



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

212671

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 14 02 80
(21) (PV 1024-80)

(40) Zveřejněno 31 08 81

(45) Vydáno 15 10 84

(51) Int. Cl.³

C 07 C 53/08
C 07 B 23/00

(75)

Autor vynálezu

ELBERT TOMÁŠ RNDr., BUDYŇ nad Ohří, FILIP JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby kyseliny [1,2-¹⁴C] octové o molové aktivitě 3,7 až 4,6 GBq.mmol⁻¹

Kyselina [1,2-¹⁴C] octová o molové aktivitě 3,7 až 4,6 GBq.mmol⁻¹ je výchozí látkou pro syntézu biologicky aktivních sloučenin značených radioisotopem

¹⁴C používaných v biochemickém a lékařském výzkumu. Cílem vynálezu je nalezení takového postupu, který umožňuje provedení reakce na vakuové lince bez izolace [1,2-¹⁴C]acetaldehydu jako meziprojektu a tím práci s velkou celkovou radioaktivitou 18 až 37,0 GBq. Nalezení optimálních reakčních podmínek umožnilo dosáhnout radiochemického výtěžku kyseliny [1,2-¹⁴C]octové 75 až 85 %, vztaženo na výchozí [¹⁴C]uhlíčitan barnatý, o radiochemické čistotě vyšší než 98 %. Uvedeného cíle se dosáhne tím, že se [1,2-¹⁴C]acetylen, připravený redukcí [¹⁴C]uhlíčitanu barnatého kovovým baryem a hydrolyzou vzniklého [¹⁴C₂]karbidu barya vodou, hydratuje a vzniklý [1,2-¹⁴C]acetaldehyd se oxiduje v jednom reakčním stupni v 40 až 50% hmot. kyselině sírové, která obsahuje rtuťnaté ionty a peroxodisíran diamonný. Před izolací kyseliny [1,2-¹⁴C]octové z reakční směsi destilací se nadbytečné peroxosloučeniny zredukuje oxidem mědným.

Předmětem vynálezu je způsob výroby kyseliny $[1,2-^{14}\text{C}]$ octové o molové aktivitě 3,7 až $4,6 \text{ GBq} \cdot \text{mmol}^{-1}$ z výchozího $[^{14}\text{C}]$ uhlíčitanu barnatého, který je redukován kovovým baryem na $[^{14}\text{C}_2]$ karbid barya, ze kterého je uvolněn $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylen. Hydratací a oxidací je potom $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylen převeden na kyselinu $[1,2-^{14}\text{C}]$ octovou.

Dosud známé metody přípravy kyseliny $[1,2-^{14}\text{C}]$ octové vycházejí buď z $[^{14}\text{C}]$ methyljodidu, nebo přímo z $[^{14}\text{C}]$ oxidu uhlíčitého. $[^{14}\text{C}]$ methyljodid se převede na Grignardovu sloučeninu, která reakcí s $[^{14}\text{C}]$ oxidem uhlíčitým a rozkladem vzniklého komplexu poskytne kyselinu $[1,2-^{14}\text{C}]$ octovou [B. M. Tolbert: J. Biol. Chem. **170**, 205 (1948)]. Radiochemický výtěžek je kolem 40 %. Z $[^{14}\text{C}]$ methyljodidu vychází i druhý obvykle užívaný způsob. Reakcí $[^{14}\text{C}]$ kyanidu draselného s $[^{14}\text{C}]$ methyljodidem se získá $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetonitril, jehož hydrolyzou vznikne kyselina $[1,2-^{14}\text{C}]$ octová (J. D. Cox, H. S. Turner, R. J. Warne: J. Chem. Soc. **1950**, 3167). Protože se jedná o mnohastupňové syntézy, je celkový výtěžek radioaktivity zpravidla nižší než 50 %. Z uvedených důvodů byla sledována především možnost přípravy přímo z $[^{14}\text{C}]$ oxidu uhlíčitého.

