

PRÍPRAVA *p*-JÓDFENYLIZOTIOKYANÁTU OZNAČENÉHO ³⁵S A ¹³¹J

MILAN ZADUBAN

Izotopové pracovisko Rádiologickej kliniky Lekárskej fakulty Univerzity
P. J. Šafárika v Košiciach

Niektoré deriváty aromatických izotiokyanátov, ako sa zistilo v [1—3], majú zaujímavé účinky v biologických materiáloch. Je pozoruhodný vzťah medzi chemickou štruktúrou, biologickou účinnosťou a mechanizmom účinku. Na vyjasnenie niektorých otázok uvedených vzťahov bolo potrebné označiť jeden z derivátov aromatických izotiokyanátov na dvoch miestach v molekule. Ako najvhodnejší sa v daných podmienkach použil *p*-jódfenylizotiokyanát (ďalej *p*-JFITK), označený ¹³¹J a ³⁵S.

Experimentálna časť

p-JFITK sa ¹³¹J označil výmennou reakciou.

Chemikálie: dioxán p. a., Lachema,

acetón p. a., Lachema,

jodid draselný p. a., Lachema,

kyselina octová p. a., Lachema,

octan sodný p. a., Lachema,

Na¹³¹J; priehľadný bezfarebný vodný roztok,

obsahujúci ¹³¹J bez nosiča, pH 6,7, obsah SO₄²⁻ menší než 0,1 mg/ml, špecifická aktivita 2,3 mC/ml (podľa osvedčenia z ÚVVVR Praha).

V 8 ml acetónu sa rozpustí 100,87 mg (3,83 · 10⁻⁴ mólu) *p*-JFITK, pridá sa 1,5 ml tlmivého roztoku [4], 29,11 mg (1,8 · 10⁻⁴ mólu) neaktívneho jodidu draselného a roztok Na¹³¹J o aktivite 3,5 μC. Špecifická aktivita bola 2,3 mC/ml. Zmes sa zahrieva pod spätným chladičom po dobu 14 hodín pri teplote vodného kúpeľa 40 °C. Potom sa *p*-JFITK vyžrážal vodou a odsal sa cez pórovitý filter G 5. Zrazenina sa rozpustila v acetóne, znova sa vyžrážala a na filtri sa dvakrát premyla destilovanou vodou. Vzorka na meranie sa pripravila z roztoku *p*-JFITK v acetóne. Stredná hodnota výťažku uskutočnenej výmennej reakcie bola 5,72 % (tab. 1).

Tabuľka 1

Pokus	%
1	5,71
2	5,72
3	5,72
4	5,70
5	5,72

Trikrát sa urobila tzv. nulová výmenná reakcia bez izotopového výmenného efektu.

Príprava aktívneho tiofosgénu

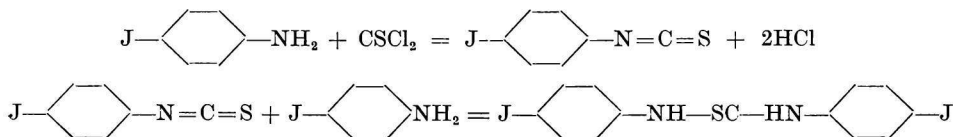
Chemikálie: tiofosgén, b. v. 73,5 °C,

chlorid uhličitý p. a., Lachema,

³⁵S; žltý kryštalický prášok, obsah elementárnej síry 97,7 %, špecifická aktivita 2150 μC/mg (podľa osvedčenia z ÚVVVR Praha).

