

冠醚介质中长链卤代烷烃与 ^{125}I 、 ^{82}Br 的交换反应

国毓智 刘伯里

(北京师范大学放辐化研究室)

本文研究了在冠醚介质中 ^{125}I 、 ^{82}Br 与 1-Br-十六烷的交换反应, 以及不同冠醚、不同阳离子对反应速度和产率的影响。研究了在苯并12-冠-4介质中, ^{125}I 、 ^{82}Br 与 1-Br-十六烷的反应动力学, 首次测定了该反应的动力学参数, 为短寿命同位素标记化合物的制备提供了快速、有效的新方法。

关键词 冠醚, 同位素交换反应, 1-Br-十六烷, ^{125}I , ^{82}Br 。

一、引言

近年来缺中子短寿命卤素 (^{18}F 、 $^{34\text{m}}\text{Cl}$ 、 $^{74\text{m}}\text{Br}$ 、 ^{123}I) 在核医学中的应用引起人们广泛的重视。这些短寿命卤素标记物的制备主要采用同位素交换法及不同卤原子间的交换反应来实现。为了适应快速标记的需要, 近年来发展了几种快速同位素交换法^[1]。其中包括用冠醚做相转移催化剂来实现快速交换的目的。但是迄今为止, 通常都把冠醚溶解在有机溶剂内进行反应^[2,3]。刘伯里等^[4,5] 曾首次利用冠醚为介质, 直接将固体碱金属放射性卤化物和标记物溶于冠醚介质, 利用冠醚的“裸露”离子效应, 在室温下实现了放射性卤离子和卤代烷烃的快速交换。本文进一步研究了在不同冠醚介质中 ^{125}I 与长链 1-Br-十六烷的交换反应, 以及不同阳离子对反应的影响。研究了在苯并12-冠-4介质中, ^{82}Br 、 ^{125}I 与 1-Br-十六烷的交换反应动力学, 首次测定了上述反应的活化能、反应速度常数, 半交换期等动力学参数。初步探讨了该反应的机理。

二、实验部分

取约 $20\mu\text{Ci}$ 无载体的 Na^{125}I (Na^{82}Br) 溶液于试管中, 在适当条件下脱水, 然后加入一定量的冠醚, 微热使其溶化, 搅拌, 使固态 Na^{125}I (Na^{82}Br) 尽量转移到冠醚中, 将冠醚取出置于另一试管中, 恒温下加入相同温度的 1-Br-十六烷, 充分搅拌, 使其迅速均匀混合。不同时间取样, 用薄层层析法〔硅胶 G 板层, 苯: 乙酸乙酯=9:1(体积) 为发展剂〕分离

1982年2月15日收到。

放射性卤离子及标记物, 从层析板上卤离子 ($R_f=0$) 和 $1-^{125}\text{I}(^{82}\text{Br})$ -十六烷 ($R_f=0.9$) 的放射性峰值计算标记百分数, 放射性强度用井形闪烁计数器测定。

三、结果及讨论

1. 在不同冠醚介质中 ^{125}I 与 1-Br-十六烷的交换反应 分别以苯并-12-冠-4、苯并-15-冠-5、18-冠-6 及二苯并-24-冠-8 为介质, 冠醚量为 10mg、 ^{125}I 约 $20\mu\text{Ci}$ 、1-Br-十六烷 45mg、稳定 NaI $10\mu\text{g}$ 进行 ^{125}I 与 1-Br-十六烷的交换反应。在 20°C 时, 不同冠醚介质中

