

**ОБЪЕДИНЕННЫЙ  
ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНЫХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ  
ДУБНА**

6-84-580

Л.Вашарош\*, Ю.В.Норсеев, Д.Д.Нян,  
В.А.Халкин, Н.К.Хуан

### **ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ АСТАТИРОВАНИЕ ТИРОЗИНА**

Направлено в журнал "Radiochemical and  
Radioanalytical Letters" и на 12 конференцию  
по химии горячих атомов, Балатон, 1984 г.

---

\* Центральный институт физических исследований,  
Будапешт

**1984**



В последнее время большое внимание уделяется введению астата в различные биомолекулы, в частности, в аминокислоты<sup>/1/</sup>. Однако пока еще не найдено ни одного более или менее приемлемого метода введения астата в тирозин /представитель 20 аминокислот, участвующих в построении белков/. В<sup>/2/</sup> описан метод получения астаттирозина через ртутьорганические производные. Хотя в этом случае выход искомого продукта достигал 60-80%, однако он содержал макроколичества аналогичного иодпроизводного. Авторы не дают рекомендаций по отделению макроносителя от астаттирозина.

С меньшим выходом / <15% / и также в присутствии носителя астаттирозин был получен методом электрофильного астатирования<sup>/3/</sup>. Окисление астата до электрофильного агента проводилось перекисью водорода в щелочной среде / РН = 9-12,5/. Введенный в тирозин астат не обладал прочной связью и легко покидал молекулу с периодом полувыхода 310 мин<sup>/3/</sup>.

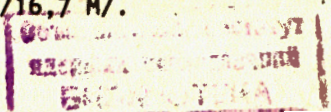
В своих работах<sup>/4,5/</sup> мы показали, что астат способен вступать в реакцию электрофильного замещения водорода в бензольном ядре и образовывать прочную связь с углеродом ароматического кольца. Электрофильное ароматическое астатирование происходит только в кислой среде и при нагревании реакционной смеси. Выход продукта - астатбензола при выбранных условиях достигал 90%<sup>/5/</sup>. Образующиеся продукты стабильны. Энергия разрыва химической связи углерод-астат как в астатбензоле, так и в его производных, по нашим определениям, равна  $181 \pm 9$  кДж/моль<sup>/6/</sup>.

Можно ожидать, что аминокислоты, имеющие в своем составе бензольное ядро, также будут эффективно подвергаться электрофильному ароматическому астатированию. Настоящая работа посвящена синтезу астаттирозина без носителя.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Астат был получен путем облучения металлического висмута альфа-частицами с энергией 36 МэВ на ускорителе У-200 ЛЯР ОИЯИ. Выделение астата из мишени и приготовление его водных растворов заданного химического состава проводилось по методике, описанной в<sup>/7/</sup>. Препарат астата для электрофильного астатирования получили с помощью дистилляции его с серебряной фольги непосредственно в раствор 0,2 М хлорной кислоты.

Раствор тирозина с концентрацией  $2 \cdot 10^{-8}$  М готовили путем растворения его соответствующего количества в смеси кислот: хлорной /0,2 М/ и уксусной /16,7 М/.





Для проведения реакции электрофильного замещения в ампулы объемом 0,2-0,3 мл помещали 20 мкл раствора астата и 100 мкл раствора тирозина, и после запаивания ампулы, смесь выдерживали определенное время при заданной температуре. Температура поддерживалась с точностью  $\pm 0,1^\circ\text{C}$ .

От неорганических форм астата аstatтирозин очищали хроматографически на анионите Дауэкс 1x8 /размер зерна 200-400 меш, колонка диаметром 2 мм, длиной 200 мм, элюент 0,9% раствор NaCl /.

Анализ продуктов реакции электрофильного ароматического аstatтирования проводили с помощью бумажной хроматографии. Для этого использовали бумагу "Ватман-1" и элюент: ацетон-этиленгликоль - 0,2 М  $\text{NH}_4\text{OH}$  /8:1:1/<sup>8/</sup>.

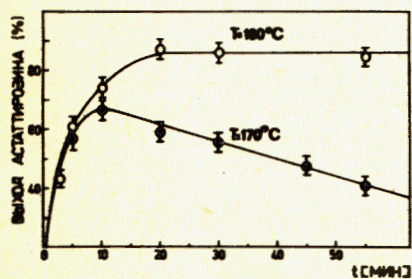
Астаттирозин идентифицировали по его относительной скорости движения -  $R_f$ . При выбранных условиях анализа значение  $R_f$  для иодтирозина и аstatтирозина одинаково и равно  $0,5 \pm 0,05$ . Продукты хроматографического разделения регистрировали по их радиоактивности с помощью сцинтилляционного счетчика.