Tiofosgén označený ³⁵S sa pripravil výmennou reakciou. Z jenskej vysokotlakovej trubice sa zhotoví ampulka na zatavenie o objeme asi 80 ml. ³⁵S sa za chladenia rozpustí v 2 ml tiofosgénu. (V našom prípade bola síra dostatočne „stará“ a v malom množstve, takže bolo možné rozpustiť celkové množstvo.) Celková aktivita bola 352 μC. Zatavenie ampulky sa urobí za silného chladenia spodného konca. Zatavená ampulka sa vloží do vysokotlakovej nádoby (tlak 70 atp). Na vytvorenie protitlaku sa pridá 4 ml chloridu uhličitého. Výmenná reakcia prebieha po dobu 50 hodín pri teplote 100 ± 2 °C. Po ochladení sa aktívny tiofosgén vákuove dvakrát predestiluje pri teplote 27 °C. Výťažok výmennej reakcie je 52,65 % (stredná hodnota z troch uskutočnených výmenných reakcií).

Pri príprave vzoriek aktívneho tiofosgénu sa musí brať do úvahy jeho prechavosť; v takomto prípade možno merať jeho aktivitu prietokovým plynovým počítateľom. Možno však pripraviť aj neprechavý derivát. Osvedčila sa metóda merania aktivity tiofosgénu jeho prevedením na symetrickú bis(*p*-jódfenyl)-tiomočovinu:



p-Jódanilín sa rozpustí v acetóne a roztokom sa napojí krúžok filtračného papiera na meracej miske. Pridáva sa roztok aktívneho tiofosgénu v acetóne. Vznik symetrickej bis(*p*-jódfenyl)-tiomočoviny je kvantitatívny.

Príprava aktívneho *p*-JFITK

Chemikálie: anilín p. a., Lachema,

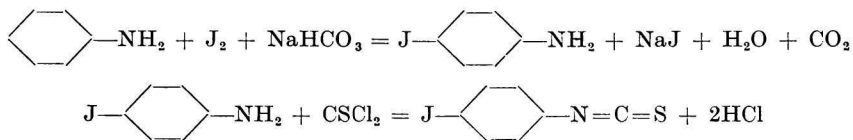
peroxyd vodíka 30 %-ný p. a., Lachema,

kyslý uhličitan sodný p. a., Lachema,

petroléter,

Na¹³¹J; priezračný bezfarebný vodný roztok, obsahujúci ¹³¹J bez nosiča, pH 7,1, obsah SO₄²⁻ menší než 0,1 mg/ml, špecifická aktivita 3,6 mC/ml (podľa osvedčenia z ÚVVVR Praha).

p-JFITK sa pripravil synteticky jodáciou anilínu a tiofosgenáciou *p*-jódanilínu [5]:



V 250 ml zábrusovej dvojhrdlej banke opatrenej zábrusovým miešadlom sa rozpustí 6 g (0,0698 mólu) kyslého uhličitanu sodného a za miešania sa pridáva 4,62 g (0,0496 mólu) anilínu. Po dôkladnom ochladení sa pridá jodačný roztok s ¹³¹J, pripravený z objemu Na¹³¹J, do ktorého sa pridá najviac 3 mg neaktívneho jodidu sodného alebo drasel-

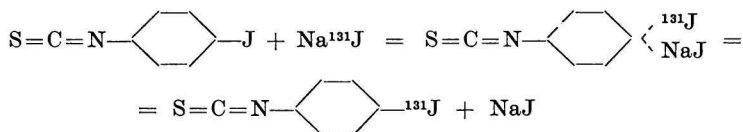
ného. Jodid sa zoxyduje 30 % peroxydom vodíka. Aktivita roztoku Na^{131}J bola 24,38 mC. Objem roztoku nemá presahovať 10 ml. Po polhodinovom miešaní sa pridá 2 ml peroxydu na oxydáciu jodidu vytvoreného reakciou. Po dvojhodinovom miešaní sa pridá 11,546 g (0,091 mólu) jemne rozotreného dvakrát resublimovaného jódu. Reakcia je ukončená, keď roztok stratí zafarbenie po jóde. Čierna masa sa odsaje, rozpustí v horúcom petroleí, dobre premieša a po ochladení sa odsaje. *p*-Jódanilín sa suší na vzduchu. Naviazanie ^{131}J sa stanoví z merania aktivity roztoku pred jodáciou a roztoku, v ktorom je rozpustený *p*-jódanilín. Jodácia *p*-jódanilínu vzhľadom na počiatočné množstvo rádiojódu prebehla v našom prípade na 55,9 %. Špecifická aktivita *p*-jódanilínu bola 1,254 $\mu\text{C}/\text{mg}$.