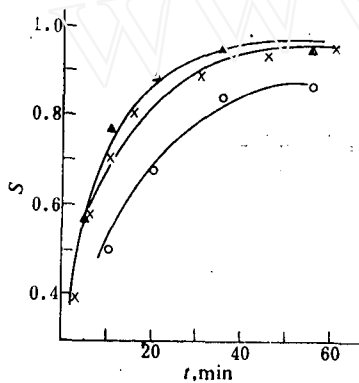


图1 不同冠醚介质中 ^{125}I 与 1-Br-十六烷的交换反应

○—苯并-15-冠-5, 20°C ;
×—苯并-12-冠-4, 18°C ;
▲—18-冠-6, 20°C 。

交换百分数 S 与反应时间 t 的关系如图 1 所示。实验表明, 在该温度下不同冠醚与 1-Br-十六烷的互溶性不同。其中 18-冠-6, 苯并-12-冠-4 和 1-Br-十六烷具有良好的互溶性, 苯并-15-冠-5 较差, 二苯并-24-冠-8 更差, 只有在较长时间才能有明显的反应(图 1 中未标出)。看来, 互溶性是影响反应速度的一个因素。在 40°C 时, 上述冠醚均能很好地与 1-Br-十六烷互溶, 反应十分分钟后, 交换百分数均大于 95%, 显示出在较高温度下, 用不同冠醚为介质时对交换反应速度影响不大。在上述互溶条件下, 1-Br-十六烷和 ^{125}I 在冠醚介质中的反应是均相交换反应。冠醚的存在既做为固体 Na^{125}I 的相转移剂、产生活性很强的“裸露”卤阴离子, 又可以作为一种介质对 1-Br-十六烷产生影响。通常情况下, 碳链较短时伯碳位置上的亲核取代反应大多是 $\text{S}_{\text{N}}2$ 历程, 但若考虑到链长度对 $\text{S}_{\text{N}}2$ 历程的影响很大, 则我们推测在冠醚介

质中的卤素交换反应也可能是 $\text{S}_{\text{N}}1$ 历程的亲核取代反应。

2. 不同阳离子对 1-Br-十六烷与 ^{125}I 交换反应的影响 以 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 的碘化物为载体, 以苯并-12-冠-4 为介质, 我们研究了阳离子对 ^{125}I 与 1-Br-十六烷交换反应的影响。当载体量与冠醚量各为 $0.1\mu\text{M}$ 时, 其结果如图 2 所示。

图 2 所示的结果是与冠醚的“孔径”效应相一致的。表 1 列出了有关冠醚的空穴直径和阳离子直径。显然, 苯并-12-冠-4 空穴直径与 Li^+ 离子直径比较接近, 15-冠-5 与 Na^+ 离子直径比较接近。在这两种情况下冠醚与阳离子络合能力较强, 因而既可以得到较多的“裸露”卤阴离子, 又可以较大地削弱阳离子与卤阴离子间的相互作用, 使“裸露”的卤阴离子具有更强的活性。因而反应速度较快。但是, 需要指出, 在上述反应条件下, 冠醚的用量很少, 仅能起到络合剂的

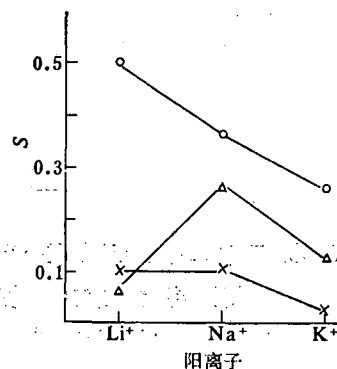


图2 不同阳离子对卤素交换反应的影响
反应条件: 冠醚 $0.1\mu\text{M}$, 阳离子载体 $0.1\mu\text{M}$, 1-Br-十六烷 45mg, 20°C , 反应 80 min: ○—苯并-12-冠-4; △—15-冠-5; ×—无冠醚。

作用, 而无法起到反应介质的作用, 因而在此条件下的反应历程可能更接近 S_N2 历程。我们通过加入不同量的冠醚来改变“裸露”的卤阴离子浓度, 结果表明, 反应速度也随之改变(见图3)。这说明, 反应速度与“裸露”卤阴离子浓度有关。

表1 碱金属离子直径和冠醚空穴直径^[7]

离子	离子直径, Å	冠醚	冠醚空穴直径, Å
Li ⁺	1.36	苯并-12-冠-4	1.2~1.5
Na ⁺	1.94	15-冠-5	1.7~2.2
K ⁺	2.66	18-冠-6	2.6~3.2

最近游效曾等用 CNDO/2 法对 12-冠-4 和 Li⁺、Na⁺ 的络合物进行了量子化学计算^[6], 结果表明, 12-冠-4 与 Li⁺ 的络合物的能量比与 Na⁺ 的络合物要低 0.034 原子单位 (21.3kcal/M)。所以在以自由离子状态进行络合时, Li⁺ 比 Na⁺ 生成的络合物更为稳定。这也就是孔径效应的实质所在。

