



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

240 048

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 19 09 84
(21) PV 7000-84

(51) Int. Cl. 7
C 07 C 59/105 J

(40) Zveřejněno 13 06 85
(45) Vydáno 01 06 87

(75)
Autor vynálezu

SAÁLA LADISLAV RNDr., PRAHA

(54)

Způsob přípravy kyseliny D-glukonové značené radioisotopem ^{14}C nebo stabilním isotopem ^{13}C

Řešení se týká způsobu přípravy kyseliny D-glukonové značené isotopem ^{14}C nebo stabilním isotopem ^{13}C . Podstata navrženého řešení spočívá v tom, že značená D-glukosa se uvede v reakci s jodnanem draselným nebo sodným v methanolicím nebo ethanolicím prostředí, přičemž jodnan draselný nebo sodný se připravuje průběžně in situ reakcí jodu s hydroxidem draselným nebo sodným tak, že do reakční směsi se přidávají postupně nejprve methanolicí nebo ethanolicí roztok jodu a potom methanolicí nebo ethanolicí roztok hydroxidu draselného nebo sodného, výhodně v šesti až osmi přídavcích, při celkovém množství 0,12 až 0,14 mmol jodu a 0,50 až 0,55 mmol hydroxidu draselného nebo sodného vztaženo na výchozí množství 0,030 až 0,035 mmol D-glukosy, při teplotě 30 až 50 °C, výhodně při 40 až 45 °C, v průběhu 40 až 70 minut, potom se získaná sůl kyseliny D-glukonové popřípadě převede na volnou kyselinu.

240 048

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

Kyselina D-glukonová má mimořádný biologický a biochemický význam. Ve formě solí má široké využití v lékařství. Proto jí a její přípravě je v literatuře věnována značná pozornost /Biniecki S., Mohl M.: Ann. pharm. franç. 18, 295 /1960/, Weinberg R.: Farm. Polska 9, 211 /1953/, March B., Sommers L.O., Moore E.E.: J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 41, 366 /1952/, Francouzské patent. spisy 1,023.821 a 1,194.938; Polský patent. spis 41.923; Britský patent. spis 335.965; Patent. spisy USA 1,846.880; 2,066.742; 2,852.429 aj./.

Kyselinu D-glukonovou lze obecně připravovat oxidací D-glukosy mírnějšími oxidačními činidly jako jsou chlor v alkalickém prostředí /Whistler R.L., Schweiger R.: J. Amer. Chem. Soc. 81, 5190 /1959//, brom v alkalickém prostředí /Patent. spis USA 1,648.368/, brom ve vodě /Isbell S.: Chem. and Ind. /London/ 1961, 593/, brom v přítomnosti vápenatých nebo barnatých solí /Zinner H., Brandner H., Rembarz G.: Chem. Ber. 89, 800 /1956//; Perlin A.S., Brice C.: Can. J. Chem. 33, 1216 /1955// nebo jod v alkalickém prostředí /Colbran R.L., Nevell T.P.: J. Chem. Soc. 1957, 2427/.

Průmyslově jsou využívány také elektrolytická oxidace /Patent. spisy USA 1,976.731 a 1,937.273/ a mikrobiální oxidace /Patent. spisy USA 1,726.067; 1,893.819; 1,908.225 a 2,351.600/.

O přípravě kyseliny D-glukonové značené radioisotopem ^{14}C nebo stabilním isotopem ^{13}C nelze v dostupných literárních zdrojích nalézt informace.

Přestože zejména oxidacemi D-glukosy použitím halogenů lze dosáhnout vysokých výtěžků kyseliny D-glukonové, aplikace obvyklých postupů na přípravu značené kyseliny D-glukonové ze značené D-glukosy se ukázaly být podstatně méně úspěšné.

Tak zatímco např. oxidace aldosa alkalickým jednanem může být využívána i k jejich analytickému stanovení /Schaffer R., Isbell H.S.: Methods Carbohydr. Chem. 2, 11 /1963//, stejný postup z výchozí D-glukosy značené radioisotopem ^{14}C vedl k radiochemickým výtěžkům jen cca 20 % značené kyseliny D-glukonové.

Podobně při oxidacích bromem v přítomnosti uhličitanu vápenatého nebo barnatého byly výtěžky daleko nižší než je tomu u neznačené D-glukosy, navíc vznikaly značné problémy při izolaci produktu, tj. značené kyseliny D-glukonové, vzhledem ke složitosti reakční směsi. Bez pufování prostředí uvedenými solemi byla oxidace navíc neúnosně pomalá v důsledku přítomnosti volné kyseliny bromovodíkové.

