

PREPARAÇÃO DE ACIDO ALFA-BROMO BUTÍRICO ¹² Br

MARIA A.T.M. DE ALMEIDA, JOSÉ CARLOS BARBÉRIO,
WILMA G. COVA e M. NAZARETH VIANA

PUBLICAÇÃO IEA N.º 394

Junho — 1975

INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA
Caixa Postal 11049 (Pinheiros)
CIDADE UNIVERSITÁRIA "ARMANDO DE SALLES OLIVEIRA"
SAO PAULO — BRASIL

PREPARAÇÃO DE ÁCIDO ALFA-BROMO BUTIRICO ⁸²Br

**Maria A T M. de Almeida, José Carlos Barbério,
Wilma G. Cova e M. Nazareth Viana**

**Coordenadoria de Radiofarmácia
Instituto de Energia Atômica
São Paulo - Brasil**

**Publicação IEA N° 394
Junho 1975**

Instituto de Energia Atômica

Conselho Superior

Eng^o Roberto N. Jafet - Presidente
Prof. Dr. Emilio Mattar - Vice-Presidente
Prof. Dr. Jose Augusto Martins
Prof. Dr. Milton Campos
Eng^o Helcio Modesto da Costa

Superintendente

Prof. Dr. Rômulo Ribeiro Pieroni

PREPARAÇÃO DE ÁCIDO ALFA-BROMO BUTÍRICO ^{82}Br

Maria A T M de Almeida, Jose Carlos Barbério,
Wilma G Cova e M Nazareth Viana

1 - SUMÁRIO

A partir do ácido alfa bromo butírico, obtido por síntese, os autores, por meio de reação de troca isotópica, prepararam o ácido marcado, utilizando ^{82}Br . Foram estudadas as melhores condições de reação com o propósito de se conseguir bons rendimentos, situados em torno de 85%.

2 - Introdução

Com vistas a ensaios em clínica médica, este trabalho teve por finalidade preparar, por síntese o ácido alfa bromo butírico e em seguida, marcá-lo através de reação de troca isotópica com ^{82}Br .

A reação de síntese utilizada baseou-se no trabalho descrito por Smismann em 1954⁽⁴⁾ que consiste na bromação direta do ácido butírico com bromo puro sob a ação catalítica do ácido polifosforico.

Após a síntese, o produto é purificado visando a reação de troca isotópica realizada a seguir, utilizando-se Na^{82}Br produzido no Reator IEA 1.

Faz-se a purificação do produto final, tendo em vista a principal impureza radioquímica presente, constituída de bromo livre na forma de brometo.

Nessas condições o ácido alfa bromo butírico marcado com ^{82}Br foi obtido com rendimentos radioquímicos variando entre 63 e 85%.

3 - Material e Métodos

O composto assim obtido pode ser utilizado para fins de experimentação animal e a razão de preparação do ácido alfa bromo butírico ^{82}Br aqui descrito foi o de confirmar os trabalhos de BLOOM e col⁽¹⁾ segundo os quais ácidos graxos apresentando mais de quatorze átomos de carbono são transportados pela linfa na proporção de até 90% da quantidade ingerida, ao passo que cadeias curtas são detectadas na linfa, em pequena percentagem. Por outro lado, sabe-se que, após serem absorvidos, os ácidos graxos de cadeia longa são encontrados na linfa sob forma esterificada enquanto que, para os ácidos de cadeia curta pouco se conhece sobre seu transporte após a absorção.

