

P12-2013-32

Ю. В. Норсеев

ИЗУЧЕНИЕ ХИМИИ АСТАТА
В ОБЪЕДИНЕННОМ ИНСТИТУТЕ
ЯДЕРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ДУБНА)

Открытие и исследование свойств
новых неорганических и органических
соединений астата, синтез терапевтических
радиофармпрепаратов

Направлено в журнал «Успехи химии»

Норсеев Ю. В.

P12-2013-32

Изучение химии астата в Объединенном институте ядерных исследований (Дубна). Открытие и исследование свойств новых неорганических и органических соединений астата, синтез терапевтических радиофармпрепаратов

Представлены сведения об открытии положительного одновалентного иона астата, устойчивого в водных растворах. Впервые получено соединение семивалентного астата — перастатат-ион. Синтезированы элементоорганические соединения многовалентного астата. Разработаны методы синтеза астатпроизводных ациклических и ароматических соединений. Определены некоторые физико-химические характеристики вновь полученных органических соединений астата. Проведены работы по изучению терапевтического действия альфа-частиц изотопа астата-211 на раковые образования. Установлена высокая терапевтическая эффективность коллоида At–теллур *in vivo* при воздействии на клетки асцитной карциномы Эрлиха. Найдены условия присоединения астата к моноклональным антителам рака яичника. Представлены экспериментальные данные о селективном накоплении 3,7-(диметиламино)фенотиазин хлорида (метиленового синего (МС)), меченного ^{211}At (^{211}At –МС) в клетках пигментной меланомы человека. В экспериментах *in vivo* показано, что ^{211}At –МС, введенный мышкам с привитой опухолью меланомы, интенсивно накапливается в ней.

Работа выполнена в Лаборатории ядерных проблем им. В. П. Дзелепова ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 2013

Norseev Yu. V.

P12-2013-32

Study of Astatine Chemistry at the Joint Institute for Nuclear Research (Dubna). Discovery and Study of Properties of New Inorganic and Organic Compounds of Astatine, Creation of Radiopharmaceuticals for Therapy

This review is devoted to the discovery of a univalent positive astatine ion which was found to be stable in aqueous solutions. For the first time a septavalent astatine compound — a perastatate ion — was obtained. Element-organic compounds of polyvalent astatine are successfully synthesized. Methods of acyclic and aromatic astatinated-organic compounds synthesis are developed. Some thermodynamic characteristics of newly obtained organic compounds of astatine are determined. Study of therapeutic influence of astatine-211 alpha-radiation on cancer formations is carried out. The high therapeutic efficiency of ^{211}At –tellurium colloid was demonstrated *in vivo* on the Erlich ascite carcinoma cells. New conditions for introducing astatine to monoclonal antibodies of ovarian cancer type are found. The experimental data of the selective accumulation of 3.7(dimethylamino)phenothiazine chloride (methylene blue (MTB)) targeted with ^{211}At (^{211}At –MTB) in human pigmented melanoma cells are shown; this process confirms the high affinity of the MTB to the melanin of the tumor cells. *In vivo* experiments showed that ^{211}At –MTB introduced to mice with melanoma tumor is intensively accumulated in the tumor.

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

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	1
1. Методы получения, выделения и очистки астата	3
2. Открытие и исследование свойств новых неорганических соединений астата	11
3. Открытие и исследование свойств новых органических соединений астата	18
4. Определение физико-химических свойств органических соединений астата	37
5. Создание радиофармпрепаратов на основе астата-211 для радиотерапии раковых образований	48
Заключение.....	57

ВВЕДЕНИЕ

Астат (элемент с атомным номером 85) — самый тяжелый из известных галогенов.

Существование его было впервые предсказано Д. И. Менделеевым [1], который говорил об экайоде: «Можно, например, сказать, что при открытии галоида *X* с атомным весом, большим, чем йод, он все же будет образовывать KX , KXO_3 и т. п., что его водородное соединение HX будет газообразным, очень непрочной кислотой, что атомный вес будет . . . 215» [2]. Усиленные поиски 85-го элемента начались в 20-х годах прошлого столетия. Толчком к этому послужило повторное высказывание о существовании пятого галогена, сделанное Вагнером [3]. Было обследовано большое количество природных объектов, и появился ряд сообщений об обнаружении 85-го элемента [4–8], которому давали такие названия, как алабамий (в честь штата Алабама США) [7], гельведий (в честь Швейцарии) [8], анлогельведий (в честь Англии и Швейцарии) [9], лептин (в переводе с греческого «слабый», «шаткий», «обездоленный») [10], дакин (от названия древней страны даков в Средней Европе) [11].

		2 He Helium Гелий
8 O Oxygen Кислород	9 F Fluorine Фтор	10 Ne Neon Неон
16 S Sulphur Сера	17 Cl Chlorine Хлор	18 Ar Argon Аргон
34 Se Selenium Селен	35 Br Bromine Бром	36 Kr Krypton Криптон
52 Te Tellurium Теллур	53 I Iodine Йод	54 Xe Xenon Ксенон
84 Po Polonium Полоний	85 At Astatine Астат	86 Rn Radon Радон

В дальнейшем результаты этих открытий не были подтверждены, и более тщательная проверка методов и схем выделения показала ошибочность сообщения об обнаружении недостающего галогена [12–14]. Однако название алабамий* для 85-го элемента фигурировало в учебниках и справочниках по химии до 1947 г.

Безуспешными оказались поиски «неуловимого элемента» с привлечением радиохимических методов [15]. Еще в 1926 г. Отто Ган предположил возможность образования изотопов 85-го элемента при бета-распаде полония. Схемы анализа природных объектов для обнаружения данного элемента строились, исходя из свойств его аналога — йода, и были длительными по времени. Они не могли привести к положительным результатам, так как элемент 85 встречается в природных образцах только как короткоживущий дочерний продукт естественных радиоактивных рядов. Карлик [16] и Хулубей [17] дали подробный критический обзор безуспешных результатов поиска пятого члена подгруппы галогенов в природных объектах и ошибочных сообщений об его открытии.

Впервые элемент 85 был получен в 1940 г. Корсоном, Мак-Кензи и Сегре [18] при облучении висмута альфа-частицами с энергией 21–28 МэВ на циклотроне Калифорнийского университета в реакции $^{209}\text{Bi} (^4\text{He}^{2+}, 2n) ^{211}\text{At}$. Исходя из нестабильности открытого элемента, авторы назвали его «астат» (по-английски *astatine*) от греческого *ἄστατος* — «неустойчивый» и предложили для него символ At [19]. Это название удачно отражает природу элемента. До 1962 г. по-русски его называли астатин.

В том же 1940 г. Тернер [20], исходя из эмпирической закономерности распада нуклидов в природных радиоактивных рядах, сделал вывод, что возможны ответвления при бета-распаде полония, приводящие к образованию изотопов астата. Карлик и Бернет [21], а позднее Вален [22] при изучении радиоактивных дочерних продуктов радона обнаружили, что около 0,02 % RaA (^{218}Po) претерпевает бета-распад, давая ^{218}At с периодом полураспада около 1,3 с, который испускает альфа-частицы с энергией 6,65 МэВ.

Эти исследования стимулировали тщательное изучение полониевых фракций других естественных радиоактивных рядов с целью обнаружения бета-разветвления и открытия новых природных изотопов астата. Карлик и Бернет [23] сообщили о бета-распаде AcA (^{215}Po), приводящем к образованию астата-215, который распадается с периодом полураспада 10^{-4} с. Данный

*История этого названия такова. В 1932 г. появилось сообщение химиков из Политехнического института штата Алабама (США) во главе с Ф. Аллисоном о выделении ими из монацитового песка продукта, содержащего около 0,000002 г элемента 85. В честь своего штата они назвали его «алабамий» и даже описали его соединение с водородом и указали, что он может образовывать кислородсодержащие кислоты.

изотоп был обнаружен также как продукт последовательного альфа-распада протактиния-227 [24].

Для проверки предположения о том, что в семействе актиния ($4n + 3$) может быть цепочка, параллельная основной ветви распада, в которой может быть астат, Хайд и Гиорсо [25] тщательно исследовали дочерние продукты актиния-227. Они изолировали из источника ^{227}Ac франций-223 (с периодом полураспада 22 мин), из которого химическими методами идентифицировали астат-219. Таким образом, Хайд и Гиорсо впервые извлекли астат из природных радиоактивных образцов с использованием химических операций. Астат-219 — наиболее долгоживущий изотоп 85-го элемента, встречающийся в природе. Его период полураспада — 54 с.

Природные изотопы астата — изотопы с массовыми числами 215, 217, 218 и 219 — присутствуют в урановых и ториевых рудах в очень малых количествах, как короткоживущие продукты побочных цепочек радиоактивных рядов. В земной коре толщиной в полтора километра содержится не более 70 мг астата [26]. Для сравнения следует отметить, что франция содержится 24,5 г, а полония — 4000 т [26]. Астат — наиболее редко встречающийся в природе элемент.

1. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ, ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ АСТАТА

Работы по химии астата были начаты в Дубне Б. В. Курчатовым. Под его руководством проводились исследования по образованию изотопов астата в результате вторичных реакций с ядрами гелия и лития, возникающими при облучении висмута и свинца протонами высоких энергий [27]. Сечения образования изотопов астата были чрезвычайно малы: ~ 10 мкб для висмута и ~ 1 нб для свинца. На фоне образования продуктов деления и глубокого расщепления (~ 1 б) лишь незначительная часть ядерных реакций приходится на астат. Методики выделения астата из мишеней и очистка его от остальных продуктов в то время были достаточно трудоемкими и длительными [28–32].

В Объединенном институте ядерных исследований (Дубна) сложились благоприятные условия для изучения химического поведения 85-го элемента. Это наличие в Лаборатории ядерных проблем (ЛЯП) синхроциклотрона, ускоряющего протоны до энергии 680 МэВ с интенсивностью пучка 2,3 мкА, а в Лаборатории ядерных реакций — ускорителя многозарядных ионов У-200, имеющего пучок альфа-частиц с энергией до 36 МэВ с интенсивностью до 15 мкА.

В связи с широким проведением исследований распада радиоактивных ядер научно-экспериментальный отдел ядерной спектроскопии и радиохимии (НЭОЯСиРХ) ЛЯП оснащен современными измерительными приборами и спектрометрическим оборудованием. Радиохимии отдела в течение многих лет проводят работы по выделению, очистке радиоэлементов и получению

препаратов высокой удельной активности. В ходе работы с астатом приобретались навыки, необходимые при изучении элемента, находящегося в истинных ультрамикрочастицах. В ряде случаев, когда наблюдалась аналогия, обработка метода синтеза или анализа проводилась с йодом-131 или йодом-125.

Исследование свойств элемента приходится начинать с разработки методики его выделения из облученных мишеней, с последующим проведением отделения объекта исследований от материала мишени, очистки его от других радионуклидов и концентрирования элемента.

Работа с астатом, безусловно, затрудняется малыми периодами полураспада его изотопов. На современных ускорителях можно было бы получить («наработать») несколько десятков наногамм элементов, однако с такими образцами невозможно было бы работать ввиду огромной его радиоактивности — 2000 Ки/мг. При молярных концентрациях элемента происходило бы вскипание исследуемых растворов и интенсивный радиолит воды. Поэтому выбор методов ограничен такими, которые позволяют получать сведения о свойствах вещества на основе его поведения по радиоактивности, например, методами хроматографии, экстракции, электромиграции и некоторыми другими. Положение осложняется также более электроположительным характером астата, из-за чего йод, как его неизотопный носитель, применяется только в ограниченных случаях. Незащищенные носителями ультрамикрочастицы элемента могут взаимодействовать со следами загрязнений, сорбироваться на пылевидных частицах, образуя радиоколлоиды. В наших исследованиях было принято особо критическое отношение к получаемым результатам. Достоверными считались только те, которые воспроизводились не менее чем в 5–7 независимых экспериментах.

Несмотря на экспериментальные трудности, интерес к химии астата радиохимиков из большинства стран-участниц ОИЯИ не ослабевал на протяжении многих лет. Об этом можно судить по числу соавторов цитируемых работ.

1.1. Ториевые мишени. Получение суммы долгоживущих изотопов астата: At-209 ($T_{1/2} = 5,5$ ч), At-210 ($T_{1/2} = 8,3$ ч) и At-211 ($T_{1/2} = 7,21$ ч). При получении астата из тория в реакциях глубокого расщепления используются многоступенчатые схемы его выделения. В этом случае во время облучения протонами высоких энергий в мишени накапливается большое количество продуктов деления и глубокого расщепления, суммарное сечение образования которых почти на три порядка выше сечения образования изотопов астата [33, 34]. Впервые было показано, что в случае облучения металлического тория протонами с энергией 660 МэВ (интенсивностью ~ 3 мкА) на внутреннем пучке синхроциклотрона ЛЯП ОИЯИ скорость накопления долгоживущих изотопов астата (At-209, At-210, At-211) около

0,5 мКи/мкА · ч · г Th [35]. Сечение образования изотопов примерно одинаково и, в частности, для астата-210 равно $18,2 \pm 2,2$ мб [35].

Методика выделения обычно строится согласно нашим знаниям о химическом поведении элемента. Любое новое и специфическое свойство астата сразу же используется при создании очередной схемы его выделения и очистки.

В первые годы работы с астатом время от начала обработки мишени (металлического тория) до получения препарата астата составляло более 8 ч. Большим достижением было сокращение этого времени в два раза, когда была использована схема, представленная на рис. 1.

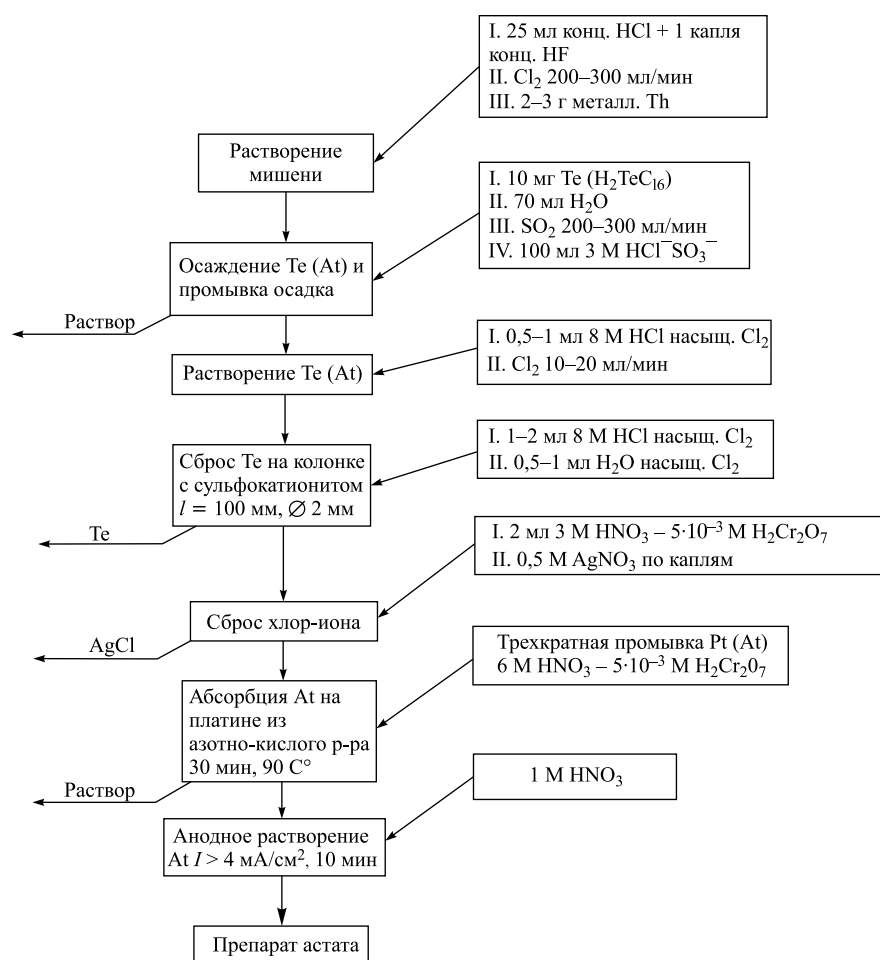


Рис. 1. Схема выделения радиохимически чистых препаратов астата из тория, облученного протонами с энергией 660 МэВ [32]

Затем была создана методика выделения астата с использованием теллуровых колонок [36], по которой радиохимически чистый астат получался за 2 ч. Пожалуй, это наиболее удачная методика быстрого «мокрого» выделения астата из ториевой мишени. Схема ее представлена на рис. 2. Выход астата составлял $80 \pm 5\%$. Случайные загрязнения не превышали $5 \cdot 10^{-2}\%$.

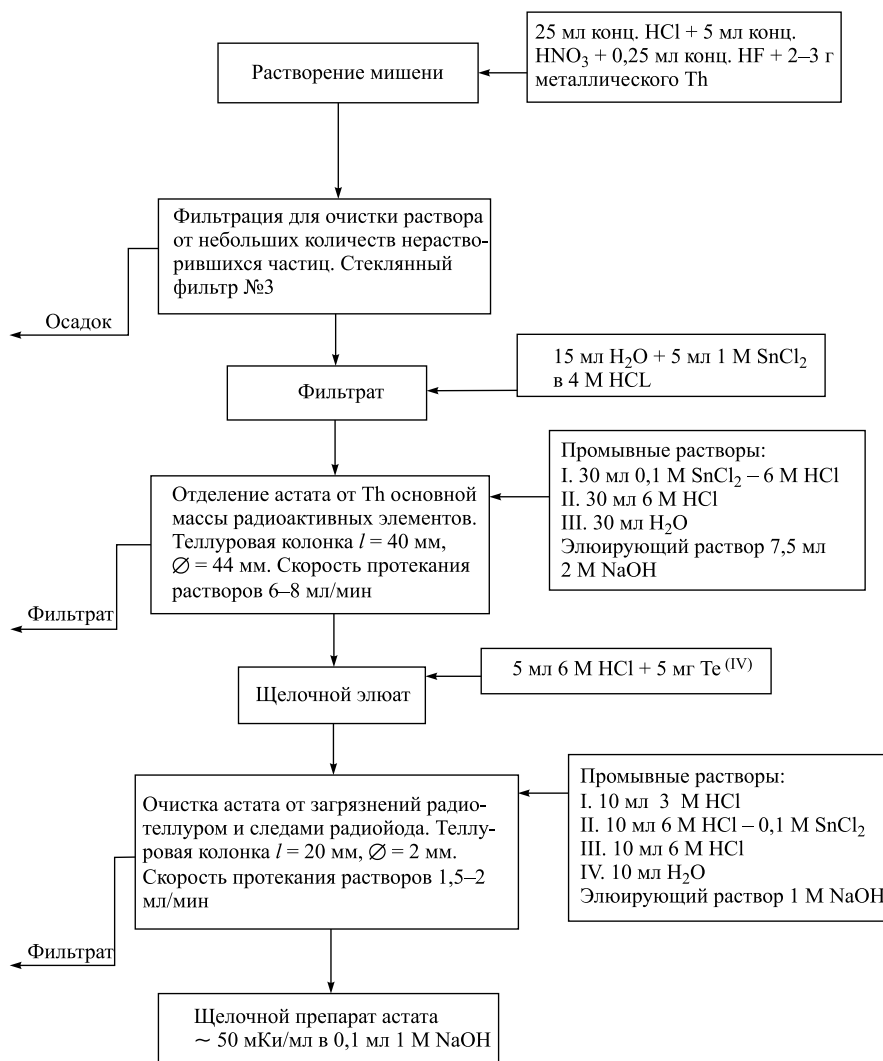


Рис. 2. Схема методики выделения радиохимически чистых препаратов астата из тория с помощью колонок, заполненных кристаллическим теллуром [36]

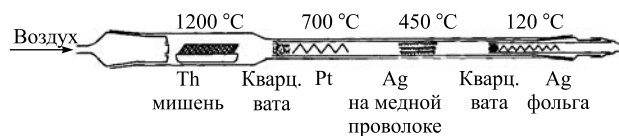


Рис. 3. Схема установки газотермохроматографического выделения и очистки астата из тория

Использование летучести астата позволило сократить время выделения его из ториевой мишени до 30 мин (рис. 3) [37].

Металлический торий имел степень чистоты 99,5 %. Основную примесь (0,4 %) составлял самарий. Перед облучением поверхность пластинок тория очищалась. Для этого пластинки плотно заворачивались в танталовую фольгу и затем отжигались при температуре ~ 800 °C в инертной атмосфере. Такая операция полностью удаляла с поверхности тория следы используемой при его прокатке смазки и образовавшиеся при хранении окислы тория. Поверхность становилась серебристо-белой и совершенно не пачкающейся.

После облучения пластинки тория помещались в лодочку из нержавеющей стали и вносились в зону сжигания, имеющую температуру 1200 °C. Через газотермохроматографическую колонку просасывался воздух со скоростью 100 мл/мин. Выделяющийся во время окисления тория астат и другие летучие продукты выносились из зоны сжигания в зону температурного градиента. Здесь последовательно размещались: в температурной зоне 750–650 °C — гофрированная платиновая фольга для улавливания полония; в зоне 480–400 °C — посеребренная проволока (серебряный фильтр) для поглощения йода, брома и таллия; в зоне 150–100 °C — гофрированная серебряная фольга размером $80 \times 3 \times 0,01$ мм для сбора астата. Вышеуказанные температурные зоны были специально удлинены путем изменения шага нагревающей спирали трубчатой печи. Это уменьшало вероятность смещения поглотителей в соседнюю температурную зону.

Сжигание тория продолжалось обычно 30 мин, что гарантировало его полное окисление. На серебряной фольге высаживался радиохимически чистый астат с выходом 80 %. Данная методика использовалась также в случае определения сечения образования астата из урана, облученного протонами с энергией 660 МэВ [38].

1.2. Получение изотопа At-211. В последнее время проявляется значительный интерес к использованию для целей мишенной терапии альфа-излучающих радионуклидов и, в частности, к астату-211.

Астат, образующийся в результате облучения висмута альфа-частицами, является основным продуктом реакции, и вклад радиоактивных изотопов других элементов незначителен. Поэтому выделение астата из этой мишени сводится в основном к отделению его от материала мишени. Для этого используется высокая летучесть астата.

