

# 冠醚法标记肾上腺显影剂NCL-6-I的动力学研究

陈仕平

刘伯里

(复旦大学原子核科学系, 上海)

(北京师范大学化学系)

**关键词** 6 $\beta$ -碘甲基-19-去甲胆固醇, 放射性卤化作用, 动力学, 冠醚法.

## 一、前言

6 $\beta$ -碘甲基-19-去甲胆固醇(简写NCL-6-I)的放射性碘标记物是目前临床常用的肾上腺显影剂<sup>[1,2]</sup>。标记方法有丙酮法<sup>[3]</sup>、丙酮-乙腈法<sup>[4]</sup>、乙醇法<sup>[5]</sup>及乙腈法<sup>[6]</sup>。近来又采用熔融法<sup>[7]</sup>和冠醚法<sup>[8]</sup>等。熔融法和冠醚法都具有反应快速和产额高等特点<sup>[9,10]</sup>。但迄今为止,关于冠醚法标记过程的反应动力学缺乏系统的研究。冠醚法标记方法分两类:(1)冠醚催化交换(简称为CEC),冠醚以催化量加入反应溶剂<sup>[10,11]</sup>;(2)冠醚介质交换(简称为CEM),标记物一般只有1--5mg,冠醚一般在20mg以上,冠醚既作为相转移催化剂,又作为反应介质。CEM法可获得高比度的标记产物<sup>[8,12,13]</sup>。

文献[14]报道了CEC过程的初步动力学结果,即冠醚品种与标记速度的关系。结合静电作用能的计算和孔径效应对实验结果进行了分析。本工作研究了CEM过程的动力学,这对卤素放射性药物的标记具有一定的指导意义。

## 二、原理

目前,冠醚法限于卤素放射性核素的标记,如<sup>18</sup>F<sup>[15,16]</sup>,<sup>82</sup>Br,<sup>123(125,131)</sup>I和<sup>211</sup>At等<sup>[8,10,13,14,17-19]</sup>,标记对象限于卤代有机物,如脂肪族卤代烃<sup>[10,14,16,17]</sup>、芳香卤代烃<sup>[15]</sup>、卤代脂肪酸<sup>[13]</sup>、邻碘马尿酸<sup>[12]</sup>和NCL-6-I<sup>[8]</sup>等。标记反应有同位素交换和非同位素交换两种,其动力学研究方法在文献[20]中已作过介绍。

对同位素交换,交换度 $F$ 服从如下方程:

$$-\ln(1-F) = k_2 at \quad (\text{二级反应}) \quad (1)$$

$$-\ln(1-F) = k_1 at / [M_1]_0 \quad (\text{一级反应}) \quad (2)$$

此处 $a = [M_1]_0 + [M_2]_0$ ,  $[M_1]_0$ 和 $[M_2]_0$ 分别为载体MX与标记对象RX的摩尔浓度。M为Na, K等金属, X为卤素, R为有机基团。 $k_1$ 和 $k_2$ 分别为按一级反应和二级反应处理得到的反应速度常数。

## 三、实验部分

**1. 试剂** NCL-6-I, 北京师范大学放射化学研究室合成; Na<sup>125</sup>I, 中国原子能科学研究

1988年8月11日收到, 1990年11月12日收到修改稿。

院产品；18-冠-6，上海化学试剂研究所产品；KI，苯，乙酸乙酯等，分析纯，北京化工厂产品。

2. 操作步骤 称取0.97mg NCL-6-I和66.8mg (0.2526mmol) 18-冠-6，放入含一定量KI及无水 $\text{Na}^{125}\text{I}$ 的2ml试管中。将试管置于恒温浴(64.0—65.0℃)中反应。其间不断将试管取出，置于Vortex多用振荡器上振荡2—4s。不同时间取样点于硅胶G板上。展开系统为苯-乙酸乙酯(9:1, V/V)，NCL-6- $^{125}\text{I}$ 的 $R_f=0.5-0.6$ ， $^{125}\text{I}^-$ 的 $R_f=0$ (原点)。刮板分析，用国产FH-408自动定标器测定放射性，定出标记率 $S$ 。标记率与时间的关系曲线示于图1。而交换度 $F(t) = S(t) / S(\infty)$ 。由 $-\ln(1-F) - t$ 图(图2)给出相应的斜率 $p$ ，分别按式(3)和式(4)计算速度常数 $k_1$ 和 $k_2$ ：

