

# Arylthallium ditrifluoroacetate 를 中間體로 하는 放射性醫藥品の 合成法

韓國에너지研究所

金 裕 善

= Abstract =

## Preparation of Radiopharmaceuticals through Arylthallium Ditrifluoroacetate Intermediate

You Sun Kim

*Korea Advanced Energy Research Institute*

Amino acids such as L-tyrosine, L-histidine, and tryptophan, which bear an aromatic ring in the molecule, could successfully be labelled by radioactive iodine through arylthallium ditrifluoroacetate intermediate.

Generally, the labelling reaction could proceed in a short labelling time (ca, 20 minutes) and resulted in a high labelling yields and purity of the labelled product. This procedure has, therefore, been proved to be effective as the labelling method of short labelling time and high specific activity. Labelling proteins such as oval albumin and human albumin could also be achieved in 34~48% net labelling yield by thallating them at the low temperature (0~10°C), whereas the labelled products were mainly composed of various denatured products by thallating them at the high temperature (35~40°), though the radioactivity was highly retained in the labelled products. Uracil and hippuric acid could also be labelled in a short labelling time though their thallation required a prolonged heating procedure. It was proved that this procedure may be effective to label these compounds by short lived radioisotopes. The labelling yields were, however, lower than 30%.

### I. 서 론

放射性 醫藥品으로서 實用되고 있는 放射性요오드 標識化合物들은 그 大部分이 Chloramine-T 를 酸化劑로 하는 微量直接요오드化 反應을 利用하여 合成되고 있으며 化合物의 構造上 이 方法으로는 標識가 不可能한 것들은 요오드化合物을 우선 만들고 同位元素 交換 反應으로 標識시키고 있다. Chloramine-T 를 이용한 方法은 短時間 低溫요오드 標識化反應에 1) 適合하기는 하나(例: HSA, hormone 類等) 高比放射能標識에는 不適合하며 同位元素交換反應法은 高溫 및 長時間의

標識反應條件이 必要하다는 등의 缺點이 있다. 最近 報告한 바에 依한다면<sup>2)</sup> Aryl基를 分子內에 含有하고 있는 化合物은 thallation 反應시키면 該當되는 arylthallium ditrifluoroacetate 를 形成하고 이 中間體는 요오드이온 特히 放射性 요오드이온에 依하여 短時間內에 低溫에서 分解되면서 該當되는 aryl iodide 를 높은 收率로 生成한다고 되어있다. 따라서 aryl基를 分子內에 保有하고 있는 化合物들의 放射性 요오드 標識反應에 이 方法이 應用될 수 있다면 短時間 低溫標識, 高比放射能標識의 두가지 長點을 지닌 實用性이 있는 標識方法이 될 수 있을 것이고 한편에는 化合物의 構造上 現行方法으로서의 標識되기 힘든 것들도 標識되

어 새로운 放射性醫藥品들이 開發 實用化될 可能性도 있을 수 있다. 本 研究에서는 이러한 면에서의 thallium 標識法の 長點을 檢討하여 보고자 하였다. 對 衆化合物로서는 基本的인 見地에서 아미노酸, 蛋白質, uracil, hippuric Acid 등을 爲先 選擇하여 그 適用 可能性을 檢討하여 보고자 하였다.

## II. 실험 방법

### 1. 아미노酸

#### (1) Thallium (III) trifluoroacetate 의 合成

McKillop 氏法<sup>3,5,6</sup>에 따라서 다음과 같이 合成하여 TFA(trifluoro-acetic acid, Eastman Organic, #6287) 溶液으로서 保存 使用하였다. 200 ml 들이三口 플스크라스크에 溫度計, 磁石攪拌器, 還流冷却器를 裝置하고 25 g 의 thallic oxide(三津和化學藥品, 98%), 100 ml 의 TFA, 12.5 ml 의 증류수를 담고 攪拌하면서 혼합하여 加熱 還流시킨다. 加熱하는 사이에 Al-foil 로 플