如果冠醚量很大, 例如在下面的条件下进行上述反应: 载体量 25 μ g, 苯并-12-冠-4 10mg, 1-Br-十六烷 45mg, 在 22 $^{\circ}$ C 时反应十五分钟, 各种不同的碱金属阳离子载体的交换百分数均大于 90%, 即在大量冠醚存在下, 不同阳离子载体对反应速度没有明显的影响。这一结果是由于大量冠醚存在下, 对不同的阳离子都能达到完全的络合, 因而“孔径效应”不能明显的表现出来。

3. 不同卤阴离子对交换反应速度的影响 虽然不同的“裸露”卤阴离子 (¹⁸F, ⁸²Br, ¹²⁵I) 在非质子型溶剂中亲核能力并不相同 ($F^- > Br^- > I^-$)。但是, 如果反应按单分子历程进行, 反应速度取决于 C-Br 键的解离速度, 与亲核试剂无关, 所以亲核试剂亲核性能的改变对反应速度不发生明显的影响^[8]。图 4 是在 40 $^{\circ}$ C 时, ¹⁸F, ⁸²Br, ¹²⁵I 与 1-Br-十六烷交换反应的交换百分数 S 与反应时间 t 的关系曲线。从图中可以看出不同卤阴离子对反应速度确无显著影响 (有关 ¹⁸F 数据引自文献 [5])。

4. 冠醚介质中卤原子间交换反应的动力学 如上所述, 若在苯并-12-冠-4 介质中卤原子间的交换反应是 S_N1 历程。⁸²Br 与 1-溴代十六烷的交换反应属于简单均相同位素交换反应, 服从指数定律:

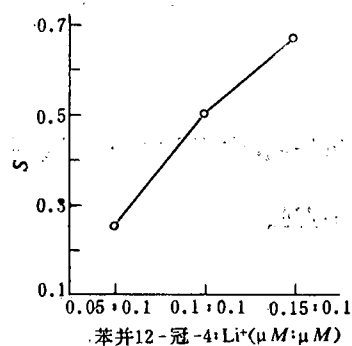


图3 苯并-12-冠-4 与 Li⁺ 载体在不同摩尔比时 ¹²⁵I 与 1-Br-十六烷的交换百分数
反应条件: 1-Br-十六烷 45mg;
20 $^{\circ}$ C; 80 min.

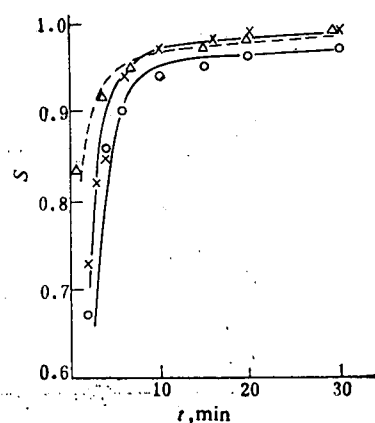


图4 ¹⁸F, ⁸²Br, ¹²⁵I 与 1-Br-十六烷交换反应的 $S \sim t$ 曲线
反应条件: 1-Br-十六烷 45mg, 苯并-12-冠-4 10mg, NaI, NaBr 10 μ g, 40 $^{\circ}$ C;
○—⁸²Br; ×—¹²⁵I; △—¹⁸F.

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

式中 F 为交换度, r 为交换反应总速度, $[A]$ 、 $[B]$ 分别为反应物 A、B 的总浓度, t 为反应时间。

由(1)式可知 t 与 $\ln(1-F)$ 呈线性关系, 图 5, 6 是在不同温度时 ^{82}Br 与 1-Br-十六烷在苯并-12-冠-4 介质中的交换百分数 S 与反应时间 t 的关系曲线以及由 $t \sim \ln(1-F)$ 作图得到的直线关系。其中, 直线的斜率 $P = -\frac{[A]+[B]}{[A][B]}r$, 半交换期 $t_{1/2} = \frac{0.693}{P}$ 。

对一级反应, 速度常数 $k = \frac{0.693}{2t_{1/2}}$, 表 2 列出了在不同温度时的 $t_{1/2}$ 和 k 值。

根据阿仑尼乌兹方程式

$$\ln k = \ln Z - \frac{E}{RT}$$

以 $\ln k \sim \frac{1}{T}$ 作图应得一直线(图 7), 从直线的斜率可进一步求得交换反应的活化能 $E = 15 \pm 2 \text{ kcal/M}$ 。

