigkeit, das trägerfreie $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ auf einer möglichst kleinen Fläche zu konzentrieren. Bei der Isolierung ohne Lösungsmiteinsatz kommt es ferner zu einer verstärkten Wechselwirkung mit der Glasoberfläche, was zu erhöhten Trennverlusten führen kann.

Tabelle 6: Gegenüberstellung der festgestellten Vor- und Nachteile beim Auffangen mit und ohne Lösungsmittel.

Mit Lösungsmittel	Trocken
+ Kleines Volumen	– Schwerer einzugrenzendes Volumen
+ TiCl_4 bereits in Lösung	– Direkte Wechselwirkung mit den Gefäßoberflächen
– Nur chlorresistente Lösungsmittel, unflexibel	+ Keine Einschränkung durch Lösungsmittel
– Chlor schwer auszutreiben	+ Chlor leicht auszutreiben

3.1.4 Betrachtung einzelner Prozessparameter

Durch eine Vielzahl an Experimenten wurde sukzessiv eine Apparatur aufgebaut, die alle Grundvoraussetzungen zur schnellen und effizienten Trennung von ^{45}Ti von einem bestrahlten Scandiumtarget erfüllte. Daraufhin wurden durch eine genauere Betrachtung der Reaktions- und Transportzeiten sowie einer Bilanzierung der eingesetzten und aufgefangenen Radioaktivität optimale Parameter für die Trennung erarbeitet. Hierzu wurde mit Hilfe des Zählrohres der zeitliche Ablauf der Trennung verfolgt, um das Ende der Trennung und damit die genaue Trenndauer festzuhalten. Die aufgefangene und die nicht adsorbierte Aktivität wurden dann mit der Startaktivität ins Verhältnis gesetzt. Auf diese Weise konnte die Effizienz der Kühlfalle mitbeurteilt werden. Letztlich wurde die aufgefangene Fraktion auf dem Gamma-Detektor analysiert, um die radiochemische Reinheit zu prüfen.

3.1.4.1 Chlorgehalt

Mit dem Ziel eine maximale Trennausbeute (Recovery) bei minimalem Zeitaufwand zu erreichen, wurde eine Optimierungsstudie mit variierendem Chloranteil im Gasstrom durchgeführt. Hierbei wurde der Gesamtvolumenstrom konstant gehalten und die Aktivität im Auffanggefäß gemessen. Aufbauend auf den nicht-radioaktiven Vorversuchen (siehe Abschnitt 3.1.1) wurden Werte von 4 Vol.-% Chloranteil und weniger ausgeschlossen. Abbildung 24 zeigt die Aktivitätskurven in Abhängigkeit der Zeit während der Trennungen. Um die Vergleichbarkeit zwischen den drei Messungen zu verbessern, ist auf der Ordinatenachse der Anteil der aufgefangenen ^{45}Ti Aktivität (**non decay corrected**) im Verhältnis zur gesamten Startaktivität aus den drei Nukliden ^{45}Ti , ^{44}Sc und $^{44\text{m}}\text{Sc}$ wiedergegeben.

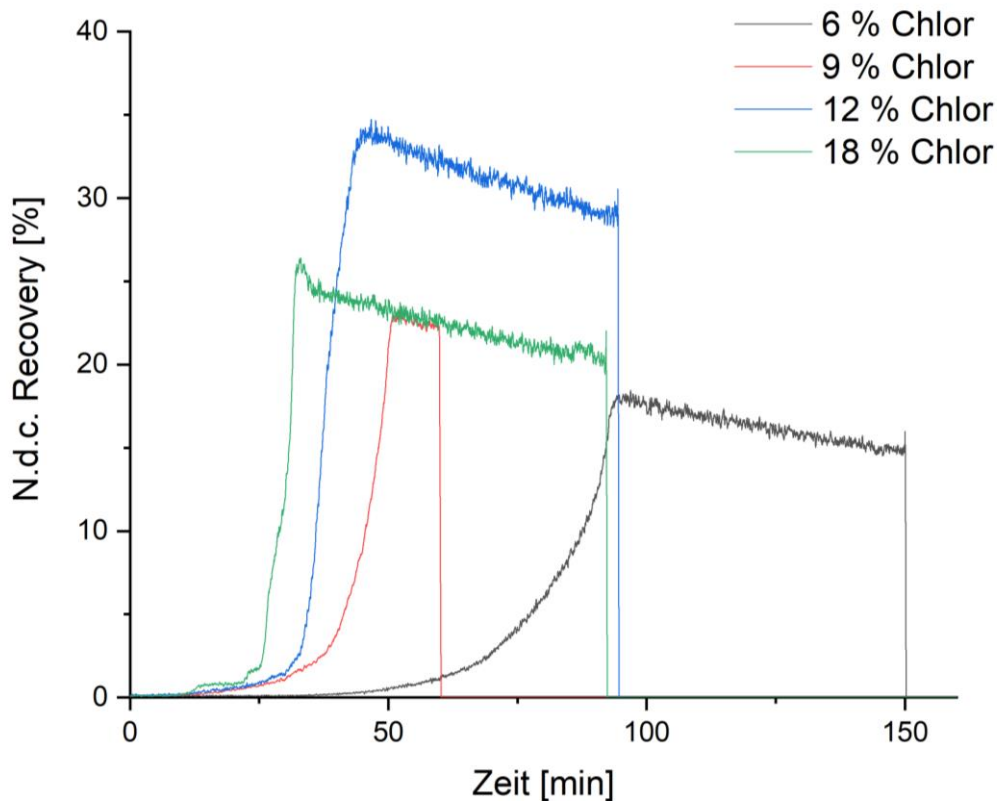


Abbildung 24: Zeitverläufe der Trennung bei einem Chlorgehalt von 6 Vol.-%, 9 Vol.-%, 12 Vol.-% und 18 Vol.-%. N.d.c. = non decay corrected. Die Maxima der einzelnen Kurven zeigen den Endpunkt der Trennung an.

Die Maxima der einzelnen Kurven zeigen den Endpunkt der Trennung an. Der zum Maximum gehörige y-Wert gibt den erhaltenen Wiederfindungswert an, wohingegen der zugehörige x-Wert die benötigte Zeit darstellt. Die hinter den einzelnen Maxima zu beobachtenden negativen Steigungen der Kurven entsprechen dem Zerfall mit der Halbwertszeit von ^{45}Ti bis zur Entfernung der Aktivität vom Zählrohr und der Beendigung der Messung.

Die höchste Recovery von 33% wurde mit einem Chloranteil von 12 Vol.-% erreicht. Die weiteren Trennausbeuten betragen 26% mit 18 Vol.-% Chloranteil, 22 % mit 9 Vol.-% Chloranteil und 17 % mit 6 Vol.-% und liegen somit deutlich unter dem erreichten Maximalwert. Als Grund für die niedrigeren Ausbeuten bei sehr hohen Chloranteilen kann die Abscheidung entgegen der Flussrichtung in den Rückraum der Reaktionskammer als Folge auftretender Verwirbelungen genannt werden. Diese können aufgrund der stark exothermen Reaktion entstehen und wurden bereits bei

vergleichbaren Arbeiten zu thermochromatischen Trennungen an Brom beobachtet.¹⁰⁵

Die erhaltenen Reaktions- und Transportzeiten waren bei einem Wert von 18 Vol.-% Chloranteil mit einem Endpunkt von 32 min am kürzesten (Abb. 24, grüne Linie). Im Vergleich zu dem Wert von 12 Vol.-% war dieser Prozess 10 min schneller. Bei einer Verringerung des Chloranteiles auf 6 Vol.-% wurde der Trennungsendpunkt erst nach 95 min erreicht, was etwa einer halben Halbwertszeit von ⁴⁵Ti entspricht.

3.1.4.2 Prozesstemperatur

Ziel war es, eine Prozesstemperatur zu finden, die hohe Wiederfindungsraten in einer möglichst geringen Zeit ermöglicht. Drei unterschiedliche Prozesstemperaturen wurden getestet. Hierbei stellte 850 °C die untere Grenze dar, bei der es noch zu einer effektiven Sublimation des ScCl₃ kam. Die obere Grenze von 1000 °C war durch die Materialstabilität des verwendeten Quarzglases bedingt. Als Zwischenwert wurde 900 °C gewählt. Abbildung 25 zeigt den jeweiligen zeitlichen Verlauf der drei Trenn-Experimente.

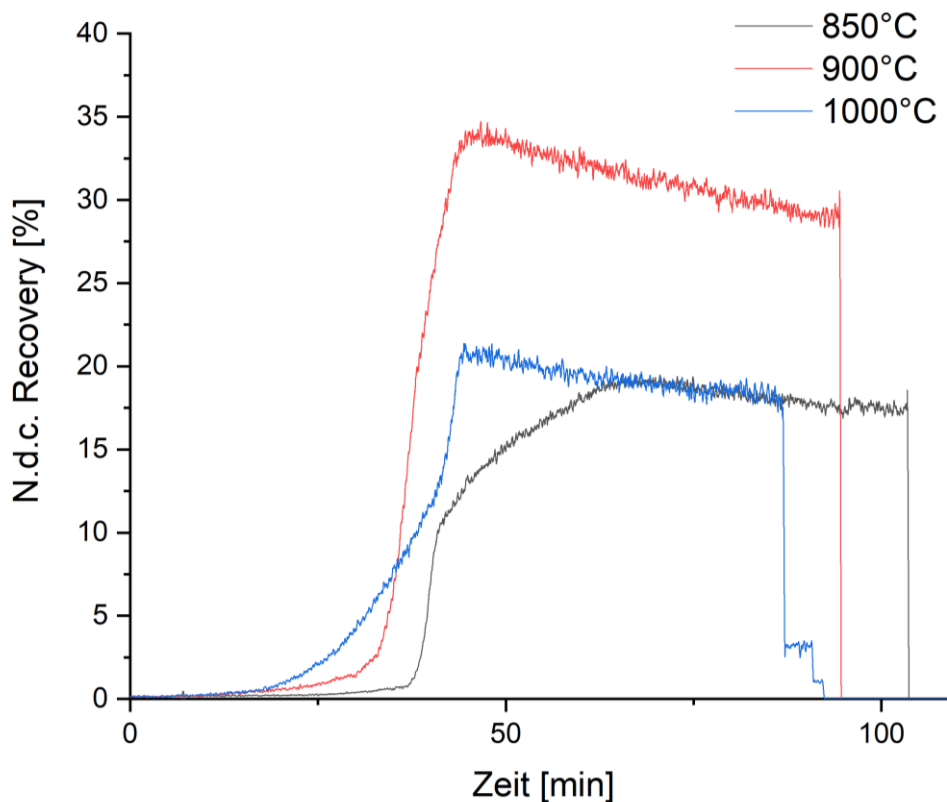


Abbildung 25: Zeitverläufe der Trennung bei den Prozesstemperaturen von 850 °C, 900 °C und 1000 °C. N.d.c. = non decay corrected.

Ein Vergleich der drei in Abbildung 25 gezeigten Verläufe zeigt den Einfluss der Reaktionstemperatur auf die Wiederfindungsrate und die Trenndauer. Die höchste Trennausbeute wurde mit 33 % bei einer Temperatur von 900 °C erreicht, gefolgt von 20 % bei 1000 °C und 19 % bei 850 °C. Eine Erhöhung der Prozesstemperatur von 850 °C auf 900 °C bewirkte eine Verbesserung der Ausbeute um 15 %. Eine weitere Erhöhung der Prozesstemperatur führte jedoch zu niedrigeren Ausbeuten. Grund hierfür könnte eine einsetzende thermische Zersetzung des TiCl_4 sein.^{106,107}

Die Trenndauer betrug bei 850 °C 65 min und bei 900 °C und 1000°C jeweils etwa 42 min. Bei 1000 °C wurde der früheste und bei 850 °C der späteste Anstieg der Radioaktivität im Auffanggefäß festgestellt. Die Messung bei 900 °C liegt zeitlich zwischen den beiden anderen Werten. Die Erhöhung der Prozesstemperatur bedingt demnach eine schnellere Reaktion und einen schnelleren Transport. Dem nur noch geringen Zeitgewinn, der durch eine Erhöhung der Prozesstemperatur von 900 °C auf 1000 °C erreicht wird, stehen demnach erhebliche Ausbeuteverluste gegenüber.

3.1.4.3 Gesamtvolumenstrom

Zur weiteren Optimierung des Trennprozesses wurde der Einfluss des Gesamtvolumenstromes untersucht. Der Gesamtvolumenstrom spielt eine besondere Rolle, da er großen Einfluss auf den Transport und auf die Reaktionsgeschwindigkeit hat. Mit Änderung des Gesamtvolumenstroms ändert sich auch die Stoffmenge an Chlor, die für die Reaktion zur Verfügung steht. Es wurden Experimente mit den Durchflussvolumina von 75, 100, 125, 150 und 200 mL/min durchgeführt. Abbildung 26 fasst die Ergebnisse der Experimente zusammen.

Die höchsten Trennausbeuten von über 50 % d.c. (decay corrected) ließen sich mit Volumenströmen von 100 ml/min, 125 ml/min und 150 ml/min erzielen. Bei einem Volumenstrom von 75 ml/min wurde eine Trennausbeute von 38 % d.c. und bei einem Volumenstrom von 200 ml/min von 31% d.c. erreicht. Die Trenndauer sank mit steigendem Gesamtvolumenstrom von 56 min bei 75 mL/min auf 32 min bei 200 mL/min. Anhand von Abbildung 26 ist zu erkennen, dass es für den Gesamtvolumenstrom einen breiten Bereich zwischen 100 und 150 mL/min gibt, in denen der Prozess reproduzierbar gute Trennausbeuten bei kurzen Prozesszeiten lieferte, bis es bei hohen Volumenströmen von 200 ml/min zu einer rapiden

Verringerung der Trennausbeute kam, die durch die einhergehende kürzere Prozessdauer nicht aufgefangen werden konnte. Ein Gesamtvolumenstrom von 125 mL/min verbindet in diesem Aufbau gute Wiederfindungsraten mit einer möglichst kurzen Trenndauer.

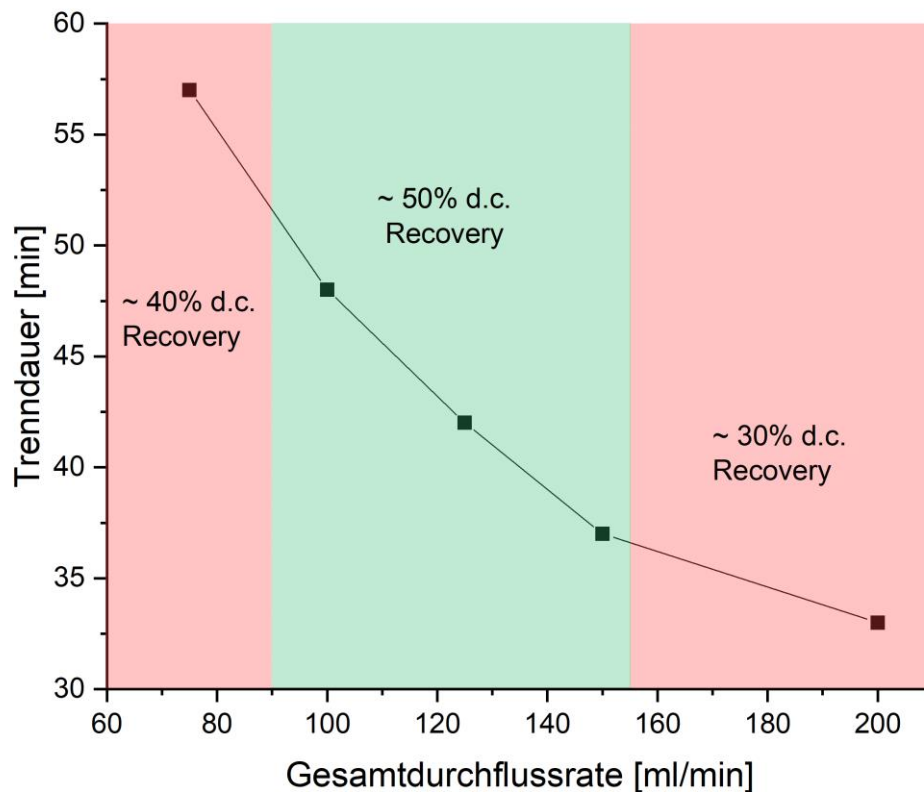


Abbildung 26: Dauer des Trennprozesses in Abhängigkeit vom Gesamtvolumenstrom mit den erreichten zerfallskorrigierten Trennausbeuten (d.c. Recovery).

3.1.5 Zusammenfassung und Evaluation der Optimierungsergebnisse

Für eine weitere Evaluierung des Trennprozesses wurde eine Versuchsreihe mit den Variablen durchgeführt, welche einen robusten und reproduzierbaren Trennprozess mit hohen Ausbeuten am ehesten garantierten. Ziel war es, belastbare Werte für die Trennausbeuten und mit der Standardabweichung einen Wert für die Reproduzierbarkeit des Prozesses zu erhalten. Anhand der vorherig beschriebenen Optimierungsprozesse wurden folgende Parameter gewählt:

- Prozesstemperatur 900 °C;

- Chloranteil 12 Vol.-%
- Gesamtvolumenstrom 125 mL/min.

In Abbildung 27 ist der Aufbau für diese Versuchsreihe gezeigt.

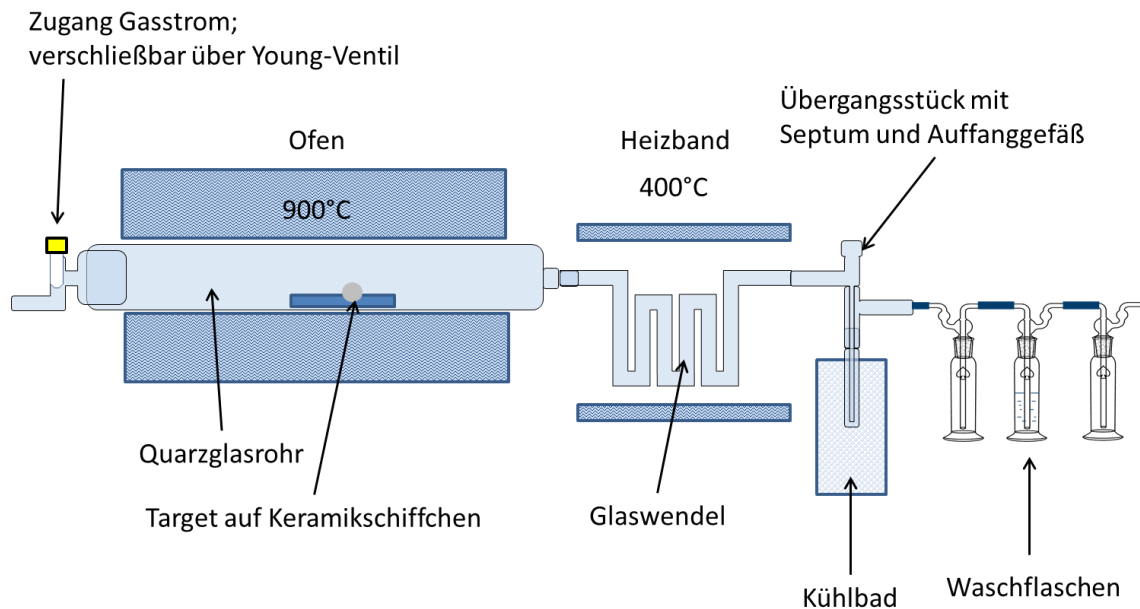


Abbildung 27: Aufbau der Trennapparatur nach Evaluation und Optimierung der verschiedenen Prozessparameter.

In Tabelle 7 sind alle Versuchsparameter für die Trennung zusammengestellt. Die Recovery von ^{45}Ti betrug $75 \pm 5 \%$ ($n=5$). Die zerfallskorrigierte (d.c.) Recovery betrug $45 \pm 3 \%$ ($n=5$). Der Gesamtprozess läuft mit einer Dauer von unter zwei Stunden sehr stabil und reproduzierbar ab. Die eigentliche Dauer des Trennprozesses betrug nur 70 min. Weitere Optimierungen könnten durch einen schnelleren Aufheizvorgang und eine Verringerung des Gesamtvolumens der Apparatur erreicht werden.

Weiterhin wurde eine ICP-MS Messung (siehe Abschnitt 6.1.3) durchgeführt, um den Anteil an Scandium in der abgetrennten Titanfraktion zu bestimmen. Ermittelt wurde ein absoluter Wert von 0,005 mg, was 0,1 ppm der Ausgangsmenge des metallischen Scandiums entspricht.

Tabelle 7: Wichtige Parameter für die Trennung.

Prozess	Dauer [min]
Aufheizvorgang des Ofens	45
Chlorierung und Trennung	60
Chlor austreiben	10
Gesamt	115

Produktion ^{45}Ti $^{45}\text{Sc}(p,n)^{45}\text{Ti}$, 12MeV \rightarrow 0	ca. 390 MBq/($\mu\text{A}\cdot\text{h}$) (über Aktivimeter)
Recovery	76 % \pm 5 % (n=5)
Recovery n.d.c.	48 % \pm 3 % (n=5)

3.2 Organisch präparative Synthesen zur Darstellung eines geeigneten Chelators und Komplexbildung

Das durch die Trennung synthetisierte $[\text{}^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ sollte in einem zweiten Schritt in hydrolysestabile Komplexe überführt werden. Für diese Aufgabe eignen sich Chelatoren, welche auf der Salanstruktur basieren (Abbildung 28).¹⁰⁸

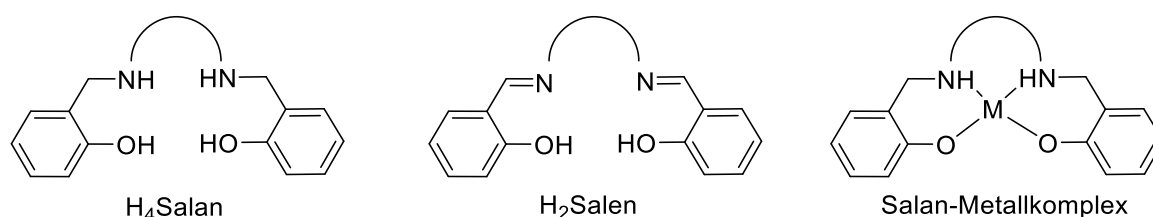


Abbildung 28: Molekülstrukturen von H₄Salan, H₂Salan und eines Salan-Metallkomplexes.

In jüngster Vergangenheit wurde die besondere Hydrolysestabilität von Komplexen hexadentater Salanderivate mit tetravalentem Titan beschrieben.⁵⁷ Diese Art von Titankomplexen werden darüber hinaus in klinischen Anwendungen als Zytostatika

evaluiert (vgl. Abschnitt 1.6).¹⁰⁹ Durch eine isotopische Radiomarkierung mit ^{45}Ti kann der Metabolismus dieser Radiokomplexe mittels PET verfolgt werden. Dies kann in einem ersten Schritt bei der Entwicklung und Evaluierung titanbasierter Zytostatika eingesetzt werden und in einem weiteren Schritt für personalisierte Therapieansätze ausgenutzt werden.

Zunächst sollten daher die auf dem Salangrundgerüst basierenden hexadentaten Chelatliganden $\text{H}_4(2,4\text{-salan})$ und $\text{H}_4(3,4\text{-salan})$ ⁵⁷ dargestellt werden (Abbildung 29). $\text{H}_4(3,4\text{-salan})$ ⁵⁷ wurde bereits beschrieben, $\text{H}_4(2,4\text{-salan})$ ist noch nicht literaturbekannt und sollte sich zwar koordinationschemisch wie $\text{H}_4(2,3\text{-salan})$ verhalten, aber aufgrund der veränderten Substituenten Unterschiede in der Löslichkeit oder der Retentionszeit aufweisen.

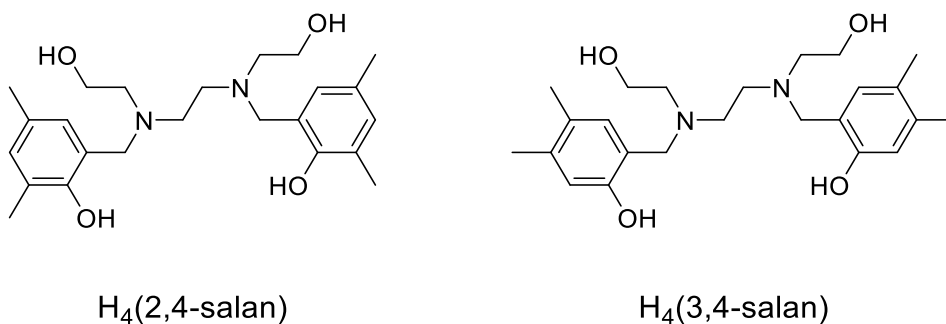


Abbildung 29: Molekülstrukturen der Chelatoren $\text{H}_4(2,4\text{-salan})$ und $\text{H}_4(3,4\text{-salan})$ ⁵⁷.

Die Reaktion der beiden Chelatoren mit TiCl_4 zu den Titankomplexen $[\text{Ti}(2,4\text{-salan})]$ und $[\text{Ti}(3,4\text{-salan})]$ ⁵⁷ sollte zunächst anhand nicht-radioaktiver Experimente untersucht werden, um für die späteren Radiomarkierungsreaktionen geeignete Reaktionsbedingungen zu erarbeiten. Ferner sollen mit den synthetisierten Metallkomplexen HPLC-Methoden entwickelt werden, mit Hilfe derer die späteren Radiometallkomplexe anhand ihrer Retentionszeiten identifiziert werden können.

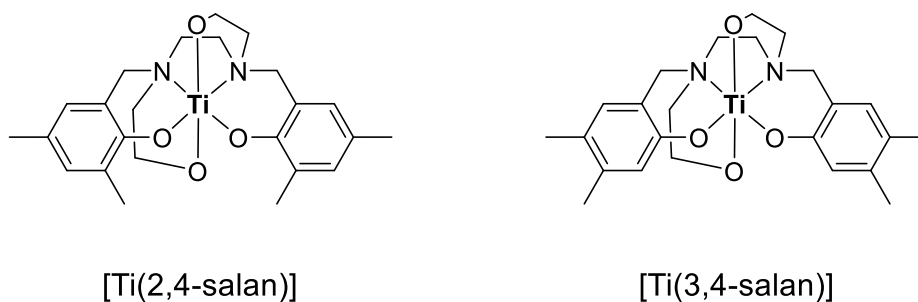


Abbildung 30: Molekülstrukturen der Titankomplexe [Ti(2,4-salan)] und [Ti(3,4-salan)]⁵⁷.

3.2.1 Synthese und Charakterisierung von H₄(2,4-salan) und [Ti(2,4-salan)]

Die einstufige Synthese der beiden Liganden H₄(3,4-salan) und H₄(2,4-salan) basiert auf einer Mannichreaktion gefolgt von einer Umkristallisation zur Reinigung des Produktes. Bei der Mannichreaktion handelt es sich um eine Kondensationsreaktion des sekundären Amins mit Formaldehyd und des C-H-aciden Phenols (Abbildung 31).

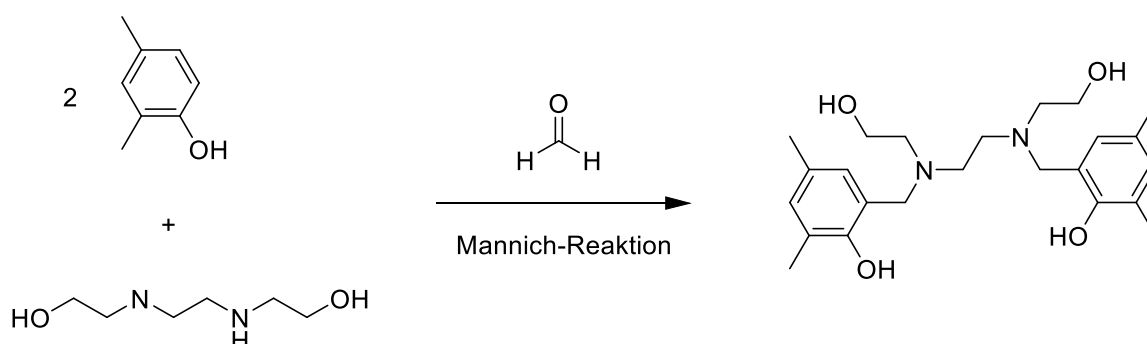
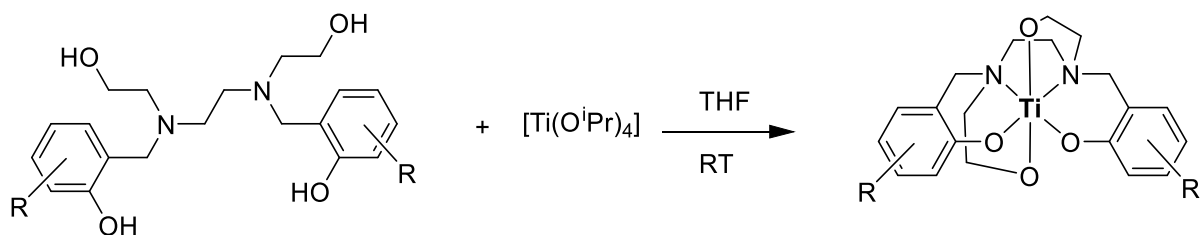


Abbildung 31: Syntheschema zur Darstellung des Salanliganden H₄(2,4-salan) = 2,4-Methyl-Salan über eine Mannich-Reaktion aus 2,4-Methylphenol. Analog verläuft die Synthese von H₄(3,4-salan) = 3,4-Methyl-Salan aus 3,4-Methylphenol.

Durch Umsetzung der Liganden mit [Ti(OⁱPr)₄] wurden die inaktiven Referenzkomplexe für die spätere Charakterisierung der Radiometallkomplexe in quantitativen Ausbeuten dargestellt (siehe Abschnitt 6.8.2).



$H_4(3,4\text{-salan})$: $R=m,p\text{-Me}$

$H_4(2,4\text{-salan})$: $R=o,p\text{-Me}$

Abbildung 32: Allgemeine Reaktionsgleichung zur Darstellung der Komplexe $[Ti(2,4\text{-salan})]$ und $[Ti(3,4\text{-salan})]$ durch Reaktion von $[Ti(O^iPr)_4]$ mit den Liganden $H_4(2,4\text{-salan})$ und $H_4(3,4\text{-salan})$.

Der Ligand $H_4(2,4\text{-salan})$ und der Titankomplex $[Ti(2,4\text{-salan})]$ wurden durch röntgenographische Messungen am Einkristall charakterisiert. Für den Kristallisationsansatz des $H_4(2,4\text{-salan})$ wurde hierzu eine Lösung des Liganden in Diethylether und Petrolether angesetzt. Nach einer Woche kristallisierte der Ligand durch langsames isothermes Verdampfen des Lösungsmittels in Form gelber, klarer, rautenförmiger Kristalle aus. Der Ligand kristallisiert im triklinen Kristallsystem und wurde in der Raumgruppe $P\bar{1}$ mit zwei Formeleinheiten pro Elementarzelle gelöst. Die Gitterparameter betragen $a = 8,1997(14) \text{ \AA}$, $b = 9,0842(15) \text{ \AA}$ und $c = 9,5127(15) \text{ \AA}$ sowie $\alpha = \beta = 67,478(12)^\circ$ und $\gamma = 74,360(13)$ (weitere Zell- sowie Verfeinerungsparameter in Tabelle 8). Die Molekülstruktur des Liganden ist in Abbildung 34 gezeigt.

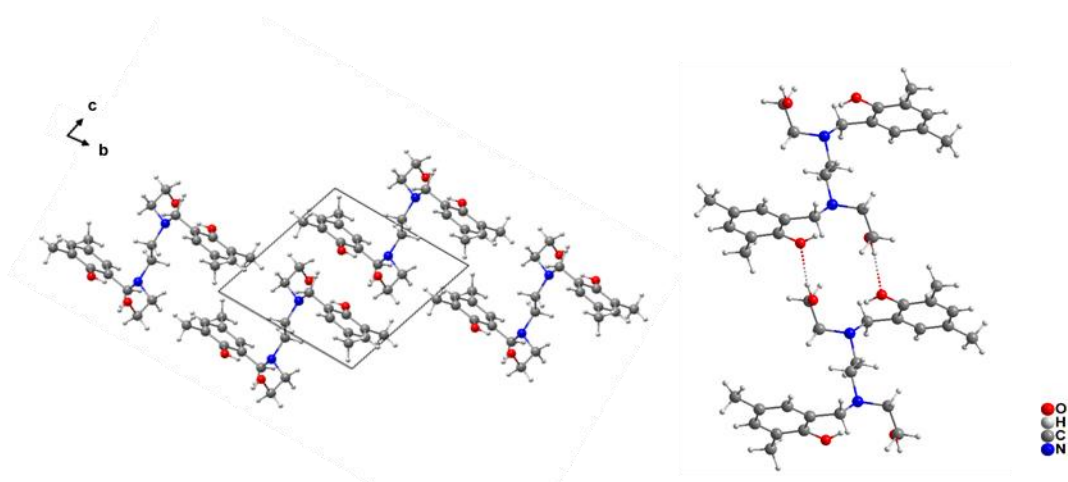


Abbildung 33: Links: Elementarzelle von $H_4(2,4\text{-salan})$ mit Sicht entlang der kristallographischen b -Achse. Rechts: Ausschnitt aus der Kristallstruktur von $H_4(2,4\text{-$

salan). Zu erkennen sind Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den phenolischen und aliphatischen OH-Gruppen.

Abbildung 33 zeigt die ausgeprägten Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den phenolischen Sauerstoffen und den Protonen der Hydroxygruppen. Mit einer Länge von 2,04 Å und einem Bindungswinkel O-H-O von 168,53(26)° können diese Wasserstoffbrückenbindungen nach der Klassifizierung von Jeffrey^{110,111} als mittelstarke Wasserstoffbrückenbindungen hauptsächlich elektrostatischer Wechselwirkung betrachtet werden.

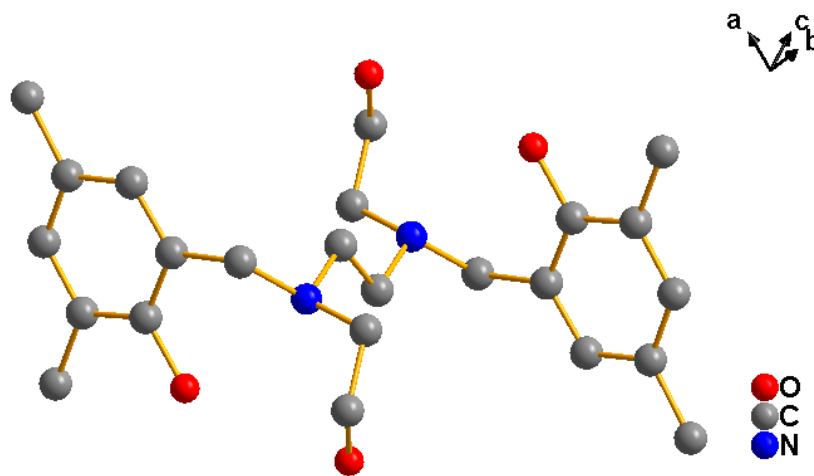


Abbildung 34: Molekülstruktur von $H_4(2,4\text{-salan})$. H-Atome sind aus Übersichtsgründen nicht gezeigt.

Tabelle 8: Kristall- und Strukturverfeinerungsdaten der Datensätze von H₄(2,4-salan).

Summenformel	C ₂₄ H ₃₆ N ₂ O ₄
Molare Masse	416,54 g/mol
Kristallform / -farbe	hellgelbe Rauten
Strahlungstyp	Mo-K _{α1}
Messtemperatur	293(2) K
Wellenlänge	0,71073 Å
Kristallsystem	Triklin
Raumgruppe	P $\bar{1}$
Zelldimensionen	a = 8,1997(14) Å b = 9,0842(15) Å c = 9,5127(15) Å α = 67,478(12)° β = 67,478(12)° γ = 74,360(13)°
Zellvolumen	600,80(19) Å ³
Formeleinheiten Z	2
Berechnete Dichte	1,151 mg/m ³
Absorptionskorrektur	Numerisch
Absorptionskoeffizient	0,078 mm ⁻¹
F(000)	226
Messbereich Theta	2,432 bis 29,137°
Gemessene / unabhängige Reflexe	11474 / 3224
<i>R</i> _{int}	0,1953
Endgültige <i>R</i> -Werte [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0,0513, <i>wR</i> ₂ = 0,0846
<i>R</i> -Werte (sämtliche Daten)	<i>R</i> ₁ = 0,2869, <i>wR</i> ₂ = 0,1367
Goodness of fit	0,717
Restelektronendichte	0,120 und -0,111 e·Å ⁻³

Anhand der Gütefaktoren *R*₁ und des Goodness of fit (Goof) lässt sich die Kristallqualität und die Güte der errechneten Kristallstruktur bewerten. Der *R*-Wert gibt ein Maß für die Übereinstimmung von berechneten und beobachteten Strukturparametern an. Die erhaltenen *R*-Werte von *R*₁ = 29 % und *wR*₂ = 14 % für die Originaldaten sind als groß (> 0,01) zu bezeichnen, konsistent mit dem sehr

großen R_{int} -Wert. Nach der Verfeinerung sind die R-Werte deutlich besser ($< 0,01$), was trotz der schlechten Eingangswerte für das Verfeinerungs-Modell spricht. Bei einem Molekül mit definierten Bindungen ist dies zu erwarten. Der Wert für den Goodness of fit beschreibt die Güte der Anpassung des errechneten Modells und sollte möglichst den Wert 1 annehmen. Der erhaltene Wert von 0,7 bedeutet, dass eine große Menge erhaltener Reflexe nicht mit dem Model in Übereinstimmung zu bringen ist. Daraus ergibt sich insgesamt, dass die Kristallstruktur für das Molekül $H_4(2,4\text{-salan})$ durch die durchgeführte Einkristallmessung nur mäßig gut bestimmt werden konnte. Als wahrscheinlicher Grund hierfür kann eine geringe Qualität des ausgewählten Kristalles genannt werden. Für den Ansatz von $[Ti(2,4\text{-salan})]$ wurde eine Lösung des Komplexes in heißem Toluol angesetzt. Nach wenigen Tagen kristallisierte der Komplex aus der gesättigten Lösung als gelbe rautenförmige Kristalle aus (siehe. Abbildung 35).

