

방사성요오드화반응 — IV, V 보 —*
과산화수소를 이용한 요오드표지 합성법의 검토

원자력연구소 화학연구실
김 유 선 · 김 태 영
(1970. 1. 17 접수)

Radioiodination —IV & V—*
Study on the radioiodination of organic compounds by
a hydrogen peroxide procedure

by
You sun Kim · Tae young Kim
Atomic Energy Research Institute Chemistry Division
(Received Jan. 17, 1970)

ABSTRACT

A study was made on the radioiodination of organic compounds in presence of hydrogen peroxide both in aqueous and organic solvent systems. In case of the reaction of rosebengal, Hippuran, and 5-iodo-uracil the aqueous reaction system could give a high labelling yield within a relatively short reaction time. Labelling yield of average 50% could be obtained within 30 minutes of reaction sequence. In cases of organic solvent systems (D. M. S. O., D. M. F., and Dioxane) the solvent system of D. M. S. O. could give better yield for neutral organic compounds, where as D. M. F. and Dioxane gave better labelling result for acidic materials. Especially, o-iodobenzoic acid, o-iodotoluene, and pentachlorophenol could be labelled better in organic solvent system.

서 론

방사성 의약품들 중에서 특히 방사성요오드 화합물을 합성하는 방법은 여러 각도로 연구되어 온 바 있다. 가열에 의하여 분해되지 않는 화학

구조의 것은 유기분자에 결합되어 있는 요오드 원자를 방사성요오드 이온으로(예 $^{131}\text{I}^-$, $^{125}\text{I}^-$) 교환하는 반응으로 표지하는 것이 일반적인 방법으로 되어 있다⁽¹⁾.

그러나 유기 요오드 화합물 중에는 가열에 의하여 분해되기 쉬운 것(예; Human serum Albu-

* 제 I 보; 대한화학회지 11 51 (1967) 제 II 보; 동지 12 35 (1968)
제 III 보; 원자력연구소 연구년보 8 220 (1968)

min) 및 가열하지 않아도 요오드 이온 교환이 잘 진행되는 것(예 ; Thyroxine) 들이 있으며 이러한 경우에는 저온반응(低溫反應)을 이용하게 되고 보통 요오드이온 이외에 이를 산화할 수 있는 약한 산화제를 이용하고 있다.

산화제로는 $\text{ICl}^{(1)}$ Hypochlorous acid⁽¹⁾, chloramine-T⁽²⁾ 및 과산화수소⁽³⁾⁽⁴⁾ 등을 이용하고 있으며 이들 산화제의 존재 밑에서 진행시킨 요오드 표지 반응은 단순한 요오드 교환반응 이외에 요오드화반응(Iodination)이 함께 진행되는 것으로 판단되고 있으나,⁽⁵⁾ 그 상세한 내용에 관하여는 별로 연구된 바 많지 못하다.

산화제를 이용하는 방법에서는 요오드 이온을 촉매로 저온에서 산화하는데 특징이 있고 산화된 요오드 이온 즉 요오드가 유기분자에 교환 또는 요오드화반응에 의하여 결합되는 반응 조건을 적절히 조절하는데 합성상의 요점이 있다. 저자들은 앞서 H. S. A(Human serum Albumin)을 가장 손쉽고 안정한 상태로 요오드 표지하는 방법으로써 chloramine-T을 산화제로 이용하고 저온에서 반응시키는 방법과⁽²⁾⁽⁶⁾ 이 방법을 일반 유기화합물 (특히 방향족화합물)에 응용하는데 유기용매를 사용하는 방법을⁽⁵⁾ 연구 발표한 바 있다.

금번 연구에서는 저자들이 의학계에 합성 공급하고 있는 Rosebengal, Hippuran, Uracil-5-¹³¹I, 등이 일반적인 합성 방법으로는 표지 시간이 길고 생성물의 순도가 불량⁽¹⁾ 함으로 이점을 개량하기 위한 실험을 하였다. 즉, 저온에서 뿐만 아니라 비교적 고온에서(100°C 이하) 적합한 산화제를 사용하여 요오드 표지 시간, 수율 및 순도를 향상시켜 보려고 과산화수소를 산화제로 이용하는 방법을 종합적으로 검토한 것이다.