表 2 ^{82}Br 与 1-Br-十六烷交换反应的 $t_{1/2}$ 和 k 值

温度, ℃	$t_{1/2}$ min	k min^{-1}
23	6.5 ± 0.7	0.05 ± 0.01
40	1.5 ± 0.2	0.23 ± 0.02
52	0.7 ± 0.1	0.50 ± 0.05

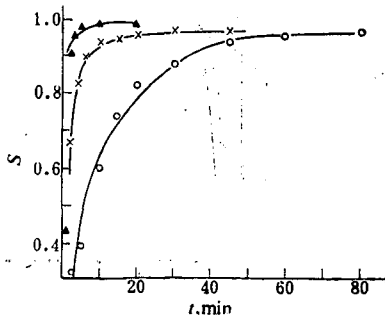


图 5 ^{82}Br 与 1-Br-十六烷的交换百分数与反应时间的关系
反应条件: 1-Br-十六烷 45 mg, ^{82}Br 约 20 μCi , NaBr 10 μg , 苯并-12-冠-4 10 mg: ○—23℃; ×—40℃; ▲—52℃。

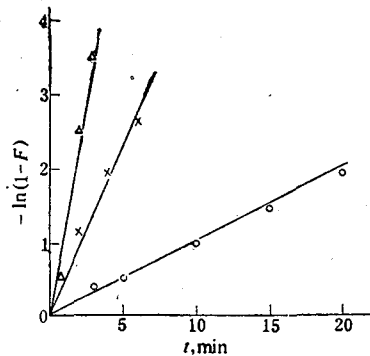
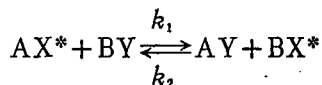


图 6 ^{82}Br 与 1-Br-十六烷交换反应的 $\ln(1-F)$ 与 t 的线性关系
实验条件同图 5: ○—23℃; ×—40℃; ▲—52℃。

与上述 ^{82}Br 的同位素交换反应不同, ^{125}I 与 1-Br-十六烷的反应是不同卤素间的交换反应。此类反应可以表示如下:



式中 A 为金属阳离子, B 为与卤素 Y 相结合的有机基团, X^* 是放射性卤阴离子, 对上述反应, 我们若按 $\text{S}_{\text{N}}1$ 历程处理, 其速度方程可以表示如下:

$$\frac{d[\text{BX}^*]_t}{dt} = k_1[\text{BY}]_t - k_2[\text{BX}^*]_t \quad (2)$$

可以在两种情况下解此方程:

(a) 如果逆反应可以忽略不计, 上式简化为:

$$\frac{d[\text{BX}^*]_t}{dt} = k_1[\text{BY}]_t$$

设开始反应时, $t=0$, $[\text{BY}] = [\text{BY}]_0$, $[\text{AX}^*] = [\text{AX}^*]_0$, $[\text{BX}^*]_0 = [\text{AY}]_0 = 0$, 经 t 时间后, $[\text{BY}]_t = [\text{BY}]_0 - [\text{BX}^*]_t$, 因此上式可写成:

$$\frac{d[\text{BX}^*]_t}{dt} = k_1[\text{BY}]_0 - k_1[\text{BX}^*]_t \quad (3)$$

解此方程得到:

$$[\text{BX}^*]_t = [\text{BY}]_0(1 - e^{-k_1 t})$$

定义交换百分数 $S_t = \frac{[\text{BX}^*]_t}{[\text{AX}^*]_0}$, 交换度 F 为:

$$F = \frac{S_t}{S_\infty}$$

则有 $S_t = \frac{[\text{BY}]_0}{[\text{AX}^*]_0}(1 - e^{-k_1 t})$ 。当 t 很大时, $e^{-k_1 t} \approx 0$,

$$\therefore F = \frac{S_t}{S_\infty} = 1 - e^{-k_1 t}$$

或 $\ln(1 - F) = -k_1 t \quad (4)$

(b) 如果逆反应不可忽略, 但在反应中 $[\text{BX}^*] \ll [\text{BY}]_0$, 即 $[\text{BY}]_t \approx [\text{BY}]_0$, 则 (2) 式可以表示为:

$$\frac{d[\text{BX}^*]_t}{dt} = k_1[\text{BY}]_0 - k_2[\text{BX}^*]_t \quad (5)$$