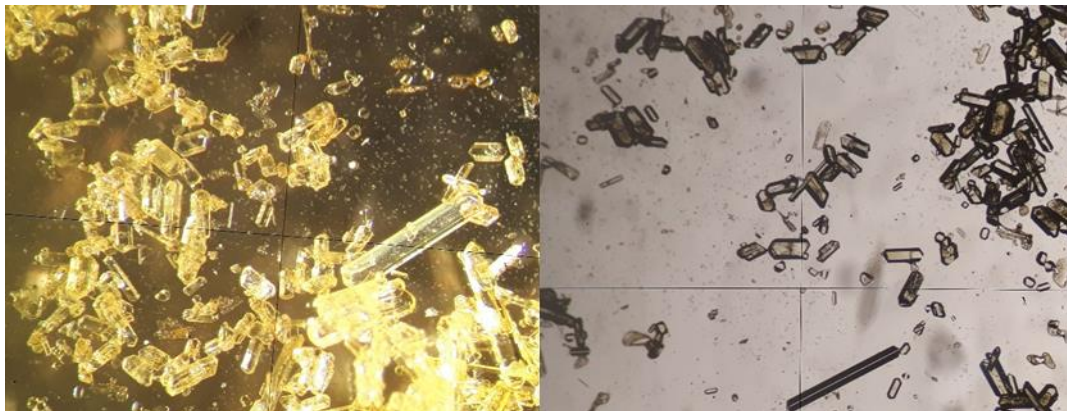


Abbildung 35: Kristalle von $[Ti(2,4\text{-salan})]$ unter dem Mikroskop. Mit Auflicht (links) und unter Durchlicht (rechts).

Der Komplex kristallisierte im orthorhombischen Kristallsystem und wurde in der Raumgruppe $P2_12_12_1$ mit vier Formeleinheiten pro Elementarzelle gelöst (Zell- und Verfeinerungsparameter in Tabelle 10). Abbildung 36 zeigt die Elementarzelle.

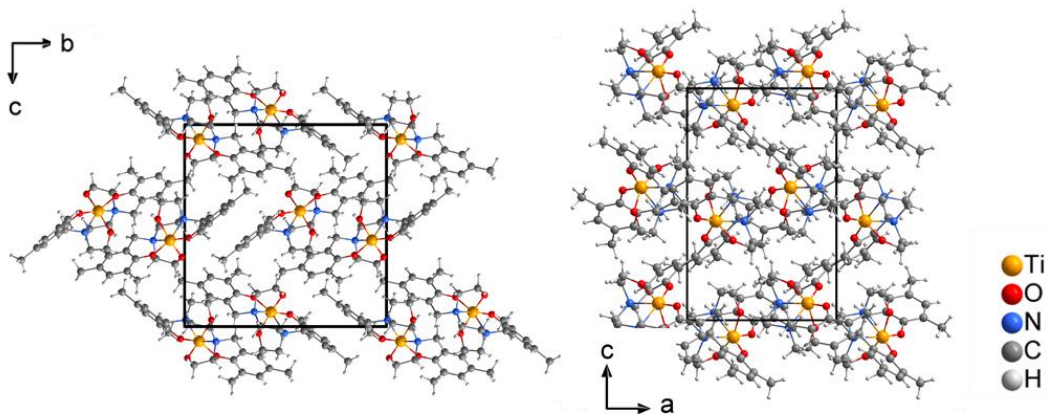


Abbildung 36: Elementarzelle von [Ti(2,4-salan)] mit Sicht entlang der kristallographischen *a*-Achse (links) und entlang der kristallographischen *b*-Achse (rechts).

Das Ti^{4+} -Kation ist leicht verzerrt oktaedrisch koordiniert (Abbildung 37). Die Bindungslängen für die Ti–O-Bindung rangieren zwischen 1,852(4) und 1,901(4) Å, die Ti–N-Bindungen betragen 2,259(4) und 2,263(5) Å (Tabelle 10). Dies spiegelt sehr gut das HSAB-Konzept wieder, da Ti^{4+} nach diesem Prinzip als ein sehr „hartes“ Kation beschrieben ist und ebenfalls harte Liganden wie Sauerstoff sich demnach hervorragend als Donoratome eignen. Dabei binden die beiden Phenolat-Sauerstoffe im Vergleich zu den aliphatischen Alkoholat-Liganden etwas stärker an das Titan, welches sich in einer Verkürzung der Bindungslänge um ca. 0,05 Å zeigt. Die Salan Einheit $\text{O}^{\text{arom}}\text{-N-N-O}^{\text{arom}}$ bindet hierbei um das Metallzentrum in einer *cis*-Konfiguration. Die aliphatischen Sauerstoffe stehen in *trans*-Konfiguration zueinander. Gleichzeitig sorgt die starre Salan-Einheit für eine Zuspitzung der Bindungswinkel zwischen $\text{N1-Ti-N2} = 78,22(17)^\circ$, $\text{N1-Ti-O1} = 85,57(17)^\circ$ und $\text{N2-Ti-O2} = 87,41(17)^\circ$ im Vergleich zum optimalen Winkel von 90° . Weiterhin wird hierdurch der Bindungswinkel zwischen $\text{O1-Ti-O2} = 109,68(17)$ vergrößert. Weitere Bindungslängen und -winkel sind in Tabelle 9 aufgeführt.

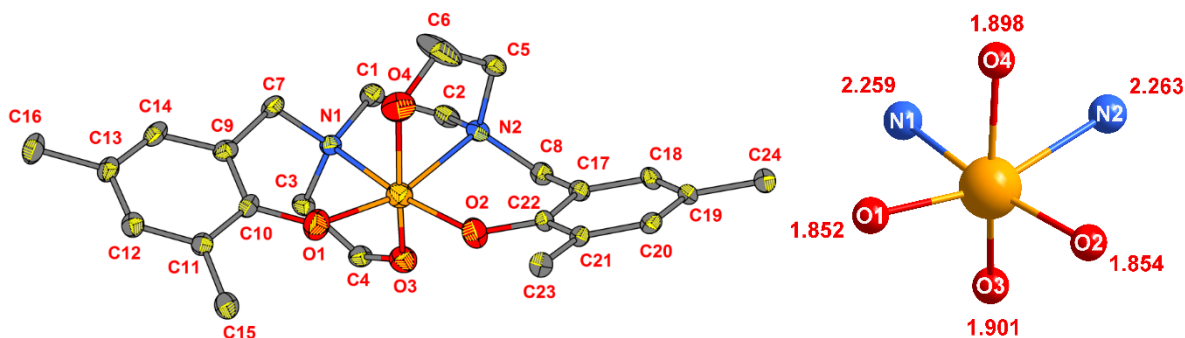


Abbildung 37: Molekülstruktur von [Ti(2,4-salan)] in ellipsoider Darstellung bei 50% Wahrscheinlichkeit mit Benennung der Atome (links), H-Atome wurden der Übersichtlichkeit halber weggelassen. Koordinationssphäre um Titan mit Abständen in Å (rechts).

Tabelle 9: Ausgewählte Bindungslängen [Å] und –winkel [°] für [Ti(2,4-salan)].

Ti(1)-O(1)	1,852(4)	Ti(1)-O(3)	1,901(4)
Ti(1)-O(2)	1,854(4)	Ti(1)-N(1)	2,259(4)
Ti(1)-O(4)	1,898(4)	Ti(1)-N(2)	2,263(5)
O(1)-Ti(1)-O(2)	109,68(17)	O(3)-Ti(1)-N(1)	76,44(16)
O(1)-Ti(1)-O(4)	93,90(19)	O(4)-Ti(1)-N(1)	86,36(17)
O(1)-Ti(1)-O(3)	98,77(17)	O(2)-Ti(1)-N(2)	87,41(17)
O(2)-Ti(1)-O(3)	95,60(17)	O(3)-Ti(1)-N(2)	86,16(15)
O(2)-Ti(1)-O(4)	97,34(18)	O(4)-Ti(1)-N(2)	76,36(17)
O(1)-Ti(1)-N(1)	85,57(17)	N(1)-Ti(1)-N(2)	78,22(17)

Tabelle 10: Kristall- und Strukturverfeinerungsdaten der Datensätze von [Ti(2,4-salan)].

Summenformel	$C_{24}H_{32}N_2O_4Ti$
Molare Masse	460,41 g/mol
Kristallform/ -farbe	gelbe Rauten
Messtemperatur	170 K
Wellenlänge	0,71073 Å
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	$P 2_1 2_1 2_1$
Zelldimensionen	a = 9,7713(15) Å b = 15,130(2) Å c = 15,130(2) Å $\alpha = 90^\circ$
Zellvolumen	2236,8(5) Å ³
Formeleinheiten Z	4
Berechnete Dichte	1,367 mg/m ³
Absorptionskorrektur	Numerisch
Absorptionskoeffizient	0,416 mm ⁻¹
F(000)	976
Gemessene/ unabhängige Reflexe	20892/4720
R_{int}	0,1232
Goodness of fit	1,027
Endgültige R [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0528, wR_2 = 0,1167$
R-Werte (sämtliche Daten)	$R_1 = 0,0854, wR_2 = 0,1343$
Restelektronendichte	0,418 und -0,407 e·Å ⁻³

3.3 Komplexbildungsreaktion: Kinetiken und der Einfluss von Chlor

Um die Komplexbildungsgeschwindigkeiten der Reaktion des Liganden $H_4(2,4\text{-salan})$ mit $TiCl_4$ (Abbildung 38) beurteilen zu können, wurde der Reaktionsverlauf einer Reaktion mit nicht-radioaktivem $TiCl_4$ im Unterschuss mit Hilfe der HPLC untersucht. Dabei war wichtig zu untersuchen, welchen Einfluss die Reihenfolge der Zugabe der einzelnen Edukte spielt und inwieweit die Zugabe einer Base zur Beschleunigung der chemischen Reaktion erforderlich ist. Wie bei späteren Aktivversuchen mit trägerfreiem $[^{45}Ti]TiCl_4$ wurden alle Versuche bei einer Temperatur von $-30\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt.

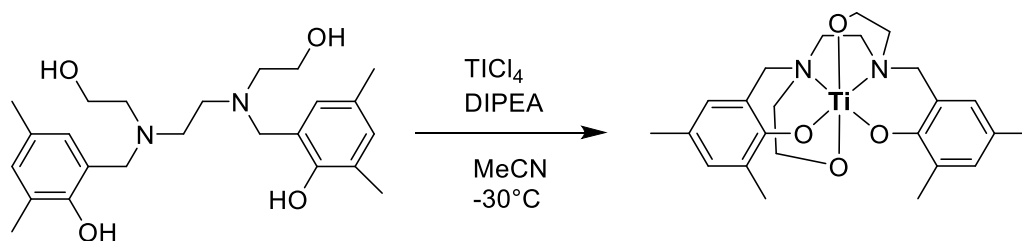


Abbildung 38: Reaktionsgleichung zur Darstellung des Salankomplexes $[Ti(2,4\text{-salan})]$ mit $TiCl_4$ und Diisopropylethylamin (DIPEA).

Wie dem roten Graphen in Abbildung 39 zu entnehmen ist, war bei einer Zugabe des Liganden zusammen mit der Base bereits nach etwa einer Minute über 90 % des Produktes entstanden und nach fünf Minuten etwa 95 %. Die Zugabe einer Base, welche die sich bildende Salzsäure neutralisiert und dem Reaktionsgleichgewicht entzieht, war zum Erreichen hoher Umsatzgeschwindigkeiten notwendig. Nach langen Reaktionszeiten und einer Reaktionstemperatur von $0\text{ }^\circ\text{C}$ \rightarrow Raumtemperatur über Nacht wurde auch ohne hinzugefügte Base ein Reaktionsumsatz von etwa 90 % erreicht (grauer Graph). Wie der zugehörige Graph in grün zeigt, ist eine Variation, in der zunächst die Base zugegeben wird, nicht möglich und führt zu sehr niedrigen Produktkonzentrationen.

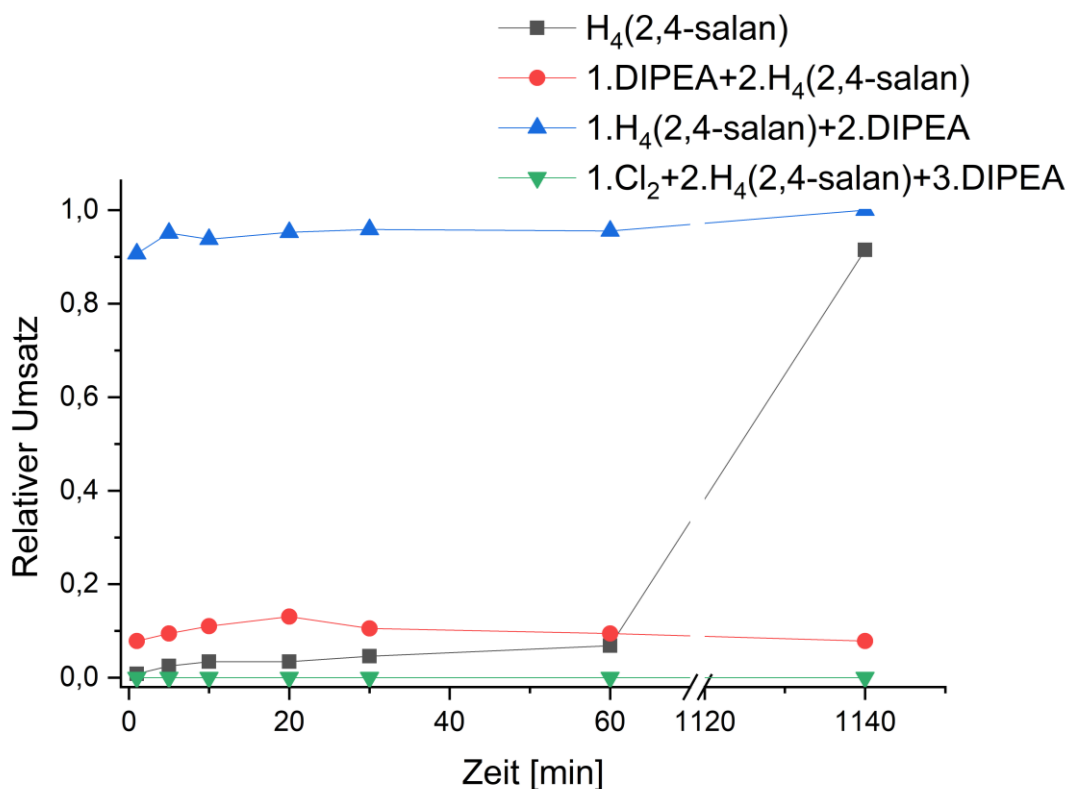


Abbildung 39: Zusammenfassung der Bildungsgeschwindigkeiten des Komplexes [Ti(2,4-salan)] unter verschiedenen Versuchsbedingungen. Grau: Zugabe von H₄(2,4-salan). Rot: Zugabe von DIPEA gefolgt von Zugabe H₄(2,4-salan). Blau: Zugabe H₄(2,4-salan) gefolgt von Zugabe DIPEA. Grün: Zugabe von H₄(2,4-salan) gefolgt von DIPEA zu einer zuvor mit Chlor angereicherten Lösung.

Um den Einfluss von Cl₂ auf die Komplexbildungsreaktion zu untersuchen, wurde die Reaktion in mit Cl₂ angereichertem MeCN durchgeführt. Unter diesen Versuchsbedingungen konnte über die HPLC keine Produktbildung nachgewiesen werden. Eine massenspektrometrische Untersuchung des Reaktionsgemisches ist in Abbildung 40 zu sehen. Hierbei ist die sukzessive Addition von Chlor [35 u] zu dem Molekülpeak des Liganden von 416 g/mol zu erkennen (rote Markierungen). Anhand dieser Ergebnisse muss trotz der vorherrschenden niedrigen Temperaturen von einer raschen Chlorierung bzw. Polychlorierung des Liganden an mehreren Stellen durch den großen Überschuss an Chlor ausgegangen werden. Dies zeigt, dass die Anwesenheit von elementarem Chlor die Komplexbildung verhindert.

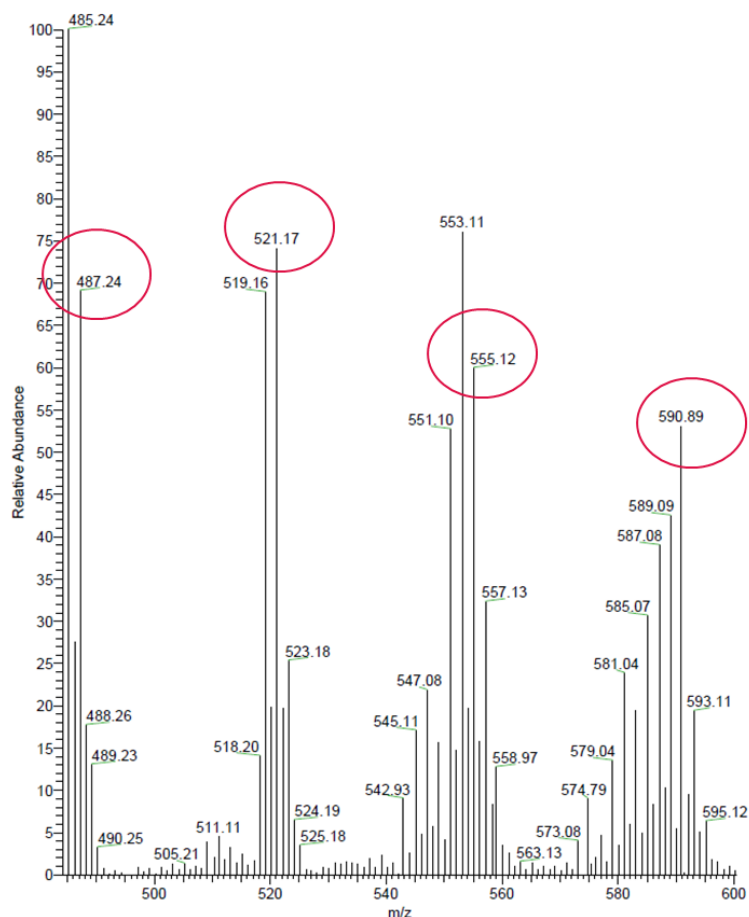


Abbildung 40: Massenspektrum der Produktmischung mit polychloriertem Liganden $H_4(2,4\text{-salan})$. Rot hervorgehoben sind die 100 % Peaks von $[H_4(2,4\text{-salan})+Cl]^+$, $[H_4(2,4\text{-salan})+2Cl]^+$, $[H_4(2,4\text{-salan})+3Cl]^+$ und $[H_4(2,4\text{-salan})+4Cl]^+$.

Zur Lösung des Problems wurde die Dauer untersucht, die benötigt wird, um vorhandenes Cl_2 aus dem Auffanggefäß mit Hilfe eines, über einen Bypass zugeführten, Heliumstromes auszutreiben (Abbildung 41). Mit Hilfe des Bypasses muss zunächst nicht das Chlorgas aus der gesamten Apparatur entfernt werden, sondern es muss gezielt nur das kleine Volumen des Auffanggefäßes gespült werden. Des Weiteren konnte nicht aufgeheiztes Schutzgas verwendet werden. Dies machte es unwahrscheinlicher, dass durch den Schutzgasstrom aufgefangenes n.c.a. $[^{45}Ti]TiCl_4$ aus dem Auffangbehälter ausgetrieben wurde. Bei einer Aufrechterhaltung der Kühlung von $-78^\circ C$ konnte mit dieser Methode bei einem Heliumstrom von etwa 300 mL/min kein über das Zählrohr messbarer Verlust festgestellt werden.

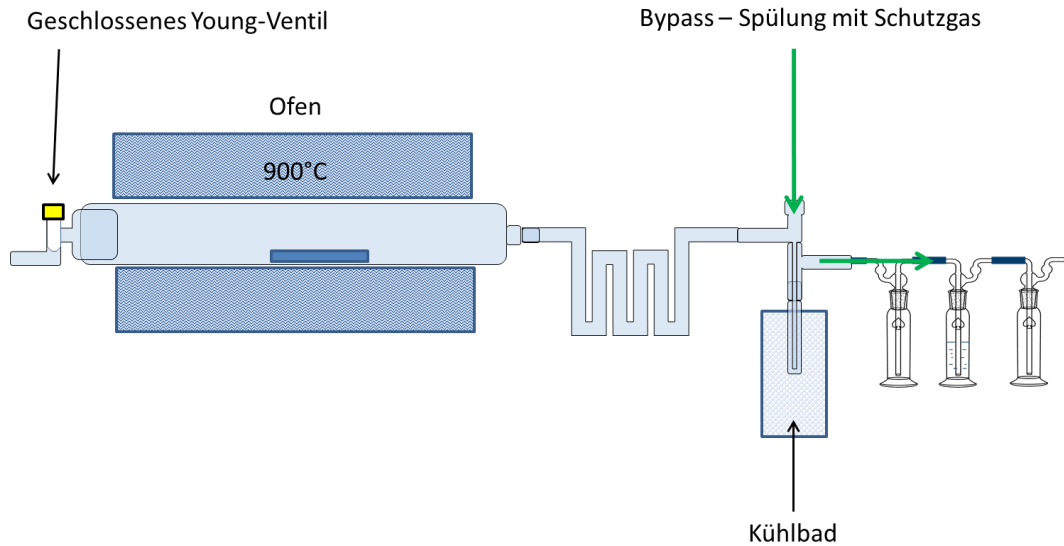


Abbildung 41: Mit Hilfe des in grün gezeichneten Bypasses konnte das Auffanggefäß mit Helium gespült werden.

Ziel war es weiterhin, den Zeitbedarf einer quantitativen Austreibung des Chlors aus dem Auffanggefäß zu ermitteln (vgl. Abschnitt 6.3.4). Abbildung 42 zeigt den zeitlichen Verlauf des Chlorgehaltes. In einem Zeitraum von 5 min sank die verbliebene Chlormenge im Spülgas auf nahezu 0 mg/L ab. Dies zeigte die Mindestdauer der Spülung des Auffanggefäßes mit einem Heliumstrom von 300 mL/min zur Minimierung des Chlorgehaltes für nachfolgende Markierungsreaktionen an.

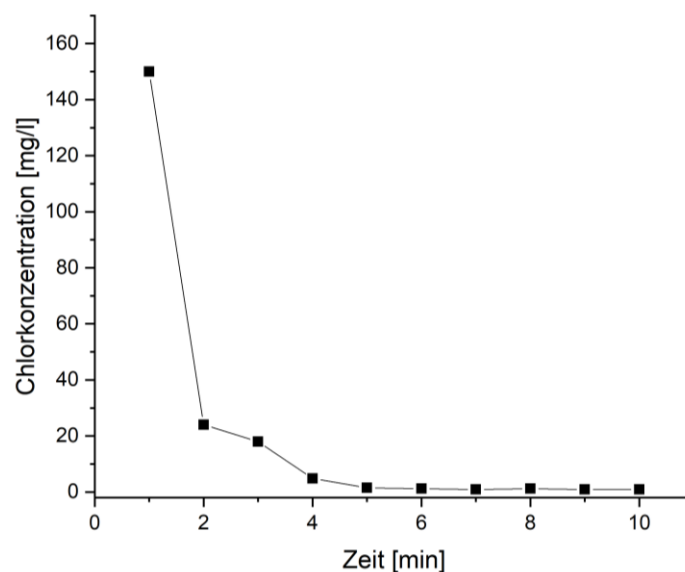


Abbildung 42: Verlauf der Abnahme der Chlorkonzentration im Volumen des Spülgases.

3.4 Radiosynthesen

3.4.1 Radiosynthese von [⁴⁵Ti][Ti(2,4-salan)] und [⁴⁵Ti][Ti(3,4-salan)]

Die Radiomarkierung der Liganden H₄(2,4-salan) und H₄(3,4-salan) erfolgte in einer Eintopfreaktion mit Reaktionszeiten von 5 min. Die Reaktion konnte ohne vorherige Zwischenschritte direkt im Auffanggefäß der Trennapparatur durchgeführt werden. Zum aufgefangenen [⁴⁵Ti]TiCl₄ wurde eine zuvor unter inerten Bedingungen vorbereitete Lösung mit dem entsprechenden Liganden und DIPEA (*N,N*-Diisopropylethylamin) als Base mit einer Spritze über das Septum hinzugegeben. Als Lösungsmittel wurde wasserfreies THF verwendet. Das Rohprodukt konnte über eine C-18 Kartusche gereinigt werden. Hierbei diente eine Mischung aus 20 % MeOH / 80 % Wasser+0,1 % Essigsäure (HOAc) als Waschlösung, wodurch Base und freier Ligand durch Protonierung leicht von der unpolaren C-18 Phase gewaschen werden konnte. Zu beachten war, dass durch unzureichende Entfernung von Chlor entstandene chlorierte Nebenprodukte nicht auf diese Weise abgetrennt werden konnten. Alternativ konnte eine Reinigung des Komplexes durch einen Peakschnitt über die HPLC erfolgen.

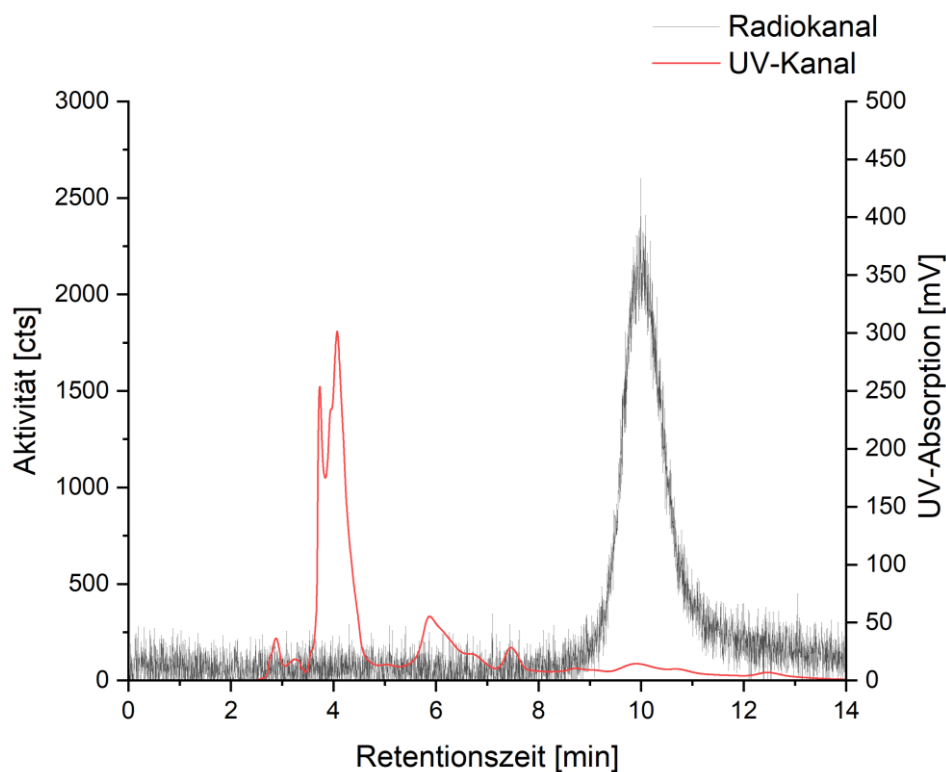


Abbildung 43: HPLC-Chromatogramm von [⁴⁵Ti][Ti(2,4-salan)] aus der Reaktionsmischung. Schwarze Spur: Radioaktivität. Rote Spur: UV-Absorption.

Mobile Phase 73 % MeOH + 1 % HOAc / 27 % H₂O. Stationäre Phase Synergi™ Fusion RP, Flow = 1 mL/min.

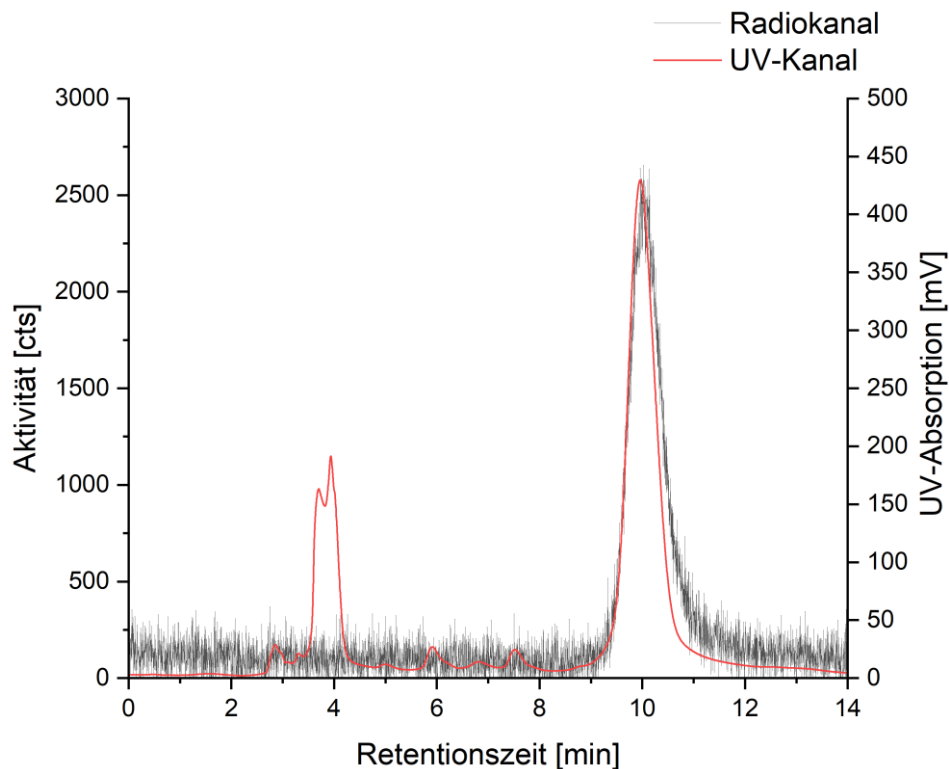


Abbildung 44: HPLC-Chromatogramm von $[^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(2,4\text{-salan})]$ aus der Reaktionsmischung als Koelution der inaktiven Referenzsubstanz. Mobile Phase 73 % MeOH + 1 % HOAc / 27 % H₂O. Stationäre Phase Synergi™ Fusion RP, Flow = 1 mL/min.

Abbildung 43 zeigt ein Chromatogramm des Rohproduktes des Radiokomplexes $[^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(2,4\text{-salan})]$. Darauf ist zu erkennen, dass die Abtrennung des überschüssigen Liganden und der Base bei einer Retentionszeit von etwa 4 min und weiterer Nebenprodukte bei einer Retentionszeit von etwa 6 min möglich ist. Abbildung 44 zeigt die zum Nachweis der Verbindung durchgeführte Koelution von $[^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(2,4\text{-salan})]$ mit der inaktiven Referenzsubstanz. Durch die beobachtete teilweise Adsorption des Produktes auf der HPLC-Säule wurde eine Reaktionsausbeutenbestimmung über die Radio-Dünnschichtchromatographie durchgeführt (Abbildung 45). Dies hatte darüber hinaus den Vorteil, dass im Gegensatz zur HPLC-Methode der Anteil an hydrolysiertem $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ in Form von $[^{45}\text{Ti}]\text{TiO}_2$ als Nebenprodukt analysiert werden konnte. Die radiochemische Umsetzung zum Radiokomplex lag reproduzierbar zwischen 50 und 70 %. Die radiochemische Reinheit nach Festphasenextraktion lag bei >98 %. Die

radiochemische Ausbeute für den Radiokomplex $[^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(2,4\text{-salan})]$, beginnend nach der Abtrennung von $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$, betrug $15\% \pm 7\%$ ($n=7$).

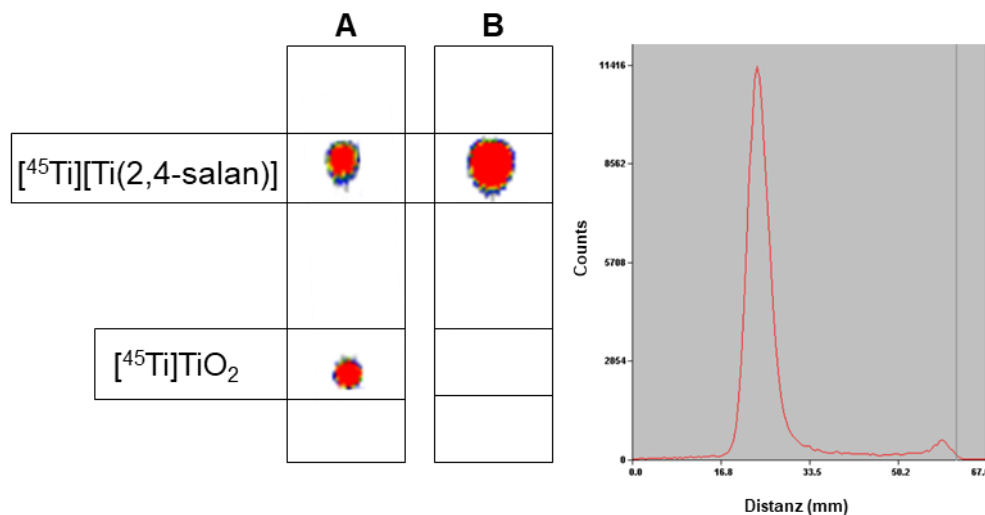


Abbildung 45: Radiodünnschichtchromatogramm einer Markierungsreaktion. Links: **A:** Rohprodukt mit einem radiochemischen Umsatz von 55 %. **B:** Durch Festphasenextraktion gereinigte Produktfraktion. Rechts: Profildarstellung von **B**. Mobile Phase: 50 % H_2O / 50 % MeOH; stationäre Phase: Zellulose.

3.4.2 Radiosynthese von $[^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(\text{HBED})]$

Neben den bereits beschriebenen Liganden wurde das kommerziell erhältliche und im PSMA-11 für die Gallium-Komplexierung genutzte *N,N'*-Bis(2-hydroxybenzyl)ethylenediamin-*N,N'*-diessigsäure (HBED, Abbildung 6) als möglicher Ligand für Radiomarkierungen mit Titan eingesetzt.

Die Synthese zur Darstellung von n.c.a $[^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(\text{HBED})]$ verlief erfolgreich. Zwar wurden radiochemische Umsätze von etwa 90 % mittels Dünnschichtchromatographie bestimmt (Abbildung 48), jedoch sind aufgrund hoher Verluste an Gefäßwänden, welche nicht durch die Dünnschichtchromatographie abgebildet werden, geringere Umsätze wahrscheinlich. Abbildung 47 zeigt ein Chromatogramm des Rohproduktes und zur Identifizierung des Produktpeaks eine Koinjektion des Rohproduktes mit einem inaktiven Standard. Zu sehen sind neben dem Produktpeak mit einer Retentionszeit von 11 min zwei weitere Nebenprodukte

mit Retentionszeiten von 3 min und 20 min. Die radiochemische Ausbeute betrug bedingt durch angesprochenen hohen Verluste an Gefäßwänden nur $3\% \pm 1\%$ (n=3).

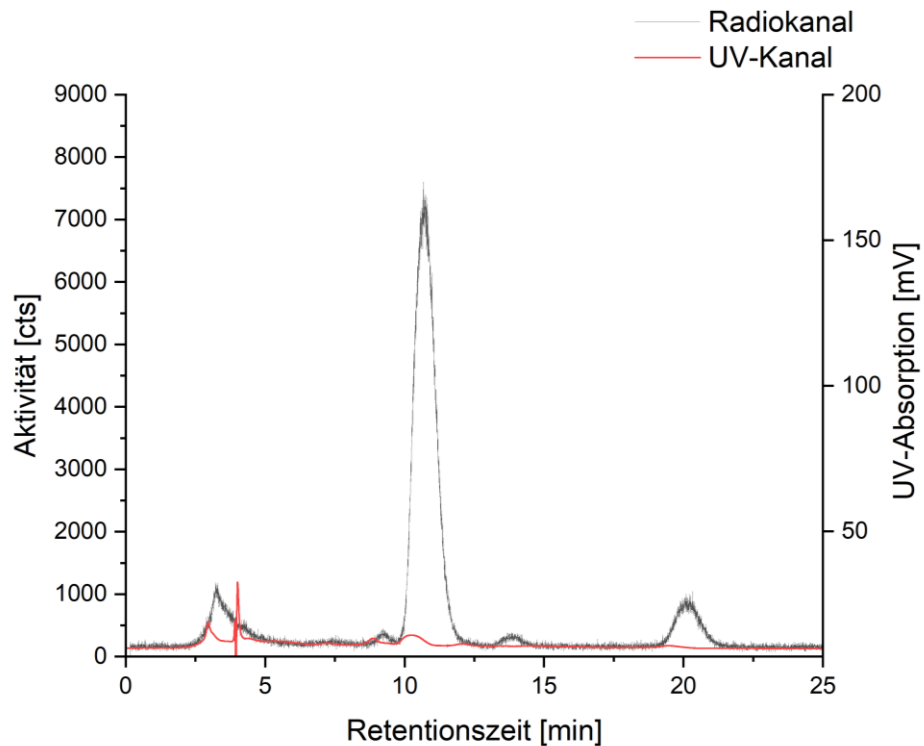


Abbildung 46: HPLC-Chromatogramm von $[^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(\text{HBED})]$ aus der Reaktionsmischung. Mobile Phase 55 % MeOH + 0,1 % HOAc / 45 % H₂O. Stationäre Phase Synergi™ Fusion RP, Flow = 1 mL/min.