문헌⁽³⁾에는 Rosebengal의 표지 합성에 과산화수소를 산화제로 사용한 예가 발표되어 있고, Hippurau,⁽⁶⁾ Thyrosine,⁽⁷⁾ Enzyme⁽⁸⁾ 등의 micro quantity labelling에 H_2O_2 를 이용한 예가 있으나 기타 화합물에 관하여는 별로 연구된 바 없다. 따라서 Rosebengal의 표지 조건을 종합적으로 상세하게 검토하는 동시에 기타 화합물에 관하여도 이 방법의 응용성을 검토하고 한걸음 더나

아가서 일반 유기화합물(유용성)에 대한 응용 방법을 유기용매 존재 밑에서 검토하여 본 것이다. 연구의 지안점으로서 반응시간, 반응수율 반응 생성물의 순도 및 의약품 합성법으로서의 실용성 등을 대상으로 택하였다. 특히 단시간에 합성할 수 있는 조건을 규명하는데 노력하였고 유기용매를 사용하여서 수용성 이외의 유기화합물에 대하여도 적용될 수 있는 반응조건을 검토하는데 중점을 두었다.

실 험

1. 실험 시약

시료 및 시약

- ① Rosebengal; Certified for use in Bacteriology (Allied chemical)
- ② Hippuran; For prescription compounding (Mallinckrodt 제품)
- ③ Uracil; (Matheson caeman & Hell 제품)
- ④ O-Iodo benjoic Acid ; 본 실험실에서 정제 후 사용
- ⑤ o-Iodo toluene ; " "
- ⑥ Pentachloraphenol; Eastman organic chemical 제품.
- ⑦ DMF Reagent(Merck 제품)
- ⑧ Dioxane GR(日本 關東化學 제품)
- ⑨ DMSO Reagent(日本 東京 化成工業 제품)
- ⑩ H_2O_2 -E. P(日本 關東化學 제품)
- ⑪ ¹³¹I (자가제품, 원자력연구소)

2. 실험 방법

① 각종 유기화합물에 대한 요오드표지

표지 대상 화합물을 정확하게 일정량 평량하여 각각 완충 수용액 또는 각종 유기용매로 용해시킨 후 반응 flask에 넣는다. Flask에 냉각기를 연결시키고 따로 마련하여 놓은 끓는 수욕에 담겨서 충분히 가온시킨다. 다음에 H_2O_2 일정량을(경우에 따라서는 KI(mg/ml 1ml를 가함)가한 다음 ¹³¹I 적당량을 넣고 그대로 끓는 수욕상에서 반응시킨다.

② 방사성요오드의 표지 수율 검사

위에서 I^{131} 을 넣은 직후부터 일정한 시간마다 flask내의 반응물을 모세관으로 채취하여 Whatman #1 paper strip에 점적하고 실온에서 건조한다.

상법에⁽¹⁾ 따라서 각각 Butanol: HAc(30%) (4:1) 또는 75% Me-OH 등의 전개제를 사용하여 실온에서 전개시켜 건조시킨 후 Radiochroma-

Solvent-0.6 percent aqueous ammonia
Major zones; Rf 0.27, Rf 0.45, Rf 0.62, Rf 0.85

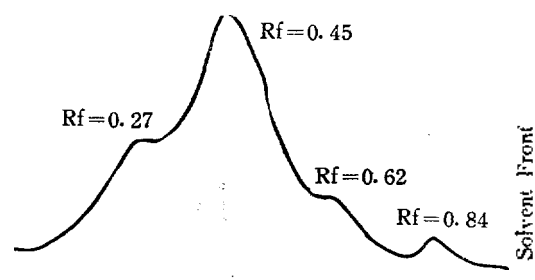


Fig. 1. Paper chromatogram of ^{131}I -rose bengal batch prepared on 9-4-'69.

togram scanner(자가 조립, β detector)로 Scanning 한다. Radio-chromatogram상의 peak들의 Rf value를 표준물질의 그것과 비교하여 확인한 다음 그 면적비에 의해서 방사성요오드에 의한 표지된 수율을 산출한다. 실험 결과는 제1표 및 제2표에 종합하였다.