Výměnná reakce $[^{14}\text{C}]$ oxidu uhlíčitého s kyselinou octovou v plynné fázi za přítomnosti katalyzátoru nevede k požadovaným vysokým molovým aktivitám produktu [M. Takagi: Ger. Offen. **2 257 978** (Cl B 01j), 30 May 1973, Japan]. Větší naděje na praktické uplatnění mají metody, které vedou k cíli přes $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylen, snadno dostupný redukcí $[^{14}\text{C}]$ uhlíčitanu barnatého na $[^{14}\text{C}_2]$ karbid barya. Hydratace a oxidace $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylenu v jediném reakčním stupni zahříváním s hydroxidem draselným na azbestu [R. Abrams: Experientia **3**, 488 (1947)] je obtížně reprodukovatelná, zvláště potom v měřítku nad 4 milimoly. Byla rovněž popsána dvoustupňová syntéza kyseliny $[1,2-^{14}\text{C}]$ octové z $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylenu, při níž je $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetaldehyd, jako meziprodukt, z reakční směsi izolován. Jeho oxidace oxidem stříbrným [S. Gurin, A. M. Delluva: J. Biol. Chem. **170**, 545 (1947); W. Sakami, W. E. Evans, S. Gurin: J. Amer. Chem. Soc. **69**, 1110 (1947)] je reprodukovatelná, celkový radiochemický výtěžek, vztažený na výchozí $[^{14}\text{C}]$ uhlíčitan barnatý, nepřesahuje však 40 %.

Při průmyslovém provedení Kučerovy reakce se acetylen hydratuje v 20 až 25% kyselině sírové za přítomnosti rtuťnatých iontů při teplotě 343 až 353 K [V. Medonos, M. Kaldlec: Chem. průmysl **6**, 92 (1956)]. Po oddělení acetaldehydu z reakčních plynů se nezreagovaný acetylen recykluje. Tento postup je v měřítku 5 milimol obtížně realizovatelný.

Bylo zjištěno (T. Elbert, J. Filip: nepublikované výsledky), že použití ekvimolárního množství nebo dokonce nadbytku rtuťnatých iontů v poměru k celkovému množství acetylenu, jak je běžné při výše uvedených postupech v milimolovém měřítku, má za následek zpomalení reakce a malé výtěžky acetaldehydu, protože se tvoří velmi málo rozpustné komplexní sloučeniny [M. Kučerov: Ber. Deut. Chem. Gesell. **14**, 1540 (1881); M. G. Denigès: C. R. Acad. Sci. **128**, 429 (1889)]. Fry a Payne studovali oxidaci acetaldehydu peroxidem vodíku; reakční doba byla 18 až 20 hodin, výtěžek kyseliny octové 60 až 71 % [H. S. Fry, J. H. Payne: J. Amer. Chem. Soc. **53**, 1980 (1931)].

Uvedené metody nejsou vhodné pro přípravu kyseliny $[1,2-^{14}\text{C}]$ octové o molové aktivitě nad $3,7 \text{ GBq} \cdot \text{mmol}^{-1}$, neboť izolace jednotlivých těžkých meziproduktů je v měřítku 5 až 10 milimol jednak ztrátová, jednak je spojena s pracovním rizikem.

Cílem vynálezu je nalezení takového postupu, který umožňuje provedení reakce na vakuové lince bez izolace produktů v jednotlivých reakčních stupních a tím práci s velkou celkovou radioaktivitou 18,5 až $37,0 \text{ GBq}$. Toho bylo dosaženo tím, že hydratace a oxidace $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylenu, připraveného redukcí $[^{14}\text{C}]$ uhlíčitanu barnatého kovovým baryem a hydrolyzou vzniklého $[^{14}\text{C}_2]$ karbidu barya vodou, se provádí v jediném reakčním stupni v 40 až 50% hmot. kyselině sírové, která obsahuje na 5 mmol $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylenu 1 mmol rtuťnatých iontů a 11 mmol peroxodisíranu diamonného; nadbytečné peroxosloučeniny jsou po skončené reakci zredukovány oxidem mědným a kyselina $[1,2-^{14}\text{C}]$ octová je izolována destilací.

Vyšší účinek podle vynálezu, ve srovnání se známými postupy, spočívá ve zvýšení produktivity a bezpečnosti práce a v podstatném zvýšení výtěžku kyseliny $[1,2-^{14}\text{C}]$ octové na 75 až 85 %, vztaženo na výchozí $[^{14}\text{C}]$ uhlíčitan barnatý. Chemická a radiochemická čistota kyseliny $[1,2-^{14}\text{C}]$ octové je vyšší než 98 %, což je velmi významné pro další aplikace.