3.1 Síntese do Ácido Alfa Bromo Butírico

Fez-se a síntese do ácido alfa bromo butírico por meio da bromação direta do ácido com

bromo puro, sob a ação catalítica do ácido polifosforico⁽⁴⁾ A bromação foi feita a temperatura de 110 °C adicionando-se o bromo gota a gota

O produto obtido e submetido a uma destilação no vacuo em balão provido de coluna de retificação, separando-se a fração que passa entre 127 e 128 °C a 25 mm de Hg. Como resultado, obtém-se uma fração pouco solúvel em água e bem solúvel em cloroformio, apresentando densidade 1,566 a 20 °C. Segundo SMISSMANN⁽⁴⁾ essa fração corresponde ao ácido alfa bromo butírico e foi utilizada pelos autores para a marcação do bromo 82

3.2 Reação de Troca Isotópica entre ⁸⁰Br e ⁸²Br

Em tubo de vidro, tipo centrifugação, juntaram-se a 0,5-1,0 ml do ácido alfa bromo butírico, 1,0 ml de tampão acetato pH 5⁽³⁾ e 0,5 a 1,0 mCi de Na⁸²Br, produzido no Reator IEA 1.

A seguir, juntou-se água oxigenada a 120 volumes como agente oxidante, cerca de quatro gotas, fechou-se o tubo com tampa esmerilhada e levou-se em autoclave mantendo-se em temperatura a 111 °C, por uma hora. Findo esse tempo, o tubo e retirado do autoclave a fim de processar-se a purificação. Esta e feita juntando-se uma quantidade de água suficiente para separar as duas camadas, desprezando-se a fração aquosa. O processo e repetido mais duas vezes. A fração que remanesce contém o ácido alfa bromo butírico marcado com ⁸²Br enquanto a água e eliminada por evaporação.

3.3 Controle Químico e Radioquímico do Produto Preparado por Síntese e do Produto Marcado

Antes de ser feita a marcação do produto, ele foi controlado por meio de cromatografia ascendente em papel Whatman nº 1, utilizando-se o sistema de solventes: butanol, etanol, amônia, água 20:6:5:20(2). Fez-se a revelação das manchas no produto não marcado, com o seguinte reagente: solução de AgNO₃ 10%, fluoresceína 0,2% em etanol:1:5. A mancha correspondente ao ácido alfa bromo butírico e identificada pela cor amarelada em fundo vermelho, passando a pardo escuro com o tempo, Rf observado 0,73.

O produto marcado foi cromatografado da forma descrita, mas a identificação foi feita por meio da contagem em cintilômetro dotado de cristal de NaI(Tl), tipo poço, com troca automática de amostras (Modelo N Chicago).

Quando se purifica o produto marcado, verifica-se que o Rf do mesmo corresponde ao Rf do ácido alfa bromo butírico não marcado, por outro lado não foi detectado ⁸²Br não ligado, significando que a purificação foi eficiente. Isto pode ser verificado na figura 1, onde se compara o espectro cromatográfico com a autorradiografia.

Verifica-se pela tabela que os maiores rendimentos radioquímicos são obtidos quando se utiliza um sistema tampão capaz de manter o pH em torno de 5⁽³⁾.

Por outro lado, verifica-se que a escolha do agente oxidante se torna importante, haja visto os rendimentos radioquímicos obtidos quando se utiliza água oxigenada a 120 volumes (peridrol). A cloramina T revelou-se, a seguir, como a mais indicada como agente oxidante.