Solvent-0.6% aqueous ammonia. Ascending

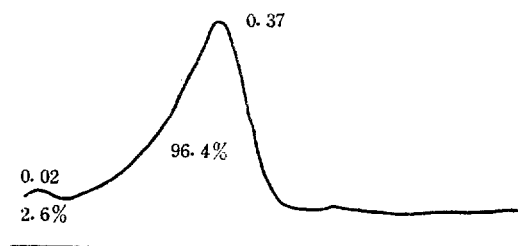


Fig. 2. Paper chromatographic analysis of ^{131}I -rose bengal prepared at KAERI.

TABLE 1. Relation between Reaction Time and Radioiodination Yield of various organic compounds.

Sample compounds	% of Labelled Yield after Reaction Time(hrs.)					Remarks (Additives)
	1/2	2/3	1	3	5	
Rosebengal	56	55	62	61	62	I^{131} ** H_2O_2 100 λ Acetate Buffer (pH 4.8)
	68	67.7	64	65.2	65	I^{131} ** H_2O_2 200 λ (pH 4.8)
	94	94	94	94	94	I^{131} * H_2O_2 100 λ Acetate Buffer (pH 4.8)
	79	81	80	82	82	I^{131} * Acetate Buffer (pH 4.8)
			15	18	40	I^{131} *, KI, NaH_2PO_4
Hippuran	35	35	35			I^{131} ** H_2O_2 100 λ Acetate Buffer (pH 4.8)
	59	70	65	89	91	I^{131} * H_2O_2 100 λ Acetate Buffer (pH 4.8)

5-Iodo Uracil	32	48	65	63	60	I ^{131**} H ₂ O ₂ 100λ Acetate Buffer (pH 4.8)
	60	86	>99	92	90	I ^{131*} H ₂ O ₂ 100λ Acetate Buffer (pH 4.8)
	N. R*	"	"	"	"	*I ^{131*} H ₂ O ₂ DMSO or DMF
o-Iodo Toluene	44	—	64.4	—	>99	II ^{131*} H ₂ O ₂ 100λ DMSO
	N. R	"	"	<5	27	I ^{131*} DMSO
	N. R	"	"	"	"	I ^{131*} DMSO KI L ml (mg/ml)
	N. R	"	"	"	"	I ^{131*} DMF
o-Iodo Benzoic	6.2	6	7.5	12	—	I ^{131**} H ₂ O ₂ 100λ DMSO
	14	—	16	21	34	I ^{131*} H ₂ O ₂ 100λ DMSO
	16	—	32	65.3	>99	I ^{131*} DMSO KI L ml (mg/ml)
Pentachlorophenol	20	—	23	—	24	I ^{131*} H ₂ O ₂ 100λ DMSO
	N. R	"	"	"	<3	I ^{131*} DMSO
	65	—	81	—	80	I ^{131*} Dioxane

I^{131*}; I¹³¹ containing ReductantI^{131**}; I¹³¹ Reductant free

TABLE 2. Preparation of Radio-iodinated Compounds in presence of various organicsolvents.