Na připojených výkresech je na obr. 1 aparatura na přípravu $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylenu hydrolyzou $[^{14}\text{C}_2]$ karbidu barya a na obr. 2 je vakuová linka pro manipulaci s $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylenem

Při přípravě $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylenu z $[^{14}\text{C}_2]$ karbidu barya, připraveného tavením $[^{14}\text{C}]$ uhlíčitanu barnatého s kovovým baryem, se símaxová zkumavka s $[^{14}\text{C}_2]$ karbidem barya vloží do vyvíjecí aparatury do nádoby 1, na jejímž dně je skleněná vata. Skleněná tyčinka 2 zajišťuje svod vody k reakční směsi a umožňuje kontrolu rychlosti hydrolyzy. Nízkoteplotní chladič 3 je naplněn směsí ethanolu a pevného oxidu uhlíčitého, vymrazovačka 4 je chlazená kapalným dusíkem a absorber 6 je naplněn amoniakálním roztokem mědných iontů, v němž se případné zbytky nevyfrazovaného $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylenu zachytí jako nerozpustný $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylid mědný. Sítr 5 ve vymrazovačce 4 zabraňuje úletu pevného $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylenu, který se vymrazuje ve formě lehkého sněhu. Před započetím hydrolyzy se aparatura promyje vodíkem a potom se k reakční směsi přikapává postupně voda a kyselina chloristá. Po skončení hydrolyzy se reakční směs zahřívá k varu 2 hodiny za současněho promývání aparatury vodíkem, čímž se veškerý $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylen převede do vymrazovačky 4. Po připojení vymrazovačky 4 k vakuové lince se $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylen převede do baňky 8. V baňce 7 je katalytický roztok rtuťnatých iontů a peroxidisíranu amonného v 44% hmot. kyselině sírové. Celý systém se evakuuje a $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylen se napustí nad katalytický roztok, který je intenzívně míchán magnetickým míchadlem. Postup absorpce $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylenu v reakčním roztoku je možno sledovat na rtuťovém manometru 10. Po 15 hodinách se zbytky nezreagovaného $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylenu a $[^{14}\text{C}]$ oxidu uhlíčitého vymrazí do baňky 9, obsahující 20% roztok hydroxidu sodného ve vodě. Po napuštění vakuové linky vzduchem se baňka 7 sejme z vakuové linky, k reakční směsi se přidá oxid mědný a baňka 7 se připojí k standardní destilační aparatuře. Aby se oxid mědný rozpustil a došlo k redukci veškerých nadbytečných peroxosloučenin zahřívá se nejdříve reakční směs 1 hodinu na 313 K, poté se zahřeje k varu a za udržování konstantního objemu přikapáváním vody se vydestiluje trojnásobek objemu katalytického roztoku. Destilační aparatura se s atmosférou spojuje přes absorber naplněný 20% vodným hydroxidem sodným. Obsah kyseliny $1,2-^{14}\text{C}$ octové v destilátu a její čistota se stanoví pomocí plynové chromatografie a stanovením radioaktivity. Kyselina $[1,2-^{14}\text{C}]$ octová se skladuje ve formě vodného roztoku draselné soli, který se získá po neutralizaci destilátu roztokem hydroxidu draselného.

Využití postupu podle vynálezu umožňuje připravit kyselinu $[1,2-^{14}\text{C}]$ octovou o molové aktivitě 3,7 až 4,6 GBq.mmol⁻¹ a radiochemické čistotě vhodné pro syntézu dalších biologicky aktivních sloučenin značených radioisotopem ^{14}C , zejména složek nukleových kyselin univerzálně značených ^{14}C . Příprava těchto sloučenin vycházející z draselné soli kyseliny $[1,2-^{14}\text{C}]$ octové byla popsána [J. Filip: Radioisotopy 12, 225 (1978)].

