



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(22) Přihlášeno 22 01 82
(21) (PV 473-82)

(40) Zveřejněno 27 08 82

(45) Vydáno 15 11 85

220235
(11) (B1)

[51] Int. Cl.³
C 07 C 19/00 //
A 61 K 49/02

(75)

Autor vynálezu

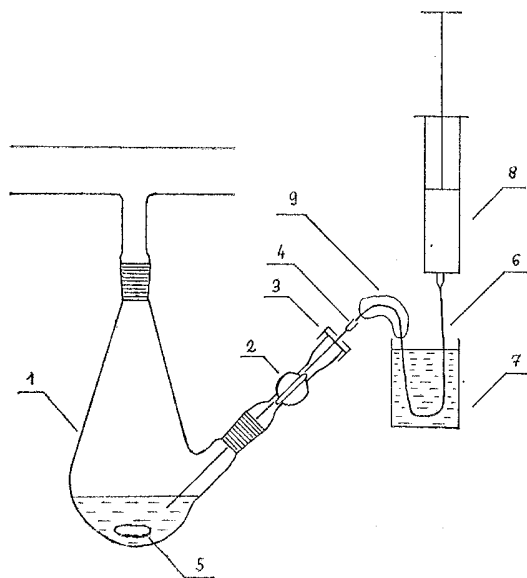
ELBERT TOMÁŠ, BUDYNĚ nad Ohří, FILIP JIŘÍ, PRAHA

(54) Způsob přípravy 1-brom[1-¹⁴C]heptanu o molové aktivitě 1,7 až 2,3 GBq.mmol⁻¹

1

1-Brom[1-¹⁴C]heptan o molové aktivitě 1,7 až 2,3 GBq.mmol⁻¹ je výchozí látkou pro syntézu biologicky aktivních sloučenin značených radioisotopem ¹⁴C, zejména nových léčiv, potřebných pro farmakokinetické studie. Cílem vynálezu je nalezení takového postupu, který umožňuje provedení celého sledu reakcí na vakuové lince v jediné baňce bez nutnosti izolace meziproductů a tím i práci s velkou celkovou radioaktivitou 5 až 20 GBq. Nalezení optimálních reakčních podmínek umožnilo dosáhnout radiochemického výtěžku 1-brom[1-¹⁴C]heptanu 81 %, vztaheno na výchozí [1-¹⁴C]uhlíčitan barnatý o radiochemické čistotě vyšší než 97 %. Uvedeného cíle se dosáhne tím, že zaváděním roztoku n-hexyllithia v n-hexanu ochlazeného na 195 K do baňky obsahující n-hexan a oxid [1-¹⁴C]uhlíčitý při teplotě 195 K vznikne prakticky kvantitativně čistý [1-¹⁴C]heptanoát lithný, který je po odpaření n-hexanu redukován hydridem lithno-hlinitým ve vroucím tetrahydrofuranu. Komplex vzniklý po redukcí je pak po odpaření tetrahydrofuranu rozložen 48% kyselinou bromovodíkovou a [1-¹⁴C]heptan-1-ol je převeden na 1-brom[1-¹⁴C]heptan po přidání 98% kyseliny sírové.

2



Vynález se týká způsobu přípravy 1-brom-[1- ^{14}C]heptanu o molové aktivitě 1,7 až 2,3 GBq .mmol $^{-1}$ z výchozího [^{14}C]uhlíčitanu barnatého, ze kterého uvolněný oxid [^{14}C]uhlíčitý poskytne reakci s n-hexyllithiem lithnou sůl kyseliny [1- ^{14}C]heptanové. Její redukci získaný [1- ^{14}C]heptan-1-ol je pak převeden na 1-brom[1- ^{14}C]heptan reakcí s kyselinou bromovodíkovou.

Dosud známé metody přípravy 1-brom[1- ^{14}C]heptanu (Murray A. III., Williams D. L.: *Organic Synthesis Isotopes*, str. 882, Interscience Publishers, New York 1958) vycházejí z [1- ^{14}C]heptanové kyseliny, která se připraví buďto karboxylací n-hexylmagnesiumbromidu oxidem [^{14}C]uhlíčitým, anebo hydrolyzou [1- ^{14}C]heptannitrilu. Po okysele ní reakční směsí je volná kyselina [1- ^{14}C]heptanová extrahována diethyletherem a redukována hydridem lithno-hlinitým přímo anebo po převedení na ester (Geyer R. P., Cunningham M., Pendergast J.: *J. Biol. Chem.* **185**, 461 /1950/). Vzniklý komplex je rozložen zředěnou kyselinou nebo bází a uvolněný [1- ^{14}C]heptan-1-ol je z reakční směsi extrahován. Po odpaření rozpouštědla je [1- ^{14}C]heptan-1-ol přečištěn destilací. Směsí kyseliny bromovodíkové a sírové anebo tribromidem fosforu je pak [1- ^{14}C]heptan-1-ol převeden na 1-brom[1- ^{14}C]heptan.

