

Isotopic Exchange 에 의한 5-bromouracil-Br⁸²의 合成

原子力研究所 化學研究室

邊 衡 直 · 金 載 韓

(1964. 1. 21 受理)

Synthesis of 5-bromouracil-Br⁸² by Isotopic Exchange Method

by

Hyung Chick Pyun and Jae Rock Kim

(Received Jan. 14, 1964)

Abstract

As the bromination method with Br₂⁸² for the synthesis of 5-bromouracil-Br⁸² gave products with considerable impurities, e. g. uracil etc. an attempt to produce pure one by isotopic exchange method was performed. Bromide-82 ion such as NH₄Br⁸² or HBr⁸² undergoes no isotopic exchange with 5-bromouracil-Br. However, isotopic exchange between NH₄Br⁸² and Br₂, and between Br₂⁸² and 5-bromouracil-Br were too fast to determine the rate. The result indicated that this method can be used in the production of pure 5-bromouracil-Br⁸². It was also found that the use of reducing agent to maintain Br⁸² as bromide form was unnecessary on NH₄Br⁸² production from reactor.

序 論

5-bromo uracil-Br⁸²의 合成法에 關하여는 Weygand 氏⁽¹⁾ 등의 報告가 있으나 이 方法은 一般의 臭化反應을 利用한 方法으로써 生成物은 分離困難한 未反應의 Uracil 및 Dibromo compound 등의 不純物을 含有하게 되어 再結晶法에 依한 精製를 必要로 하나 Bromine-Br⁸²는 相當히 強한 β 및 γ-Emitter 로써 그 操作이 大端히 困難하다. 故로 本人 등은 5-bromo uracil 과 Bromine 과의 Isotopic exchange 에 依한 5-bromo uracil-Br⁸²의 製法을 檢討하여 이 方法에 依하여 化學的으로 純粹한 5-bromo uracil Br⁸²를 容易하게 製造할 수 있는가의 與否를 檢討하였다.

實 驗

試 藥. Ammonium bromide-Br⁸²: 本 原子力研究 所 R. I. 製造室에서 生成된 水溶液으로써 Specific activity 20~30 mc/g.

Hydrobromic acid: Bromine 을 硫酸으로 還元시키

는 方法⁽²⁾에 依하였다.

Hydrobromic acid-Br⁸²: Ammonium bromide-Br⁸²에 conc. Sulfuric acid를 加하여 HBr을 發生시키는 方法⁽²⁾에 依하여 製造하고 前記 製造한 HBr Solution 을 carrier 로 이것을 稀釋하여 使用하였다.

Uracil: E. Merck 製, M. P. 330°C.

Uracil Bromide: 後記한 Weygand 氏의 方法에 依하여 製造하여 溫水로 再結晶한 것으로써 Infra-red Spectrophotometer 에 依하여 不純物이 없음을 確認하였다. M. P. 298~300°C(文獻值⁽¹⁾ 300°C)

實驗方法

Bromine-Br⁸²의 製造: 原料로써 Ammonium bromide-Br⁸²를 使用하였으며 製造는 Twombly⁽³⁾ 등이 Sodium bromide로부터 얻은 酸化法에 依하였다.

Fig 1의 裝置에 依하여 ammonium bromide-Br⁸² 0.2~0.25g 의 5 ml 水溶液을 5 ml의 濃硫酸과 Manganese dioxide의 混合物에 加하고 Micro burner 나 Alcohol lamp로 徐徐히 加熱하여 發生되는 Br₂⁸² gas를

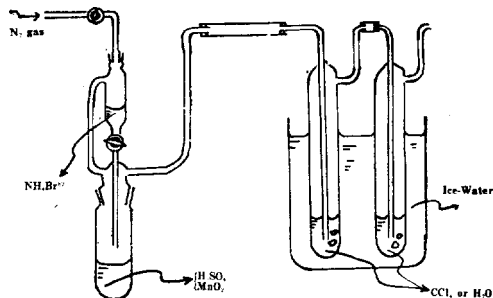


Fig 1. Apparatus.

N_2 gas로 運搬하여 約 10 ml의 冷却된 carbon tetra chloride 나 물에 吸收시켰다.

5-bromouracil- Br^{82} 의 製造: Weygand法⁽¹⁾에 依하였다.

Bromine의 Carbon tetra chloride 溶液에 Uracil을 Suspension시키고 Reflex condenser를 붙인後 徐徐히 Boiling시켰다. 反應物은 Filtration에 依하여 Solvent를 除去한後 熱水로 再結晶하였다.