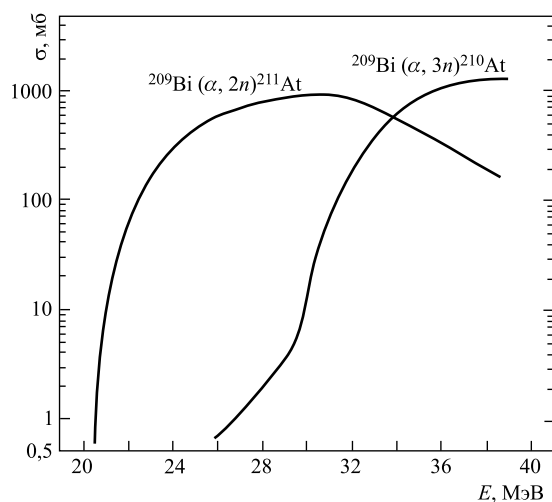


Рис. 4. Функции возбуждения реакций $(\alpha, 2n)$ и $(\alpha, 3n)$ на висмуте [39]

Относительно большие количества изотопов ^{210}At и ^{211}At можно синтезировать в этих реакциях (рис. 4) при облучении мишеней ионами $^4\text{He}^{2+}$ (36 МэВ, 15 мкА) на изохронном циклотроне У-200 Лаборатории ядерных реакций ОИЯИ. Для получения только одного изотопа астата-211 облучение висмутовой мишени необходимо проводить альфа-частицами с энергией не выше 26 МэВ.

Исходя из этой возможности, была намечена программа работ с астатом, для реализации которой требовалась хорошо воспроизводимая методика получения чистых препаратов элемента высокой удельной (объемной) активности. Оптимальным способом выделения астата из висмута, по нашему мнению, является дистилляция элемента из расплавленного металла.

Мы разработали вариант методики, в котором использовали дистилляцию астата из висмута в атмосфере гелия в сочетании с адсорбцией элемента на серебре из газового потока и последующую перегонку астата в небольшие объемы растворов заданного состава [40].

Мишени были приготовлены вакуумным (~ 10 Тор) напылением висмута (температура 1000–1300 °С) на массивные медные подложки, что создавало идеальный тепловой контакт между металлами.

Химическую переработку облученной мишени начинали с тщательной отмывки ее поверхности от следов возможных органических загрязнений четыреххлористым углеродом и ацетоном. Это была обязательная операция, без которой мы не могли добиться воспроизводимости результатов. Промытая мишень загружалась в пробирку из нержавеющей стали с герметичной тefло-

новой крышкой. Через крышку по центру пробирки проходила стеклянная трубка, заканчивающаяся цилиндрической воронкой с внутренним диаметром на 1–1,5 мм больше диаметра мишени. Воронка накрывала мишень так, как это показано на рис. 5. В пробирку подавали гелий со скоростью 100 мл/мин и после 10–15-минутной отмывки от воздуха помещали ее в трубчатую печь, где мишень нагревалась до 560 °С. Поток гелия в узком зазоре между воронкой и мишенью исключал диффузию паров астата в пробирку и уносил их в трубку, где располагались полоски из гофрированной серебряной фольги размером 0,01 × 5 × 50 мм, расположенные в температурных зонах 370–230 °С и 230–130 °С.

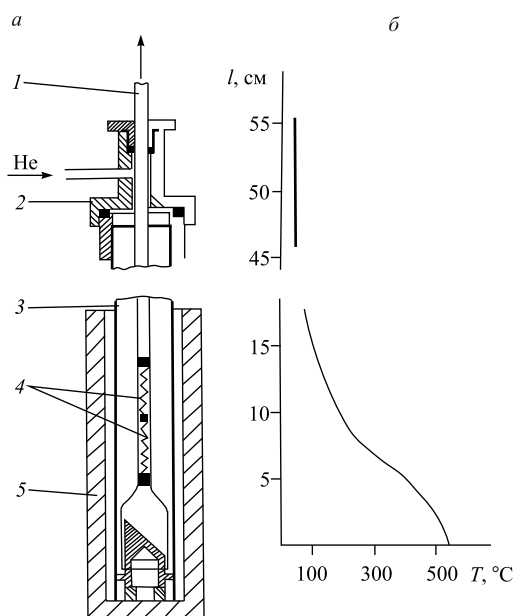


Рис. 5. а) Прибор для дистилляции астата из расплавленного висмута: 1 — стеклянная трубка с цилиндрической воронкой; 2 — тефлоновая крышка; 3 — пробирка из нержавеющей стали; 4 — серебряная фольга; 5 — цилиндрическая печь. б) Градиент температуры в стеклянной трубке с цилиндрической воронкой

Через 10 мин после начала нагрева мишени астат начинал испаряться из висмута, а через четверть часа после начала дистилляции активность на участке трубки с серебром переставала нарастать. Весь астат, извлеченный из газового потока серебром, находился на первой половине нижней части полоски фольги. Активность верхней — контрольной — полоски фольги была на четыре порядка меньше.

При выбранных нами условиях дистилляции астат практически полностью испарялся из расплавленного висмута. В оставшихся корольках металла гамма-спектральный анализ не обнаруживал линий, характерных для изотопов астата.

1.3. Получение препаратов астата [40]. При получении астата как из ториевой, так и из висмутовой мишени адсорбированный на серебре астат служил исходным источником для приготовления астатсодержащих водных растворов различного заданного состава. Препараты астата готовились в закрытой ампуле методом его перегонки с серебряной фольги.

Ампула, изготовленная из жаропрочного стекла, имела следующие размеры: длина 150–170 мм, внутренний диаметр 4–5 мм, толщина стенок около 1 мм (рис. 6). На дно ампулы наливался водный раствор заданного состава объемом 30–100 мкл.

Зона, в которой находилась серебряная фольга с астатом, нагревалась до 500 °С. Изменение температуры по ее длине указано на рис. 6, б.

Через 30 мин после начала нагрева более 95 % астата дистиллировалось с фольги и переходило в водный раствор.

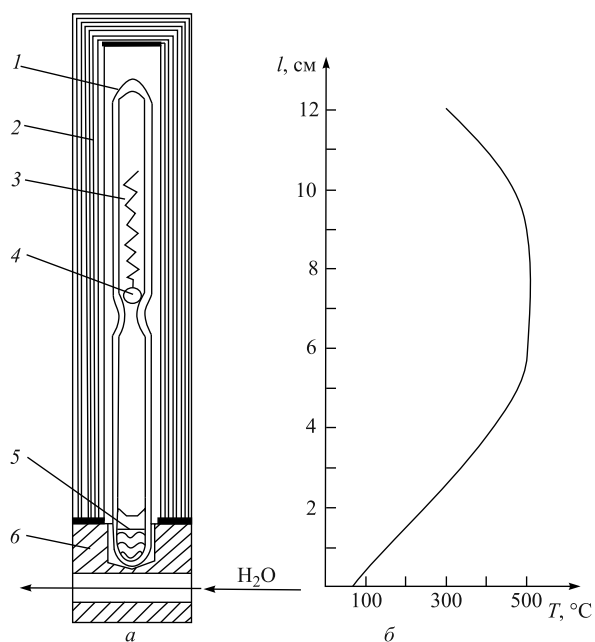


Рис. 6. а) Схема устройства для перегонки астата с серебра в водный раствор в закрытом объеме: 1 — стеклянная ампула; 2 — трубчатая печь; 3 — серебряная фольга; 4 — стеклянный шарик; 5 — водный раствор; 6 — охлаждаемый водой штатив. б) Изменение температуры в трубчатой печи

Таким способом получались щелочные, нейтральные и кислые растворы астата объемом 30–100 мкл и удельной активностью до 1000 мКи/мл. Качество полученных препаратов астата делает их исключительно удобными для проведения различных экспериментов. Методика также пригодна для получения медицинских препаратов на его основе.

2. ОТКРЫТИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ НОВЫХ НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ АСТАТА

2.1. Одновалентный катион астата. Одной из четко проявляющихся тенденций в Периодической системе элементов является нарастание электроположительного характера элементов одной группы по мере увеличения их порядковых номеров. Для группы галогенов это проявляется, в частности, в относительно резком спаде величин электроотрицательности от фтора к йоду с 4,0 до 2,5 [41]. Возможность существования положительных ионов галогенов в водных растворах теоретически и экспериментально изучалась Беллом и Джелсом [42], Мищенко и Флисом [43]. Ими было показано, что однозарядные катионы галогенов должны стабилизироваться в водных растворах за счет участия молекул воды в достройке электронных оболочек этих ионов с образованием положительно заряженных соединений типа H_2OX^+ . Одновременно из произведенного анализа следовало, что только йод способен образовывать катион. Тенденция увеличения устойчивости положительного катиона от хлора к йоду позволяет предположить, что для астата (последнего члена ряда галогенов) вероятность образования гидратированного катиона (или протонированной астатно-ватистой кислоты) будет больше, чем для йода.

Величины термодинамических потенциалов образования положительных ионов галогенов в водных растворах, найденные методом термодинамических циклов, также показывают, что только йод может находиться в форме гидратированного катиона $(H_2OI)^+$ [42, 43]. Можно ожидать, что поведение астата в этой окисленной форме будет определяться стабильностью аквакомплекса, его устойчивостью при переходе из одной химической среды в другую.

Эта форма астата была получена в Дубне, и изучению ее химических свойств было уделено большое внимание. Было доказано, что в растворах сильных кислот (1–6 М) в присутствии бихромат-иона (1–5 мМ) астат находится в виде однозарядного катиона [44–48]. Положительный заряд иона был доказан опытами по электромиграции. Окисленный в кислых средах бихроматом астат четко и однозначно двигался к катоду. Миграции к аноду не наблюдалось. Оказалось, что астат в этой форме обратимо сорбируется на монофункциональных сульфокатионитах. Было определено, что заряд иона астата (Z), окисленного бихроматом в растворах сильных кислот (азотной, хлорной и серной), равен единице. Это было установлено на основании изме-

нения коэффициента распределения астата между катионитом Дауэкс 50×8 и раствором кислоты (K_d) в зависимости от ее концентрации $[H^+]$ по уравнению Стрикленда [49]:

$$\{\lg 1/K_d = Z \cdot \lg [H^+] + k\}. \quad (1)$$

Для проверки достоверности полученных нами результатов подобное определение заряда иона было сделано для Cs^+ , Tl^+ , Sr^{2+} и La^{3+} .

Положительно заряженный ион астата по ряду химических свойств подобен тяжелым одновалентным катионам, например, таллию и цезию. Он соосаждается из азотно-кислых растворов с некоторыми труднорастворимыми неорганическими солями одновалентных металлов: фосфорновольфраматом цезия, бихроматом таллия и йодатом серебра (табл. 1) [50–52]. Образование малорастворимых солей гетерополикислот в слабокислых средах — общее селективное свойство тяжелых однозарядных катионов. Эти соли часто используются в радиохимической практике как неорганические ионообменники для выделения и разделения радиоактивных изотопов щелочных элементов.

В момент образования осадка фосфорновольфрамата цезия из раствора $(0,5-4) \text{ M HNO}_3 - 5 \cdot 10^{-3} \text{ M H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 - 1 \cdot 10^{-2} \text{ M CsNO}_3$ соосаждалось $96 \pm 3\%$ астата.

Одновалентный катион астата обратимо сорбируется на готовых осадках цезиевых, рубидиевых и аммониевых солей фосфорновольфрамовой кислоты ($H_3PW_{12}O_{40}$). Адсорбция выше на нормальных солях, чем на кислых. Она слабо зависит от концентрации азотной кислоты в растворе (до $\leq 5 \text{ M}$), но весьма сильно — от температуры. Температурная зависимость коэффициента распределения одновалентного катиона астата имеет вид: $K_d = ae^{-bT}$. При температуре 15°C коэффициент распределения равен 420 ± 60 .

В системе $Tl_2Cr_2O_7 (20 \text{ мг}) - 2 \text{ M HNO}_3 - 5 \cdot 10^{-3} \text{ M H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ в момент образования осадка астат захватывался почти полностью ($95 \pm 5\%$), а на готовом осадке адсорбировался на ($85 \pm 5\%$). Также полно (более 90%) астат захватывался 15 мг осадка йодата серебра из $0,5 \text{ M HNO}_3$.

Экспериментальная проверка распределения катиона астата между монофункциональным сульфокатионитом и другими сильными кислотами: $HClO_4$, H_2SO_4 и HCl — подтвердила существование однозарядного катиона астата в хлорной и серной кислотах [53].

В соляной кислоте положительный ион астата образует двухлигандный комплекс [54] с полной константой устойчивости $\beta = 2,5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-2}$.

Более слабые монолигандные комплексы образует катион астата с нитрат-, сульфат- и бихромат-анионами с константами устойчивости $1,35$, $1,75$ и 22 M^{-1} соответственно [53]. Одновалентный катион астата очень хорошо соосаждается ($95 \pm 5\%$) и адсорбируется ($85 \pm 5\%$) из сильноокислых ($[HNO_3] > 1 \text{ M}$) растворов с труднорастворимыми осадками бихромата од-

Таблица 1. Захват однозарядного катиона астата различными осадками из азотно-кислых растворов, содержащих бихромат-ион (0,005 М $\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$). Объем раствора 5 мл

Осадок и его вес	Процесс захвата астата	Состав раствора над осадком (кроме бихромат-иона)	Количество астата в осадке, %
$\text{Ti}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 20 мг	Захват в момент образования осадка	2 М HNO_3	94±5
То же	То же	2 М HNO_3 + 10 мг/мл La^{+3}	94
» »	Сорбция на готовом осадке	2 М HNO_3	84±1
» »	То же	2 М HNO_3 + 10 мг/мл	80±5
$\text{Ag}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 40 мг	Захват в момент образования осадка	2 М HNO_3	74±6
То же	Сорбция на готовом осадке	2 М HNO_3	4,5±1,5
AgIO_3 15мг	Захват в момент образования осадка	0,5 М HNO_3 + 0,01 М KIO_3	96±1
То же	То же	0,5 М HNO_3 + 0,01 М AgNO_3	91±2
$\text{Ba}(\text{IO}_3)_2$ 40 мг	» »	0,5 М HNO_3 + 0,02 М KIO_3	95
То же	» »	0,5 М HNO_3 + 0,02 М $\text{Ba}(\text{NO}_3)_2$	59±4
$\text{Th}(\text{IO}_3)_4$ 40 мг	» »	0,5 М HNO_3 + 0,01 М KIO_3	47±5
То же	» »	0,5 М HNO_3 + 0,01 М $\text{Th}(\text{IO}_3)_4$	9,5±1,5
Cs_3HPW^* 100 мг	Сорбция на готовом осадке	3 М HNO_3	6±0,5
Cs_3PW^* 100 мг	» »	3 М HNO_3	78±4
То же	» »	3 М HNO_3 + 0,3 М CsNO_3	87±0,2
Rb_3PW^* 100 мг	» »	3 М HNO_3 + 0,3 М RbNO_3	74±1
$(\text{NH}_4)_3\text{HPW}^*$ 100 мг	» »	3 М HNO_3 + 0,3 М $ \text{NH}_4\text{NO}_3$	24±4

* $(\text{PW})^{3-} = [\text{P}(\text{W}_{12}\text{O}_{40})]^{3-}$

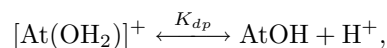
новалентного таллия $Tl_2Cr_2O_7$. Так же полно (более 90 %) астат захватывается малорастворимым йодатом серебра и бария в присутствии избытка йодат-иона.

Однозарядный катион астата, так же как и ионы многих металлов, образует комплексы с этилендиаминтетрауксусной, нитрилтриуксусной и диэтиленetriаминпентауксусной кислотами [55–57].

При изучении химических свойств астата, окисленного бихромат-ионом, было установлено, что он самопроизвольно выделяется из азотно-кислых растворов на платине, покрытой окисной пленкой [58]. Окисленный слой играет активную роль в процессе адсорбции астата, поскольку присутствие небольших количеств (10^{-3} – 10^{-2} М) разрушающих этот слой ионов Cl^- , Tl^+ и Hg^{2+} резко снижало выделение At на платине [58]. Повышение температуры и уменьшение концентрации азотной кислоты (до 1 М) положительно сказывалось на процессе адсорбции. Относительные количества выделившегося на платине астата находились в прямой зависимости от времени, размера поверхности металла и в обратной — от объема азотно-кислого раствора. Астат прочно удерживался на поверхности металла, особенно в тех случаях, когда адсорбция проводилась при повышенной температуре и в течение длительного времени. Ни концентрированной азотной кислотой, ни царской водкой нельзя было полностью отмыть платину от астата, однако его можно было легко десорбировать анодной поляризацией платины. Последнее позволило получать растворы астата практически во всех сильных кислотах и использовать это явление при разработке методики выделения радиохимически чистого астата [58].

Открытый в ОИЯИ однозарядный катион астата подобно гипотетическому катиону йода $[I(H_2O)]^+$, описанному в работах [42, 43], представляет собой аквакомплекс одновалентного астата или протонированную астатоватистую кислоту — $[At(H_2O)]^+$.

Исходя из идеи протонированной гипоастатной кислоты, можно было ожидать, что средняя подвижность астатсодержащего катиона в водных растворах в электрическом поле должна падать по мере роста pH. Это нашло экспериментальное подтверждение в работе [59] на специально созданной электромиграционной установке. Рассчитанная по экспериментальным данным константа депротонирования (K_{dp}):



была равна $(7,6 \pm 3) \cdot 10^{-5}$, а абсолютная подвижность катиона астата $U^0 = (+3,80 \pm 0,05) \cdot 10^{-4} \text{ см}^2 \cdot \text{В}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$.

Не менее убедительным доказательством того, что астат в кислом растворе существует в форме протонированной гипоастатной кислоты, являются результаты, полученные при изучении реакции электрофильного замещения

водорода астатом в бензоле и его галогенпроизводных, а также реакции электрофильного присоединения астата к ненасыщенным углеводородам (подробнее об этом см. разд. 3).

2.2. Перастатат-ион. К новым и, несомненно, важным результатам в неорганической химии астата следует отнести и первый успешный синтез соединения семивалентного астата [60, 61].

Высшее окисленное состояние астата было получено действием дифторида ксенона на астатид-ион в щелочном растворе (способ признан изобретением [62]). Достоверность полученной формы астата была доказана методом электрофореза и сокристаллизацией с метапериодатами калия и цезия. Полученное соединение астата не мигрировало при электрофорезе на бумаге «Ватман-1», пропитанной 0,1 М Na_2SO_4 , при градиенте потенциала 50 В/см. Оно оставалось на месте нанесения в форме четкого пятна. Совершенно тождественно вели себя микроколичества периодат-иона. Окисленная форма астата восстанавливалась сернистым газом в 0,1-М серной кислоте до соединения, скорость миграции которого была близка скорости йодата. Более энергичный, чем SO_2 , восстановитель — ронгалит восстанавливал немигрирующую форму астата до астатида.

Сокристаллизация этой формы с метапериодатами калия и цезия подтверждала образование перастатат-иона при описанных выше условиях. Для обеих солей величина коэффициента сокристаллизации оставалась постоянной при изменении веса твердой фазы в 3–4 раза и имела значение, для KIO_4 равное $0,068 \pm 0,021$, для CsIO_4 — $0,31 \pm 0,08$. Это указывает на изоморфное вхождение полученной формы астата в кристаллы периодата калия и цезия, как это и должно быть для иона перастатата.

2.3. Астат в водных растворах. Способ получения препаратов астата в водных растворах любого заданного состава [40] открывал новые возможности по определению условий образования некоторых неорганических форм астата и изучению их свойств. В водных растворах различные валентные формы астата были приготовлены окислением или восстановлением астата, находящегося в нейтральной форме. Анализ полученных форм проводили с помощью электрофореза и бумажной хроматографии [63, 64]. Электрофорез на бумаге и бумажная хроматография, позволяющие определять известные соединения и наблюдать новые (если бы они образовывались в условиях эксперимента), — наиболее удобный для этой цели метод.

Как было описано выше, на последней стадии получения препарата астат с серебряной фольги дистиллировался в водный раствор любого состава. Астат, перегнанный в бидистиллят, был в нейтральной форме $\text{At}(0)$. Нейтральный раствор астата служил источником приготовления его различных валентных форм. Для этого к раствору $\text{At}(0)$ добавляли окислители или восстановители различной силы и 15–20 мин нагревали до 90°C . Поведение их при электрофорезе показано на рис. 7.

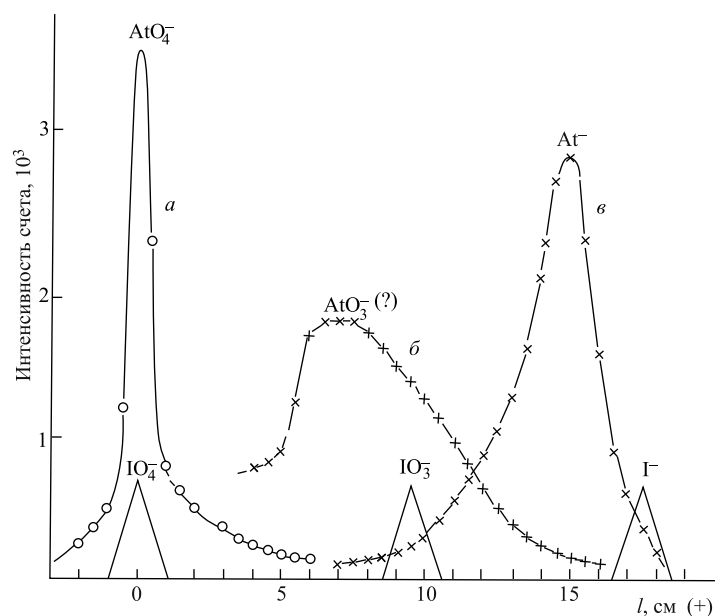


Рис. 7. Электрофорез различных форм астата, полученных *а)* при окислении аста-тида дифторидом ксенона, *б)* при восстановлении окисленной формы сернистым га-зом, *в)* при восстановлении окисленной формы ронгалитом или при подщелачивании до 1 М NaOH. Бумага «Ватман-1»; 0,1 М Na₂SO₄; 50 В/см, 30 мин

Гидразин-гидрат (N₂H₄ · H₂O) в аммиаке, раствор Na₂SO₃ в нейтральной среде (минимум pH = 4), хлорид гидроксиламмония (NH₂OH · HCl) и рон-галит восстанавливали аstat в нейтральной форме до аниона, скорость ми-грации которого при электрофорезе составляла 0,72–0,76 скорости йодида. Анион идентифицирован нами как астатид (At⁻).

