



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

242 662

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 19 11 84
(21) PV 8843-84

(51) Int. Cl.⁴
G 21 G 5/00

(40) Zveřejněno 31 08 85
(45) Vydáno 01 04 88

(75)
Autor vynálezu ELBERT TOMÁŠ RNDr. CSc.;
FILIP JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy a skladování (¹⁴C)methyljodidu o molové aktivitě
1,85 až 2,3 GBq.nmol⁻¹

(¹⁴C)Methyljodid, o molové aktivitě 1,8 až 2,3 GBq.nmol⁻¹ je výchozí látkou pro přípravu celé řady biologicky aktivních sloučenin (např. aminokyselin, polysacharidů, složek nukleových kyselin, nových léčiv a pesticidů) (značených radioisotopem ¹⁴C).

Cílem řešení je nalezení takového postupu, který by vedl ke zvýšení produktivity práce, jednak zkrácením celkové doby přípravy (¹⁴C)methyljodidu a dále by umožnil skladování této látky bez ztráty kvality po dobu nejméně 6ti měsíců ode dne přípravy. Určení vhodného reakčního sledu a nalezení optimálních skladovacích podmínek umožnily dosáhnout radiochemického výtěžku (¹⁴C)methyljodidu 78 %, vztaženo na výchozí (¹⁴C)uhlíčitán barnatý, při velikosti šarže 3,7 až 15 GBq. Po 6ti měsíčním skladování byla radiochemická a chemická čistota (¹⁴C)methyljodidu stejná jako u čerstvého preparátu, t.j. vyšší než 97 %.

Uvedeného cíle se dosáhne tím, že se vynechá izolace meziproductu - (¹⁴C)methanolu - z hlinitanového komplexu získaného redukcí oxidu (¹⁴C)uhlíčitého tetrahydridohlinitanem lithným a (¹⁴C)methyljodid se získá přímo reakcí tohoto komplexu s 58 %ní kyselinou jodovodíkovou; po vysušení a odstranění posledních stop jodovodíku se (¹⁴C)methyljodid skladuje v plynném stavu ve vakuově zatavených ampulích při teplotě 288 až 303 K za nepřístupu světla.

Vynález se týká způsobu přípravy $[^{14}\text{C}]$ methyljodidu o molové aktivitě 1.85 až 2.3 GBq.mmol⁻¹ z výchozího $[^{14}\text{C}]$ uhličitanu barnatého, ze kterého uvolněný oxid $[^{14}\text{C}]$ uhličitý poskytne reakcí s tetrahydridohlinitanem lithným hlinitanový komplex $[^{14}\text{C}]$ methanolu. Jeho rozložením 58%ní kyselinou jodovodíkovou se získá $[^{14}\text{C}]$ methyljodid, který je možno dlouhodobě uchovávat v plynném stavu v zatavených ampulích za nepřístupu světla.

Dosud známé metody přípravy $[^{14}\text{C}]$ methyljodidu (Murray A. III., Williams D. L. : Organic Synthesis with Isotopes, str. 861 - 864 a citace tam uvedené; Technologický reglement č. 43, ÚVVVR, Praha 1969) vycházejí z $[^{14}\text{C}]$ methanolu, připraveného redukcí oxidu $[^{14}\text{C}]$ uhličitého, jenž se převede na $[^{14}\text{C}]$ methyljodid reakcí s kyselinou jodovodíkovou. Výtěžky uvedených postupů, vztažené na $[^{14}\text{C}]$ uhličitan barnatý, nepřesahují 50%. Izolace meziprojektu - $[^{14}\text{C}]$ methanolu - o vysoké molové aktivitě je experimentálně i časově velmi náročná, významně zvyšuje pracovní riziko celého postupu a dochází při ní ke značným ztrátám cenného radioaktivního materiálu. Američtí autoři (Wagner C.D., Guinn V. P. : J. Amer. Chem. Soc. 75, 4861 (1953)) se zabývali autoradiolýzou kapalného $[^{14}\text{C}]$ methyljodidu o molové aktivitě 37 MBq.mmol⁻¹. Teoretickým výpočtem, vycházejícím z množství pohlcené energie, došli k hodnotě autoradiolýzy 0.304% za rok. Tato hodnota byla ve velmi dobré shodě s experimentální hodnotou - 0.321% za rok. Extrapolací získáme pro $[^{14}\text{C}]$ methyljodid o molové aktivitě 1850 až 2300 MBq.mmol⁻¹ hodnoty autoradiolýzy 15 až 19% za rok. Ve skutečnosti jsou tyto hodnoty ještě několikanásobně vyšší (Filip J., Přitasil L.: nepublikované výsledky) díky autokatalytickému vlivu vznikajícího jodovodíku na rozklad methyljodidu.

