



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

231 400

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 05 07 83
(21) PV 5100-83

(51) Int. Cl.³
C 07 H 3/02

(40) Zveřejněno 15 03 84
(45) Vydáno 01 03 87

(75)
Autor vynálezu

SKÁLA LADISLAV RNDr., PRAHA

(54) Způsob přípravy D-arabiny označené radioisotopem ^{14}C
nebo stabilním isotopem ^{13}C

Vynález se týká způsobu přípravy
D-arabiny, značené radioisotopem ^{14}C
nebo stabilním isotopem ^{13}C .

Podstata navrženého řešení spočívá v
tom, že D-arabina se připravuje ze zna-
čené D-glukosy cestou přes oxidaci na
kyselinu D-glukonovou, její převedení
na vápenatou nebo barnatou sůl a oxida-
tivní odbourání této soli v jedné reak-
ční směsi bez izolace meziproductů,
přičemž odbourání vápenaté nebo barnaté
soli kyseliny D-glukonové se provádí za
katalysy trifluoracetátem železitým, s
výhodou při koncentraci 0,01 až 0,02
mmol katalysátoru na 1 mg výchozí
D-glukosy.

Vynález řeší způsob přípravy D-arabiny, značené radioisotopem ^{14}C nebo stabilním isotopem ^{13}C .

D-Arabinosa je součástí řady přírodních glykosidů a ve formě značené isotopy uhlíku ^{14}C nebo ^{13}C , ve všech nebo v některých polohách, má velký význam při synthetických a konfiguračních studiích v chemii sacharidů.

Pro přípravu D-arabiny synthetickou cestou je nejdostupnější výchozí sloučeninou D-glukosa, ze které lze D-arabinosu získat zkrácením řetězce uhlíkových atomů /Staněk J., Černý M., Kocourek J., Pacák J.: Monosacharidy, NČSAV, Praha 1960, s. 88/.

Odbourání podle Wohla vychází z oximu D-glukosy, ten se převádí působením acetanhydridu na per-O-acetylderivát nitrilu, který se v alkalickém prostředí odbourá na D-arabinosu /Deulofeu V.: Advances Carbohyd. Chem. 4, 119 /1949/ /. Je známo několik modifikací této metody, zejména Weygandova /Weygand F., Loewenfeld R.: Chem. Ber. 83, 559 /1950/ /.

Ruffovo odbourání je z hlediska provedení jednodušší. Odbourávají se vápenaté nebo barnaté soli kyseliny D-glukonové působením peroxidu vodíku za katalysy síranem nebo octanem železitým /Fletcher H.G., Diehl H., Hudson C.S.: J. Amer. Chem. Soc. 73, 4546 /1950/ /.

Kyselinu D-glukonovou lze získat oxidací D-glukosy mírnějšími oxidačními činidly jako jsou halogeny, případně elektrolyticky nebo enzymově /Methods Carbohyd. Chem. 2, 11 /1963/ a 1, 71 /1962/ /.

Jiné způsoby odbourání jsou používány méně často. Patří k nim odbourání disulfonu D-glukosy /Org. Syntheses 20, 14 /1940/ / a odbourání D-glukosy chlornanem ve dvou stupních v závislosti na pH prostředí /Whistler R.L., Schweiger R.: J. Amer. Chem. Soc. 81, 5190 /1959/ /. Nověji popsané odbourání fenyldiazozu D-glukosy peroxidem vodíku /Bílik V., Biely P., Matulová M.: Chem. zvesti 33, 782 /1980/ / je preparativně obtížně využitelné. Rovněž spíše k teoreticky zajímavým patří odbourání D-glukosy oxidací vzduchem /Whistler R.L., Yagi K.: J. Org. Chem. 26, 1050 /1961/ / nebo kyslíkem /Hardegger E., Krais K., Khadem El H.: Helv. Chim. Acta 35, 618 /1952/ /. Odbourání D-glukosy elektrolytickou cestou vede ke směsi produktů včetně D-arabinosy a je využíváno k jiným účelům /Patentový spis USA 2 190 377/.

Příprava D-arabinosy z jiného zdroje, než D-glukosy je ekonomicky málo výhodná. Teoreticky by byla možná v rámci vzájemné isomerisace aldopentos s dosud nejasným mechanismem /Bílik V., Petruš L., Farkaš V.: Collection Czech. Chem. Commun. 43, 1163 /1978//, problémem je však nejen preparativní provedení, ale i skutečnost, že každá z aldopentos je méně dostupná než D-glukosa a často i než D-arabinsa.

Nejspolehlivější cesta pro přípravu D-arabinosy, značené radioisotopem ^{14}C nebo stabilním isotopem ^{13}C je využití některého způsobu odbourání D-glukosy. Celková výtěžnost D-arabinosy u výše uvedených postupů tohoto typu je 30 až 50 %. Nevýhodné jsou však komplikované postupy, vyžadující přípravu řady derivátů a několik reakčních stupňů. Tím dochází, s ohledem na práci s malými kvanty při přípravě značené D-arabinosy, k dalšímu, obvykle podstatnému poklesu výtěžnosti. Nejnepříjemnější v tomto ohledu je Ruffovo odbourání. I to však vyžaduje nejprve přípravu kyseliny D-glukonové z D-glukosy, převedení této kyseliny na vápenatou nebo barnatou sůl a v odděleném stupni po izolaci této soli její oxidativní odbourání na D-arabinosu. Jedná se tedy o řadu komplikujících a ztrátových mezioperací. Dalším nedostatkem je málo efektivní základní stupeň postupu, vlastní odbourání D-glukonátu vápenatého nebo barnatého, který je zdrojem snižování celkového výtěžku D-arabinosy v daleko větší míře než úvodní stupeň postupu, příprava kyseliny D-glukonové.