Окисление астата в нейтральных растворах дифторидом ксенона, раство-ром КЮ₄, хлорамином Б и КОСl (в щелочном растворе) приводило к образо-ванию аниона, скорость миграции которого отличалась от скорости аста-тида в 0,53–0,57 раз. Для йодата и йодида это соотношение было 0,54. Такое от-ношение скоростей миграции дало нам основание идентифицировать данную окисленную форму как астатат-ион (AtO₃⁻).

Окисление астата дифторидом ксенона в 0,5 М NaOH в соответствии с ра-нее полученными результатами [60] приводило к образованию перастатата — неподвижной при электрофорезе формы. Перастатат, подобно перйодату, оказался неустойчивым в кислых растворах: при pH < 1 после непродол-жительного нагревания (5–10 мин, 90 °) он переходил в астатат. Серни-

стый газ также переводил перастатат в астатат, а ронгалит восстанавливал до астатида.

На установке горизонтального зонного низковольтного электрофореза ионов в свободном растворе фонового электролита (0,05 М KNO_3) были измерены скорости миграции при 25 °С ионов At^- , AtO_3^- и AtO_4^- : $1,85 \cdot 10^{-2}$; $7,00 \cdot 10^{-3}$ и $1,05 \cdot 10^{-2}$ см/с соответственно [65].

2.4. Соединения астата, образующиеся в плазме ионного источника масс-сепаратора. Известно, что химические процессы, происходящие в плазме, отличаются от химических реакций в обычных условиях. В плазме ионизация атомов и молекул сопровождается обычно возбуждением их до высоких электронных и колебательных квантовых уровней [66]. Взаимодействие таких частиц с молекулами окружающей среды приводит к синтезу ряда соединений, не образующихся в обычных условиях. Обнаружить, идентифицировать и изучить эти продукты можно только в случае их быстрого вывода из плазмы, что легко осуществить с помощью масс-сепаратора [67].

Серебряная фольга с сорбированным на ней астатом помещалась в стаканчик из нержавеющей стали, закрепленный на конце полого штока одного из вводов в плазменный ионный источник масс-сепаратора. Ионный источник представлял собой разрядную камеру из молибдена. Рабочим газом служил гелий, в поток которого подавались пары хлора, брома и йода при проведении экспериментов по синтезу галогенидов астата. Напряжение разряда в ионном источнике варьировалось от 150 до 250 В, ток разряда — от 1 до 2,5 А. Магнитное поле устанавливалось таким, чтобы искомые соединения оказались на коллекторе — алюминиевой фольге.

В экспериментах, проводимых на этом приборе, было установлено, что в плазменном ионном источнике образуются ионные формы астата (рис. 8).

Это At^+ (принимается за 100 %), AtH^+ (3,2 % от количества однозарядных ионов At^+ , прошедших на коллектор), AtO^+ (~ 0,25 %), AtOH^+ (~ 0,35 %) и ассоциат $(\text{AtH}_2\text{O})^+$ (~ 0,06 %).

Существование молекулы астата (At_2) в обычных условиях при комнатной температуре маловероятно, так как энергия диссоциации, по экстраполяционным оценкам Кисера [68], составляет 27 ккал/моль. В то же время ионизованная молекула астата может быть устойчивой при температуре в несколько сот градусов, поскольку энергия диссоциации At_2^+ , рассчитанная тем же автором, имеет величину 55,4 ккал/моль. Эта моле-

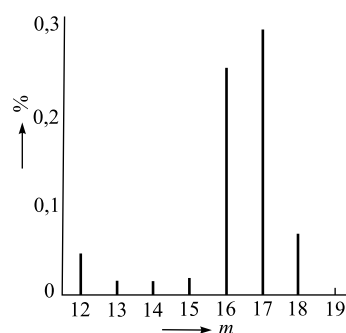


Рис. 8. Количество образующихся соединений астата с массой $M_{\text{At}} + m$ в процентах относительно количества однозарядного иона

кула может образоваться на выходе из плазмы ионного источника в результате гетеролитической реакции $At^+ + At \rightarrow At_2^+$. Специальный опыт по поиску At_2^+ показал, что такая молекула образуется с выходом 0,03 % от количества однозарядных ионов At^+ .

При введении галогенов в ионный источник масс-сепаратора на коллекторе были зафиксированы массы, соответствующие соединениям астата $AtCl^+$, $AtBr^+$ и AtI^+ .

В случае добавления хлора наблюдалось две массовые линии 246 и 248 (рис. 9), в которых астат-211 распределялся по отношению к $^{211}At^+$ как 0,37 % и 0,13 %. Отношение содержания хлора-35 и хлора-37 в природном хлоре (75,5 % и 24,5 %) соответствует этим цифрам.

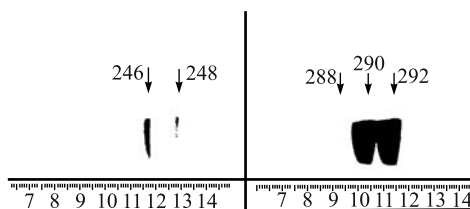


Рис. 9. Массовые спектры $AtCl^+$ и $AtBr^+$

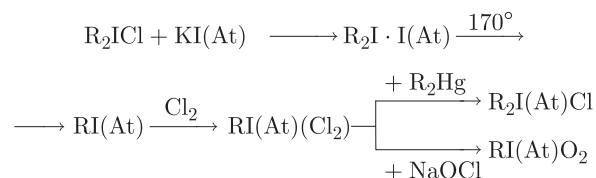
Также две линии получались в опытах с добавкой паров брома (рис. 9). Эти линии соответствуют массам 290 и 292. Отношение в них астата-211 (2,35 % и 3,0 %) подобно отношению природных изотопов ^{79}Br и ^{81}Br .

При электромагнитной сепарации астата в присутствии йода была зафиксирована только одна линия соединения AtI^+ (1,7 %). С прекращением подачи йода в плазменный источник эта линия не обнаруживалась.

3. ОТКРЫТИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ НОВЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ АСТАТА

3.1. Элементоорганические соединения астата. Хотя интерес к химическому поведению астата возник сразу же после его открытия, систематическое изучение органических соединений астата началось значительно позже. Пионерской работой по синтезу органических соединений астата можно считать работу [73], выполненную в Дубне в начале 1960-х гг. В основу этих исследований был положен тот факт, что устойчивость органических производных галогенов, отвечающих валентности +3 и выше, увеличивается от хлора к йоду. Для получения органических производных астата мы обратились к классическому методу, используя в качестве неизотопного носителя йод, химия элементоорганических соединений которого изучена достаточно хорошо [69–72]. Как показали предварительные исследования по синтезу элементоорганических производных йода, наиболее целесообразной схемой получения фенил- и пара-толилпроизводных астата типа RAt , $RAtCl_2$, R_2AtCl

и RAtO_2 (где R — фенильный- или пара-толильный радикал) является следующей [73]:



Идентификация полученных элементоорганических соединений астата осуществлялась методами хроматографии на бумаге и тонкослойной хроматографии. При данных методах идентификации хроматографическое поведение однотипных соединений элементов-аналогов, содержащих в своем составе одинаковые структурные единицы (радикалы, группы, атомы), оказывается практически идентичным. Таким образом, сравнивая на хроматограммах расстояния, пройденные вслед за растворителем соединениями йода и астата (R_f), можно установить их принадлежность к определенным производным.

Синтез хлористого астатбензола (PhAtCl_2). К водному раствору хлористого дифенилйодония (Ph_2ICl), помещенному в стеклянную ампулу, добавлялся раствор $\text{KI}(\text{At})$, выпавший кристаллический осадок центрифугировался и промывался небольшим количеством спирта. Ампула запаивалась и нагревалась в течение 5 мин при 170°C . При этом $\text{Ph}_2\text{I} \cdot \text{I}(\text{At})$ разлагался с образованием $\text{PhI}(\text{At})$. К продукту реакции добавлялось небольшое количество хлороформа, и после охлаждения до 0°C через реакционную смесь продувался хлор до прекращения выделения желтого кристаллического осадка $\text{PhI}(\text{At})\text{Cl}_2$.

Синтез хлористого дифениластатония (Ph_2AtCl). Кристаллы $\text{PhI}(\text{At})\text{Cl}_2$ растворялись в хлороформе, раствор нагревался до кипения, и к нему медленно добавлялся горячий хлороформенный раствор дифенилртути. Смесь нагревалась несколько минут на водяной бане, а затем охлаждалась. Выпавший осадок $\text{Ph}_2\text{I}(\text{At})\text{Cl}$ центрифугировался.

Синтез астатоксибензола (PhAtO_2). Кристаллы $\text{PhI}(\text{At})\text{Cl}_2$ помещались в центрифужную пробирку, в которую добавлялось 2 мл 50 % раствора NaOH и 0,5 мл уксусной кислоты. Смесь нагревалась до кипения и хлорировалась до полного растворения кристаллов $\text{PhI}(\text{At})\text{Cl}_2$. Выпадавшие при охлаждении раствора кристаллы $\text{PhI}(\text{At})\text{O}_2$ перекристаллизовывались из небольшого количества воды.

Подобным образом проводился синтез пара-толильных производных астата.

Результаты анализа этих соединений хорошо согласуются с данными, полученными при анализе аналогичных соединений йода. Их поведение идентично. Это дает основание сделать вывод, что астат, как и йод, образует ор-

ганические производные $RAtCl_2$, R_2AtCl и $RAtO_2$, в которых он существует в валентных состояниях +3 и +5.

В качестве промежуточного продукта в схеме синтеза органических соединений многовалентного астата получался астатбензол (RAt). Хотя он и не выделялся, но достоверность его образования подтверждалась ходом дальнейшего синтеза — получения хлористого астатбензола. Это указывало на относительную стабильность астатбензола и возможность синтеза органических соединений моновалентного астата.

3.2. Алифатические соединения астата. Исследования по получению органических соединений одновалентного астата сдерживало отсутствие уверенности в стабильности этих соединений (связь углерод–галоген падает в ряду хлор, бром, йод), а также отсутствие надежных методов их синтеза и идентификации. Успех в работе по синтезу органических соединений моновалентного астата подчеркнул бы подобие свойств в группе галогенов.

В работе [74] было показано, что газовая хроматография дает возможность получать меченые органические соединения путем гетерогенного обмена между радиоактивным галогенидом, адсорбированным на твердой фазе в колонке, и галогеном соединения, проходящего через колонку в газообразном состоянии в потоке газа-носителя.

Определяющим скоростным процессом в этом случае, как при любом гетерогенном обмене, является диффузия радионуклида к поверхности твердой фазы.

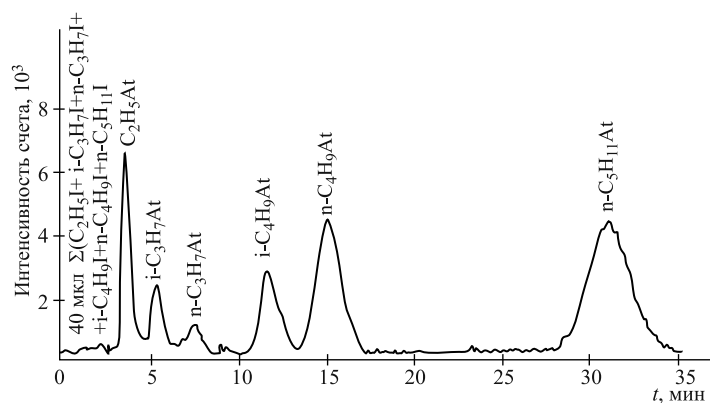


Рис. 10. Хроматограмма разделения алкиластатидов, образующихся в результате обмена астата, сорбированного в предколонке в виде астатида, с йодистыми углеводородами. Колонка длиной 2 м, внутренний диаметр — 4 мм. Неподвижная фаза — Хромосорб G с 10 % диноилфталата. Температура колонки 95 °С, скорость подачи газа-носителя (гелия) — 30 см³/мин

Для проведения обмена на предколонку вводился щелочной раствор (0,1 М КОН) астата в виде At^- , который прочно адсорбировался на твердом носителе. В объеме 30–40 мкл вводились как отдельные йодистые углеводороды, так и их смесь. Образующиеся астатпроизводные переносились потоком гелия в хроматографическую колонку, в которой проходило их разделение и отделение от исходных алкилийодидов (рис. 10). Детектирование полученных соединений проводилось по их радиоактивности.

Были получены астатиды алкилов нормального и разветвленного строения с числом атомов углерода от 1 до 5.

При идентификации астатидов алкилов мы использовали относительные времена удерживания, которые на данной колонке не зависят от условий анализа (кроме как от температуры колонки), поскольку хроматографирование анализируемого соединения и стандартного проводится одновременно. Относительное удерживание для анализируемого i -го вещества в сравнении со стандартом равно:

$$r_{i, \text{ст}} = t_{r i} / t_{r, \text{ст}}, \quad (2)$$

где $t_r = t_{dr} - t_d$ — приведенное время удерживания, определяемое разностью между временем удерживания t_{dr} (равным времени от ввода пробы в газовый хроматограф до максимума выходной кривой вещества) и «мертвым» временем колонки t_d .

При определении относительных удерживаний исследуемых соединений ($r_{i, \text{ст}}$) в качестве внутреннего стандарта использовался йодистый n -бутил.

Система методов сравнительного расчета, предложенная М. Х. Карапетьянцем [75], дает возможность связать различные величины удерживания изучаемых веществ с некоторыми их физико-химическими свойствами.

Линейная зависимость между логарифмами времени удерживания различных органических галоидпроизводных с одним и тем же радикалом и их температурами кипения была использована для определения температур кипения астаталифатических соединений как нормального строения [76], так и имеющих разветвленное строение [77].

Расчеты проводились методом наименьших квадратов по уравнению

$$\lg r_{i, \text{ст}} = A + B \cdot t_{\text{кип}}, \quad (3)$$

где A и B — константы для органических соединений брома, йода и астата, имеющих идентичное строение радикала.

Найденные температуры кипения алифатических соединений астата при атмосферном давлении приводятся в табл. 2.

3.3. Продукты взаимодействия атомов астата, образующихся при электронном захвате в ядре радона-211, с углеводородами и спиртами в жидкой фазе. Нами был предложен и развит новый метод исследования химических

Таблица 2. Температуры кипения алифатических соединений астата (°С)

Астаталлил	Наши результаты	Данные [78]
CH ₃ At	67±3	—
C ₂ H ₅ At	95±2	98±2
1At-C ₃ H ₇	123±2	123±2
1At-C ₄ H ₉	151±3	152±3
1At-C ₅ H ₁₁	175±3	176±3
1At-C ₆ H ₁₃	—	201±2
2At-C ₃ H ₇	111±2	—
2At-C ₄ H ₉	135±2	—
2At-C ₅ H ₁₁	165±3	—
1At-2CH ₃ -C ₃ H ₇	138±3	—
1At-2CH ₃ -C ₄ H ₉	165±3	—
1At-3CH ₃ -C ₄ H ₉	167±3	—

свойств астата — изучение процессов, происходящих с астатом, образующимся из радона путем захвата орбитального электрона.

Образование многократно ионизованных атомов астата при указанных ядерных превращениях позволяет изучать ион-молекулярные реакции астата с окружающей средой в газообразной фазе, а также специфические взаимодействия его с радикалами, образующимися из однократно заряженных молекулярных ионов и продуктов взаимодействия их со средой, а также с продуктами локального саморадиолиза в конденсированных средах.

Изучение этих реакций позволяет получить новые сведения о поведении наиболее тяжелого галогена в реакциях с органическими и неорганическими соединениями и открывает возможность использовать метод «горячего» синтеза для получения новых соединений астата.

Для выделения радона из тория, облученного протонами с энергией 660 МэВ, использовалась установка, описанная ранее (рис. 3), с некоторым дополнением для улавливания и разделения благородных газов (рис. 11).

Из потока воздуха, проходящего со скоростью 100 мл/мин, астат улавливался с помощью гофрированной серебряной фольги, расположенной в температурной зоне 100–150 °С, а радон полностью задерживался в U-образной ловушке активированным углем, охлаждаемым до температуры –95 °С.

Об окончании окисления (сжигания) тория и конце выделения астата и радона из мишени судили по прекращению роста активности в ловушке.

В U-образную ловушку, в которой находились радон и другие благородные газы, без прекращения ее охлаждения, подавали гелий со скоростью 100 мл/мин. После 5–10-минутной отмывки от воздуха закрывали оба крана

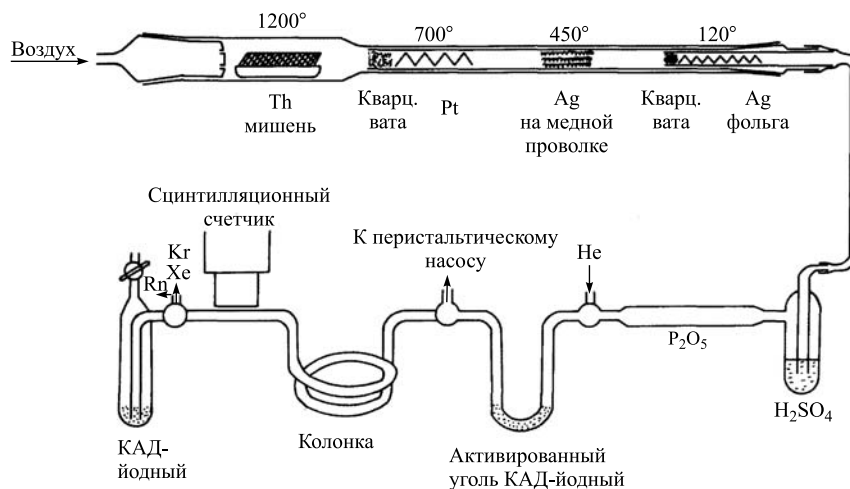


Рис. 11. Схема установки одновременного выделения астата и радона

ловушки и оставляли ее в охлаждаемой смеси еще на 9–10 ч. За время, прошедшее с конца облучения (~ 13 ч), практически все короткоживущие изотопы радона распались, и радиоизотопная чистота радона-211 достигала 99 %.

Затем открывали кран, соединяющий ловушку с колонкой, заполненной молекулярными ситами. Ловушку нагревали до 300 °С, и радон вместе с другими благородными газами переходил на колонку. После 5 мин нагрева через U-образную ловушку и колонку начинали продувать гелий со скоростью 100 мл/мин. Выходящий из колонки радон собирался в ловушку типа барботора с двумя вакуумными кранами на охлаждаемый жидким азотом активированный уголь марки КАД-йодный.

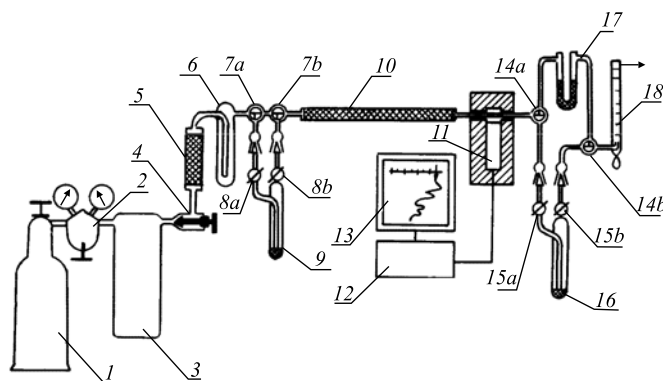


Рис. 12. Схема установки для газохроматографической очистки радона

На рис. 12 представлено устройство для газохроматографической глубокой очистки радона.

Разработанный нами способ [79] позволял получать радиохимически чистый радон методом газовой хроматографии на искусственных цеолитах типа молекулярных сит 5 Å.

В качестве хроматографической колонки 10 использовалась медная трубка с внутренним диаметром 4 мм и длиной 50 см, заполненная молекулярными ситами 5 Å с размером зерен 0,25–0,50 мм. Хроматографическое разделение проводилось при комнатной температуре. В качестве газ-носителя использовался гелий «высокой чистоты», подаваемый со скоростью $\sim 35 \text{ см}^3/\text{мл}$. На выходе хроматографической колонки устанавливался сцинтилляционный счетчик 11, сигнал от него подавался на дозиметр 12, а с него на электронный автоматический самописец. На данной установке можно проводить очистку радона даже без предварительного отделения его от криптона и ксенона.

Ампула с активированным углем, содержащим благородные газы, 9 присоединялась к хроматографической колонке 10. Газ-носитель — гелий осушался, проходя через слой силикагеля 5 и ловушку 6, охлаждаемую жидким азотом. После кратковременного нагрева (300 °С) благородные газы направля-

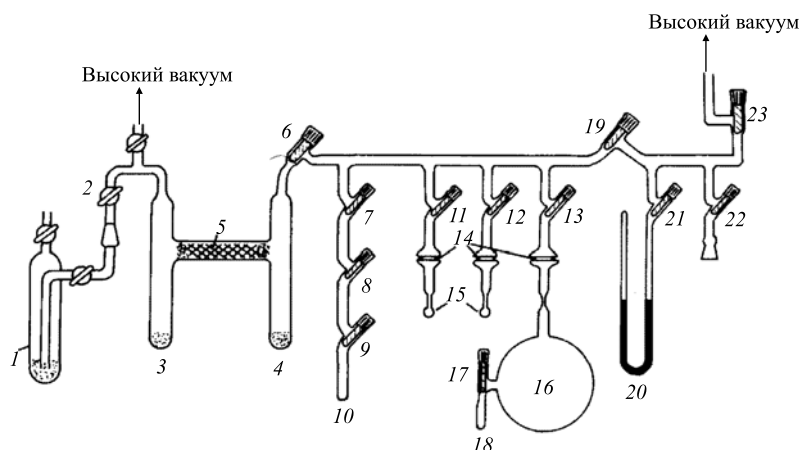


Рис. 13. Вакуумная система для доочистки и расфасовки радона. 1 — ловушка с радонам (активированный уголь КАД-йодный); 2 — вакуумный кран; 3, 4 — активированный уголь КАД-йодный; 5 — губчатый титан; 6, 19, 23 — вакуумные краны с тефлоновым уплотняющим стержнем Rotaflo TF 6/18; 7, 8, 9, 11, 12, 13, 17, 21, 22 — вакуумные краны с тефлоновым уплотняющим стержнем Rotaflo TF 2/13; 10 — пробирка для улавливания очищенного радона; 14 — уплотняющие кольца из силикона; 15 — ампулы для сбора радона при изучении химических форм астата, образующихся при распаде радона в твердой и жидкой фазах; 16 — колба с пальцеобразным отростком для изучения химических форм астата, образующихся в газообразной фазе; 20 — ртутный манометр

лись в хроматографическую колонку, где проходило их разделение, регистрируемое по их радиоактивности сцинтилляционным счетчиком 11. Криптон и ксенон направлялись в ловушку 17, охлаждаемую жидким азотом, а радон отбирался в ампулу 16 на охлаждаемый жидким азотом активированный уголь. Ампула в дюаре с жидким азотом переносилась к вакуумной системе для доочистки.