0,55 g (0,00251 mólu) *p*-jódanilínu označeného ^{131}J o aktivite 689,7 μC sa rozpustí v 25 ml acetónu v 100 ml zábrusovej dvojhrdlej banke opatrenej zábrusovým miešadlom. 0,4 ml tiofosgénu označeného ^{35}S o aktivite 37 μC sa rozpustí v 10 ml acetónu a pridá sa do banky za ustavičného miešania. Reakcia za nadbytku tiofosgénu (1,2 mólu) poskytuje kvantitatívne *p*-JFITK. Po jednohodinovom miešaní sa nadbytočný tiofosgén a acetón vákuovo oddestilujú pri teplote 40 °C. Ako zvyšok je biely *p*-JFITK. Tento sa rozpustí v 50 ml acetónu, dobre sa premieša a acetón sa znova vákuovo oddestiluje. *p*-JFITK sa po trojnásobnom premývaní vodou odsaje a vysuší. Výťažok reakcie vzhľadom na *p*-jódanilín je 96,8 %. Špecifická aktivita *p*-JFITK na ^{131}J bola 1,02 $\mu\text{C}/\text{mg}$ a na ^{35}S 0,052 $\mu\text{C}/\text{mg}$.

Aktívne vzorky sa merajú na meracích miskách z hliníka, v ktorých je filtračný papier napojený tiosíranom sodným a vysušený. Ak chceme merať aktivitu označeného *p*-JFITK, pripravíme jeho suspenziu vo vode. Aktivitu ^{35}S a ^{131}J vedľa seba meriame ich β -zložkami v nekonečne tenkej alebo hrubej vzorke. Kvantitatívne rozlíšenie robíme pomocou absorpčných filtrov metódou na stanovenie dvoch zložiek žiarenia v zmesi izotopov vedľa seba [6]. V prípade, že máme spracované vzorky z biologického materiálu, hrubé rozlíšenie ^{131}J od ^{35}S vykonáme najprv γ -scintilačným detektorom a β -aktivitu detegujeme okienkovým GM detektorom za použitia vyššie spomínanej metodiky. Vo vzorkách z biologických tkanív môžu nastať tri prípady: vzorka obsahuje ^{35}S i ^{131}J , vzorka obsahuje len ^{131}J , vzorka obsahuje len ^{35}S .

Záver

Výsledky izotopovej výmennej reakcie medzi Na^{131}J a *p*-JFITK nie sú pre prípravu označeného *p*-JFITK s ^{131}J o vysokej špecifickej aktivite priaznivé. Izotopová výmenná reakcia prebieha podľa schémy



Izotopová výmenná reakcia medzi tiofosgénom a ^{35}S je možná za zvýšeného tlaku a teploty. Neodporúča sa vyššia teplota než 105 °C. Výťažok reakcie je 52,65 %.

Dvojmo označený *p*-JFITK pripravený jodáciou anilínu a tiofosgenáciou *p*-jódanilínu je veľmi čistý; neobsahuje voľný tiofosgén, ktorý možno stanoviť pri premývaní vodou. Priama jodácia anilínu rádiojódom poskytuje izotopový výťažok 55,9 %. Pri tiofosgenácii *p*-jódanilínu je výťažok na ^{35}S 92 %.

Ďakujem prof. dr. P. Nemcovi, inž. L. Drobnicovi, inž. K. Antošovi, inž. P. Kristiánovi, inž. A. Hulkovi z Chemickej fakulty SVŠT v Bratislave a inž. J. Liebsterovi z Rádiobiologického oddelenia Biologického ústavu ČSAV v Prahe za cenné rady.

Súhrn

Opisuje sa nová metodika prípravy *p*-JFITK označeného ^{131}J výmennou reakciou. Táto metodika je vhodná na prípravu *p*-JFITK o malej špecifickej aktivite.