라스크 全表面을 덮어 内部에 光線이 投射되지 않도록 留意한다. 12時間 加熱還流를 繼續한 다음 內容物을 室溫까지 冷却하고 微量의 沈澱物을 濾別하면 淡黃色의 맑은 濃液이 얻어진다. 이 溶液을 着色瓶에 담고 密栓로 瓶外部를 덮어 遮光하여 冷暗所에 保存 使用하였다. TTFA(Thallium(III) trifluoroacetate)는 이 溶液中에  $0.88 M \times 10^{-3}/ml$ 의 濃度로 溶解되어 있는 것으로 計算되었다.

#### (2) Arylthallium Ditrifluoroacetate 의 合成

(1) 項에서 만든 TTFA 의 TFA 溶液 一定量과 이 溶液中의 TTFA 에 該當되는 分子量數의 아미노酸을 攪拌하면서 一定溫度, 一定時間 混合하면 化合物의 構造에 따라서 該當되는 arylthallium ditrifluoroacetate 가 生成된다. L-tyrosine 의 境遇에는 TFA 溶液으로 서만 얻어지며 tryptophan, histidine 의 境遇에는 黃色 沈澱이 沈澱된다. 이들 沈澱을 濾別하면 맑은 濃液이 얻어지는 바, 主成分은 이 溶液에 含有되어 있다. 反應條件은 Table 1, Table 2에 要約되어 있다. 여기에 얻어진 TFA 液溶들은 着色瓶에 담고 密栓한

Table 1. Labelling L-Tyrosine by Radioactive Iodine through Arylthallium Ditrifluoroacetate

Exp. No.	Arylthallium ditrifluoroacetate		Labelling reaction				Remarks
	React. time (hr)	temp. (°C)	Nuclide	Labelling time (min.)	Temp. (°C)	Labelling yield** (%)	
1	0.2	20~25	<sup>131</sup> I	25	15	40	
2	1.0	20~25	<sup>131</sup> I	25	15	46	
3	1.0	25~30	<sup>131</sup> I	25	25~30	*62	
4	1.0	50~70	<sup>125</sup> I	25	25~30	63	
5	1.0	50~70	<sup>125</sup> I	30	25~30	45	

\* PPC of the product is shown in Fig. 1.

\*\* Based on the consumption of the original iodide radioactivity

Table 2. Labelling Proteinous Materials by Radioactive Iodine through Arylthallium Ditrifluoroacetate Intermediate

No. Substrate	Arylthallium ditrifluoroacetate		Labelling reaction				Remarks
	React. time (hr)	Temp. (°C)	Nuclide	Labelling time(min)	Temp. (°C)	Labelling yield(%)****	
1. Oval Albumin	0.2	25~30	<sup>131</sup> I	25	25~30	*54.4	
2. Human Albumin	0.2	25~30	<sup>131</sup> I	25	10~15	**17.7	
3. Human Albumin	0.5	25~30	<sup>131</sup> I	25	10~15	13.2	
4. Human Albumin	1.0	15~20	<sup>125</sup> I	25	20~25	24.0	
5. ***Human Albumin	1.0	0~10	<sup>125</sup> I	25	25~35	17.0	

\* PPC of the product is shown in Fig. 2.

\*\* PPC of the product is shown in Fig. 3.

\*\*\* The TFA concentration of the thallating system was doubled as compared to thoss of Run #4.

\*\*\*\* Based on the consumption of the original iodides radioactivity.

Table 3. Amino Acids Contents of Proteins

Albumin	Amino acid in per 100 g of protein			Remarks
	Tyrosine g	Tryptophan g	Histidine g	
Oval Albumin(Hen)	3.68	1.20	2.35	
Human Albumin(Serum)	4.90	0.20	3.50	
Insulin	13.00	—	4.90	
ACTH	2.40	—	1.30	

다음 Al-foil 로 瓶全面을 덮고 遮光, 冷暗所에 保存使用하였다.