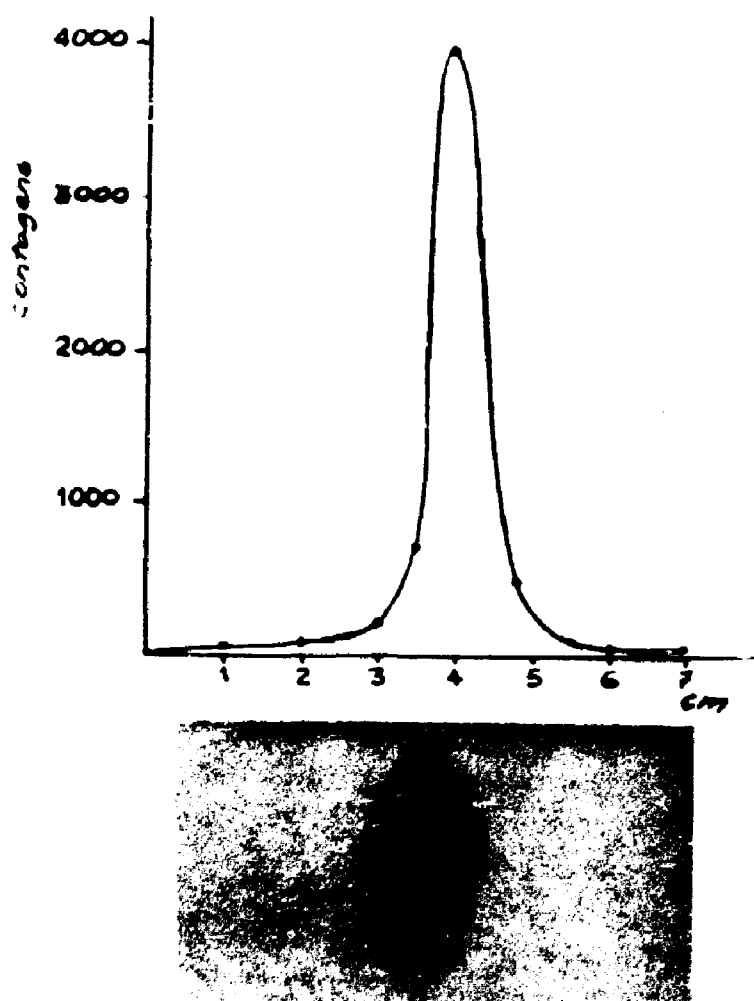


Figura 1

4 Influência de Variáveis

Agente oxidante	Condições	Rendimento*
H ₂ O ₂ (peridrol)	sem tampão	77,2 % ± 0,2
Cloramina T(3,5mg/ml) 5 gotas	sem tampão	77,2 % ± 0,2
KBrO ₄ 10% 4 gotas	sem tampão	63,15% ± 0,15
H ₂ O ₂ (peridrol)	tampão acetato pH5	85,2 % ± 0,2
Cloramina T(3,5mg/ml) 5 gotas	tampão acetato pH5	78,3 % ± 0,3
KBrO ₄ 10% 4 gotas	tampão acetato pH5	65,5 % ± 0,5

* Média de três determinações

Pode-se concluir, que o método de troca isotópica utilizado para marcar o ácido alfa-bromo butírico, com ^{82}Br , apresenta rendimento radioquímico da ordem de 85%, usando-se peridrol como agente oxidante.

Por sua vez, a síntese do ácido alfa-bromo butírico, descrita por SMISSMANN em 1954⁽⁴⁾ e utilizada neste trabalho, revelou-se eficiente e de fácil execução.

ABSTRACT

The authors accomplished the labelling by isotopic exchange of synthetic alfa-Br-Butyric acid.

The best conditions for the reaction were studied and the yield obtained was around 85%.

RÉSUMÉ

Les auteurs ont proposé une méthode pour la préparation de l'acide alfa Br-Butyrique synthétique avec ^{82}Br à travers une réaction d'échange isotopique.

Les meilleures conditions pour la réaction d'échange sont étudiées avec le propos d'obtenir des rendements intéressants: ils sont placés autour de 85%.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BLOOM, B. et alii. The quantitative significance of the lymphatic pathway in transport of absorbed fatty acids. *J. biol. Chem.*, Baltimore, **184**(1):1-8, 1950.
2. KUVAEV, B. E. & IMYANITOV, N. S. The analysis of mono and dibasic acids by paper chromatography (exchange of experience). *Ind. Lab.*, Pittsburg (Engl. transl. of *Zav. Lab.*, Moskva), **33**:1573-4, 1967.
3. MANI, R. S. Preparation of brom sulphalein labelled with bromine 82 & mercury-197. *Indian J. Chem.*, New Delhi, **3**:571-2, 1965.
4. SMISSMAN, E. E. A new method for α -bromination of carboxylic acids. *J. Am. chem. Soc.*, Easton, Pa., **76**:5805-7, 1954.