Окончательная очистка радона от газа-носителя, следов воды и воздуха, а также расфасовка по ампулам с соответствующим субстратом проводилась на вакуумной установке (рис. 13).

Ловушку 1 (на рис. 12 — 16) в дюаре с жидким азотом переносили к вакуумной системе и без прекращения охлаждения из ловушки откачивали гелий в течение ~ 5 мин. Затем кран, соединяющий систему с высоким вакуумом, закрывали, активированный уголь в ловушке нагревали до $300\text{ }^{\circ}\text{C}$, и радон переходил через нагретый до $300\text{ }^{\circ}\text{C}$ губчатый титан (5) на охлаждаемый жидким азотом активированный уголь КАД-йодный в отрубке (4). Уголь 3 был нагрет до $300\text{ }^{\circ}\text{C}$. Как известно, титан при температуре $800\text{--}900\text{ }^{\circ}\text{C}$ необратимо поглощает кислород, азот, углекислоту, пары воды и другие неблагородные газы [80]. Радон из ловушки переходил на уголь 4 почти мгновенно. Контроль за полнотой его перемораживания проводили с помощью дозиметрического прибора со сцинтилляционной головкой. После полного перехода радона на уголь 4 вновь открывали кран высокого вакуума и из системы удаляли остатки гелия. Затем все краны закрывали, уголь 4 нагревали до $300\text{ }^{\circ}\text{C}$, а уголь 3 охлаждали жидким азотом и радон вновь очищали от следовых загрязнений, пропуская его через раскаленный титан. Эту операцию повторяли дважды.

На следующем этапе очистки угли 3 и 4 нагревали до $300\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемораживали радон в пробирку 10 при открытых кранах 6, 7, 8 и 9. Образовавшийся во время очистки астат оставался на пропитанном серебром активированном угле КАД-йодный (3, 4). Возможные следы вакуумной смазки разлагались на раскаленном титане.

В пробирке 10 и в следующих звеньях вакуумной системы радон не контактировал с вакуумной смазкой стеклянных кранов.

В этой части все краны были с тефлоновыми уплотняющими стержнями фирмы «Rotaflo». Это устраняло вероятность попадания в изучаемые субстраты следов органики, которая могла внести искажения в результаты экспериментов. После полного перехода радона-211 в пробирку 10 краны 6 и 7 закрывали. Далее путем соответствующего перевода в равные между собой объемы между кранами 7, 8 и 9 и последующего перемораживания в пробирку 10 радон-211 делили на одинаковые части в зависимости от исходной активности и задач эксперимента.

Вышеописанная методика обеспечивала достаточно высокую степень очистки радона. Давление посторонних газов обычно не превышало 10^{-4} мм рт. ст. Радон состоял из одного изотопа — Rn-211.

При изучении реакций в жидкой и твердой фазах субстрат в количестве ~ 100 мкл помещали в ампулы 15 (рис. 13). Незаполненная часть объема ампулы составляла менее 10%. Дезактивацию субстрата проводили трехкратным циклом замораживание–откачивание (до давления 10^{-4} – 10^{-5} мм рт. ст.)–оттаивание. Далее в ампулы путем перемораживания переводили ~ 200 мкКи радона-211. Ампулы оттаивали и выдерживали в темноте при комнатной температуре или при температуре жидкого азота.

Малый объем незаполненной части ампулы и высокая растворимость радона в различных средах обеспечивали полное переведение его в жидкую (твердую) фазу.

В случае экспериментов с газообразными субстратами в колбу 16 объемом 2 л (рис. 13) помещали такое количество вещества, которое при выбранной температуре создавало давление в колбе около 50 мм рт. ст. Вещество в пальцеобразном отростке 18 так же, как и прежде, дегазировали в вакууме и в колбу переводили ~ 1 мКи радона-211. Колбу запаивали и помещали в термостат при температуре 90 °С. Изменение времени выдерживания проб от 10 до 40 ч не влияло на выход продуктов. Обычно анализ образовавшихся продуктов начинали через 20 ч по достижении максимальной активности астата-211.

В качестве предельных углеводородов были взяты пентан и гексан, в качестве циклических — циклопентан и циклогексан. В случае спиртов были выбраны спирты нормального и разветвленного строения с числом атомов углерода от 1 до 5.

При взаимодействии астата-211 с предельными углеводородами образуется весь спектр астатуглеводородов с числом углеродных атомов от n до 1 (n — число углеродных атомов в исходной молекуле). Максимальный выход (более 50%) наблюдается для продукта с числом углеродных атомов, равным их числу в исходной молекуле углеводорода.

Среди продуктов взаимодействия астата-211, возникшего из радона-211, с циклопентаном и циклогексаном были обнаружены с выходом, превышающим 70%, цикло- C_5H_9At и цикло- $C_6H_{11}At$.

Преобладающими продуктами, получающимися при реакции астата-211 со спиртами, являются углеводороды с числом атомов углерода, на единицу меньшим, чем в исходном спирте ($n - 1$). Их выход падает с увеличением числа атомов углерода в молекулах спиртов и составляет 77, 65, 50 и 41% соответственно для нормальных спиртов C_2 , C_3 , C_4 и C_5 .

Для спиртов разветвленного строения наибольший выход приходится на астаталкилы с числом углеродных атомов $n - 2$. Для пропанола-2 доля образования CH_3At составляет 76%, а для бутанола-2 выход CH_3At и C_2H_5At составляет 15 и 56% соответственно.

3.4. Ароматические соединения астата. Первое косвенное доказательство того, что астатбензол можно синтезировать и что он достаточно устой-

чив, было получено при работе с элементоорганическими соединениями астата [73]. Достоверность образования астатбензола подтверждалась ходом дальнейшего синтеза в схеме получения соединений многовалентного астата. Хотя астатбензол в данном случае не выделялся, он служил исходным продуктом для получения хлористого астатбензола.

Впервые нам удалось синтезировать астатбензол в результате реакции с жидким бензолом астата-211, возникающего при электронном захвате из радона-211 [81].

Хроматографические исследования показали, что единственным органическим соединением астата, образующимся в среде жидкого бензола при электронном захвате в радоне-211, является астатбензол. Факт образования C_6H_5At был подтвержден также превращением его в хлористый астатбензол $C_6H_5AtCl_2$. Многократная перекристаллизация последнего с носителем хлористым йодбензолом показала, что астат-211 прочно удерживается в кристаллах.

На основании линейной зависимости логарифма времени удерживания моногалогенпроизводных бензола на хроматографической колонке от их температуры кипения была оценена температура кипения астатбензола [82]. Для этого раствор, содержащий астатбензол, вводился в газовый хроматограф. Вместе с ним, а в ряде случаев отдельно, вводились другие моногалогенпроизводные бензола. Впервые температура кипения астатбензола была оценена как $(222 \pm 3)^\circ C$.

Эти эксперименты послужили началом разработки других методов синтеза астатбензола и его производных.

Для идентификации астатароматических соединений и оценки их физико-химических характеристик был сконструирован газовый хроматограф с детек-

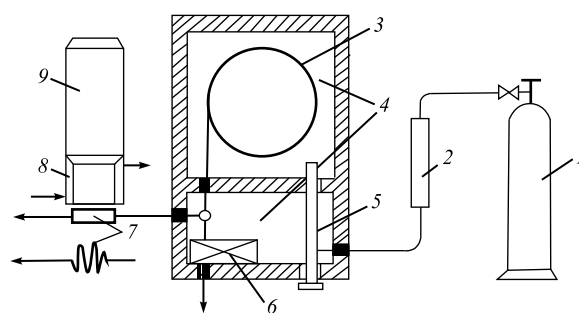


Рис. 14. Схема газового хроматографа: 1 — баллон с газом-носителем; 2 — молекулярные сита; 3 — колонка из стекла «Пирекс» с внутренним диаметром 4 мм и длиной от 0,5 до 4 мм, заполненная соответствующей неподвижной фазой; 4 — термостат; 5 — испаритель вводимых проб; 6 — детектор теплопроводности (катарометр); 7 — подогреваемая ячейка; 8 — охлаждающий жакет; 9 — сцинтиляционный счетчик

тированием выходящих из колонки соединений как по их теплопроводности катарометром, так и по радиоактивности — сцинтилляционным счетчиком. Принципиальная схема такого хроматографа представлена на рис. 14.

Это позволяло одновременно анализировать идентичные соединения брома, йода (в весовых количествах) и астата. На выходе из колонки находился тройник, с помощью которого детектируемые продукты направлялись либо в катарометр, либо в ячейку под сцинтилляционным счетчиком. Для предотвращения конденсации радиоактивных веществ в ячейке последняя нагревалась до температуры на 30–50 °С выше, чем рабочая температура колонки. Кристалл сцинтилляционного счетчика предохранялся от перегрева надетым на него медным «жакетом», охлаждаемым проточной водой.

Благодаря электронной системе поддержания выбранной температуры, малому объему термостата, расположению нагревательных элементов и высокоскоростному мотору вентилятора температура в любой точке термостата была одинаковой (разброс составлял ± 1 °С при температуре 200 °С). Это обстоятельство особенно важно при газохроматографическом определении физико-химических свойств органических соединений астата.

3.4. а. Синтез ароматических соединений астата по реакции нуклеофильного замещения [83, 84]. Метод межгалогенного обмена между астатом, адсорбированным на твердой фазе, и парами йодорганических производных, проходящих с газом-носителем через газохроматографическую колонку, позволил, как было сказано выше, получить и исследовать ряд алифатических соединений астата [76, 77].

Синтез ароматических соединений астата мы проводили методом межгалогенного обмена в закрытых ампулах.

Для нахождения оптимальных условий реакции было изучено влияние различных факторов (температуры, времени и количества щелочи) на выход астатбензола при замещении астатом галогена в галогенбензоле.

Общий органический выход реакции определяли измерением активности органической фазы после экстракции, а выход астатбензола — газохроматографически.

На основании предварительных исследований были выбраны следующие условия синтеза ряда ароматических соединений астата. После выпаривания досуха щелочного раствора астата к осадку добавляли соответствующее ароматическое соединение брома или йода. Ампулу запаивали и опускали в масляную баню при температуре 250 °С на 60–90 мин.

Благодаря методу нуклеофильного замещения в гетерогенной среде удалось получить многие ароматические соединения астата.

Впервые были синтезированы орто-, мета- и пара-изомеры таких ароматических соединений, как фторастатбензол, хлорастатбензол, астаттолуол, а также термически малоустойчивый астатнитробензол, для которого темпе-

ратура реакции обмена была понижена до 50–60 °С. Выход этих продуктов составлял 60–70 %.

Полученные астатароматические соединения обычно идентифицировались с помощью газожидкостной хроматографии [85]. Хотя для изомеров астатнитробензола были найдены очень мягкие условия газохроматографического разделения и даже определены сравнительным методом температуры кипения (303 °С — орто, 297 °С — мета и 303 °С — пара), эти соединения частично разлагались при сравнительно низких температурах хроматографирования (140 °С). Поэтому для разделения данных соединений был использован метод жидкостной хроматографии под высоким давлением. Для регистрации выходящих из колонки изомеров йоднитробензола, необходимых для идентификации изомеров астатнитробензола, было сконструировано устройство детектирования по диэлектрической проницаемости (ϵ), достаточно чувствительное для регистрации веществ, имеющих высокую величину ϵ по отношению к элюенту [86, 87].

Лучшие результаты были получены с элюентом, состоящим из н-гексана, бензола и этилацетата, объемные соотношения которых составляли 94,25, 5 и 0,755 % соответственно (рис. 15).

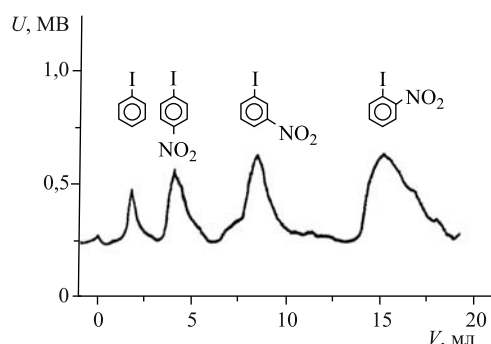


Рис. 15. Хроматограмма смеси, содержащей изомеры йоднитробензола и йодбензол (детектирование по диэлектрической проницаемости). Колонка — трубка из нержавеющей стали длиной 500 мм, внутренним диаметром 4 мм, заполненная силикагелем Меркосорб Si-60 с размером зерен 10 мкм. Рабочее давление на входе 30 атм. Скорость элюирования ~ 1 мл/мин

Хроматографирование на колонке под высоким давлением позволило разделить и определить выход изомеров астатнитробензола, полученных различными методами синтеза. Этот метод анализа использовался также при изучении образования изомеров астатнитробензола в результате взаимодействия «горячих» атомов астата с нитробензолом и хлорнитробензолом.

Было изучено влияние природы уходящего галогена на реакции нуклеофильного замещения галогенбензолов с астатом при участии аминов [88]. В присутствии первичного бутиламина астатбензол образуется с выходом 73 ± 2 и 99 ± 1 % при замещении соответственно хлор- и йодбензола с астатидом. Энергия активации реакций 4,1–4,2 ккал/моль не зависит от природы уходящего галогена. Изучение влияния заместителей на реакции нуклеофильного замещения брома астатом и йодом в мета- и пара-замещенных бромбензолах ($X\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$, где $X = \text{CH}_3, \text{F}, \text{Cl}, \text{NO}_2$) позволяет сделать вывод о двухстадийном процессе нуклеофильного замещения [89].

3.4.6. Синтез ароматических соединений астата по реакции электрофильного замещения [90]. Одной из важнейших характеристик галогенов является их способность вступать в реакции электрофильного замещения водорода в ароматических соединениях. Галогенирующий агент в этом случае атакует бензольное кольцо в виде одновалентного катиона. Было интересно изучить возможность осуществления этой реакции и для астата.

Для перевода астата в степень окисления, в которой он будет способен проявлять свойства электрофила, и стабилизации его в этой форме был выбран раствор бихромата в кислой среде. В этих условиях, как было показано выше, астат существует в форме одновалентного катиона [46]. В качестве растворителя была взята уксусная кислота. Реакция осуществлялась в растворе следующего состава: раствор окислителя (0,05 М $\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ в 90 %-й уксусной кислоте), содержащего астат (90 %), и ароматическое соединение (10 %). 100 мкл такого раствора запаивали в ампулу и помещали в термостат. Было установлено, что астат в данной среде способен замещать водород в бензоле с относительно большим выходом (до 50 %). Реакция электрофильного ароматического замещения в бензоле начинает идти при температуре выше 80°C и наиболее интенсивно происходит в первые 15 мин. Примерно через час количество астатбензола достигало предельных значений. Наиболее подходящими для осуществления реакции оказались следующие условия: температура — $100\text{--}120^\circ\text{C}$, время — 60–90 мин.

Дополнительным подтверждением того, что мы имеем дело с реакцией электрофильного замещения, является распределение астата среди изомеров, образующихся при астатировании в аналогичных условиях фтор-, хлор- и бромбензола (табл. 3).

Таблица 3. Распределение астата среди изомеров, образующихся при электрофильном астатировании галогенбензолов

Галогенбензол	Замещение (орто + мета + пара = 100 %)		
	орто	мета	пара
$\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$	7 ± 1	—	93 ± 6
$\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}$	$15,4 \pm 0,8$	$1,6 \pm 0,2$	83 ± 5
$\text{C}_6\text{H}_5\text{Br}$	20 ± 1	$2,0 \pm 0,2$	78 ± 5

Астат в основном направляется в пара- и ортоположения, что согласуется с общими правилами ориентации в галогенбензолах при вхождении в них нового галогена.

С целью выяснения природы электрофильного агента и возможного механизма астатирования бензола и его производных было проведено изучение этой реакции в гетерогенной среде при наличии двух фаз: органической (ароматическое соединение) и водной (раствор астата в хлорной или серной кислоте) [91].

Реакцию проводили в стеклянной ампуле, в которую вводили 100 мкл ароматического соединения и 1 мкл раствора астата в кислоте. Ампулу запаивали и помещали на 30 мин в термостат при температуре 190 °С. Выход астатбензола достигал при этих условиях 90 %.

Результаты, полученные при астатировании галогенбензолов C_6H_5X ($X = F, Cl, Br$ и I), подтверждают электрофильный характер изучаемой реакции замещения. Прослеживается четкое направление вхождения заместителя — астата в орто- и параположения.

Было обнаружено, что выход астатбензола увеличивается с ростом концентрации кислоты и достигает максимума при 0,15N.

По нашему мнению, ответственным за электрофильное замещение водорода в ароматическом ядре является протонированная гипоастатная кислота (H_2OAt^+) [91]. Это подтверждают следующие факты: при нагревании смеси бензол – раствор астата в бидистилляте образуется всего $(1,5 \pm 0,5)$ % астатбензола. В нейтральном водном растворе астат находится в форме гипоастатной кислоты — $HOAt$, которая не астатирует бензол.

Известно, что гипогалоидные кислоты галогенов с трудом вступают в реакции ароматического электрофильного замещения*.

Однако подкисление водного раствора до 0,1N $HClO_4$ приводит почти к полному астатированию бензола (89 ± 2 %). То есть реакция начинает идти с появлением протонированной гипоастатной кислоты: $HOAt + H_3O^+ \leftrightarrow H_2OAt^+ + H_2O$. В предравновесной стадии астатирования она дегидратируется, что приводит к образованию свободного иона астатиния — At^+ , который и замещает водород в ароматическом ядре. Предполагаемый механизм астатирования не противоречит общепринятому представлению об ароматическом электрофильном замещении водорода легкими галогенами. Величина энергии активации процесса электрофильного астатирования бензола, вычисленная по уравнению Аррениуса в интервале температур от 140 до 190 °С, равна (32 ± 2) ккал/моль.

*Гипоастатная кислота по аналогии с гипойодной практически не диссоциирует в воде. Так, для HOI константа диссоциации по кислотному типу равна $2 \cdot 10^{-11}$ и по основному $3 \cdot 10^{-10}$ [94].

Дополнительная информация о механизме данной реакции была получена при исследовании влияния заместителей в бензольном кольце на скорость реакции электрофильного ароматического астирования эквимольных смесей бензола и его производных в кислой гомогенной среде [92]. Это влияние есть результат процесса перемещения заместителями электронной плотности в бензольном ядре в переходном состоянии.

Его обычно представляют в виде корреляции констант скорости или равновесия реакции с участием бензола и его производных с константами заместителей Гамета–Пальма [93], учитывающих только эффекты заместителей в бензольном кольце. На основании этой зависимости дана количественная оценка влияния свойств заместителей на выход продуктов реакции. Электрофильный характер реакции нашел подтверждение в распределении астата среди изомерных продуктов в реакции астирования производных бензола, таких как фенол, фторбензол и хлорбензол [92]. Наблюдается преобладающее образование орто- и параизомеров ((25±3)% — орто и (70±3)% — пара, в среднем для всех производных).

Известно, что электронно-донорные заместители (ОН и галогены) являются сильными орто- и параориентантами в реакциях электрофильного ароматического замещения.

3.4. в. Электрофильное присоединение астата [95]. Одной из типичных реакций для галогенов является реакция электрофильного присоединения по двойной связи к ненасыщенным углеводородам. Такая реакция была осуществлена и для астата. Было показано, что единственным продуктом реакции присоединения астата к такому ненасыщенному углеводороду, как этилен, был этиленастатгидрин ($\text{AtCH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$).

Для получения этого продукта в ампулу объемом 0,2–0,3 мл помещали 100 мкл насыщенного этиленом 0,5 М раствора хлорной кислоты и 10 мкл такого же по кислотности раствора астата. Ампулу запаивали и выдерживали 30 мин при 0 °С.

Этиленастатгидрин извлекался из реакционной смеси экстракцией хлороформом при 0 °С и идентифицировался методом газожидкостной хроматографии (табл. 4).

Таблица 4. Индексы удерживания $\text{CH}_2\text{X-CH}_2\text{OH}$ (где $\text{X} = \text{Cl, Br, I, At}$) на различных жидких фазах при температуре 120 °С

X	Сквалан	Апиезон	Трикрезилфосфат
Cl	739,5±1,9	657,0±0,4	1047,8±1,5
Br	832,9±1,2	753,0±0,5	1157,2±9,8
I	955,1±0,3	879,1±0,2	1299,0±3,4
At	1039,2±0,2	981,3±0,2	1387,6±6,6

Индексы удерживания $\text{AtCH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ полностью совпадали с индексами удерживания этиленастатгидрина, синтезированного путем нуклеофильного замещения хлора астатом в этиленхлоргидрине [96].

Было изучено влияние на реакцию синтеза этиленастатгидрина таких факторов, как кислотность среды, температура, время, растворитель и наличие в гидроксилсодержащей среде конкурирующих компонентов. Известно, что реакция присоединения тяжелых галогенов к ненасыщенным углеводородам является гетеролитической. Поскольку она включает электрофильную атаку по двойной связи, то присутствие кислоты оказывает существенное влияние на выход этиленастатгидрина.

