

放射性 요오드화 反應(第 I 報)

有機溶媒 中에서의 各種 芳香誘導體의 低溫 요오드화 反應

原子力研究所 · 化學研究室

金 符 善 · 金 鍾 斗
(1968. 2. 7. 受理)

Radio Iodination (II)

Radio iodination of various aromatic derivatives in organic solvent at low temperature

Chemistry Division, Atomic Energy Research Institute

by

YOU SUN KIM and CHONG DOO KIM

(Received February 7, 1968)

ABSTRACT

Radio iodination of various aromatic derivatives (aniline, toluene, iodobenzene, acetanilide, benzene, benzoic acid) were achieved at low temperature by a chloroamine-T procedures in presence of polar solvent(dioxane). Organic base (piperidine) was used as the catalyst. Iodine replacement reaction had occurred on the aromatic or alicyclic ring by this reaction, and the kind and ratio of iodinated products were proved to be different from those of usual iodide reaction in organic solvent at low temperature. The reactivity of various aromatic or alicyclic compounds towards the present iodination system was evaluated and the scope and limitation of the present procedures in the preparation of radio pharmaceuticals were discussed.

序 論

放射性요오드화反應 第 I 報⁽¹⁾ 및 蛋白質化合物의 低溫요오드화反應⁽²⁾에서 著者는 chloroamine-T 法에⁽¹⁾⁽²⁾ 의한 方法이 分解하기 쉬운 化合物을 放射性요오드화하는데 有用함을 發表한 바 있다. 第 II 報에서는 第 I 報에서 取扱한 化合物 以外の 것으로 範圍를 擴張하고 물에 溶解되기 힘든 化合物의 放射性 요오드화法을 研究하고자 하였다. 아미노酸系統 以外の 多核化合物은 水溶性인 것이 많지 않으므로 有機溶媒 中에서의 反應은 이러한 種類의 化合物을 低溫에서 放射性요오드화하는데 有用한 것이라고 思料되었다. 各種 芳香族誘導體의 요오드화反應을 普通 요오드化試藥 (NaI)에 의한 反應과 相互比較하여 그 反應度의 差異, 요오드化生成物의 種類, 生成比 등을 比較檢討하고 이러한 방식에 의한

요오드化反應의 反應內容과 그 實用性에 關하여 考察하고자 하였다.

實 驗

1. 出發物質

Aniline, toluene, o-tolidine, cyclohexanone, p-nitroaniline, benzene, benzoic acid 등은 Fisher reagent grade 를 購入 精製後* 使用하였으며, iodobenzene 및 acetanilide 등은 常法에 의하여 合成 使用하였다.

2. 放射性요오드化反應(標準方式)

50ml 들이 三角 flask 內에 出發 試藥 20mg 을 20ml 의 dioxane (piperidine 을 加하여 pH 8.0 으로 調節한 것) 에 溶解시키고 KI (mg/ml) 水溶液을 1ml 加한 다음

* 固體化合物은 再結晶하였으며 液體化合物은 蒸溜하여 精製하였음.

I^{131} 溶液(無擔體)를 一定量 加한다. 反應液全體의 pH 를 Na_2CO_3 溶液으로 9.0~10.0 으로 調節한 다음 磁石 式攪拌機로 攪拌하면서 水溶液에서 加溫하여 25~30 °C 로 溫度를 維持한다. Chloroamine-T dioxane 溶液을 (28.2mg/l) 따로 調製하였다가 原料化合物과 當量比의 量을 計算하여 取하고 이것을 小量式 20 分間의 時間 內에 反應液에 加한다.

Chloroamine-T의 添加가 끝나면 5 分間 더 攪拌을 繼 續한 다음 反應을 終結시킨다. 反應期間 中에는 反應液 的 溫度를 水浴上에서 25~30°C 로 繼續 維持한다. 反 應이 終結된 다음 反應液을 冷却하고 그 中의 一部를 取 하여 paper chromatography 로 內容物을 確認한다.

같은 反應을 chloroamine-T를 加하지 않고 行하여 反 應 終結 後 內容物을 檢査하고 그 結果를 위 反應과 比 較 檢討한다.

3. 反應生成物의 分離確認

Chromatography 用 濾紙(Eaton Dickeman)에 反應 液을 毛細管 pipette 로 小量 spot 한 다음(濾紙上에 sample 溶液이 0.5cm 直徑으로 퍼지게 함) 乾燥하고 부 털알콜에 5% 醋酸水溶液을 飽和시킨 것, 또는 95% 메틸알콜水溶液을 各各 展開溶媒로 使用하여 chroma- tography chamber(250ml 들이 pyrex 製 共栓 mess cylin-

der)內에서 25~27°C 에서 展開한다. 溶媒尖端이 試藥 原點으로부터 20cm 內外가 될 때까지 展開시키고 濾紙 를 꺼내어 室溫 空氣 中에서 乾燥한 다음 自家製 chroma- togram scanner(detector; K-1001-HT 型)으로 scanning 한다. Scanning 한 chromatogram 上의 peak 頂點 的 位置를 R_f 值로 換算한 다음 標準化合物의 R_f 值와 比較하여 合成化合物을 確認 한다.

