



УДК 546.11.027.3+547.898

МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПОЛИЭФИРЫ, МЕЧЕННЫЕ ТРИТИЕМ

Нейман Л. А., Антропова Л. П.

*Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва*

Бонуп И. П., Чепелев В. М., Назаров Е. И.

*Одесский физико-химический институт
Академии наук УССР*

Метод термической активации газообразного трития использован для получения меченных тритием краун-эфиров с хорошими химическими и радиохимическими выходами.

Макроциклические полиэфиры (краун-эфиры) проявляют свойства мембраноактивных комплексонов и используются в качестве инструментов исследования в мембранологии [1]. Они широко применяются также в органической химии и технологии (селективная экстракция, гомогенизация реакционных смесей, катализ фазового переноса и т. д.) [1, 2]. В последнее время вызывает повышенный интерес и биологическое действие циклополиэфиров, обусловленное, очевидно, их мембранной активностью [3-5]. Однако серьезное изучение этой проблемы, и прежде всего вопросов токсикологии и фармакокинетики, в значительной степени сдерживается отсутствием соответствующих меченых препаратов, в частности соединений, меченных тритием, с достаточно высокой удельной радиоактивностью.

Меченные тритием краун-эфиры в литературе не описаны. Имеется лишь несколько примеров [6, 7] синтеза дейтерированных циклополиэфиров, которые могли бы послужить моделью для введения тритиевой метки. Однако эти синтезы включают в себя несколько стадий, а выход конечного продукта невысок.

Поэтому более перспективным нам представлялось использование изотопного обмена, в частности метода термической активации газообразного трития (см., например, [8]), относящегося к экспрессным методам и позволяющего ввести тритиевую метку в «готовую» молекулу органического соединения. Краун-эфиры казались особенно подходящими объектами для

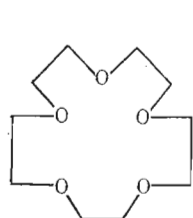
Меченые краун-эфиры

№ опыта	Вещество	Навеска, мг	Растворитель		
1	15-Краун-5 (I)	18	CHCl ₃ -MeOH, 1 : 1		
2	»	5	CHCl ₃ -MeOH, 1 : 1		
3	Дибенз-18-краун-6 (II)	5,5	CHCl ₃		
4	22-Краун-6-тетраон (III)	14	EtOH		

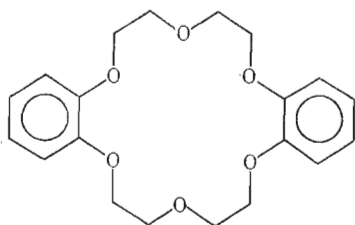
№ опыта	Расход трития, ГБк (мКи)	Количество лабильного трития, %	Выход меченого продукта после очистки, %	Радиохимический выход, %	Молярная радиоактивность, ГБк/ммоль (Ки/ммоль)
1	1,85 (50)	—	48	10	4,22 (0,114)
2	1,5 (40)	—	60	26	28,9 (0,78)
3	3,7 (100)	—	80	30	90,6 (2,45)
4	1,85 (50)	42	78	22	13,9 (0,376)

данного метода, поскольку, во-первых, из-за симметричной структуры большинства соединений этого класса локализация метки в них не имеет значения (рассматриваемый метод приводит к соединениям, неопределенно меченым тритием), во-вторых, как было показано ранее [9], именно для веществ эфирного характера метод дает очень хорошие результаты и, в-третьих, отсутствие в молекулах краун-эфиров атомов водорода, связанных с гетероатомами (обменоспособного, или лабильного, водорода), давало основания ожидать высоких радиохимических выходов.

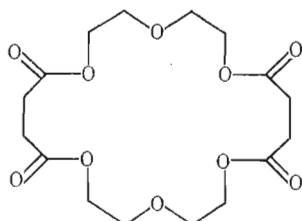
В настоящей статье описано получение меченных тритием циклополиэфиров, причем мы использовали предложенную нами ранее [10] модификацию метода термической активации трития, позволяющую увеличить масштаб эксперимента и повысить химический и радиохимический выход. В качестве объектов исследования были выбраны три представителя класса циклополиэфиров — 1, 4, 7, 10, 13-пентаоксациклопентадекан (15-краун-5) (I), 2,10-дибенз-1,4,7,9,12,15-гексаоксациклооктадека-2,10-диен (дибенз-18-краун-6) (II) и 1,6,9,12,17,20-гексаоксациклододекан-2,5,13,16-тетраон (22-краун-6-тетраон) (III).



(I)



(II)



(III)

Результаты представлены в таблице, из которой видно, что по использованному нами методу меченные краун-эфиры можно получать с хорошими химическими и радиохимическими выходами. При навесках ~5 мг молярная радиоактивность достигает 1–2 Ки/ммоль и, вероятно, может быть еще повышена при оптимизации условий. Лабильный тритий был обнаружен только в случае соединения (III), что, очевидно, обусловлено наличием в его молекуле четырех CH_2 -групп в α -положениях к карбонилу.

Экспериментальная часть

Исходные краун-эфиры — 15-краун-5 (I), синтезированный в Новосибирском институте органической химии СО АН СССР, и 22-краун-6-тетраон (III), синтезированный в Одесском физико-химическом институте АН УССР (ср. [11]), содержали соответственно 7 и 3% примесей и перед реакцией с газообразным тритием подвергались предварительной очистке. Соединение (I) перегоняли в вакууме (т. кип. $78^\circ\text{C}/0,05$ мм рт. ст.) и затем хроматографировали на колонке с Al_2O_3 (элюент — MeOH), а соединение (III) хроматографировали на колонке с Al_2O_3 (элюент — смесь CHCl_3 и MeOH) и затем перекристаллизовывали из EtOH . После очистки содержимые примесей (данные ГЖХ на приборе Perkin-Elmer F-17) снижались соответственно до 0,8 и 0,04%.

