

硫酸铜在邻碘马尿酸标记 过程中的催化效应

李太华 王以斌 欧阳秦捷

(北京师范大学化学系)

本文着重研究了硫酸铜对邻碘马尿酸标记的催化作用。结果表明,硫酸铜对邻碘马尿酸的标记反应具有显著的催化效果,少量的硫酸铜不但可以降低邻碘马尿酸标记反应的温度(115℃),使邻碘马尿酸标记快速(10min)、高产额(标记率为99%),而且还可以控制邻碘苯甲酸的生成和标记(标记率<1%)。此外还研究了反应温度和反应时间对邻碘马尿酸(或邻碘苯甲酸)标记率的影响,以及邻碘马尿酸(或邻碘苯甲酸)与放射性碘离子同位素交换反应的动力学规律。并初步讨论了硫酸铜在邻碘马尿酸标记过程中的催化机构。

关键词 邻碘马尿酸, 邻碘苯甲酸, 硫酸铜, 催化效应。

一、引言

用 ^{125}I (或 ^{131}I)标记邻碘马尿酸(OIHA),无论采用早期的水溶液体系^[1-3],或是后来的熔融体系^[4],以及最近报道的热液熔融体系^[5],标记产品中都或多或少含有邻碘苯甲酸(OIBA)。产品中的OIBA对肾扫描很不利,由于OIBA在脏器浓集比OIHA快,排泄比OIHA慢,并且还会加速OIHA的分解。所以标记产品中的OIBA严重地影响着肾扫描的效果。OIBA这个有害杂质的来源,一是原料(一般原料中均含有1—2%的OIBA),同时放射性碘离子与OIBA的交换速度远大于OIHA的速度;二是标记过程中OIHA分解产生OIBA。可见,若在标记过程中设法提高OIHA的标记速度,使放射性碘离子与OIHA的交换速度大于OIBA的速度,或者抑制OIBA的生成和标记,都是非常有意义的。

Hawkins等^[6,7]指出硫酸铜($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)对OIHA、OIBA的标记具有催化和抑制作用。在此基础上我们详细地研究了OIHA和OIBA同放射性碘离子交换反应的动力学特征,温度、时间以及硫酸铜对OIHA和OIBA标记率的影响。

二、实验

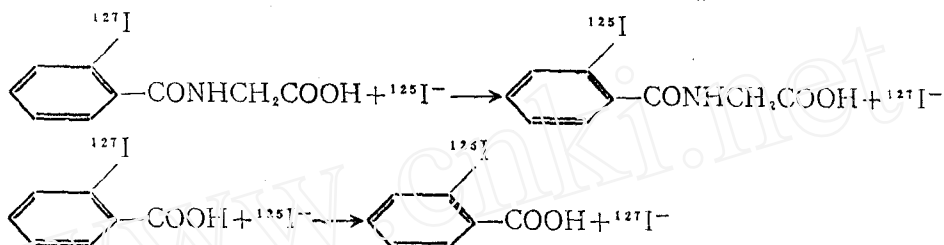
1. **标记方法** 将1mgOIHA(或OIBA)、5 μl 0.1MNaOH和20 μCi Na ^{125}I (或Na ^{131}I , 体积为7 μl)加至3ml安瓿中,密封后置于115℃油浴中进行交换反应。

2. **分析鉴定** 标记产品用硅胶G薄板,以三氯甲烷:冰醋酸=9:2(体积比)为展开剂进行薄层层析,鉴定OIHA、OIBA和 $^*\text{I}^-$ 的 R_f (分别为0.1, 0.5—0.6和0.9—1.0)。样品放射性用FH-408自动定标器进行测量。

1983年5月26日收到。

三、结果和讨论

1. OIHA和OIBA与放射性碘离子的交换反应 交换反应式为:



在均相体系中, 简单同位素交换反应的动力学特征服从指数定律:

$$-\ln(1-F) = \frac{[A] + [B]}{[A][B]} Rt$$

式中 $[A]$ 、 $[B]$ 分别为OIHA (或OIBA) 和 NaI 的摩尔浓度, R 为交换速度, F 为时间 t 时的交换度, 当 $[A]$ 、 $[B]$ 固定时, $-\ln(1-F)$ 与 t 有线性关系。