Oxidem uhlíčitým lze karboxylovat nejenom organochořecnaté sloučeniny, ale i organolithné sloučeniny za vzniku lithných solí karboxylových kyselin. Při karboxylaci organolithných sloučenin se většinou dosahuje vysokých výtěžků kyselin tak, že se roztok organolithné sloučeniny v inertním rozpouštědle rozprašuje na velký nadbytek pevného suchého oxidu uhlíčitého (Sneed R. P. A. v knize *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters* (S. Patai, Ed./str. 137 až 173, Interscience Publishers, London 1969). Sovětští autoři popsali 95% výtěžek kyseliny propanové připravené zaváděním plynného oxidu uhlíčitého do roztoku ethyllithia v n-hexanu chlazeného na 203 K (Novotorov N. F. Koršunov I. A.: *Ž. Obšč. Chim.* **26**, 1959 /1956/). Se stoupající reakční teplotou výtěžky kyseliny rapidně klesaly. Uvedené metody přípravy lithných solí karbonových kyselin karboxylací organolithných sloučenin nejsou vhodné pro práci v milimolovém měřítku s vysokými molovými aktivitami použitého oxidu [^{14}C]uhlíčitého. Použití velkého nadbytku oxidu [^{14}C]uhlíčitého o molové aktivitě 1,7 až 2,3 GBq .mmol $^{-1}$ je neúnosné z ekonomického hlediska; kontrolované zavádění několika milimolů plynného oxidu [^{14}C]uhlíčitého do roztoku by vyžadovalo složitou jednoúčelovou aparaturu. Jednoduché napuštění oxidu uhlíčitého nad míchaný a chlazený (195 K) roztok n-hexyllithia v n-hexanu při tlaku 25 kPa dává pouze 67% výtěžek heptanoátu lithného, 31% reakční směsí tvoří di-n-hexylketon (Elbert T., Filip J.: nepublikované výsledky).

Při přípravě 1-brom[1- ^{14}C]heptanu uvede-

nými metodami se výtěžky jednotlivých reakčních stupňů pohybují mezi 70 až 90 % a celkový výtěžek nepřesahuje 50 %. Ztráty vznikají zejména při izolacích jednotlivých meziproductů. Kromě toho při práci s velkou celkovou radioaktivitou (5 až 20 GBq) je izolace radioaktivních meziproductů experimentálně i časově velmi náročná a významně zvyšuje pracovní riziko celého postupu.

Uvedené nevýhody odstraňuje předmětný vynález způsobu přípravy 1-brom[1- ^{14}C]heptanu o molové aktivitě 1,7 až 2,3 GBq .mmol $^{-1}$, jehož podstatou je příprava [1- ^{14}C]heptanoátu lithného ve vysokém výtěžku a o radiochemické čistotě vyšší než 95 % zaváděním roztoku n-hexyllithia v n-hexanu ochlazeného na 195 K do baňky obsahující ekvimolární množství oxidu [^{14}C]uhlíčitého a n-hexan, rovněž chlazené na 195 K. Po odpaření n-hexanu je [1- ^{14}C]heptanoát lithný redukován hydridem lithno-hlinitým ve vroucím tetrahydrofuranu. Po odpaření tetrahydrofuranu se vzniklý komplex rozloží při teplotě 195 K 48% kyselinou bromovodíkovou a po přidání 96% kyseliny sírové se [1- ^{14}C]heptan-1-ol převede na 1-brom [1- ^{14}C]heptan. Ten je pak z reakční směsi izolován kontinuální extrakcí diethyletherem. Oddestilováním diethyletheru v uzavřeném systému se získá 1-brom[1- ^{14}C]heptan.

Přínosem vynálezu je nalezení takového postupu, který umožňuje provedení celého reakčního sledu na vakuové lince v jediné baňce bez nutnosti izolace produktů v jednotlivých reakčních stupních. To umožňuje pracovat s velkou celkovou radioaktivitou (5 až 20 GBq), přičemž nalezení optimálních reakčních podmínek umožnilo dosáhnout celkového radiochemického výtěžku 1-brom[1- ^{14}C]heptanu 81 % (vztaženo na výchozí [^{14}C]uhlíčitan barnatý). Vyšší účinek podle vynálezu, ve srovnání se známými postupy, spočívá ve zvýšení výtěžku, ve zkrácení doby potřebné k provedení celého sledu reakcí více než o jednu polovinu a v podstatném snížení rizika práce s velkou radioaktivitou.

