

# Über die Darstellung von dreifach ringmarkiertem Tyrosin-1,2,6-<sup>14</sup>C

VON URSULA DREHMANN, UTA PÜRSCHEL und HELGA WAUSCHKUN<sup>1)</sup>

Mit 1 Abbildung

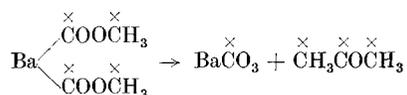
## Inhaltsübersicht

Erstmalige Beschreibung der Darstellung von dreifach ringmarkiertem Tyrosin-1,2,6-<sup>14</sup>C, das bei Verwendung der käuflichen Essigsäure-1,2-<sup>14</sup>C als Ausgangsmaterial trotz der notwendigen zahlreichen Zwischenstufen mit 25% Isotopen-Ausbeute erhalten werden konnte.

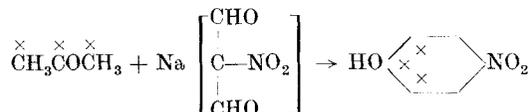
Die chemische Synthese ringmarkierten Tyrosins ist wegen der Notwendigkeit, die radioaktive Markierung schon verhältnismäßig früh in den Reaktionsweg einzuführen, wenig reizvoll für den Radiochemiker, der stets bemüht ist, die Markierung, besonders wenn es sich um den kostbaren Radiokohlenstoff handelt, erst in den letzten Umsetzungsstufen einzuführen. Auf diese Weise kann die Isotopenausbeute rationell gestaltet werden.

Unser Syntheseweg, bei dem der dreifach <sup>14</sup>C-markierte Benzolring durch Kondensation von Aceton-1,2,3-<sup>14</sup>C mit Natriummalondialdehyd zu p-Nitrophenol-1,2,6-<sup>14</sup>C<sup>2)</sup> erhalten wurde, ergab trotz der bis zum Tyrosin-1,2,6-<sup>14</sup>C notwendigen 9 Zwischenstufen eine Isotopenausbeute von 25%.

Das folgende Reaktionsschema soll den von uns beschrittenen Weg erläutern:



Die Kondensation des so erhaltenen Acetons-1,2,3-<sup>14</sup>C mit Natriummalondialdehyd ergab p-Nitrophenol-1,2,6-<sup>14</sup>C

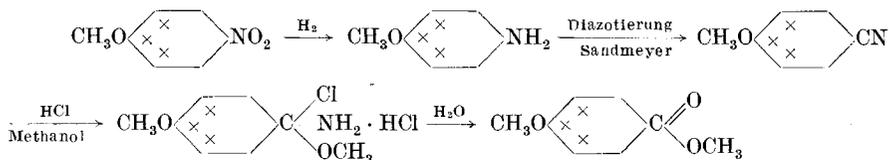


<sup>1)</sup> Ein Teil der Versuche wurde im Rahmen der Diplomarbeit von Frl. HELGA WAUSCHKUN durchgeführt.

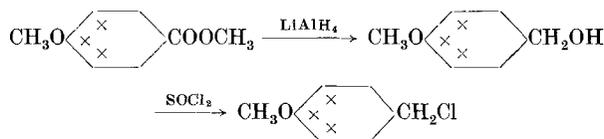
<sup>2)</sup> F. KORTE u. H. BARKEMEYER, *Angewandte Chemie* **69**, 725 (1957).

Die Substitution der Nitrogruppe des p-Nitrophenols durch den Alaninrest  $-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-\text{COOH}$  führten wir über mehrere Stufen bis zum p-Me-

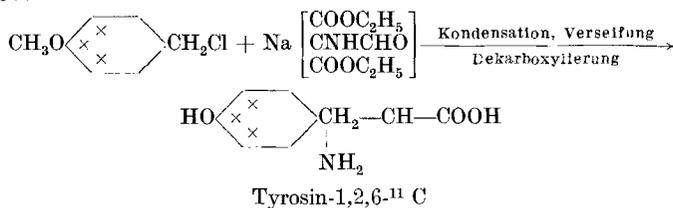
thoxybenzylchlorid-1,2,6-<sup>14</sup>C durch und erhielten daraus Tyrosin-1,2,6-<sup>14</sup>C durch Kondensation mit Formaminomalonsäurediäthylester. Vor der Reduktion zum Amin führten wir p-Nitrophenol-1,2,6-<sup>14</sup>C durch Behandlung mit Diazomethan in die entsprechende Methoxyverbindung über, reduzierten diese mit naszierendem Wasserstoff und gewannen daraus auf folgendem Wege<sup>3)4)5)</sup> p-Methoxybenzoesäuremethylester-1,2,6-<sup>14</sup>C



Die Reduktion dieses Esters zu p-Methoxybenzylalkohol-1,2,6-<sup>14</sup>C und anschließende Behandlung mit Thionylchlorid



ergaben p-Methoxybenzylchlorid-1,2,6-<sup>14</sup>C, das Ausgangsprodukt unserer letzten Stufe:



## Experimenteller Teil

### 1) Aceton-1,2,3-<sup>14</sup>C

16 mMol Bariumacetat-1,2,6-<sup>14</sup>C mit 100  $\mu\text{c}$  wurden in einer Spezialapparatur (Abb. 1), die vorher auf  $10^{-3}$ Torr evakuiert worden war, bei 450 °C der Kalksalzdestillation unterworfen.