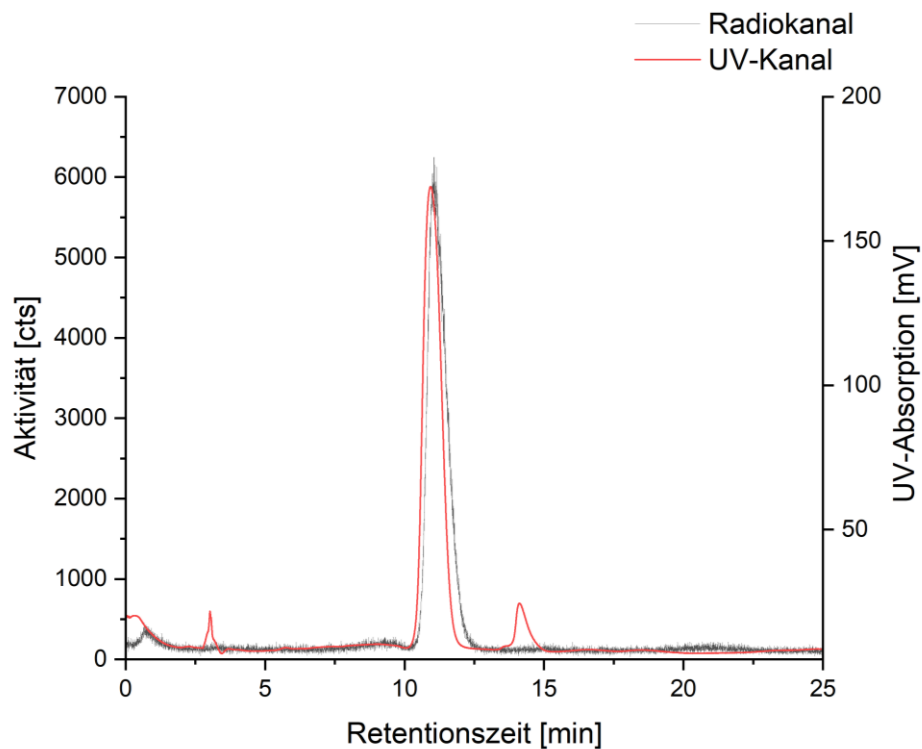


Abbildung 47: HPLC-Chromatogramm von $[^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(\text{HBED})]$ aus der Reaktionsmischung als Koelution der inaktiven Referenzsubstanz. Mobile Phase 55 % MeOH+0,1 % HOAc / 45 % H₂O. Stationäre Phase SynergiTM Fusion RP, Flow = 1mL/min.

Der hohe Verlust durch die festhaftende Adsorption an den Gefäßwänden während der Reaktionsaufarbeitung legt eine rasche Zersetzung des Komplexes nahe. Der synthetisierte Radiometallkomplex konnte mit Hilfe eines Peakschnitts auf der HPLC gereinigt und für weiterführende Stabilitätstests isoliert werden. Die radiochemische Reinheit des isolierten Komplexes betrug >99 %.

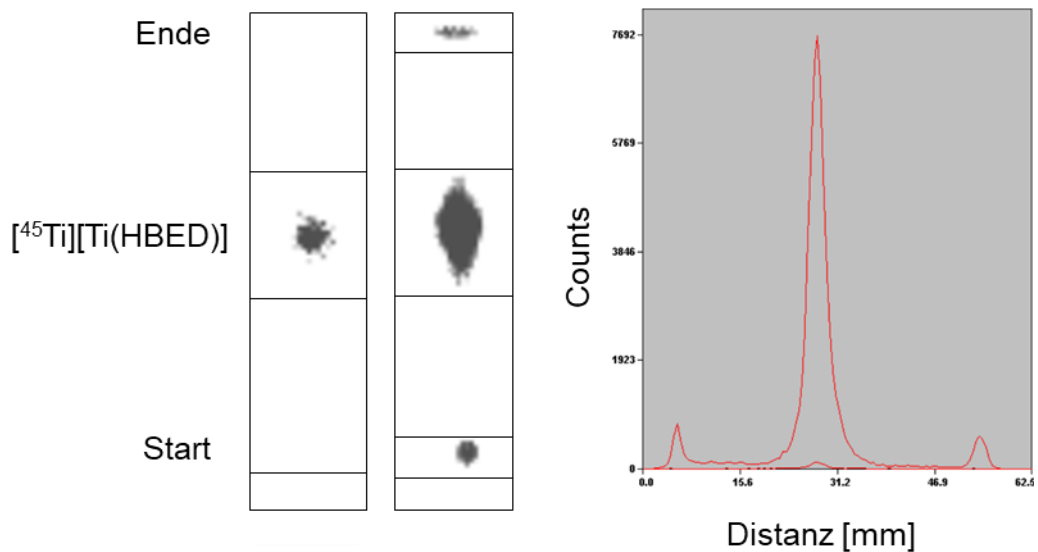


Abbildung 48: Radiodünnschichtchromatogramm einer Markierungsreaktion. Links: Durch die HPLC gereinigte Produktfraktion. Rechts: Rohprodukt mit einem radiochemischen Umsatz von 90 %. Mobile Phase: 25 % H₂O / 75 % MeOH + 0,1 % HOAc; stationäre Phase: Reversed Phase

3.5 Stabilitätstests

Bei der Verwendung von radioaktiven Markierungen ist es laut Tracerprinzip (Abschnitt 1.1) möglich, eine quantitative Aussagen über das Dissoziationsverhalten von Metallkomplexen und damit über deren Stabilität zu treffen, da selbst kleinste Stoffmengen von freiwerdendem Radiometall detektiert und ins Verhältnis zu dem noch intakten Radiometallkomplex gesetzt werden können.

Bei der Entwicklung von Metallkomplexen für die *in vivo* Anwendung, wie zum Beispiel für die medizinische Bildgebung, ist das Wissen über die Stabilität in verschiedensten Medien von außerordentlicher Wichtigkeit. Insbesondere die Stabilität in humanem Blutserum liefert erste Erkenntnisse darüber, ob ein Tracer für spätere *in vivo* Anwendungen eingesetzt werden kann.

Um die Gerinnung von frisch entnommenem Blut zu verhindern wurden Heparin und EDTA verwendet, um mögliche Effekte des eingesetzten Blutgerinnungshemmers auf das Experiment erkennen zu können. EDTA könnte jedoch auch in Konkurrenz zu dem Chelator des Radiometallkomplexes treten.

Durch Zugabe von MeCN wurden diese Serumproteine gefällt und durch Zentrifugation abgetrennt. Durch Messung der Aktivitäten beider Fraktionen konnte bestimmt werden, wie viel Radioaktivität an die gefällten Proteine gebunden war.

3.5.1 Untersuchungen zur Stabilität von [⁴⁵Ti][Ti(2,4-salan)]

Die Analyse der durchgeführten Stabilitätsexperimente erfolgte über Radiodünnschichtchromatographie. Um die Eignung der stationären Phase für diesen Radiotracer zu bestimmen, wurde in einem ersten Schritt die Stabilität des Komplexes auf unterschiedlichen Materialien getestet. Im Hinblick auf eine spätere Anwendung in *in vivo* Studien wurde der trägerfreie Metallkomplex mit Hilfe der Radio-Dünnschichtchromatographie auf seine Stabilität hin untersucht. Hierzu wurde der Radiotracer auf die stationäre Phase aufgetragen und erst nach einer Dauer von 1 h chromatographiert.

Die Stabilitäten des auf die jeweilige Phase aufgetragenen Komplexes über einen Zeitraum von 1 h sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Stabilität des n.c.a. [⁴⁵Ti][Ti(2,4-salan)] auf unterschiedlichen stationären Phasen.

Phase	Nach 0 h intakt (%)	Nach 1 h intakt (%)
Normalphase	>98	61
Reversed Phase	>98	56
AlO _x	>99	58
Zellulose	>98	96

Zu erkennen ist, dass sich der Komplex auf der Normalphase, der Reversed Phase und der AlO_x-Phase stark zersetzte. Nach 1 h auf der Normalphase und der AlO_x-Phase zeigte sich nur noch ca. 60 % des Komplexes intakt, auf der Reversed-Phase nur noch 56 %. Nur auf der Zellulosephase zeigte sich der Komplex über den gesamten Zeitraum hinreichend stabil.

Für weiterführende Stabilitätsuntersuchungen wurde daher die Zellulosephase als stationäre Phase verwendet.

Die Stabilität der Radiokomplexe in unterschiedlichen Lösungen ist von großer Bedeutung für notwendige Reinigungsschritte, sowie Transport und Lagerung des Produktes. Ferner ist im Hinblick auf die physiologische Anwendung die Stabilität in standardmäßig verwendeten Pufferlösungen von Relevanz. Für die wichtigsten Lösungsmittel und Puffersystemen wurde die Stabilität der Komplexe über einen Zeitraum von einer und 14 h untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefasst. Der Tracer zeigte in allen getesteten Lösungsmitteln und Puffern über einen Zeitraum von 14 h hinweg eine ausreichend hohe Stabilität.

Tabelle 12: Stabilität des n.c.a. [^{45}Ti][Ti(2,4-salan)] in unterschiedlichen Lösungsmitteln und Puffern.

Lösungsmittel/Puffer	Nach 1 h intakt (%)	Nach 14 h intakt (%)
MeOH	98	98
55% MeOH + 0,1% HOAc / 45% H ₂ O	98	98
PBS-Puffer (pH: 7,4)	99	93
Tris-Puffer (pH: 7,4)	98	98

In humanem Blutplasma zeigte der Komplex über den gesamten Testzeitraum von 2 h keine Dissoziation. Dies galt sowohl für die Heparin- als auch die EDTA-Blutserumsfraktionen. In Abbildung 49 ist das Ergebnis einer solchen Radio-Dünnschichtchromatographie dargestellt. Zu sehen sind die Bahnen der einzelnen Fraktionen der Zeitpunkte 0-120 min. Anhand der Bahnen ist zu erkennen, dass es weder zu einer enzymbedingten Veränderung des Radiokomplexes, noch zu einer Dissoziation des Komplexes unter Bildung von TiO₂ kam, also ausschließlich der intakte Radiokomplex nachgewiesen wurde.

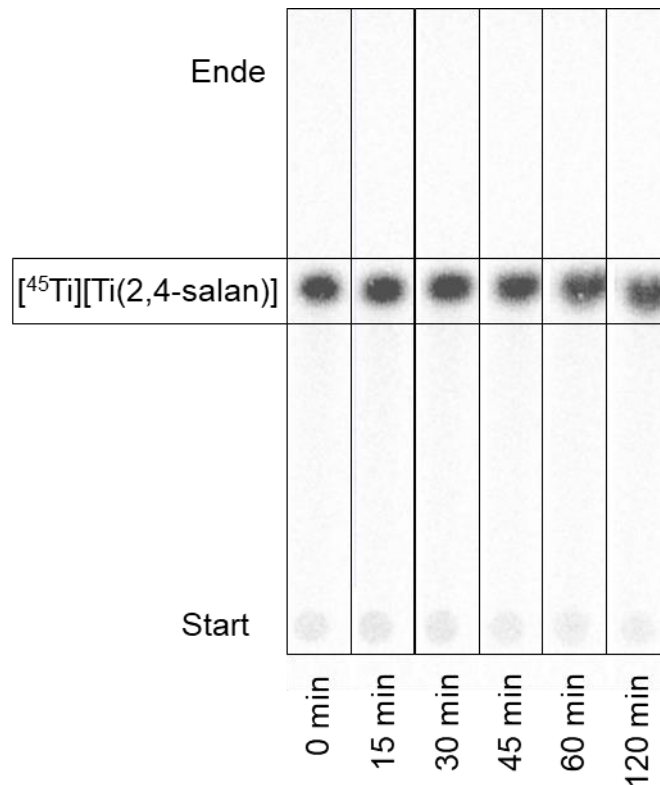


Abbildung 49: Radiodünnschichtchromatogramme der Stabilitätstests in humanem Blutplasma. Nur der intakte Radiometallkomplex $[^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(2,4\text{-salan})]$ ist zwischen dem Start- und Endpunkt zu beobachten. Bedingungen: Mobile Phase 100 % MeOH. Stationäre Phase: Normalphase.

Das Verhältnis der Aktivitäten für die Plasmaprobe und der durch MeCN gefällten Fraktion gibt an, wie groß die Aufnahme von ^{45}Ti in die gefällten Serumproteine war. In Abbildung 50 ist der Anteil der gefällten Radioaktivität in Prozent gegen die Zeit aufgetragen. Durch die Bestimmung der Steigung der durch diese Werte berechneten Regressionsgeraden ergibt sich eine Aufnahme rate von $0,02 \pm 0,02 \text{ \%/min}$. Dieser Wert bedeutet, dass eine Dissoziation des Radiokomplexes und eine darauf folgende Aufnahme von ^{45}Ti in Serumproteine wie z. B. Transferrin unter den gewählten Bedingungen nicht stattfanden. Negative Werte lassen sich durch Abweichungen des aufgetragenen Volumens erklären. Die Wiederfindungsrate des Komplexes lag bei $>98 \text{ \%}$. Der getestete Radiokomplex war also über den gesamten Zeitraum von 2 h in humanem Blutplasma stabil.

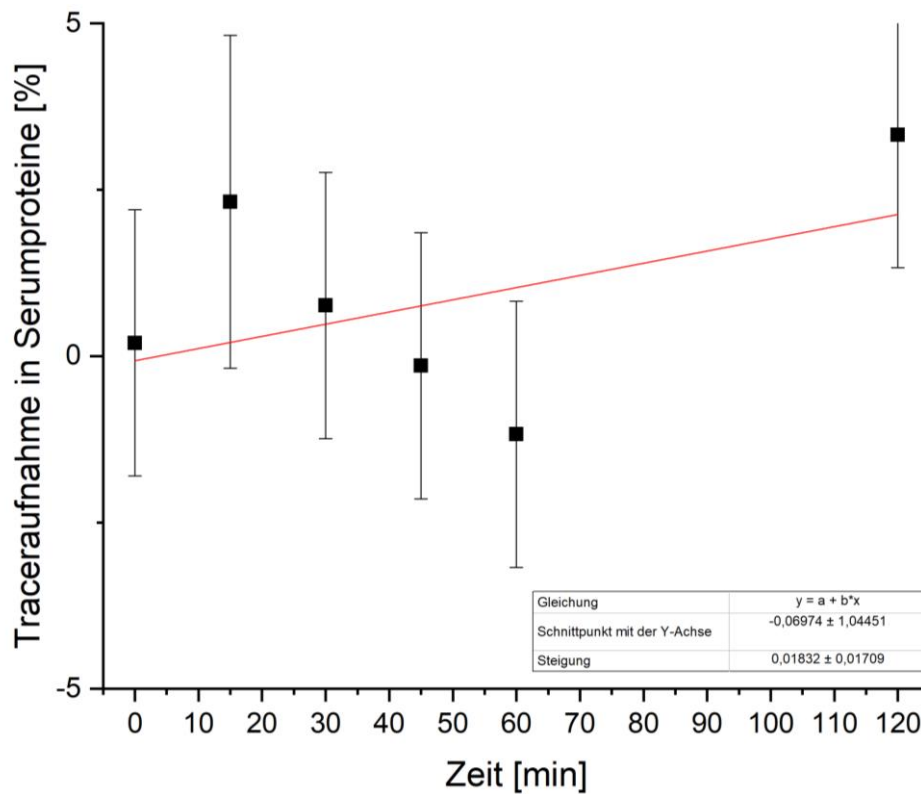


Abbildung 50: Anteil der an Serumproteine gebundenen und durch die Zugabe von MeCN gefällten Radioaktivität.

3.5.2 Untersuchungen zur Stabilität von $[^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(\text{HBED})]$

Zu Beginn wurden verschiedene stationäre Phasen für die Analytik mit Hilfe der Radio-Dünnschichtchromatographie untersucht, mit dem Ergebnis, dass alle untersuchten Phasen zur Analytik von $[^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(\text{HBED})]$ geeignet sind. Tabelle 13 zeigt die erhaltenen Werte der getesteten Phasen.

Tabelle 13: Stabilität des n.c.a. $[^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(\text{HBED})]$ auf unterschiedlichen stationären Phasen.

Phase	Nach 0 h intakt (%)	Nach 1 h intakt (%)
Normalphase	>98	>98
Reversed Phase	>98	>98
AlO_x	>98	>98
Zellulose	>98	>98

Die in Tabelle 14 aufgeführten Ergebnisse einer Stabilitätsstudie von n.c.a. [⁴⁵Ti][Ti(HBED)] zeigt, dass dieser Komplex in wässrigem, saurem Medium (55 % MeOH + 0,1 % HOAc / 45 % H₂O) über einen Zeitraum von 60 min stabil war. Eine Dissoziation von 14 % über einen Zeitraum von 60 min zeigte der Radiokomplex in einer nur leicht sauren Acetatpufferlösung (pH = 6,0). Diese Beobachtung deckt sich mit Angaben aus der Literatur, wonach der Ligand bei steigendem pH-Wert in eine protonierte, pentadentate Form übergeht, während es zur Bindung von Sauerstoff oder Hydroxidionen an das Titan kommt.¹¹² In TRIS-Puffer bei einem pH-Wert von 7,4 sind nach 60 min noch 73 % des Radiometallkomplexes intakt. Trometamol besitzt mit drei Hydroxy- und einer sekundären Aminfunktion ebenfalls die Möglichkeit zur Koordination an das Metallzentrum. Ein Vergleich mit den Stabilitätswerten in dem ebenfalls auf einen pH-Wert von 7,4 eingestellten PBS-Puffer zeigt, dass der leicht basische pH-Wert allein nicht ausschließlich für die Dissoziation des Komplexes verantwortlich war. In PBS-Puffer zeigte sich die mit Abstand geringste Stabilität des Komplexes. Nach 15 min konnten nur noch 12 % intakter Komplex nachgewiesen werden, nach 60 min war der Radiometallkomplex vollständig dissoziiert, was auf einen starken Einfluss der Hydrogenphosphat- und Dihydrogenphosphatanionen auf die Komplexstabilität schließen lässt. Der Trend von Phosphatliganden zur Bildung von Titankomplexen ist bereits in verschiedenen Studien dokumentiert worden.^{113,114}

Tabelle 14: Stabilitäten des Radiometallkomplexes [⁴⁵Ti][Ti(HBED)] in unterschiedlichen Lösungsmitteln und Puffern über einen Zeitraum von 60 min.

Lösungsmittel/Puffer	Nach 15 min intakt (%)	Nach 60 min intakt (%)
55 % MeOH + 0,1 % HOAc / 45 % H ₂ O	>98	>98
PBS-Puffer (pH: 7,4)	12	0
TRIS-Puffer (pH: 7,4)	85	73
NaOAc (pH: 6,0)	92	84
Blutplasma	60	57

Weiterhin wurde die Stabilität von $[^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(\text{HBED})]$ in humanem Blutplasma untersucht. Abbildung 51 zeigt die Ergebnisse der Radio-Dünnschichtchromatographie. Die Instabilität des Tracers sorgte dafür, dass bei diesem Experiment nur sehr geringe Aktivitätsmengen eingesetzt werden konnten. Daher könnten die großen Schwankungen auch vom Auftragen und Überführen der Aktivitätsmengen auf die einzelnen Bahnen der Dünnschichtchromatographieplatte herrühren. Dies macht eine exakte quantitative Auswertung und eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse nur bedingt möglich.

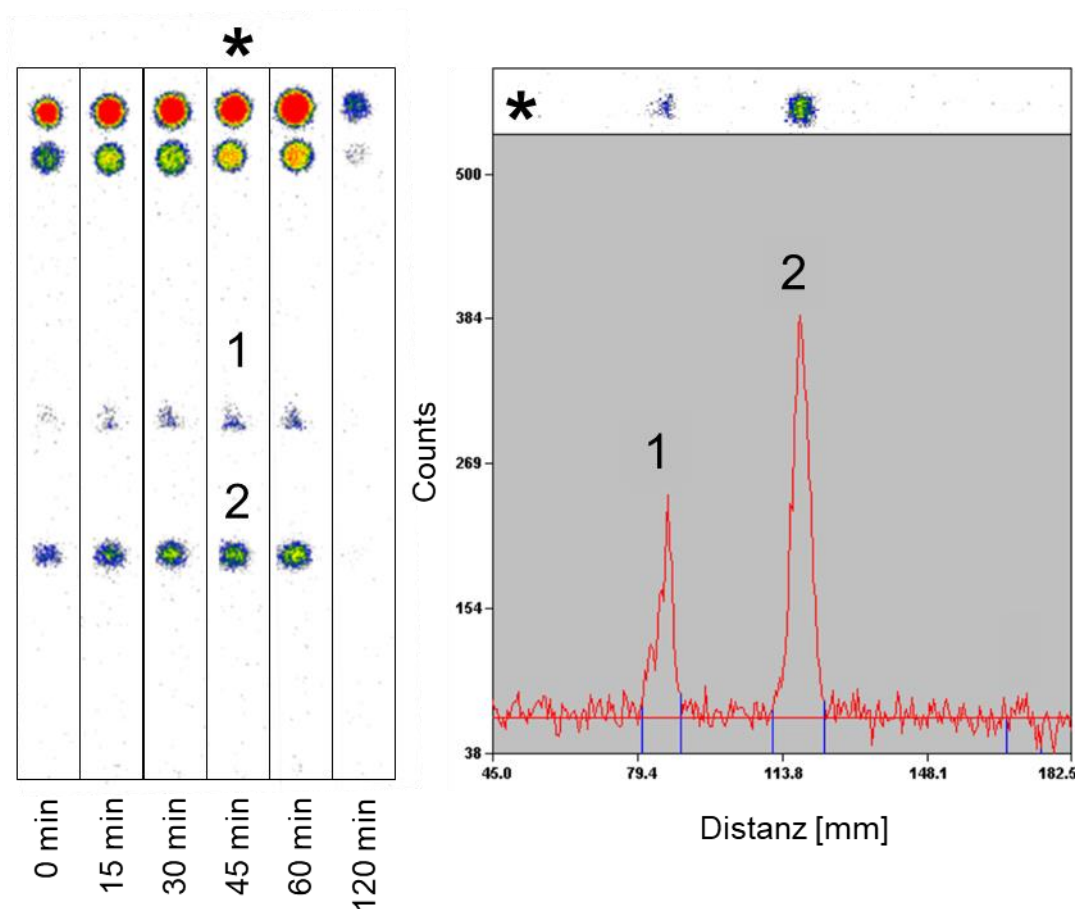


Abbildung 51: Links: Radiodünnschichtchromatogramm des Stabilitätstests in humanem Blutplasma, mit einem Nebenprodukt (1) und dem Produkt (2). Rechts: Profil der Spur (*). Mobile Phase 25 % H_2O / 75 % MeOH + 0,1 % HOAc ; stationäre Phase RP-Silica.

Dennoch lassen sich zwei wesentliche Erkenntnisse durch die Ergebnisse der Stabilitätsmessung gewinnen. Erstens ist zu erkennen, dass das Radiometall ^{45}Ti

bereits nach kurzer Zeit in eine nicht weiter charakterisierte lipophilere Verbindung umgewandelt wird, welche auf der verwendeten Reversed-Phase-DC einen größeren R_f -Wert als der intakte Komplex aufweist.

Zweitens wurde die Wiederfindungsrate der Aktivität mit Voranschreiten des Experimentes geringer. Ein zunehmend großer Teil der Aktivität befindet sich somit in den durch das zugefügte MeCN gefällten Proteinen. In Abbildung 52 ist der Anteil der mitgefällten Radioaktivität gegen die Zeit aufgetragen. Zu erkennen ist ein nahezu linearer Verlauf, mit einem Wert von 10 % bei 30 min und 20 % bei 60 min. Eine lineare Regression durch die Messdaten ergibt einen Wert für die Steigung von $m = 0,33 \pm 0,03 \text{ %/min}$, was für eine rasche Dissoziation des Komplexes mit anschließender Aufnahme des ^{45}Ti in Serumproteine wie z. B. Transferrin spricht. Ein Wert für 120 min ist aufgrund der niedrigen Zählraten nicht in die Darstellung mit aufgenommen worden.

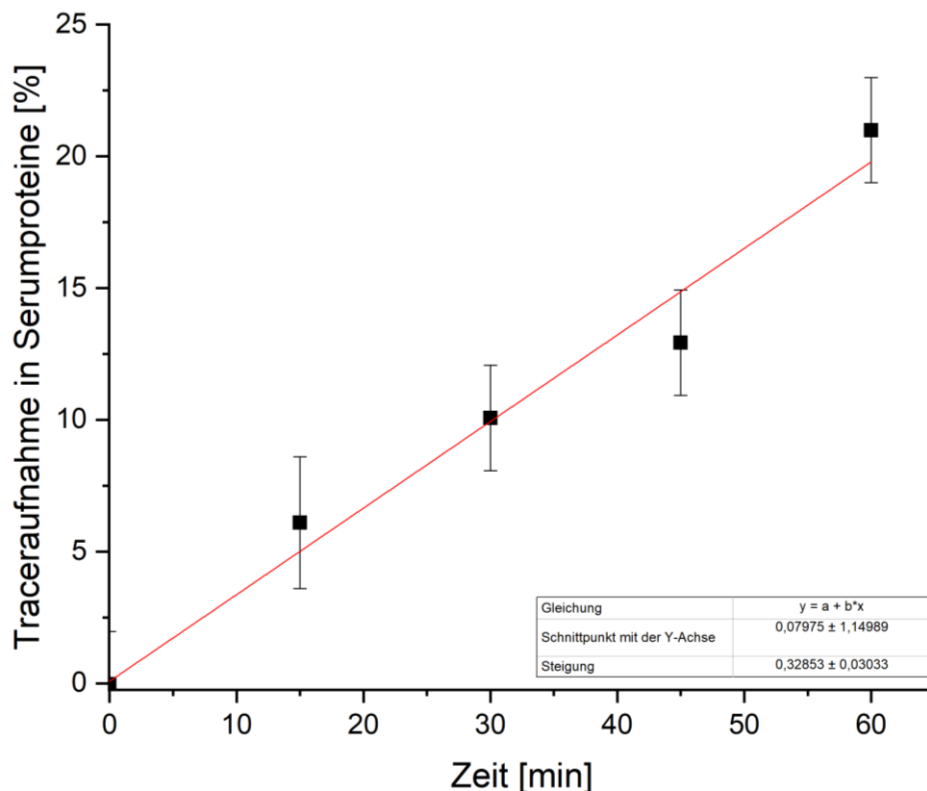


Abbildung 52: Anteil der Radioaktivität in der gefällten Proteinfraktion.

Die Untersuchung der Stabilität des Radiometallkomplexes [^{45}Ti][Ti(HBED)] in humanem Blutplasma zeigte, dass dieser Komplex nicht ausreichend stabil ist und die wahrscheinlich unspezifische Proteinbindung mit der Zeit zunimmt. Insbesondere vom β -Globulin Transferrin, welches am Eisentransport beteiligt ist, sind aufgrund der ähnlichen Ionenradien von Fe^{3+} und Ti^{4+} starke Wechselwirkungen bekannt (vgl. Abschnitt 1.7). Untersuchungen hierzu zeigen, dass Transferrin Ti^{4+} stärker binden kann als Fe^{3+} .⁷³ Weiterführende *in vivo* Untersuchungen empfehlen sich aus diesen Gründen nicht.

3.6 Versuche zur Darstellung eines bifunktionellen Chelatliganden

Aufgrund seiner chemischen Struktur bietet der verwendete Salan-Chelator die Möglichkeit zur Mehrfachfunktionalisierung; durch geeignete Wahl des Ausgangsphenols für die Mannichreaktion lässt sich die Funktionalisierung steuern. So kann der Chelator aufgrund seiner guten Komplexbildungseigenschaften (vgl. Abschnitt 1.6) einen Baustein für bifunktionalisierte Liganden bilden (Abbildung 53), der an pharmakophore Vektoren konjugiert werden kann und so spezifische Wechselwirkung zum Beispiel mit bestimmten Gewebespezies oder Antigenen eingeht.

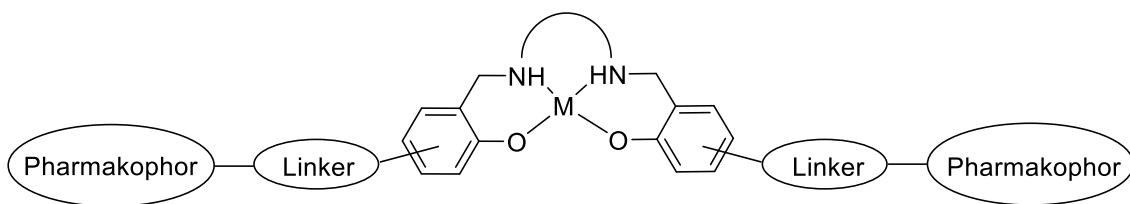


Abbildung 53: Schematische Darstellung eines bifunktionalen Salan-Komplexes.

Als Pharmakophor sollte der bekannte und etablierte Harnstoff Glu-Urea-Lys, der eine hohe Affinität zum prostataspezifischen Membranantigen (PSMA) aufweist,¹¹⁵ eingesetzt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei Synthesestrategien zur Darstellung eines PSMA-spezifischen ^{45}Ti Radiotracers erarbeitet. Hierzu wurde, ausgehend von 4-Hydroxy-3-methylanilin, als Position für die Funktionalisierung mit dem Linker die zur phenolischen OH-Funktion paraständige Aminfunktion gewählt. Dies ermöglicht einen maximalen Abstand zur Chelatoreinheit, um den sterischen Einfluss der Funktionalisierung auf die Komplexbildung und die Komplexstabilität gering zu halten.

In Analogie zu dem beschriebenen Gallium-PSMA, bei dem gezeigt werden konnte, dass eine dimere Struktur signifikant höhere Bindungsaffinitäten im Vergleich zu dem einfach substituierten Monomeren besitzt,¹¹⁶ wurde eine symmetrische Difunktionalisierung angestrebt, wodurch ein Dimer mit zwei Pharmakophoren entsteht. Über Amidbindungen sollten Chelatoreinheit, Linker und Pharmakophor verknüpft werden. Amidbindungen zeichnen sich durch hohe Biostabilität aus und können durch chemoselektive Reaktionen mit guten Ausbeuten geknüpft werden.

4-Hydroxy-3-methylanilin wurde mit Laurinsäuremethylester funktionalisiert und das entstandene Anilid (**1**) nachfolgend in einer Mannichreaktion direkt zum Chelator (**2**) umgesetzt (Abbildung 54). Dieses Vorgehen besitzt den Vorteil, dass die Zwischenstufe (**2**) als Modellverbindung für Stabilitätsuntersuchungen dienen kann, um negative Auswirkungen auf die Stabilität durch die Funktionalisierung auszuschließen.

Die Darstellung des mit dem Linker funktionalisierten Phenols (**1**) nach einer von *Cleeren et al.*¹¹⁷ modifizierten Vorschrift verlief mit einer Ausbeute von 70 % (Abbildung 54). Die anschließende Reaktion zur Darstellung des Chelators (**2**) lieferte nur sehr geringe Ausbeuten. Verschiedene Versuche, die Reaktion über Änderungen des pH-Werts zu katalysieren, verliefen erfolglos.¹¹⁸ Ein Grund für die niedrigen Ausbeuten dieser Reaktion könnte die für eine Mannichreaktion ungünstige elektronische Struktur des 4-Hydroxy-3-methylanilins sein. Durch den positiven induktiven Effekt der Methylgruppe in *ortho*-Position zur phenolischen OH-Funktion verfügt die Verbindung nicht über ausreichend hohen nukleophilen Charakter, um das aus Amin und Formaldehyd geformte Carbenium-Iminium-Ion anzugreifen. Das Produkt (**2**) konnte durch Kristallisation aus MeOH als weißer Feststoff gewonnen werden. Mit diesem Liganden könnte bereits die Auswirkung von sterisch

anspruchsvollen Linkern auf die Komplexstabilität und Komplexbildungsraten untersucht werden.

Der oben beschriebene Weg zur Darstellung des bifunktionalen Liganden wurde jedoch aufgrund der zu niedrigen Ausbeuten nicht weiter verfolgt.

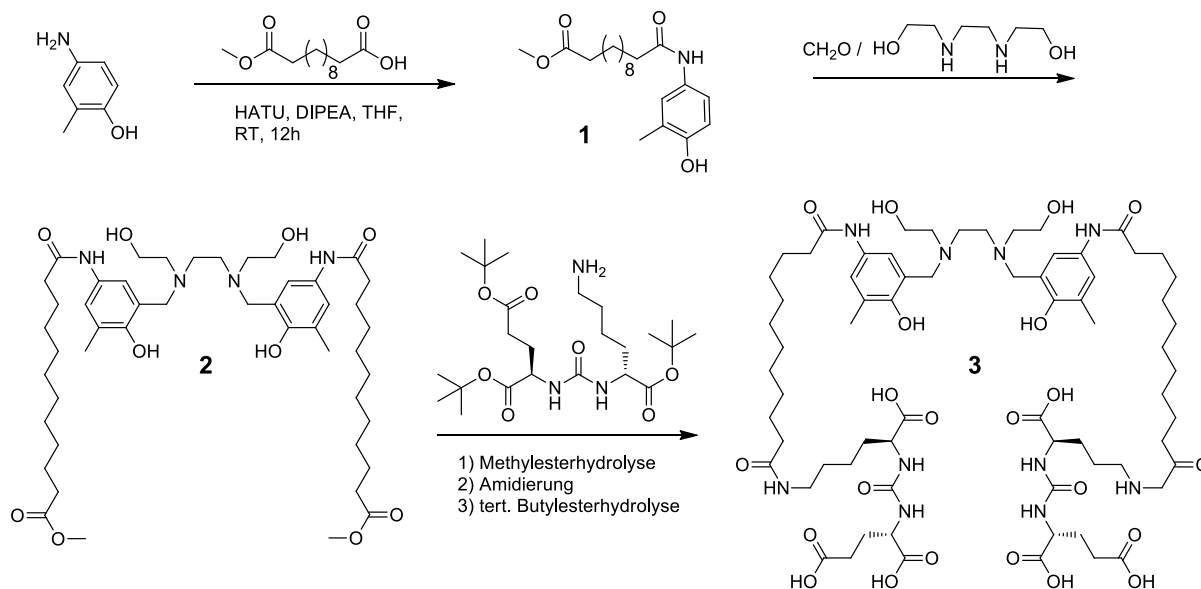


Abbildung 54: Syntheschema für die geplante Darstellung eines bifunktionalen Chelators für ^{45}Ti über eine Mannichreaktion.

Ein alternativer Weg (Abbildung 55) zur Synthese des Chelators (4) basiert auf der Alkylierung von 2-Brommethyl-4-nitrophenol mit N,N'-Bis(2-hydroxyethyl)ethyldiamin.⁵⁷ Nachdem Versuche zur Reduktion der Nitrogruppen mit Hilfe von Trichlorsilan als Reduktionsmittel unvollständig verliefen¹¹⁹ konnten die Nitrofunktionen des Moleküls durch eine nanomizellen-katalysierte Reaktion mit Zn / NH_4Cl zu Amingruppen reduziert werden.¹²⁰ Die primären Aminfunktionen konnten nun durch Amidierung mit Laurinsäuremethyl-ester als Linker gekoppelt werden. Obwohl die Bildung des Produktes massenspektroskopisch verfolgt werden konnte, war die Isolierung des Produktes problematisch. Säulenchromatographie erwies sich durch die verschiedenen Wechselwirkungen der funktionellen Gruppen des Chelators mit der stationären Phase als sehr aufwendig. Aus zeitlichen Gründen konnte die Synthese nicht finalisiert werden. Abbildung 55 fasst den weiteren geplanten Syntheseverlauf zusammen.

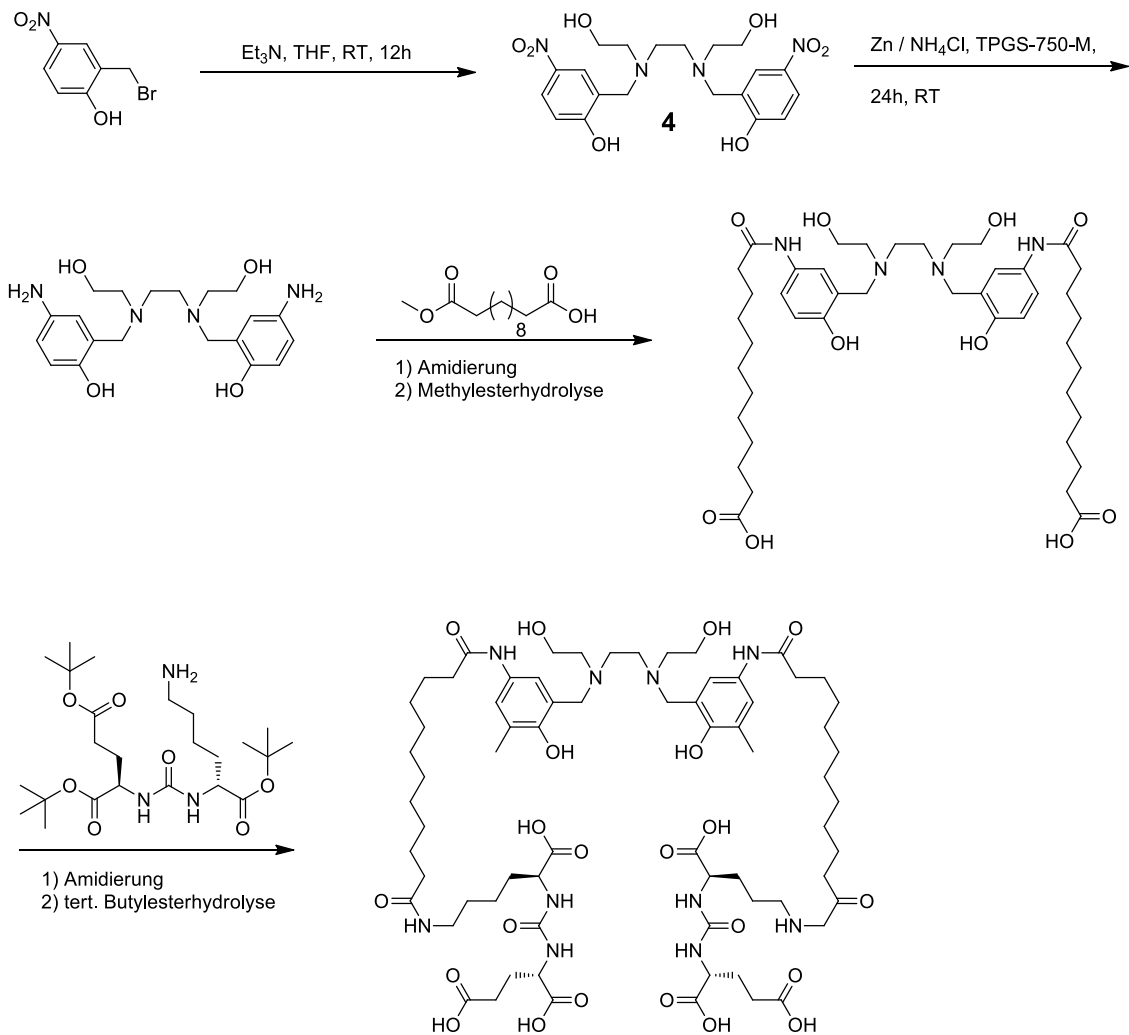


Abbildung 55: Syntheschema für die geplante Darstellung eines bifunktionalen Chelators für ^{45}Ti durch die Funktionalisierung des Salan-Motivs.