图1是当OIHA为1mg, OIBA为0.82mg, 温度分别为155℃和115℃时的关系图, 两直线均很好地通过原点, 表明上述同位素交换反应都服从指数定律。 ^{125}I 在 $\text{O-}^{127}\text{IHA}$ (或 $\text{O-}^{127}\text{IBA}$)和 Na^{127}I 之间的交换反应都是一种均相体系简单同位素交换反应, 在上述条件下OIHA的半交换期为0.8min, OIBA的半交换期为1.4min。

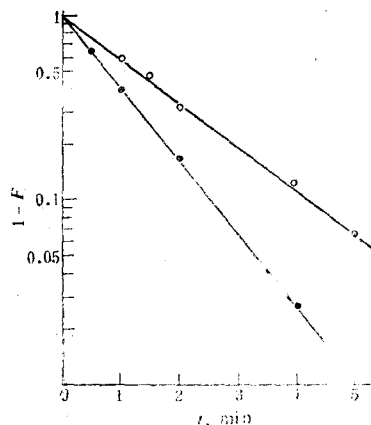


图1 $(1-F)$ 和 t 的线性关系图

●—OIHA; ○—OIBA。

图2和图3分别为载体 NaI 对OIHA和OIBA标记率的影响。结果表明理论计算值和实验值基本一致。这说明OIHA和

OIBA与放射性碘离子的反应是能够达到平衡分配的。同时还说明OIHA、OIBA与放射性碘离子的交换只是碘-碘之间的取代反应, 而无其他任何位置的取代。

2. 温度、时间对OIHA和OIBA标记率的影响 OIHA和OIBA的标记率都明显地受标记反应的温度及时间的影响, 图4和图5表明它们均随着反应温度的升高和时间的增长而增高, 在温度为135℃, 时间为20min, OIBA的标记率达98%; 温度为155℃, 时间为20min, OIHA的标记率为99%。并且, 在温度、时间等条件相同的情况下, OIBA标记反应速度较OIHA为快, 特别是在较低的温度下, 差别更明显, 这可能是由于OIBA的活化能较OIHA的活化能低的原因。

3. 硫酸铜($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)的影响 以1.9mg OIHA和0.1mg OIBA混合, 加入不同量(W)的硫酸铜, 在温度为115℃, 时间为20min条件下进行交换反应。实验结果见图6。由图可见, 没有加硫酸铜时, OIHA的标记率只有28%, OIBA的标记率达68%, 随硫酸铜