Ausbeute: 13,2 mMol Aceton-1,2,3-<sup>14</sup>C mit 84  $\mu\text{c}$  d. s. 84% der Theorie.  $n_{20}^{20} = 1,3625$ .

<sup>3)</sup> P. VENKER u. E. POBITSCHKA, J. prakt. Chem. **10**, 302–304 (1960).

<sup>4)</sup> H. B. HILL u. J. TORREY, J. Amer. chem. Soc. **22**, 89 (1899).

<sup>5)</sup> A. PINNER, Die Imidoäther und ihre Derivate. Berlin 1892.

## 2. p-Nitrophenol-1,2,6-<sup>14</sup>C

13,2 mMol Aceton-1,2,3-<sup>14</sup>C (84  $\mu$ c) in 100 ml Wasser wurden mit 9,6 g Natriumnitromalondialdehyd (40 mMol)<sup>6)</sup> versetzt. Nach Zugabe von 2,5 ml 25proz. NaOH blieb das Reaktionsprodukt 4 d bei +5 °C und 9 d bei +20 °C stehen. In die blutrote Lösung

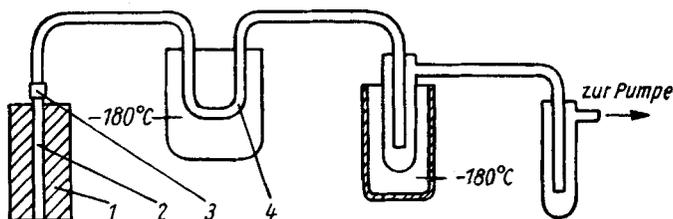


Abb. 1. 1. Elektrischer Ofen; 2. Messingreaktionsgefäß mit  $\text{Ba}({}^{14}\text{CH}_3{}^{14}\text{COOH})_2$ ; 3. Kovarring zur Verbindung von Glas und Messing; 4. Kondensationsgefäß für Aceton-1,2,3-<sup>14</sup>C

wurde Kohlensäure eingeleitet und das gebildete p-Nitrophenol-1,2,6-<sup>14</sup>C so lange mit Äther extrahiert, bis der Extrakt farblos blieb. Nach Trocknen der vereinigten Ätherauszüge mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels hinterblieben 10 mMol hellgelbes p-Nitrophenol-1,2,6-<sup>14</sup>C mit 65  $\mu$ c d. s. 77% Ausbeute. F: 108–109 °C.

## 3. p-Methoxynitrobenzol-1,2,6-<sup>14</sup>C

10 mMol p-Nitrophenol-1,2,6-<sup>14</sup>C mit 65  $\mu$ c wurden in bekannter Weise mit einer ätherischen Diazomethanlösung, die aus 7 g Nitrosomethylharnstoff gewonnen worden war, methyliert.

Ausbeute: 9,7 mMol p-Nitroanisol-1,2,6-<sup>14</sup>C mit 63  $\mu$ c d. s. 97% der Theorie. F: 52 °C.

## 4. p-Methoxyaminobenzolhydrochlorid-1,2,6-<sup>14</sup>C

9,7 mMol p-Methoxynitrobenzol-1,2,6-<sup>14</sup>C mit 63  $\mu$ c wurden portionsweise zu 7 ml 37,5proz. Salzsäure und 3 g Zinn gegeben. Nach beendeter Reaktion, Filtration und Stehen über Nacht wurden die ausgeschiedenen Kristalle von p-Methoxyaminobenzolhydrochlorid-1,2,6-<sup>14</sup>C isoliert und das Filtrat durch Eingießen in eine berechnete Menge KOH alkalisch gemacht. Eine geringe Menge des salzsauren Amins konnte durch Ausziehen der alkalischen Lösung mit Äther und Einleiten von HCl in diesen Extrakt noch zusätzlich gewonnen werden.

Ausbeute: 8,3 mMol p-Methoxyaminobenzolhydrochlorid-1,2,6-<sup>14</sup>C mit 56  $\mu$ c d. s. 88% der Theorie. F: (p-Methoxyaminobenzol-1,2,6-<sup>14</sup>C) 56 °C.

## 5. p-Methoxybenzoldiazoniumchlorid-1,2,6-<sup>14</sup>C und p-Methoxybenzolnitril 1,2,6-<sup>14</sup>C

Eine Lösung von 8,3 mMol p-Methoxyaminobenzolhydrochlorid-1,2,6-<sup>14</sup>C mit 56  $\mu$ c in 7 ml Wasser wurde nach Zusatz von 5 ml 37,5proz. Salzsäure unter ständigem Rühren auf 0 °C abgekühlt und durch tropfenweise Zugabe einer 10proz. Natriumnitritlösung diazotiert.

<sup>6)</sup> Natriumnitromalondialdehyd erhielten wir aus Furfurol über die Zwischenstufen Brenzschleimsäure und Mucobromsäure.