4 Mn-basierte bimodale PET/MR-Tracer

Auf Mangan basierende bimodale PET/MR Kontrastmittel zählen zu den Small-Molecule-Chelatkomplexen. Diese Chelatkomplexe müssen auf der einen Seite eine hinreichend hohe *in vivo* Stabilität aufweisen, andererseits müssen sie für eine kontrastverstärkende Wirkung sowohl eine hohe Relaxivität als auch eine hohe Wasseraustauschrate zeigen. Grundsätzlich stehen diese beiden letzteren Eigenschaften aber hohen kinetischen und thermodynamischen Stabilitäten entgegen, weshalb besondere Anforderungen an den verwendeten Chelator und an die Darstellung des Komplexes gestellt werden. 1*R*,2*R*-Cyclohexandiamin sowie 1*S*,2*S*-Cyclohexandiamin, im Folgenden vereinfacht unter *trans*-CDTA zusammengefasst, stellen geeignete Chelatoren für Mangan dar und bilden Komplexe, die sowohl gute thermodynamische und kinetische Stabilitäten zeigen, als auch über ausreichend hohe Wasseraustauschraten und Relaxivitäten verfügen (vgl. Abbildung 56).¹²¹

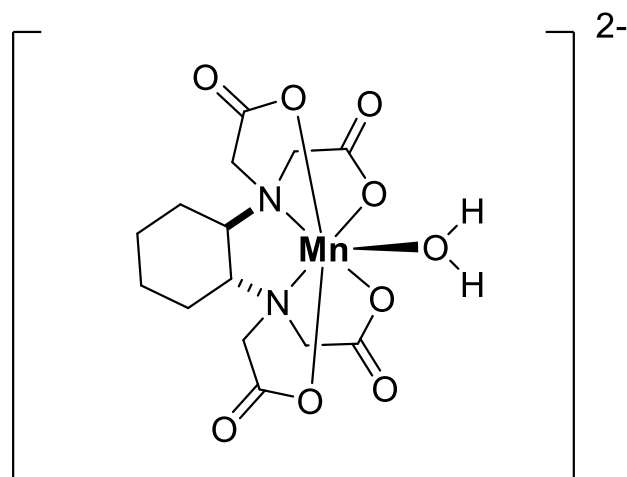


Abbildung 56: $[\text{Mn}(\text{CDTA})]^{2-}$ mit der durch ein mit einem Wassermolekül besetzten freien Koordinationsstelle in der inneren Sphäre.

Eine geträgerte Markierung des Chelators mit einer Mischung aus $^{55/52g}\text{Mn}$ stellt einen besonders effizienten Weg zur Darstellung eines bimodalen PET/MR Tracers dar, bei dem sowohl die paramagnetische Wirkung als auch die Positronenemission vom selben Element ausgehen und bei der Synthese die für die unterschiedlichen Modalitäten benötigten Konzentrationen berücksichtigt werden können. Der Positronenemitter ^{52g}Mn ermöglicht durch die hohe Sensitivität der PET eine

Darstellung von Regionen mit geringer Kontrastmittelanreicherung und ermöglicht darüber hinaus die Quantifizierung des Kontrastmittels.

4.1.1 Organische Synthesen CDTA-PSMA

In früheren am Institut durchgeführten Arbeiten wurde ein Protokoll zur Radiomarkierung von CDTA mit dem Positronenemitter ^{52g}Mn entwickelt.⁹⁶ Auch wurde die Serumstabilität des resultierenden Komplexes $[\text{}^{52g/55}\text{Mn}][\text{Mn}(\text{CDTA})]$ untersucht,⁹⁶ sowie eine Synthesestrategie zur Darstellung eines bifunktionalen CDTA-Komplexes mit funktionaler Gruppe zur Konjugation an ein Pharmakophor erarbeitet.^{97,122} Hierbei wird das CDTA Grundgerüst in einer siebenstufigen Synthese aufgebaut (Abbildung 57). Von besonderer Wichtigkeit ist hierbei die *trans*-selektive Einführung der Azidgruppen, da sich *trans*-CDTA im Vergleich zu *cis*-CDTA wegen einer vorteilhaften Sterik durch die Bildung stabilerer Komplexe auszeichnet.¹²¹

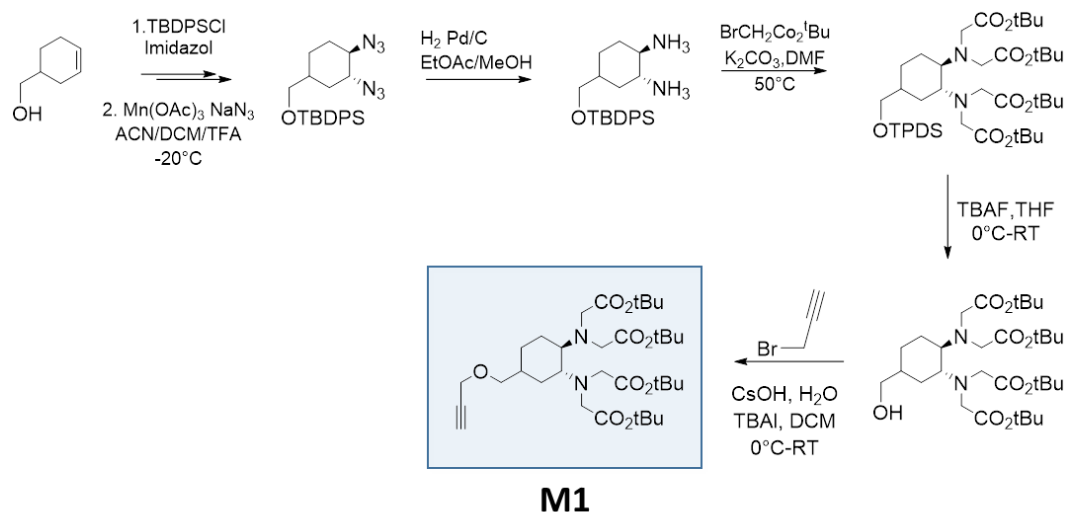


Abbildung 57: Syntheschema zur Darstellung des mit einer Alkingruppe funktionalisierten *trans*-CDTA-Chelators über eine siebenstufige Synthese.

Durch die am Ende des Linkers befindliche Alkin-Funktion (M1) konnte die Chelatereinheit mit Hilfe der kupferkatalysierten 1,3-dipolaren Azid-Alkin-

Cycloaddition (CuAAC oder auch Click-Reaktion¹²³) an die Azidfunktion eines funktionalisierten Harnstoff-Pharmakophors (M2) gekoppelt werden.

Die Click-Reaktion ist eine effiziente und chemoselektive Reaktion. Darüber hinaus zeichnen sich die durch die Click-Reaktion entstandenen Triazolbindungen durch eine hohe Biokompatibilität und hohe Stabilität in wässrigem Medium aus. Nachteil dieser Reaktion ist jedoch, dass das als Katalysator eingesetzte Kupfer auch durch den geschützten CDTA-Liganden komplexiert werden kann. Dies wirkt sich zum einen nachteilig auf Folgereaktionen und eine spätere Radiomarkierung aus, zum anderen ist Kupfer ein zytotoxisches Metall und muss vor *in vivo* Anwendungen entfernt werden.

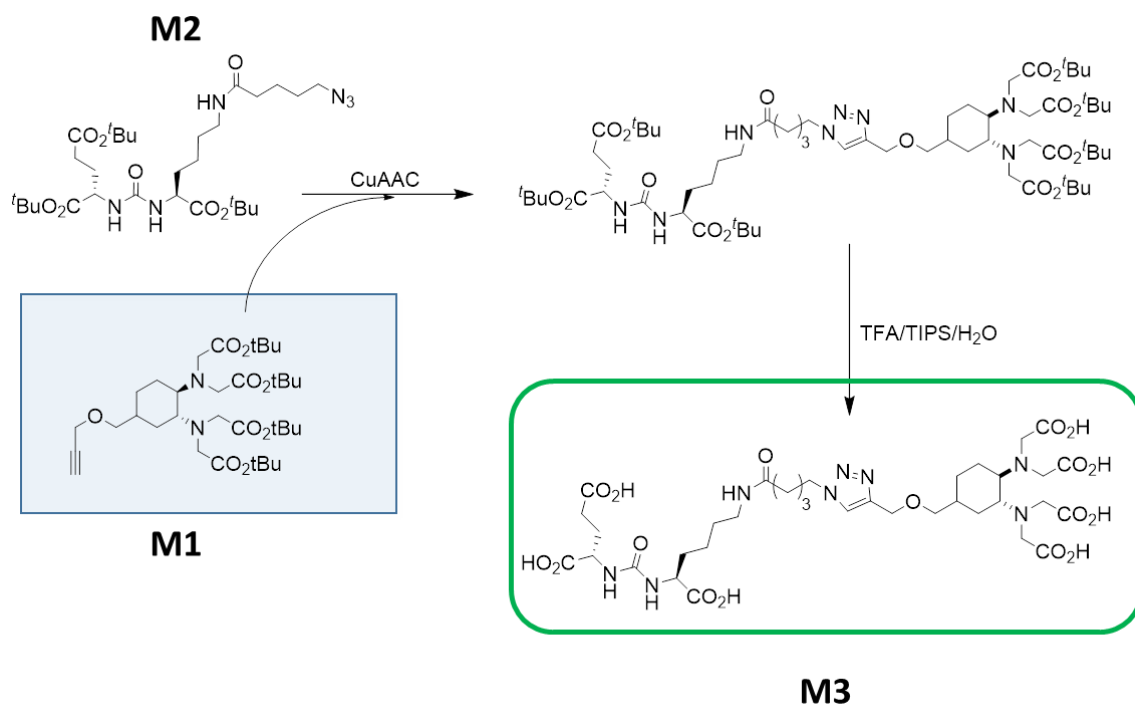


Abbildung 58: Syntheschema zur Darstellung des bifunktionalen PSMA-spezifischen CDTA-Liganden über eine CuAAC-Reaktion (Cu-katalysierte 1,3-dipolare Azid-Alkin-Cycloaddition) mit anschließender Entschützung.

Abschließend folgte die Entschützung des Moleküls durch Abspaltung der *tert*-Butylester-Gruppen mit Hilfe von Trifluoressigsäure, Triisopropylsilan (TIPS) und H₂O. TIPS diente zum Abfangen der durch die Spaltung entstehenden reaktiven *tert*-Butylcarbokationen, was die Bildung unerwünschter Nebenprodukte, die durch

Realkylierung an nukleophile Gruppen des Liganden gebildet werden, verhindert. Nach abschließender Reinigung durch Reversed-Phase-Säulenchromatographie wurde der finale PSMA-spezifische trans-CDTA-Ligand (M3) mit einer Gesamtausbeute von 37 % erhalten.

4.1.2 Radiosynthesen von n.c.a. und c.a. [^{52g}Mn][Mn(CDTA-PSMA)]

^{52g}Mn wurde über die $^{nat}\text{Cr}(p,n)^{52m,g}\text{Mn}$ Kernreaktion in einem Energiebereich von 16,8 \rightarrow 8 MeV produziert. Bevor das Target für die Trennung weiterverarbeitet wurde, wurden die kurzlebigen Nebenprodukte, wie zum Beispiel ^{51}Mn (HZW: 46 min) abklingen gelassen. Die Aktivitätsmengen des ebenfalls produzierten langlebigen Mn-Isotops ^{54}Mn (HZW: 312 Tage) sind äußerst gering und können vernachlässigt werden. Ebenfalls durch die Kernreaktion entstandenes ^{51}Cr wurde zusammen mit den weiteren inaktiven Isotopen des Chroms mit Hilfe einer von *M. Buchholz et al.*¹⁰⁰ entwickelten Trennmethode entfernt. Diese Trennmethode basiert auf der Verwendung eines Anionenaustauscharztes (Amberlite CG-400) und liefert durch die Verwendung der nur schwach oxidierend wirkenden Salzsäure als Produkt das für Kontrastmittel benötigte MnCl_2 in der Oxidationsstufe 2+.

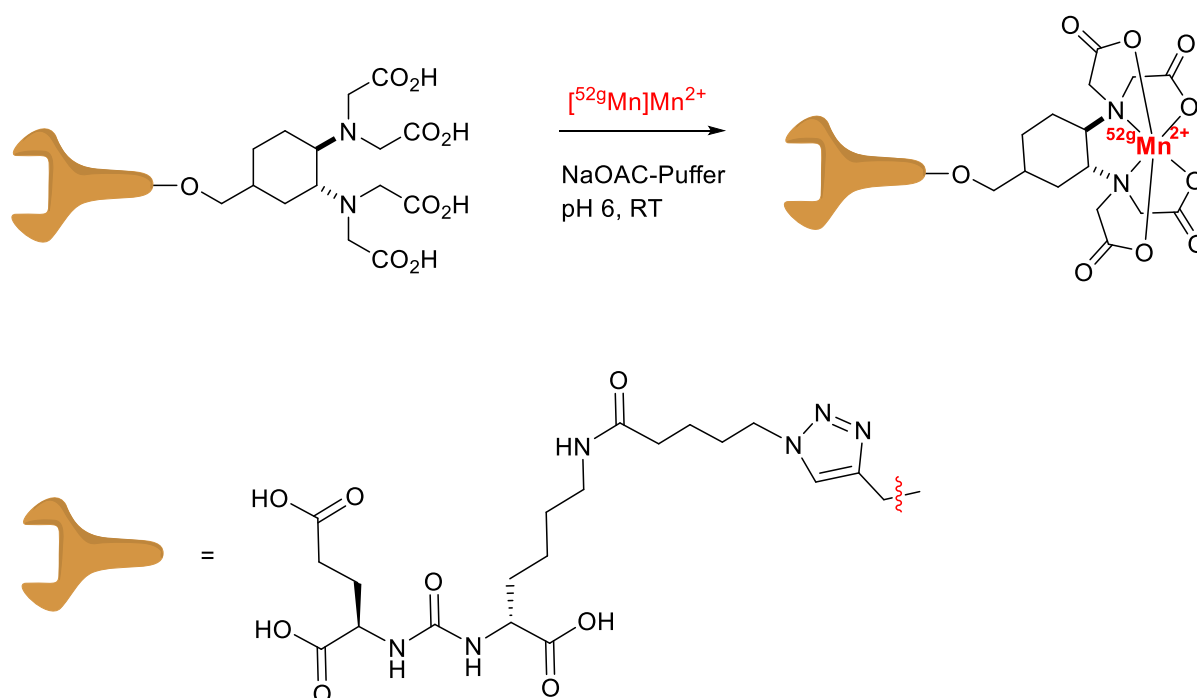


Abbildung 59: Schema der Radiosynthese von [^{52g}Mn][Mn(CDTA-PSMA)].

Die Radiosynthese von n.c.a. $[^{52g}\text{Mn}][\text{Mn}(\text{CDTA-PSMA})]$ erfolgte durch Markierung des Liganden CDTA-PSMA mit $[^{52g}\text{Mn}]\text{MnCl}_2$ in 1 M Natriumacetatpuffer mit einem pH-Wert von 6. Dieser pH-Wert verbessert auf der einen Seite die Löslichkeit des CDTA-Bausteines und verhindert auf der anderen Seite die Oxidation von Mn^{2+} oder die Bildung von unlöslichem $\text{Mn}(\text{OH})_2$. Die Reaktionsdauer betrug 20 min. Das Reaktionsende ist durch den vollständigen Verbrauch des $[^{52g}\text{Mn}]\text{MnCl}_2$ gekennzeichnet, welcher mit Hilfe von Radio-Dünnschichtchromatographie verfolgt wurde. Abbildung 60 zeigt das Radio-Dünnschichtchromatogramm einer vollständig abgelaufenen Reaktion. Eine Kontrolle der Reaktionslösung nach einem Zeitraum von sieben Tagen zeigte ebenfalls kein freies $[^{52g}\text{Mn}]\text{MnCl}_2$, woraus auf eine ausreichende Stabilität des Radiokomplexes n.c.a. $[^{52g}\text{Mn}][\text{Mn}(\text{CDTA-PSMA})]$ in der Reaktionslösung geschlossen werden konnte.

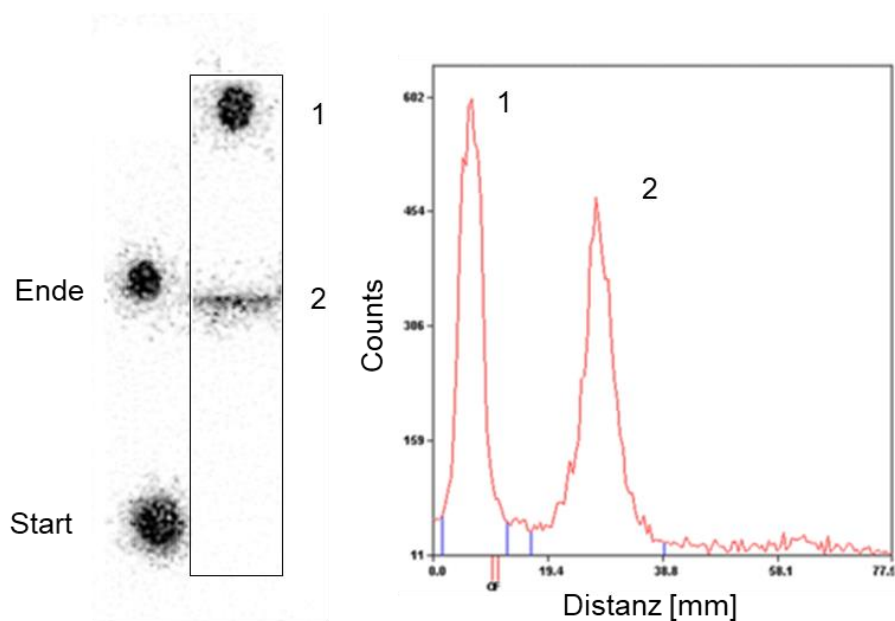


Abbildung 60: Radio-Dünnschichtchromatogramm des n.c.a. $[^{52g}\text{Mn}][\text{Mn}(\text{CDTA-PSMA})]$. Auswertung im Profil. 1: Referenzspot zur quantitativen Kontrolle; 2: Produktpot.

Die Synthese des c.a. $[^{52g}\text{Mn}][\text{Mn}(\text{CDTA-PSMA})]$ erfolgte analog zu oben unter Zugabe von 0,1 Äquivalenten MnCl_2 zu der Reaktionslösung. Diese Synthese verlief ebenfalls vollständig mit einer Reaktionszeit von 20 min.

Die eindeutige Identifizierung der dargestellten Radiokomplexe gelang mit Hilfe der HPLC unter Verwendung der nichtradioaktiven Referenzsubstanz (Abschnitt 6.8.4.3). In Abbildung 61 sind die Chromatogramme des Radiotracers mit und ohne Mn-Träger dargestellt. Das synthetisierte c.a. [^{52g}Mn][Mn(CDTA-PSMA)] stellt den ersten PSMA-spezifischen bimodalen PET/MR-Tracer auf Manganbasis dar.

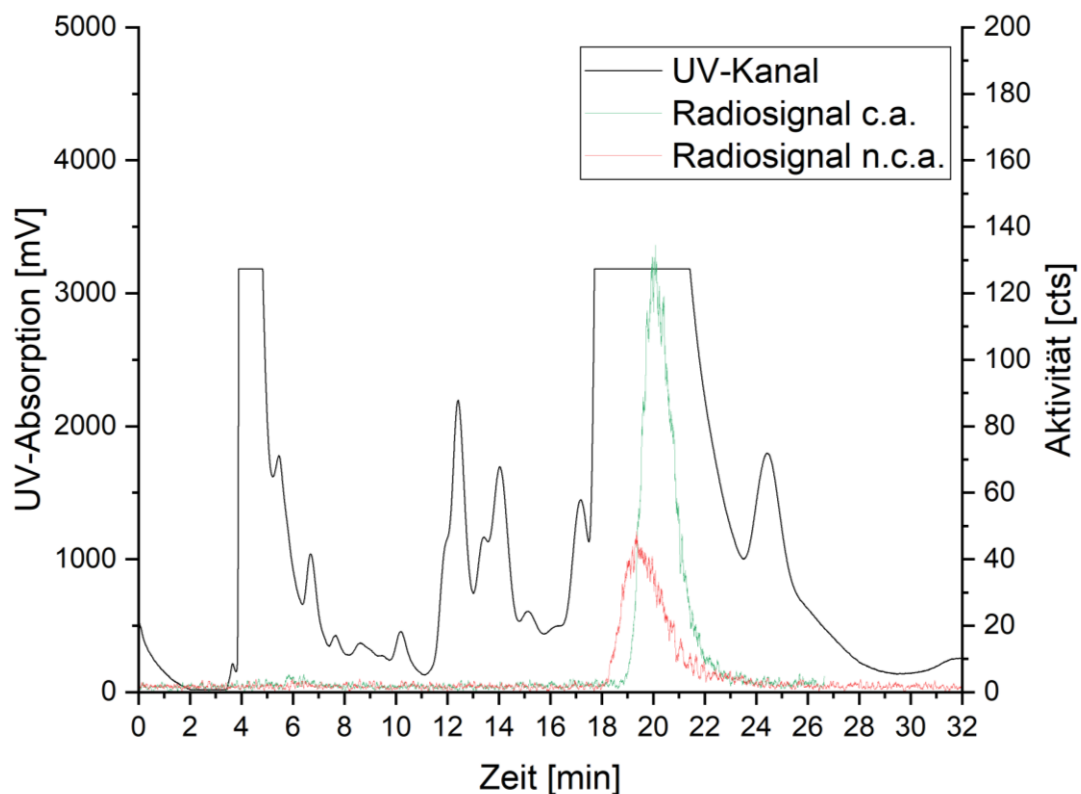


Abbildung 61: Chromatogramm des gemischten Radiokomplexes [^{52g}Mn][Mn(CDTA-PSMA)]. Mobile Phase 99,5 % PBS-Puffer / 0,5 % EtOH; stationäre Phase SynergiTM Hydro RP; Flow = 0,7 mL/min.

4.1.3 Anwendung zur *ex vivo* Autoradiographie

PSMA-spezifische Radiotracer haben sich in den letzten Jahren zu wichtigen Instrumenten in der Diagnose von Prostatakarzinomen mittels PET entwickelt. Neben der Expression von PSMA in Prostatakarzinomen tritt PSMA verstärkt bei der Neovaskularisation von soliden Tumoren und hierbei insbesondere bei Gliomen auf, was einen Ansatz für die Verfolgung des Verlaufs des Tumorwachstums mittels PET darstellt.^{124,125} Im Rahmen einer vom INM-4 durchgeführten Studie¹²⁶ zur Untersuchung des Zusammenhanges von Neovaskularisation und PSMA-Expression wurde der n.c.a. [^{52g}Mn][Mn(CDTA-PSMA)] eingesetzt.

Für dieses Experiment wurde das humane Glioblastommodell U87 verwendet. Dabei wurden die humanen Glioblastomazellen in das rechte Striatum einer immundefizienten Ratte transplantiert (Abbildung 62). Nach 13 Tagen Tumorstadium wurde der Radiotracer appliziert.

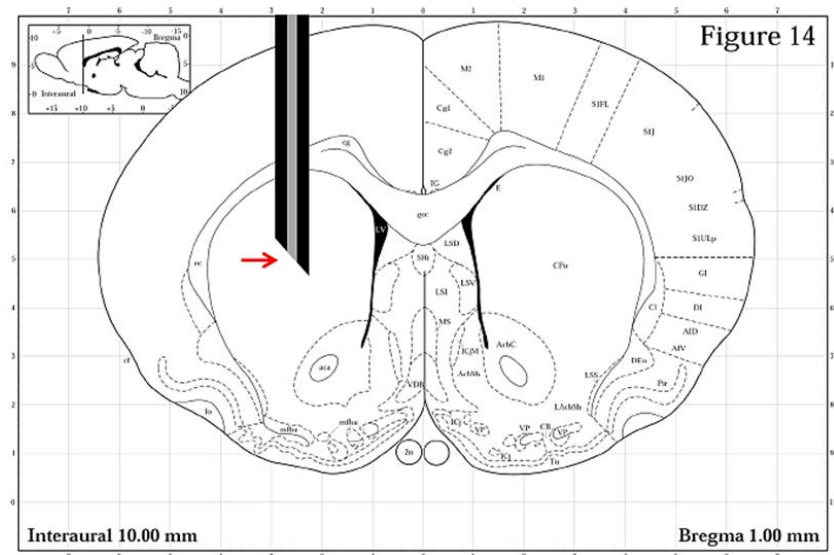
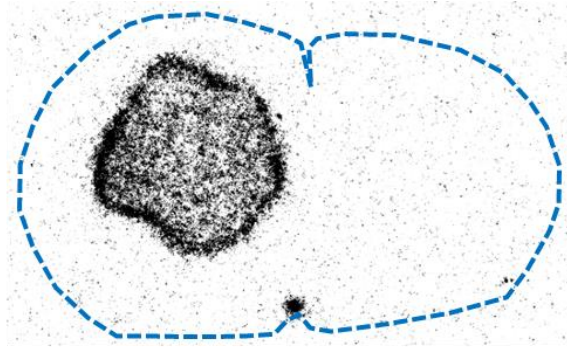


Abbildung 62: Darstellung eines Rattenhirnschnittes mit der Position für die Inokulation der Tumorzellen. Modifikation einer Darstellung von Paxinos und Watson (1998) Übernommen aus: Dissertation D. Oliveira.¹²⁶

In Abbildung 63 ist das Ergebnis der *ex vivo* Autoradiographie dargestellt. Zu erkennen ist die Bindung des Tracers an das Tumorgewebe mit einer maximalen Aufnahme in der peritumoralen Region. Diese Anreicherung ist vergleichbar mit den aus derselben Studie erhaltenen Ergebnissen mit dem strukturell ähnlichen Tracer [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-HBED-CC. Das Bindungsmuster mit der Astrozytose in der peritumoralen Region weist auf eine Korrelation hin. Auf die Expression von PSMA in Astrozyten wird in der Literatur eingegangen.^{127,128}



Glu-urea-Lys- ^{52g}Mn MnCDTA

Abbildung 63: Darstellung der ex vivo Autoradiographie. Die gestrichelte blaue Linie zeigt die Umrandung des Rattenhirnes an. Der n.c.a. ^{52g}Mn [Mn(CDTA-PSMA)] Radiotracer zeigt eine ausgeprägte Anreicherung besonders in der peritumoralen Region. Experimente durchgeführt von D. Oliveira.

5 Zusammenfassung

Nicht-Standard-Radionuklide sind von hoher klinischer Relevanz für verschiedene medizinische Anwendungen. Allerdings kommen diese Radionuklide aufgrund ihrer geringen Verfügbarkeit und schweren Isolierbarkeit heute bisher nur selten zum Einsatz. In dieser Arbeit wurden Separationstechniken für zwei verschiedene Nicht-Standard-Radionuklide (^{45}Ti und ^{52g}Mn) entwickelt und genutzt, um diese an geeignete Komplexbildner in Verbindung mit Pharmakophoren zu binden.

Für die Isolation von ^{45}Ti aus bestrahlten Sc-Targets wurde zunächst eine Apparatur entwickelt, mit der ^{45}Ti thermochromatographisch von Sc abgetrennt werden konnte. Diese Apparatur ermöglichte die Bildung und Abtrennung von $[\text{}^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ im Chlorstrom. Durch Optimierung verschiedener Prozessparameter (Temperatur, Chloranteil und Gesamtvolumenstrom) wurde schließlich ^{45}Ti mit einer zerfallskorrigierten Wiederfindungsrate von $76\% \pm 5\%$ ($n=5$) (n.d.c. $48\% \pm 3\%$ ($n=5$)) erhalten.

Das abgetrennte $[\text{}^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ sollte dann in hydrolysestabile ^{45}Ti -Komplexe umgewandelt werden. Dazu wurden die hexadentaten Salanliganden $\text{H}_4(2,4\text{-salan})$ und $\text{H}_4(3,4\text{-salan})$ genutzt, welche in nur 5 min mit ^{45}Ti markiert werden konnten. Mit dieser Methode wurden erstmalig die Radiometallkomplexe $[\text{}^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(3,4\text{-salan})]$ und $[\text{}^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(2,4\text{-salan})]$ dargestellt. Der Reaktionsumsatz zur Darstellung von $[\text{}^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(2,4\text{-salan})]$ und $[\text{}^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(3,4\text{-salan})]$ lag bei 40-65 %. Die radiochemische Ausbeute der Reaktion beginnend nach der Abtrennung von $[\text{}^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ betrug für $[\text{}^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(2,4\text{-salan})]$ $15\% \pm 7\%$ ($n=7$) und für $[\text{}^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(3,4\text{-salan})]$ $13\% \pm 6\%$ ($n=3$). Ferner wurde zur erstmaligen Darstellung von $[\text{}^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(\text{HBED})]$ der HBED Ligand verwendet, welcher für ^{68}Ga ein etablierter Chelator ist und den Liganden $\text{H}_4(2,4\text{-salan})$ und $\text{H}_4(3,4\text{-salan})$ strukturell ähnelt. Die radiochemische Ausbeute betrug aufgrund der geringen Stabilität des Radiokomplexes lediglich $3\% \pm 1\%$ ($n=3$). Diese Synthesen wurden in einer „Ein-Topf-Synthese“ durch Zugabe des Liganden und DIPEA (*N,N*-Diisopropylethylamin) in THF direkt in der Trennapparatur durchgeführt. Abschließend wurden die dargestellten Komplexe $[\text{}^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(2,4\text{-salan})]$ und $[\text{}^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(\text{HBED})]$ durch Stabilitätsuntersuchungen in Hinblick auf ihre Eignung für den Einsatz unter physiologischen Bedingungen untersucht. Der Radiokomplex $[\text{}^{45}\text{Ti}][\text{Ti}(2,4\text{-salan})]$ zeigte in allen getesteten Lösungen sowie in humanem Blutplasma über einen Zeitraum von 2 h keine Dissoziation. Die Rate mit der ^{45}Ti an

Serumproteine gebunden wurde, betrug $0,02 \text{ \%}/\text{min} \pm 0,02 \text{ \%}/\text{min}$. [^{45}Ti][Ti(2,4-salan)] stellt somit einen vielversprechenden Kandidaten für *in vivo* Anwendungen dar.

Im Gegensatz dazu dissoziierte [^{45}Ti][Ti(HBED)] in den meisten getesteten Lösungen. Experimente in humanem Blutplasma zeigten, dass ^{45}Ti mit einer Rate von $0,33 \text{ \%}/\text{min} \pm 0,03 \text{ \%}/\text{min}$ an Serumproteine gebunden wurde.

Zusätzlich wurden in dieser Arbeit Untersuchungen mit Verbindungen auf Basis des Nicht-Standard-Nuklid ^{52g}Mn durchgeführt, welche als bimodale PET/MR Tracer genutzt werden können. Durch eine Cu-katalysierte Azid-Alkin-1,3-Cycloadditions (CuAAC-Reaktion) Reaktion zwischen dem Alkin-funktionalisierten-CDTA (**M1**) und dem Azid-funktionalisiertem Harnstoff (**M2**) wurde nach Entschützung der PSMA spezifische bifunktionale Ligand (**M3**) mit einer Gesamtausbeute von 37 % erhalten. Neben CDTA als Chelatoreinheit besitzt dieser Ligand als zweite Funktion das Glu-Urea-Lys-Motiv, das eine hohe Affinität für das PSMA aufweist. Ferner gelang es, den ersten bimodalen PSMA-spezifischen $^{52g}\text{Mn}/^{nat}\text{Mn}$ -markierten PET/MR Tracer darzustellen. Der radiochemische Umsatz betrug in beiden Fällen $>99 \text{ \%}$ nach einer Reaktionszeit von 20 min. Der trägerfrei markierte Radiokomplex wurde nach Reinigung auf der HPLC in einem Ratten-Gliom-Modell mittels Autoradiographie evaluiert. Der Tracer zeigte hierbei eine Anreicherung in der peritumoralen Region. Ausgehend hiervon kann eine weitere Evaluierung des n.c.a. Komplexes in PET-Experimenten und des c.a. Komplexes als bimodales Kontrastmittel in PET/MR-Experimenten erfolgen.

6 Experimentaltteil

6.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Alle verwendeten Chemikalien und Lösungsmittel wurden von Sigma-Aldrich GmbH (Steinheim, Deutschland), Fluka AG (Buchs, Schweiz), ChemPUR GmbH (Karlsruhe, Deutschland), Merck KGaA (Darmstadt, Deutschland) oder ABCR GmbH (Karlsruhe, Deutschland) erworben und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Wasserfreie Lösungsmittel wurden in ausreichend hoher Reinheit von Sigma Aldrich GmbH (Steinheim, Deutschland) und VWR erworben und ohne weitere Reinigung oder Trocknung verwendet.

Alle Reaktion, die eine inerte Atmosphäre erforderten, wurden mittels Schlenk-Technik unter Verwendung von 5.0 Argon (>99,999 %, Air, Liquide GmbH Deutschland) und absoluten Lösungsmitteln durchgeführt. Zusätzlich wurde das Argon vor Gebrauch über eine Hydrosorb®-Patrone der Linde AG geleitet (Pullach, Deutschland; Spezifikation: <20 ppb H₂O). Verwendete Apparaturen wurden mindestens zwei Stunden bei 160 °C getrocknet, bevor sie weitere dreimal unter Vakuum mit einem Heißluftfön ausgeheizt wurde. Zwischen den Zyklen wurde jeweils mit Argon gespült.

Für durchgeführte Dünnschichtchromatographien (DC) wurden folgende Chromatographieplatten verwendet:

Normalphase: ALUGRAM® SIL G/UV254 der Macherey-Nagel GmbH (Düren, Deutschland) oder Merck, 0.25 mm Sil G/UV254.

Reversed Phase (RP): ALUGRAM® SIL G/UV254 der Macherey-Nagel GmbH (Düren, Deutschland) oder Merck 0.25 mm Sil G/UV254

AIOx ALUGRAM® SIL G/UV254 der Macherey-Nagel GmbH (Düren, Deutschland)

Zellulose: ALUGRAM® SIL G/UV254 der Macherey-Nagel GmbH (Düren, Deutschland)

Zur Auswertung wurde UV-Strahlung der Wellenlänge 254 nm verwendet.

Für die Festphasenextraktion wurden die Kartuschen Sep-Pak C18 Plus Long Cartridge, 820 mg Sorbent per Cartridge, 55-105 µm Partikelgröße von Waters Co verwendet. Vor Benutzung wurden die verwendeten Kartuschen zunächst mit 5 mL MeOH gefolgt von 10 mL H₂O konditioniert.

Für Zentrifugationen wurde eine 5415 C (Eppendorf, Hamburg, Deutschland) Zentrifuge verwendet.

6.1.1 Hochleistungs-Flüssigchromatographie (HPLC)

Zur Reinigung und Isolierung von chemischen Verbindungen im Zuge der chemischen und radiochemischen Synthesearbeiten wurde ein HPLC-System benutzt. Hierbei kamen eine AZURA® Pumpe P 4.1S und der UV-Detektor UVD 2.1S der Knauer Wissenschaftliche Geräte GmbH (Berlin, Deutschland).

Zur Identifizierung von ungeträgerten, radioaktiven Verbindungen war die HPLC mit einem Model 276 Photomultiplier mit NaI(Tl)-Detektorkristall und ACE Mate Signalverstärker ausgestattet (Ortec, Oak Ridge, USA). Zur Bedienung wurde das Gina Star Interface (Elysia-Raytest, Straubenhardt, Deutschland) eingesetzt.

Die Probenaufgabe der zu analysierenden Lösungen erfolgte über eine 200 µl Probenschleife. Zur chromatographischen Trennung wurden ausschließlich isokratische Bedingungen verwendet. Der verbaute UV-Detektor arbeitete bei einer Wellenlänge von 250 nm.

Die zur Analytik verwendeten Trennsäulen wurden von der Phenomenex Ltd. (Aschaffenburg, Deutschland) bezogen.