$$k_2 = p/a \quad (\text{二级反应}) \quad (3)$$

$$k_1 = p[M_1]_0/a \quad (\text{一级反应}) \quad (4)$$

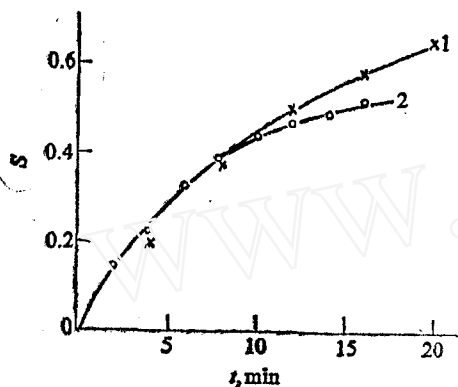


图1 标记率 $S$ 与时间 $t$ 的关系

KI: 1—0.07mg; 2—0.14mg;

NCL-6-I均为0.97mg, 18-冠-6均为66.8mg;

$\text{Na}^{125}\text{I}$  (无载体, 干) 均为 $7.4 \times 10^5 \text{ Bq}$ ;

$t = 64.0-65.0^\circ\text{C}$ .

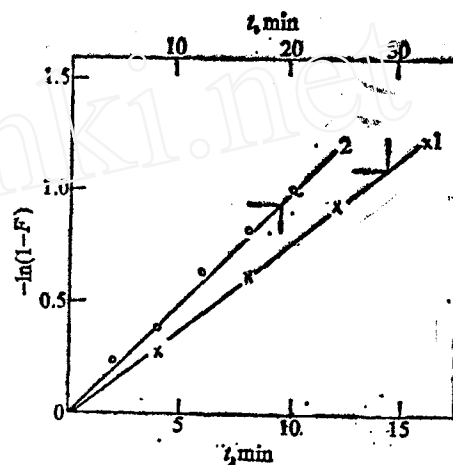


图2  $-\ln(1-F)$ 与 $t$ 的关系

#### 四、结果和讨论

载体浓度不同，标记速度也不同。但按式(3)算得的二级交换速度常数 $k_2$ 却基本一致，平均为 $2.394 \pm 0.059 \text{ min}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{l}$ 。而按式(4)一级反应处理得到的 $k_1$ 分别为 $0.0145 \text{ min}^{-1}$ 和 $0.0304 \text{ min}^{-1}$ ，相差1倍多。因此确定反应为二级。速度 $R$ 可表示为

$$R = k_2[M_1]_0[M_2]_0 = k_2[\text{KI}][\text{NCL-6-I}]$$

其中 $[\text{KI}]$ 为载体KI的浓度。注意到NCL-6-I中的碘原子是连接在伯碳(亚甲基— $\text{CH}_2$ —)上，从表1，图1，2不难判定 $^{125}\text{I}$ 的标记是通过 $\text{S}_\text{N}2$ 反应机理实现的<sup>[21]</sup>，即 $^{125}\text{I}^-$ 先与NCL-6-I形成一过渡态 $\{\text{NCL-6-I-6}^*\}$ ，然后此过渡态中的6位稳定碘迅速脱落下来，形成了NCL-6- $^{125}\text{I}$ 。

按单分子机理，NCL-6-I先解离掉碘原子，再与 $^{125}\text{I}^-$ 结合。则速度决定于NCL-6-I的解离(慢步骤)，而与亲核试剂KI的浓度无关。这恰恰与作者的实验结果相悖。

标记速度不仅决定于亲核试剂的浓度，还依赖于它(此处即卤负离子 $\text{X}^-$ )的本性<sup>[8]</sup>，

表1 载体浓度对标记速度的影响

序号	载体KI, mg	$[M_1]_0$ , mmol/l	$[M_2]_0$ , mmol/l	$a$ , mmol/l	$p$ , min <sup>-1</sup>	$k_2$ , min <sup>-1</sup> ·mol <sup>-1</sup> ·l	$k_1$ , min <sup>-1</sup>
1	0.070	6.206	27.830	34.04	0.0795	2.335	0.0145
2	0.140	12.412	27.830	40.24	0.0987	2.452	0.0304

$t = 64.0 - 65.0^\circ\text{C}$ , NCL-6-I均为0.97mg, 18C6均为66.8mg,  $\text{Na}^{125}\text{I}$  (干) 均为 $7.4 \times 10^5 \text{Bq}$ ,  $p = -\ln(1-F) \rightarrow$ 直线的斜率。