Uvedené nevýhody odstraňuje předmětný vynález způsobu přípravy a dlouhodobého uchování $[^{14}\text{C}]$ methyljodidu, jehož podstatou je rozklad hlinitanového komplexu $[^{14}\text{C}]$ methanolu, získaného reakcí oxidu

$[^{14}\text{C}]$ uhlíčitého s tetrahydridohlinitanem lithným ve vroucím tetrahydrofuranu a odpařením rozpouštědla, 58%ní kyselinou jodovodíkovou při 195 K. Po zahřátí reakční směsi k varu se takto připravený $[^{14}\text{C}]$ methyljodid převede proudem vodíku do vymrazovačky chlazené kapalným dusíkem. Po dosušení nad oxidem fosforečným a odstranění posledních stop jodovodíku pevným hydroxidem draselným se $[^{14}\text{C}]$ methyljodid plní za vakua do ampulí opatřených odlomitelným zátkem. Objem ampulí se volí tak, aby při teplotách 288 až 303 K byl veškerý $[^{14}\text{C}]$ methyljodid v plynném stavu a ampule se skladují v uvedeném teplotním rozmezí za nepřístupu světla. Po 6ti měsíčním skladování za uvedených podmínek byla autoradiolýza $[^{14}\text{C}]$ methyljodidu o molové aktivitě $1.85 \text{ GBq} \cdot \text{mmol}^{-1}$ menší než 0.5%.

Přínosem našeho vynálezu je nalezení postupu přípravy $[^{14}\text{C}]$ methyljodidu umožňujícího provedení syntézy z $[^{14}\text{C}]$ uhlíčitanu barnatého bez izolace $[^{14}\text{C}]$ methanolu ve výtěžku 75 až 85% a jeho dlouhodobého uchování za laboratorní teploty bez známek radiolýzy. Vyšší účinek podle vynálezu, ve srovnání se známými postupy, spočívá ve zvýšení výtěžku a ve zvýšení produktivity práce vyplývající nejen ze zkrácení celkové doby syntézy o 60% ale i ze zvýšení výrobní šarže na 3.7 až 15 GBq, neboť produkt lze dlouhodobě skladovat bez podstatných radiolytických změn.

Aparatura pro přípravu a izolaci $[^{14}\text{C}]$ methyljodidu je na obr. 1. K hlinitanovému komplexu $[^{14}\text{C}]$ methanolu v baňce 1 opatřené magnetickým míchačem 2 se přes septum 3 (silikonový elastomer v kombinaci s teflonem) přikape 58%ní kyselina jodovodíková za současného chlazení banky 1 směsí pevného CO_2 a ethanolu na 195 K. Pak se chladicí lázeň nahradí olejovou lázní a magnetickou míchačkou s vyhřívanou deskou a reakční směs v baňce 1 se za intenzivního míchání uvede do varu. Připravený $[^{14}\text{C}]$ methyljodid se pak vede proudem vodíku, zaváděným hypodermickou jehlou 4, pře zpětný chladič 5, kohout 6, promývačku 7, obsahující suspenzi červeného fosforu ve vodě, sušicí rourku 8 (část A je naplněna chloridem vápenatým, část B je naplněna molekulárním sítím Linde 3A), teflonový kohout 9, hypodermickou jehlu 10 a ventil 11 do vymrazovačky 12, chlazené kapalným dusíkem a obsahující kousek pevného hydroxidu draselného. Po převedení veškerého $[^{14}\text{C}]$ methyljodidu do vymrazovačky 12 se uzavře kohout 13, vyjme se jehla 10 z ventilu 11 a ventil 11 se uzavře teflonovou kuželkou. Vymrazovačka 12 se připojí k plničce ampulí vyobrazené na obr. 2. Namísto ampule 14 se nejprve připojí banka s několika gramy oxidu fosforečného a