Folgende HPLC-Säulen wurden eingesetzt:

Synergi™ 4 µm Fusion-RP 80 Å, LC Column 250 x 3 mm, Ea (Phenomenex Ltd., Aschaffenburg, Deutschland)

Synergi™ 4 µm Hydro-RP 80 Å, LC Column 250 x 3 mm, Ea (Phenomenex Ltd., Aschaffenburg, Deutschland)

6.1.2 NMR-Spektrometrie

Die im Rahmen der experimentellen Arbeiten benötigten ^1H -NMR-Spektren wurden mit einem Varian INOVA 400 (400 MHz) NMR-Spektrometer gemessen. Alle chemischen Verschiebungen sind in ppm relativ zum Restsignal des verwendeten deuterierten Lösungsmittels angegeben. Die beobachteten Signale und Multipletts wurden wie folgt bezeichnet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett, und br = broad. Kopplungskonstanten (J) sind jeweils in Hertz (Hz) angegeben.

Die Aufnahme von ^{13}C -NMR Spektren wurden mit demselben Gerät bei 100 MHz gemessen. Alle chemischen Verschiebungen von ^{13}C sind ebenfalls in ppm relativ zum Restsignal des verwendeten deuterierten Lösungsmittels angegeben.

6.1.3 Massenspektrometrie

Hochauflösende-Massenspektren (HR-MS) wurden an einem LTQ FT Ultra der Thermo Fisher Scientific Inc. (Bremen, Deutschland) gemessen.

Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (Inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS) wurde mit Hilfe eines Agilent 7900 ICP-MS (Gilent Technologies, Santa Clara, USA) gemessen.

Niedrigauflösende Massenspektren wurden mit Hilfe der "electrospray ionization positive mode" Methode (ESI-MS+) an einem Thermo Finnigan *Surveyor mass spectrometer* gemessen (Thermo Fisher Scientific GmbH, Dreieich, Deutschland).

6.1.4 Einkristallröntgenstrukturanalysen

Einkristallstrukturanalysen wurden bei einer Temperatur von 170(2) K auf einer IPDS IIT durchgeführt. Weitere Einkristalle wurden bei 293(2) K auf IPDS II oder IPDS IIT (STOE und Cie., Darmstadt, Deutschland) Diffraktometer mit Mo-K α -Strahlung der Wellenlänge 0,71073 Å unter Verwendung von ω - ϕ -2 θ Scan Techniken gemessen. Die Strukturen wurden durch direkte Methoden unter Verwendung des Programmes WinGX¹²⁹ mittels SIR2014¹³⁰ gelöst. Die Strukturverfeinerung wurde mittels SHELXL 2016¹³¹ unter Verwendung der Gesamt-Matrix kleinsten Fehlerquadratmethode mit $F_0^2 \geq 2\sigma(F_0^2)$ durchgeführt. Die numerische Absorptionskorrektur (X RED V1.22; Stoe

& Cie, 1999) wurde nach Optimierung der Kristallform (X-SHAPE V1.06; Stoe & Cie, 1999) durchgeführt. Nicht-Wasserstoffatome wurden ohne Einschränkungen anisotrop verfeinert. Wasserstoffatome wurden durch geeignete Fixierungsmodelle eingeführt. Die graphische Darstellung der Kristall- und Molekülstrukturen wurden mit DIAMOND v4.2 erstellt.

6.1.5 Radioanalytische Methoden

Zur qualitativen und quantitativen Beurteilung des Trennprozesses und aller Radiosynthesen wurde auf eine Reihe von Messapparaturen zurückgegriffen, die im Folgenden erläutert werden.

Mittels Gamma-Spektroskopie an HPGe-Detektoren konnte sowohl eine qualitative als auch quantitative Analyse der radioaktiven Proben erfolgen. Aufgrund der geringen Intensität der Gamma-Linie des ^{45}Ti (719 keV, 0,15 %) kann eine Aktivitätsbestimmung nur von Proben ausreichend hoher Aktivität sowie Reinheit erfolgen. Aus diesem Grunde wurden die HPGe-Detektoren im Wesentlichen zum Nachweis der Abwesenheit von ^{44}Sc und $^{44\text{m}}\text{Sc}$ und somit einer erfolgreichen Trennung eingesetzt.

Mit Hilfe der nach dem β^+ -Zerfall auftretenden Vernichtungsstrahlung (511 keV, ^{45}Ti : $I_{\beta^+} = 85\%$) wurde der zeitliche Verlauf der Trennung von ^{45}Ti aus dem bestrahlten Scandiumtarget verfolgt. Mit Hilfe eines Systems aus einem Zählrohr (500 V Betriebsspannung), einem PC und einer im INM-5 entwickelten Software wurden Zerfallsraten in Echtzeit mit einer Frequenz von 3 Hz aufgezeichnet. Das Zählrohr wurde zur Verringerung des Untergrundes weiterhin mit einer 0,5 cm starken Bleiabschirmung ummantelt.

Für die Gamma-Spektroskopie wurden HPGe-Detektoren der Firma Ortec (AMETEK GmbH) verwendet. Die genutzten Detektoren waren zur Verringerung der Untergrundstrahlung von einer mit Kupfer und Kunststoff ummantelten Bleiabschirmung umgeben und wurden mit Standards der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB), Braunschweig und der Firma Amersham Ltd, Großbritannien, kalibriert.

Die Betrachtung und Auswertung der aufgenommenen Spektren erfolgte mit der Software GammaVision.

Zur Bilanzierung und für rein quantitative Aussagen in Bezug auf die eingesetzte Startaktivität wurde ein Aktivimeter der Firma Comecer eingesetzt.

Die Auswertung von Radio-Dünnschichtchromatographieplatten erfolgte mit Hilfe eines Packard Instant Imagers (Packard Instrument Company, Meriden, CT, USA)

6.2 Verwendete Materialien zum Aufbau der Trennapparatur

Alle für den Bau und die Entwicklung eingesetzten Materialien mussten in hohem Maße chlorbeständig sein. Für den im Ofen befindlichen Teil wurde auf Quarzglas zurückgegriffen, welches für die Reaktionstemperaturen nahe 1000 °C geeignet ist. Alle weiteren Teile bestanden aus Borosilikatglas, mit einer oberen Belastungsgrenze von etwa 500 °C. Alle Schliffe wurden unter Verzicht auf Silikonöl mit Hilfe von PTFE-Dichtringen (Dr. Dietmar Glindemann, Halle, Deutschland) verbunden. Für die Führung von Inertgasen und des Reaktivgases Chlor wurde auf PTFE-Kapillaren mit Verbindungsstücken aus Polyetheretherketon (PEEK) zurückgegriffen. Als Transportmedium zum Betrieb der thermochromatographischen Apparatur wurden die Inertgase Argon 5.0 (> 99.999%, Air Liquide GmbH) und Helium 6.0 (> 99.999%, Air Liquide GmbH) verwendet, welche vor dem Einspeisen durch eine Hydrosorbpatrone der Linde AG (Pullach, Deutschland; Spezifikation: <20 ppb H₂O Restwassergehalt) geleitet wurden. Verwendet wurde Chlorgas mit einer Reinheitseinstufung von 5.0, ebenfalls von der Linde AG (Pullach, Deutschland). Ein Edelstahl Druckminderer für Korrosivgase diente zum Einstellen des Druckes auf die für den Massendurchflussregler benötigten 3 bar.

Als Ofen diente der Röhrenofen MTF 12/39/250 (Carbolite Gero GmbH & Co. KG, Neuhausen, Deutschland)

6.2.1 Massendurchflussregler

Um den Volumenstrom der verwendeten Gase zu regeln wurden Massendurchflussregler der Bronkhorst Nord GmbH (Kamen, Deutschland) mit der zugehörigen Software und Regelsystemen *FlowDDE* und *FlowView* verwendet. Alle Umrechnungen zwischen den verwendeten Inertgasen Helium und Argon wurden mit *Fluidat* ebenfalls von der Bronkhorst Nord GmbH vorgenommen.

Der Volumenstrom des Chlorgases wurde mit einem Massenmesser und Massendurchflussregler der LOW- Δ P-FLOW Baureihe gemessen und kontrolliert. Der maximal mögliche Volumenstrom mit dem verwendeten Gerät betrug 60 mL/min. Der minimal mögliche Volumenstrom betrug 0,6 mL/min. Der anzulegende Gasdruck am Eingang des Reglers betrug 3 bar. Der Ausgangsdruck zum nachgeschalteten Ofen entsprach Atmosphärendruck.

Der Volumenstrom des Transportgases wurde mit einem Massenmesser und Massendurchflussregler der EL-FLOW Select Baureihe gemessen und kontrolliert. Der maximal mögliche Volumenstrom mit dem verwendeten Gerät betrug 200 mL/min. Der minimal mögliche Volumenstrom betrug 2 mL/min. Der anzulegende Gasdruck betrug 3 bar vor dem Gerät und Atmosphärendruck hinter dem Gerät.

Die beiden Volumenströme wurden über ein T-Stück zusammengeführt, um eine gute Durchmischung der Gase vor Eintritt in die Reaktionskammer zu erreichen.

6.2.2 Führung und Neutralisierung des Chlorgasstromes

Abbildung 64 zeigt den Aufbau zur Steuerung des Gasvolumenstroms für die Trennapparatur. Dieser Aufbau ermöglichte neben der Mischung einer geeigneten Chlor-Konzentration auch die Wahl zwischen Argon und Helium als Trägergas während der Trennung. Darüber hinaus waren auch das Nachspülen des Druckminderers für das Chlorgas sowie die Spülung beider Massendurchflussregler mit Inertgas möglich, was für die Langlebigkeit der Apparatur von besonderer Bedeutung war.

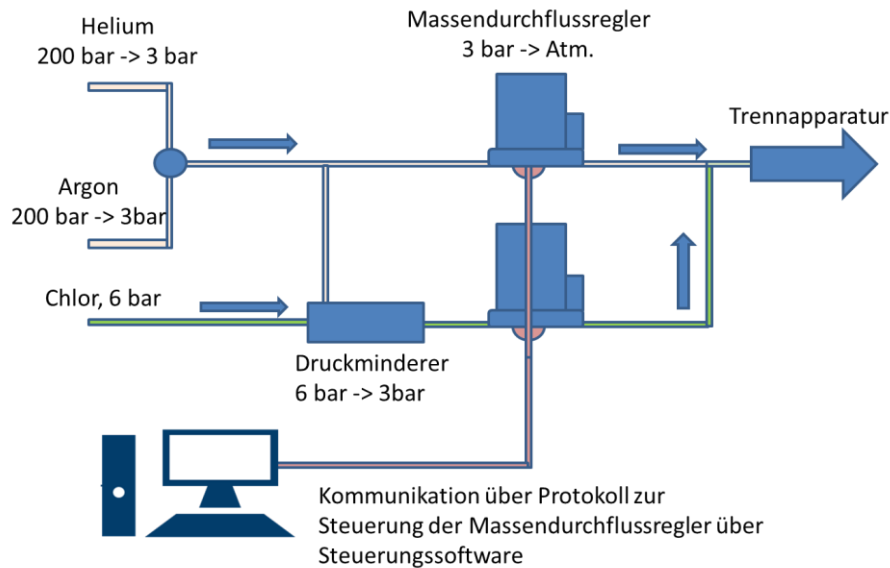


Abbildung 64: Schematische Darstellung des Systems zur Kontrolle des Gasstroms. Grün: Chlorgasstrom. Beige: Inertgasstrom. Rot: Kommunikation

Aufgrund der hohen Toxizität und Korrosivität des eingesetzten Chlorgases wurde der gesamte Volumenstrom am Ende der Apparatur durch Waschflaschen geleitet. Dieses *Scrubbing System* neutralisierte alle nicht umgesetzten Reste an Chlor und verhinderte somit effektiv einen Austritt des Gases in den Abzug. Es wurde aus drei in Reihe geschalteter Waschflaschen aufgebaut (Abbildung 65). Um ein Verstopfen des Systems durch sich bildendes festes NaCl oder TiO_2 zu verhindern, wurden Waschflaschen ohne Fritten verwendet.

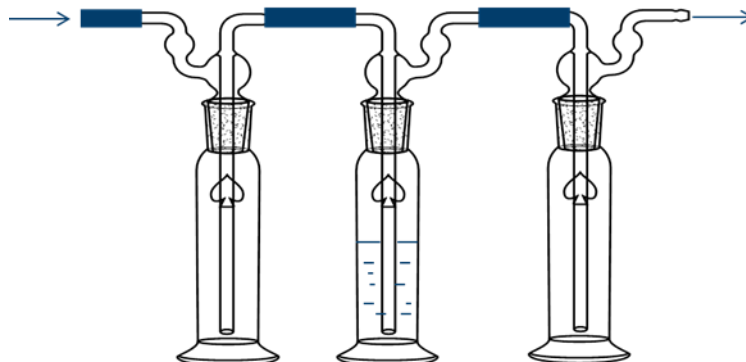


Abbildung 65: Anordnung der Waschflaschen zur Neutralisierung des Chlorstromes.

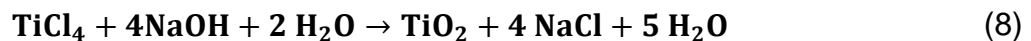
Die vordere und die hintere Waschflasche waren unbefüllt und dienten zum einen dazu, bei Über- oder Unterdruck die Absorptionslösung aus der mittleren Waschflasche aufzufangen und somit ein Eindringen der Waschlösung in die Apparatur oder ein Austreten aus der Apparatur zu verhindern. Zum anderen wurde so ein unbeabsichtigtes Überleiten von Reaktionslösungen aus der Vorlage in die Waschlösung verhindert. Die mittlere Waschflasche wurde mit 40 mL 20 % (w/w) Natriumhydroxidlösung als Lösung gefüllt, um hindurchgeleitetes Chlor nach Gleichung 6 zu neutralisieren.



Die maximale Kapazität von 40 mL einer 20 % Natriumhydroxidlösung (ca. 10 g NaOH) beträgt ca. 8,8 g Cl₂, was einem Volumen von ca. 3 dm³ Chlorgas entspricht (15 °C).¹⁰⁴ Diese Kapazitäten waren für alle durchgeführten Versuche mit einer Einbeziehung von 10 % Pufferkapazität ausreichend (Gl. 7).

$$m(\text{NaOH}) * \frac{M(\text{NaOH})}{M(\text{Cl}_2)} = \textit{Maximale Absorption} [\textit{g}] \quad (7)$$

Weiterhin dient das Absorptionssystem dazu den möglichen Austritt von ebenfalls toxischem TiCl₄ und radioaktivem [⁴⁵Ti]TiCl₄ zu verhindern (Gl. 8).



Eine Kühlung des Systems war trotz der hohen Reaktionsenthalpien der Neutralisationsreaktionen beim Einsatz von den in dieser Arbeit verwendeten Volumenströmen des Chlors nicht notwendig.

6.3 Inaktive Vorversuche

6.3.1 Temperaturprofilbestimmung

Zur Bestimmung des Temperaturprofils des verwendeten Röhrenofens wurde ein Nickel-Chrom / Nickel (Typ K) Thermoelement verwendet. Die Temperatur wurde in Abständen von 5 cm beginnend vom Ende des Quarzglasrohres bei einem Argonstrom von 100 mL/min bestimmt.

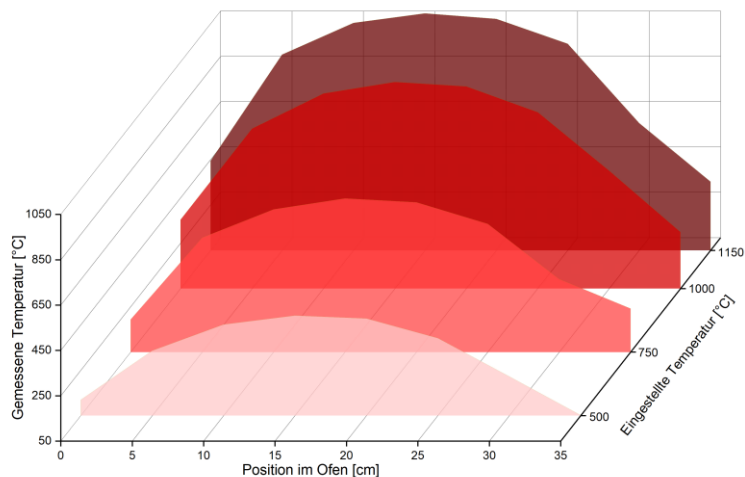


Abbildung 66: Temperaturprofil der Reaktionskammer bei verschiedenen Temperaturen.

6.3.2 Reaktionsgeschwindigkeiten von Scandium im Chlorstrom

Um die Reaktionsgeschwindigkeiten von metallischem Scandium im Chlorstrom in der Apparatur abschätzen zu können, wurde eine Versuchsreihe bei unterschiedlichen Temperaturen, Gesamtvolumenströmen und Chloranteilen unternommen. Dies ist zum einen im Hinblick auf die Halbwertszeit von ^{45}Ti relevant. Zum anderen aber auch, um Transportdauern und Reaktionszeiten voneinander unterscheiden zu können. Vor den Experimenten wurde die minimal nötige Reaktionszeit über Stoffmengenberechnungen abgeleitet. Für eine sinnvolle Bestimmung der in der Apparatur real stattfindenden Reaktionszeiten wurde so eine vollständige Umsetzung des Scandiummetalls verhindert.

Zur Bestimmung der Reaktionszeiten wurden 190 ± 10 mg Scandium in einem Keramikschildchen in die Reaktionskammer eingebracht. Der Ofen wurde auf die

Reaktionstemperatur gebracht und für 15 min gehalten. Während dieser Zeit wurde die Apparatur mit dem für das Experiment vorgesehenen Gesamtvolumenstrom Argon gespült. Nachdem das Chlorgas für eine Reaktionszeit von 60 min hinzugeschaltet worden war, wurde die Apparatur mit Argon gespült. Die Regelung der beiden Volumenströme erfolgte so, dass der Gesamtvolumenstrom während der Experimente möglichst konstant war. Nach Abkühlen der Apparatur wurde das Keramikschiffchen mit der Probe aus dem Ofen genommen und mögliche auf der Probe verbliebene Reste von weißem Scandiumchlorid entfernt. Abschließend wurde das nach der Reaktion verbliebene metallische Scandium gewogen.

6.3.3 Arbeiten zur Beurteilung des Transport- und Abscheidungsverhaltens

Um das Transport- und Abscheidungsverhalten von $TiCl_4$ und $ScCl_3$ zu testen und Anhaltspunkte für erste Aktivversuche zu erhalten wurden Inaktivversuche mit Scandium und Titan in metallischer Form durchgeführt.

In den Reaktionen wurden jeweils 190 mg Scandium und 190 mg Titanschwamm als Startmenge umgesetzt. Die Durchführung der Versuche erfolgte wie oben beschrieben. Nach Beendigung eines Versuchs wurden Beobachtungen zum Transport- und Abscheidungsverhalten notiert und durch Veränderungen der Versuchsparameter (im Wesentlichen der unter Abschnitt 3.1 herausgearbeiteten Grenzen sowie den Einsatz unterschiedlicher in Tabelle 15 aufgeführten Bauteile zur Verlängerung der Gesamtwegstrecke) für Aktivversuche sinnvolle Prozessbedingungen erarbeitet (vgl. Abschnitt 3.1.1.).

Tabelle 15: Getestete Prozessparameter und Bauteile in inaktiven Vorversuchen. Prozesstemperatur 900 °C.

Chloranteil %	Gesamtfluss (mL/min)	Zwischenstück
4	25, 50, 75,100	(A)
2	75, 100	(B), l = 50 cm
4	75, 100	
2	75	(C)
4	75	(C) + Filter aus
8	75	Quarzglaswolle

6.3.4 Bestimmungen des Chlorgehalts

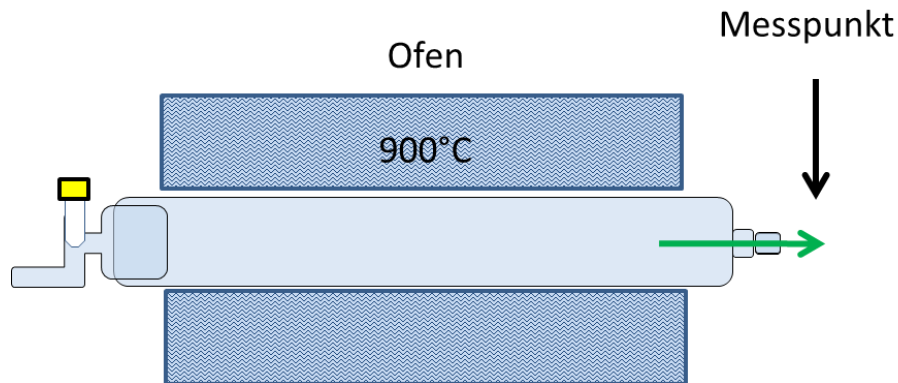


Abbildung 67: Versuchsaufbau zur Bestimmung des Chlorgehalts mit Messpunkt.

Der Chlorgehalt wurde mit Hilfe des Chlor-Tests MQuant (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) durchgeführt. Dieser Test basierte auf der Flüssigreagenz-Methode mit *N,N*-Diethyl-1.4-phenylendiamin (DPD) als Indikator. Zur Bestimmung des zeitlichen Konzentrationsverlaufes nach Einschalten des Chlorstromes wurde das oben beschriebene semi-quantitative Kit verwendet. Hierzu wurde direkt am Ausgang der Reaktionskammer über einen 14,5 Normschliff ein Silikonschlauch mit Stahlkapillare angebracht. Über diese Kapillare wurde für jeweils 1 min das austretende Gasvolumen durch 10 mL Wasser geleitet. Die Ofentemperatur betrug 850 °C, der Gesamtvolumenfluss 100 mL/min und der Chloranteil betrug 12 % (12 ml/min). Als Inertgas wurde Helium eingesetzt. Die erhaltenen Proben wurden anschließend auf ihren Chlorgehalt hin untersucht (Abbildung 67).

Zur Bestimmung des zeitlichen Konzentrationsverlaufes nach Einschalten des Bypasses zur Spülung des Auffanggefäßes wurde das oben beschriebene semi-quantitative Kit verwendet. Hierbei wurde zunächst unter Modellbedingungen (Ofentemperatur 850 °C, 100 mL Gesamtvolumenfluss, 12 % Chloranteil, Helium als Inertgas) über 60 min bei -78 °C der Auffangbehälter durchflutet. Nach 60 min wurde der gesamte Volumenstrom beendet und die Temperatur des Auffangbehälters

auf -30 °C erhöht. Über den Bypass wurde nun der Auffangbehälter mit 150 mL/min gespült.

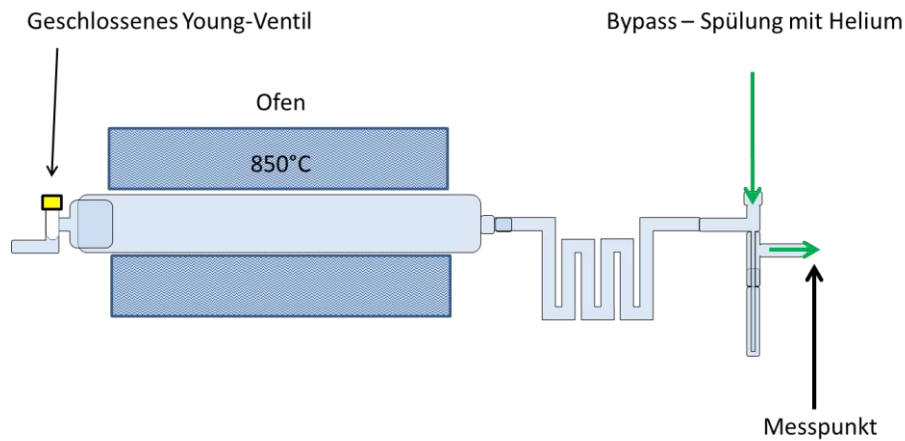


Abbildung 68: Versuchsaufbau zur Bestimmung des Chlorgehaltes des Spülgases.

Das austretende Gasvolumen wurde nun über einen Silikonschlauch mit Stahlkapillare für jeweils 1 min in 10 mL Wasser geleitet. Nach 15 min wurden 5 mL Wasser über ein Septum in das Auffanggefäß gegeben. Die erhaltenen Proben wurden anschließend auf ihren Chlorgehalt hin untersucht (Abbildung 68).

6.4 Herstellung von Titan-45

Als Targetmaterial wurde Scandium 99,99% der Smart-elements GmbH (Wien, Österreich) eingesetzt, welches in Form von Ingots als Rohmaterial für die Weiterbearbeitung vorlag. Die in verschiedenen Größen vorliegenden Ingots wurden zunächst mit Hilfe einer Walze in Plattenform gebracht. Die für ein Gewicht von 350 mg benötigte Dicke von 0,6 mm wurde mittels einer digitalen Schieblehre kontrolliert. Die so erhaltenen Platten optimaler Dicke wurden anschließend mit Hilfe einer Druckluftstanze (Luftdruck 7 bar) in Scheiben mit einem Durchmesser von 13 mm gestanzt.

Die als Degradierfolien eingesetzten Nickelfolien (Goodfellow GmbH, Hamburg, Deutschland) wurden ebenfalls mit Hilfe der Druckluftstanze in Scheiben 13 mm Durchmesser gestanzt. Scheiben mit hochstehenden Rändern wurden im Nachhinein solange mit Hilfe der Walze bearbeitet, bis die Scheiben vollständig plan waren.

Trägerfreies ^{45}Ti wurde am Baby Cyclotron BC 1710 (Japan Steel Works Ltd., Japan) des Institutes für Neurowissenschaften und Medizin (INM-5) des Forschungszentrum Jülich durch eine Protoneninduzierte (p,n) Reaktion über einen Energiebereich von $1 \rightarrow 0$ MeV bzw. $12 \rightarrow 0$ MeV an ^{45}Sc erzeugt. Die Masse der eingesetzten Scandiumtargets betrug hierbei 350-450 mg. Für die Bestrahlungen wurden Strahlströme von $1,5 \mu\text{A}$ - $3 \mu\text{A}$ und Bestrahlungsdauern von 15-30 min eingesetzt. Es wurden Radionuklidausbeuten von 150-300 MBq erreicht.

Um eine Einschussenergie auf das Scandiumtarget von 12 MeV zur Unterdrückung der Nebenreaktionen $^{45}\text{Sc}(p,pn)^{44}\text{Sc}, ^{44m}\text{Sc}$ zu erreichen, wurden $2 \times 125 \mu\text{m}$ Nickelfolien als Degradierfolien eingesetzt. Um die benötigte Dicke dieser Folien zu berechnen, wurde STACK-Technik eingesetzt. Die Berechnungen durch STACK basieren auf der durch Williamson modifizierten Bethe-Bloch-Gleichung.¹³² Durch iterative Anwendung dieser Gleichung kann die Degradation und somit auch die Einschussenergie für jede neue Folie bzw. Target berechnet werden.

Bei unzureichender Wärmeabfuhr während der Bestrahlung kam es zur Bildung einer Oxidschicht und einer Verschmelzung des Targets mit den Degradierfolien. Beides führte zu einer nicht reproduzierbaren Umsetzung des Targets mit dem Chlor. Eine

Zerkleinerung des bestrahlten Scandiums bewirkte die Bildung neuer nicht oxidierter Flächen sowie eine Erhöhung der Oberfläche im Allgemeinen. Die Zerkleinerung des Targets wurde mit Hilfe der in Abbildung 69 schematisch dargestellten und für diesen Zweck angefertigten Werkzeugen erreicht.

Hierbei wurde das bestrahlte Target in den mit Blei umschlossenen Stahlzylinder gegeben. Mit Hilfe des Stempels und eines Hammers konnte das Target zunächst in vier, durch Drehen des Stempels in beliebig viele Teile zerteilt werden.

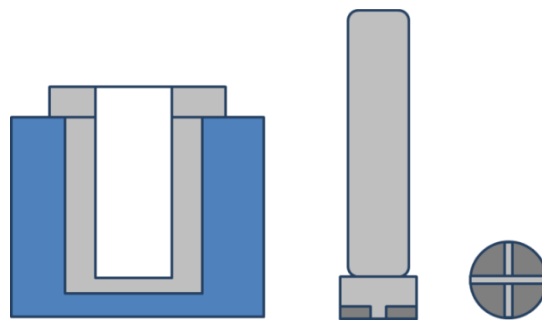


Abbildung 69: Links: Mit Blei ummantelter Stahlzylinder. Rechts: Stempel mit Kreuzform in Ansicht von der Seite (mitte) und von unten (rechts).

6.5 Bestimmung des ^{45}Ti und $^{44,44\text{m}}\text{Sc}$ Anteils in einer bestrahlten Probe ohne Degradierfolien

Um die ohne Degradierfolien durchgeführten Experimente nicht nur einer qualitativen, sondern auch einer besseren quantitativen Beurteilung unterziehen zu können, wurde das Verhältnis zwischen den drei produzierten Nukliden ^{45}Ti , ^{44}Sc und $^{44\text{m}}\text{Sc}$ bestimmt. Bei dieser Quantifizierung mussten wesentliche Merkmale der Radionuklide berücksichtigt werden. Zum einen bedingt die äußerst geringe Intensität des ^{45}Ti (<1 %) erhöhte Messunsicherheiten, zum anderen liegt das koproduzierte Radioscandium als isomeres Paar $^{44\text{m}}\text{Sc}/^{44\text{g}}\text{Sc}$ vor. Da die Isomere in einem säkularen Gleichgewicht vorliegen und darüber hinaus eine gemeinsame Gamma-Linie besitzen, kann die Menge des produzierten Radioscandiums erst nach Einstellung des Gleichgewichtszustandes ermittelt werden. Für die Bestimmung des Trennfaktors im Rahmen der Routineproduktion des ^{45}Ti konnte jedoch komparativ, durch einen vorher-nachher-Vergleich, gearbeitet werden, um eine prozentuale Angabe der Trennausbeute zu erhalten.

6.5.1 Aktivitätsbestimmungen mittels Gamma-Spektroskopie

350 mg eines metallischen Scandiumtargets wurde mit Protonen der Energie von 16- >5 MeV für 15 min bei einem Strahlstrom von 1,5 µA bestrahlt. Das aktivierte Scandiumtarget wurde in 10 mL einer 4 M Salzsäure gelöst. Ein 100 µl Aliquot wurde der Lösung entnommen, um mit Hilfe eines Ge-Detektors die Produktionsausbeute zu analysieren.

Mit Gleichung (9) wurde die Aktivität der Probe zum Zeitpunkt der Messung bestimmt

$$A_t = \frac{P}{\epsilon \cdot I_\gamma \cdot t_{\text{live}}} \quad (9)$$

P: Anzahl der gemessenen Impulse

t_{live} : Durch die Totzeit korrigierte Messdauer

ϵ : Die Ansprechwahrscheinlichkeit des Detektors der betreffenden Gamma-Energie

I_γ : Die absolute Emissionswahrscheinlichkeit der betreffenden Gamma-Linie.

6.5.2 Analyse komplexer Zerfallskurven

Zur Bestimmung des Anteils an ^{45}Ti neben $^{44,44\text{m}}\text{Sc}$ im ScCl_3 Rückstand wurde nach der Trennung über 16 h eine Zerfallskurve aufgenommen und nach den unten aufgeführten Gleichungen ausgewertet.

Die aus der Zerfallskurve bestimmte Gesamtaktivität ist gegeben durch:

$$A_{\text{gesamt}} = A_{44\text{mSc}} + A_{44\text{gSc}} + A_{45\text{Ti}} \quad (10)$$

Die Zerfallskurven der einzelnen Nuklide werden durch die Zerfallsgleichung Gleichung 11 beschrieben.

$$A_t = A_0 \cdot e^{\frac{-\ln(2) \cdot t}{t_{1/2}}} \quad (11)$$

Durch Einsetzen in Gleichung 10 sind die Anfangsaktivitäten durch Gl. 12 gegeben:

$$A_{gesamt} = A_0 \cdot e^{\frac{-\ln(2) \cdot t}{t_{1/2}}} + A_0 \cdot e^{\frac{-\ln(2) \cdot t}{t_{1/2}}} + A_0 \cdot e^{\frac{-\ln(2) \cdot t}{t_{1/2}}} \quad (12)$$

6.6 Übersicht über die Apparatoptimierung

Die Apparatur wurde ausgehend von einem vereinfachten Aufbau, welcher sich an Apparaturen anderer thermochromatographischer Trennverfahren orientierte sukzessive verbessert. **Abbildung 70** zeigt hierbei schematisch eine Übersicht der Änderungen, die die größten Auswirkungen mit sich brachten. Jede Spalte beschreibt hierbei einen integralen Bestandteil der Apparatur bzw. des Trennvorgangs. Durch bauliche Veränderungen an der Apparatur wurde so die Grundfunktionalität und Reproduzierbarkeit des Prozesses über eine Vielzahl von Testsynthesen sukzessive erarbeitet.

Die drei Ziele waren hierbei eine effektive Isolierung von ^{45}Ti , eine hohe radionukleare Reinheit und eine hohe Produktausbeute bei der Synthese des Radiometallkomplexes. Die Bewertung durch das Ampelsystem zeigt an, inwieweit eine Veränderung an der Apparatur Verbesserungen im Hinblick auf die genannten drei Ziele bewirkte und gibt somit eine sehr gute Übersicht über den Fortgang des Entwicklungsprozesses.

Die Diskussion zur Auswahl des Targethalters, der Bestrahlung sowie der Zerteilung des Targets (Spalten eins und zwei v.l.) findet sich in Abschnitt 3.1.2. Die Diskussion zum Umsatz des Targets in der Reaktionskammer (Spalte drei v.l.) sowie zum Transport und der Trennung von ^{45}Ti und Scandium (Spalte vier v.l.) findet sich in Abschnitt 3.1.1. Die Diskussion zur Recovery von $[\text{}^{45}\text{Tj}]\text{TiCl}_4$ (Spalte fünf und sechs v.l.) findet sich in Abschnitt 3.1.3. Die Diskussion zur Komplexbildungsreaktion und zur Radiomarkierung (Spalte sieben v.l.) findet sich in Abschnitt 3.3 bzw. 3.4 .

Targethalter	Target	Schutzgas	Zwischenstück	Aufgefangen in/Wiederfindungsrate	Radiochemischer Umsatz
Cu	Unzerteilt	Argon	Zwischenstück A	-20°C ~1%	~40%
Al	Gevierteilt	Argon	Zwischenstück B	CCl ₄ -29°C ~1%	/
	Zerkleinert	Argon	Zwischenstück C + Quarzglasfritte	ACN -29°C ~20%	~1%
		Argon	Kolben+Zwischenstück C	ACN -29°C ~30%	~1%
		Helium	Kolben+Zwischenstück C (beheizt)	ACN -29°C ~30%	~1%
Cu/Al	Unzerteilt	Helium	Kolben+Zwischenstück C (beheizt)	-78°C ~50-70%	~1%
Cu/Al	Unzerteilt	Helium	Kolben+Zwischenstück C (beheizt)	-78°C ~50-70%	Heliumbypass ~40-65%

Abbildung 70: Übersicht über den Verlauf der Trennapparatoptimierung mit einer Bewertung der Effektivität der Modifikationen im Ampelsystem.

6.7 Parameteroptimierung

In dem finalisierten Prototyp wurden die regelbaren Parameter Gasstrom, Cl₂-Gehalt und Reaktionstemperatur bei ansonsten konstanten Bedingungen optimiert. Um die radiochemische Reinheit der Trennung beurteilen zu können wurde ^{44,44m}Sc mitproduziert. Die unten angegebenen zerfallskorrigierten Werte für die Recovery sind somit Mindestwerte.

Vor jedem Versuch wurde die gesamte Apparatur zunächst auf Dichtigkeit geprüft und unter vermindertem Druck von $1 \cdot 10^{-3}$ mbar ausgeheizt.

Das bestrahlte Scandiumtarget wurde in den Ofen eingebracht. Das die Glaswendel (C) umgebende Heizband wurde eingeschaltet und der Ofen über einen Zeitraum von etwa 20 min auf die Reaktionstemperatur gebracht und weitere 15 min bei dieser Temperatur gehalten. Während der gesamten Zeit wurde die Apparatur mit einem Volumenstrom an Schutzgas gespült, welches dem späteren Gesamtvolumenstrom während der Reaktion entsprach. Das Reaktivgas Chlor wurde in dem zu untersuchenden Massendurchfluss hinzugeschaltet, der Schutzgasvolumenstrom um diesen Anteil verringert und das Kühlbad hinzugefügt (Aceton/Trockeneis: -78°C). Nach Beendigung der Reaktion und des Auffangprozesses wurde der Chlorstrom ausgeschaltet und das restliche Chlor aus dem System ausgetrieben. Nach Abschluss des Experiments wurde mit Hilfe eines Aktivimeters die aufgefangene Aktivität bestimmt.

6.7.1.1 Optimierung des Chloranteils

Tabelle 16: Optimierung Chloranteil. 900°C Prozesstemperatur. 100 mL Gesamtvolumenstrom. Helium als Schutzgas.

Chlorgehalt (%)	Erreichte zerfallskorrigierte Recovery %
6	42
9	42
12	53
18	45

6.7.1.2 Optimierung der Reaktionstemperatur:

Tabelle 17: Optimierung des Temperaturparameters. 12 % Chloranteil, 100 mL Gesamtvolumenstrom, Helium als Schutzgas.

Temperatur (°C)	Erreichte zerfallskorrigierte Recovery %
850	42
900	53
1000	40

6.7.1.3 Optimierung des eingesetzten Gesamtvolumenstroms

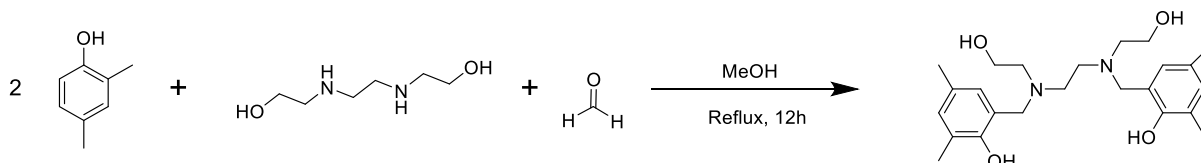
Tabelle 18: Optimierung des Gesamtvolumenstromes. 900 °C Prozesstemperatur. 12 % Chloranteil Helium als Schutzgas.