Sample Compounds	Weight of sample (mg)	Details of solvents	Reaction Time(hr s)	Reaction Temp. (C°)	% I ¹³¹ as labeled product	Remarks(Additives)
Hippuran	100	DMSO	8—12	100	60—70	I ^{131*} HA.c. KI
					<5	I ^{131*} , KI
					0	I ^{131**} H ₂ O ₂
	DMF	6—12	100	24—34	I ¹³¹ , H ₂ O ₂ , HA.c	
				19—28	I ^{131*} , HA.c, KI	
				12—16	I ^{131*} , KI	
			9—10	I ^{131**} , H ₂ O ₂		

Rose Bengal	25	DMSO	3	100	90	I ^{131*}
					<5	I ^{131*}
					76	I ^{131*} , KI, H ₂ O ₂
5-Iodo uracil	20	DMSO	8	100	22	I ^{131*} , HAc, KI
					<3	I ^{131*} , KI
o-Iodo Benzoic acid	100	DMSO	3	100	N. R	I ^{131*}
					N. R	I ^{131*} , H ₂ O ₂
					7-20	I ^{131*}
p-Iodo Benzoic acid	100	DMSO	3-6	100	21	I ^{131*} H ₂ O ₂ 100λ
					65.5	I ^{131*} , KI 1ml(mg/ml)
					7.5	I ^{131**} , H ₂ O ₂ 100λ
o-Iodo Toluene	100	DMSO	5	100	37	I ^{131**} , KI 1ml(mg/ml)
					>99	I ^{131*} , KI
					14-16	I ^{131*} , H ₂ O ₂ 100λ
p-Iodo Toluene	100	DMSO	6-8	100	N. R	I ^{131*} , KI
					<3	I ^{131*} , H ₂ O ₂
					N. R	I ^{131*} , KI
Pentachlorophenol	100	DMSO	5	100	>99	I ^{131*} , H ₂ O ₂ 100λ
					27	I ^{131*}
					N. R	I ^{131*} , KI 1ml(mg/ml)
p-Iodo Toluene	100	DMF	5	100	<5	I ^{131*} , H ₂ O ₂
					N. R	I ^{131*} , KI 1ml(mg/ml)
					<3	I ^{131*} H ₂ O ₂
p-Iodo Toluene	100	DMSO	6-8	100	N. R	I ^{131*} , KI
					"	"
					5.7	"
Pentachlorophenol	100	DMSO	5	100	24	I ^{131*} , H ₂ O ₂
					80	I ^{131*} , H ₂ O ₂ free
					0	I ^{131*} , H ₂ O ₂

I^{131*}; I¹³¹ Containing ReductantI^{131**}; I¹³¹ Reductant free

TABLE 3. Rapid Preparation of Radio-iodinated Compounds

Sample compounds	% of Labelled Yield after Reaction time of					Remarks(Additives)
	1/2	2/3	1	3	5	
Rose Bengal	94	94	94	94	94	I ^{131*} , H ₂ O ₂ Acetate Buffer (pH 4.8)
Hippuran	59	70	65	89	91	I ^{131*} , H ₂ O ₂ Acetate Buffer (pH 4.8)
5-Iodouracil	60	86	99	92	90	I ^{131*} , H ₂ O ₂ Acetate Buffer (pH 4.8)
o-Iodotoluene	44	—	64.4	—	>99	I ^{131*} , H ₂ O ₂ , DMSO
o-Iodo Benzoic acid	16	—	32	65.3	>99	I ¹³¹ , KI, DMSO
Pentachlorophenol	65	—	81	—	80	I ^{131*} , Dioxane

I^{131*}; I¹³¹ containing reductant.

TABLE 4. Recommendable Reaction conditions, Organic solvents, and Additives for better Labelling Yield in Radioiodination of several compounds.

Compounds	Reaction Time(Co)	Reaction Time(hrs.)	Organic solvent	Additives	Remarks. (Labelling Yield)
Hippuran	100	8—12	DMSO	I ^{131*} , HAc KI	60—70
Rose Bengal	100	3	DMSO	I ^{131*}	≈90
5-Iodouracil	100	1—10	DMF	I ^{131*}	7—20
o-Iodo benzoic acid	100	3	DMF	I ^{131*} , KI	14>99
p-Iodo benzoic acid	100	3—6	DMSO	I ^{131*} , H ₂ O ₂	14—16
o-Iodo Toluene	100	5	DMSO	I ^{131*} , H ₂ O ₂	>99
p-Iodo Toluene	100	6—8	Dioxane	I ^{131*} , KI	5.7
Pentachlorophenol	100	3—5	Dioxane	I ^{131*}	≈80

I^{131*}; I¹³¹ containing reducing agent.