Ammonium bromide- Br^{82} 와 Bromine間의 isotopic exchange: 0.08 N의 ammonium bromide- Br^{82} 水溶液과 0.08 N의 Bromine水溶液 및 비인 100 ml 共栓 Flask를 恒溫槽에 넣어 溫度를 $30 \pm 0.05^\circ C$ 로 維持한다. 다음 兩溶液을 10 ml씩 取하여 비인 共栓 Flask에 加하여 恒溫槽中에서 混合反應시킨後 pipette로 同溶液을 1 cc씩 取하여 1 cc의 冷 Benzene으로 3回 Br_2 를 抽出함으로써 Br_2 와 Br^- 로 分離하였다. Activity는 γ -ray用 Well type scintillation counter로 counting하였다. 交換百分率은 交換反應이 完全平衡 狀態에 到達하였을 時의 交換率을 100로 하여 計算하였음. 例를 들면 Table 2에서 0.5 min後의 交換百分率은 다음과 같다.

$$\text{交換百分率} = \frac{1081}{(1081 + 1160)/2} \times 100 = 96\%$$

5-bromouracil과 Br_2^{82} 및 5-bromouracil-Br과 bromide- Br^{82} 間의 isotopic exchange: Bromine- Br_2^{82} 때는 2.5 mM NH_4Br^{82} 또는 HBr^{82} 때는 5 mM의 水溶液을 使用하였으며 Br_2^{82} 때의 例를 들면 다음과 같다. 30 ml의 2.5 mM Bromine- Br_2^{82} 水溶液과 30 ml의 5 mM 5-bromouracil을 恒溫槽($30 \pm 0.05^\circ C$)에서 混合함으로써 Isotopic exchange를 進行시켰으며 溶液의 Ionic strength는 Bromine溶液에 Sodium sulfate를 加함으로써 0.1로 調節하였다.

다음 反應物을 1 cc씩 取하여 1 cc의 N- $AgNO_3$ 溶液을 加하고 振盪, Filtration함으로써 Filterate (5-bromouracil- Br^{82})와 precipitate(Br^{82-} , Br_2^{82} 등 5-bromouracil- Br^{82} 以外の 것)로 分離하였으며 γ -ray用 Well

type scintillation counter로 Br^{82} 를 測定하였다.

實驗結果 및 檢討

Ammonium bromide- Br^{82} 를 酸化하여 Bromine- Br_2^{82} 를 만들 때의 Br^{82} counting에 依한 收率은 大略 65~85%로써 Br_2^{82} 의 發生速度(即, 加熱速度)와 Br_2 의 carrier로 使用하는 Nitrogen gas의 流入速度에 따라 差異가 있었으며 反應 Flask의 殘渣를 counting하여 본 結果 殘留의 Bromine은 1% 以下임을 알 수 있었다. 다만 이 實驗에 있어서 酸化劑로써 Manganese dioxide 代身 Potassium permanganate를 使用하였을 때는 爆發하는 境遇가 있었으나 反應時에 Ammonium permanganate가 副産되어 이것이 熱分解⁽⁴⁾하는 것으로 생각된다.

Uracil의 Bromination에 依한 5-bromouracil- Br^{82} 合成에 있어서는 Table 1에서 보는 바와 같이 重量으로 본 收量은 理論量의 70%까지 到達하나 Br^{82} counting에 依하여 測定한 合成物의 化學的 purity는 約 73% 以下로써 約 30%의 未反應 uracil을 含有하는 것이 되므로 困難한 再結晶의 反復에 依한 精製가 必要함을 나타냈다. 같은 條件下(Run No. (1) (2))에서는 Carbon tetra chloride에 水分을 若干 含有하는 것이 收率에 좋았으며 또한 反應時間은 Weygand⁽¹⁾의 提案인 10時間보다 적은 것이 比較的 product의 收率 및 純度가 좋았다. 이보다 長時間 反應時의 product의 收率 및 純度가 좋지 못한 原因으로는 Bromine의 Br^{82} 또는 HBr^{82} 로의 蒸發에 起因한 것으로 생각된다.

Table 1. Preparation of uracil bromide- Br^{82} .

Run. No.	Uracil (m.g.)	Br_2 (m.g.)	Time	Yields (%)	Purity of Products (%)	Remark
1	57	73	2.5	72.5	65	Anhydrous Br_2-CCl_4 solution was used
2	57	62	2.5	66	53.5	
3	200	135	10	56	50	
4	200	135	6	62	62	
5	114	163	20	66	29	
6	100	137	2	70	73.5	

Br_2 와 NH_4Br^{82} 間의 Bromine exchange에 있어서는 Table 2에서 보는 바와 같이 混合後 1分內에 거의 完全한 Isotopic exchange가 일어나 그 Exchange rate는 Kinetic study가 不可能할 程度로 빨랐다. 따라서 Bromine- Br_2^{82} 製造에 있어서는 Bromide- Br^{82} 를 酸化하는 方法보다는 이 Exchange method에 依하는 것이 操作의 便宜上으로나 cost面으로 보아서나 有利할 것

로 思慮된다.