Gesamtvolumenstrom (mL/min)	Erreichte zerfallskorrigierte Recovery %
75	38
100	53
125	54
150	53
200	31

6.8 Organische Synthesen

6.8.1 Synthesearbeiten zu Liganden

6.8.1.1 Synthese von 6,6'-((Ethan-1,2-diylbis((2-hydroxyethyl)azanediyl))bis(methylen))bis(2,4-dimethylphenol) (H₄(2,4-salan))



In einem 50 mL Rundkolben wurden 740 mg (1 eq, 5,0 mmol.) 1,2-Bis(2-aminoethoxy)ethan, 122 mg (2 eq, 10,0 mmol.) 2,4-Dimethylphenol und 500 mg (3,3 eq, 16,7 mmol.) Paraformaldehyd in MeOH für 12 h unter Rückfluss erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde mit Hilfe eines Rotationsverdampfers soweit wie möglich eingengt und das Rohprodukt als hellgelbes Öl erhalten. Das Rohprodukt wurde in Diethylether/Petrolether umkristallisiert. Das Produkt wurde als gelblich weiße Kristalle erhalten. (251 mg, 12 %).

6,6'-((Ethan-1,2-diylbis((2-hydroxyethyl)azanediyl))bis(methylen))bis(2,4-dimethylphenol)

Ausbeute 12 %

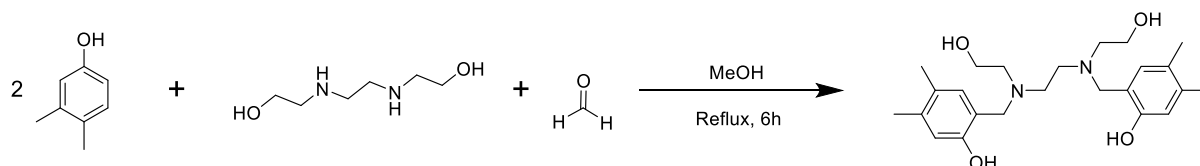
Molmasse 416,45 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,89 (br, 2H, Ar), 6,65 (s, 2H, Ar), 3,82 – 3,76 (m, 2H, CH₂), 3,71 (s, 4H, CH₂), 2,75 (s, 4H, CH₂), 2,23 (s, 6H, CH₃), 2,22 (s, 6H, CH₃)

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): 152,3, 131,0, 128,3, 127,3, 125,0, 121,0, 58,9, 57,2, 54,8, 50,8, 20,4, 15,7 ppm

HRMS+ (FT-ICR) m/z 417,27481 [M+H]⁺ (berechnet 417,27533 für C₂₄H₃₇N₂O₄, 0,05773 ppm Abweichung zum berechneten Wert)

6.8.1.2 Synthese von 6,6'-((Ethan-1,2-diylbis((2-hydroxyethyl)azanediyl))bis(methylene))bis(3,4-dimethylphenol) (H₄(3,4-salan))



In einem 50 mL Rundkolben wurden 740 mg (1 eq, 5,0 mmol.) 1,2-Bis(2-aminoethoxy)ethan, 122 mg (2 eq, 10,0 mmol.) 2,4-Dimethylphenol und 500 mg (3,3 eq, 16,7 mmol.) Paraformaldehyd in MeOH für 6 h unter Rückfluss erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde zum auskristallisieren bei +4°C gelagert. Das Produkt wurde als weiße Kristalle erhalten. (489 mg, 23%)

6,6'-((Ethan-1,2-diylbis((2-hydroxyethyl)azanediyl))bis(methylene))bis(3,4-dimethylphenol)

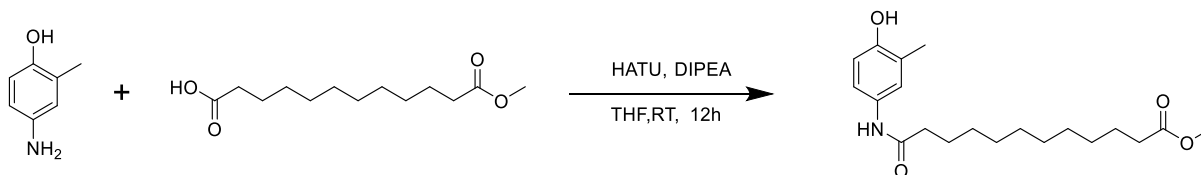
Ausbeute 23 %

Molmasse 416,45 g/mol

¹H-NMR ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,73 (s, 2H, Ar), 6,68 (s, 2H, Ar), 3,78 – 3,74 (m, 4H, CH₂), 3,70 (s, 4H, CH₂), 2,75 (s, 4H, CH₂), 2,60 – 2,55 (m, 2H, CH₂), 2,20 (s, 6H, CH₃), 2,16 (s, 6H, CH₃)

ESI-MS+ m/z 417,25 [M+H]⁺

6.8.1.3 Methyl 12-((4-hydroxy-3-methylphenyl)amino)-12-oxododecanoat (1)

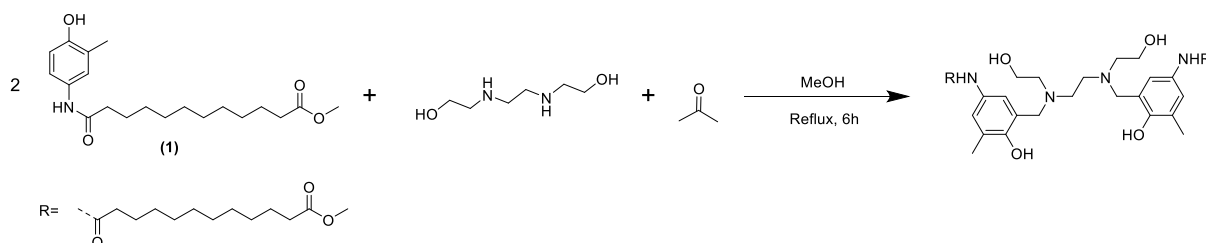


In einem 50 mL Rundkolben wurden 126 mg (1 eq, 1,02 mmol) 2-Amino-4-methylphenol, 255 mg (1 eq, 1,04 mmol) 12-Methoxy-12-oxododekansäure, 468 mg (1,2 eq, 1,23 mmol) HATU (O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat) und 190 mg (1,44 eq, 1,47 mmol) DIPEA (*N,N*-Diisopropylethylamin) in wasserfreiem THF für 24 h gerührt. Das Rohprodukt wurde nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck als rötlich braunes Öl erhalten. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie als farbloser Feststoff erhalten (0,265 mg, 74%). (Petrolether/Ethylacetat 60/40, Rf: 0,2)

6.8.1.4 Methyl 12-((4-hydroxy-3-methylphenyl)amino)-12-oxododecanoat

Ausbeute	74 %
Molmasse	349,47
¹H-NMR	(400 MHz, [D ₄]Methanol) 7,21 – 7,15 (m, 2H, Ar), 6,69 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H, Ar), 4,87 (s, 1H), CH ₃ , 3,66 (s, 3H, CH ₃), 2,32 (m, 4H, CH ₂), 2,18 (s, 3H, CH ₃), 1,75 – 1,64 (m, 2H, CH ₂), 1,36 (s, 6H, CH ₂), 1,32 (s, 6H, CH ₂)
¹³C-NMR	(101 MHz, [D ₄]Methanol) 174,63, 172,98, 152,04, 130,08, 124,38, 123,29, 119,24, 114,05, 50,56, 36,45 29,13, 29,11, 29,02, 28,94 28,78, 36,45, 33,41, 25,66, 24,62, 14,96
ESI-MS+	<i>m/z</i> 350,3 [M+H] ⁺

6.8.1.5 Dimethyl 12,12'-((((ethan-1,2-diylbis((2-hydroxyethyl)azanediyl))bis(methylen))bis(4-hydroxy-5-methyl-3,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(12-oxododecanoat) (2)

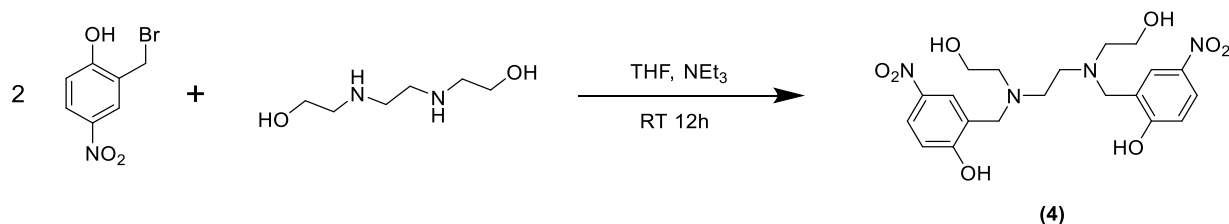


In einem 50 mL Rundkolben wurden 144 mg (1 eq, 0,97 mmol) 1,2-Bis(2-aminoethoxy)ethan, 730 mg (2 eq, 2,09 mmol) des Phenols (1) und 81 mg (2,6 eq, 2,69 mmol) Paraformaldehyd in MeOH für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung wurde zum Auskristallisieren bei 4°C gelagert. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff erhalten, (40 mg, 0,04 mmol, 4%).

6.8.1.6 Dimethyl 12,12'-((((ethan-1,2-diylbis((2-hydroxyethyl)azanediyl))bis(methylen))bis(4-hydroxy-5-methyl-3,1-phenylen))bis(azanediyl))bis(12-oxododecanoat)

Ausbeute	4%
Molmasse	871,17 g/mol
¹H-NMR	(400 MHz, CDCl ₃): δ 7,20 (s, 1H, Ar), 7,13 (s, 1H, Ar), 7,04 (s, 2H, Ar), 4,74 (s, 6H, CH ₂), 3,73 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 4H, CH ₂), 3,69 (s, 8H, CH ₂), 3,45 (s, 2H, CH ₂), 2,70 (s, 3H, CH ₃), 2,57 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 3H, CH ₃), 2,33 (m br, 8H, CH ₂), 2,22 (s, 6H, CH ₃), 1,78 – 1,68 (m, 4H, CH ₂), 1,68 – 1,58 (m br, 4H, CH ₂), 1,30 (s, 24H, CH ₂)
HRMS+ (FT-ICR)	m/z: 871,57880 [M+H] ⁺ (berechnet 871,57962 für C ₄₈ H ₇₉ N ₄ O ₁₀ , -0,9408 ppm Abweichung zum berechneten Wert)

6.8.1.7 6,6'-((Ethan-1,2-diylbis((2-hydroxyethyl)azanediyl))bis(methylen))bis(2-methyl-4-nitrophenol) (4)



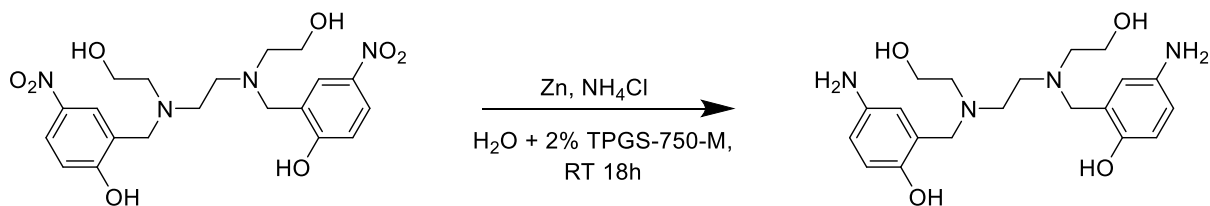
Die Synthese von (4) erfolgte nach Vorschrift von *Meker et al.*,

In einem 250 mL Rundkolben wurden 0,75 g (1 eq, 5,0 mmol) 1,2-Bis(2-aminoethoxy)ethan, 2,3 g (2 eq, 9,9 mmol) 2-(Bromomethyl)-4-nitrophenol und 3 mL (4 eq, 21,6 mmol) Triethylamin in THF für 18 h gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt als gelbes Öl erhalten. Das Rohprodukt wurde in wenig Methanol umkristallisiert und das Produkt als oranger Feststoff erhalten (1,6 g, 32%).

6,6'-((Ethan-1,2-diylbis((2-hydroxyethyl)azanediyl))bis(methylen))bis(2-methyl-4-nitrophenol)

Ausbeute	32%
Molmasse	450,45 g/mol
¹H-NMR	(400 MHz, [D ₆]DMSO) δ 8,07 (s, 1H, Ar), 7,98 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,9 Hz, 2H, Ar), 6,77 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H, Ar), 3,82 (s, 4H, CH ₂), 2,79 (s, 4H), 3,56 – 3,51 (t, 5,8 hz, 4H, CH ₂), 2,62 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H, CH ₂)
ESI-MS+	m/z 451,19 [M+H] ⁺

6.8.1.8 6,6'-((Ethan-1,2-diylbis((2-hydroxyethyl)azanediyl))bis(methylen))bis(4-amino-2-methylphenol)



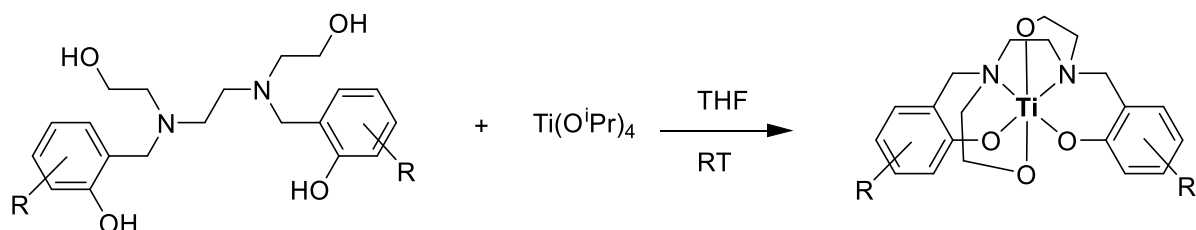
In 5 mL einer Lösung von H₂O + 2% TPGS-750-M wurden 900 mg (1 eq, 1,9 mmol) von (2) und 254,6 mg (2,5 eq, 4,8 mmol) Ammoniumchlorid suspendiert, Nach 5 min wurden 235 mg (10 eq, 20 mmol) frisches Zinkpulver hinzugefügt. Nach 24 h wurde die dunkelbraune Reaktionslösung über Celite filtriert. Der Filter wurde mehrere Male mit Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und das Produkt als dunkelbrauner Feststoff erhalten (687 mg, 1,76 mmol, 94%)

6,6'-((Ethan-1,2-diylbis((2-hydroxyethyl)azanediyl))bis(methylen))bis(4-amino-2-methylphenol)

Ausbeute	94%
Molmasse	390,48
¹H-NMR	(400 MHz [D ₆]DMSO+2% [D]TFA) δ 7,41 (br, 2H, Ar), 7,33 (br, 2H, Ar), 7,08 (br, 2H, Ar), 4,37 (s, 4H, CH ₂), 3,64 (s, 4H, CH ₂), 3,49 (s,br, 4H, CH ₂), 3,17 (br, 4H, CH ₂)
HRMS+ (FT-ICR)	m/z 391,23420 [M+H] ⁺ (berechnet 391,23453 für C ₂₀ H ₃₁ N ₄ O ₄ , 0,55690 ppm Abweichung zum berechneten Wert)

6.8.2 Komplexbildungsreaktionen mit Titanisopropanolat

6.8.2.1 Synthese der Referenzverbindungen [Ti(2,4-salan)] und [Ti(3,4-salan)]



FL: R=*m,p*-Me

TL: R=*o,p*-Me

Unter inerten Bedingungen wurden in einem ausgeheiztem 100 mL Mehrhalskolben 150 mg (1 eq, 3,8 mmol) des Salanligandens in 25 mL wasserfreiem THF gelöst. Zu der Lösung wurde 109 mg (1 eq, 3,8 mmol) Titanisopropanolat mit einer Spritze über ein Septum hinzugefügt. Die Lösung zeigte einen Farbumschlag nach hellgelb. Nach 15 min wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und das Produkt als hellgelber Feststoff erhalten (220 mg, 99%).

[Ti(2,4-salan)]

Ausbeute 99%

Molmasse 460,16

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz [D_6]DMSO) δ 6,86 (s, 2H, Ar), 6,78 (s, 2H, Ar), 4,45 – 4,25 (m, 4H, CH_2), 3,79 (br, $J = 18,0$ Hz, 4H, CH_2), 3,51 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, CH_2), 3,23 (br, 2H, CH_2), 3,12 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H, CH_2), 2,85 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H, CH_2), 2,18 (s, 6H, CH_3), 2,12 (s, 6H, CH_3)

HRMS+ m/z 461,19148 [M+H] (berechnet 461,19198 für $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}_2\text{Ti}$ mit (FT-ICR) 0,100012 ppm Abweichung zum berechneten Wert)

[Ti(3,4-salan)]

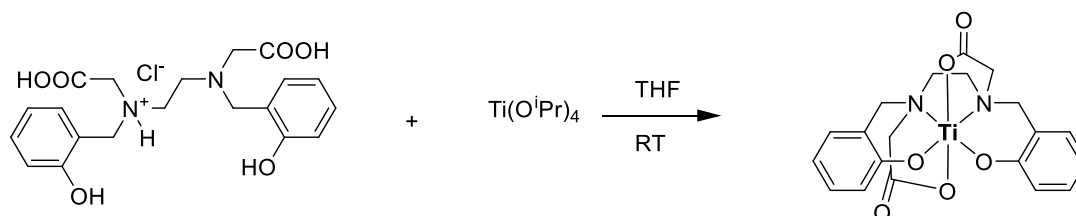
Ausbeute 99%

Molmasse 460,16

¹H-NMR Die beobachteten Signale entsprachen der Literatur⁵⁷

ESI-MS m/z 461,16 [M+H]⁺ (berechnet 461,19 für C₂₄H₃₃O₄N₂Ti)

6.8.2.2 Synthese der Referenzverbindung [Ti(HBED)]



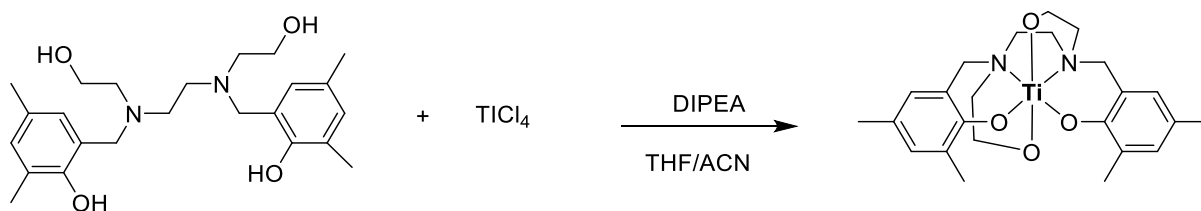
Unter inerten Bedingungen wurden in einem ausgeheiztem 25 mL Mehrhalskolben 15 mg (1 eq, 0,035 mmol) (HBED)Cl in 10 mL wasserfreiem THF gelöst. Zu der Lösung wurde 11 mg (1eq, 0,038 mmol) Titanisopropanolat mit einer Spritze über ein Septum hinzugefügt. Die Lösung zeigte einen Farbumschlag nach hellgelb. Nach 15 min wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und das Produkt als hellgelber Feststoff erhalten (16 mg, 99%).

[Ti(HBED)]

Ausbeute 99%

HRMS+ m/z 455,06916 [M+Na]⁺ (berechnet 455,06985 für C₂₀H₂₀O₆N₂NaTi, -
(FT-ICR) 0,305858 ppm Abweichung zum berechneten Wert)

6.8.3 Komplexbildungsreaktionen mit TiCl_4



Unter inerten Bedingungen wurden in einem ausgeheiztem 100 mL Mehrhalskolben 104 mg (1 eq, 0,25 mmol) $\text{H}_4(2,4\text{-salan})$ und 0,348 mL (8 eq, 2 mmol) DIPEA in 25 mL wasserfreiem THF gelöst. Zu der Lösung wurden 47 mg (1 eq, 0,25 mmol) Titantetrachlorid gelöst in 1 mL THF mit einer Spritze über ein Septum hinzugefügt. Die Lösung zeigte einen Farbumschlag von klar nach hellgelb. Nach 2 h wurde der gebildete gelbe Feststoff abfiltriert, mit wenig Wasser gewaschen, eingeeengt und das Rohprodukt als hellgelber Feststoff erhalten. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt und als hellgelber Feststoff erhalten (Stationäre Phase: Reversed Phase. Eluentengemisch: 90% Methanol/10 H_2O , $R_f = 0,42$)

6.8.4 Untersuchung von Komplexbildungsraten mittels HPLC

Um Konzentrationen von $[\text{Ti}(2,4\text{-salan})]$ über die HPLC für beispielsweise Kinetik- und Stabilitätsexperimente bestimmen zu können wurde eine Verdünnungsreihe mit den in Tabelle 19 aufgeführten Konzentrationen angesetzt. Von diesen Lösungen wurden jeweils 20 μl auf die HPLC aufgetragen und das zugehörige Signal bei einer Wellenlänge von 250 nm mit einer Retentionszeit von 10,5 min integriert.

In einem ausgeheiztem Reaktionsgefäß wurde unter Schutzgas eine Lösung von 1 mg TiCl_4 in 1 mL wasserfreiem Acetonitril bei $-29\text{ }^\circ\text{C}$ vorgelegt. Zu dieser Lösung wurde in vier Experimenten a), b), c) und d) über ein Septum gegeben:

- a) 3,4 mg $\text{H}_4(2,4\text{-salan})$ gelöst in 1 mL wasserfreiem Acetonitril

- b) 10 µl DIPEA, dann 3,4 mg H₄(2,4-salan) gelöst in 1 mL wasserfreiem Acetonitril
- c) 3,4 mg H₄(2,4-salan), dann 10 µl DIPEA gelöst in 1 mL wasserfreiem Acetonitril
- d) 3,4 mg H₄(2,4-salan) und 10 µl DIPEA gelöst in 1 mL wasserfreiem Acetonitril.

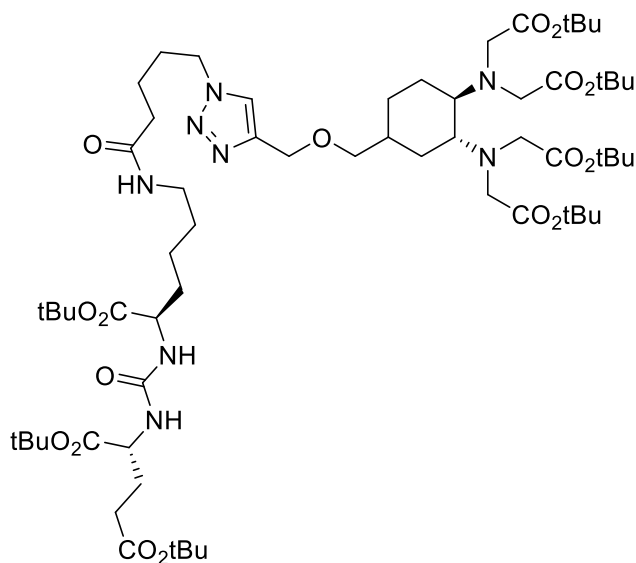
Aus dieser Reaktionsmischung wurden nach 1, 5, 10, 20, 30, 60 min sowie 22 h 150 µl Proben entnommen und diese sofort mit 10 µl Wasser versetzt. Die Proben wurden bei 10000 g für 10 min Zentrifugiert und der Überstand auf die HPLC injiziert.

Analog wurde zu 1 mg TiCl₄, gelöst in 1 mL wasserfreiem, mit Cl₂ gesättigten Acetonitril, eine Lösung von 3,4 mg H₄(2,4-salan) und 10 µl DIPEA in 1 mL wasserfreiem Acetonitril hinzugegeben. Aus dieser Reaktionsmischung wurden nach 1, 5, 10, 20, 30, 60 min 150 µl Proben entnommen und diese sofort mit 10 µl Wasser versetzt. Die Proben wurden bei 10000 g für 10 min zentrifugiert und der Überstand auf die HPLC injiziert.

Tabelle 19: Werte einer Verdünnungsreihe zur Bestimmung von Konzentrationen von [Ti(2,4-salan)].

Konzentration [Ti(2,4-salan)] [mg*mL ⁻¹]	Absorption bei 250 nm
1	6060
0,5	3041
0,25	1645
0,125	880
0,06	460
0,01	66

6.8.4.1 Synthese des ^{tert}Butyl-geschützten CDTA-PSMA



Es wurden 138 mg (0,216 mmol, 1eq) des CDTA-Alkinvorläufers und 137 mg (0,223 mmol, 1,04 eq) Glu-Urea-Lys-N₃ in einer Lösung aus 20 mL THF und 10 mL Wasser gelöst. Dazu wurden zunächst 716 µl (0,26 mmol 1,2 eq) einer 0,361 mM Kupfersulfatlösung, 224 mg (2,4 eq, 0,52 mmol) THPTA und 236 mg (6 eq, 1,3 mmol) Natriumascorbat gelöst in 2 mL Wasser hinzugefügt. Nach 24 h wurden zu der Reaktionslösung 100 mL Ethylacetat und 10 mg DTPA hinzugefügt. Nach 30 min wurde mit Hilfe eines Scheidetrichters die organische Phase abgetrennt. Der organischen Phase wurden 700 mg Chelex-Harz hinzugefügt und die Reaktionsmischung 30 min gerührt. Nachdem das Chelex-Harz abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wurde, wurde das Rohprodukt als gelbes Öl erhalten. Das Rohprodukt wurde durch Säulechromatographie an Silica (Eluens: 97/3 Dichlormethan/Methanol+1% NH₃, R_f= 0,4) gereinigt (150 mg, 54%)

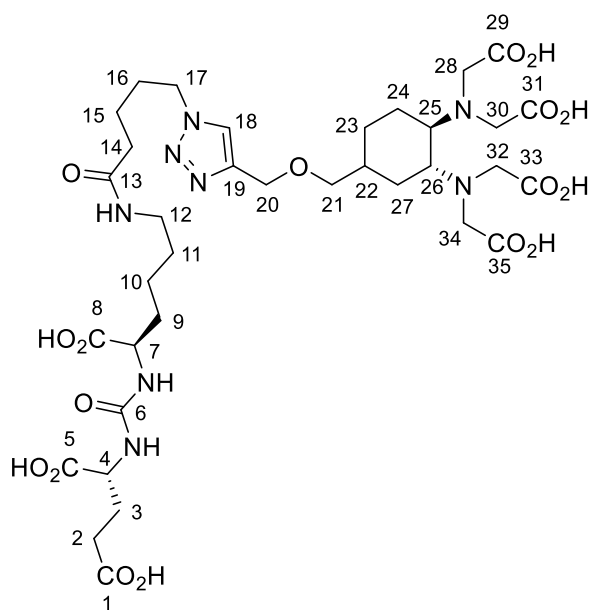
Di-tert-butyl(((2R)-6-(5-(4-(((3R,4R)-3,4-bis(bis(2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)amino)cyclohexyl)methoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pentanamido)-1-(tert-butoxy)-1-oxohexan-2-yl)carbamoyl)-D-glutamat

Ausbeute 54%

Molmasse C₆₃H₁₁₀N₈O₁₇

HRMS+ m/z: 1251.80507 [M+H]⁺ (berechnet für C₆₃H₁₁₁N₈O₁₇ 1251,80672, -
(FT-ICR) 0.88215 ppm Abweichung zum berechneten Wert)

6.8.4.2 CDTA-PSMA (M3)



150 mg (1eq, 0,12 mmol) des geschützten Click-Konjugats wurden zu einer Lösung von 5 mL Trifluoressigsäure, 132 µl (5 eq, 0,64 mmol) TIPS und 132 µl Wasser gegeben. Nach 16 h wurde das Rohprodukt mit Zugabe von 5 mL Acetonitril unter vermindertem Druck getrocknet, bis sich ein weißlicher Niederschlag bildete. Der Niederschlag wurde in wenig MeOH gelöst und in 100 µl Portionen zu 18 mL Diethylether gegeben. Durch Zentrifugation der Lösung bei 8000 rpm für 15 min wurde das Rohprodukt als weißer Feststoff erhalten. Das Rohprodukt wurde mit Hilfe

der Reversed-Phase Säulenchromatographie gereinigt (70 mg, 68%) (60/40 H₂O:Methanol+0,5% Essigsäure, R_f=0,6).

(((1R)-5-(5-(4-(((3R,4R)-3,4-

Bis(bis(carboxymethyl)amino)cyclohexyl)methoxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)pentanamido)-1-carboxypentyl)carbonyl)-D-glutaminsäure

Ausbeute 68%

Summenformel C₃₅H₅₄N₈O₁₇

Molmasse 858,85 g/mol

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ: 1.22-2.14 (m, 18H, H^{3,9,10,11,15,16,23,24,27}), 2.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H¹⁴), 2.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H²), 3.01-3.12 (m, 3H, H^{22,25,26}), 3.17 (td, , *J* = 11.3, 3.2 Hz, 1H, H¹²), 3.41-3.74 (m, 10H, H^{21,28,30,32,34}), 4.08 (dd, , *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1H, H⁷), 4.17 (dd, , *J* = 9.1, 5.2 Hz, 1H, H⁴), 4.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H¹⁷), 4.49-4.60 (m, 2H, H²⁰), 7.94 (s, 1H, H¹⁸)

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O) δ: 177.2 (q), 177.1 (q) , 176.3 (q) , 175.9 (q), 172.5 (q) , 171.6 (q) , 159.3 (q) , 144.0 (q) , 124.9 (CH), 70.7 (CH₂), 62.8 (CH₂) , 62.7 (CH), 58.0 (CH), 53.2 (CH), 52.6 (CH), 50.0 (CH₂), 38.9 (CH₂), 35.0 (CH₂), 31.8 (CH), 30.6 (CH₂), 30.0 (CH₂), 28.7 (CH₂), 27.7 (CH₂), 26.3 (CH₂), 24.7 (CH₂), 22.3 (CH₂), 22.2 (CH₂), 19.6 (CH₂).

HRMS+ m/z 859.36818 [M+H]⁺ (berechnet 859,36852 für C₃₅H₅₅N₈O₁₇, (FT-ICR) 0.24869 ppm Abweichung zum berechneten Wert)

6.8.4.3 Darstellung der inaktiven Referenzverbindung Na₂[Mn(CDTA-PSMA)]

Zur Darstellung der inaktiven Referenzverbindung Na₂[Mn(CDTA-PSMA)] wurden 17,6 mg (0,0205 mmol, 1eq) CDTA-PSMA in 2 mL H₂O gelöst. Der pH-Wert der Lösung befand sich bei 2. Zu dieser Lösung wurden 44,09 µl (0,0205 mmol, 1eq) einer 511 mM wässrigen MnCl₂ hinzugefügt. Durch die Zugabe von 125 µl einer 1 M NaOH wurde der pH-Wert auf 5 angehoben. Freies Mangan wurde mit Hilfe einer Kationenaustauschersäule (Chelex-Harz) entfernt.

Inaktive Referenzverbindung Na₂[Mn(CDTA-PSMA)]

Ausbeute 98 %

Summenformel Na₂[Mn(C₃₅H₅₀N₈O₁₇)]

Molmasse 955,74

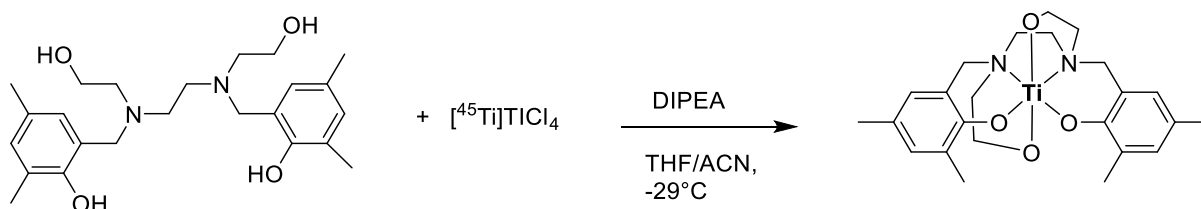
HRMS- m/z 454,84 [M]²⁻ (berechnet 454,63372 für [Mn(C₃₅H₅₀N₈O₁₇)]²⁻;
(FT-ICR) m/z 910,38[M]²⁻ (berechnet 910,27527 für [Mn(C₃₅H₅₀N₈O₁₇)]²⁻;

HPLC: Synergi Hydro RP, 99,5% PBS-Puffer, 0,5% Ethanol, 0,7 mL/min.
R_t=19 min

Radio-TLC: Normalphase: 25% NH₃/Methanol/H₂O 2:1:1, R_f: 0,95

6.9 Radiomarkierungen

6.9.1 Synthese des Radiometallkomplexes n.c.a. [⁴⁵Ti][Ti(2,4-salan)]



Nachdem sämtliches Chlor nach der Abtrennung aus dem Auffanggefäß getrieben wurde, wurden über ein Septum 0,5 mg H₄(2,4-salan) und 10 µl DIPEA in 4 mL wasserfreiem THF zu dem abgetrennten [⁴⁵Ti]TiCl₄ hinzugefügt. Nach 5 min Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung mit 30 mL H₂O versetzt und der Radiokomplex auf einer C18-Kartusche fixiert. Die Kartusche wurde mit 5 mL einer Mischung von 20 % MeOH + 0,1 % HOAc / 80 % H₂O gewaschen. Abschließend wurde das Produkt mit reinem MeOH (2 mL) von der Kartusche eluiert. (RCC: 55 %, RCA: 15,1 ± 6,7 % (n=7), RCP: >99 %)

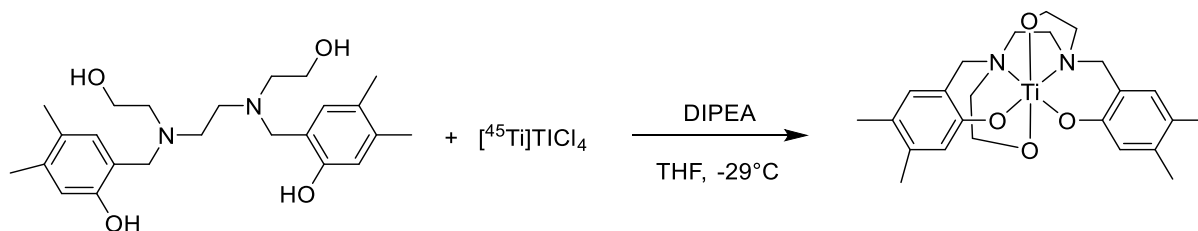
HPLC: Mobile Phase 73 % MeOH + 0,1 % HOAc / 27 % H₂O. SynergiTM Fusion RP, Flow = 1 mL/min, R_f: 9,5 min.

Radio-TLC: Zellulose: H₂O 50% / Methanol 50%, R_f: 0,7

Normalphase: Methanol 100%, R_f: 0,7

AlOx: 100% Methanol, R_f: 0,9

6.9.2 Synthese des Radiometallkomplexes n.c.a. [⁴⁵Ti][Ti(3,4-salan)]



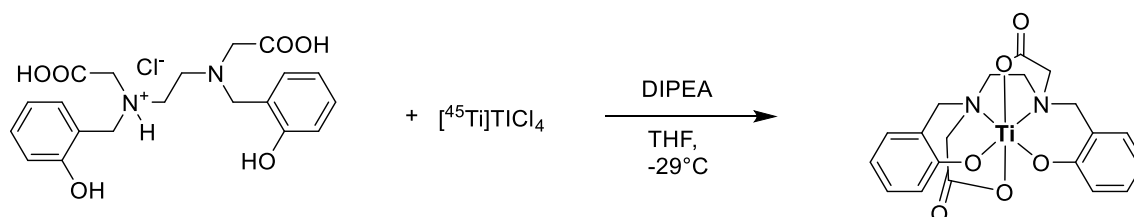
Nachdem sämtliches Chlor nach der Abtrennung aus dem Auffanggefäß getrieben wurde, wurden über ein Septum 0,5 mg H₄(2,4-salan) und 10 µl DIPEA in 4 mL wasserfreiem THF zu dem abgetrennten [⁴⁵Ti]TiCl₄ hinzugefügt. Nach 5 min Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung mit 30 mL H₂O versetzt und der Radiokomplex so auf einer C18-Kartusche fixiert. Die Kartusche wurde mit 5 mL einer Mischung von 20% Methanol+0,1% Essigsäure / 80% H₂O gewaschen. Abschließend wurde das Produkt mit reinem MeOH (1,5 mL) von der Kartusche eluiert. (RCC: 50%, RCA: 13 ± 6% (n=3), RCP: >99%)

HPLC: mobile Phase 73% MeOH+ 0,1 % HOAc / 27% H₂O. Synergi Fusion RP, Flow=1 mL/min, R_t: 8,5 min.

Radio-TLC: Zellulose: H₂O 50% / MeOH 50%, R_f: 0,7

Normalphase: MeOH 100%, R_f: 0,7

6.9.3 Synthese des Radiometallkomplexes n.c.a. [⁴⁵Ti][Ti(HBED)]



Nachdem sämtliches Chlor nach der Abtrennung aus dem Auffanggefäß getrieben wurde, wurden über ein Septum 0,5 mg $H_4(2,4\text{-salan})$ und 10 μl DIPEA in 2 mL wasserfreiem THF zu dem abgetrennten $[^{45}\text{Ti}]\text{TiCl}_4$ hinzugefügt. Nach 5 min Reaktionszeit wurde die Reaktionslösung in ein V-Vial überführt und das Lösungsmittel bei 40°C unter Rühren und vermindertem Druck entfernt. Die Aktivität wurde in 200 μl MeOH aufgenommen und der Radiokomplex über einen Peakschnitt auf der HPLC gereinigt. (RCC: 85%, RCA: $2,8 \pm 1,3\%$ (n=3), RCP: >99%)

HPLC: mobile Phase 55% MeOH+ 0,1 % HOAc / 45% H₂O. Synergi

Fusion RP, Flow= 1 mL/min, R_t: 10,0 min.