Получение меченых соединений. Использовали установку, аналогичную описанной в работе [8]. Раствор вещества в 2 мл соответствующего растворителя с помощью автоматической микрошпетки равномерно наносили на лист фильтровальной бумаги (220×100 мм), который предварительно тщательно промывали тем же растворителем. Бумагу высушивали и затем выстилали ею стенки реакционного сосуда, который вакуумировали до 0,1 Па. Затем напускали 1,5–3,7 ГБк (40 – 100 мКи) $^3\text{H}_2$ и на вольфрамовую нить, расположенную внутри сосуда, подавали напряжение, нагревая ее при 2200 К в течение 30 с при одновременном охлаждении сосуда жидким азотом. После откачивания до ~0,1 Па сосуд заполняли воздухом, отсоединяли от установки, и полученные меченые препараты смывали с бумаги теми же растворителями, которые использовались при нанесении

соответствующих меченых соединений. Полнота смывания контролировалась по радиоактивности. Растворитель отгоняли на ротаторном испарителе, остаток растворяли в MeOH или EtOH, которые затем также отгоняли. Операцию повторяли до полного удаления лабильного трития (достижение постоянного уровня радиоактивности растворенного вещества).

Очистка меченых соединений. Меченый краун-эфир (I) очищали полу-препаративной газожидкостной хроматографией (прибор Pye Unicam-204 с пламенно-ионизационным детектором, длина колонки 2 м, внутренний диаметр 9 мм, неподвижная фаза — 15% SE-30 на диатомите); газ-носитель — гелий (250 мл/мин), растворитель — абсолютный MeOH (0,1 мл). Время удерживания 14 мин, температура колонки 200° С, детектора и инжектора 300° С.

Меченый краун-эфир (III) очищали этим же методом (растворитель — смесь MeOH и CHCl₃, 1:1). Время удерживания 28,5 мин, температура колонки 270° С, детектора и инжектора 350° С.

Количественный анализ соединений (I) и (III) проводили аналогично, используя аналитическую колонку (длина 1 м, диаметр 3 мм).

Меченый краун-эфир (II) очищали на колонке (10×850 мм) с сефадексом LH-20, уравновешенным 70% MeOH. Радиохимическая чистота контролировалась тонкослойной хроматографией на пластинках Kieselgel F60 (Merck, ФРГ). Количественный анализ проводили спектрофотометрически на приборе Specord UV VIS ($\lambda_{\text{макс}}$ (EtOH) 275 нм, ϵ 4,8·10⁵).

Радиоактивность очищенных меченых краун-эфиров измеряли на сцинтилляционных счетчиках LS 100 и LS 7000 (Beckman, Австрия).

ЛИТЕРАТУРА

1. Овчинников Ю. А., Иванов В. Т., Шкроб А. М. Мембрано-активные комплексоны. М.: Наука, 1974.
2. Pedersen C. J., Frensdorff H. K. *Angew. Chem.*, 1972, В. 84, № 1, S. 16–25.
3. Tuemmler B., Maass G., Mueller W., Lamprecht W. *Biochim. et biophys. acta*, 1978, в. 508, № 1, p. 122–129.
4. Shankaranarayan D., Gopalakrishnan C., Nazimudeen S. K., Visvanathan S., Kameswaran L., Krishnan V. *Curr. Sci.*, 1979, в. 48, № 15, p. 682–683.
5. Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Назаров Е. П., Назарова Н. Ю., Конуп И. П., Шапки В. А. *Биофизика*, 1982, т. 27, вып. 1, с. 68–70.
6. Wong K. H., Komzer G., Smid J. J. *Amer. Chem. Soc.*, 1970, в. 92, № 3, p. 666–670.
7. Whithney R. R., Jaeger D. A. J. *Heterocycl. Chem.*, 1980, в. 17, № 5, p. 1093–1095.
8. Шишков А. В., Филатов Э. С., Симонов Е. Ф., Унукэвич М. С., Гольданский В. П., Несмеянов А. Н. Докл. АН СССР, 1976, т. 228, № 5, с. 1237–1239.
9. Смоляков В. С., Петренко А. Г., Ушаков А. Н., Нейман Л. А. *Биоорган. химия*, 1981, т. 7, № 3, с. 455–457.
10. Нейман Л. А., Смоляков В. С., Антропова Л. П. В сб.: *Органические соединения, меченные радиоактивными изотопами*. М., 1982, ч. 1, с. 33–42.
11. Богатский А. В., Лукьяненко Н. Г., Шапки В. А., Салатов М. С., Мамина М. У., Тауберт Д. Ж. *орг. химии*, 1980, т. 16, № 10, с. 2057–2066.

Поступила в редакцию
5.VII.1983

TRITIUM LABELED MACROCYCLIC POLYETHERS

NEIMAN L. A., ANTROPOVA L. P., KONUP I. P., CHEPELEV V. M.,
NAZAROV E. I.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences
of the USSR, Moscow; Physical-Chemical Institute, Academy
of Sciences of the Ukrainian SSR, Odessa*

Thermal activation of tritium gas is used for preparation of tritium labeled macrocyclic polyethers with good chemical and radiochemical yields.