za současného chlazení vymrazovačky 12 kapalným dusíkem se otevřou kohouty 13 a 15 a celá aparatura se evakuuje. Pak se uzavře kohout 15, odstraní se chladicí lázeň a $[^{14}\text{C}]$ methyljodid se dosuší nad oxidem fosforečným. Zároveň se stanoví celkový výtěžek $[^{14}\text{C}]$ methyljodidu ze známého objemu aparatury a z tlaku odečteného na zkráceném rtuťovém manometru 16. Po vymražení $[^{14}\text{C}]$ methyljodidu zpět do vymrazovačky 12 a uzavření kohoutu 13 se $[^{14}\text{C}]$ methyljodid dávkuje do ampulí s odložitelným zátavem, jejichž objem je volen tak, aby tlak $[^{14}\text{C}]$ methyljodidu při 273 K byl nižší nebo roven parciálnímu tlaku methyljodidu při této teplotě (18.8 kPa). Postup při plnění je tento : ampule 14 se připojí k aparatuře a při uzavřeném kohoutu 13 se aparatura evakuuje přes kohout 15. Po odpojení aparatury od vývěvy uzavřením kohoutu 15 se přes kohout 13 napustí požadované množství $[^{14}\text{C}]$ methyljodidu (stanoví se odečítáním tlaku na manometru 16). Kohout 13 se uzavře, $[^{14}\text{C}]$ methyljodid se vymrazí do ampule 14 kapalným dusíkem a ampule se v místě zúžení odtaví od aparatury. Aby bylo možno připojit další ampule, napustí se aparatura při uzavřených kohoutech 15 a 13 inertním plynem přes teflonový ventil 17. Ampule se skladují při teplotě 288 až 303 K za nepřístupu světla. Chemická a radiochemická čistota takto připraveného $[^{14}\text{C}]$ methyljodidu se stanoví plynovou chromatografií.

Využití postupu podle vynálezu umožňuje přípravu $[^{14}\text{C}]$ methyljodidu o molové aktivitě 1.8 až 2.3 GBq.mmol⁻¹ o radiochemické a chemické čistotě vyšší než 97%, který je vhodný pro syntésu biologicky aktivních látek (např. aminokyselin, polysacharidů, složek nukleových kyselin, nových léčiv a pesticidů) značených radioisotopem ^{14}C .

Příklad

Oxid $[^{14}\text{C}]$ uhličitý, uvolněný na vakuové lince z 13.505 GBq (7.3 mmol) $[^{14}\text{C}]$ uhličitánu barnatého 30 cm³ 96%ní kyseliny sírové, se pomocí kapalného dusíku nakondenzuje do baňky 1 obsahující 1.28 g (32 mmol) tetrahydridohlinitanu lithného, 80 cm³ čerstvě předestilovaného tetrahydrofuranu a magnetické míchadlo 2. Reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny. Tetrahydrofuran se na vakuové lince odpaří, baňka 1 s hlinitanovým komplexem $[^{14}\text{C}]$ methanolu se napustí vodíkem, sejme se z vakuové linky a připojí se k vyvíjecí aparatuře (obr. 1) (kohouty 6, 9 a 13 jsou uzavřeny). V kalibrované části vymrazovačky 12 je umístěn kousek pevného hydroxidu draselného; vodík se do atmosféry vypouští přes pojistnou promývačku