解此方程可以得到:

$$\ln(1 - F) = -k_2 t \quad (6)$$

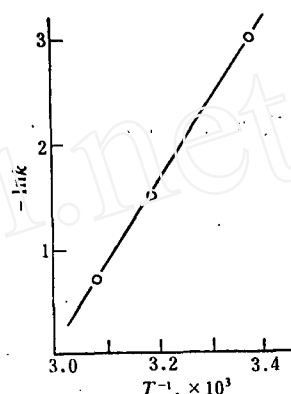


图7 ^{82}Br 与 1-Br-十六烷交换反应的 $\ln k$ 与 T^{-1} 的线性关系
实验条件同图5。

若反应平衡常数 $K = \frac{[BX^*][AY]}{[BY][AX^*]}$, 以交换百分数 S 表示 K 可得到:

$$K = \frac{[AX^*]_0}{[BY]_0} \cdot \frac{S_\infty^2}{(1-S_\infty)}$$

又因 $K = k_1/k_2$, 这样可以得到:

$$\ln(1-F) = -\frac{k_1}{K}t$$

或:
$$\ln(1-F) = -\frac{[BY]_0(1-S_\infty)}{[AX^*]_0 S_\infty^2} k_1 t \quad (7)$$

由式(1)、(4)、(6)、(7)可以看出, 对于 S_N1 历程的均相卤素交换反应都可以表达为:

$$\ln(1-F) = -Ct \quad (8)$$

其中 C 是一个包含速度常数 k 的常数。从(8)式可知以 $\ln(1-F) \sim t$ 作图可以得到线性关系并可从中求出反应速度常数 k 、半反应时间 $T_{1/2}$ 、活化能 E 等一系列动力学参数。

在苯并-12-冠-4 介质中 ^{125}I 与 1-Br-十六烷的反应 $k_1 \gg k_2$, 其逆反应可以忽略。用(4)式处理该反应结果得到图 8、9、10。表 3 列出了由此得到的动力学参数。

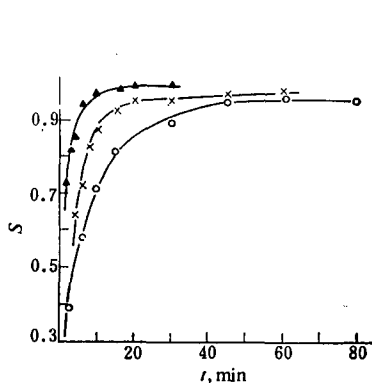


图 8 ^{125}I 与 1-Br-十六烷交换反应的 $S \sim t$ 关系曲线

反应条件: 1-Br-十六烷 45mg, 苯并-12-冠-4 10mg, NaI 10 μg , ^{125}I 约 20 μCi ;
○—18 $^{\circ}\text{C}$, ×—30 $^{\circ}\text{C}$, ▲—40 $^{\circ}\text{C}$.

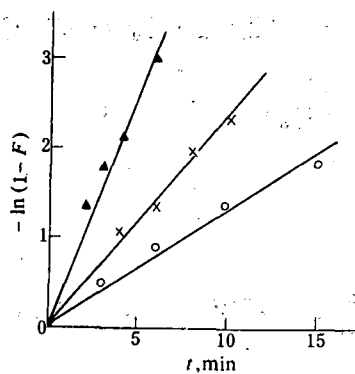


图 9 ^{125}I 与 1-Br-十六烷交换反应的 $\ln(1-F) \sim t$ 的线性关系

反应条件同图 8; ○—18 $^{\circ}\text{C}$; ×—30 $^{\circ}\text{C}$; ▲—40 $^{\circ}\text{C}$.

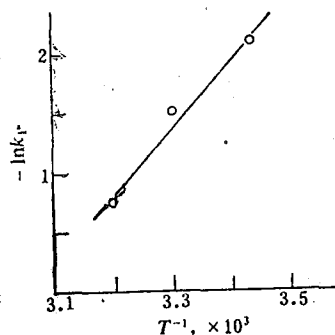


图 10 ^{125}I 与 1-Br-十六烷交换反应的 $\ln k_r \sim T^{-1}$ 关系曲线

反应条件同图 8 (T : 反应温度, K).