Изученная реакция присоединения подтверждает предположение, что астат, дистиллированный в воду, стабилизируется в форме гипоастатной кислоты — AtOH , наличие которой позволяет осуществить реакцию присоединения астата к этилену с образованием этиленастатгидрина.

3.4. г. Реакции замещения в бензоле и его производных атомами астата, образующимися в ядерном превращении $^{211}\text{Ra}(\text{ЭЗ})^{211}\text{At}$. Изучение реакций замещения в бензоле [81] и его производных [97, 98] «горячими» атомами астата дает дополнительные сведения о механизме взаимодействия «горячих» атомов галогенов, а также позволяет получить информацию об энергетическом и зарядовом состоянии реагирующих частиц.

Многочargedные ионы астата, образующиеся из радона в результате электронного захвата, постепенно нейтрализуются, и конечное зарядовое состояние дочернего атома в значительной степени будет определяться потенциалом ионизации окружающей среды. Большинство изученных нами ароматических соединений, взятых в качестве субстратов, имеет потенциал ионизации, примерно равный первому потенциалу ионизации астата или немного выше его. В этом случае не исключена возможность участия в реакциях замещения кроме возбужденных атомов астата и его положительно заряженных ионов. Это должно сказаться на распределении астата среди образующихся изомеров — продуктов замещения водорода — в зависимости от природы заместителя в бензольном ядре. О наличии реакции дочернего атома с образовавшимися в системе радикалами и молекулярными фрагментами можно судить по изменению выхода органических соединений астата при введении в субстрат акцептора радикалов.

Общий органический выход, выход продуктов замещения галогена и водорода астатом в газообразном, жидком и твердом бензоле и галогенбензолах с акцептором радикалов (0,5 моль % I_2) и без него представлены в табл. 5–7. В табл. 7 показано также распределение астата между различными изомерами.

Сильное влияние акцептора на общий органический выход в газовой фазе говорит о значительной роли радикальных реакций в образовании органических соединений астата-211. Так как в газовой фазе отсутствует эффект клетки, то образование органических продуктов в результате радикальных






















Таблица 5. Суммарный выход органических соединений астата-211 в бензоле и галогенбензолах («-» — отсутствие йода, «+» — присутствие йода)

Субстрат	Выход (% от образовавшегося астата-211)					
	Газообразное состояние		Жидкое состояние		Твердое состояние	
	-	+	-	+	-	+
C ₆ H ₆	46,0±5,0	9,1±2,3	79,6±5,7	25,0±1,0	69,1±0,9	10,0±1,3
C ₆ H ₅ F	53,5±1,2	6,6±2,2	73,0±7,0	36,1±4,8	59,9±2,5	34,8±3,5
C ₆ H ₅ Cl	48,9±0,4	2,9±0,2	81,8±1,7	45,1±0,9	67,5±4,5	29,4±0,8
C ₆ H ₅ Br	-	4,2±1,3	78,0±7,0	58,9±0,9	52,0±1,7	42,9±1,6
C ₆ H ₅ I	-	-	80,0±2,0	70,0±4,0	58,0±1,0	44,5±2,5

Таблица 6. Продукты замещения галогена астатом-211 в галогенбензолах («-» — отсутствие йода, «+» — присутствие йода)

Субстрат	Выход (% от образовавшегося астата-211)					
	Газообразное состояние		Жидкое состояние		Твердое состояние	
	-	+	-	+	-	+
C ₆ H ₅ F	3,1±0,2	0,36±0,03	4,9±0,9	3,6±0,4	2,7±0,2	2,3±0,6
C ₆ H ₅ Cl	3,7±0,2	1,5±0,3	35,3±5,2	18,8±0,3	9,9±1,8	7,0±1,6
C ₆ H ₅ Br	-	2,4±0,6	41,0±5,0	27,6±3,3	16,6±0,9	12,0±1,0
C ₆ H ₅ I	-	-	44,0±2,0	32,8±1,8	17,6±1,3	13,5±0,8

Таблица 7. Продукты замещения водорода астатом-211 в бензоле и галогенбензолах

Система	Выход (% от образовавшегося астата-211) и относительное распределение по изомерам (орто + мета + пара = 100)					
	Газообразное		Жидкое		Твердое	
	-	I ₂	-	I ₂	-	I ₂
C ₆ H ₆	2,6±1,5	1,0±0,3	22,8±2,5	12,0±0,6	12,0±0,9	3,1±0,5
C ₆ H ₅ F	2,4±0,3  22±2 18±3 20±1	0,94±0,3  18±1 20±2 24±3	14,4±4,0  19±1 20±1 22±1	9,3±1,5  20±1 20±1 20±1	8,6±0,4  19±1 20±1 22±1	6,5±1,5  20±1 20±1 20±1
C ₆ H ₅ Cl	1,1±0,2  25±2 16±2 17±2	0,31±0,02  15±2 24±2 22±2	10,7±1,7  20±1 20±1 20±1	8,0±0,2  20±1 20±1 20±1	3,7±0,7  18±3 17±2 20±1	2,5±0,3  17±1 17±1 32±1
C ₆ H ₅ Br	-	0,20±0,9  22±3 13±1 30±2	7,8±0,9  28±2 15±1 14±1	6,2±1,5  24±2 17±1 18±1	3,7±0,3  25±2 16±1 18±1	3,4±0,2  24±2 16±1 20±1
C ₆ H ₅ I	-	-	3,7±0,2  24±2 18±1 16±1	4,8±0,5  24±1 17±1 18±1	3,0±0,2  24±2 18±1 16±2	5,5±0,8  24±1 17±1 18±1

реакций во всех газообразных субстратах можно подавить с помощью акцепторов (табл. 5).

В жидкофазных и твердофазных системах влияние акцепторов в ряду фторбензол–йодбензол падает. Выход продуктов замещения галогена в указанном ряду возрастает (табл. 6).

Многие характеристики субстратов, такие как энергия связи углерод–галоген, поляризуемость заместителей, пространственные эффекты заместителей и т. д., оказывают влияние на выход астатпроизводных. В частности, была обнаружена линейная зависимость выхода продукта замещения галогена астатом (образование астатбензола) от энергии связи углерод–галоген (рис. 16).

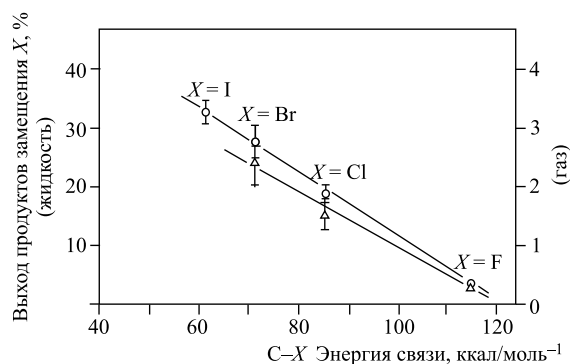
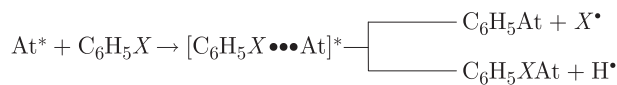


Рис. 16. Зависимость выхода продуктов замещения галогена астатом-211 от энергии связи C–X в газообразных (Δ) и жидких (\circ) галогенбензолах, содержащих 0,5 моль % I_2

Выход продуктов замещения водорода уменьшается от фторбензола к йодбензолу (табл. 7).

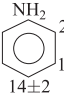
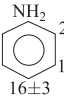
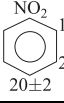
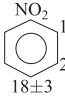
Наблюдается как бы конкуренция двух реакций, которую можно объяснить исходя из возможных вариантов распада активированного комплекса, получающегося при атаке ароматических молекул возбужденными атомами астата:



Для получения сведений о зарядовом состоянии атомов астата-211 кроме реакции с галогенпроизводными были изучены реакции с анилином и нитробензолом [87, 99], имеющими заместители различного ориентирующего действия. Результаты изучения последних представлены в табл. 8.

Как видно из данных табл. 8, распределение астата среди продуктов замещения водорода близко к статистическому. Эти результаты подтверждают

Таблица 8. Выход продуктов реакций замещения групп и водорода астатом-211 в анилине и нитробензоле

Состояние	Общий органический выход, %	Выход астатбензола (замещение групп, %)	Выход при замене водорода, %	Относительное распределение астата среди изомеров (орто + мета + пара = 100)
Анилин				
Жидкое	30±4	—	5,2±1,2	 $^{26\pm 3}$ $^{17\pm 3}$ $^{14\pm 2}$
Твердое	50±5	—	4,9±0,8	 $^{26\pm 4}$ $^{16\pm 3}$ $^{16\pm 3}$
Нитробензол				
Жидкое	21,4±1,7	3,1±0,7	6,5±0,4	 $^{18\pm 2}$ $^{22\pm 2}$ $^{20\pm 2}$
Твердое	8,5±0,7	1,0±0,2	1,2±0,1	 $^{19\pm 3}$ $^{22\pm 3}$ $^{18\pm 3}$

вывод, что в изученных конденсированных средах реакция замещения водорода атомами астата-211 протекает с участием его возбужденных нейтральных атомов.

Как указывалось ранее, на зарядовые состояния «горячих» атомов астата-211 оказывает большое влияние потенциал ионизации (ПИ) субстрата. В изученных нами системах субстраты имели ПИ, примерно равный первому потенциалу ионизации астата (ПИ хлорбензола равен 9,42 эВ, астата — 9,6–9,2 эВ). Казалось интересным проследить за реакциями замещения водорода астатом в средах с потенциалом ионизации выше и ниже ПИ астата. Величина ПИ среды должна оказать влияние на соотношение выходов продуктов замещения галогена и водорода, а также на относительное распределение астата между изомерными продуктами реакции замещения водорода.

Было изучено влияние разбавления газообразного хлорбензола ксеноном (ПИ = 12,13 эВ), а также жидкого хлорбензола четыреххлористым углеродом (ПИ = 11,47 эВ), гексафторбензолом (ПИ = 9,88 эВ) и триэтиламино (ПИ = 7,58 эВ) (эквимольные смеси) на выход продуктов замещения астатом

хлора (R_{Cl} — образование аstatбензола) и водорода (R_H — образование изомеров аstatбензола) [100]. Так, для растворителей с потенциалом ионизации выше (для CCl_4) или почти равным (для C_6F_6) первому потенциалу ионизации астата отношение R_H/R_{Cl} больше или близко единице, 2,31 и 0,99 соответственно. А для триэтиламина, у которого ПИ ниже, резко падает до 0,05.

Полученные данные свидетельствуют о значительном влиянии растворителей на процесс замещения хлора и водорода астатом-211 в хлорбензоле [100]. Результаты по относительному распределению At среди изомерных продуктов замещения в зависимости от концентрации ксенона показывают, что в этом случае наблюдается более высокая внутримолекулярная селективность по сравнению с жидкими ароматическими субстратами. Это указывает на то, что в реакции замещения участвуют ионы астатиния — At^+ .

Относительно низкий потенциал ионизации триэтиламина способствует быстрой нейтрализации положительно заряженного астата. В реакцию замещения вступают, вероятно, возбужденные нейтральные атомы астата-211. Разбавление хлорбензола растворителями с ПИ, равным ПИ астата, способствует сохранению его положительного заряда. В присутствии гексафторбензола и четыреххлористого углерода реакции замещения в хлорбензоле идут, вероятно, с участием возбужденных одновалентных катионов астата-211, поскольку в этом случае наблюдается превалирование продуктов замещения водорода. Таким образом, в изученных нами системах замещение хлора и водорода в хлорбензоле происходит астатом-211, имеющим различные зарядовые и энергетические состояния, с участием неустойчивых промежуточных комплексов.

Благодаря использованию вышеперечисленных методов синтеза органических соединений астата были получены астатиды алкилов нормального и разветвленного строения с числом атомов углерода до 5, астатиды циклических углеводородов [101], аstatбензол, орто-, мета- и параизомеры галогенаstatбензола, аstatтолуола, аstatнитробензола и аstatанилина, аstatуксусная кислота и изомеры орто-, мета- и парааstatтрифторметилбензола ($AtC_6H_4CF_3$) [102], этиленаstatгидрин, аstatтирозин [103], аstatаллил [104], изомеры аstatбензойной кислоты [105].

4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ АСТАТА

Определение физико-химических свойств радиоэлементов и их соединений, получаемых в ультрамикрочколичествах, в частности астата, представляет неоспоримый интерес. Поскольку прямое изучение этих свойств в настоящее время затруднительно, важное значение приобретают сравнительные методы расчета. В большинстве случаев эти методы основаны на поисках

закономерностей в изменении физико-химических свойств в рядах соединений элементов-аналогов [106]. При этом рассматриваются зависимости этих свойств от параметров, характеризующих индивидуальность элементов или их соединений (в частности, удерживание на газохроматографической колонке).

4.1. Определение физико-химических свойств астатароматических соединений методом газожидкостной хроматографии. В последние годы был достигнут значительный прогресс в синтезе, идентификации и изучении свойств органических соединений астата. Из методов анализа газожидкостная хроматография (ГЖХ) оказалась наиболее эффективным методом при синтезе и идентификации органических соединений и при анализе продуктов взаимодействия «горячих» атомов астата с органическими средами. С помощью этого метода удалось разделить и исследовать орто-, мета- и параизомеры ряда ароматических соединений астата, обладающих очень близкими свойствами [85].

Как известно, в основе разделения веществ с помощью ГЖХ лежит различие их распределения между неподвижной жидкой фазой, служащей растворителем, и подвижной газовой фазой, играющей роль газа-носителя, или, другими словами, различие связано с неодинаковостью сил взаимодействия между молекулами разделяемых веществ и молекулами жидкой фазы сорбента. Между ними действуют определенные силы притяжения — силы Ван-дер-Ваальса. Эти силы складываются из ориентационных, индукционных, дисперсионных сил и донорно-акцепторного взаимодействия. Связь между хроматографическим поведением и свойствами взаимодействующих частиц послужила основой использования газовой хроматографии в качестве метода определения физико-химических характеристик изучаемых веществ.

Из-за предельно низкой концентрации астата ГЖХ является практически единственным методом изучения физико-химических свойств его органических соединений. На основе широко используемых в неаналитической практике ГЖХ корреляционных уравнений нами были найдены температуры кипения ряда астаторганических соединений алифатического ряда [76, 77] и астатбензола [82]. В этом случае использовалось хорошо известное линейное соотношение между логарифмом относительно времени удерживания и температурой кипения веществ.

Однако для выражения величины удерживания вещества на газохроматографической колонке наиболее удобным является индекс удерживания, предложенный Ковачем [107]. По Ковачу, хроматографическое поведение вещества выражается в единой шкале, определяемой серией однотипных стандартов — *n*-парафиновых углеводородов, которым приписываются значения индексов удерживания, равные числу углеродных атомов в молекуле, умноженному на сто единиц (так, для метана — 100, этана — 200, пропана — 300, декана — 1000 и т. д.). Нулевое значение индекса приписывается водороду — гипотетическому углеводороду с нулевым числом углеродных атомов.

Индекс удерживания любого анализируемого вещества определяется путем измерения в одних и тех же условиях приведенных параметров удерживания этого вещества и двух или нескольких n-алканов (с относительно большим и меньшим удерживанием). Величина индекса удерживания исследуемого вещества рассчитывается по известным формулам.

Ввиду простоты экспериментального определения, хорошей воспроизводимости, относительно малой чувствительности к изменению внешних условий индексы удерживания широко используются при идентификации органических веществ. Некоторое влияние на них оказывает полярность неподвижной фазы, а также температура колонки. По этой причине для приводимых в литературе индексов удерживания всегда указывается жидкая фаза и температура колонки.

В последнее время все чаще в литературе встречаются работы, посвященные термодинамическому обоснованию сущности индексов удерживания. Индекс удерживания становится одной из важных характеристик органического соединения.

Мы определили индексы удерживания почти для всех полученных нами ароматических соединений на сквалане, апиэзоне L, игепале Со-880 и полиэтиленгликоле-1500 (ПЭГ-1500). В табл. 9–13 приводятся значения индексов удерживания для ряда соединений астата [108, 109].

Величина $\delta I/10^\circ$ обозначает прирост индексов на данной стационарной жидкости при изменении температуры колонки на 10°C . В табл. 9 указан температурный интервал, в котором проводилось определение индексов удерживания. Здесь и в последующих таблицах погрешность не превышает 0,2 % от определяемой величины.

Известно, что индексы удерживания носят аддитивный характер и складываются из величин, соответствующих имеющемуся в данной молекуле угле-

Таблица 9. Индексы удерживания $\text{C}_6\text{H}_5\text{X}$ на различных по полярности неподвижных жидких фазах при $T_c = 160^\circ\text{C}$

$\text{C}_6\text{H}_5\text{X}$	Сквалан		Укон 50-ИВ-2000		ПЭГ-1500		Температурный интервал, $^\circ\text{C}$
	I	$\delta I/10^\circ$	I	$\delta I/10^\circ$	I	$\delta I/10^\circ$	
H	663	2,2	866	3,5	1055	3,9	80–150
F	656	1,2	891	4,5	1089	3,0	80–150
Cl	846	2,9	1110	6,0	1357	8,1	100–160
Br	942*	4,2	1225	7,5	1501	9,9	110–180
I	1059*	5,8	1365	8,5	1674	9,3	130–180
At	1163*	7,2	1568	9,0	1873	9,2	140–180

* Максимальная $T_c = 160^\circ\text{C}$.

Таблица 10. Индексы удерживания о-, м- и п-С₆Н₄XСН₃ на различных неподвижных фазах при T_c = 160 °С

X	Изомер	Сквалан	Апиезон L	Игепал Со-880	ПЭГ-1500
H	—	770	805	1027	1160
F	орто	775	797	1057	1191
	мета	774	796	1064	1201
	пара	775	796	1068	1206
Cl	орто	964	1005	1285	1453
	мета	968	1007	1264	1467
	пара	969	1007	1298	1468
Br	орто	1055	1104	1408	1595
	мета	1060	1107	1420	1609
	пара	1060	1108	1425	1611
I	орто	1169	1229	1566	1770
	мета	1173	1231	1573	1779
	пара	1173	1232	1575	1778
At	орто	1274	1346	1736	1967
	мета	1278	1345	1742	1972
	пара	1278	1347	1744	1975

Таблица 11. Индексы удерживания изомеров С₆Н₄FХ и С₆Н₄ClХ на сквалане и ПЭГ-1500 при T_c = 160 °С

X	Изомер	С ₆ Н ₄ FХ				С ₆ Н ₄ ClХ	
		Сквалан		ПЭГ-1500		ПЭГ-1500	
		I	δI/10°	I	δI/10°	I	δI/10°
F	орто	670	1,3	1124	3,8	—	—
	мета	640	0,8	1054	3,5	—	—
	пара	652	1,0	1106	2,8	—	—
Cl	орто	857	2,5	1382	8,0	1636	10,5
	мета	831	2,3	1301	6,5	1555	9,3
	пара	836	2,0	1344	6,7	1581	10,5
Br	орто	951	4,5	1530	10,0	1781	12,0
	мета	923	3,3	1445	8,3	1699	11,0
	пара	928	3,3	1483	8,2	1722	11,8
I	орто	1063	5,3	1722	12,8	1965	14,3
	мета	1042	5,0	1635	10,8	1883	13,8
	пара	1043	4,8	1660	11,2	1889	14,5
At	орто	1178	6,5	1968	15,7	—	—
	мета	1155	6,0	1870	14,4	—	—
	пара	1156	5,5	1879	14,4	—	—

Таблица 12. Индексы удерживания галогеналлилов ($\text{CH}_2\text{X}-\text{CH}_2=\text{CH}_2$) при $T_c = 70^\circ\text{C}$ [104]

X	Сквалан	Апиезон-L	Трикрезилфосфат
Cl	739,5	657,0	1047,8
Br	832,9	753,0	1157,2
I	955,1	879,1	1299,0
At	1039,2	981,3	1387,6

Таблица 13. Индексы удерживания этиленгалогенгидринов ($\text{CH}_2\text{X}-\text{CH}_2\text{OH}$) при $T_c = 120^\circ\text{C}$ [95]

X	Сквалан		SF-96		Трикрезилфосфат		Температурный интервал, $^\circ\text{C}$
	I	$\delta I/10^\circ$	I	$\delta I/10^\circ$	I	$\delta I/10^\circ$	
Cl	493,8	1,5	521,4	1,4	670,4	1,0	70–110
Br	581,5	1,7	602,2	2,2	764,0	4,2	70–110
I	682,5	3,1	692,7	3,0	866,2	6,0	70–110
At	766,0	6,0	768,5	5,0	953,0	6,0	70–110

родному скелету, и некоторых инкрементов. Эти инкременты определяются функциональными группами и их положением.

По теории газожидкостной хроматографии каждый структурный элемент вносит свой вклад в энергию межмолекулярного взаимодействия с неподвижной фазой. Исходя из известных зависимостей, связывающих значения индексов удерживания соединений (или их структурных единиц) с характеристиками жидкой фазы, нами было показано, что можно произвести расчеты, позволяющие определить индексы удерживания ароматических соединений астата на различных по полярности жидких фазах.

Поскольку нами были экспериментально найдены индексы удерживания органических производных не только астата, но и легких галогенов (а также индексы удерживания функциональных групп галогенбензолов), то эти величины можно использовать в дальнейшем для определения ряда физико-химических свойств соединений астата методом сравнительного расчета.

Значения индексов удерживания галогенароматических соединений на неполярных неподвижных фазах были использованы при определении теплот испарения и температуры кипения ароматических соединений астата (табл. 14 и 15) [110].

Теплота испарения при нормальной температуре кипения была также определена нами прямым методом, предложенным в работе [111], с использованием зависимости удельного удерживаемого объема (V_g) найденных для температур вблизи точки кипения исследуемых соединений от температуры колонки (T_c).