$^{211}\text{At}$ 标记  $> ^{131}\text{I}$ 标记  $> ^{82}\text{Br}$ 标记, 同样证实了反应的双分子性质。

溶剂效应理论<sup>[2,21]</sup>认为, 冠醚属偶极非质子性溶剂, 以它为溶剂(反应介质)的反应一般为 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理, 而且反应速度较快。这些结果为本实验所证实。溶剂效应与标记速度的关系在文献[23]中已作了报道。

### 参 考 文 献

- [1] Beierwaltes, W.H. et al., Adrenal Cortical Compounds, in Radiopharmaceuticals, Structure-Activity Relationships, ed. by Spencer, R.P., Grune and Stratton Inc., New York, 1981, p.395.
- [2] Gross, M.D. et al., *Clin. Nucl. Med.*, **9**, 264 (1984).
- [3] Kojima, M. et al., *J. Nucl. Med.*, **16**, 666 (1975).
- [4] Karnoi, I., et al., *J. Nucl. Med.*, **17**, 389 (1980).
- [5] Basmadjian, G.P. et al., *J. Lab. Compd.*, **11**, 427 (1975).
- [6] Ito, T. et al., *Yakugaku Zasshi*, **103**, 644 (1983).
- [7] 朱瑞森等, 中华核医学杂志, **3**, 106 (1983).
- [8] Liu, B.L. et al., *Int. J. Appl. Radiat Isot.*, **36**, 561 (1985).
- [9] Liu, B.L. et al., *Radioisotopes*, **30**, 275 (1981).
- [10] Liu, B.L. et al., *Radioisotopes*, **30**, 391 (1981).
- [11] 平冈道夫, クラウン化合物—その特性と应用, 讲谈社, 东京, 1978; 英文版, 1982.
- [12] 翁皓珉等, 核化学与放射化学, **5**, 154 (1983).
- [13] 刘伯里等, 核化学与放射化学, **6**, 120, 1 (1984).
- [14] 刘伯里, 陈仕平, 核化学与放射化学, **7**, 155 (1985).
- [15] Coenen, H.H. et al., *J. Nucl. Med.*, **26**, 37 (1985).
- [16] 刘伯里等, 核化学与放射化学, **4**, 100 (1982).
- [17] 国毓智等, 核化学与放射化学, **5**, 1 (1983).
- [18] 刘伯里等, 核化学与放射化学, **5**, 224 (1983).
- [19] 刘伯里等, 核化学与放射化学, **6**, 243 (1984).
- [20] 陈仕平等, 核化学与放射化学, **7**, 222 (1985).
- [20] 王积善, 高等有机化学, 北京, 人民教育出版社, 1980年, 第111页.
- [22] Reichardt, C., Solvent Effects in Organic Chemistry, Verlag Chemie, Weinheim, New York, 1978.
- [23] Chen, S.P., and Liu, B.L., *J. Radioanal. Nucl. Chem. Letters*, **126**, 279 (1988).

# STUDY OF KINETICS IN LABELLING THE ADRENAL IMAGING AGENT NCL-6-I BY THE CROWN ETHER METHOD

CHEN SHIPING

(Department of Nuclear Science, Fudan University, Shanghai)

LIU BOLI

(Department of Chemistry, Beijing Normal University)

## ABSTRACT

Radioiodination of NCL-6-I is achieved by means of the crown ether method. Kinetics in the 18-C-6 crown ether medium is investigated. The results indicate that the isotopic exchange reaction between NCL-6-I and  $\text{Na}^{125}\text{I}$  is a second order reaction. The rate constant of reaction is determined by a straight line between  $-\ln(1-F)$  and  $t$ . Our results show that the crown ether labelling method is characterized by high yield, rapidity and convenience.

**Key words** NCL-6-I, Radiohalogenation, Kinetics, Crown ether method.

(上接第95页, Continued from p.95)

$\text{IO}_3^-$  on various investigated rock samples. The results of batch technique agree with those of column migration experiment within the error limits.

**Key words** Radioactive iodine, Geological material, Column migration, Sorption ratio.

(上接第122页, Continued from p.122)

## ABSTRACT

In this paper, sample collection and handling and isotopic ratio measurement have been reported. The cylinder  $\text{CO}_2$  is used as the standard gas in the experiment. A vacuum system for preparing the breath test sample is designed. The precision and several relevant factors for MS analysis are discussed.

**Key words** Breath test, Determination,  $^{13}\text{C}$ , Mass-spectrometric analysis.