결과 및 고찰

1. 결 과

본 연구로 진행시킨 방사성요오드화 반응의 결과는 제 1~4 표에 요약되어 있다. 제 1 표에서는 각 화합물의 요오드표지 시간, 표지수율, 및 표

지물의 순도를 종합적으로 검토하여 본 것이며 제 3 표에 가장 우수한 결과를 보여 주고 있는 조건이 요약되어 있다. 특히 단시간 합성법으로써의 응용성을 검토하기 위하여 각 반응시간마다 얻을 수 있는 표지 수율을 검토한 바 시간적으로 긴급을 요하는 의약품을 합성하는 경우에 표지수율과 시간의 상호관계를 상세히 설명할 수

있는 자료가 될 수 있고, 이 방법으로 얻을 수 있는 Optimal labelling condition을 정하는데 큰 도움을 주는 것으로 보여진다.

제 2 표에서는 유기용매를 이용한 표지 합성법이 요약되어 있는 바 시약 관계로 여러가지 화합물을 다루지 못하였으나 D. M. S. O 및 D. M. F., Dioxane 등의 용매제로 얻을 수 있는 표지 조건 및 수율의 경향을 검토한 것으로 여기 기재되어 있지 않은 화합물에 관하여서도 응용될 수 있을 것이라고 사료된다.

제 4 표에 이 방법으로 얻을 수 있는 가장 좋은 표지 조건이 요약되어 있는바 이 반응 조건은 일반적인 경우에도 적용될 수 있을 것으로 생각된다. 특히, 본 표지법의 특색은 수용액 계통의 경우 반응시간이 짧고 표지 수율이 높은 점과 유기용매의 경우 화합물의 구조에 따라 각각의 용매가 상이한 표지 수율을 보여 주고 있다는 점이다. 표지 생성물의 순도에 관하여는 별도로 발표된⁽⁹⁾ 연구 결과를 참고하려 하나, 본 연구를 통하여 paper chromatography, thin layer chromatography로 각각의 순도를 엄밀히 검정한 바있다. 그 결과 순도는 정제법에 따라⁽³⁾ 차이가 있기는 하지만 본 방법으로 합성된 것이 일반적인 합성품보다 훨씬 낮은 순도를 보여 주었다.

2. 고 찰

Hippuran-¹³¹I 및 같은 종류의 화학 구조를 가진 화합물은 종래 일반적인 방법으로 요오드표지 합성되고 있던바 그 표지시간이 길고 과열하면 o-iodo benzoic acid로 분해되는 경향이 있어⁽¹⁾ 단점이 있었다.

H₂O₂를 수용액계에서 진행시킨 반응에서는 제 1 표에 보여 주드시 반응 수율이 높지는 못하였으나 종래 표지시간(100°C에서 20시간 정도 가열) 및 표지 수율(70~60%)에 비교하면 양호한 결과를 보여 주고 있으며 오히려 편리한 방법이 될 수 있다고 할 수 있다. 문헌상에서⁽³⁾ 논의되고 있는 PH를 조절하는 문제, Carrier free ¹³¹I-을 사용하는 문제 및 reductant free ¹³¹I-을 사용하는 문제 등을 종합적으로 검토한 바 PH 조절에 대하여는 Phosphate buffer보다 Acetate buffer에서 더 좋은 결과를 보여 주었으며 Carrier free