naplněnou roztokem thiofenolátu lithného v tetrahydrofuranu, která je chlazená směsí pevného CO_2 a ethanolu na 195 K. Baňka 1 se ochladí směsí ethanolu a pevného CO_2 na 195 K, aparatura se promyje vodíkem za současného otevření kohoutů 6, 9 a 13, vymrazovačka 12 se ponoří do kapalného dusíku a přes septum 3 se přidá 80 cm^3 čerstvě předestilované 58%ní kyseliny jodovodíkové. Chladicí lázeň se nahradí olejovou lázní a reakční směs se za intenzivního míchání uvede do varu. Proudem vodíku (2 až 3 bublinky za vteřinu) zaváděného injekční jehlou 4 přes septum 3 se pak $[\text{}^{14}\text{C}]$ methyljodid vede přes promývačku 7 naplněnou suspenzí 0.3 g červeného fosforu v 8 cm^3 vody, sušící rourku 8 naplněnou v části A 10 g bezvodého chloridu vápenatého a v části B 6 g molekulárního síta Linde 3A, přes kohout 9 injekční jehlou 10 do vymrazovačky 12. Po projití 2 dm^3 vodíku se uzavře ventil 13, vyjme se jehla 10 z ventilu 11 a ventil 11 se uzavře teflonovou kuželkou. Vymrazovačka se připojí k plnici aparatury (obr. 2), k níž je namísto ampule 14 připojena baňka o objemu 500 cm^3 obsahující 4 g oxidu fosforečného. Za chlazení vymrazovačky 12 kapalným dusíkem se aparatura evakuuje při zavřeném kohoutu 17 a otevřených kohoutech 13 a 15. Po skončené evakuaci se kohout 15 uzavře, z vymrazovačky 12 se sejme chladicí lázeň a $[\text{}^{14}\text{C}]$ methyljodid se dosuší nad oxidem fosforečným po dobu 5ti hodin. Zároveň se ze známého objemu aparatury (774 cm^3) a z tlaku odečteného na manometru 16 (14.7 kPa) vypočte výtěžek $[\text{}^{14}\text{C}]$ methyljodidu za použití Berthelotovy stavové rovnice - 5.69 mmol, 78%, vztaženo na $[\text{}^{14}\text{C}]$ uhlíčitan barnatý. $[\text{}^{14}\text{C}]$ Methyljodid se pak vymrazí zpět do vymrazovačky 12, kohout 13 se uzavře, přes ventil 17 se inertním plynem vyrovná tlak v aparatuře s tlakem atmosférickým a baňka se sušidlem se nahradí ampulí 14 o objemu 9.5 cm^3 . Při zavřených kohoutech 17 a 13 se prostor aparatury evakuuje přes kohout 15. Po odpojení aparatury od vývěvy uzavřením kohoutu 15 se přes kohout 13 odměří z vymrazovačky 12 80 MBq $[\text{}^{14}\text{C}]$ methyljodidu (tlak 1.77 kPa na manometru 16). Kohout 13 se uzavře, $[\text{}^{14}\text{C}]$ methyljodid se vymrazí do ampule 14 kapalným dusíkem ampule 14 se v místě zúžení odtaví od aparatury. Tímto způsobem bylo naplněno 10 ampulí po 80 MBq, 10 ampulí po 370 MBq (objem ampule 30 cm^3) a 2 ampule po 3000 MBq (objem ampule 158 cm^3).

Při periodických kontrolách čistoty byly sledovány tyto parametry : 1) zabarvení kondenzátu po ochlazení špičky ampule kapalným dusíkem

2) radiochemická a chemická čistota par $[\text{}^{14}\text{C}]$ methyljodidu stanovená plynovou chromatografií