Таблица 14. Теплоты испарения ΔH_v (кал/моль) ароматических соединений астата

Соединение	По индексам удерживания		По уравнению (4)	$\overline{\Delta H_v}$	
	Сквалан	Апиезон L			
C ₆ H ₅ At	10163	10189	10369	10240±100	
FC ₆ H ₄ At	орто	10664	10640	—	10652±70
	мета	10387	10373	—	10380±20
	пара	10168	10165	—	10167±20
CH ₃ C ₆ H ₄ At	орто	11017	11047	11157	11074±110
	мета	11114	11027	11261	11134±90
	пара	11120	11124	11272	11172±85

Таблица 15. Температура кипения $T_{кип}$ (°C) ароматических соединений астата

Соединение	По уравнению (5)	По индексам удерживания		$\overline{T_{кип}}$	
		Сквалан	Апиезон L		
C ₆ H ₅ At	—	213,4	216,5	218,0	216±2
FC ₆ H ₄ At	орто	213,5	214,1	212,8	213±2
	мета	206,7	206,7	204,3	206±2
	пара	209,5	208,5	208,1	209±2
CH ₃ C ₆ H ₄ At	орто	238,2	235,5	236,8	237±2
	мета	238,9	236,7	237,3	237±2
	пара	237,8	235,3	235,5	236±2
ClC ₆ H ₄ At	орто	—	—	258±2	258±2
	мета	—	—	255±3	255±3
	пара	—	—	253±2	253±2

Значения V_g галоидных производных, а также астатбензола и изомеров астатолуола измерены согласно указанным в литературе рекомендациям.

Зависимость, связывающая теплоту растворения (ΔH_s) с V_g и с температурой колонки, как описано в работе [111], имеет следующий вид:

$$\lg V_g = \frac{\Delta H_s}{2,3RT_c} + K. \quad (4)$$

Теплота растворения в неполярных растворителях для многих веществ совпадает с теплотой испарения $\Delta H_s \approx \Delta H_v$. По линейной зависимости $\lg V_g$ от $1/T_c$ были определены теплоты испарения астатбензола и изомеров астатолуола (табл. 14). Правильность результатов, полученных данным методом, проверена на моногалогенбензолах. В табл. 14 приведены средние значения теплот испарения ароматических соединений астата, полученные двумя вышеописанными способами.

На основе найденных нами теплот испарения астаторганических соединений можно определить их температуру кипения с помощью соотношения Кистяковского [112]:

$$\Delta H_s = \left(1 + \frac{2\mu}{100}\right) T_{\text{кип}} (8,75 + R \ln T_{\text{кип}}), \quad (5)$$

где μ — дипольный момент, $T_{\text{кип}}$ — нормальная температура кипения (К). Как будет показано позже, значения дипольных моментов ароматических соединений астата и йода почти равны, поэтому в расчетах мы использовали величины μ для соответствующих соединений йода. Найденные по уравнению (5) значения температуры кипения приведены в табл. 15, где также представлены температуры кипения астатбензола, изомеров астатфторбензола, астаттолуола и астатхлорбензола, найденные методом сравнительного расчета по индексам удерживания. Здесь же приводятся усредненные значения температуры кипения изученных нами ароматических соединений астата.

Температура кипения астатбензола, приводимая в табл. 15, хорошо согласуется с найденными ранее значениями 212 ± 2 °С [82] и 217 °С [83]. Экстраполяционная оценка температуры кипения астаталлила, выполненная на основе данных, приведенных в табл. 12, оказалась равной 129 ± 2 °С [104].

Методом сравнительного расчета с использованием индексов удерживания галогеннитробензолов на смешанной фазе (20 % SF-96 и 6 % бентона-34) были определены температуры кипения синтезированных малоустойчивых о-, м- и п-изомеров астатнитробензола: 303, 297 и 303 °С соответственно [87].

По индексам удерживания галогенароматических соединений на различных по полярности неподвижных жидких фазах методом сравнительного расчета были найдены рефракции связи углерод–астат для изученных органических астатпроизводных (табл. 16).

Таблица 16. Рефракции связи углерод–астат R_{C-At} (см³) в ароматических соединениях, определенные на неполярных неподвижных фазах

Соединение	Сквалан	Апиезон L
C ₆ H ₅ At	19,9	20,0
AtC ₆ H ₄ CH ₃	орто	20,0
	мета	19,9
	пара	19,9
AtC ₆ H ₄ F	орто	20,4
	мета	20,2
	пара	20,4
AtC ₆ H ₄ Cl	орто	—
	мета	—
	пара	—
Средняя R_{C-At} , см ³	20,1 ± 0,1	

Для определения величины дипольного момента ароматических соединений астата использовали индексы удерживания на полярных жидких фазах. Дипольные моменты ароматических соединений астата практически не отличаются от величины соответствующих соединений йода (табл. 17).

Таблица 17. Дипольные моменты $\mu(D)$ ароматических соединений астата

Соединение	Игепал Со-880	ПЭГ-1500	Соответствующие соединения йода [113]
C_6H_5At	1,40	1,66	1,70
$AtC_6H_4CH_3$ мета	1,93	1,93	1,91
пара	2,09	2,05	2,07
AtC_6H_4F мета	1,65	1,58	1,64

Известно, что дипольный момент всей молекулы складывается из дипольных моментов связей и групп [114]. Исходя из того, что дипольный момент бензольного кольца равен нулю, можно рассчитать величину дипольного момента связи углерод–астат (μ_{C-At}).

Усредненная величина, определенная из дипольных моментов астатароматических соединений методом векторного сложения, была найдена равной $1,66 + 0,04 D$. По величине μ_{C-At} можно рассчитать дипольный момент других астаторганических соединений.

Благодаря использованию метода сравнительного расчета была обнаружена прямолинейная зависимость ряда пространственных характеристик галогенов от газохроматографического индекса удерживания их функциональной группы — δI_X . (Индекс функциональной группы галогенов δI_X пред-

Таблица 18. Экстраполяционная оценка геометрических параметров астата [115]

Параметр	Галогенбензолы		Галогентолуолы		Литературные расчетные оценки
	Сквалан	Апиезон	Сквалан	Апиезон	
Ковалентный радиус, Å	1,52	1,52	1,51	1,52	1,46 [116]
Ван-дер-ваальсовый радиус, Å	2,38	2,39	2,38	2,39	2,32 [116]
Атомный радиус, Å	1,49	1,48	1,48	1,48	1,46 [116]
Ионный радиус At^- , Å	2,39	2,39	2,39	2,39	2,3 [117]
Атомный объем, м ³ /моль	27,8	27,73	27,66	27,67	—
Межатомное расстояние C–At в астатароматике, Å	2,23	2,24	2,24	2,24	2,24 [106]

ставляет собой разность индекса удерживания галогенпроизводных бензола $I_{C_6H_5X}$ и индекса удерживания бензола $I_{C_6H_6}$, измеренных при определенной температуре колонки.) Экстраполяционная оценка, выполненная на основе найденных соотношений, дает для астата значения определенных величин, представленные в табл. 18.

Данные, полученные на основе экстраполяционных оценок, не очень отличаются от величин, указанных в литературе и найденных другими расчетными методами.

4.2. Экспериментальное определение энергии разрыва химической связи углерод–астат [118]. Энергия разрыва химической связи (D_{C-At}) в органических производных астата представляет одну из важных физико-химических характеристик этих соединений.

Вопрос об энергии связи особенно важен как с точки зрения выбора условий проведения химических исследований с органическими соединениями астата, так и получения новых астаторганических и биологически активных соединений этого элемента.

Обычно величина энергии связи астата в соединениях, характеризующая устойчивость изучаемой молекулы, оценивается экстраполяционным методом. Нам удалось экспериментально определить эту величину, несмотря на ничтожно малые количества изучаемых соединений астата. Для этих целей был использован термический кинетический метод — метод пиролиза, который успешно применялся для нахождения величины энергии разрыва химической связи углерод–галоген (D_{C-Hal}) в различных соединениях брома и йода [119–121]. Хотя эти эксперименты проводились с макроколичествами вещества, найденные закономерности термического распада по связи углерод–галоген должны соблюдаться и в случае ультрамикроколичеств.

Пиролитический метод определения энергии разрыва связи углерод–астат подразумевает распад молекулы по следующей схеме:



где R^\bullet — ароматический или алифатический радикал. Константу скорости термического распада (6) легко определить исходя из кинетики этой реакции:

$$K = \frac{1}{t} \cdot \frac{\ln X}{X}, \quad (7)$$

где X — количество соединения, оставшееся после термического разложения в течение t секунд.

Энергия активации этой реакции E , входящая в температурную зависимость константы скорости (уравнение Аррениуса):

$$K = A \cdot e^{-E/RT}, \quad (8)$$

численно равна энергии разрыва химической связи углерод–астат, поскольку энергия процесса стабилизации образовавшихся свободных радикалов незначительна и ею можно пренебречь [120, 122].

Для определения величины энергии разрыва связи углерод–астат была сделана установка, позволяющая проводить изучение кинетики пиролиза невосомых количеств. Термическое разложение органических соединений проводили в пиролитической ячейке — трубке из кварцевого стекла, присоединенной к началу колонки газового хроматографа. Через ячейку и колонку с постоянной скоростью протекал газ-носитель — гелий. Для обогрева пиролитической ячейки использовалась трубчатая печь, равномерно нагревавшая трубку по всей длине: среднеквадратичное отклонение от заданной температуры составляло $\pm 1,5\%$, а для центральной части ячейки (75 % от общей длины) $\pm 1\%$.

Растворы изучаемых соединений в толуоле вводили в пиролитическую ячейку микрошприцем. Их объемы не превышали 1 мкл. Неразложившиеся соединения и продукты термического разложения выносились током гелия в газохроматографическую стеклянную колонку. Хроматографирование проводили при температуре 130–135 °С. Время пребывания вводимой пробы в пиролитической ячейке определяли при каждой заданной температуре по разности мертвого времени всей системы (пиролитическая ячейка–колонка газового хроматографа) и мертвого времени только хроматографической колонки.

Работа установки и достоверность получаемых на ней результатов были проверены на соединениях йода-131 без носителя. Найденное нами методом пиролиза значение энергии связи углерод–йод в йодбензоле, равное

Таблица 19. Условия измерения константы скорости (K) термического разложения C_6H_5At

$T_{\text{пир}}, K$	Время пиролиза t, c	Доля неразложившегося аstatбензола, %	K, c^{-1}
642	2,18	$96,9 \pm 2,7$	0,0146
	2,52	$93,4 \pm 2,5$	0,0150
652	4,47	$89,2 \pm 2,4$	0,0255
674	4,42	$70,4 \pm 2,1$	0,0793
685	2,15	$75,8 \pm 2,2$	0,1290
	4,37	$57,3 \pm 1,7$	0,1274
697	4,27	$32,2 \pm 1,1$	0,2654
706	4,17	$23,0 \pm 0,7$	0,3524
715	4,14	$8,9 \pm 0,3$	0,5832
725	2,06	$19,4 \pm 0,6$	0,7967
	4,12	$3,75 \pm 0,15$	0,7968

$61,1 \pm 4,7$ ккал/моль, хорошо согласуется с литературными данными — $61,0 \pm 1,8$ ккал/моль [123].

Определение величины энергии химической связи углерод–астат проводилось в условиях, указанных в табл. 19.

Исходя из температурной зависимости величины константы скорости термического разложения (рис. 17) мы нашли, что энергия разрыва связи углерод–астат в астатбензоле составляет $44,9 \pm 5,1$ ккал/моль.

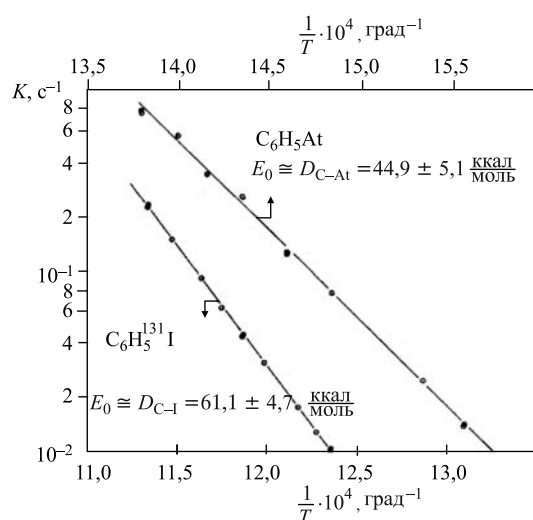


Рис. 17. Температурная зависимость константы скорости термического разложения йодбензола и астатбензола

Значение предэкспоненциального фактора A в уравнении Аррениуса (8) оказалось равным $2,79 \cdot 10^{13}$ с⁻¹, что характерно для мономолекулярных газовых реакций [119, 120].

Подобным методом были определены величины D_{C-At} в некоторых производных астатбензола [124]. Полученные результаты представлены в табл. 20.

Как видно, величина энергии разрыва связи углерод–астат в производных астатбензола в пределах экспериментальных погрешностей меняется незначительно в зависимости от присутствия других заместителей в бензольном ядре и совпадает с D_{C-At} в самом астатбензоле. Поэтому можно сделать вывод, что те биомолекулы, в которых астат присоединяется непосредственно к ароматическому кольцу, должны быть достаточно стабильными.

Метод термического разложения был использован для определения D_{C-At} в алифатических соединениях астата. Экспериментальные результаты, полученные методом пиролитического разложения этих соединений, показали, что величина энергии разрыва связи углерод–астат в н-пропиластатиде

Таблица 20. Значения энергии разрыва химической связи углерод–астат в производных астатбензола

Соединение		D_{C-At} , ккал/моль
AtC ₆ H ₄ CH ₃	орто	43,2±2,3
	мета	43,3±2,1
	пара	43,5±2,4
AtC ₆ H ₄ CF ₃	орто	42,2±2,1
	мета	42,3±2,1
	пара	42,1±2,2
AtC ₆ H ₄ F	орто	42,9±2,1
	мета	43,0±2,2
	пара	43,0±2,1
AtC ₆ H ₄ Cl	орто	41,5±2,1
	мета	41,9±2,1
	пара	42,9±2,2
AtC ₆ H ₄ Br	орто	42,1±1,9
	мета	42,3±2,1
	пара	42,6±2,2

равна 38,6 + 2,5 ккал/моль, а в изопропиластатиде 36,3 + 2,3 ккал/моль [37]. Хотя значения D_{C-At} в насыщенных углеводородах, как и надо было ожидать, оказались меньше, чем астатбензоле, однако они позволяют сделать вывод об устойчивости этих соединений в нормальных условиях.

5. СОЗДАНИЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ АСТАТА-211 ДЛЯ РАДИОТЕРАПИИ РАКОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ

При лечении злокачественных образований наряду с химиотерапевтическими и хирургическими методами широко используется лучевая терапия, основанная на дистанционном или контактном облучении опухолей с помощью внешних источников излучения. Однако, несмотря на высокую эффективность, этот метод не обеспечивает достаточной избирательности в уничтожении раковых клеток и оказывает поражающее действие также и на окружающие нормальные ткани.

Альтернативой этим методам является мишенная радионуклидная терапия, основанная на избирательном воздействии на опухолевые клетки путем введения в организм меченных радионуклидами соединений, специфически взаимодействующих со злокачественными клетками.

Радионуклиды, используемые в радиотерапии, — это излучатели альфа- или бета-частиц, имеющие:

- высокое соотношение непроникающего к проникающему излучению,
- высокую ионизационную плотность частиц (ЛПЭ 1–400 кэВ/мкм),

- короткий пробег частиц (10^{-3} –10 мм),
- период полураспада от 0,5 до 10 сут,
- соответствующие химические свойства,
- высокую удельную активность.

Примеры β -излучателей: P-32, Sr-89, Y-90, I-131, Re-186.

Примеры α -излучателей: Bi-212, Bi-213, At-211, Tb-149, Ra-223, Ra-224, Fm-225.

Примеры излучателей оже-электронов: Cr-51, Ga-67, In-111, I-125, Tl-201.

Зона действия частиц на клетки в биологической ткани представлена в табл. 21.

Таблица 21.

Вид распада	Зона действия
Бета-частицы	На множество клеток 0,5–15 мм
Альфа-частицы	На отдельные клетки 30–80 мкм
Оже-электроны	На молекулярном уровне \sim 1 мкм

Испускаемые β -частицы имеют пробег в ткани в пределах нескольких миллиметров. Вследствие этого их применение не обеспечивает достаточно высокой селективности при поражении опухолевых клеток и β -излучатели могут быть использованы для терапии сравнительно больших новообразований.

В последнее время широко обсуждаются вопросы использования для целей мишенной терапии радионуклидов-эмиттеров оже-электронов и, главным образом, α -частиц. Выбор α -излучателей для применения в мишенной терапии опухолей ограничивается целым рядом требований: распад должен происходить без эмиссии жесткого γ -излучения и β -частиц; в результате распада не должны образовываться нежелательные дочерние продукты; период полураспада радионуклида должен быть достаточным для осуществления синтеза радиофармпрепарата, сопоставим с динамикой его локализации в мишенных опухолевых клетках и временем его стабильной связи с молекулой носителя. Следует отметить, что количество альфа-излучателей, пригодных для целей радиоиммунотерапии, ограничено.

По своим ядерным свойствам изотоп астат-211 может оказаться перспективным нуклидом для создания радиофармацевтических препаратов (РФП). Это чистый альфа-излучатель, с периодом полураспада 7,2 ч (рис. 18).

Распад его на 41 % совершается путем испускания альфа-частиц с энергией 5,9 МэВ и на 59 % через электронный захват (ЭЗ). В первом случае дочерний висмут-207 имеет достаточно длинный период полураспада — 32,9 года, и радиационная нагрузка от его распада будет на 10 порядков меньше, чем от самого асата. Во втором — у полония-211 происходит

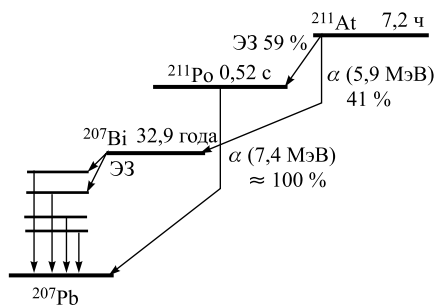


Рис. 18. Схема распада астата-211

100 %-й альфа-распад (энергия альфа-частиц 7,4 МэВ) с периодом полураспада 0,52 с, приводя к стабильному свинцу-207.

Таким образом, каждый акт распада изотопа астата-211 сопровождается испусканием альфа-частиц, со средней энергией 6,8 МэВ. Длина их пробега в биологических тканях составляет всего 60 мк (ЛПЭ — 70–160 кэВ/мкм), следовательно, ионизация происходит в малом объеме.

При локализации астата в опухоли окружающие ткани не будут страдать от его радиоизлучения. Мощность дозы облучения в 1 г биологической ткани от источника астата-211 активностью 37 кБк при его равномерном распределении составляет около 4 мрад/с. Поглощенная доза в ткани после полного распада 37 кБк астата-211 — около 150 рад.

Альфа-частицы астата-211 поражают примерно 3 клетки. Уже первые исследования, проведенные Дж. Г. Гамильтоном в 1940 г. [125], сразу же после открытия астата-211, показали, что этот изотоп может быть использован в радиотерапии. Было установлено, что подобно йоду астат в форме астагида, введенный крысам и морским свинкам, селективно накапливается в щитовидной железе. В опытах на животных, в том числе и на человекообразных обезьянах, было показано, что многократное введение астата-211 приводит к полному разрушению щитовидной железы и при этом в парашитовидной железе не наблюдалось никаких изменений [126–128].

Для своих исследований астат-211 мы получали на ускорителе У-200 Лаборатории ядерных реакций им. Г. Н. Флерова ОИЯИ в ходе реакции $^{207}\text{Bi}(\alpha, 2n)^{211}\text{At}$. Облучение мишени висмута проводили α -частицами с энергией не более 28 МэВ. Примесь ^{210}At , который может образовываться при более высоких энергиях α -частиц, была менее 0,01 %. Выход изотопа в данной реакции составлял ~ 20 МБк/мкА · ч.

Для доставки астата-211 в пораженный опухолью орган необходимо транспортное средство, т. е. необходимо создать радиофармацевтический препарат (РФП астата). От прочности связи астата в РФП зависит эффективность разрушения опухолевых клеток и снижение радиотоксичности для нормальных тканей.

В своих первых исследованиях по изучению биологического действия альфа-излучения астата-211 мы использовали в качестве транспортного средства металлический теллур [36, 129]. Астат-211 сорбировался на 20–25 микронных частичках металлического теллура и в виде суспензии в физиологическом растворе вводился в брюшную полость мышкам, которым за двое

суток до этого внутривенно были привиты клетки асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) в количестве $1 \cdot 10^7$. Одновременно контрольным группам мышей вводили разное количество клеток АКЭ (от 10^1 до 10^7). Определяли среднюю продолжительность жизни и процент смертности контрольных и опытных животных, что позволяло вычислить выживаемость клеток АКЭ после радиационного воздействия.

Таблица 22. Влияние ^{211}At на среднюю продолжительность жизни и выживаемость мышей с АКЭ [129]

Активность астага-211, МБк	Количество мышей	Средняя продолжительность жизни, сут	Количество излеченных мышей
0,10	10	$16,6 \pm 2,2$	0
0,18	10	$22,2 \pm 1,5$	0
0,30	10	$25,6 \pm 2,2$	0
0,74	7	$33,4 \pm 5,0$	0
1,5	7	$51,0 \pm 5,4$	2
2,0	6	$46,8 \pm 7,0$	3
Контроль без ^{211}At	40	$14,6 \pm 1,1$	0

Как видно из табл. 22, при введении от 0,1 до 1,5 МБк ^{211}At , адсорбированного на частицах теллура, наблюдается увеличение продолжительности жизни мышек, при введении 1,5–2,0 МБк имеет место 25–50 %-е излечение животных. У излеченных мышей при вскрытии через три месяца не было обнаружено ни асцита, ни солидных опухолей.

В качестве носителей радиоизотопов, обеспечивающих принцип мишенности, могут быть использованы различные агенты. Моноклональные антитела (МКАТ), обладающие высокой специфичностью и аффинитетом к опухолевым клеткам [130], рассматриваются в качестве наиболее перспективного носителя, обеспечивающего целенаправленность радионуклидной терапии [131].

Нами было показано, что астат, сохраняющий электрофильные свойства в слабокислой среде, можно ввести в моноклональные антитела к раково-эмбриональному антигену типа Anty-G4, относящемуся к классу IgG [132]. Выход реакции электрофильного астатирования антител в фосфатном буфере при $\text{pH} \approx 6$ за один час при комнатной температуре достигал $(30 \pm 2) \%$.