¹³¹I-을 사용한 것이 그렇지 못한 것보다 높은 수율을 보여 주고 있다. 보통 I¹³¹제품에는 reductant가 많이 함유되고 있으므로 reductant free의 것은 별도로 경계하여야 하며 한편 산화제 존재 밑에서 진행시키는 반응에서는 reductant가 산화제의 작용을 감퇴시키는⁽¹⁰⁾ 예가 발표되어 있다. 따라서 일반 제품인 ¹³¹I에서 reductant를 제거한 것과 그렇지 못한 것을 각각 사용하여 보았으나, reductant가 전혀 없는 것에서는 free I₂이 부생되어 있는 관계로 좋은 수율을 보여주지 못하였고 일반적인 제품에 함유되어 있는 reductant 정도에서는 반응에 큰 지장이 없는 것으로 보인다 유기용매계에서 진행시킨 경우에는 DMF, DMSO의 양쪽이 모두 높은 수율을 보여 주지는 못하였다. 따라서, 이 화합물은 수용액계에서의 반응이 잘 진행되는 것이나 수용성이 아닌 유도체(예 Poly iodo Hippurate etc)에서는 유기용매에서 반응이 더 잘 진행될 수 있을 가능성이 보인다. 이 방법으로 제조된 Hippuran은 그 생성물의 순도가 일반 제품과 별 차이가 없었다.

Rosebengal의 경우에는 문헌에 여러가지로 발표되어 있는 바와 같이⁽³⁾⁽⁴⁾ 반응 시간, 수율 및 생성물종의 순도가 문제시되고 있다. 즉, 일반적인 방법으로 합성된 것에서는 반응 시간이 길고(130°C에서 15시간 이상 가열⁽¹⁾) 합성품 중에 여러가지 불순물이 개입되기 쉽다(제1도 참조). 이 문제는 출발 물질의 순도에도 영향을 받지만 본 연구에서 순수한 것을 사용하여 본 결과 제 2 도에서와 같이 순도가 높은 제품을 얻을 수 있었다.

반응 시간도 짧아서 30분 정도로 90% 이상의 표지 수율을 얻을 수 있었다. 종래 합성 방법과 다른 점은 reductant가 약간 들어 있는, 즉 excess I₂이 없을 정도로 조절되어 있는 ¹³¹I제품을 사용하고 Carrier KI를 사용하지 않은 경우에 좋은 수율을 단시간에 얻었다는 점이다.

유기용매를 사용한 경우 D. M. F는 Acetate로 Buffer시켜 PH를 조절할 수 있었으나, 그 수율이 낮았으며 D. M. S. O의 경우에는 용매의 극성이 강하여 Acetate로는 PH가 buffer되지 못하였다. 따라서 D. M. S. O의 PH range에서 (약 5.5) acetate buffer 없이 반응시켜 본 결과 90%의 수율

을 단시간에 얻을 수 있었다. 이 점은 뒤에서도 논의된 것이지만 특이한 점이라 볼 수 있다. KI와 같은 Carrier를 사용하면 표지 수율이 격감되는 것이 확인되고 있다.

Uracil-5¹³¹I의 경우에는 Uracil-5-Br을 출발 물질로 삼았으므로 Hippuran (O-iodo Hippuran) Rosebengal (tetra chloro tetra iodo fluorescein)과 같은 요오드 화합물이 아닌 것이었으나 (즉 Bromine-iodine exchange or iodination) 반응 상태가 순조로웠으며 reductant가 있는 ¹³¹I 제품의 경우가 높은 수율을 보여 주었다. 유기용매를 사용한 경우는 수율이 낮았으며 별로 실용성이 없었다. 5-Bromo-uracil은 유기용매에 특히 DM SO에 잘 용해되는 편이었으므로 수율이 낮은 이유에 관하여는 앞으로 더 고찰해 보려 한다. 저자들의 생각으로는 반응중간체가 요오드화합물의 경우와 다른 것에 기인하지 않는가 하고 있다.