本 實驗에서 使用한 試藥은 다음과 같다.

- L-tyrosine, reagent grade, Fischer Chemicals, T-369
- L-tryptophan, grade II, Sigma
- L-histidinemonohydrochloride monohydrate, GR, KATNO CHEMICAL
- Na<sup>131</sup>I, 韓國에너지연구소 同位元素室 製品
- Na<sup>125</sup>I, Amersham International Ltd Co. U.K.

(3) 요오드 標識反應

一定量の arylthallium ditrifluoroacetate TFA 液 溶에 Na<sup>131</sup>I 또는 Na<sup>125</sup>I tracer 溶液을 添加하고 5分間 一定溫度에서 교반한다. 反應液에 KI(3.5 g/100 ml) 水溶液을 添加하고 10分間 繼續 교반 反應시킨다. 10% 지오黃酸나트륨 水溶液을 過剩의 요오드가 없어질 때 까지 添加하고 10分間 더 교반하며 反應시킨다. 이때 黃色의 thallos iodide 가 生成된다. 反應終結後 4N-NaOH 水溶液으로 反應液을 中和시켜 弱한 알카리성이 되도록 PH 를 維持하고 黃色沈澱을 濾別하고 濾液의 成分을 PPC 또는 TLC 로 調査 確認한다. 最初 投入한 Tracer 의 放射能과 濾液의 放射能을 比較하여 放射能收率을 定하고 PPC 또는 TLC 에서 確認되는 未反應 요오드의 放射能 回收率을 乘하여 全般的인 標識收率을 計算한다. 反應條件 및 收率은 Table 1, Table 4에 要約되어 있다.

2. 蛋白質

(1) Thallium(III) trifluoroacetate 의 合成

1. (1)項에서 合成한 것을 TFA 로 稀釋하여 使用하였다. 原溶液의 濃度를 0.88 M×10<sup>-3</sup>/ml 로 看做하고 이를 0.88 M×10<sup>-5</sup>/ml 로 稀釋하였다.

(2) Arylthallium ditrifluoroacetate 의 合成

Table 3에 要約되어 있는 蛋白質中の 아미노산 含量

을 基本으로 하여 一定量の 蛋白質中の 아미노산 含有 分子數를 計算하고 이에 該當되는 分子數의 TTFA 溶液을 使用하여 thallation 反應을 進行시켰다. 特別히 蛋白質은 水溶液(200 mg/ml)狀態로 하여 反應시켰음으로 反應系內의 水分含量이 10%以下가 되도록<sup>3)</sup> TFA 의 量을 調節하였다. 反應條件은 Table 3에 要約되어 있다.

本 實驗에 使用한 試藥은 다음과 같다.

- Human albumin, fraction V, Sigma Co.
- Oval albumin, Fischer Scientific Co, Cat. No. A-388.

(3) 요오드 標識反應

原則적으로 (3)項의 方法으로 反應을 進行시켰으나 蛋白質化合物이 反應中에 分解하는 傾向을 觀察할 수 있었으므로 反應系를 물로 冷却하여 反應을 進行시키는 同時에 지오黃酸나트륨 添加 및 中和過程에서는 어 림물로 冷却하여 冷溫을 維持하였다. 黃色沈澱을 濾過할 때 反應液이 colloid 狀이 되었으므로 常壓에서 徐徐히 濾過시켰다. 濾液의 成分을 TLC 또는 PPC 로

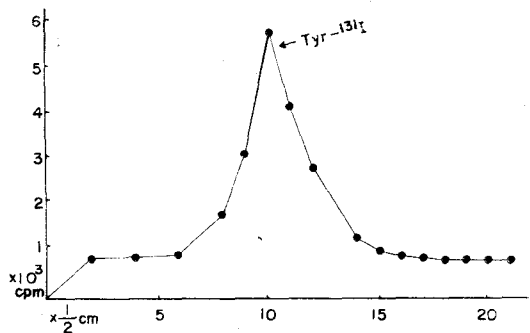


Fig. 1. PPC of the Labelled L-Tyrosine. Developing solvent; 75% MeOH. Filter paper; Whatman #1 Solvent front; 11.5 cm.