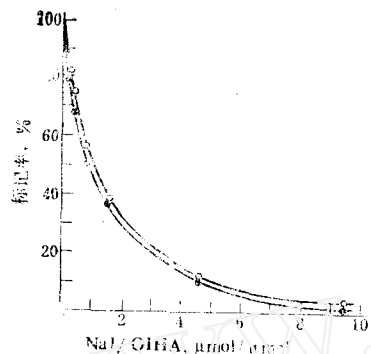


图2 载体NaI对OIHA标记率的影响
○——理论计算值; ●——实验值。

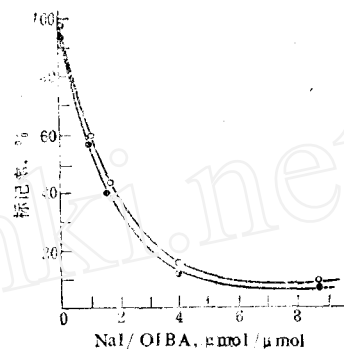


图3 载体NaI对OIBA标记率的影响
○——理论计算值; ●——实验值。

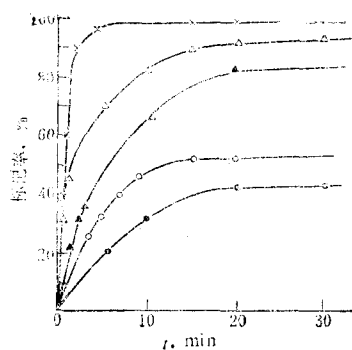


图4 温度、时间对OIHA标记率的影响
●——75℃; ○——95℃; ▲——115℃;
△——135℃; ×——155℃。

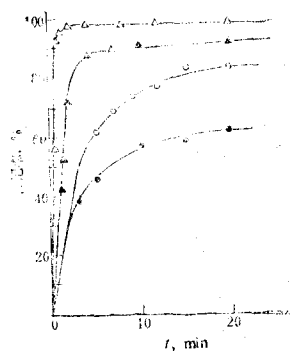


图5 温度、时间对OIBA标记率的影响
●——75℃; ○——95℃; ▲——115℃;
△——135℃。

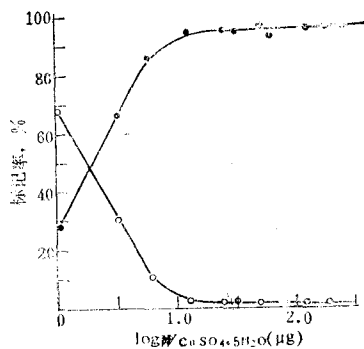


图6 硫酸铜对OIHA和OIBA标记率的影响
●——OIHA; ○——OIBA。

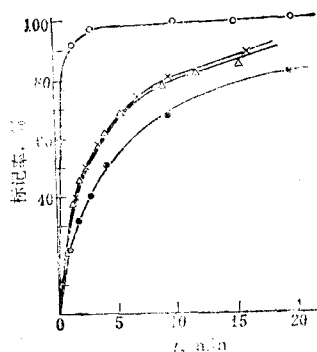
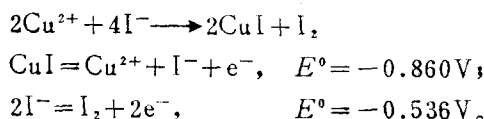


图7 时间对OIHA和OIBA标记率的影响
●——2mg OIHA; ○——2mg OIHA + 125 μg
CuSO₄·5H₂O; ×——2mg OIBA;
△——2mg OIBA + 125 μg CuSO₄·5H₂O。反应
温度: 均为115℃。

的量增加, OIHA 的标记率迅速提高, OIBA 的标记率明显降低, 当硫酸铜的量增加到 $12.5\mu\text{g}$ 时, OIHA 的标记率达到 95%, OIBA 的标记率降低到 2% 以下。

为进一步探索硫酸铜的作用, 我们以单一的 OIHA 和 OIBA 分别进行实验, 结果如图 7 所示。图 7 表明, 硫酸铜对 OIBA 的标记率无影响, 既无催化作用, 也无抑制作用; 而对 OIHA 具有显著的催化效应。没有加硫酸铜时, 当温度为 115°C , 时间 20min, OIHA 的标记率最高只有 82.4%; 加入 $125\mu\text{g CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 后, 在相同的条件下, 仅 10min, OIHA 的标记率就达到 99%。同时也表明了硫酸铜使放射性碘离子与 OIHA 的交换速度远大于 OIBA 的交换速度。

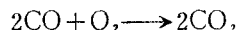
4. 硫酸铜的催化机制 关于硫酸铜的催化机制, 目前世界各国看法不一。Stanley^[9] 在标记 3,5-二乙酰胺基-2,4,6-三碘苯甲酸盐 (diatrizoate) 中, 认为硫酸铜的催化机制是半电池的循环氧化和还原过程:



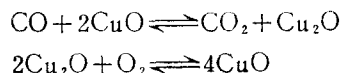
按这个历程, 3,5-二乙酰胺基-2,4,6-三碘苯甲酸盐与放射性碘离子的交换反应是亲电芳香取代反应, 即碘正离子 (I^+) 交换。