P ř í k l a d

V tlustostěnné símaxové zkumavce se smísí 18,5 GBq $[^{14}\text{C}]$ uhlíčitanu barnatého (9,1 mmol) s 13 až 15 g drobně nakrájeného barya. Zkumavka s reakční směsí se vloží do kontejneru z nerezové oceli opatřeného přívodem a vývodem pro zavádění plynu; vývod plynu je spojen s atmosférou přes pojistku naplněnou rtutí. Kontejner se nejdříve promývá proudem argonu (čistota 99,99 %) 100 cm³.min⁻¹, potom se proud argonu upraví na jednu bublinku za 2 až 3 sekundy a kontejner se zahřívá v elektrické pídce 45 až 60 minut až do dosažení teploty 1 073 až 1 103 K (měřeno teploměrem volně vloženým do pícky). Teplota v pídce nesmí přestoupit 1 123 K. Po dosažení uvedené teploty se kontejner vyjme z pícky a nechá se vychladnout. Zkumavka s produktem se vyjme a vloží se do vyvíjecí aparatury do nádoby 1.

Na přípravu roztoku do absorberu 6 se rozpustí 20 g síranu mědnatého (pentahydrátu) ve 100 cm³ vody, k roztoku se přidá 100 cm³ koncentrovaného vodného amoniaku a 343 K teplý roztok 80 g hydrochloridu hydroxylaminu ve 400 cm³ vody; roztok se doplní na 1 000 cm³ a uchovává se pod inertní atmosférou.

Aparatura se nejdříve promývá 15 minut elektrolytickým vodíkem ($100 \text{ cm}^3 \cdot \text{min}^{-1}$), potom se přívodní kohout uzavře a k reakční směsi ve zkumavce se začne opatrně přidávat voda tak, aby reakce probíhala mírně. Po přidání 50 cm^3 vody se přidá asi 50 cm^3 65% kyseliny chlořisté; hladina kapaliny ve vyvíjecí nádobce 1 musí přesahovat ústí zkumavky s $[^{14}\text{C}_2]$ karbidem bary. Reakční směs ve vyvíjecí nádobce 1 se potom zahřívá 2 hodiny k varu a zároveň se aparatura promývá proudem vodíku 2 až 3 bublinky za sekundu.

$[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylen, zachycený ve vymrazovače 4, se převede na vakuovou linku do baňky 8. V 250 cm^3 baňce 7 je 50 cm^3 katalytického roztoku (zásobní roztok se připraví rozpuštěním 2 g oxidu rtuťnatého v 350 cm^3 vody 150 cm^3 koncentrované kyseliny sírové), ve kterém se před připojením na linku rozpustí 2,5 g peroxodisíranu diamonného. Linka se evakuuje, katalytický roztok se odplyní a $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylen se napustí nad katalytický roztok, který je intenzívně míchán magnetickým míchadlem. Během 3 hodin klesne tlak v aparatuře na polovinu $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylen se vymrazí do baňky 7 kapalným dusíkem, baňka se odpojí od linky uzavřením spojovacího kohoutu a reakce se nechá probíhat dalších 15 hodin. Po skončení reakce se baňka 7 ochladí na 200 K a zbytkové plyny se vymrazí kapalným dusíkem do baňky 2, obsahující 50 cm^3 20% vodného hydroxidu sodného.