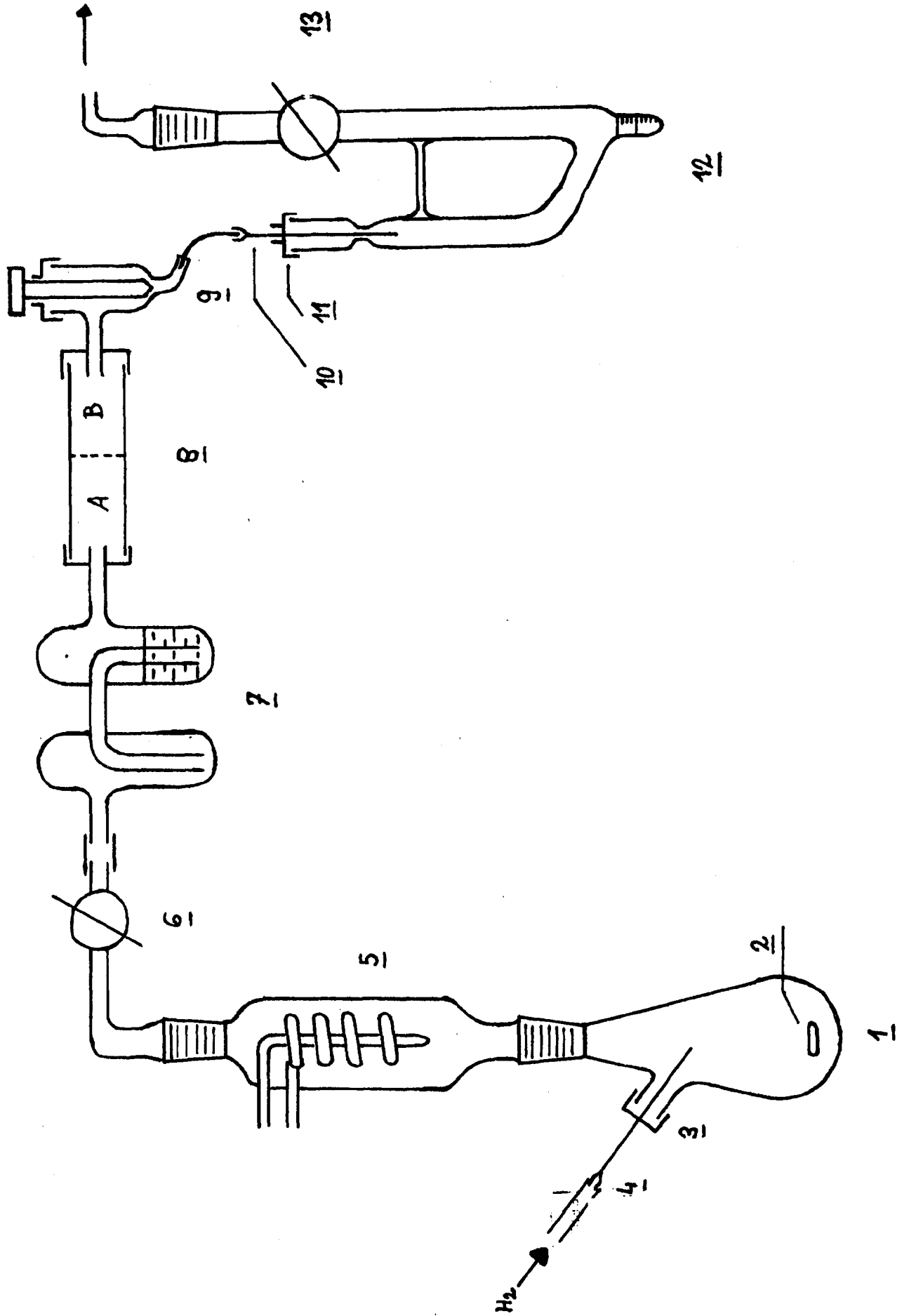
3) radiochemický výsledek methylace thiofenolu na [methyl- ^{14}C]thioanisol.