Table 4. Labelling Amino Acids and Relevant Radio Pharmaceuticals by Radioactive Iodine through Arylthallium Ditrifluoroacetate

No. Substrate	Arylthallium ditrifluoroacetate		Nuclide	Labelling reaction			Remarks
	React. time (hr)	Temp. (°C)		Labelling time(min)	Temp. (°C)	Labelling yield(%)	
1. L-Histidine	1.0	25~30	<sup>131</sup> I	25	25~30	*30	
2. L-Histidine	1.0	70~80	<sup>125</sup> I	25	30~35	52	
3. Tryptophan	0.3	25~30	<sup>131</sup> I	25	15~20	**23	
4. Tryptophan	1.0	70~80	<sup>125</sup> I	25	25~30	51	
5. Uracil	8.0	70~80	<sup>131</sup> I	25	15~20	***15	
6. Hippuric Acid****	12.0	reflux	<sup>131</sup> I	25	70~80	- 1	
7. Hippuric Acid	22.0	reflux	<sup>125</sup> I	25	70~80	****11.5	

\*, \*\*, \*\*\*, \*\*\*\* PPC or TLC data of the labelled product were summarized in table 5.

\*\*\*\* Methyl hippurate was used as the starting compound.

▲ Based on the consumption of the original iodide radioactivity.

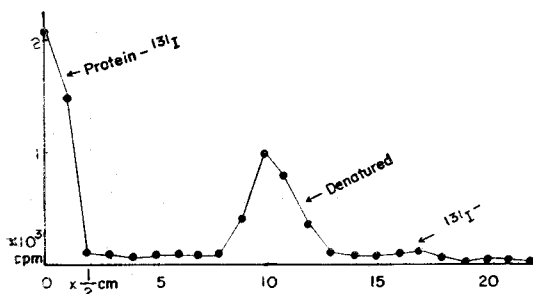


Fig. 2. PPC of Labelling Mixture of Oval Albumin. Developing solvent; 75% MeOH. Filter paper; Whatman #1 Solvent front; 11 cm.

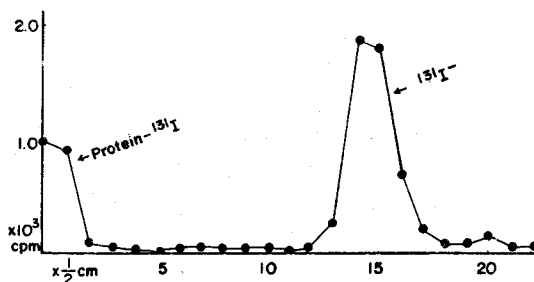


Fig. 3. PPC of Labelling Mixture of Human Albumin. Developing solvent; 75% MeOH. Filter paper; Whatman #1. Solvent front; 11 cm.

調査하고 그 放射能을 測定하여 一次的인 標識收率을 定하였다. 濾液中에는 未反應의 요오드 및 蛋白質分解物이 混在되어 있었으므로 증류수에 對하여 dialysis 시켜 이들을 除去한 다음 精製된 溶液中의 成分을 TLC 또는 PPC 로 調査하고 放射能을 計測하여 最終的인 標識收率을 定하였다. 反應條件 및 收率は Table 2에 要約되어 있다.

### 3. 其他 化合物

#### (1) Thallium(III) trifluoroacetate

1. (1)項에서 調製한 것을 그대로 使用하였다.

#### (2) Arylthallium ditrifluoroacetate

本項에서 使用한 化合物인 uracil 및 hippuric acid

의 methyl ester는 그 고리의 aromaticity가 弱하여 低溫, 短時間反應으로서는 thallation을 일으키지 못하였다. 따라서 Table 4에 表示한 條件下에서 高溫長時間 反應을 進行시켰다. 反應終結後 反應液이 混濁하였으나 分離하지 않고 그대로 다음 요오드標識反應에 使用하였다. 本 實驗에 使用한 試藥은 다음과 같다.