### p-Methoxybenzonnitril-1,2,6-<sup>14</sup>C

12 g NiCl<sub>2</sub> und 25 g KCN wurden in 150 ml Wasser gelöst und zum Sieden erhitzt<sup>7)</sup>. Tropfenweise Zugabe der gut gekühlten Diazoniumlösung bewirkte unter Aufschäumen die SANDMEYER-Reaktion. Eine während des Zutropfens aufgetretene Trübung der Reaktionslösung, die durch zu geringe Alkalität hervorgerufen worden war, konnte durch KOH-Zugabe während der Reaktion beseitigt werden. Beim Abkühlen kristallisierte p-Methoxybenzonnitril-1,2,6-<sup>14</sup>C in Nadeln aus. Durch Ätherextraktion des Filtrats konnten noch etwa 400 mg Nitril gewonnen werden.

Ausbeute: 6,5 mMol p-Methoxybenzonnitril-1,2,6-<sup>14</sup>C mit 35  $\mu$ c d. s. 79% der Theorie. F: 58 °C.

### 6. p-Methoxybenzoesäuremethylester-1,2,6-<sup>14</sup>C

In eine Lösung von 6,5 mMol p-Methoxybenzonnitril-1,2,6-<sup>14</sup>C (35  $\mu$ c) in 10 ml Methanol wurde HCl bis zur Sättigung (Aufnahme von 2 Mol) eingeleitet. Nach Stehen über Nacht und Eindunsten im starken Luftstrom wurde das Reaktionsprodukt in 20 ml Wasser gelöst. Nach einiger Zeit begann die Ausscheidung des Esters in perlmuttgänzenden Blättchen.

Ausbeute: 6 mMol p-Methoxybenzoesäuremethylester-1,2,6-<sup>14</sup>C mit 29  $\mu$ c d. s. 88% der Theorie. F. 46° C.

### 7. p-Methoxybenzylalkohol-1,2,6-<sup>14</sup>C

Zu einer Lösung von 6 mMol p-Methoxybenzoesäuremethylester-1,2,6-<sup>14</sup>C (29  $\mu$ c) in 10 ml trockenem Äther wurde nach und nach eine Suspension einer ausreichenden Menge von technischen Lithiumaluminiumhydrid in Äther zugefügt. Nach dreistündigem Kochen am Rückflußkühler und vorsichtigem Zersetzen mit Wasser erhielten wir nach Trocknen und Abdestillieren des Äthers 5,8 mMol p-Methoxybenzylalkohol-1,2,6-<sup>14</sup>C mit 27,6  $\mu$ c, d. s. 96% Ausbeute. F.: 21 °C.

### 8. p-Methoxybenzylchlorid-1,2,6-<sup>14</sup>C

Aus einer gekühlten Lösung von 5,8 mMol p-Methoxybenzylalkohol-1,2,6-<sup>14</sup>C mit 27,6  $\mu$ c in 2 ml Äther, die tropfenweise mit 0,62 ml Thionylchlorid versetzt worden war, hinterblieben nach Abdampfen des Äthers im Wasserstrahlvakuum 5,8 mMol p-Methoxybenzylchlorid-1,2,6-<sup>14</sup>C mit 27,6  $\mu$ c, d. s. 100% Ausbeute. F.: - 7 °C.

### 9. Tyrosin-1,2,6-<sup>14</sup>C

Eine Lösung von 5,8 mMol Natrium und 5,8 mMol Formaminomalonsäurediäthylester in 20 ml abs. Alkohol wurde zu der Lösung von 5,8 mMol p-Methoxybenzylchlorid-1,2,6-<sup>14</sup>C in 8 ml absolutem Alkohol zugefügt. Nach 12stündigem Kochen dieser Lösung mit einigen Kriställchen NaJ, Abfiltrieren und Eindunsten der alkoholischen Lösung im Vakuum wurde das Reaktionsprodukt durch 6stündiges Kochen mit Jodwasserstoffsäure (d = 1,7) dekarboxyliert und verseift. R<sub>f</sub> 0,70 Pyridin/Wasser auf WF 1 Bodenstein.

Ausbeute: 3,7 mMol Tyrosin-1,2,6-<sup>14</sup>C mit 25  $\mu$ c, d. s. 67,5% der Theorie. Die Gesamtisotopenausbeute bezogen auf Bariumacetat betrug 25%.

<sup>7)</sup> A. KORCZYNSKI u. R. FAHNDRICH, C. R. Acad. Sci. Paris **183**, 421—423 (1932).

### 10. Aktivitätsmessungen

Wir führten alle Aktivitätsmessungen unter Berücksichtigung der Selbstabsorption und der Totzeit an einem GEIGER-MÜLLER-Glockenzählrohr mit einem Glimmerfenster von 2,5 mg/cm<sup>2</sup> Dicke durch.

*Zeuthen bei Berlin, Kernphysikalisches Institut der Forschungsgemeinschaft der naturwiss., techn. und med. Institute, Deutsche Akademie der Wissenschaften zu Berlin.*

Bei der Redaktion eingegangen am 27. Januar 1961.