O-iodo toluene에 대하여는 이 화합물이 수용성이 아니므로 주로 유기용매만을 사용하여 보았으며 DMSO 용매를 사용하고 H₂O₂ 산화제를 사용하는 것이 더 좋은 수율을 보여 주고 있다. m-iodo-toluene, P-iodo toluene에서는 이러한 어느 방법에서도 좋은 수율을 보여 주지 못하고 있다. O-iodo benzoic acid이 경우에는 DMF의 경우가 D. M. S. O보다 우수한 수율을 보여 주고 있다. P-iodo benzoic acid의 경우는 종래의 합성법이⁽¹⁰⁾ 곤란하여 고온 고압 또는 γ -선 존재 밑에서의 합성법이⁽¹¹⁾ 고려되고 있으나 D. M. S. O 용매에서 H₂O₂ 법을 사용한 3~6시간 반응으로 16%의 수율을 얻을 수 있으므로 경우에 따라서는 수율은 낮지만 이 방법을 이용할 수도 있을 것이다.

Penta Chloro Phenol의 경우에는 유기용매 존재하에서 H₂O₂를 사용한 것이 좋은 수율을 보여 주지 못하고 있으며 Dioxane과 같은 용매에서 가열법으로 좋은 수율을 보여 주고 있다. 그 이유는 더 연구해 보아야 하겠으나 Penta chloro Phenol가 비교적 강한 산이므로 H₂O₂에 의한 산화작용이 충분한 영향을 주지 못하고 있음을 뜻하고 있다.

결론적으로 말하여서 H₂O₂를 산화제로 이용한

방법에서는 제 3표에 요약된 것 같이 수용액 계통에서는 단시간 합성이 가능하며 reductant가 약간 섞인 ¹³¹I 제품으로도 합성이 가능하다. 유기용매를 사용한 경우에는 제 4표에서 보여 주는 바와 같이 각 용매의 종류에 따라서 상이한 수율을 보여 주고 있으나 iodo toluene, iodo acid 등은 이 방법으로 높은 수율을 얻을 수 있다. Penta chloro phenol과 같은 강한 산성화합물은 H₂O₂ 법으로는 높은 표지 수율을 보여 주지 못한다. 더 많은 여러 가지 구조의 시약과 반응액을 종합해야만 반응 과정에 대하여 확실한 판단을 할 수 있겠으나, 현재까지의 연구 결과로 보아 H₂O₂를 산화제로 이용하는 방법은 유기용매를 사용하는 경우에는 중성 및 약한 산성물질에서 높은 표지 수율을 보여 주는 것으로 생각되며 수용액에서는 30분 정도의 표지 반응으로도 평균 50% 정도의 표지 수율을 얻을 수 있는 방법이 될 수 있다.

부 기

본 연구를 지행시키는 데 연구 초기에 실험을 도와 준 Dr. R. S. Manni (IAEA, expert) 및 실험 실일을 맡아서 하여 준 임 보규 씨에게 각각 감사의 말씀을 드린다.

LITERATURE

- 1) Y. S. Kim et al; *J. Korean. Nucl. Med.* 1 83(1967)
- 2) Y. S. Kim; *J. Nucl. Sci. Office of Atomic Energy of Korea.* 7 91(1967)
- 3) Liebster, J. et al; *Nature*, 1475(1959) *ibid* 913(1959)
- 4) E. Hallaba & E. Abdu Liah; *Intern. J. of Appl. Rad. and Isot.* 17 425(1966) *ibid* 19 153(1968)
- 5) Y. S. Kim and C. D. Kim; *J. Korean. Chem. Soc.* 12 35 (1968)

- 6) E. Hallaba and M. Raich; *Microchem. J.* **14** (3), 481-5(1969)
- 7) ; *J. Endocrinol.* **44** (4), 467-749(1969)
- 8) M. J. Johns; *J. Biochem.* **113** (2) 299-305(1969)
T. A. John; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **35** (4) 444-50(1969)
- 9) Y. S. Kim; *Proceedings of quality control and chemical analysis of radiopharmaceuticals* Vienna, Austria. RCCR 1969
- 10) A. Appleby and R. E. Spillett; RCR 208, Radichemical center, Amersham Bucks(England) 1967