○ Methyl hippurate; Hippuric acid(GR. 東京化成)를 過量의 無水 methanol, 진한 염산(數滴)과 함께 還流加熱하여 12時間 反應시킨다. 反應終結後 methanol을 減壓下에서 溜去하고 殘渣를 5% NaHCO<sub>3</sub>水溶液으로 處理하여 不溶物을 濾過 分離한다. 이 濾過物을 無水 methanol로부터 再結晶하여 減壓下에서 乾燥시킨다(m.pt. 70~2°C).

Table 5. Chromatographical Data of the Labelled Product

Product	Chromatography	Medium	Developing solvent	Rf value	Remarks
L-histidine	PPC	Whatman #1	75% MeOH aq. sol.	0.5	
Tryptophan	TLC	*Silica gel	EtOH : H <sub>2</sub> O=60.5 : 39.5(W/W)	0.7	
Uracil	TLC	*Silica gel	EtOH : H <sub>2</sub> O=60.5 : 39.5(W/W)	0.8	
Hippuric Acid	PPC	Whatman #1	n-Butanol : 30%HOAC=4 : 1 (V/V)	0.75	

\* DC-plastikfolien, Kiesel gel, 60 F254(MERCK Art. 5735)

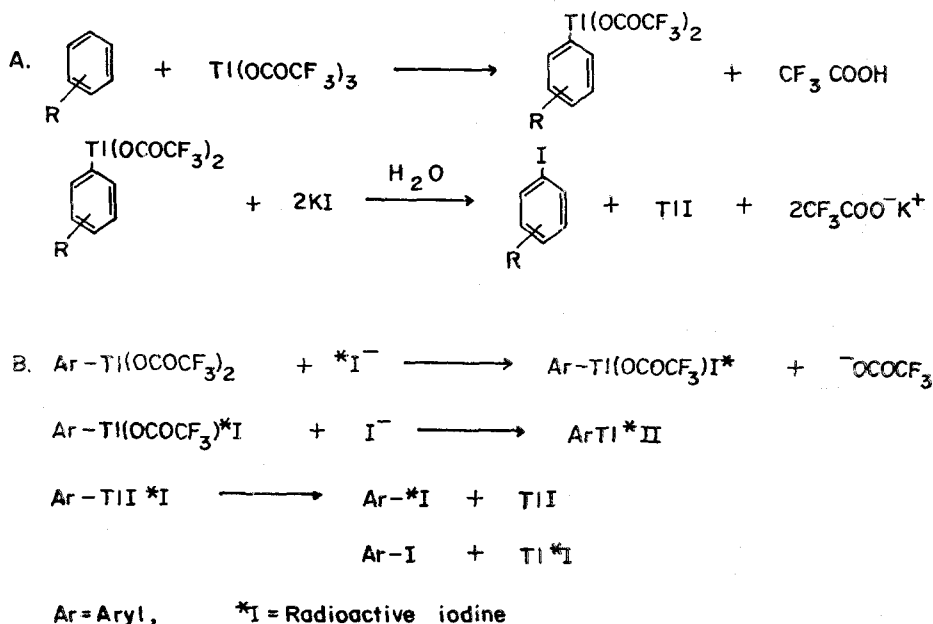


Fig. 4. Reaction Mechanism

◦ Uracil, Eastman organics, #2504.

(3) 요오드 標識反應

原則적으로 1. (3)項의 反應條件을 그대로 適用시켰다. 反應溫度에 있어서 hippurate의 境遇는 還流溫度를 維持하였고 生成된 標識物을 加水分解시켜 酸性液으로부터 沈澱 濾別하였다는 點에 差異가 있다. Table 4에 反應條件 및 標識收率이 要約되어 있다.