Table 1. Radio iodination of aromatic derivatives*

Compounds	Labelling yield (%)	R_f value of the product**
Aniline	above 99	0.86
Toluene	{ 39 25	{ 0.89 0.72
<i>o</i> -Tolidine	N. R.	
Cyclohexanone	{ 23 14	{ 0.43 0.95
<i>p</i> -Nitroaniline	9	0.95
Benzene	46	0.92
Iodobenzene	40	0.75
	14	0.92
Acetanilide	{ 6 54	{ 0.0 0.43
Benzoic acid	75	0.44

*Reaction was completed in presence of piperidine as the base and in dioxane solvent.

**Developed butanol acetic solvent.

Filter paper; Whatman I equivalent.

Table 2. Comparison between the simple iodination and chloroamine-T procedures

Compounds	R_f value of product	Labelling yield of simple iodination (%)	Labelling yield of chloroamine-T procedure (%)	Remarks
Phenol	0.95	N. R.	above 99	aqueous solvent
Aniline	0.82	above 99	above 99	dioxane solvent
Toluene	0.72	—	25	"
	0.89	69	39	"
<i>o</i> -Tolidine		N. R.	N. R.	"
Cyclohexanone	0.43	N. R.	23	"
	0.95	N. R.	14	"
<i>p</i> -Nitroaniline	0.48	69	0	"
	0.95	—	9	"
Benzene	0.92	—	46	"
Iodobenzene	0.75	18	40	"
	0.92	—	14	"

Table 3. Relative reactivity of phenyl derivatives

Compounds	Labelling yield(%)	Remarks
Aniline	above 99	Iodinated at simple iodination.
Phenol	above 99	Do not iodinated at normal condition.
Toluene	64	
Iodobenzene	54	
Benzene	46	
Cyclohexanone	37	
Nitrobenzene	9	Iodine activity observes at simple iodination.
<i>o</i> -Tolidine	0	

Table 4. General reactivity of chloroamine-T radio iodination procedure at low temperature(10-25°C)

Compounds	Reactivity	Remarks
Protein	excellent	in aqueous solvent
Amino acids(reactive aromatic nuclei)	"	"
Phenols	"	"
Aromatics(activated)	fair	in dioxane solvent
Heterocycles(high aromaticity)	fair(complicated in the product)	"
Olefinic double bond	N. R.	in aqueous solvent
Polyphenyl derivatives	N. R.	in dioxane solvent

4. 標準收率의 決定

各反應의 paper chromatogram 上에 나타난 展開 peak 中 未反應의 I^{131} 에 該當하는 peak 와 요오드化合物에 該當하는 peak 의 面積을 計算하고 이 兩面積을 合친 것(即 反應에 使用한 I^{131} 全量)에 對한 요오드化合物 peak 의 面積의 %比率를 算出하여 이것을 標準收率로 한다.

結果 및 討議

各種 芳香族誘導體 및 環狀化合物의 放射性 요오드化反應을 dioxane 溶媒 中에서 行한 結果는 Table 1 과 같다. 芳香族誘導體는 一般的으로 水溶性이 아니어서 前報⁽²⁾⁽⁴⁾에 報告한 바와 같은 水溶液에서의 反應을 行할 수 없었고 反應試藥인 chloroamine-T 가 水溶性이며 放射性 요오드도 市販品은 水溶液으로 提供되기 때문에 實用에 便利한 溶媒를 選擇하는데 많은 苦心이 있었다. 極性인 有機溶媒 中 水溶性인 것을 여러가지 擇하여 實行하여 본 結果 dioxane 이 가장 좋은 結果를 보여주었으며 alcohol 類, amide 類 등은 그리 좋은 結果를 나타내지 못하였다. 反應系를 alkali 性(pH 8.0~9.0)으로 하여야만 反應이 進行되므로 pH 調節이 必要한데 無機鹽類를 使用할 수 없어서 有機 base 를 擇하였다. 여러 有機 base 中에서 가장 좋은 結果를 보여준 것이 piperidine 이었다. 이와 같은 反應條件은 水溶性이 아닌 有機化合物에 適用할 수 있는 放射性 요오드化法으로서 著者들의 考察에 依한 것이며 널리 實用될 수 있다고 본다. Table 3 에서 보여주는 結果는 芳香族化合物이 이 反應條件에서 요오드化反應이 일어나는 것을 表示하며 aniline 및 toluene 과 같이 活性化된 芳香核을 갖는 것을 除外하고는 그 反應性이 弱하다. 그러나 benzene 이나 benzoic acid 와 같이 中性 또는 非活性化된 芳香族化合物에서도 요오드化反應이 일어나고 있음으로 一般合成法이라기보다 放射性 요오드化標識法으로서 利用價値가 있다고 본다. 有機溶媒 中에서 行한 反應임으로 요오드만으로서도 요오드化反應을 일으킬 可能性⁽⁵⁾이 있어 chloroamine-T 만 除外하고 다른 反應條件은 같이하여 比較 實驗한 結果는 Table 2 에서와 같다. 여기에서