Na prípravu *p*-JFITK označeného ^{131}J a ^{35}S o vysokej špecifickej aktivite sa hodí priama jodácia anilínu rádiojódom a tiofosgenácia *p*-jódanilínu tiofosgénom označeným ^{35}S . Metodika nie je náročná, nevyžaduje zvláštne zariadenia a možno ju použiť v každom rádiochemickom laboratóriu. Produkty sú čisté a vhodné pre biologické aplikácie. Označený *p*-JFITK je dobre rozpustný v olivovom oleji.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ *n*-ИОДФЕНИЛИЗОТИОКИАНАТА МЕЧЕНОГО ^{35}S И ^{131}J

МИЛАН ЗАДУБАН

Изотоповая лаборатория Радиологической клиники Медицинского факультета
Университета имени П. И. Шафарика в Кошицах

В работе описывается новая методика приготовления *n*-ИФИТК меченого ^{131}J обменной реакцией. Эта методика является выгодной для приготовления *n*-ИФИТК с малой специфической активностью.

Для приготовления *n*-ИФИТК меченого ^{131}J и ^{35}S о высшей специфической активности является удобным иодирование анилина радиоiodом и тиофосгенация *n*-иоданилина тиофосгеном меченым ^{35}S . Методика не является требовательной, не требует особенного оборудования и ее можно осуществить в каждой радиологической лаборатории. Продукты являются чистыми и пригодными для биологических целей. Меченый *n*-ИФИТК хорошо растворим в оливковом масле.

Поступило в редакцию 20. 2. 1961 г.

HERSTELLUNG DES MIT ^{35}S UND ^{131}J MARKIERTEN *p*-JODPHENYLISOTHIOCYANSÄUREESTERS

MILAN ZADUBAN

Isotopen-Arbeitsstätte der Radiologischen Klinik der Medizinischen Fakultät
an der P. J. Šafárik-Universität in Košice

In der vorliegenden Arbeit wird eine neue Methodik der Herstellung des mit ^{131}J markierten *p*-Jodphenylisothiocyansäureesters durch eine Austauschreaktion beschrieben. Diese Methodik ist für die Herstellung des *p*-Jodphenylisothiocyansäureesters (*p*-JPHITC) mit einer geringen spezifischen Aktivität geeignet.

Für die Herstellung des mit ^{131}J und ^{35}S markierten *p*-JPHITC mit einer hohen spezifischen Aktivität eignet sich die direkte Jodierung des Anilins mit Radiojod und die Thiophosgenierung des *p*-Jodanilins durch mit ^{35}S markiertes Thiophosgen. Diese Methodik ist anspruchslos, sie verlangt keine besonderen Einrichtungen und kann in jedem radiochemischen Laboratorium durchgeführt werden. Die erhaltenen Produkte sind rein und für die biologische Applikation geeignet. Der markierte *p*-JPHITC ist in Olivenöl gut löslich.

In die Redaktion eingelangt den 20. 2. 1961

LITERATÚRA

1. Drobica E., Hulka A., Antoš K., Kristián P., *Biológia* 9, 672 (1957); Nemeč P., Drobica E., Antoš K., Kristián P., Hulka A., *Biologické práce SAV, Biológia* 1958. — 2. Drobica E., Chmel L., *Čs. dermatologie* 6, 121 (1958). — 3. Nemeč P., Drobica E., Antoš K., Kristián P., Hulka A., Horáková A., *Neoplazma* 2, 207 (1958). — 4. Liebster J., *Čs. biologie* 3, 6 (1957). — 5. *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, Berlin, 12, 673. — 6. Aronoff S., *Techniques of Radiobiochemistry*, Iowa USA, 1956.

Do redakcie došlo 20. 2. 1961

Adresa autora:

Inž. Milan Zaduban, Košice, Rastislavova 41, Izotopové pracovisko Rádiologickej kliniky Lekárskej fakulty Univerzity P. J. Šafárika.