4. 標識化合物의 純度決定

標識化合物의 純度を 調査하기 爲하여서 얇은 막 크라마드크래피(TLC) 및 조의 크라마드크래피(PPC)를 取하여<sup>4,10)</sup> 展開된 斑點部의 放射能을 計測하여 純度を 決定하였다. 實驗結果는 Table 5, Fig. 1, 2 및 3에 提示되어 있다.

III. 結果 및 考按

1. 結果

이 方法에 依하여서 요오드 標識反應을 進行시킨 結果 Table 1, Table 4에 보여 주듯이 아미노酸의 境遇 그 標識收率이 높고 短時間內에 標識反應을 終結시킬 수 있다는 長點이 있었다. 標識物의 純度에 있어서도 Fig. 1~3에 보여 주듯이 未反應의 요오드이온 化合物이 거의 混存되어 있지 않고 있어 實用面에서 큰 利點이 있을 것으로 思料되고 있다. 이 反應은 Fig. 4와 같은 反應機構로 進行되는 것으로 提議되고 있다<sup>3,22)</sup>. 따라서 實質的인 標識收率은 分子 base로 考察할 때 Table 1, 4에 表示된 數值의 最高 2倍까지는 期待할 수

있음으로 高比放射能의 標識物合成이 可能할 것으로 보여지고 있다. 蛋白質의 境遇에는 Table 2에 보여주듯이 標識收率에 높지 못하였으며 生成物의 純도에 있어서도 未反應의 요오드이온 化合物과 分解物이 混在되어 있어 dialysis 操作을 거쳐야만 標識蛋白質이 分離될 수 있다는 短點이 있었다. 標識收率을 높이고자 反應溫度를 높여 보았으나 分解物이 多量 生成되었으며 生成物의 純도를 改善하고자 反應溫度를 낮게 取하거나 또는 Thallation 시킨 蛋白質을 Dialysis 하여 不純物을 除去한 다음 요오드 標識反應을 進行시켜 보았으나 모두 標識收率에 10%以下이어서 實用에 適合하지 못하였다. 그러나 反應機構를 살펴보면 요오드 消耗量으로 計算된 本 實驗의 標識收率は 分子 base 로 볼 때 最大 2倍程度의 것으로 換算될 수 있으며 따라서 實質的인 標識收率は 48~34%에 該當된다. 現行 蛋白質 요오드 標識法에서는 過量の 蛋白質에 極少量의 요오드原子를 短時間內에 高收率로 標識시키는 方法을 取하고 있으므로<sup>9)</sup> 比放射能에 있어서 實標識收率에 10%以下의 것들이다. 따라서 本 方法은 高比放射能의 標識物을 만드는 方法으로서 特徵이 있다고 볼 수 있다. 臨牀的으로 高比放射能의 것이 必要한 境遇 本 方法으로 合成된 標識化合物은 實的價値가 클 것으로 期待된다. 現在 그 標識收率에 낮으나 增加시킬 可能性은 있다. 特히 現行의 標識法에 比較하여 短時間 標識法으로서의 長點이 있으며 短壽命同位元素標識法으로서 實用價値가 있다고 볼 수 있다. 將次 標識收率에 增加되어 간다면 高比放射能 標識法으로서도 有用한 것으로 展望된다.

## 2. 考 按

Arylthallium Ditrifluoroacetate 를 중간체로 하는 표지 방법은 一般的인 aromatic iodide 를 간편하게 合成하는 反應으로서 McKillop 씨 등에 의하여 開發되었으나<sup>3,5,6)</sup> 實用面에서는 thallium 化合物의 特殊性으로 因하여 크게 注目되어 있지 못하였다. 放射性 요오드 표지 反應에 利用하는 例는 Gilliland 씨 등에 의하여 一部 實驗한 結果가 報告되어<sup>2)</sup> 있을 뿐이며 全般的인 표지 反應의 應用例는 報告되고 있지 못하다. 이 方法의 特色으로서 (Fig. 4 參考) 反應機構(A) 또는 (B)에 表示되어 있는 바와 같이 (가) 芳香性 substrate 와 요오드 化합물을 分子比로 反應시키는 점, (나) 요오드화 反應에서 요오드이온이 Thallous (I) iodide 로 침전되어 나오게 되므로 生成物의 純도가 높으며 따라서 精製가 용이하다는 점, (다) 요오드화 反應이 단시간에