보면 aniline 이나 toluene 과 같은 活性化된 芳香核은 요오드만으로서도 요오드化反應이 일어나고 chloroamine-T 를 使用할 때에 比하여서 別로 反應度에 差異가 없으나 其他 中性 芳香核 및 非活性化 芳香核에서는 이 反應條件下에서 chloroamine-T 法에서 비로서 요오드化反應이 일어남을 알 수 있었다. *p*-nitroaniline 과 같이 芳香核의 電子密度가 不均一한 反應系에서는 요오드만으로 生成된 요오드化合物의 收率이 크고 요오드化合物의 化學構造가 chloroamine-T 法으로 生成되는 요오드化合物과 差異가 있는 것 같이 보였다. 따라서 放射性標識法만을 考慮에 넣는다면 이 反應系에서는 普通 요오드法이 더 優秀함을 보여주고 있다. 各反應系에서의 反應度를 보면 phenol 系化合物의 요오드化反應에서 觀察하였듯이⁽⁴⁾ 芳香核의 活性度에 比例하고 있다. Table 4 에 表示되어 있는 것을 보면 芳香核上의 電子密度의 크기의 順序와 反應度의 順序가 서로一致되고 있다. Cyclohexanone 과 같이 α -水素가 活性化된 環狀化合物에서도 요오드化標識가 可能하나 普通 環狀化合物에서는 反應이 일어나지 않는다. *o*-Tolidine 과 같이 多核化合物에서는 요오드化反應이 일어나지 못하였다. 따라서 이 요오드化反應은 親電子反應의 一種으로서 그 反應中間體는 前報에 詳述한 것과 같은 것이라는 判斷을 할 수 있으나 詳細한 反應過程에 關하여서는 앞으로 더 研究하여 보고자 한다. 요오드化生成物의 芳香核上의 置換位置 및 2 요오드化合物 以上の 多요오드化 化合物의 生成可能性 및 反應生成物의 化學構造에 關한 內容 등은 今次元 究 明치 않았고 radio paper partition chromatography 로서 요오드化標識與否만을 檢討하였으나 앞으로 化學構造에 關한 生成物 分離檢討 實驗이 繼續되어야 할 것이라고 생각된다. 끝으로 본 요오드方式에 依하여서 放射性 요오드標識를 할 수 있는 化合物의 種類를 Table 4 에 表示하였다. 이에 依하면 各種 芳香族化合物은(活性化 또는 中性芳香核) 다 이 方法으로 요오드化反應이 일어남으로 芳香核을 가진 hormone, amino acid, protein, steroid 등을 요오드標識하고자 할 때 低溫에서 簡便하게 標識시킬 수 있다고 볼 수 있다. 그러나 二重結合

物等에는 反應이 없는 것으로 보아 附加型式的 反應은 아니되는 것으로 보인다. Heterocyclic 化合物에 있어서는 實驗을 많이 하지는 못하였으나, pyridine, piperidine 과 같은 窒素環化合物에서는 요오드化反應이 若干 일어나나 生成物이 複雜하여 radio paper partition chromatography 上에 分明한 peak 를 얻지 못하였다. Chloroamine-T 法에 依한 水溶液反應 및 dioxane 法이 앞으로 요오드標識法으로서 實用되어 간다면 放射性 醫藥品 또는 研究用標識化合物을 더 많이 簡便하게 合成할 수 있을 것이라고 생각한다.

引用文獻

- 1) G. Gleason; *Private communication*. Nov. 1965 ORINS, Oakridge, Tenn. U. S. A.
- 2) R. S. Yallow and V. M. Hunter; *Medical symposium* No. 9, Oct. 1965 Oakridge, Tenn. U. S. A. c. f. *Proc eding of the symposium on nuclear-medicine*. Nov. 18-21 (1966) Seoul, Korea
- 3) Y. S. Kim; *J. of Nucl. Sci. Korea*, 7, 91 (1967)
- 4) Y. S. Kim and C. D. Kim; *This Journal*, 11, 51 (1967) and literature cited therein.