또 이러한 Exchange rate 의 빠름과 bromine-Br⁸² 의 製造時 11000 M rad. dose 以下에서는 Br₂ form 의 生成率이 NH₄Br 에 對하여 1.87% 以下⁽⁵⁾ 에 不遇함으로 Hydron 과 Erwall 氏⁽⁵⁾ 等의 主張, 即 “原子爐를 使用하여 ammonium bromide 로부터 Bromide-Br⁸² 를 製造할 때 Br⁸² 의 約 90%가 Br₂⁸² state 로 存在함으로 이를 Bromide-82 ion 으로 하기 爲하여 還元劑인 Sodium thiosulfate 等의 水溶液을 加하여 供給해야 한다”는 것 은 妥當치 않은 것으로 生覺된다.

Table 2. Isotopic exchange between NH₄Br⁸² and Br₂.

NH₄Br⁸² = 0.08 N
Br₂ = 0.08 N
Reaction temp. 30 ± 0.05 °C

Time (min)	Benzene(Br ₂ ⁸²) (c. p. m)	H ₂ O (Br ⁸² -) (c. p. m)	Exchange (%)
0.5	1081	1160	96
3	1110	1259	94
6	1059	1241	92
12	1078	1161	97
18	1114	1100	101
24	1092	1119	99

反應液으로부터의 Br₂ 또는 Br₂⁸² 의 分離에 있어서는 Ether, CCl₄, Chloroform 等 Benzene 以外의 solvent 等도 考慮 使用한 바 있으나 물에 對한 難溶性, Br₂ 에 對한 分配率等에 비추어 Benzene 이 가장 適合하였다. Table 3에서 보는 바와 같이 抽出回數는 大略 3 回로써 거의 完全히 Br₂ 를 分離할 수가 있었다.

Table 3. Separation of Br₂⁸² with Benzene from water solution.

1 cc of solution was separated with 1 cc of benzene in each extraction.

Time of Extraction	Br ₂ ⁸² Separated	
	(c. p. m)	(%)
1	2230	88
2	230	11
3	25	1

5-bromouracil 과 Bromine-Br⁸² 間의 isotopic exchange 의 結果는 Table (4)~(6)에서 보는 바와 같다.

NH₄Br⁸² 와 5-bromouracil-Br 間의 isotopic exchange 에 있어서는 Table 4에서 보는 바와 같이 24 시간 후

에도 pH 와 關係없이 實驗誤差範圍에서 isotopic exchange 가 일어나지 않음을 알 수 있었다.

H-Br⁸² 와 5-bromouracil 과의 isotopic exchange 에 있어서는 Table 5에서 보는 바와 같이 그 交換率이 24 時間 後에도 10% 以下이며 또 時間에 따라 交換率의 增加가 없음을 나타냈은 이 10% 以下의 交換에 있어서는 HBr⁸² 의 anion 에 依한 것이 아니라 HBr⁸² 製造時 副生된 Br₂⁸² 에 依한 것이 아닌가 生覺된다.

Table 4. Isotopic exchange between NH₄Br⁸² and 5-bromouracil.

NH₄Br⁸² = 5mM aqueous solution
Reaction temp. 30 ± 0.05 °C
5-bromouracil-Br = 5mM aqueous solution
Reacted solutions were separated with N-AgNO₃
Ionic strength = 0.1

	Reaction time (min)	5-bromouracil-Br ⁸² (c. p. m)	AgBr ⁸² (c. p. m)	Exchange (%)
pH 6.1	3	80	7198	2
	6	53	7660	1
	8	167	7205	4
	13	91	7962	2
	60	116	7532	3
	18 × 60	88	5789	3
pH 3.1 by addition of HCl	13	13	3036	1
	5 × 60	50	2971	3
	23 × 60	44	2127	4
	70 × 60	41	910	8

Table 5. Isotopic exchange between HBr⁸² and 5-bromouracil.

HBr⁸² = 5 mM aqueous solution
5-bromouracil = 5mM aqueous solution
Ionic strength = 0.1
Reacted solutions were separated with N-AgNO₃
Reaction temp = 30 ± 0.05 °C

Time (min.)	5-bromouracil-Br ⁸² (c. p. m.)	AgBr ⁸² (c. p. m.)	Exchange (%)
5	54	1199	5.5
8	55	1210	8.7
1 × 60	58	1270	8.7
3 × 60	24	1192	3.9
4 × 60	49	1140	8.2
5 × 60	32	1097	6.3
24 × 60	23	781	5.7

그러나 5-bromouracil-Br 과 Br₂⁸² 間의 isotopic exchange 에 있어서는 Table 6에서 보는 바와 같이 混

合 即時 實驗誤差內에서 100%의 exchange가 일어남을 알 수 있다.