Также было показано, что астат, переведенный в катионную форму, образует устойчивый комплекс с диэтилтриаминпентауксусной кислотой [133]. Благодаря этому комплексу астат присоединяется к моноклональным антителам [134–136]. Данный метод получения нового РФП астага признан изобретением [137].

Астат на последней стадии очистки перегоняли в $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л раствор диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТПА), содержащий в качестве окислителя персульфат натрия концентрацией 0,05 моль/л. После нагревания смеси на водяной бане при 60 °С в течение 5 мин и охлаждения затем до комнатной температуры к ней добавляли 150–200 мкл раствора моноклональных антител (МКАТ типа РЯ₁ к антигену рака яичника) концентрацией 1 мг/мл. При постоянном перемешивании данную смесь выдерживали в течение 10 мин при $(37,0 \pm 0,2)$ °С. Полученные таким образом астатированные моноклональные антитела очищали на колонке с Сефадекс G-25 (длиной 300 мм и внутренним диаметром 5 мм), используя в качестве элюента 0,9 % раствор хлорида натрия.

Моноклональные антитела, меченные астатом, выходили из колонки сразу же после прохождения ее свободного объема, причем 1 мл элюата содержал более 90 % соединения. Комплекс астата с ДТПА вымывался при этих условиях во фракции, приходящейся на 4–5 мл. Несвязанный астат оставался на колонке.

Хроматографический анализ и эксперименты по электромиграции показали, что выход меченных астатом антител типа РЯ₁ достигал (72 ± 3) %.

В результате получали астатированные моноклональные антитела в количестве 0,15–20 мг с удельной активностью $\sim 0,2$ ГБк/мг в физиологическом растворе объемом 1 мл.

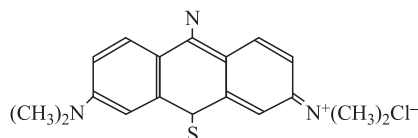
Астат достаточно прочно удерживается в биомолекуле. Известно, что тиомочевина связывает астат в очень прочный комплекс, замещая лиганд почти в любых комплексах астата [138]. Тем не менее при электролизе в электролите, содержащем 10^{-3} моль/л тиомочевины и 0,01 моль/л перхлората натрия, при градиенте напряжения 10 В/см и температуре 25 °С не наблюдалось выхода астата из биомолекулы.

Иммунную активность меченных астатом моноклональных антител определяли с помощью конкурентного иммуноферментного анализа в ячейках микротитровочных плит стандартным методом [139]. Найдено, что астат прочно удерживается в биомолекуле *in vitro* и иммунная активность меченных астатом МКАТ не меняется в течение 20 ч.

Мы не ставили перед собой задачу изучения механизма проникновения астата в биомолекулу. Тем не менее можно предположить, что поскольку в комплексном соединении с ДТПА астат находится в катионной форме, то при взаимодействии с МКАТ он покидает комплекс-образователь и присоединяется к активным центрам биомолекулы, сохраняясь в форме электрофильного агента. Не исключено, что он связывается с тиогруппами биомолекулы [138].

Не менее перспективным направлением использования астата-211 в терапии раковых заболеваний является астатирование лекарственных препаратов, применяемых в химической терапии. Одним из эффективных транспортных средств для целенаправленной радиотерапии является такое соединение,

относящееся к фенотиазиновым красителям, как метиленовый синий (МС) (тетраметилентионин).



Тетраметилентионин

Он очень прочно связывается с меланином (эффективность связи — 87 % [140]), а это позволяет селективно аккумулировать в пигментированных клетках меланомы радиоизотоп, присоединенный к метиленовому синему [141, 142].

Альфа-частицы астата-211, присоединенного к МС, после введения последнего в организм будут весьма успешно поражать как саму опухоль, так и микроопухоли, оставшиеся незамеченными после операции основной меланомы, а также и микрометастазы, возникающие из циркулирующих в крови единичных клеток.

Нами был разработан метод получения меченного астатом-211 метиленового синего ($^{211}\text{At-MS}$) без носителя — йода по реакции электрофильного астатирования как в присутствии окислителя, так и без него [143–145].

В первом случае [143, 144] на последней стадии очистки астат перегоняли с серебряной фольги в раствор, содержащий в качестве окислителя персульфат натрия концентрацией $3 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Смесь нагревали на водяной бане при 60 °С в течение 3 мин. При этой операции астат переходил в электрофильный агент, и полученная таким образом смесь служила исходным раствором для последующего синтеза. Из этого раствора отбирали 50 мкл и помещали в ампулку объемом ~ 1 мл. Сюда же добавляли 200 мкл раствора метиленового синего с концентрацией 5 мг/мл и смесь хорошо перемешивали. Ампулу запаивали и помещали в водяную баню, где выдерживали в течение 15 мин при температуре 100 °С. После охлаждения до комнатной температуры ампулу вскрывали. Меченный астатом метиленовый синий очищали от не связанного с ним астата путем пропускания реакционной смеси через колонку, заполненную QAS-Sephadex A-25, при использовании в качестве элюента физиологического раствора (0,9 %-й раствор хлорида натрия). $^{211}\text{At-MS}$ начинал выходить из колонки сразу же после свободного объема. С первым миллилитром элюата выходит более 95 % $^{211}\text{At-MS}$. Астат в неорганической форме при этих условиях удерживается в верхней части колонки и не смывается со смолы при пропускании 3 мл элюента.

Была опробована и другая методика синтеза $^{211}\text{At-MS}$ [145]. В этом случае астат перегоняли с серебряной фольги непосредственно в раствор метиленового синего (50 мкл концентрацией 10 мг/мл) без предварительного окисления астата персульфатом. Ампулу запаивали и помещали в кипящую

водяную баню на 20 мин. Очистку полученного препарата $^{211}\text{At-MS}$ проводили аналогично.

Прочность связи астата в молекуле метиленового синего проверяли через 12 ч путем повторного пропускания препарата через QAS-Sephadex A25. Было установлено, что в препаратах, полученных по двум методикам, астат за это время практически не покидает органическую молекулу.

Исследование кинетики накопления $^{211}\text{At-MS}$ и ^{211}At в ионной форме клетками пигментной меланомы человека и непигментированными фибробластами китайского хомячка *in vitro* показало (рис. 19), что максимум накопления активности пигментированными клетками достигается через 2–3 ч после

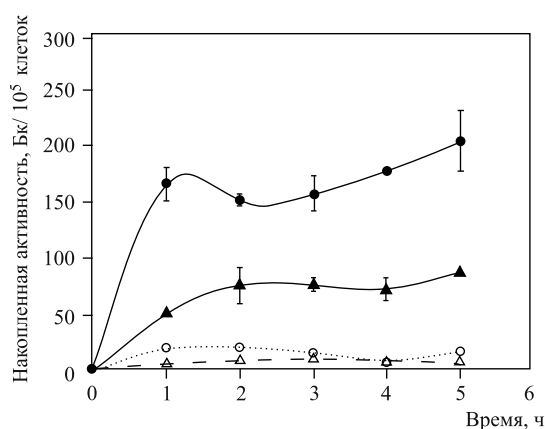


Рис. 19. Кинетика накопления $^{211}\text{At-MS}$ и ^{211}At в ионной форме клетками меланомы человека и фибробластами китайского хомячка: ●, ○ — $^{211}\text{At-MS}$, клетки пигментированной меланомы человека; ▲, △ — ^{211}At , фибробласты китайского хомячка

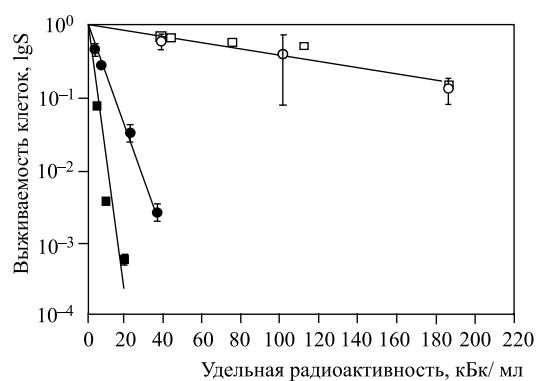


Рис. 20. Выживаемость клеток меланомы человека при действии $^{211}\text{At-MS}$ (● и ■) и ^{211}At в ионной форме (○ и □)

введения соединений и в 3 раза превышает уровень накопления непигментированными клетками [144, 145].

Накопление астата в ионной форме *in vitro* происходит одинаково у клеток обоих типов. Максимальные значения накопления активности при введении астата в ионной форме на порядок ниже по сравнению с $^{211}\text{At-MS}$.

На рис. 20 приведены данные двух независимых экспериментов по определению выживаемости клеток меланомы человека в зависимости от введенной в среду активности астата-211 в виде иона и в форме соединения $^{211}\text{At-MS}$.

Эффективность воздействия астата-211, связанного с метиленовым синим, на клетки меланомы человека в 20 раз превышает эффективность воздействия α -частиц ^{211}At в ионной форме [144, 145]. На нормальные клетки воздействие связанного астата-211 незначительно и почти одинаково с действием свободного астата-211. Это означает, что астат-211, присоединенный к метиленовому синему, селективно аккумулируется в меланинсодержащих клетках и при введении его в кровь опухоленосителей создаст возможность избирательного поражения отдельных опухолевых клеток и микрометастаз.

Было изучено биологическое поведение меченного астатом-211 метиленового синего в организме животных — мышек (black mice, F-1) [145]. Препарат вводили внутривенно по 0,1 мл.

Распределение активности по органам и тканям мышей без опухоли и с перевитой меланомой после введения $^{211}\text{At-MS}$ показано в табл. 23 и 24. (Препарат получен по второму методу синтеза.)

Накопление $^{211}\text{At-MS}$ в опухоли свидетельствует о стабильности данного препарата *in vivo* как минимум в течение нескольких часов. Следует отме-

Таблица 23. Распределение активности по органам мышей-самок F-1 (СВА × В1₍₆₎) без опухоли после внутривенного введения препарата $^{211}\text{At-MS}$ без блокады щитовидной железы (% от введенного количества/% г — на 1 г веса органа) [145]

Органы и ткани	Время после введения			
	3 ч	5 ч	12 ч	18 ч
Кровь	5,4/4,2	6,9/5,1	6,3/5,0	Следы
Щитовидная железа, %/г	4,7	7,8	5,0	13,1
Печень	7,9/6,5	7,9/6,5	7,5/6,4	5,4/4,9
Почки	2,2/7,7	2,0/6,9	1,2/4,3	Следы
Желудок	6,0/27,1	12,4/54,6	9,5/26,4	7,8/40,0
Тонкий кишечник	7,9/8,8	7,2/5,7	8,7/7,2	7,0/6,3
Толстый кишечник	6,6/10,6	6,4/10,0	5,5/9,3	4,9/8,9
Мышечная ткань	Следы	Следы	Следы	Следы
Кожа	5,6/2,4	9,2/3,4	14,0/5,5	10,0/4,6
Мочевой пузырь	31,0	27,8	—	—

Таблица 24. Распределение активности по органам мышей-самок F-1 (СВА × В1₍₆₎) с перевитой опухолью меланомы В₁₆ (11 сут после перевивки) после внутривенного введения препарата ²¹¹At-МС без блокады щитовидной железы (% от введенного количества/% г — на 1 г веса органа) [145, 149]

Органы и ткани	Время после введения		
	3 ч	5 ч	12 ч
Кровь	5,0/5,1	4,2/4,1	3,4/2,9
Щитовидная железа, %/г	1,6	1,4	1,7
Печень	9,8/10,6	9,2/9,7	8,1/7,4
Почки	4,5/21,4	3,9/17,7	4,6/18,4
Желудок	23,5/138,2	18,2/98,0	12,5/63,1
Тонкий кишечник	21,3/22,4	19,2/20,2	19,0/17,3
Толстый кишечник	10,2/22,2	7,9/16,1	9,5/17,3
Бедренная кость	Следы	Следы	Следы
Мышечная ткань	Следы	Следы	Следы
Кожа	14,0/7,6	12,6/6,7	7,6/3,5
Глаза	—	Фон	—
Опухоль, %/г	12,0 (от 9,1 до 16,8)	8,1 (от 6,4 до 9,7)	12,4 (от 9,7 до 15,1)

тить, что для препарата, полученного по первому методу синтеза, накопление в опухоли было ниже (%/г): 1,8 за 1 ч; 3,0 за 3 ч; 6,2 за 5 ч; 2,8 за 12 ч. Такое поведение препаратов требует дополнительного изучения.

Введение астата в биомолекулы не ограничивается методами электрофильного замещения или межгалогенного обмена. Так, астат вводился в протеины посредством конденсации между карбоксильной группой производных астатбензойной кислоты и аминной функцией протеина [146, 147].

В качестве транспортного средства для мишенной радиотерапии, вероятно, можно использовать комплекс астатида (At^-) с соответствующим металлом, который в последующем может быть привязан к биомолекуле. Можно ожидать, что At^- , подобно йодиду (I^-), будет входить в сложный комплекс таких металлов, как Hg^{2+} , Pt^{2+} , Rh^{3+} , Ir^{3+} . Была исследована возможность At^- образовать прочную связь с комплексом родия (Rh^{3+}), содержащим тиоэфирный лиганд — 1,5,9,13-тетратиоциклогексадекан-3,11-диол (16-S4-diol). Этот лиганд образует прочный комплекс с родием +3 (Rh^{3+}) [148].

К тому же этот макроциклический тетратиоэфир с функциональными возможностями двухатомного спирта представляет бифункциональный хелатный лиганд, способный присоединяться к биомолекуле. Вероятная структурная формула комплекса ²¹¹At-Rh(16-S4-diol) представлена на рис. 21.

Для отработки оптимальных условий реакции вхождения аниона астата-211 ($^{211}\text{At}^-$) в комплекс были проведены эксперименты с аналогом — йодидом-131 ($^{131}\text{I}^-$).

На основании полученных результатов комплекс $^{211}\text{At-Rh(16-S4-diol)}$ был синтезирован по следующей схеме [149].

^{211}At , восстановленный до астагида ($^{211}\text{At}^-$) в водном растворе смеси $\text{Na}_2\text{SO}_3 + \text{NaNO}_3$, добавляли к этанольному раствору, содержащему эквивалентные количества родия и 16-S4-diol лиганда, и подкисляли до $\text{pH} = 4,0$. Затем полученную смесь нагревали до 80°C и выдерживали при этой температуре в течение 2 ч. Полученный комплекс очищали от непрореагировавшего $^{211}\text{At}^-$ на колонке с Дауэкс 1×8 или AG1-X4.

За зарядовым состоянием астата и образующихся комплексов наблюдали с помощью бумажного электрофореза на стеклянной бумаге, а также с помощью ионообменной и тонкослойной хроматографии.

Были изучены кинетика образования комплекса $^{211}\text{At-Rh(16-S4-diol)}$ и влияние температуры.

Результаты анализа электромиграционного поведения полученных продуктов с ^{211}At подобны тем, что были для ^{131}I . Комплекс $^{211}\text{At-Rh(16-S4-diol)}$ имел положительный заряд, а соединение Rh(III) с ^{211}At было нейтральным. Устойчивость комплекса была изучена при трех температурах: 6, 25 и 37°C . Он оставался стабильным.

Полученные результаты дают основание ожидать, что синтезированный комплекс $^{211}\text{At-Rh(16-S4-diol)}$ можно будет привязать к биомолекуле и таким образом создать новый терапевтический радиофармпрепарат, меченный ^{211}At .

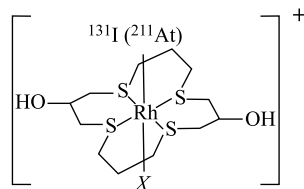


Рис. 21. Формула комплекса $^{211}\text{At-Rh(16-S4-diol)}$, где $X = \text{NO}_3^-$, OH^- или Cl^-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медленное накопление информации о химическом поведении астата связано с лабильностью элемента, доступного только в количествах порядка 10^{-10} г, малым периодом полураспада его изотопов, для которого, по существу, нет удовлетворительного неизотопного носителя, и его более электроположительным характером в группе галогенов. Обычно приходится работать с концентрациями астата 10^{-11} – 10^{-15} М.

Исследования с астатом — это пример классической радиохимии, поскольку в данном случае проводится изучение природы и свойств радиоактивного элемента и его соединений на изотопном, элементном и молекулярном

уровнях, что соответствует определению предмета радиохимии как научной дисциплины [150].

Исходя из данных, полученных при изучении химического поведения элемента, замыкающего 7-ю группу, можно сказать, что астат по своим свойствам является галогеном полуметаллического характера. Этот характер наиболее четко проявляется в поведении неорганических форм астата. В этом случае почти для каждого его окисленного состояния наблюдается отклонение от поведения других галогенов. Так, астатид захватывается металлическим теллуром из солянокислых растворов, содержащих восстановитель, а йод и бром остаются в растворе. В нулевом состоянии йод и бром при газотермохроматографировании осаждаются вместе на поверхности серебра в высокой температурной зоне (~ 450 °C), а астат — в низкой (~ 100 °C). Астат в форме одновалентного катиона проявляет только ему присущие свойства: выделяется на катоде, обратимо сорбируется на сульфокатионите, соосаждается с некоторыми труднорастворимыми солями одновалентных металлов, самопроизвольно осаждается на платине, покрытой окисной пленкой.

И, тем не менее, большинство экспериментально обнаруженных свойств неорганических соединений астата отражает его принадлежность подгруппе галогенов и подчеркивает периодичность их свойств. Так, наблюдается постепенное возрастание температуры адсорбционной зоны галогенхлоридов на кварце: брома -32 °C, йода $+46$ °C, астата $+100$ °C. Окислительно-восстановительные потенциалы $X^-/X(0)$ при pH = 1 для хлора 1,359 В, брома 1,087 В, йода 0,536 В и астата 0,3 В монотонно уменьшаются.

Наблюдается и вторичная периодичность. Известно, что резче всего она проявляется в свойствах соединений элементов основных подгрупп, обладающих характеристичной валентностью. Если высшее окисленное состояние $+7$ для хлора и йода давно известно и легко получается, то для брома и астата оно было получено лишь в 1970-х гг. благодаря такому сильнейшему окислителю, как дифторид ксенона.

В органических соединениях астат более подобен своим элементам-аналогам. В основном его поведение укладывается в общую тенденцию изменения свойств галогенов при переходе от легкого к более тяжелому. В частности, наблюдается монотонное падение величины энергии разрыва химической связи углерод–галоген. Например, в галогенбензолах для фтора эта величина (в ккал/моль) равна 115 ± 3 , для хлора 93 ± 2 , брома 71 ± 2 , йода $61,0 \pm 1,8$ и астата $44,9 \pm 5,1$. Астат хорошо укладывается в тенденцию возрастания значений индексов удерживания органических соединений галогенов с увеличением их атомных номеров. Найденные нами значения температуры кипения и теплоты испарения не нарушают плавного роста подобных величин в ряду галогенов. Для астата не наблюдается резких отличий в способности электрофильного ароматического замещения водорода — поведение его в этой реакции полностью подчиняется закономерностям, присущим другим галогенам.

В полученных органических соединениях астат оправдывает принадлежность группе галогенов, подчеркивая периодичность в изменении их свойств.

Изотоп астата ^{211}At и его соединения можно использовать как лечебные препараты при онкологических заболеваниях:

— щитовидной железы (астатида подобно йодиду при поступлении в организм аккумулируется в этом органе);

— различных видов меланомы, особенно в послеоперационный период для уничтожения микрометастаз и единичных раковых клеток;

— органов, пораженных раковыми образованиями:

а) при иммунотерапии с помощью меченных At-211 моноклональных антител;

б) при внутрисосудистой терапии: в сосуд, снабжающий кровью пораженный орган, вводятся микросферы или радиоколлоиды с сорбированным на них At-211;

в) при иммунотерапии с помощью комплексов металлов, несущих на себе At-211 и биомолекулы или их фрагменты.

Данные об открытых в радиохимическом секторе НЭОЯСиРХ ЛЯП формах и соединениях астата вошли в фундаментальный справочник по химии «Astatine: Gmelin Handbook of Inorganic Chemistry» (8th Ed., Eds. H. K. Kugler and C. Keller. Berlin: Springer, 1985).

Сведения о свойствах впервые полученных и изученных нами соединений астата приводятся в учебной литературе:

Некрасов Б. В. Основы общей химии. Т. 1. Изд. 3-е. М.: Химия, 1973. С. 281;

Нефедов В. Д., Текстер Е. Н., Торопова М. А. Радиохимия: Учебное пособие для вузов. М.: Высш. шк., 1987. С. 149;

Несмеянов А. Н. Радиохимия: Учебник для спец. вузов. Изд. 2-е. М.: Химия, 1978.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Менделеев Д. И.* Основы химии. Т. 2. Изд. 13-е (5-е посмертное). М.-Л.: Госхимиздат, 1947. С. 99.
2. *Менделеев Д. И.* Периодический закон. Основные статьи. М.: Изд-во АН СССР, 1958. С. 263. (Серия «Классические науки»).
3. *Wagner E. Z.* // *Electrochem.* 1920. V. 26. S. 260–262.
4. *Loring F. H., Druce J. G. F.* // *Chem. News.* 1925. V. 131. P. 305.
5. *Toshniwal G.* // *Bull. Acad. Sci. United Provinces Agra and Oudh, India.* 1933. V. 2. P. 107–114.
6. *Anderson E.* // *Danske. Vidends. Selskab.* 1938. V. 16. S. 1–22.
7. *Allison F., Bishop E. R., Sommer A. L.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1932. V. 54. P. 616–620.
8. *Minder W.* // *Helv. Phys. Acta.* 1940. V. 13. P. 144–152.