Reakční baňka pro provedení celého sledu reakcí, opatřená zařízením pro kontrolované přidávání předchlazeného roztoku n-hexyllithia do reakční směsi při karboxylaci, je na výkresu.

Při přípravě [1- ^{14}C]heptanoátu lithného se oxid [^{14}C]uhlíčitý, uvolněný ve vakuové lince z [^{14}C]uhlíčitanu barnatého koncentrovanou kyselinou sírovou, přikondenzuje k odplyněnímu n-hexanu v baňce 1 pomocí kapalného dusíku. Tlak v aparatuře se pak upraví dusíkem na 85 kPa a chladicí lázeň s kapalným dusíkem se nahradí lázní se směsí pevný oxid uhlíčitý — ethanol. Kohout 2 je po celou dobu uzavřen. Po roztátí n-hexanu v baňce 1 se kohout 2 otevře a přes septum 3 ze silikonového kaučuku se zavede injekční jehla 4 tak, aby její ústí zasahovalo pod hladinu n-hexanu v baňce 1 při in-

tenzivním míchání magnetickým míchadlem 5. Injekční jehla 4 je polyethylenovou kapilárou 6, ponořenou v lázni 7, obsahující směs pevného oxidu uhličitýho a ethanolu, spojená s injekční stříkačkou 8, obsahující roztok n-hexyllithia v n-hexanu. Úsek kapiláry 6 mezi chladicí lázní 7 a septem 3 je tepelně izolován vatou 9. Pomocí tohoto zařízení se zavádí předchlazené n-hexyllithium do reakční baňky 1 po dobu třiceti minut. Po přidání n-hexyllithia se injekční jehla 4 z reakční baňky 1 vyjme, kohout 2 se uzavře a směs se míchá při teplotě 195 K ještě jednu hodinu. Po skončené reakci se přidá malé množství methanolu (aby se rozložilo eventuální nadbytečné n-hexyllithium) a n-hexan se z reakční směsi odpaří na vakuové lince. Odparek se zbaví zbytků methanolu sušením nad oxidem fosforečným. Baňka 1 se pak sejme z vakuové linky, k odparku $[1-^{14}\text{C}]$ heptanoátu lithného se přidá hydrid lithno-hlinitý a tetrahydrofuran a reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem k varu za intenzivního míchání. Během jedné hodiny dojde k úplnému rozpuštění odparku. Po skončené redukci se tetrahydrofuran odpaří na vakuové lince, reakční baňka 1 se ochladí na 195 K a přes zpětný chladič se ke směsi přidá 48% kyselina bromovodíková. Reakční směs se zahřeje na 383 až 393 K. Po rozložení komplexu se reakční směs opět ochladí na 195 K a přidá se 96% kyselina sírová. Reakční směs se pak za míchání zahřívá na 383 až 393 K pod zpětným chladičem tři hodiny. Po ochlazení reakční směsi na laboratorní teplotu se přidá voda a diethylether a přenes se do standardního extraktoru pro extrakci kapalinou lehčí než voda. Etherický extrakt se pak usuší bezvodým uhličitánem draselným a po odfiltrování sušidla se 1-brom $[1-^{14}\text{C}]$ heptan skladuje ve formě etherického roztoku. Výtěžek 1-brom $[1-^{14}\text{C}]$ heptanu a jeho chemická a radiochemická čistota se stanoví pomocí plynové chromatografie.

Využití postupu podle vynálezu umožňuje přípravu 1-brom $[1-^{14}\text{C}]$ heptanu o molové aktivitě 1,7 až 2,3 GBq $\cdot$ mmol $^{-1}$ o radiochemické čistotě vyšší než 97 % a chemické čistotě vhodné pro syntesu dalších biologicky aktivních látek značených radioisotopem ^{14}C , zejména nových léčiv, potřebných pro farmakokinetické studie.