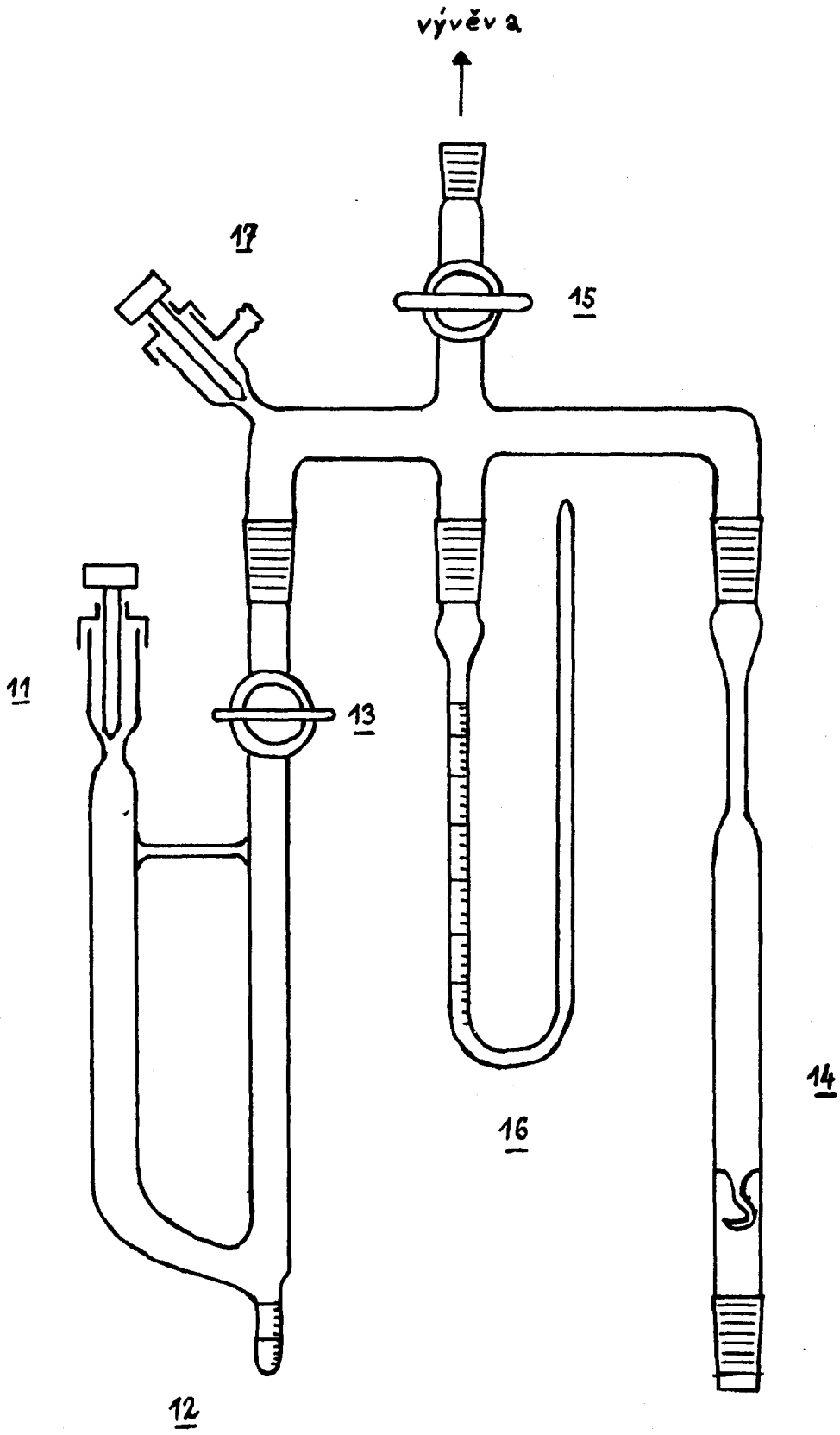
Ihned po přípravě [^{14}C]methyljodidu byl kondenzát bílý a radiochemická a chemická čistota byla vyšší než 97%. Po šestiměsíčním skladování [^{14}C]methyljodidu o molové aktivitě $1.85 \text{ GBq} \cdot \text{mmol}^{-1}$ v plynném stavu ve vakuově zatavených ampulích za nepřístupu světla při teplotě 288 až 303 K nebyly zjištěny žádné změny parametrů 1), 2 a 3).

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy a skladování [^{14}C]methyljodidu o molové aktivitě 1.85 až $2.3 \text{ GBq} \cdot \text{mmol}^{-1}$ z výchozího [^{14}C]uhlíčitanu barnatého, ze kterého uvolněný oxid [^{14}C]uhlíčitý poskytne redukcí tetrahydridohlinitanem lithným v tetrahydrofuranu [^{14}C]methanol, jenž je pak převeden na [^{14}C]methyljodid reakcí s 58%ní kyselinou jodovodíkovou, vyznačený tím, že se po odpaření tetrahydrofuranu hlinitanový komplex [^{14}C]methanolu rozloží přímo 58%ní kyselinou jodovodíkovou a získaný [^{14}C]methyljodid se po vysušení a zbavení posledních stop jodovodíku pevným hydroxidem alkalického kovu uchovává v plynném stavu ve vakuově zatavených ampulích při teplotě 288 až 303 K za nepřístupu světla.

2 výkresy





Obr. 2