Результаты, приведенные в таблице и на рисунке, представляют собой среднеарифметические величины со среднеквадратичным отклонением, полученные не менее чем в трех параллельных экспериментах, при 3-4 хроматографических анализах продуктов от каждого эксперимента.

Таблица

Зависимость выхода аstatтирозина от температуры  
/Время реакции 5 мин/

Температура /°C/	130	135	145	150	160	170
Выход /%/	11,5	28,1	37,8	51,1	61,9	58,5
	<u>+2,4</u>	<u>+2,1</u>	<u>+2,6</u>	<u>+2,5</u>	<u>+3,7</u>	<u>+3,6</u>



Зависимость выхода аstatтирозина от времени реакции при температурах 160°C и 170°C.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Из данных таблицы и рисунка видно, что реакция электрофильного ароматического аstatтирования тирозина идет только при определенных условиях. Выход аstatтирозина зависит от температуры и продолжительности проведения реакции. Так, при температуре ниже 120°C аstatтирование практически не наблюдается, а при температуре выше 190°C происходит разложение самого тирозина. Нельзя не учитывать и длительности проведения реакции. Из рисунка видно, что выход быстро достигает предельных значений, однако ход выходных кривых для указанных температур реакции со временем меняется. Если в первые 5 мин количество образовавшегося аstatтирозина для этих температур одинаково, то в дальнейшем выход продукта при температуре 170°C начинает падать. Так, за 30 мин он равен 55%, а за 60 - около 40%. Наиболее благоприятные условия электрофильного ароматического аstatтирования тирозина - это температура 150°C - 160°C, время - 20-30 мин. Ароматическое электрофильное аstatтирование происходит только в кислой среде. Это объясняется тем, что атаковать бензольное кольцо может только заряженная частица - протонированная гипоастатная кислота -  $\text{H}_2\text{OAt}^+$ .

В момент атаки бензольного кольца /в предравновесной стадии аstatтирования/ протонированная гипоастатная кислота теряет воду, и в реакцию замещения вступает наиболее реакционноспособный электрофильный агент - свободный ион астатиния -  $\text{At}^+$  /5/.

Получаемый по предлагаемой нами методике аstatтирозин вполне пригоден для медико-биологических исследований.

Разработанная нами методика позволяет быстро, с высоким химическим выходом и без использования токсичных реагентов получать аstatтирозин без носителя.

Авторы благодарят Ю.С.Короткина за помощь в проведении облучений на ускорителе У-200, М.М.Огиевецкую за предоставленные химические реактивы и Ж.Андраш за техническую помощь в экспериментальной работе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Viseer G.W.M. Thesis, Amsterdam, 1982.
2. Viseer G.W.M., Diemer E.L., Kaspersen F.M. Int.J.appl. Radiat. Isotopes, 1979, 30, p. 749.
3. Vaughan A.T.M., Fremlin J.H. Int.J.appl. Radiat. Isotopes. 1977, 28, p. 595.
4. Вашарош Л., Норсеев Ю.В., Халкин В.А. ДАН СССР, 1982, 266, с. 120.
5. Vasaros L. et al. Radiochem. Radioanal. Letters, 1982, 54, p. 239.
6. Вашарош Л. и др. ОИЯИ, P12-84-137, Дубна, 1984.



7. Doberens V, et al. Radiochem, Radioanal. Letters, 1982, 52, p. 119.  
8. Schorn H., Winkler C. J. Chromatogr., 1965, 18, p. 69.

Рукопись поступила в издательский отдел  
15 августа 1984 года.

Вашарош Л. и др.

6-84-580

Электрофильное астатирование тирозина

Астаттирозин /без носителя/ был получен по реакции электрофильного ароматического замещения. Синтез проводился в кислой среде. Найдены наиболее благоприятные условия: температура  $150^{\circ}\text{C} - 160^{\circ}\text{C}$ , продолжительность реакции - 20-30 мин. Выход астаттирозина - 90%.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна 1984

Перевод М.И.Потапова

Vasaros L. et al.

6-84-580

The Preparation of Astatine Labelled Tyrosine Using an Electrophilic Reaction

Carrier-free astatotyrosine has been synthesized using an electrophilic reaction in acidic media. The temperatures of  $150-160^{\circ}\text{C}$  and reaction time of 20-30 min were chosen as optimal conditions for the astatotyrosine synthesis. Under the selected conditions the product yield achieved approximately 90%.

The investigation has been performed at the Laboratory of Nuclear Problems, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna 1984