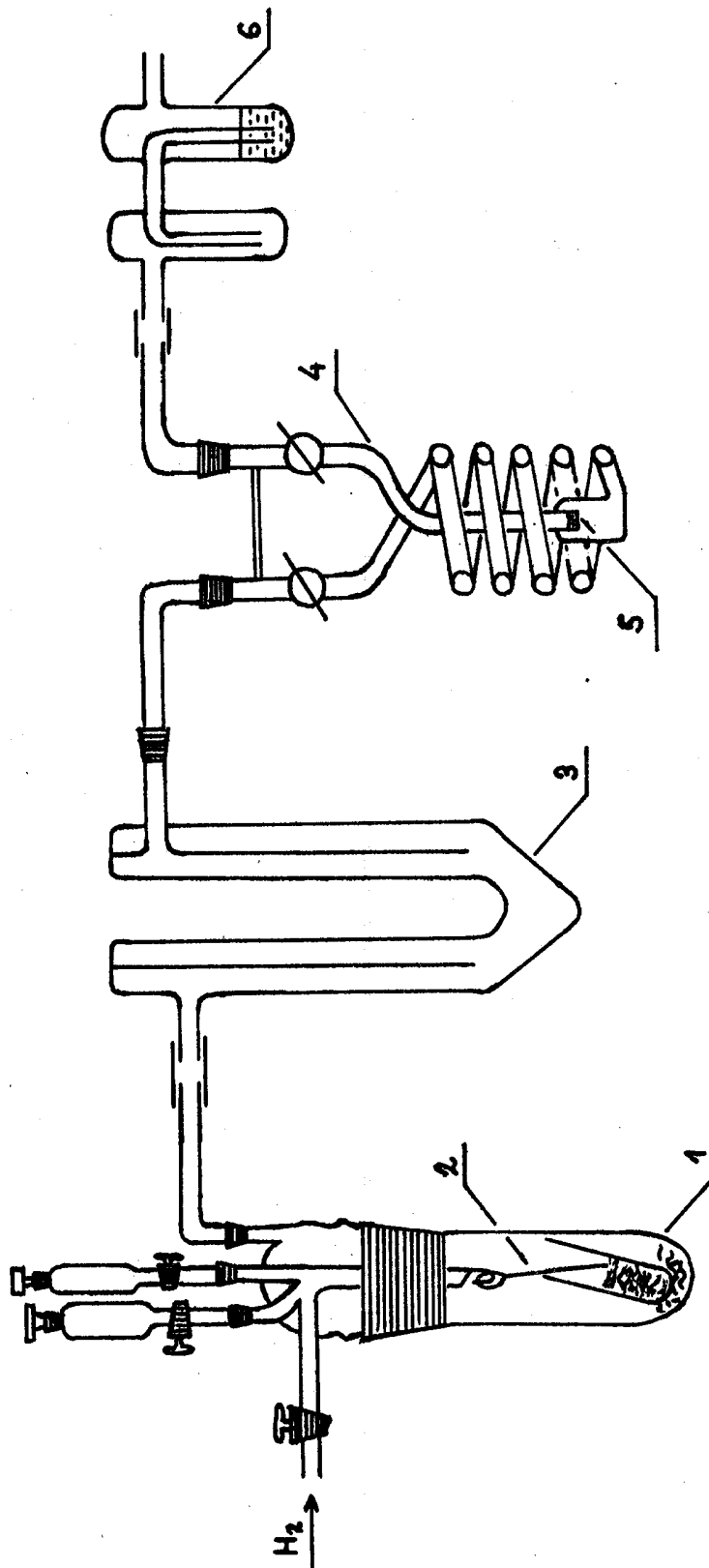
Po vyrovnání tlaků s atmosférou se baňka 7 sejme z vakuové linky, k reakční směsi se přidá 1,5 g oxidu měďného a baňka 7 se připojí ke standardní destilační aparatuře. Reakční směs se nejdříve zahřívá za míchání 1 hodinu na 313 K, potom se zahřeje k varu a za udržování konstantního objemu reakční směsi přidáváním vody se z reakční směsi vydestiluje 150 až 170 cm^3 destilátu. Destilát, obsahující kyselinu $[1,2-^{14}\text{C}]$ octovou, se přefiltruje přes skleněnou vatou do odměrné baňky a doplní se na 200 cm^3 .

Výtěžek reakce je 13,8 až 15,7 GBq kyseliny $[1,2-^{14}\text{C}]$ octové o molové aktivitě 3,7 GBq.mmol⁻¹ a radiochemické i chemické čistotě vyšší než 98 %, tj. 75 až 85 % z původní radioaktivity $[^{14}\text{C}]$ uhlíčitanu barnatého. Kyselina $1,2-^{14}\text{C}$ octová se skladuje po neutralizaci bezuhlíčitanovým roztokem hydroxidu draselného jako vodný roztok draselné soli.