9. *Leigh-Smith A., Minder W.* // Nature. 1942. V. 150. P. 767–768.
10. *Martin C. W.* // Nature. 1943. V. 151. P. 309.
11. *Rajendralal De.* Twin Elements in Travancore Monazite, Separate. Dacca: Bani Press, 1937. P. 1–18.
12. *Loring F. H.* // Nature. 1926. V. 117. P. 153.
13. *Herzfindel H.* // Compt. Rend. 1927. V. 184. P. 968–970.
14. *Karlik B., Bernert T.* // Naturwiss. 1942. V. 30. S. 685–686.
15. *Hahn O.* // Naturwiss. 1926. V. 14. S. 158–162.
16. *Karlik B.* // Monatsh. Chem. 1947. V. 77. S. 348–351.
17. *Hulubei H.* // J. Chim. Phys. 1947. V. 44. P. 225–229.
18. *Corson D. R., MacKenzie K. R., Segre E.* // Phys. Rev. 1940. V. 57. P. 459.
19. *Corson D. R., MacKenzie K. R., Segre E.* // Nature. 1947. V. 159. P. 24.
20. *Turner L. A.* // Phys. Rev. 1940. V. 57. P. 950–957.
21. *Karlik B., Bernert T.* // Naturwiss. 1946. V. 33. P. 23–32.
22. *Walen R. J.* // J. Phys. Radium. 1949. V. 10. P. 95–103.
23. *Karlik B., Bernert T.* // Z. Physik. 1944. V. 123. S. 51–72.
24. *Meinke W. W., Ghiorso A., Seaborg G. T.* // Phys. Rev. 1949. V. 75. P. 314–315.
25. *Hyde E. K., Ghiorso A.* // Phys. Rev. 1953. V. 90. P. 267–270.
26. *Asimov I.* // J. Chem. Educ. 1953. V. 30. P. 616–618.
27. *Курчатов Б. В., Мехедов В. Н., Чистяков Л. В., Кузнецова М. Я., Борисова Н. И., Соловьев В. Г.* // ЖЭТФ. 1958. Т. 35, № 1(7). С. 56–63.
28. *Ван Юн-Юй, Кузнецов В. В., Кузнецова М. Я., Халкин В. А.* // ЖЭТФ. 1960. Т. 39. С. 230.
29. *Ван Юн-Юй, Кузнецов В. В., Кузнецова М. Я., Мехедов В. Н., Халкин В. А.* // ЖЭТФ. 1960. Т. 39. С. 527.
30. *Беллев Б. Н., Ван Юн-Юй, Синотова Е. Н., Нэмет Л., Халкин В. А.* // Радиохимия. 1960. Т. 2, вып. 5. С. 603–613.
31. *Ван Юн-Юй, Халкин В. А.* // Радиохимия. 1961. Т. 3, вып. 6. С. 662–666.
32. *Ван Фу-Цзюнь, Ганн Мэн-Хуа, Халкин В. А.* // Радиохимия. 1962. Т. 4, вып. 1. С. 94–98.
33. *Виноградов А. П., Алимарин И. П., Баранов В. И., Лаврухина А. К., Баранова Т. В., Павлоцкая Ф. И., Брагина А. А., Яковлев Ю. В.* // Сессия АН СССР по мирному использованию атомной энергии, 1–5 июля 1955 г. Заседание Отд-ния хим. наук. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1955. С. 97.
34. *Wolfgang R., Baker E. W., Caretto A. A., Cumming T. B., Frieland G., Hudis T.* // Phys. Rev. 1956. V. 103. P. 394–403.
35. *Khalkin V. A., Hermann E., Norseev Yu. V., Dreyer I.* // Chemiker Zeitung. 1977. V. 101. P. 470–481.
36. *Бочварова М., До Ким Тюнг, Дудова И., Норсеев Ю. В., Халкин В. А.* // Радиохимия. 1972. Т. 14. С. 858–865.
37. *Норсеев Ю. В.* Дис. . . . д-ра хим. наук. Дубна–Л.: ОИЯИ–ЛГУ, 1983. С. 92–94.
38. *Вахтель В. М., Винель Г. В., Вылов Ц., Громова И. И., Новгородов А. Ф., Норсеев Ю. В., Халкин В. А., Чумин В. Г.* // Радиохимия. 1976. Т. 18. С. 886–893.

39. *Ramler W., Wing J., Henderson B. J., Huitzenda J. K.* // *Phys. Rev.* 1959. V. 114. P. 154–162.
40. *Doberenz V., Dang Duk Nhan, Dreyer R., Milanov M., Norseeyev Yu. V., Khalkin V. A.* // *Radiochem. Radioanal. Lett.* 1982. V. 52, № 2. P. 119–128.
41. *Полинг Л.* Общая химия. М.: Мир, 1964. 193 с. [*Pauling L. General Chemistry.* San Francisco: Dover Publ., 1953]
42. *Bell R. P., Gells E.* // *J. Chem. Soc.* 1951. P. 2734–2740.
43. *Мищенко К. П., Флис И. Е.* // *Журн. прикл. химии.* 1957. Т. 30. С. 665–669.
44. *Ван Фу-цзюн, Норсеев Ю. В., Халкин В. А., Чао Тао-нань* // *Радиохимия.* 1963. Т. 5. С. 351–355.
45. *До Ким Тюнг, Дудова И. В., Халкин В. А.* // *Радиохимия.* 1972. Т. 14. С. 766–767.
46. *Миланов М., Доберенц В., Халкин В. А.* // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 1984. V. 83. P. 291.
47. *Нефедов В. Д., Норсеев Ю. В., Торопова М. А., Халкин В. А.* // *Успехи химии.* 1968. Т. 37, № 2. С. 193–215.
48. *Норсеев Ю. В., Халкин В. А.* // *Радиохимия.* 1999. Т. 41, вып. 4. С. 300–303.
49. *Strickland J. D. H.* // *Nature.* 1952. V. 169. P. 620.
50. *Ван Фу-цзюн, Крылов Н. Г., Норсеев Ю. В., Чао Тао-нань, Халкин В. А.* // *Соосаждение и адсорбция радиоактивных элементов.* М.: Наука, 1965. С. 80–88.
51. *Норсеев Ю. В., Халкин В. А., Чао Тао-нань* // *Изв. СО АН СССР, сер. хим. наук.* 1965. Т. 41, вып. 3. С. 21–27.
52. *Норсеев Ю. В., Халкин В. А.* // *Chemicke Zvesti.* 1967. V. 21. P. 602–610.
53. *До Ким Тюнг, Дудова И. В., Халкин В. А.* // *Радиохимия.* 1973. Т. 15, № 4. С. 548–553.
54. *Norseeyev Yu. V.*, Khalkin V. A.*** // *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1968. V. 30, No. 12. P. 3239–3243.
55. *Milesz S., Jovchev M., Schumann D., Khalkin V. A., Milanov M.* // *J. Radioanal. Nucl. Chem., Lett.* 1988. V. 127, No. 3. P. 193–198.
56. *Schumann D., Milesz S., Jovchev M., Ban Chen So, Khalkin V. A.* // *Radiochemica Acta.* 1992. V. 56. P. 173–175.
57. *Milesz S., Norseeyev Yu. V., Szucs Z., Vasaros L.* // *J. Radional. Nucl. Chem., Lett.* 1989. V. 137, No. 5. P. 365–372.
58. *Норсеев Ю. В., Чао Тао-нань, Халкин В. А.* // *Радиохимия.* 1966. Т. 8. С. 497–504.
59. *Tran Kim Hung, Milanov M., Rosch F., Khalkin V. A.* // *Radiochemica Acta.* 1989. V. 47. P. 105–108.
60. *Халкин В. А., Норсеев Ю. В., Нефедов В. Д., Торопова М. А., Кузин В. А.* // *Докл. АН СССР.* 1970. Т. 195, № 3. С. 623–625.
61. *Надь А., Гроз П., Халкин В. А., Тюнг Д. К., Норсеев Ю. В.* // *KFKI Kozlemenyek.* 1970. V. 18, No. 4–6. P. 173–176.

*Norseeyev Yu. V., Norseeyev Yu. V. — различные транслитерации одной и той же фамилии.

**Khalkin V. A., Chalkin V. A., Halkin V. A. — различные транслитерации одной и той же фамилии.

62. А. с. 277745 (СССР) / Халкин В. А., Норсеев Ю. В., Нефедов В. Д., Торопова М. А., Кузин В. И. // Бюл. изобрет. 1970. № 25.
63. Dreyer I., Dreyer R., Norseey Yu. V., Chalkin V. A. // Radiochem. Radioanal. Lett. 1978. V. 33. P. 291–300.
64. Dreyer I., Dreyer R., Norseey Yu. V., Chalkin V. A. // Radiochem. Radioanal. Lett. 1978. V. 33. P. 281–290.
65. Dreyer I., Dreyer R., Chalkin V. A. // Radiochem. Radioanal. Lett. 1978. V. 35. P. 257–262.
66. Стародубцев С. В., Пожаров С. Л., Чернов И. Г., Кнопов В. М. // Докл. АН СССР. 1966. Т. 168, № 2. С. 325–327.
67. Golovkov N. A., Gromova I. I., Janicki M., Norseey Yu. V., Sandukovsky V. G., Vasaros L. // Radiochem. Radioanal. Lett. 1980. V. 44. P. 67–78.
68. Kiser R. W. // J. Chem. Phys. 1960. V. 33. P. 1265–1266.
69. Willgerodt C. // Die organischen Verbindungen mit mehrwertigen Iod. Enke F., Stuttgart, 1914. 265 s.
70. Sidgwick N. V. The Chemical Elements and Their Compounds. Oxford: Oxford Univ. Press, 1950. V. 2. P. 1243–1260.
71. Несмеянов А. Н., Толстая Т. П. // Докл. АН СССР. 1955. Т. 105, № 1. С. 94–95.
72. Несмеянов А. Н., Толстая Т. П. // Докл. АН СССР. 1955. Т. 104, № 6. С. 872–875.
73. Нефедов В. Д., Норсеев Ю. В., Савлевич Х., Синотова Е. Н., Торопова М. А., Халкин В. А. // Докл. АН СССР. 1962. Т. 144, № 4. С. 806–809.
74. Toth G., Jasz A. // Intern. J. Appl. Radiat. Isotopes. 1974. V. 25. P. 95.
75. Караетьянц М. Х. Методы сравнительного расчета физико-химических свойств. М.: Наука, 1965. 403 с.
76. Kolachkovski A., Norseey Yu. V. // J. Chromatogr. 1973. V. 84, No. 1. P. 175–180.
77. Gesheva M., Kolachkovsky A., Norseey Yu. V. // J. Chromatogr. 1971. V. 60. P. 414–417.
78. Samson G., Aten A. H. W. Jr. // Radiochim. Acta. 1969. V. 12. P. 55–57.
79. Колачковски А., Норсеев Ю. В. Получение радиохимически чистых препаратов радона. Препринт ОИЯИ Р6-6923. Дубна, 1973. 8 с.
80. Пульцин Н. М. Взаимодействие титана с газами. М.: Металлургия, 1969. 217 с.
81. Нефедов В. Д., Торопова М. А., Халкин В. А., Норсеев Ю. В., Кузин В. И. // Радиохимия. 1970. Т. 12. С. 194–195.
82. Кузин В. И., Нефедов В. Д., Норсеев Ю. В., Торопова М. А., Халкин В. А. // Радиохимия. 1970. Т. 12. С. 414.
83. Vasaros L., Berei K., Norseey Yu. V., Halkin V. A. // Magyar Kern. Foly. 1974. V. 80. P. 487–490.
84. Vasaros L., Norseey Yu. V., Nhan D. D., Khalkin V. A. // Radiochem. Radioanal. Lett. 1981. V. 47, No. 5. P. 313–322.
85. Vasaros L., Berei K., Norseey Yu. V., Khalkin V. A. // Radiochem. Radioanal. Lett. 1976. V. 27. P. 329–340.
86. Бюттел Т., Ваиароу Л., Норсеев Ю. В., Фоминых В. И. А. с. 657340 СССР // Бюл. изобрет. 1979. № 14.

87. *Вашарош Л., Норсеев Ю. В., Фоминых В. И., Халкин В. А.* // Радиохимия. 1982. Т. 24, № 1. С. 95–99.
88. *Vasaros L., Norseeyev Yu. V., Nhan D. D., Khalkin V. A.* // Radiochem. Radioanal. Lett. 1981. V. 47, No. 6. P. 403–408.
89. *Vasaros L., Norseeyev Yu. V., Nhan D. D., Khalkin V. A.* // Radiochem. Radioanal. Lett. 1982. V. 50, No. 5. P. 275–282.
90. *Вашарош Л., Норсеев Ю. В., Халкин В. А.* // Докл. АН СССР. 1982. Т. 266, № 1. С. 120–122.
91. *Vasaros L., Norseeyev Yu. V., Nhan D. D., Khalkin V. A.* // Radiochem. Radioanal. Lett. 1982. V. 54. P. 239–248.
92. *Norseeyev Yu. V., Nhan D. D., Khalkin V. A., Huan N. Q., Vasaros L.* // J. Radioanal. Nucl. Chem. Lett. 1985. V. 95, No. 3. P. 137–144.
93. *Пальм В. А.* Основы количественной теории органических реакций. Л.: Химия, 1967. 360 с.
94. *Некрасов Б. В.* Основы общей химии. Т. 1. М.: Химия, 1973. 281 с.
95. *Норсеев Ю. В., Вашарош Л., Нян Д. Д., Хуан Н. К.* // Радиохимия. 1987. Т. 29, № 4. С. 474–477.
96. *Vasaros L., Berei K., Norseeyev Yu. V.* // Radiochim. Acta. 1989. V. 47, No. 2/3. P. 119–128.
97. *Berei K., Vasaros L., Norseeyev Yu. V., Khalkin V. A.* // Radiochem. Radioanal. Lett. 1976. V. 26, No. 3. P. 177–184.
98. *Vasaros L., Norseeyev Yu. V., Majer G.-Yu., Berei K., Khalkin V. A.* // Radiochim. Acta. 1979. V. 26, No. 3/4. P. 171–176.
99. *Szucs Z., Norseeyev Yu. V., Cuong D. D., Vasaros L.* // Izotoptechnika, Diagnosztika. 1989. V. 32. P. 234.
100. *Vasaros L., Norseeyev Yu. V., Berei K., Khalkin V. A.* // Radiochim. Acta. 1982. V. 31, No. 1/2. P. 75–78.
101. *Кузин В. И., Нефедов В. Д., Норсеев Ю. В., Торопова М. А., Филатов Э. С., Халкин В. А.* // Химия высоких энергий. 1972. Т. 6, № 2. С. 181–183.
102. *Vasaros L., Norseeyev Yu. V., Nhan D. D., Khalkin V. A.* // Radiochem. Radioanal. Lett. 1983. V. 59, No. 5–6. P. 347–354.
103. *Norseeyev Yu. V., Nhan D. D., Khalkin V. A., Huan N. Q., Vasaros L.* // J. Radioanal. Nucl. Chem., Lett. 1985. V. 94, No. 3. P. 185–190.
104. *Норсеев Ю. В., Вашарош Л., Сюч З.* // Радиохимия. 1988. Т. 30, № 2. С. 182–185.
105. *Сюч З., Норсеев Ю. В., Кьонг Д. Д., Вашарош Л.* // Радиохимия. 1991. Т. 33, № 1. С. 64–70.
106. *Норсеев Ю. В., Нефедов В. Д.* Исследования по химии, технологии и применению радиоактивных веществ: Межвуз. сб. тр. Л.: ЛТИ, 1977. С. 3–8.
107. *Kovats E.* // Helv. Chim. Acta. 1958. V. 41. S. 1915–1932.
108. *Вашарош Л., Норсеев Ю. В., Халкин В. А.* Газохроматографическое определение физико-химических свойств астатароматических соединений. 1. Индексы удерживания ароматических соединений астата. ОИЯИ, 12-12188. Дубна, 1979. 14 с.
109. *Норсеев Ю. В.* // Радиохимия. 1995. Т. 37, вып. 3. С. 243–252.

110. *Вашарош Л., Норсеев Ю. В., Халкин В. А.* Газохроматографическое определение физико-химических свойств астатароматических соединений. 2. Теплота испарения и температура кипения. ОИЯИ, Р6-80-158. Дубна, 1980. 7 с.
111. *Hoare M. R., Purnell J. H.* // *Trans. Faraday Soc.* 1956. V. 52. P. 222–229.
112. *Kistiakowski W.* // *Z. Phys. Chem.* 1923. V. 107. S. 65–73.
113. *Осипов О. А., Минкин В. И.* Справочник по дипольным моментам. М.: Высш. шк., 1971. С. 13.
114. *Волькенштейн М. В.* Строение и физические свойства молекул. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1955. 638 с.
115. *Норсеев Ю. В., Вашарош Л.* Газохроматографическое определение физико-химических свойств соединений астага. 4. Пространственные характеристики. ОИЯИ, Р12-93-129. Дубна, 1993. 6 с.
116. *Ожигов К. П.* // *ЖОХ.* 1964. Т. 34. С. 3519–3520.
117. *Крестов Г. А.* // *Радиохимия.* 1962. Т. 4. С. 690–696.
118. *Вашарош Л., Норсеев Ю. В., Халкин В. А.* // *Докл. АН СССР.* 1982. Т. 263, № 1. С. 119–123.
119. *Butler E. T., Polanyi M.* // *Trans. Faraday Soc.* 1943. V. 39. P. 19–36.
120. *Szwarc M.* // *Chem. Rev.* 1950. V. 47. P. 75–173.
121. *Szwarc M., Williams D.* // *Proc. Roy. Soc. A.* 1953. V. 219. P. 353–366.
122. *Кондратьев В. Н.* Константы скорости газофазных реакций: Справочник. М.: Наука, 1970. 351 с.
123. Энергии разрыва химических связей. Потенциалы ионизации и сродство к электрону: Справочник / Отв. ред. Кондратьев В. Н. М.: Изд-во АН СССР, 1974. 351 с.
124. *Vasaros L., Norseeyev Yu. V., Nhan D. D., Khalkin V. A., Huan N. Q.* // *J. Radioanal. Nucl. Chem. Lett.* 1984. V. 87, No. 1. P. 31–39.
125. *Hamilton J. G., Soley M. H.* // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1940. V. 26. P. 483–489.
126. *Hamilton J. G., Asling C. W., Garrison W. M., Scott K. G., Axelrod-Heller D.* // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1950. V. 73. P. 51–56.
127. *Hamilton J. G., Asling C. W., Garrison W. M., Scott K. G.* // *Pharmacol.* 1953. V. 2. P. 283–344.
128. *Hamilton J. G., Durbin P. W., Parrott M. W.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1954. V. 14. P. 1161–1178.
129. *Шмакова Н. Л., Норсеев Ю. В., Вайнсон А. А., Сюч З., Фадеева Т. А., Фоменкова Т. Е., Халкин В. А., Череватенко Е. П.* // *Экспериментальная онкология.* 1990. Т. 12, № 3. С. 58–61.
130. *Кеннет Р. Г., Мак-Керн Т. Дж., Бехтол К. Б.* Моноклональные антитела: Гибридомы. Новый уровень биологического анализа. М.: Медицина, 1983. 416 с.
131. *Zalutsky M. R., Bigner D. D.* // *Acta Oncol.* 1996. V. 35. P. 373–379.
132. *Норсеев Ю. В., Шмакова Н. Л.* Введение астага в моноклональные антитела. ОИЯИ, Р6-89-190. Дубна, 1989. 8 с.
133. *Milesz S., Norseeyev Yu. V., Szucs Z., Vasaros L.* // *J. Radioanal. Nucl. Chem., Lett.* 1989. V. 137, No. 5. P. 365–372.

134. Милес Ш., Норсеев Ю. В., Сюч З., Вашиарои Л. // Радиохимия. 1995. Т. 37, вып. 3. С. 253–257.
135. Szucz Z., Milesz Z., Norseev Yu. V., Vasaros L. // Eur. J. Nucl. Med. 1994. V. 21, No. 10. P. 128.
136. Norseev Yu. V., Shmakova N. L. // Nucleonika. 1995. V. 40, No. 1. P. 13–26.
137. Милес Ш., Норсеев Ю. В., Сюч З. А. с. 1695757 СССР. 1991. Гос. реестр изобретений.
138. Visser G. W. M. Ph.D. Thesis. Univ. of Amsterdam, 1982.
139. Clark R., Engvall E. et al. // Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Theoretical and Practical Aspects. Enzyme-Immunoassay / Ed. E. T. Maggio. Florida: Boca Raton, 1981. P. 167–179.
140. Potts A. M. // Invest. Ophthalmol. 1964. V. 3. P. 405–416.
141. Link E., Lukiewicz S. // Eur. J. Nucl. Med. 1982. V. 7. P. 469.
142. Link E., Carpenter R. N., Hansen G. // Eur. J. Cancer. A. 1996. V. 32. P. 1240.
143. Norseev Yu. V. // J. Radioanal. Nucl. Chem. 1998. V. 237, No. 1–2. P. 155–157.
144. Shmakova N. L., Krasavin E. A., Norseev Yu. V., Fadeeva T. A., Kustalo P. V. // Exp. App. Nucl. Med. Commun. 1999. V. 20, No. 5. P. 466.
145. Отчет по договору между ОИЯИ и ГИЦ Институт биофизики №41-5/2000. М., 2001. С. 37.
146. Zalutsky M. R., Stabin M. G., Larsen R. H., Signer D. D. // Nucl. Med. Biol. 1997. V. 24. P. 255.
147. Yordanov A. T., Garmestani K., Phillips K. E., Herring B., Horak E., Beitzel M. P. // Nucl. Med. Biol. 2001. V. 28. P. 845.
148. Venkatesh M., Goswami N., Volkert W. A., Schlempler E. O., Ketring A. R., Barnes C. L., Jurisson S. S. // Nucl. Med. Biol. 1996. V. 23. P. 33.
149. Норсеев Ю. В., Билевич А., Прушински М. // Радиохимия. 2008. Т. 50, № 2. С. 178–182.
150. Нефедов В. А., Текстер Е. Н., Торопова М. А. Радиохимия: Учеб. пособие для вузов. М.: Высш. шк., 1987. С. 6.

Получено 3 апреля 2013 г.

Редактор *Е. В. Калининкова*

Подписано в печать 14.08.2013.

Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 4,25. Уч.-изд. л. 4,97. Тираж 175 экз. Заказ № 58042.

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований
141980, г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6.

E-mail: publish@jinr.ru

www.jinr.ru/publish/