从图 6 和图 9 看到, 对 ^{82}Br 、 ^{125}I 与 1-Br-十六烷的交换反应, 以 $\ln(1-F) \sim t$ 作图可以得到较好的线性关系。实验结果表明交换反应的活化能很低, 这意味着反应是快速的。

表3 ^{125}I 与1-Br-十六烷交换反应的动力学参数

温度, $^{\circ}\text{C}$	$T_{1/2}$, min	k , min^{-1}
18	5.5 ± 0.6	0.13 ± 0.01
30	3.0 ± 0.3	0.23 ± 0.02
40	1.5 ± 0.2	0.46 ± 0.05
活化能, kCal/M	11 ± 1	

综上所述可以看出,在冠醚介质中,卤原子间的交换反应是制备短寿命同位素标记化合物的新的途径,该法具有反应温度低、快速和产额高的优点。适用于均相体系中的卤原子间的亲核取代反应。利用上述方法,我们已经成功地制备了在核医学中十分引人注意的心肌显影剂—— ω -卤代长链脂肪酸 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{82}Br 的标记物^[9]。

参 考 文 献

- [1] G. Stöcklin, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **28**, 131 (1977).
- [2] T. Irie et al., *J. Labelled Compd.*, **16**, 17 (1979).
- [3] T. Ido et al., *J. Labelled Compd.*, **16**, 153 (1979).
- [4] Liu Boli et al., *Radioisotopes*, **30**, 391 (1981).
- [5] 刘伯里等, *核化学与放射化学*, **4** (2), 100 (1982).
- [6] 游效曾等, *科学通报*, **25**, 210 (1980).
- [7] 温元凯, *中国科技大学学报*, **9**, 59 (1979).
- [8] 王积涛, *高等有机化学*, 人民教育出版社, p. 113, 1980.
- [9] 刘伯里等, *心肌显影剂—— ω -卤代硬脂酸的合成及标记*, 待发表。

AN EXCHANGE REACTION BETWEEN 1-BROMO- HEXADECANE AND ^{125}I OR ^{82}Br IN THE CROWN ETHER MEDIUM

GUO YUZHI LIU BOLI

(Beijing Normal University, Division of Radiochemistry)

ABSTRACT

A rapid method is described for the labelling of 1-bromohexadecane with ^{125}I and ^{82}Br in the presence of crown ether which is used as a solvent. Benzo-12-crown-4, 15-crown-5, 18-crown-6 and 24-crown-8 are chosen as crown ethers because of its low melting point.

In an isotopic exchange between 1-bromohexadecane and ^{125}I and ^{82}Br , the substrate and radioactive alkali halides are dissolved in the crown ether solvent. The unsolvated and "naked radioactive anions" have more reactive ability than those in the conventional condition. Our results show that there is a great crown ether effect in the halogen atom exchange or isotopic exchange. The time dependence of 1-bromohexadecane with ^{125}I and ^{82}Br and kinetics of isotopic exchange reactions in the benzo-12-crown-4 medium are studied, and the velocity constants of reaction from half-life of exchange reaction at various temperatures obtained. The activation energy of these isotopic exchange reactions is calculated from a plot where the velocity of reaction against the reciprocal temperature is a straight line. The effects of cations (Li^+ , Na^+ , K^+) complexed with benzo-12-crown-4 and 15-crown-5 in exchange reaction are also examined.

Key words Crown ether, isotopic exchange reaction, 1-bromohexadecane, ^{125}I , ^{82}Br .

(上接第49页, Continued from p.49)

LEVEL CONTROL INSIDE POT FOR VITRIFICATION OF SIMULATED HIGH-LEVEL WASTES

YAN JIADE SUN LIMING JING WEIGUAN
SHAO FUYI ZHANG BAOSHAN PU SHIGANG

(Institute of Atomic Energy, P. O. Box 275, Beijing)

In the operation of a "dry pot process" for the vitrification of simulated HLW, feed control and level detection can be easily achieved by providing an internal thermowell housing a multipoint thermocouple set. According to the change of temperature profile at the centre of the pot, the changing tendency of the level can be judged, and a procedure for remedying deteriorating operation is also described.

Key words High-level radioactive waste, Vitrification, Pot process, Level detection.