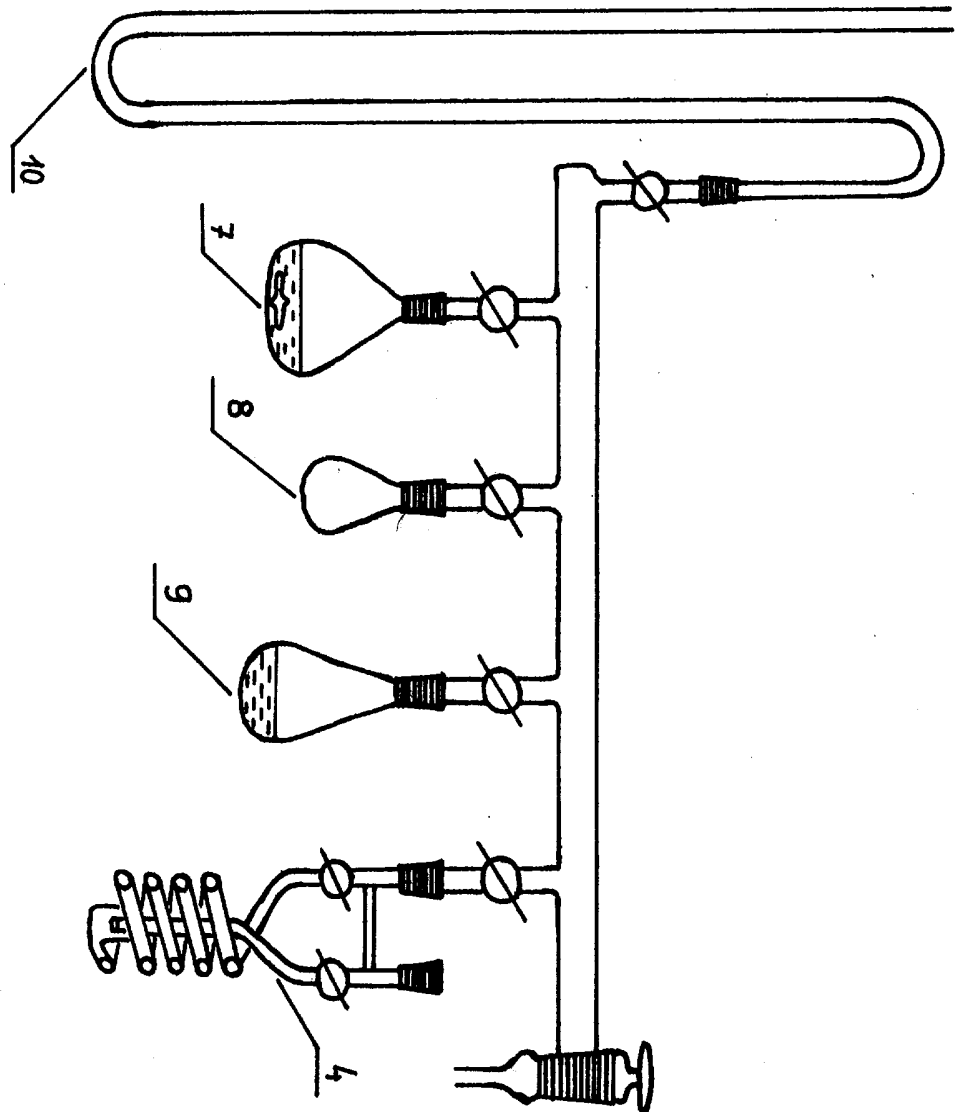
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby kyseliny $[1,2-^{14}\text{C}]$ octové o molové aktivitě 3,7 až 4,6 GBq.mmol⁻¹ z výchozího $[^{14}\text{C}]$ uhlíčitanu barnatého, redukováného kovovým baryem na $[^{14}\text{C}_2]$ karbid barya, hydrolyzou $[^{14}\text{C}_2]$ karbidu barya vodou na $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetylen, hydratací $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetyleny v kyselině sírové za přítomnosti rtuťnatých iontů na $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetaldehyd a oxidací $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetaldehydu na kyselinu $[1,2-^{14}\text{C}]$ octovou, vyznačený tím, že hydratace $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetyleny a oxidace vznikajícího $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetaldehydu se provádějí v jediném reakčním stupni v 40 až 50% hmot. kyselině sírové, která obsahuje na 5 mmol $[1,2-^{14}\text{C}]$ acetyleny 1 mmol rtuťnatých iontů a 11 mmol peroxodisíranu diamonného, nadbytečné peroxosloučeniny se po skončení reakci zredukuje oxidem měďným a kyselina $[1,2-^{14}\text{C}]$ octová se izoluje destilací.

212671



Обр. 1



Обр. 2