Výše uvedené nedostatky odstraňuje způsob přípravy D-arabiny nosy značené radioisotopem ^{14}C nebo stabilním isotopem ^{13}C , jehož podstata spočívá v tom, že D-arabina se připravuje ze značené D-glukosy cestou přes oxidaci na kyselinu D-glukonovou, její převedení na vápenatou nebo barnatou sůl a oxidativní odbourání této soli v jedné reakční směsi bez izolace meziproductů, přičemž odbourání vápenaté nebo barnaté soli kyseliny D-glukonové se provádí za katalysy trifluoracetátem železitým, s výhodou při koncentraci 0,01 až 0,02 mmol katalysátoru na 1 mg výchozí D-glukosy.

Výhoda tohoto způsobu přípravy D-arabiny nosy značené radioisotopem ^{14}C nebo stabilním isotopem ^{13}C spočívá jednak v tom, že odbourání D-glukosy se provádí v jedné reakční směsi bez izolace a čištění meziproductů a bez odstraňování vedlejších produktů a reakčních zplodin, což celý postup výrazně zjednodušuje a odstraňuje ztráty spojené s mezioperacemi, jednak a zejména v tom, že použití trifluoracetátu železitého jako katalysátoru při odbourání D-glukonátu vápenatého nebo barnatého peroxidem vodíku je účinnější, než dosud používané katalysy a umožňuje zvýšení výtěžků D-arabiny nosy i v prostředí komplikované reakční směsi.

Způsob podle vynálezu je blíže objasněn v následujících příkladech provedení.

Příklad 1

Roztok D-/U- ^{14}C /-glukosy /240 MBq/ ve 3 ml vody se suspendovaným uhličitanem vápenatým /8 mg/ se ochladí na 0 °C a přidají se 4 ml 1,5% bromové vody. Reakční směs se nechá stát ve tmě při teplotě 20 až 25 °C po dobu 46 hodin. Nezareagovaný brom se odstraní vakuově a reakční směs se opatrně zahřívá na 40 až 45 °C po dobu 15 až 20 minut za míchání. Po zahuštění na poloviční objem a ochlazení na 20 °C se přidá 0,08 mmol trifluoracetátu železitého v 1 ml vody. Po 15 minutách se teplota zvýší na 28 až 32 °C a udržuje po dobu 25 minut. Potom se ve třech dávkách během 30 minut přidá 0,9 ml 15% peroxidu vodíku za občasného třepání.

Reakční směs se poté nechá stát při teplotě 25 °C po dobu 6 hodin. Sraženina se odcentrifuguje, důkladně promyje vodou a spojené supernatanty se vakuově zahustí na přiměřený objem. D-/U-¹⁴C/-Arabinosa se izoluje preparativní papírovou chromatografií na papíře Whatman 3 v soustavě n-butanol - kyselina octová - voda /4:1:5/.

Radiochemický výtěžek D-/U-¹⁴C/-arabiny 84 MBq, tj. 35 % na výchozí D-/U-¹⁴C/-glukosu.

Příklad 2

K roztoku D-/U-¹⁴C/-glukosy /40 MBq/ v 5 ml vody se přidá 15 mg D-glukosy, 25 mg uhličitanu vápenatého a suspenze se ochladí na 0 °C. Přidá se 8 ml 3% bromové vody a reakční směs se nechá stát ve tmě při teplotě 20 až 25 °C po dobu 35 hodin. Nezreagovaný brom se odstraní vakuově a reakční směs se opatrně zahřívá na 40 až 45 °C po dobu 20 až 25 minut za míchání. Po zahuštění na poloviční objem a ochlazení na 20 °C se přidá 0,15 mmol trifluoracetátu železitého v 1 ml vody. Po 20 minutách se teplota zvýší na 35 °C a udržuje se po dobu 20 minut. Potom se ve čtyřech dávkách během 20 minut přidá 2,4 ml 15% peroxidu vodíku za občasného třepání. Reakční směs se poté nechá stát při teplotě 25 °C po dobu 8 hodin.

Reakční směs se dále zpracuje a produkt izoluje jak je uvedeno v příkladu 1.

Radiochemický výtěžek D-/U-¹⁴C/-arabiny 20,4 MBq, tj. 51 % na výchozí D-/U-¹⁴C/-glukosu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

231 400

Způsob přípravy D-arabinosy značené radioisotopem ^{14}C nebo stabilním isotopem ^{13}C vyznačený tím, že D-arabinsa se připravuje ze značené D-glukosy cestou přes oxidaci na kyselinu D-glukonovou, její převedení na vápenatou nebo barnatou sůl a oxidativní odbourání této soli v jedné reakční směsi bez izolace meziproduktů, přičemž odbourání vápenaté nebo barnaté soli kyseliny D-glukonové se provádí za katalyzy trifluoracetátem železitým, s výhodou při koncentraci 0,01 až 0,02 mmol katalysátoru na 1 mg výchozí D-glukosy.