(15~25分) 종결될 수 있다는 점 등이 學論될 수 있으며 缺點으로서 芳香族고리가 非活性인 것에서는 thallation 이 일어나지 못한다는 점이 있다. Gilliland 씨 등은 이러한 점들을 指摘하고 本 反應이 표지 反應에 便利하고 特히 단시간 조작이 必要한 短壽命核種의 표지(例,  $^{123}\text{I}$ , 半減期 13.0 hr) (가)의 特徵으로 유래될 수 있는 高比放射能 標識의 可能性 등의 長點이 있다고 主張하고 있다. 反應機構로서 (B)를 提案하고 있으나 實驗例가 不足하여 確實한 結論은 마련되지 못하고 있다. 本 研究者는 이러한 點들을 參考하여 本 方法을 放射性醫藥品合成에 應用하여 본 것이다. 對象化合物은 多方面에 걸쳐 있으나 우선 芳香族고리를 지닌 아미노산, 단백질 및 其他 요오드표지가 어려운 芳香族 化合物을 擇하여 實驗하였다. 實驗結果 L-tyrosine 및 histidine 에서는 豫期한 바와 같이 높은 표지수율을 단시간내에 얻을 수 있었으며 순도가 높은 표지化合物을 얻을 수 있었다(Table 1, 4). 이들 化合物들은 Chloramine-T 酸化劑에 의한 요오드화 反應으로서도 合成되나<sup>1)</sup>

1) 生成物中에 未反應의 요오드 化合物이 混在되어 있고,

2) 反應自體가 分子比 反應으로서의 수율이 높지 못하여 표지수율을 올리기 위하여 過량의 substrate 를 使用하는 關係로 比放射能에 높지 못하고,

3) 酸化劑를 使用하는 反應이므로  $\text{Na}^{125}\text{I}$  또는  $\text{Na}^{123}\text{I}$  溶液에 添加되고 있는 微量의 還元劑에 依하여서도 反應에 큰 影響을 받게되며 따라서 高純度の tracer 溶液이 必要하다는 實驗操作상의 애로 등이 있다. 本 方法에서는 이러한 缺點들이 모두 除去되고 있는 것으로서 既述한 바와 같이 요오드 消耗에 의한 표지수율 計算値는 分子比로 換算할 때 80~90%의 實際 표지수율까지 기대할 수 있으므로 高比放射能, 高純度の 표지 化合物의 간편한 合成法으로서 實用性이 높은 方法이라고 할 수 있다. tryptophan 의 경우에는 Chloramine-T 法으로서 표지가 안되므로 本 方法이 표지法으로서 가장 유용한 것이라 할 수 있다(Table 4).

蛋白質化合物의 경우에는 thallation 過程에서 強酸을 使用하는 關係로 成分分解가 심하였고 低溫에서의 (0~10°C) 反應만이 可能하였다(Table 2).

여러번 되풀이한 實驗結果 低溫反應으로 24~17%의 표지수율을 얻었으나 既述한 바와같이 이 수율은 요오드 消耗量을 基準으로 하여 計算된 것이므로 實際分子內 표지수율은 48~34%까지 기대할 수 있다. 徒來 蛋白質系統化合物의 표지에서는

1) 酸化劑를 使用하는 Chloramine-T 法에서는<sup>8,9)</sup> 미량의 還元劑가 tracer 溶液에 混在하여도 反應이 進行되지 못하여 高純度の 高比放射能 溶液이 必要하다는 점(蛋白質 요오드 표지용으로 Amersham International 社에서는 <sup>125</sup>I의 경우 高比放射能 및 無還元劑의 特殊溶液이 製造 販賣되고 있는 現況에 있다).