Hlavní příčinou nízkých výtěžků při použití metod obvyklých v oblasti neznačených cukrů je jejich metodická nevýhodnost pro práci s miligramovými kvanty při velkých zředěních, jak je tomu u značených cukrů.

Výše uvedené nedostatky odstraňuje způsob přípravy kyseliny D-glukonové značené radioisotopem ^{14}C nebo stabilním isotopem ^{13}C jehož podstata spočívá v tom, že značená D-glukosa se uvede v reakci s jednanem draselným nebo sodným v methanolickém nebo ethanolickém prostředí, přičemž jednan draselný nebo sodný se připravuje průběžně in situ reakcí jodu s hydroxidem draselným nebo sodným tak, že do reakční směsi se přidávají postupně nejprve methanolický nebo ethanolický roztok jodu a poté methanolický nebo ethanolický roztok hydroxidu draselného nebo sodného,

výhodně v šesti až osmi přídavicích, při celkovém množství 0,12 až 0,14 mmol jodu a 0,50 až 0,55 mmol hydroxidu draselného nebo sodného vztaženo na výchozí množství 0,030 až 0,035 mmol D-glukosy, při teplotě 30 až 50 °C, výhodně při 40 až 45 °C, v průběhu 40 až 70 minut, načež se získaná sůl kyseliny D-glukonové případně převede na volnou kyselinu.

- Výhoda tohoto postupu přípravy kyseliny D-glukonové, značené radioisotopem ^{14}C nebo stabilním isotopem ^{13}C spočívá v tom, že
- výtěžnost kyseliny D-glukonové je podstatně vyšší, než lze dosáhnout použitím postupů, dosud známých z oblasti neznačených cukrů,
 - kromě kyseliny D-glukonové nevznikají další reakční produkty a její radiochemická výtěžnost je téměř kvantitativní,
 - kyselina D-glukonová se získá přímo ve formě alkalické soli, vhodné pro komerční účely,
 - reakce probíhá za mírných podmínek, provedení je jednoduché a časově nenáročné.

Způsob podle vynálezu je dále objasněn v následujícím příkladu provedení.

Příklad

D-/U- ^{14}C /Glukosa /340 MBq/ se rozpustí v 0,5 ml methanolu a roztok se zahřívá na 40 °C po dobu 5 minut za míchání. Poté se přidá 0,1 ml 0,07M methanolického roztoku jodu a po třech minutách 0,3 ml 0,18M methanolického roztoku hydroxidu draselného. Tento postup se opakuje pětikrát v průběhu 40 minut za intenzivního míchání. Potom se teplota zvýší na 45 °C, přidá se 0,1 ml 0,07M methanolického roztoku jodu a po 6 minutách 0,5 ml 0,18M methanolického roztoku hydroxidu draselného. Postup se opakuje třikrát v průběhu 20 minut za intenzivního míchání.

Po této době dosahuje radiochemický výtěžek D-/U- ^{14}C /glukonátu draselného na základě proměření radioaktivity po tenkovrstevné chromatografii na celulóse v soustavě n-butynol - pyridin - voda 6:4:3 97 %.

Reakční směs se vakuově zahustí na objem 0,5 ml, přidá se 0,5 ml vody a D-/U- ^{14}C /glukonát draselný se izoluje preparativní papírovou chromatografií ve výše uvedené soustavě s výtěžkem 280,8 MBq, tj. 82,6 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

240 048

Způsob přípravy kyseliny D-glukonové značené radioisotopem ^{14}C nebo stabilním isotopem ^{13}C , vyznačený tím, že značená D-glukosa se uvede v reakci s jodnanem draselným nebo sodným v methanolic-kém nebo ethanolickém prostředí, přičemž jodnan draselný nebo sodný se připravuje průběžně in situ reakcí jodu s hydroxidem draselným nebo sodným tak, že do reakční směsi se přidávají postupně nejprve methanolický nebo ethanolický roztok jodu a poté methanolický nebo ethanolický roztok hydroxidu draselného nebo sodného, výhodně v šesti až osmi přídavicích, při celkovém množství 0,12 až 0,14 mmol jodu a 0,50 až 0,55 mmol hydroxidu draselného nebo sodného vztaženo na výchozí množství 0,030 až 0,035 mmol D-glukosy, při teplotě 30 až 50 °C, výhodně při 40 až 45 °C, v průběhu 40 až 70 minut, načež se získaná sůl kyseliny D-glukonové případně převede na volnou kyselinu.