以上 5-bromouracil과 bromine-Br⁸²間的 isotopic exchange의 結果를 考慮할 때 Br₂⁸², 即 Element狀態의 bromine-Br₂⁸²와 5-bromouracil間에는 Isotopic exchange를 이르키나 Bromine-Br⁸² anion과 5-bromouracil-Br間에는 Isotopic exchange가 일어나지 않음을 알 수 있다.

Table 6. Isotopic exchange between Br₂⁸² and 5-bromouracil.

Br₂⁸²=2.5mM aqueous solution
5-bromouracil=5mM aqueous solution
Ionic strength=0.1
Reaction temp.=30±0.05°C
Reacted solutions were separated with N-AgNO₃

Reaction time (min.)	5-bromouracil-Br ⁸² (c. p. m.)	AgBr ⁸² (c. p. m.)	Exchange (%)
4	53800	47670	106
2.5×60	48900	40546	109
21.5×60	33000	31616	102
23×60	31882	30192	102

이 點으로 보아 Bromine-Br⁸²과 5-bromouracil과의 ionic exchange에 있어서는 그 mechanism에 있어서 Bromine-Br⁸²가 anion으로써 關與하는 것이 아니라 aromatic compounds의 bromine 置換反應에서와 같이 Bromine-Br₂⁸²의 分子狀態로 關與⁽⁶⁾ (10)하거나 E. Körös⁽¹¹⁾ 등이 Iodine¹³¹-isotopic exchange에서 주장한 I¹³¹ ion 關與說과 같이 여기서도 Br⁸² ion에 의한 것이 分明하나 이 Mechanism에 關한 究明은 아직 進行中임으로 여기서는 論하지 않는다.

結 論

Ammonium bromide-Br⁸²와 Bromine, Bromine-Br₂⁸²와 5-bromouracil間的 bromine의 isotopic exchange가 水溶液에서는 即刻적으로 일어남으로써 以上の 實驗에서와 같이 두 段階를 거치는 方法으로나 또는 ammonium bromide-Br⁸² 水溶液에 Bromine과 5-bromouracil을 加하여 exchange시키는 一段階의 操作으로써 Wey-

gand⁽¹⁾ 氏의 一般的 Bromination에 依한 方法보다 簡便한 操作으로써 化學적으로 純粹한 5-bromouracil-Br⁸²를 얻을 수 있음을 알았다.

ammonium bromide-Br⁸²와 Br₂의 水溶液에서의 isotopic exchange의 結果로 보아 Heydron 氏⁽⁵⁾ 등이 주장한 原子爐에 依한 NH₄Br⁸² 製造에 있어서 생기는 Br₂⁸²의 遷元操作은 必要치 않음을 알 수 있었다.

끝으로 本實驗期間中 補助하여준 李基憲氏와 Infra-red spectrophotometry에 依한 分析을 協助하여준 鄭景薰氏의 勞苦에 感謝하는 바이다.

參 考 文 獻

- (1) F. Weygand, A. Wacker and H. Grisebach, *Z. Naturforsch.*, 6b, 177 (1951) quoted by A. Murray III and D. L. Williams; *Organic Synthesis with Isotopes* (1958).
- (2) A. I. Vogel; *Text-book of practical Organic Chemistry.* p. 187 (1959).
- (3) G. H. Twombly and E. F. Schoenewaldt, *Cancer*, 3, 601 (1950)*.
- (4) R. E. Kirk & D. F. Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology Vol. 8,* p. 753 (1952).
- (5) K. Heydron; *Production and use of short-lived Radioisotopes from reactors Vol. 1,* (1963).
- (6) R. M. Keefer, J. H. Blake and L. J. Andrews; *J. Am. Chem. Soc.* 76 3062 (1954).
- (7) J. H. Blake and R. M. Keefer; *J. Am. Chem. Soc.* 77 3707 (1955).
- (8) T. Tsuruta, K. Sakami, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 5995 (1952).
- (9) T. T. Tsuruta, K. Sakami, J. Furukawa; *J. Am. Chem. Soc.* 76, 994 (1954).
- (10) R. M. Keefer, A. Ottenberg, L. J. Andrews; *J. Am. Chem. Soc.* 78, 255 (1956).
- (11) E. Koeroes, E. Schwalek and L. Pataki; *Radioisotopes in the physical sciences and industry, Vol. 3,* 3315 (1962).