Radio-TLC: Normalphase: H₂O 50% / MeOH 50%, R_f: 0,8

Reversed-Phase: H₂O 25% / MeOH+ 0,1 % HOAc 50%,

R_f: 0,5

6.10 Stabilitätstests

6.10.1 Auf stationären Phasen

Jeweils 20 kBq in 1 µl MeOH wurde auf Dünnschichtchromatographieplatten mit den stationären Phasen, NP, RP, AlO_x und Zellulose aufgetragen. Nach 1 h wurden alle Phasen mit MeOH als mobile Phase laufen gelassen. Durch Auswertung mit Hilfe eines Instant Imagers konnte die Zersetzung der Radiokomplexe auf den unterschiedlichen stationären Phasen ermittelt werden.

6.10.2 In Lösungen

6.10.2.1 Radiokomplex n.c.a. [⁴⁵Ti][Ti(2,4-salan)] und n.c.a. [⁴⁵Ti][Ti(3,4-salan)]

Jeweils 20 kBq in 10 µl Methanol wurden in 200 µl der Pufferlösung pipettiert. Die Pufferlösungen wurden unter leichtem rütteln bei 36,5 °C inkubiert. Nach 0, 15, 30, 60 und 120 min sowie nach 16 h wurden Proben entnommen und mit Hilfe von Radio-dünnschichtchromatographie untersucht. Als stationäre Phase diente Zellulose, als mobile Phase H₂O 50% / MeOH 50%,. R_f: 0,5.

6.10.2.2 Radiokomplex n.c.a. [⁴⁵Ti][Ti(HBED)]

20 kBq in 10 µl H₂O 55% / MeOH 45% wurden in 200 µl der Pufferlösung pipettiert. Die Pufferlösungen wurden unter leichtem rütteln bei 36,5 °C inkubiert. Nach 0, 15, 30, 60 und 120 min wurden Proben entnommen und mit Hilfe von Radiodünnschichtchromatographie untersucht. Als stationäre Phase diente Zellulose, als mobile Phase H₂O 50% / MeOH 50%. R_f: 0,5.

6.10.3 In humanem Blutplasma

6.10.3.1 Stabilitätstests zu n.c.a. [⁴⁵Ti][Ti(2,4-salan)]

Jeweils 4 mL von humanem Blutserum einer EDTA Fraktion und einer Heparinfraktion wurden bei 500 rpm für 5 min zentrifugiert und von diesen 2 mL Blutplasma entnommen. Von einer Lösung der Volumenaktivität von 1 MBq/mL n.c.a.

[⁴⁵Ti][Ti(2,4-salan)] wurden jeweils 10 µl dem Blutplasma hinzugefügt. Das Blutplasma wurde dann bei 36,5 °C unter langsamen Bewegens mit Hilfe eines Eppendorf Thermomixer 5355 (Eppendorf GmbH, Hamburg, Deutschland) inkubiert. Nach 0, 1, 5, 30, 60 und 120 min wurden vom Blutplasma 50 µl Probenmenge entnommen und von diesen 5 µl auf die Festphase für die Dünnschichtchromatographie aufgebracht. Zu den restlichen 45 µl Blutplasma wurden 90 µl MeCN hinzugefügt und die Lösung für 5 min stark geschüttelt und anschließend für 5 min bei 12000 rpm zentrifugiert. 5 µl des Extraktes wurden auf die Basislinie der Festphase aufgetragen. Als mobile Phase wurde MeOH verwendet. Als stationäre Phase diente Normalphase. Zur Kontrolle wurden parallel Radio-Dünnschichtchromatogramme auf Zellulosephase aufgenommen (vgl. Abschnitt 3.5.1) Nach Beendigung der Chromatographie wurde die trockene Dünnschichtplatte mit Hilfe des Instant Imagers über einen Zeitraum von 12 h aufgenommen.

6.10.3.2 Stabilitätstests zu n.c.a. [⁴⁵Ti]Ti(HBED)

4 mL von humanem Blutserum wurden bei 500 rpm für 5 min zentrifugiert und von diesen 2 mL Blutplasma entnommen. Von einer Lösung (55 % H₂O / 45 % Methanol+0,1% HOAc) der Volumenaktivität von 0,6 MBq/mL n.c.a. [⁴⁵Ti][Ti(HBED)] wurden 16 µL dem Blutplasma hinzugefügt. Das Blutplasma wurde dann bei 36,5 °C unter langsamen Bewegens mit Hilfe eines Eppendorf Thermomixer 5355 inkubiert. Nach 0, 1, 5, 30, 60 und 120 min wurden vom Blutplasma 50 µL Probenmenge entnommen und von diesen 5 µL auf die Festphase für die Dünnschichtchromatographie aufgebracht. Zu den restlichen 45 µL Blutplasma wurden 90 µl MeCN hinzugefügt und die Lösung für 5 min stark geschüttelt und anschließend für 5 min bei 12000 rpm zentrifugiert. 5 µL des Extraktes wurden auf die Basislinie der Festphase aufgetragen. Als mobile Phase diente 25 % H₂O / 75 % Methanol+0,1 % HOAc. Als stationäre Phase wurde Reversed-Phase verwendet. Nach Beendigung der Chromatographie wurde die trockene Dünnschichtplatte mit Hilfe des Instant Imagers über einen Zeitraum von 12 h aufgenommen.

6.10.3.3 Produktion und Trennung von ^{52g}Mn

Die Produktion und Isolierung des ^{52g}Mn erfolgte nach der Vorschrift von *Buchholz et al.*^{100,133}

Die Produktion von ^{52g}Mn erfolgte über eine p,n-Reaktion an natürlichem Chrom in einem Energiebereich von 16,9 → 8,2 MeV am Babyzyklotron BC1710 des Forschungszentrums Jülich. Die Ausbeute dieser Kernreaktion beträgt 13 MBq/μAh.¹⁰⁰ Als Target verwendet wurden Chromscheiben (^{nat}Cr , 99,9 %, Goodfellow) mit einem Durchmesser von 13 mm und einer Dicke von 1 mm. Die Bestrahlungsdauer betrug zwischen 2 und 5 h bei Strahlströmen von 3 μA/h. Das Feststofftarget wurde 3 h nach Bestrahlungsende abmontiert, um entstandene kurzlebige Nebenprodukte wie ^{51}Mn (HZW: 46,2 min) abklingen zu lassen.

Das bestrahlte Chromtarget wurde daraufhin in 15 mL konzentrierter Salzsäure innerhalb von 5 h bei Raumtemperatur vollständig gelöst. Nachdem die Salzsäure bei 120 °C entfernt worden war, wurde der verbliebene grünschwärze Feststoff in einer Mischung aus HOAc und MeOH im Verhältnis 1:1 gelöst.

Die Trennung des ^{52g}Mn vom Chromtarget erfolgte über ein Anionenaustauscherharz. Hierzu wurde eine chromatographische Trennsäule vorbereitet, indem zunächst das Anionenaustauscherharz Amberlite CG-400 in einer Lösung aus HOAc und MeOH (1:1) für 24 h vorgequollen wurde. Dies erfolgte in einem verschlossenen Becherglas unter ständigem Rühren. Die Glastrennsäule mit Reservoir und Thermostatmantel wurde daraufhin bis zu 3 cm Höhe mit dem vorbereiteten Harz befüllt, mit zwei Säulenvolumina des Eluentengemisches gespült und die Trennlösung auf die Säulenoberfläche aufgebracht. Durch Auftragen von 2x20 mL des Eluentengemisches wurde zunächst das Chrom von der Säule eluiert. Parallel hierzu wurde die Säule auf 55 °C erhitzt. Daraufhin wurde ^{52g}Mn mittels 3 M HCl bei der eingestellten Temperatur von 55 °C von der Säule eluiert. Die Tropfgeschwindigkeit betrug hierbei 1 mL/min und wurde mit Hilfe synthetischer Luft und einem Gegendruckventil eingestellt. Abschließend wurden die ^{52g}Mn Fraktionen bei 150 °C bis zur Trockne eingengt und der erhaltene Rückstand in 10 mL Wasser gelöst. Aus den erhaltenen Manganfraktionen wurde zum Abschluss die Radionuklidreinheit überprüft. Dazu wurde ein Aliquot aus der Aktivlösung durch Gamma-spektroskopie auf eventuellen ^{51}Cr -Gehalt untersucht. Bei unzureichender Reinheit wurde die Trennung ein weiteres Mal durchgeführt.

6.10.3.4 Radiomarkierung n.c.a. [^{52g}Mn][Mn(CDTA-PSMA)]

1,5 mg (0,15 µmol) CDTA-PSMA wurden in 0,5 mL 1 M Natriumacetat/Essigsäurepuffer (pH=6) gelöst. Unter Rühren wurden 50 µl (≈5 MBq) einer wässrigen [^{52g}Mn]MnCl₂ hinzugegeben. Die Reaktion wurde mit Hilfe von Radio-Dünnschichtchromatographie verfolgt. Als mobile Phase diente H₂O / MeOH / NH₃(aq) 1:1:2. Rf: 0,9. Die Auswertung der Dünnschichtplatten erfolgte über den Instant Imager. Die Reaktion war nach 20 min abgeschlossen.

6.10.3.5 Radiosynthese von n.c.a. [^{52g}Mn][Mn(CDTA-PSMA)] für ex vivo Autoradiographie

0,5 mg (0,05 µmol) CDTA-PSMA wurden in 0,5 mL 1 M Natriumacetat/Essigsäurepuffer (pH=6) gelöst. Unter Rühren wurden 50 µl (≈30 MBq) einer wässrigen [^{52g}Mn]MnCl₂ Lösung hinzugegeben. Nach Abschluss der Reaktion wurden 500 µl der Reaktionslösung mit Hilfe der HPLC-Chromatographie getrennt und die markierte Verbindung mit Hilfe eines 3-Wege-Ventils nach der Trennung in Fraktionen aufgefangen (1 mL mit ≈ 7,5 MBq).

6.10.3.6 Radiomarkierung c.a. [^{52g}Mn][Mn(CDTA-PSMA)]

3,1 mg (0,3 µmol) CDTA-PSMA wurden zusammen mit 3 µl (0,06 µmol, 0,1 eq) einer 15 mM [⁵⁵Mn]MnCl₂-Lösung in 0,5 mL 1 M Natriumacetat/Essigsäurepuffer (pH=6) gelöst. Unter Rühren wurden 50 µl (≈30 MBq) einer wässrigen [^{52g}Mn]MnCl₂ Lösung hinzugegeben. Die Reaktion wurde mit Hilfe von Radio-Dünnschichtchromatographie verfolgt. Als mobile Phase diente H₂O / MeOH / NH₃(aq) 1:1:2. Rf: 0,9. Die Auswertung der Dünnschichtplatten erfolgte über den Instant Imager. Die Reaktion war nach 20 min abgeschlossen.

7 Abkürzungsverzeichnis

^{52m}Mn	Mangan-52 im angeregten metastabilen Zustand
^{52g}Mn	Mangan-52 im Grundzustand
MeCN	Acetonitril
Atm.	Atmosphärendruck
A	Ampere
Bq	Becquerel 1s^{-1}
c.a.	Carrier added geträgert
Ca.	Circa
CDTA	(<i>trans</i>) Cyclohexyl-1,2-diaminoessigsäure
CuAAC	Kupfer(I)-katalysierte Alkin-Azid-Cycloaddition
d	Day Tag
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
E	Energie
et al.	et alii und andere
eV	Elektronenvolt
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FT-ICR	Fourier-Transform-Ionenzyklotronresonanz
g	Gramm

HSAB	Hard-Soft-Acid-Base	
HBED	N,N'-Bis(2-hydroxybenzyl)ethylenediamin-N,N'-diessigsäure	
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	
h	Hour	Stunde
HWZ	Halbwertszeit	
ICP-MS	inductively coupled plasma mass spectrometry Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma	
INM	Institut für Neurowissenschaften und Medizin Institute of Neuroscience and Medicine	
J	Joule	
K	Kelvin	
L	Liter	
<i>m</i>	<i>meta</i>	
Me	Methyl-	
MeOH	Methanol	
min	Minute	Minute
MR	Magnetresonanz	
MRT	Magnetresonanztomographie	
MS	Massenspektroskopie	
n.c.a	No carrier added	ungeträgert
n.d.c.	non-decay-corrected	nicht zerfallskorrigiert
NMR	nuclear magnetic resonance	Kernspinspektroskopie
NOTA	1,4,7-Triazacyclononan-1,4,7-triessigsäure	
<i>o</i>	<i>ortho</i>	
o.ä.	oder ähnlich	

<i>p</i>	<i>para</i>	
PBS	Phosphate buffered saline	Phosphat-gepufferte Salzlösung
PET	Positronenemissionstomographie	
pH	Negative dekadische Logarithmus der Protonenaktivität	
ppm	Parts per millions	
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen	
R _f	Retentionsfaktor	
RCA	radiochemische Ausbeute, definiert nach	
RCU	radiochemischer Umsatz	
RP	Reversed-Phase	
rpm	Rounds per minute	Umdrehungen pro Minute
RT	Raumtemperatur	
s	Second	Sekunde
SESTAMIBI	Hexakis(2-methoxy-2-methylpropylisocyanid)	
TBDPS	tert-Butyldiphenylsilyl	
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid	
TETA	1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecan-1,4,8,11-tetraessigsäure	
TFA	Trifluoressigsäure	
THF	Tetrahydrofuran	
TIPS	Trimethylsilyl	
TRIS	Tris-aminomethan	
UV	Ultra-Violett	
V	Volt	
Vgl.	Vergleich	
v.l.	von links	

z.B. zum Beispiel

°C Grad Celsius

8 Literaturverzeichnis

1. The Nobel Prize in Physics 1903. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. Fri. 3 Apr 2020.
2. Lieser, K., H. *Einführung in die Kernchemie*. (Wiley-VCH, 1991).
3. Stroschio, M. A. Positronium: A review of the theory. *Phys. Rep.* **22**, 215–277 (1975).
4. Harpen, M. D. Positronium: Review of symmetry, conserved quantities and decay for the radiological physicist. *Med. Phys.* **31**, 57–61 (2003).
5. Bambynek, W. *et al.* Orbital electron capture by the nucleus. *Rev. Mod. Phys.* **49**, 77–221 (1977).
6. Auger, P. Sur les rayons β secondaires produits dans un gaz par des rayons. *Comptes Rendus* **180**, 65 (1925).
7. Meitner, L. Über die β -Strahl-Spektren und ihren Zusammenhang mit der γ -Strahlung. *Zeitschrift für Phys.* **11**, 35–54 (1922).
8. <http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/nuclide.asp?iZA=250052>. 06.04.2020.
9. Chadwick, J. Possible existence of a neutron. *Nature* **129**, 312 (1932).
10. Lawrence, E. O. & Livingston, M. S. The production of high speed protons without the use of high voltages. *Phys. Rev.* **38**, 834 (1931).
11. Loveland, W. D., Morrissey, D. J. & Seaborg, G. T. *Modern Nuclear Chemistry*. *Modern Nuclear Chemistry* (John Wiley & Sons, Inc., 2005).
12. Hevesy, G. V. & Paneth, F. Die Löslichkeit des Bleisulfids und Bleichromats. *Zeitschrift für Anorg. Chemie* **82**, 323–328 (1913).
13. Hevesy, G. Some applications of isotopic indicators. in *Nobel Lectures, Chemistry 1942-1962* (1964).
14. Hulme, E. C. & Trevethick, M. A. Ligand binding assays at equilibrium: Validation and interpretation. *Br. J. Pharmacol.* **161**, 1219–1237 (2010).

15. Boschi, A., Martini, P., Pasquali, M. & Uccelli, L. Recent achievements in Tc-99m radiopharmaceutical direct production by medical cyclotrons. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **43**, 1402–1412 (2017).
16. Khalil, M. M., Tremoleda, J. L., Bayomy, T. B. & Gsell, W. Molecular SPECT Imaging: An Overview. *Int. J. Mol. Imaging* **2011**, 1–15 (2011).
17. Boschi, A., Uccelli, L. & Martini, P. A Picture of Modern Tc-99m Radiopharmaceuticals: Production, Chemistry, and Applications in Molecular Imaging. *Appl. Sci.* **9**, 2526 (2019).
18. Walrand, S., Hesse, M. & Jamar, F. Update on novel trends in pet/ct technology and its clinical applications. *Br. J. Radiol.* **91**, (2018).
19. Lammertsma, A. A. Quantification of PET Studies. *J. Nucl. Cardiol.* **26**, 2045–2047 (2019).
20. Tomasi, G., Turkheimer, F. & Aboagye, E. Importance of quantification for the analysis of PET data in oncology: Review of current methods and trends for the future. *Mol. Imaging Biol.* **14**, 131–146 (2012).
21. Rahmim, A. & Zaidi, H. Pet versus spect: Strengths, limitations and challenges. *Nucl. Med. Commun.* **29**, 193–207 (2008).
22. K. Hamacher, H.H. Coenen, G. S. Synthesis D-Glucose Using Aminopolyether Supported Nucleophilic Substitution. *J. Nucl. Med.* **27**, 235–238 (1986).
23. Heiden, M. G. V., Cantley, L. C. & Thompson, C. B. Understanding the warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. *Science (80-.).* **324**, 1029–1033 (2009).
24. Jadvar, H. Targeted radionuclide therapy: An evolution toward precision cancer treatment. *Am. J. Roentgenol.* **209**, 277–288 (2017).
25. Wilhelm, A. J., Mijnhout, G. S. & Franssen, E. J. F. Radiopharmaceuticals in sentinel lymph-node detection – an overview. *Eur. J. Nucl. Med.* **26**, S36–S42 (1999).
26. Zhang, J.-J., Zhang, W.-C., An, C.-X., Li, X.-M. & Ma, L. Comparative research on ^{99m}Tc-Rituximab and ^{99m}Tc-sulfur colloid in sentinel lymph node imaging of

- breast cancer. *BMC Cancer* **19**, 956 (2019).
27. Stenger, A.-M., Frilling, A., Beyer, W. & Broelsch, C. E. *Technetium-99m-Sestamibi-Szintigraphie — eine neue Methode in der Lokalisationsdiagnostik beim HPT*. (Springer, Berlin, Heidelberg, 1994).
 28. Lapi, S. E., Lewis, J. S. & Dehdashti, F. Evaluation of hypoxia with copper-labeled diacetyl-bis(N-Methylthiosemicarbazone). *Semin. Nucl. Med.* **45**, 177–185 (2015).
 29. Zaichick, S., Zaichick, V., Karandashev, V. & Nosenko, S. Accumulation of rare earth elements in human bone within the lifespan. *Metallomics* **3**, 186–194 (2011).
 30. Anderson, C. J. & Welch, M. J. Radiometal-Labeled Agents (Non-Technetium) for Diagnostic Imaging. (1999).
 31. Gkouvatsos, K., Papanikolaou, G. & Pantopoulos, K. Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* **1820**, 188–202 (2012).
 32. Price, E. W. & Orvig, C. Matching chelators to radiometals for radiopharmaceuticals. *Chem. Soc. Rev.* **43**, 260–290 (2014).
 33. Cabiness, D. K. & Margerum, D. W. Macrocyclic Effect on the Stability of Copper(II) Tetramine Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6540–6541 (1969).
 34. Chaudhary, A. & Rawat, E. Macrocyclic Assembly: A Dive into the Pecking Order and Applied Aspects of Multitalented Metallomacrocycles. *Int. J. Inorg. Chem.* **2014**, 1–30 (2014).
 35. Fay, R. & Holland, J. P. The Impact of Emerging Bioconjugation Chemistries on Radiopharmaceuticals. *J Nucl Med* **60**, 587–591 (2019).
 36. Rösch, F., Herzog, H. & Qaim, S. M. The beginning and development of the theranostic approach in nuclear medicine, as exemplified by the radionuclide pair ^{86}Y and ^{90}Y . *Pharmaceuticals* **10**, 1–28 (2017).
 37. Turner, J. H. Recent advances in theranostics and challenges for the future. *Br. J. Radiol.* **91**, 20170893 (2018).

38. Zeglis, B. M. & Lewis, J. S. A practical guide to the construction of radiometallated bioconjugates for positron emission tomography. *Dalt. Trans.* **40**, 6168–6195 (2011).
39. Dash, A. & Chakravarty, R. Radionuclide generators: the prospect of availing PET radiotracers to meet current clinical needs and future research demands. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **9**, 30–66 (2019).
40. Ebenhan, T. *et al.* Development of a Single Vial Kit Solution for Radiolabeling of ^{68}Ga -DKFZ-PSMA-11 and Its Performance in Prostate Cancer Patients. *Molecules* **20**, 14860–14878 (2015).
41. <http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/nuclide.asp?iZA=320068>. 06.04.2020.
42. <http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/nuclide.asp?iZA=310068>. 06.04.2020.
43. Bradley, C. A. ^{68}Ga -PSMA-11 PET enables accurate detection of recurrent disease. *Nat. Rev. Urol.* **16**, 388 (2019).
44. Litwin, M. S. & Tan, H. J. The diagnosis and treatment of prostate cancer: A review. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **317**, 2532–2542 (2017).
45. Gambhir, S. S. *et al.* A tabulated summary of the FDG PET literature. *J. Nucl. Med.* **42**, (2001).
46. Jana, S. & Blafox, M. D. Nuclear medicine studies of the prostate, testes, and bladder. *Semin. Nucl. Med.* **36**, 51–72 (2006).
47. Silver, D. A., Pellicer, I., Fair, W. R., Heston, W. D. W. & Cordon-Cardo, C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin. Cancer Res.* **3**, 81–85 (1997).
48. Conway, R. E. *et al.* Prostate-Specific Membrane Antigen Regulates Angiogenesis by Modulating Integrin Signal Transduction. *Mol. Cell. Biol.* **26**, 5310–5324 (2006).
49. Mahzouni, P. & Shavakhi, M. Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Neovasculature of Glioblastoma Multiforme. *Adv. Biomed. Res.* **8**, 18 (2019).
50. Tolkach, Y. *et al.* Prostate-specific membrane antigen in breast cancer: a

- comprehensive evaluation of expression and a case report of radionuclide therapy. *Breast Cancer Res. Treat.* **169**, 447–455 (2018).
51. Kozikowski, A. P. *et al.* Design of remarkably simple, yet potent urea-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II (NAALADase). *J. Med. Chem.* **44**, 298–301 (2001).
 52. Eder, M. *et al.* Novel Preclinical and Radiopharmaceutical Aspects of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-HBED-CC: A New PET Tracer for Imaging of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals* **7**, 779–796 (2014).
 53. Bailly, C. *et al.* Immuno-PET for Clinical Theranostic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* **18**, 1–12 (2016).
 54. Meijs, W. E., Herscheid, J. D. M., Haisma, H. J. & Pinedo, H. M. Evaluation of desferal as a bifunctional chelating agent for labeling antibodies with Zr-89. *Int. J. Radiat. Appl. Instrumentation. Part* **43**, 1443–1447 (1992).
 55. <http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/nuclide.asp?iZA=400089>. 06.04.2020.
 56. Kelter, G., Sweeney, N. J., Strohfeltdt, K., Fiebig, H. H. & Tacke, M. In-vitro anti-tumor activity studies of bridged and unbridged benzyl-substituted titanocenes. *Anticancer. Drugs* **16**, 1091–1098 (2005).
 57. Meker, S., Braitbard, O., Hall, M. D., Hochman, J. & Tshuva, E. Y. Specific Design of Titanium(IV) Phenolato Chelates Yields Stable and Accessible, Effective and Selective Anticancer Agents. *Chem. - A Eur. J.* **22**, 9849 (2016).
 58. Tzuberly, A. & Tshuva, E. Y. Trans titanium(IV) complexes of salen ligands exhibit high antitumor activity. *Inorg. Chem.* **50**, 7946–7948 (2011).
 59. Köpf, H. & Köpf-Maier, P. Titanocene Dichloride—The First Metallocene with Cancerostatic Activity. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **18**, 477–478 (1979).
 60. P Köpf-Maier, B. H. H. K. Tumorhemmung durch Metallocene: Wirkung von Titanocen-, Zirconocen- und Hafnocen-dichlorid gegenüber Ehrlich-Aszites-Tumor der Maus. *J Cancer Res Clin Oncol* **96**, 43–51 (1980).
 61. Köpf-Maier, P., Hesse, B., Voigtländer, R. & Köpf, H. Tumor inhibition by metallocenes: Antitumor activity of titanocene dihalides (C₅H₅)₂TiX₂ (X=F, Cl,

- Br, I, NCS) and their application in buffered solutions as a method for suppressing drug-induced side effects. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **97**, 31–39 (1980).
62. Lümme, G., Sperling, H., Luboldt, H., Otto, T. & Rübber, H. Phase II trial of titanocene dichloride in advanced renal-cell carcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **42**, 415–417 (1998).
63. Mross, K. *et al.* Phase I clinical trial of a day-1, -3, -5 every 3 weeks schedule with titanocene dichloride (MKT 5) in patients with advanced cancer: A study of the phase I study group of the association for medical oncology (AIO) of the German Cancer Society. *Onkologie* **23**, 576–579 (2000).
64. Korfel, A. *et al.* Phase I clinical and pharmacokinetic study of titanocene dichloride in adults with advanced solid tumors. *Clin. Cancer Res.* **4**, 2701–2708 (1998).
65. Kaim, B., Schwederski, B. & Klein, A. *Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life.* (Wiley, 2013).
66. Toney, J. H. & Marks, T. J. Hydrolysis Chemistry of the Metallocene Dichlorides $M(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2\text{Cl}_2$, $M = \text{Ti, V, Zr}$. Aqueous Kinetics, Equilibria, and Mechanistic Implications for a New Class of Antitumor Agents. *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 947–953 (1985).
67. Keppler, B. K. & Hartmann, M. New Tumor-Inhibiting Metal Complexes. Chemistry and Antitumor Properties. *Met. Based. Drugs* **1**, 145–149 (1994).
68. Schilling, T. *et al.* Clinical phase I and pharmacokinetic trial of the new titanium complex budotitane. *Invest. New Drugs* **13**, 327–332 (1995).
69. Shavit, M., Peri, D., Manna, C. M., Alexander, J. S. & Tshuva, E. Y. Active cytotoxic reagents based on non-metallocene non-diketonato well-defined C_2 -symmetrical titanium complexes of tetradentate bis(phenolato) ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 12098–12099 (2007).
70. Cini, M., Bradshaw, T. D. & Woodward, S. Using titanium complexes to defeat cancer: The view from the shoulders of titans. *Chem. Soc. Rev.* **46**, (2017).

71. Manna, C. M., Braitbard, O., Weiss, E., Hochman, J. & Tshuva, E. Y. Cytotoxic Salan-Titanium(IV) Complexes: High Activity Toward a Range of Sensitive and Drug-Resistant Cell Lines, and Mechanistic Insights. *ChemMedChem* **7**, 703–708 (2012).
72. Tshuva, E. Y. & Peri, D. Modern cytotoxic titanium(IV) complexes; Insights on the enigmatic involvement of hydrolysis. *Coord. Chem. Rev.* **253**, 2098–2115 (2009).
73. Tinoco, A. D. & Valentine, A. M. Ti(IV) binds to human serum transferrin more tightly than does Fe(III). *J. Am. Chem. Soc.* **127**, 11218–11219 (2005).
74. Guo, M., Sun, H., McArdle, H. J., Gambling, L. & Sadler, P. J. Ti(IV) uptake and release by human serum transferrin and recognition of Ti(IV)-transferrin by cancer cells: Understanding the mechanism of action of the anticancer drug titanocene dichloride. *Biochemistry* **39**, 10023–10033 (2000).
75. Kawamura, M., Ido, T. & Ishiwata, K. Metabolism of ⁴⁵Ti-labeled compounds: Effect of ascorbic acid. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **23**, 1360–1362 (1986).
76. Ishiwata, K., Ido, T. & Monma et al., M. Potential radiopharmaceuticals labeled with Ti-45. *Appl. Radiat. Isot.* **42**, 707–712 (1991).
77. Vavere, A. L. & Welch, M. J. Preparation, biodistribution, and small animal PET of ⁴⁵Ti-transferrin. *J. Nucl. Med.* **46**, 683–690 (2005).
78. Severin, G. W. et al. Bringing radiotracing to titanium-based antineoplastics: Solid phase radiosynthesis, PET and ex vivo evaluation of antitumor agent [⁴⁵Ti](salan)Ti(dipic). *J. Med. Chem.* **58**, 7591–7595 (2015).
79. Nelson, F., Murase, T. & Kraus, K. A. Ion exchange procedures. I. Cation exchange in concentration HCl and HClO₄ solutions. *J. Chromatogr. A* **13**, 503–535 (1964).
80. Gagnon, K. et al. ⁴⁵Ti extraction using hydroxamate resin. *AIP Conf. Proc.* **1509**, 211–214 (2012).
81. Kislik, V. & Eyal, A. Acidity dependence of Ti(IV) extraction: A critical analysis. *Solvent Extr. Ion Exch.* **11**, 259–283 (1993).

82. J. Siikanen, H. Hong, H. Voldovinos, R. Hernandez, Y. Zhang, T. Barnhart, W. Cai, R. N. Production, separation and labeling of ^{45}Ti . *J. Nucl. Med. Annu. Meet. Abstr.* **54**, (2013).
83. Pedersen, K. S. *et al.* Liquid-liquid extraction in flow of the radioisotope titanium-45 for positron emission tomography applications. *React. Chem. Eng.* **3**, 898–904 (2018).
84. [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/492497.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/492497.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0). 06.04.2020.
85. Curie, P. & Sklodowska-Curie, M. Sur une substance nouvelle radio-active, contenue dans la pechblende. *C. R. Acad. Sci. Paris* **127**, 175–178 (1898).
86. Merinis, J. & Bouissières, G. Séparation par volatilisation des radioisotopes de mercure, de platine, d'iridium, d'osmium et de rhénium formés par spallation dans une cible d'or. *Anal. Chim. Acta* **25**, 498–504 (1961).
87. Schädel, M. Chemistry of superheavy elements. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **45**, 368–401 (2006).
88. Filosofov, D. V., Loktionova, N. S. & Rösch, F. A $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ radionuclide generator for potential application of ^{44}Sc -based PET-radiopharmaceuticals. *Radiochim. Acta* **98**, 149–156 (2010).
89. Burrows, T. W. Nuclear Data Sheets for A = 45 * General Comments : Abbreviations and acronyms not defined in Nuclear Data Sheets Symbols and Abbreviations : **109**, 171–296 (2008).
90. Jødal, L. *et al.* Positron range in PET imaging : non-conventional isotopes. *Phys. Med. Biol.* **59**, 7419–7434 (2014).
91. Partridge, M., Spinelli, A., Ryder, W. & Hindorf, C. The effect of β^+ energy on performance of a small animal PET camera. **568**, 933–936 (2006).
92. Kuhn, S. Untersuchungen zur Produktion von β^+ -aktiven Radionukliden des Scandiums und des Titans. *Dissertation* (2014).
93. Dale, B. M., Brown, M. A. & Semelka, R. C. *MRI Basic Principles and Applications*. *MRI Basic Principles and Applications* (John Wiley & Sons, Ltd,

- 2015).
94. Aufnahme vom 09.03.2020, Düsseldorf.
 95. Glover, P. & Mansfield, S. P. Limits to magnetic resonance microscopy. *Reports Prog. Phys.* **65**, 1489 (2002).
 96. Vanasschen, C., Brandt, M., Ermert, J. & Coenen, H. H. Radiolabelling with isotopic mixtures of $^{52g/55}\text{Mn(II)}$ as a straight route to stable manganese complexes for bimodal PET/MR imaging. *Dalt. Trans.* **45**, 1315–1321 (2016).
 97. Brandt, M. R., Vanasschen, C., Ermert, J., Coenen, H. H. & Neumaier, B. $^{52g/55}\text{Mn}$ -Labelled CDTA-based trimeric complexes as novel bimodal PET/MR probes with high relaxivity. *Dalt. Trans.* **48**, 3003–3008 (2019).
 98. <http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/nuclide.asp?iZA=250051>. 06.04.2020.
 99. <http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/nuclide.asp?iZA=250352>. 06.04.2020.
 100. Buchholz, M., Spahn, I., Scholten, B. & Coenen, H. H. Cross-section measurements for the formation of manganese-52 and its isolation with a non-hazardous eluent. *Radiochim. Acta* **101**, 491–499 (2013).
 101. Feuling, R. J. *US Patent for Recovery of scandium, yttrium and lanthanides from zircon sand Patent (Patent # 5,039,336 issued August 13, 1991)*. <https://patents.justia.com/patent/5039336> (1991).
 102. Jean, E. & Pruvot, B. *United States Patent Office Extraction of Scandium from Its Ores*. (1959).
 103. [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/002270.xml?f=templates\\$fn=default-doc.htm\\$3.0\\$vid=gestisdeu:sdbdeu](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/002270.xml?f=templates$fn=default-doc.htm$3.0$vid=gestisdeu:sdbdeu). 07.04.2020.
 104. [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/007170.xml?f=templates\\$fn=default-doc.htm\\$3.0\\$vid=gestisdeu:sdbdeu](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/007170.xml?f=templates$fn=default-doc.htm$3.0$vid=gestisdeu:sdbdeu). 07.04.2020.
 105. Breunig, K. Produktion von Bromisotopen und ihre Anwendung zur Entwicklung radio-bromierter Adenosin-Rezeptorliganden. *Dissertation* (2014).
 106. Herzler, J. & Roth, P. High-temperature decomposition of TiCl_4 based on Cl-

- concentration measurements. *Proc. Combust. Inst.* **29**, 1353–1359 (2002).
107. Teyssandier, F. Thermodynamics and Kinetics of Gas-Phase Reactions in the Ti-Cl-H System. *J. Electrochem. Soc.* **145**, 2167 (1998).
 108. Atwood, D. A. Salan complexes of the group 12, 13 and 14 elements. *Coord. Chem. Rev.* **165**, 267–296 (1997).
 109. Ellahioui, Y., Prashar, S. & Gómez-Ruiz, S. Anticancer applications and recent investigations of metallodrugs based on gallium, tin and titanium. *Inorganics* **5**, 4 (2017).
 110. Steiner, T. Die ganze Vielfalt der Wasserstoffbrückenbindungen - Die Wassertstoffbrücke im Festkörper. *Angew. Chem.* **114**, 50–80 (2002).
 111. Jeffrey, G. A. *An introduction to hydrogen bonding*. (Oxford University Press, 1997).
 112. Tinoco, A. D., Thomas, H. R., Incarvito, C. D., Saghatelian, A. & Valentine, A. M. Cytotoxicity of a Ti(IV) compound is independent of serum proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **109**, 5016–5021 (2012).
 113. Thorn, D. L. & Harlow, R. L. Phosphate-Titanium Coordination Chemistry. New Phosphato-Bridged Chlorotitanium, Imidotitanium, and Oxotitanium Compounds. *Inorg. Chem.* **31**, 3917–3923 (1992).
 114. Murugavel, R. & Kuppuswamy, S. Organic-soluble tri-, tetra-, and pentanuclear titanium(IV) phosphates. *Inorg. Chem.* **47**, 7686–7694 (2008).
 115. Zhang, Z. *et al.* Preparation and affinity identification of glutamic acid-urea small molecule analogs in prostate cancer. *Oncol. Lett.* **12**, 1001–1006 (2016).
 116. Schäfer, M. *et al.* A dimerized urea-based inhibitor of the prostatespecific membrane antigen for ⁶⁸Ga-PET imaging of prostate cancer. *EJNMMI Res.* **2**, 23 (2012).
 117. Cleeren, F. *et al.* New Chelators for Low Temperature Al¹⁸F-Labeling of Biomolecules. *Bioconjug. Chem.* **27**, 790–798 (2016).
 118. Mete, E., Gul, H. I. & Kazaz, C. Synthesis of 1-aryl-3-phenethylamino-1-

- propanone hydrochlorides as possible potent cytotoxic agents. *Molecules* **12**, 2579–2588 (2007).
119. Orlandi, M., Tosi, F., Bonsignore, M. & Benaglia, M. Metal-Free Reduction of Aromatic and Aliphatic Nitro Compounds to Amines: A HSiCl₃-Mediated Reaction of Wide General Applicability. *Org. Lett.* **17**, 3941–3943 (2015).
120. Nakano, K. & Olariu, S. Chemoselective reductions of nitroaromatics in water at room temperature. *Proc. Int. Symp. Parallel Archit. Algorithms Networks, I-SPAN* 71–76 (2002).
121. Kálmán, F. K. & Tircsó, G. Kinetic inertness of the Mn²⁺ complexes formed with AAZTA and some open-chain EDTA derivatives. *Inorg. Chem.* **51**, 10065–10067 (2012).
122. Vanasschen, C. *et al.* Novel CDTA-based, Bifunctional Chelators for Stable and Inert Mn^{II} Complexation: Synthesis and Physicochemical Characterization. *Inorg. Chem.* **56**, 7746–7760 (2017).
123. Liang, L. & Astruc, D. The copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC) ‘click’ reaction and its applications. An overview. *Coord. Chem. Rev.* **255**, 2933–2945 (2011).
124. Nomura, N. *et al.* Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression in primary gliomas and breast cancer brain metastases. *Cancer Cell Int.* **14**, 26 (2014).
125. Wernicke, A. G. *et al.* Prostate-specific membrane antigen as a potential novel vascular target for treatment of glioblastoma multiforme. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **135**, 1486–1489 (2011).
126. Oliveira, D., Kampa, B. M., Langen, K.-J. & Müller, F. In vivo imaging of brain tumors using the PSMA-selective PET ligands [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-HBED-CC and [¹⁸F]DCFPyL in rat glioma models. (2019).
127. Luthi-Carter, R., Berger, U. V., Barczak, A. K., Enna, M. & Coyle, J. T. Isolation and expression of a rat brain cDNA encoding glutamate carboxypeptidase II. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **95**, 3215–3220 (1998).