Příklad

Oxid ^{14}C uhličitý, uvolněný na vakuové lince z 15,7 GBq (9,08 mmol) ^{14}C uhličitánu barnatého 30 cm 3 96% kyseliny sírové, se pomocí kapalného dusíku nakondenzuje do baňky 1 o objemu 250 cm 3 obsahující 60 cm 3

odplyněného n-hexanu a magnetické míchadlo, tlak v aparatuře se upraví dusíkem na 85 kPa a chladicí lázeň s kapalným dusíkem se nahradí lázní se směsí pevný oxid uhličitý — ethanol. Po roztátí n-hexanu se otevře kohout 2 a pomocí zařízení, sestávajícího z injekční jehly 4 spojené s injekční stříkačkou 8 pomocí polyethylenové kapiláry 6 ponořené do chladicí lázně s pevným oxidem uhličitým a ethanolem 7, se pod hladinu intenzivně míchaného n-hexanu v baňce 1 přidá roztok 8,8 mmol n-hexyllithia v 9,5 cm 3 n-hexanu, ochlazený na 195 K, během 30ti minut. Po přidání n-hexyllithia se injekční jehla z reakční baňky vyjme, kohout 2 se uzavře a směs se míchá při teplotě 195 K ještě 1 hodinu. Po přidání 3 cm 3 methanolu se n-hexan z reakční směsi odpaří. Odparek se dosuší nad oxidem fosforečným při tlaku 13 Pa po dobu 18ti hodin. Baňka 1 se pak sejme z vakuové linky, nástavec s kohoutem 2 a septem 3 se nahradí zábrusovou zátkou, k odparku $[1-^{14}\text{C}]$ heptanoátu lithného se přidá 700 mg (18,4 mmol) hydridu lithno-hlinitého a 20 cm 3 čerstvě předestilovaného tetrahydrofuranu a směs se zahřívá za intenzivního míchání k varu pod zpětným chladičem, opatřeným chlorkalciovým uzávěrem. Během jedné hodiny dojde k úplnému rozpuštění odparku. Baňka 1 se pak opět připojí k vakuové lince a tetrahydrofuran se odpaří. Baňka 1 s odparkem se pak opatří zpětným chladičem, ochladí se na 195 K, přes zpětný chladič se přidá 10 cm 3 48% kyseliny bromovodíkové a reakční směs se zahřeje na 383 až 393 K. Po opětném ochlazení reakční směsi na 195 K se přidá 4 cm 3 96% kyseliny sírové a reakční směs se pak za míchání zahřívá na 383 až 393 K pod zpětným chladičem po dobu tří hodin. Po ochlazení reakční směsi na laboratorní teplotu se přidá 20 cm 3 vody a 10 cm 3 diethyletheru a reakční směs se přenes do standardního extraktoru pro extrakci kapalinou lehčí než voda. Reakční baňka se ještě vypláchne 2 $\times$ 10 cm 3 diethyletheru, které se rovněž přenesou do extraktoru. Extrakce reakční směsi diethyletherem se nechá probíhat tři hodiny. Etherický extrakt byl pak vysušen bezvodým uhličitánem draselným, zfiltrován a po doplnění na 10 cm 3 je 1-brom $[1-^{14}\text{C}]$ heptan uchováván ve formě etherického zásobního roztoku.

Výtěžek 1-brom $[1-^{14}\text{C}]$ heptanu a jeho radiochemická čistota se stanoví plynovou chromatografií.

Radiochemický výtěžek 1-brom $[1-^{14}\text{C}]$ heptanu je 12,8 GBq (81,5 %), jeho molová aktivita je 1,73 GBq $\cdot$ mmol $^{-1}$ a radiochemická čistota je lepší než 97 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 1-brom[1-¹⁴C]heptanu o molové aktivitě 1,7 až 2,3 GBq.mmol⁻¹ z výchozího ¹⁴C uhličitanu barnatého, ze kterého uvolněný oxid [¹⁴C]uhličitý poskytne reakcí s organokovem sůl kyseliny [1-¹⁴C]heptanové, jejíž redukcí získaný [1-¹⁴C]heptan-1-ol je pak převeden na 1-brom[1-¹⁴C]heptan směsí 48% kyseliny bromovodíkové a 96% kyseliny sírové, vyznačený tím, že se roztok n-hexyllithia v n-hexanu ochlazený na

195 K pomalu zavádí do baňky obsahující n-hexan a oxid [¹⁴C]uhličitý při teplotě 195 K, vzniklý [1-¹⁴C]heptanoát lithný je pak přímo bez izolace redukován hydridem lithnohlinitým ve vroucím tetrahydrofuranu, komplex vzniklý po redukci je rozložen 48 procentní kyselinou bromovodíkovou a [1-¹⁴C]heptan-1-ol je převeden na 1-brom [1-¹⁴C] heptan po přidání 96% kyseliny sírové.

1 list výkresů