2) 미량의 요오드원자를 巨大한 蛋白質分子內에 導入하여 표지수율만을 높이고자 하는 方式이므로 요오드원자수에 比하여 過량의 蛋白質分子를 反應시키고 있다는 점.

3) 단시간 反應을 進行시키기 爲하여서 (2)項의 內容이 특히 強調되고 있고 따라서 표지수율은 높지만 實際 蛋白質分子內의 요오드표지는 미량이라는 점,

4) (3)項으로 因하여서 표지물이 貯藏中에 deiodination이 쉽게 일어난다는 점 등 등의 缺點이 있다<sup>7)</sup>. 本 方法에서는 이러한 缺點들이 改善된 것으로 보여진다. 즉 (1)項에 關하여서는 還元劑가 들어있는 溶液이 反應에 보다 有利하다는 점, (2), (3)項에 關하여서는 分子比로 反應이 進行되는 것이므로 實際 蛋白質 分子內의 표지수율이 높다는 점, (4)項에 關하여서는 分子內 요오드 표지部分의 수율이 높기 때문에 安定度가 클 것이라는 점 등이 本 方法에서 改善된 것이라고 볼 수 있다. 임상적으로는 微量의 요오드를 含有한 蛋白質의 生體內外의 生理作用은 요오드 표지部分의 比率이 큰 本製品과는 다를 것이 豫想되는 바 있다. 이 方向의 研究結果에 따라서는 本 方法이 放射化學의 표지수율이 낮은 것이지만 現行의 것보다는 더 實用性이 있는 표지법이 될 可能性이 기대되고 있다. 本 實驗에서는 蛋白質系統 化合物로서 human albumin, oval albumin의 두 種類에만 局限시켰으나 原則적으로 芳香族고리를 分子內에 지닌 其他 蛋白質類 및 hormone類에도 本 方法이 適用될 수 있을 것이며 研究實驗結果 보여준 바 있는 特徵들이 모두 該當될 수 있을 것으로 思料되고 있다.

Hippuric Acid는 그 芳香族고리가 非活性이어서 thallation이 빨리 進行되지 못하였으며 實驗室 事情으로 因하여서 晝夜間 長時間 連續反應시키지 못하였던 關係로 표지수율이 낮다(Table 4 參考). 그러나 연속조작하면 수율은 增加될 것으로 期待되고 있다. 이 化合物은 徒來 sodium o-iodohippurate를 放射性요오드 交換反應시켜 合成하였으나 加熱時間이 길고 따라서 反應도중에 變質되는 傾向이 있었고<sup>7)</sup> 改良된 方法들이 있기는 하나 모두 加熱反應時間이 길다. 本 反應에서는 直接 hippuric acid를 요오드화하는 反應으로서 反應時間이 25分程度이어서 反應中의 變質은 거의 없었으며 Fig. 4에 보여 주듯이 純度も 양호하였다.

## REFERENCES

- 1) You Sun Kim: *J. Nucl. Sci.*, **7:91-4**, OAE Korea 1967.
- 2) D.L. Gilliland et al: *J. Radioanal. Chem.*, **65: 107**, 1981.
- 3) A. McKillop et al.: *J. Am. Chem. Soc.*, **93: 4841**, 1971.
- 4) Y.S. Kim, et al: *This Journal*, **4:51**, 1970.
- 5) A. McKillop et al: *Tetrahedron Letter*. 5281, 1970.
- 6) Indem.: *Ibid.*, 2423, 2427, 1967.
- 7) You Sun Kim: "Analytical Control of Radio Pharmaceuticals", p.83, IAEA, PL-33617, (IAEA, Vienna, 1970.)
- 8) J. Sillerring et al.: *Int J. Appl. Radiat. & Isot.*, **33:117~119**, 1982.
- 9) M.M. Cambell and G. Johnson: *Chem. Rev.*, **78:65**, 1978.
- 10) Y.S. Kim, et al.: *This Journal*, **42:1**, 1978.