128. Berger, U. V. *et al.* Glutamate carboxypeptidase II is expressed by astrocytes in the adult rat nervous system. *J. Comp. Neurol.* **415**, 52–64 (1999).
129. Farrugia, L. J. WinGX and ORTEP for Windows: An update. *J. Appl. Crystallogr.* **45**, 849–854 (2012).
130. Burla, M. C. *et al.* Crystal structure determination and refinement via SIR2014. *J. Appl. Cryst* **48**, 306–309 (2015).
131. Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **71**, 3–8 (2015).
132. Livingston, M. S. & Bethe, H. A. Nuclear physics C. nuclear dynamics, experimental. *Rev. Mod. Phys.* **9**, 248–390 (1937).
133. Buchholz, M., Spahn, I. & Coenen, H. H. Optimized separation procedure for production of no-carrier-added radiomanganese for positron emission tomography. *Radiochim. Acta* **103**, 893–899 (2015).

9 Anhang

9.1 Einkristalldaten

Tabelle 20: Atomkoordinaten / 10^4 und isotrope thermische Ausdehnungsparameter / $\text{\AA}^2 10^3$ für die Strukturlösung von $\text{H}_4(2,4\text{-salan})$.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	3140(3)	6514(3)	3438(3)	70(1)
C(3)	806(5)	8545(5)	2770(4)	62(1)
N(1)	3804(4)	4127(3)	2169(4)	57(1)
C(1)	952(5)	5862(5)	2733(4)	59(1)
C(2)	1617(5)	6972(5)	2986(4)	58(1)
C(6)	-543(5)	6403(5)	2232(4)	68(1)
C(4)	-695(5)	9012(5)	2284(5)	73(1)
C(5)	-1391(5)	7982(6)	1988(5)	71(1)
O(2)	3559(5)	6435(4)	6308(4)	104(1)
C(9)	1880(5)	4170(4)	3010(4)	70(1)
C(11)	4832(5)	2562(5)	2767(5)	76(1)
C(10)	4159(4)	4618(4)	444(4)	64(1)
C(8)	-2983(5)	8538(5)	1383(5)	99(2)
C(7)	1549(5)	9713(4)	3058(5)	85(1)
C(12)	4690(5)	7580(5)	5829(5)	86(1)

Tabelle 21: Bindungslängen / Å und Winkel / ° für die Strukturlösung von H₄(2,4-salan).

O(1)-C(2)	1.379(4)
O(1)-H(1)	0.8200
C(3)-C(2)	1.375(4)
C(3)-C(4)	1.378(5)
C(3)-C(7)	1.507(5)
N(1)-C(10)	1.460(4)
N(1)-C(11)	1.465(4)
N(1)-C(9)	1.478(4)
C(1)-C(6)	1.379(5)
C(1)-C(2)	1.397(4)
C(1)-C(9)	1.490(4)
C(6)-C(5)	1.386(5)
C(6)-H(6)	0.9300
C(4)-C(5)	1.375(5)
C(4)-H(4)	0.9300
C(5)-C(8)	1.507(5)
O(2)-C(12)	1.411(4)
O(2)-H(2)	0.8200
C(9)-H(9A)	0.9700
C(9)-H(9B)	0.9700
C(11)-C(12)#1	1.479(5)
C(11)-H(11A)	0.9700
C(11)-H(11B)	0.9700
C(10)-C(10)#2	1.515(6)
C(10)-H(10A)	0.9700
C(10)-H(10B)	0.9700
C(8)-H(8A)	0.9600
C(8)-H(8B)	0.9600
C(8)-H(8C)	0.9600
C(7)-H(7A)	0.9600
C(7)-H(7B)	0.9600
C(7)-H(7C)	0.9600
C(12)-H(12A)	0.9700
C(12)-H(12B)	0.9700

C(2)-O(1)-H(1)	109.5
C(2)-C(3)-C(4)	118.1(4)
C(2)-C(3)-C(7)	120.5(4)
C(4)-C(3)-C(7)	121.4(4)
C(10)-N(1)-C(11)	111.8(3)
C(10)-N(1)-C(9)	111.1(3)
C(11)-N(1)-C(9)	112.4(3)
C(6)-C(1)-C(2)	117.6(4)
C(6)-C(1)-C(9)	123.3(4)
C(2)-C(1)-C(9)	119.0(4)
C(3)-C(2)-O(1)	118.0(4)
C(3)-C(2)-C(1)	121.7(4)
O(1)-C(2)-C(1)	120.2(4)
C(1)-C(6)-C(5)	122.4(4)
C(1)-C(6)-H(6)	118.8
C(5)-C(6)-H(6)	118.8
C(5)-C(4)-C(3)	122.9(4)
C(5)-C(4)-H(4)	118.6
C(3)-C(4)-H(4)	118.6
C(4)-C(5)-C(6)	117.3(4)
C(4)-C(5)-C(8)	122.0(4)
C(6)-C(5)-C(8)	120.7(4)
C(12)-O(2)-H(2)	109.5
N(1)-C(9)-C(1)	110.8(3)
N(1)-C(9)-H(9A)	109.5
C(1)-C(9)-H(9A)	109.5
N(1)-C(9)-H(9B)	109.5
C(1)-C(9)-H(9B)	109.5
H(9A)-C(9)-H(9B)	108.1
N(1)-C(11)-C(12)#1	112.8(3)
N(1)-C(11)-H(11A)	109.0
C(12)#1-C(11)-H(11A)	109.0
N(1)-C(11)-H(11B)	109.0
C(12)#1-C(11)-H(11B)	109.0
H(11A)-C(11)-H(11B)	107.8
N(1)-C(10)-C(10)#2	111.3(4)
N(1)-C(10)-H(10A)	109.4
C(10)#2-C(10)-H(10A)	109.4
N(1)-C(10)-H(10B)	109.4

C(10)#2-C(10)-H(10B)	109.4
H(10A)-C(10)-H(10B)	108.0
C(5)-C(8)-H(8A)	109.5
C(5)-C(8)-H(8B)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8B)	109.5
C(5)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8A)-C(8)-H(8C)	109.5
H(8B)-C(8)-H(8C)	109.5
C(3)-C(7)-H(7A)	109.5
C(3)-C(7)-H(7B)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	109.5
C(3)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7A)-C(7)-H(7C)	109.5
H(7B)-C(7)-H(7C)	109.5
O(2)-C(12)-C(11)#1	108.1(3)
O(2)-C(12)-H(12A)	110.1
C(11)#1-C(12)-H(12A)	110.1
O(2)-C(12)-H(12B)	110.1
C(11)#1-C(12)-H(12B)	110.1
H(12A)-C(12)-H(12B)	108.4

Tabelle 22: Anisotrope thermische Ausdehnungsparameter / $\text{\AA}^2 10^3$ für die Kristallstrukturlösung von $\text{H}_4(2,4\text{-salan})$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(1)	65(2)	72(2)	80(2)	-35(2)	-19(2)	-11(1)
C(3)	57(3)	67(3)	65(3)	-29(2)	-6(2)	-18(2)
N(1)	62(2)	58(2)	49(2)	-19(2)	-11(2)	-12(2)
C(1)	56(2)	64(3)	58(3)	-25(2)	-1(2)	-23(2)
C(2)	52(2)	69(3)	52(3)	-22(2)	-4(2)	-18(2)
C(6)	56(3)	88(3)	67(3)	-34(3)	0(2)	-30(2)
C(4)	60(3)	77(3)	76(3)	-32(3)	-7(2)	-9(2)
C(5)	51(3)	87(3)	69(3)	-23(3)	-10(2)	-15(2)
O(2)	128(2)	108(2)	93(2)	-16(2)	-47(2)	-48(2)
C(9)	73(3)	70(3)	68(3)	-26(2)	-8(2)	-26(2)
C(11)	93(3)	65(3)	75(3)	-20(2)	-30(3)	-14(2)
C(10)	60(2)	76(3)	60(3)	-30(2)	-13(2)	-12(2)
C(8)	74(3)	126(4)	102(4)	-37(3)	-32(3)	-14(3)
C(7)	86(3)	72(3)	109(4)	-44(3)	-28(3)	-10(2)
C(12)	96(3)	74(3)	80(3)	-12(3)	-29(3)	-17(3)

Tabelle 23: Atomkoordinaten der Wasserstoffatome für die Kristallstrukturlösung von $\text{H}_4(2,4\text{-salan})$.

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
O(1)	65(2)	72(2)	80(2)	-35(2)	-19(2)	-11(1)
C(3)	57(3)	67(3)	65(3)	-29(2)	-6(2)	-18(2)
N(1)	62(2)	58(2)	49(2)	-19(2)	-11(2)	-12(2)
C(1)	56(2)	64(3)	58(3)	-25(2)	-1(2)	-23(2)
C(2)	52(2)	69(3)	52(3)	-22(2)	-4(2)	-18(2)
C(6)	56(3)	88(3)	67(3)	-34(3)	0(2)	-30(2)
C(4)	60(3)	77(3)	76(3)	-32(3)	-7(2)	-9(2)
C(5)	51(3)	87(3)	69(3)	-23(3)	-10(2)	-15(2)

O(2)	128(2)	108(2)	93(2)	-16(2)	-47(2)	-48(2)
C(9)	73(3)	70(3)	68(3)	-26(2)	-8(2)	-26(2)
C(11)	93(3)	65(3)	75(3)	-20(2)	-30(3)	-14(2)
C(10)	60(2)	76(3)	60(3)	-30(2)	-13(2)	-12(2)
C(8)	74(3)	126(4)	102(4)	-37(3)	-32(3)	-14(3)
C(7)	86(3)	72(3)	109(4)	-44(3)	-28(3)	-10(2)
C(12)	96(3)	74(3)	80(3)	-12(3)	-29(3)	-17(3)

Tabelle 24: Torsionswinkel /° für die Kristallstrukturlösung von H₄(2,4-salan).

C(4)-C(3)-C(2)-O(1)	178.5(3)
C(7)-C(3)-C(2)-O(1)	-1.3(5)
C(4)-C(3)-C(2)-C(1)	-0.3(5)
C(7)-C(3)-C(2)-C(1)	179.8(3)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	0.9(5)
C(9)-C(1)-C(2)-C(3)	-179.1(4)
C(6)-C(1)-C(2)-O(1)	-177.9(3)
C(9)-C(1)-C(2)-O(1)	2.0(5)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-0.4(5)
C(9)-C(1)-C(6)-C(5)	179.7(4)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.9(5)
C(7)-C(3)-C(4)-C(5)	179.0(4)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	1.4(6)
C(3)-C(4)-C(5)-C(8)	-177.1(4)
C(1)-C(6)-C(5)-C(4)	-0.7(5)
C(1)-C(6)-C(5)-C(8)	177.8(3)
C(10)-N(1)-C(9)-C(1)	-70.6(4)
C(11)-N(1)-C(9)-C(1)	163.2(3)
C(6)-C(1)-C(9)-N(1)	129.5(4)
C(2)-C(1)-C(9)-N(1)	-50.5(4)
C(10)-N(1)-C(11)-C(12)#1	148.4(3)
C(9)-N(1)-C(11)-C(12)#1	-85.7(4)
C(11)-N(1)-C(10)-C(10)#2	-82.2(4)
C(9)-N(1)-C(10)-C(10)#2	151.3(3)

Tabelle 25: Atomkoordinaten / 10^4 und isotrope thermische Ausdehnungsparameter / $\text{\AA}^2 10^3$ für die Strukturlösung von [Ti(2,4-salan)].

	x	y	z	U(eq)
Ti(1)	8085(1)	720(1)	723(1)	26(1)
O(3)	6946(4)	139(2)	1559(2)	30(1)
O(2)	9319(4)	-203(2)	603(2)	30(1)
O(4)	8553(4)	1330(3)	-331(3)	36(1)
O(1)	8816(4)	1580(3)	1455(2)	33(1)
N(2)	6799(5)	49(3)	-324(3)	28(1)
N(1)	6166(4)	1553(3)	737(3)	28(1)
C(20)	10974(6)	-1925(4)	-679(4)	32(1)
C(23)	12061(5)	-786(4)	307(4)	32(1)
C(19)	9854(6)	-2319(4)	-1099(3)	31(1)
C(17)	8344(6)	-1264(4)	-371(3)	29(1)
C(21)	10826(6)	-1214(4)	-109(3)	27(1)
C(2)	5339(6)	296(4)	-162(4)	34(1)
C(3)	5577(6)	1418(4)	1639(3)	31(1)
C(5)	7292(7)	327(4)	-1212(4)	37(2)
C(18)	8558(6)	-1975(4)	-942(3)	33(1)
C(7)	6507(6)	2487(4)	591(4)	34(1)
C(13)	8160(7)	4193(4)	2065(3)	37(1)
C(4)	5685(6)	477(4)	1895(4)	32(1)
C(22)	9500(5)	-897(4)	51(3)	26(1)
C(1)	5201(6)	1255(4)	32(4)	35(1)
C(14)	7294(7)	3759(4)	1482(4)	37(1)
C(9)	7474(6)	2886(4)	1258(4)	33(1)
C(24)	10038(7)	-3084(4)	-1709(4)	40(2)
C(15)	10608(7)	2348(5)	2703(4)	45(2)
C(11)	9454(6)	2845(4)	2258(4)	32(1)
C(8)	6916(6)	-922(4)	-205(3)	31(1)
C(12)	9242(7)	3721(4)	2449(4)	35(1)
C(16)	7977(9)	5145(4)	2268(4)	51(2)
C(10)	8588(6)	2432(4)	1646(4)	30(1)
C(6)	8075(13)	1143(7)	-1163(5)	96(4)

Tabelle 26: Bindungslängen / Å und Winkel / ° für die Strukturlösung von [Ti(2,4-salan)].

Ti(1)-O(1)	1.852(4)
Ti(1)-O(2)	1.854(4)
Ti(1)-O(4)	1.898(4)
Ti(1)-O(3)	1.901(4)
Ti(1)-N(1)	2.259(4)
Ti(1)-N(2)	2.263(5)
O(3)-C(4)	1.427(7)
O(2)-C(22)	1.353(6)
O(4)-C(6)	1.373(8)
O(1)-C(10)	1.340(7)
N(2)-C(8)	1.485(7)
N(2)-C(5)	1.489(7)
N(2)-C(2)	1.495(8)
N(1)-C(7)	1.468(7)
N(1)-C(1)	1.493(7)
N(1)-C(3)	1.496(7)
C(20)-C(21)	1.387(8)
C(20)-C(19)	1.398(8)
C(20)-H(20)	0.9300
C(23)-C(21)	1.507(8)
C(23)-H(23A)	0.9600
C(23)-H(23B)	0.9600
C(23)-H(23C)	0.9600
C(19)-C(18)	1.390(9)
C(19)-C(24)	1.490(8)
C(17)-C(18)	1.397(8)
C(17)-C(22)	1.412(7)
C(17)-C(8)	1.508(8)
C(21)-C(22)	1.403(8)
C(2)-C(1)	1.487(9)
C(2)-H(2A)	0.9700
C(2)-H(2B)	0.9700
C(3)-C(4)	1.480(8)

C(3)-H(3A)	0.9700
C(3)-H(3B)	0.9700
C(5)-C(6)	1.455(10)
C(5)-H(5A)	0.9700
C(5)-H(5B)	0.9700
C(18)-H(18)	0.9300
C(7)-C(9)	1.508(8)
C(7)-H(7A)	0.9700
C(7)-H(7B)	0.9700
C(13)-C(14)	1.388(9)
C(13)-C(12)	1.402(9)
C(13)-C(16)	1.484(8)
C(4)-H(4A)	0.9700
C(4)-H(4B)	0.9700
C(1)-H(1A)	0.9700
C(1)-H(1B)	0.9700
C(14)-C(9)	1.375(9)
C(14)-H(14)	0.9300
C(9)-C(10)	1.415(8)
C(24)-H(24A)	0.9600
C(24)-H(24B)	0.9600
C(24)-H(24C)	0.9600
C(15)-C(11)	1.514(9)
C(15)-H(15A)	0.9600
C(15)-H(15B)	0.9600
C(15)-H(15C)	0.9600
C(11)-C(12)	1.373(8)
C(11)-C(10)	1.401(8)
C(8)-H(8A)	0.9700
C(8)-H(8B)	0.9700
C(12)-H(12)	0.9300
C(16)-H(16A)	0.9600
C(16)-H(16B)	0.9600
C(16)-H(16C)	0.9600
C(6)-H(6A)	0.9700
C(6)-H(6B)	0.9700
O(1)-Ti(1)-O(2)	109.68(17)
O(1)-Ti(1)-O(4)	93.90(19)

O(2)-Ti(1)-O(4)	97.34(18)
O(1)-Ti(1)-O(3)	98.77(17)
O(2)-Ti(1)-O(3)	95.60(17)
O(4)-Ti(1)-O(3)	157.67(18)
O(1)-Ti(1)-N(1)	85.57(17)
O(2)-Ti(1)-N(1)	163.91(17)
O(4)-Ti(1)-N(1)	86.36(17)
O(3)-Ti(1)-N(1)	76.44(16)
O(1)-Ti(1)-N(2)	161.49(18)
O(2)-Ti(1)-N(2)	87.41(17)
O(4)-Ti(1)-N(2)	76.36(17)
O(3)-Ti(1)-N(2)	86.16(15)
N(1)-Ti(1)-N(2)	78.22(17)
C(4)-O(3)-Ti(1)	125.3(3)
C(22)-O(2)-Ti(1)	136.9(3)
C(6)-O(4)-Ti(1)	126.0(4)
C(10)-O(1)-Ti(1)	137.8(4)
C(8)-N(2)-C(5)	111.3(4)
C(8)-N(2)-C(2)	107.5(5)
C(5)-N(2)-C(2)	112.7(4)
C(8)-N(2)-Ti(1)	108.5(3)
C(5)-N(2)-Ti(1)	109.0(3)
C(2)-N(2)-Ti(1)	107.6(3)
C(7)-N(1)-C(1)	109.0(4)
C(7)-N(1)-C(3)	110.9(5)
C(1)-N(1)-C(3)	111.6(4)
C(7)-N(1)-Ti(1)	110.3(3)
C(1)-N(1)-Ti(1)	110.4(3)
C(3)-N(1)-Ti(1)	104.6(3)
C(21)-C(20)-C(19)	122.1(5)
C(21)-C(20)-H(20)	118.9
C(19)-C(20)-H(20)	118.9
C(21)-C(23)-H(23A)	109.5
C(21)-C(23)-H(23B)	109.5
H(23A)-C(23)-H(23B)	109.5
C(21)-C(23)-H(23C)	109.5
H(23A)-C(23)-H(23C)	109.5
H(23B)-C(23)-H(23C)	109.5
C(18)-C(19)-C(20)	118.4(5)

C(18)-C(19)-C(24)	120.4(5)
C(20)-C(19)-C(24)	121.2(6)
C(18)-C(17)-C(22)	117.6(5)
C(18)-C(17)-C(8)	120.4(5)
C(22)-C(17)-C(8)	122.0(5)
C(20)-C(21)-C(22)	118.0(5)
C(20)-C(21)-C(23)	120.6(5)
C(22)-C(21)-C(23)	121.4(5)
C(1)-C(2)-N(2)	111.3(5)
C(1)-C(2)-H(2A)	109.4
N(2)-C(2)-H(2A)	109.4
C(1)-C(2)-H(2B)	109.4
N(2)-C(2)-H(2B)	109.4
H(2A)-C(2)-H(2B)	108.0
C(4)-C(3)-N(1)	110.0(5)
C(4)-C(3)-H(3A)	109.7
N(1)-C(3)-H(3A)	109.7
C(4)-C(3)-H(3B)	109.7
N(1)-C(3)-H(3B)	109.7
H(3A)-C(3)-H(3B)	108.2
C(6)-C(5)-N(2)	111.3(5)
C(6)-C(5)-H(5A)	109.4
N(2)-C(5)-H(5A)	109.4
C(6)-C(5)-H(5B)	109.4
N(2)-C(5)-H(5B)	109.4
H(5A)-C(5)-H(5B)	108.0
C(19)-C(18)-C(17)	122.1(5)
C(19)-C(18)-H(18)	119.0
C(17)-C(18)-H(18)	119.0
N(1)-C(7)-C(9)	115.2(5)
N(1)-C(7)-H(7A)	108.5
C(9)-C(7)-H(7A)	108.5
N(1)-C(7)-H(7B)	108.5
C(9)-C(7)-H(7B)	108.5
H(7A)-C(7)-H(7B)	107.5
C(14)-C(13)-C(12)	118.9(5)
C(14)-C(13)-C(16)	121.2(6)
C(12)-C(13)-C(16)	119.9(6)
O(3)-C(4)-C(3)	108.2(5)

O(3)-C(4)-H(4A)	110.1
C(3)-C(4)-H(4A)	110.1
O(3)-C(4)-H(4B)	110.1
C(3)-C(4)-H(4B)	110.1
H(4A)-C(4)-H(4B)	108.4
O(2)-C(22)-C(21)	119.5(5)
O(2)-C(22)-C(17)	118.7(5)
C(21)-C(22)-C(17)	121.8(5)
C(2)-C(1)-N(1)	112.2(5)
C(2)-C(1)-H(1A)	109.2
N(1)-C(1)-H(1A)	109.2
C(2)-C(1)-H(1B)	109.2
N(1)-C(1)-H(1B)	109.2
H(1A)-C(1)-H(1B)	107.9
C(9)-C(14)-C(13)	122.2(6)
C(9)-C(14)-H(14)	118.9
C(13)-C(14)-H(14)	118.9
C(14)-C(9)-C(10)	117.5(6)
C(14)-C(9)-C(7)	118.0(5)
C(10)-C(9)-C(7)	124.5(5)
C(19)-C(24)-H(24A)	109.5
C(19)-C(24)-H(24B)	109.5
H(24A)-C(24)-H(24B)	109.5
C(19)-C(24)-H(24C)	109.5
H(24A)-C(24)-H(24C)	109.5
H(24B)-C(24)-H(24C)	109.5
C(11)-C(15)-H(15A)	109.5
C(11)-C(15)-H(15B)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15B)	109.5
C(11)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15A)-C(15)-H(15C)	109.5
H(15B)-C(15)-H(15C)	109.5
C(12)-C(11)-C(10)	118.6(5)
C(12)-C(11)-C(15)	119.8(5)
C(10)-C(11)-C(15)	121.5(5)
N(2)-C(8)-C(17)	112.9(5)
N(2)-C(8)-H(8A)	109.0
C(17)-C(8)-H(8A)	109.0
N(2)-C(8)-H(8B)	109.0

C(17)-C(8)-H(8B)	109.0
H(8A)-C(8)-H(8B)	107.8
C(11)-C(12)-C(13)	121.1(6)
C(11)-C(12)-H(12)	119.4
C(13)-C(12)-H(12)	119.4
C(13)-C(16)-H(16A)	109.5
C(13)-C(16)-H(16B)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16B)	109.5
C(13)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16A)-C(16)-H(16C)	109.5
H(16B)-C(16)-H(16C)	109.5
O(1)-C(10)-C(11)	118.1(5)
O(1)-C(10)-C(9)	120.3(5)
C(11)-C(10)-C(9)	121.5(5)
O(4)-C(6)-C(5)	113.7(6)
O(4)-C(6)-H(6A)	108.8
C(5)-C(6)-H(6A)	108.8
O(4)-C(6)-H(6B)	108.8
C(5)-C(6)-H(6B)	108.8
H(6A)-C(6)-H(6B)	107.7

Tabelle 27: Anisotrope thermische Ausdehnungsparameter / $\text{\AA}^2 10^3$ für die Kristallstrukturlösung [Ti(2,4-salan)]

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{23}	U^{13}	U^{12}
Ti(1)	24(1)	28(1)	25(1)	0(1)	-1(1)	1(1)
O(3)	32(2)	32(2)	25(2)	0(1)	2(2)	5(2)
O(2)	30(2)	31(2)	30(2)	-7(2)	-2(2)	1(2)
O(4)	30(2)	39(2)	37(2)	7(2)	2(2)	-4(2)
O(1)	33(2)	28(2)	39(2)	-4(2)	-4(2)	6(2)
N(2)	25(2)	35(3)	25(2)	1(2)	2(2)	-4(2)
N(1)	29(2)	28(2)	26(2)	3(2)	1(2)	1(2)
C(20)	35(3)	29(3)	32(3)	2(2)	0(3)	8(2)
C(23)	23(3)	34(3)	39(3)	-1(2)	1(2)	-2(3)
C(19)	44(3)	27(3)	22(2)	-1(2)	0(2)	1(3)
C(17)	30(3)	29(3)	26(2)	0(2)	0(2)	-2(2)
C(21)	29(3)	25(3)	28(3)	0(2)	0(2)	4(2)

C(2)	23(3)	49(4)	29(3)	-2(2)	-8(2)	-2(3)
C(3)	29(3)	38(3)	26(3)	-1(2)	5(2)	5(3)
C(5)	44(4)	43(4)	23(3)	1(2)	5(2)	4(3)
C(18)	43(3)	31(3)	27(3)	-5(2)	-7(2)	-9(3)
C(7)	34(3)	27(3)	41(3)	5(2)	-4(2)	9(2)
C(13)	46(3)	25(3)	39(3)	4(2)	17(3)	0(3)
C(4)	32(3)	37(3)	28(3)	3(2)	4(2)	7(3)
C(22)	27(3)	25(3)	25(2)	-3(2)	-1(2)	-1(2)
C(1)	29(3)	39(4)	36(3)	1(2)	-3(2)	7(3)
C(14)	39(4)	27(3)	44(3)	10(2)	15(3)	6(3)
C(9)	31(3)	36(3)	32(3)	7(2)	5(2)	5(3)
C(24)	51(4)	35(4)	36(3)	-6(3)	-6(3)	7(3)
C(15)	50(4)	38(4)	45(3)	-6(3)	-11(3)	-6(3)
C(11)	36(3)	29(3)	31(3)	1(2)	6(2)	0(3)
C(8)	29(3)	33(3)	32(3)	-2(2)	-3(2)	-5(3)
C(12)	40(3)	30(3)	36(3)	0(2)	8(3)	-6(3)
C(16)	70(5)	27(3)	56(4)	0(3)	24(4)	3(4)
C(10)	31(3)	22(3)	36(3)	2(2)	6(2)	2(2)
C(6)	131(9)	130(9)	29(3)	9(4)	4(5)	-86(8)

Tabelle 28: : Atomkoordinaten der Wasserstoffatome für die Kristallstrukturlösung von [Ti(2,4-salan)]

	x	y	z	U(eq)
H(20)	11846	-2147	-786	39
H(23A)	11772	-308	680	49
H(23B)	12545	-1216	654	49
H(23C)	12652	-563	-148	49
H(2A)	4797	150	-679	40
H(2B)	4988	-42	333	40
H(3A)	6066	1781	2063	37
H(3B)	4624	1598	1643	37
H(5A)	7860	-136	-1461	44
H(5B)	6514	411	-1601	44
H(18)	7810	-2227	-1227	40

H(7A)	5665	2827	593	41
H(7B)	6912	2545	8	41
H(4A)	5662	421	2533	38
H(4B)	4923	146	1651	38
H(1A)	4270	1378	217	42
H(1B)	5375	1590	-504	42
H(14)	6567	4069	1234	44
H(24A)	10991	-3235	-1740	61
H(24B)	9529	-3581	-1491	61
H(24C)	9714	-2928	-2287	61
H(15A)	10617	1747	2499	67
H(15B)	11465	2625	2561	67
H(15C)	10476	2357	3332	67
H(8A)	6288	-1214	-607	37
H(8B)	6646	-1074	393	37
H(12)	9827	4007	2841	42
H(16A)	8666	5330	2681	77
H(16B)	8061	5483	1733	77
H(16C)	7087	5238	2520	77
H(6A)	8847	1102	-1564	115
H(6B)	7502	1628	-1361	115

Tabelle 29: Torsionswinkel /° für die Kristallstrukturlösung von [Ti(2,4-salan)]

O(1)-Ti(1)-O(2)-C(22)	-163.8(5)
O(4)-Ti(1)-O(2)-C(22)	-67.0(5)
O(3)-Ti(1)-O(2)-C(22)	94.8(5)
N(1)-Ti(1)-O(2)-C(22)	35.5(9)
N(2)-Ti(1)-O(2)-C(22)	8.9(5)
O(1)-Ti(1)-O(4)-C(6)	-166.6(8)
O(2)-Ti(1)-O(4)-C(6)	82.9(8)
O(3)-Ti(1)-O(4)-C(6)	-42.0(10)
N(1)-Ti(1)-O(4)-C(6)	-81.3(8)
N(2)-Ti(1)-O(4)-C(6)	-2.6(8)
O(2)-Ti(1)-O(1)-C(10)	162.9(5)
O(4)-Ti(1)-O(1)-C(10)	63.7(5)
O(3)-Ti(1)-O(1)-C(10)	-97.9(6)

N(1)-Ti(1)-O(1)-C(10)	-22.3(5)
N(2)-Ti(1)-O(1)-C(10)	6.4(9)
C(21)-C(20)-C(19)-C(18)	0.7(8)
C(21)-C(20)-C(19)-C(24)	-180.0(5)
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	0.8(8)
C(19)-C(20)-C(21)-C(23)	-177.9(5)
C(8)-N(2)-C(2)-C(1)	161.0(4)
C(5)-N(2)-C(2)-C(1)	-75.9(6)
Ti(1)-N(2)-C(2)-C(1)	44.3(5)
C(7)-N(1)-C(3)-C(4)	-160.5(5)
C(1)-N(1)-C(3)-C(4)	77.8(6)
Ti(1)-N(1)-C(3)-C(4)	-41.6(5)
C(8)-N(2)-C(5)-C(6)	-139.6(7)
C(2)-N(2)-C(5)-C(6)	99.4(7)
Ti(1)-N(2)-C(5)-C(6)	-20.0(7)
C(20)-C(19)-C(18)-C(17)	-1.1(8)
C(24)-C(19)-C(18)-C(17)	179.5(5)
C(22)-C(17)-C(18)-C(19)	0.0(8)
C(8)-C(17)-C(18)-C(19)	-178.8(5)
C(1)-N(1)-C(7)-C(9)	179.7(5)
C(3)-N(1)-C(7)-C(9)	56.5(6)
Ti(1)-N(1)-C(7)-C(9)	-58.9(5)
Ti(1)-O(3)-C(4)-C(3)	-12.3(6)
N(1)-C(3)-C(4)-O(3)	36.7(6)
Ti(1)-O(2)-C(22)-C(21)	150.1(4)
Ti(1)-O(2)-C(22)-C(17)	-27.9(7)
C(20)-C(21)-C(22)-O(2)	-179.9(5)
C(23)-C(21)-C(22)-O(2)	-1.2(8)
C(20)-C(21)-C(22)-C(17)	-2.0(8)
C(23)-C(21)-C(22)-C(17)	176.7(5)
C(18)-C(17)-C(22)-O(2)	179.5(5)
C(8)-C(17)-C(22)-O(2)	-1.7(7)
C(18)-C(17)-C(22)-C(21)	1.6(8)
C(8)-C(17)-C(22)-C(21)	-179.6(5)
N(2)-C(2)-C(1)-N(1)	-50.6(6)
C(7)-N(1)-C(1)-C(2)	151.1(5)
C(3)-N(1)-C(1)-C(2)	-86.2(6)
Ti(1)-N(1)-C(1)-C(2)	29.7(6)
C(12)-C(13)-C(14)-C(9)	-1.1(8)

C(16)-C(13)-C(14)-C(9)	177.5(6)
C(13)-C(14)-C(9)-C(10)	0.1(8)
C(13)-C(14)-C(9)-C(7)	-177.6(5)
N(1)-C(7)-C(9)-C(14)	-145.5(5)
N(1)-C(7)-C(9)-C(10)	37.0(8)
C(5)-N(2)-C(8)-C(17)	54.8(6)
C(2)-N(2)-C(8)-C(17)	178.8(4)
Ti(1)-N(2)-C(8)-C(17)	-65.1(4)
C(18)-C(17)-C(8)-N(2)	-129.2(5)
C(22)-C(17)-C(8)-N(2)	52.1(7)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	1.9(8)
C(15)-C(11)-C(12)-C(13)	-178.4(5)
C(14)-C(13)-C(12)-C(11)	0.1(8)
C(16)-C(13)-C(12)-C(11)	-178.5(5)
Ti(1)-O(1)-C(10)-C(11)	-178.6(4)
Ti(1)-O(1)-C(10)-C(9)	3.5(8)
C(12)-C(11)-C(10)-O(1)	179.1(5)
C(15)-C(11)-C(10)-O(1)	-0.6(8)
C(12)-C(11)-C(10)-C(9)	-3.0(8)
C(15)-C(11)-C(10)-C(9)	177.3(5)
C(14)-C(9)-C(10)-O(1)	179.9(5)
C(7)-C(9)-C(10)-O(1)	-2.6(8)
C(14)-C(9)-C(10)-C(11)	2.0(8)
C(7)-C(9)-C(10)-C(11)	179.5(5)
Ti(1)-O(4)-C(6)-C(5)	-8.6(13)
N(2)-C(5)-C(6)-O(4)	19.2(12)

10 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Bernd Neumaier für die interessante Themenstellung sowie der mir gebotenen Möglichkeiten zur Ausarbeitung meiner Arbeit danken. Weiterhin möchte ich mich dafür bedanken, dass ich Teile der Arbeit auf einer internationalen Konferenz vorzustellen konnte.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Axel Klein für die Übernahme des Zweitgutachtens und Herrn Prof. Dr. Dr. (h.c.). Sanjay Mathur für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes danken. Mein besonderer Dank gilt weiter Dr. Isabel Gessner für die Übernahme des Prüfungsbeisitzes.

Dr. Ingo Spahn möchte ich für die freundliche Betreuung, der Hilfestellung in vielen Bereichen, die vielen Korrekturen und die Unterstützung im Allgemeinen danken.

Dr. Bernd Scholten möchte ich für seine Sicht auf die Dinge und vor allem für seine Fragen danken.

Stefan Spellerberg möchte ich ganz besonders für die Hilfe bei der Targetpräparation sowie den Bestrahlungen und den Transporten danken.

Prof. Dr. Johannes Ermert möchte ich für sein Interesse und die netten Gespräche danken.

Dr. Dirk Bier möchte ich für die produktiven Gespräche, die konstruktiven Ratschläge, sowie für die Messung der unzähligen Massenspektren danken. Dr. Birte Drewes und Dr. Marcus Holschbach möchte ich für die Messung der NMR-Spektren danken. Dr. Marcus Holschbach möchte ich zudem für die Hilfe bei allen Problemstellungen und ganz besonders denen der organischen Chemie danken. Melanie Brugger möchte ich für die Entnahme von Blut und Anette Schulze für die Gabe von Trockeneis danken.

Bei Ingo Montag und Manfred Holzgreve möchte ich mich für Durchführung der vielen Bestrahlungen bedanken. Christian Fischer und Norbert Ponten möchte ich für die Beschützung danken. Karl-Heinz Riedel möchte ich für die Hilfe bei technischen Fragestellungen sowie für die Hilfe bei der Installation der Massendurchflussregler danken.

Volker Mauel danke ich besonders für die Einrichtung und Modifizierung der Messsoftware.

Dr. Marie Brandt und Dr. Christian Vanasschen möchte ich für die Unterstützung und für die Hilfe rund um das Mangan danken.

Simon Schmitz möchte ich für die Hilfe mit der Röntgenröhre und der Auswertung der Diffraktogramme danken.

Swen Humpert, Dana Rebecca Renk, Sibel Evcüman und Michael Willmann danke ich für die gute Arbeitsatmosphäre, den hilfreichen fachlichen Austausch und den Einsatz füreinander.

Dem ganzen INM-5 möchte ich zudem für technische Hilfe, Gesellschaft zur „Mahlzeit“ und die Arbeitsatmosphäre danken.

Meiner Familie und meinen Freunden möchte ich für die Unterstützung danken, die ich über die gesamte Zeit erfahren habe.

Meiner Frau Beatriz möchte ich für die Unendlichkeit ihrer Geduld, Unterstützung und Liebe danken.

11 Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und ohne die Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel und Literatur angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten und nicht veröffentlichten Werken dem Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere an Eides statt, dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat; dass sie - abgesehen von unten angegebenen Teilpublikationen und eingebundenen Artikeln und Manuskripten - noch nicht veröffentlicht worden ist sowie, dass ich eine Veröffentlichung der Dissertation vor Abschluss der Promotion nicht ohne Genehmigung des Promotionsausschusses vornehmen werde. Die Bestimmungen dieser Ordnung sind mir bekannt. Darüber hinaus erkläre ich hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten der Universität zu Köln gelesen und sie bei der Durchführung der Dissertation zugrundeliegenden Arbeiten und der schriftlich verfassten Dissertation beachtet habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen. Ich versichere, dass die eingereichte elektronische Fassung der eingereichten Druckfassung vollständig entspricht.

Teilpublikationen:

Giesen, K., Oliveira, D., Spahn, I. & Neumaier, B. *Production of a ^{52}Mn -labeled PSMA-selective bimodal PET/MR probe.* Nucl. Med. Biol. 72–73, S13 (2019) (Abstract Tagungsbeitrag)

Giesen, K., Spahn, I. & Neumaier, B. *Thermochromatographic separation of ^{45}Ti and subsequent radiosynthesis of [^{45}Ti]salan.* J Radioanal Nucl Chem 326, 1281–1287 (2020)

Düsseldorf, den 10.08.2020

(Kai Giesen)