在邻碘马尿酸的标记中, Kaspersen^[9] 指出, OIHA 和 OIBA 同放射性碘离子的交换反应都是亲核芳香取代反应, 也即都是碘负离子 (I^-) 交换。若硫酸铜的催化机制是半电池氧化和还原过程, 则硫酸铜对 OIHA 和 OIBA 应具有相同的效果, 而实验结果表明它只对 OIHA 有作用。我们认为硫酸铜对 OIHA 的催化机制可能是二价铜离子和含氮的邻碘马尿酸 (3,5-二乙酰胺基-2,4,6-三碘苯甲酸盐也是含氮化合物) 形成一种过渡态的配位络合物, 降低了 OIHA 的活化能, 从而加快了放射性碘离子与 OIHA 的交换速度。

与硫酸铜的半电池氧化和还原机制相似^[10], 可变价的金属氧化物, 如 MnO_2 、 CuO 等作催化剂, 也能加快反应速度, 以往很多人都认为催化机制是以催化剂的循环氧化和还原来进行的。例如:



以 CuO 为催化剂来加速反应, 认为 CuO 的催化机制是按以下历程进行的:



若以 O_2 和 CO 的混合物通过以 ^{18}O 标记的 CuO , 在催化过程中并没有发现催化剂中的 ^{18}O 含量有所改变, 这说明反应并未经过催化剂的循环氧化和还原的步骤来进行。

如上所述, 催化剂硫酸铜在 OIHA 标记中的催化机制有待进一步探讨。

四、小 结

1. OIHA 和 OIBA 与放射性碘离子的交换反应是一种均相体系简单同位素交换反应, 均服从指数定律。
2. 硫酸铜对 OIBA 无影响, 对 OIHA 标记具有显著的催化效应, 可降低 OIHA 标记反应的温度 (115°C), 使 OIHA 标记快速 (10min), 产额高 (标记率为 99%), 还可控制

OIBA 的生成和标记 (标记率 $<1\%$), 从而克服了因原料中 OIBA 影响标记产品 OIHA 的质量问题。

3. 标记产品中引入了重金属离子 Cu^{2+} , 因而需要分离除去 Cu^{2+} 。

本工作得到了刘伯里教授和金昱泰副教授的指导, 谨致谢意。

参 考 文 献

- [1] Tubis, M., et al., *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.*, **103**, 497 (1960).
- [2] Mitta, A.E.A., et al., *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes*, **12**, 146 (1961).
- [3] Anghilert, L. J., *ibid.*, **15**, 95 (1964).
- [4] Elias, H., *ibid.*, **24**, 463 (1973).
- [5] Sinn, H., *ibid.*, **28**, 809 (1977).
- [6] Hawkins, L. A. et al., *J. Label. Comp. Radiochem.*, **18** (1-2), 126 (1981).
- [7] Idem, *Exp. J. Nucl. Med.*, **7**, 58 (1982).
- [8] Stanley, L. M., *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes*, **33**, 467 (1982).
- [9] Kasperen, F. M., *ibid.*, **31**, 97 (1980).
- [10] 中国科学院原子能研究所编, 放射性同位素应用知识, 科学出版社, 1959 年。

THE CATALYTIC EFFECT OF COPPER SULFATE IN LABELLING PROCESSES OF O-iodohippuric ACID

LI TAIHUA WANG YIBIN OUYANG GINJI

(Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing)

ABSTRACT

The kinetics of isotopic exchange reaction in o-iodohippuric acid (or o-iodobenzoic acid) and the effects of copper sulfate, reaction temperature and reaction time for the labeling efficiency of o-iodohippuric acid (or o-iodobenzoic) are studied. The results show that copper sulfate has an important catalytic effect on the labeling of o-iodohippuric acid. It not only lowers the temperature of labeling o-iodohippuric acid, speeds up the reaction and gives high yield, but also can control the formation and labeling of o-iodobenzoic acid. The reaction mechanism of the catalytic effect of copper sulfate is also discussed.

Key words o-iodohippuric acid, o-iodobenzoic acid, Copper sulfate, Catalytic effect.