

—総説—

ウラシル誘導体の求核試薬に対する反応性と環変換反応への展開

廣田耕作

要約: ウラシル誘導体は核酸の構成塩基として重要であり、その反応性に関する研究が広範囲に実施されている。筆者の研究室ではウラシル誘導体が求核試薬に対して特色ある反応性を示すことに着目し、5-ブロモウラシル誘導体と種々の求核試薬との反応性を検討した。シアニオンとの反応では cine (シネ) 置換反応が進行して 6-シアノウラシルが生成した。また、塩基存在下、活性メチレン化合物由来のカルバニオンとの反応では活性メチレン化合物の違いにより cine 置換生成物、5 位置換体、5, 6-シクロプロパン体が生成した。一方、アミン類との反応では 5-ブロモウラシル誘導体の置換様式、アミンの種類や反応条件の違いにより S_N2' 型の反応、ヒダントイン環への環変換反応など、異なる反応が進行した。これらの反応機構はいずれの場合も求核種がウラシル環 6 位への求核攻撃で始まることを明らかにした。次いで、グアニジンや尿素など、分子内に 2ヶ所の求核部位をもつ 1, 3-アンビデント求核試薬と 1, 3-ジメチルウラシルとの反応ではウラシル環のウレア部分とアンビデント求核試薬が入れ替わる新規の環変換反応を見いだした。求核試薬として C-C-N 型のアンビデント試薬であるマロンアミドを用いると、同様の反応が進行して対応するピリジン環へ変換した生成物を与えた。この反応を 5-ニトロ-, 5-シアノ-あるいは 5-ホルミルウラシル誘導体で行うと、それぞれ環開裂、再閉環を経て 5-カルバモイルウラシル、6-アミノウラシル、ピリジン誘導体を与えた。以上について詳細に紹介する。

索引用語: 5-ブロモウラシル、求核試薬、cine 置換反応 アンビデント求核試薬、環変換反応

Reactivity of Uracil Derivatives Toward Nucleophiles and its Development into Ring Transformation Reaction

Kosaku HIROTA

Abstract: Uracil derivatives are a component of nucleic acid and very important heterocyclic compounds, and their synthesis and reactivity have been widely investigated. In our laboratory reaction of 5-bromouracil derivatives with nucleophiles such as NaCN and various amines was carried out. Treatment of 5-bromo-1, 3-dimethyluracil with NaCN at room temperature caused cine-substitution to give the corresponding 6-cyanouracil derivative. Carbanions derived from active methylene compounds and base was allowed to react with 5-bromouracil derivatives to give the sole product, e.g. 6-substituted uracils, 5-substituted uracils and cyclopropane derivatives, depending on the employed active methylene compounds. Reaction of 5-bromo-6-methyl-1-phenyluracil with aniline and methylamine gave the corresponding 6-anilinomethyluracil and a ring transformation product, hidantoin derivative, respectively. It was demonstrated that every reaction described above was initiated by an attack of a nucleophile on the 6-position of the uracil ring. Upon employment of 1, 3-ambident nucleophiles such as guanidine and thiourea (N-C-N type), novel type of ring transformation occurred by displacement of 1, 3-dimethylurea moiety of the uracil ring with the nucleophile that was used. When malonamide was used as a C-C-N type of 1, 3-ambident nucleophile, uracil to pyridine ring transformation occurred. Reaction of 5-nitro-, 5-cyano-, and 5-formyluracil derivatives with malonamide induced a different type of ring transformation to afford 5-carbamoyluracil, 6-aminouracil, and pyridine derivatives, respectively.

Keyphrases: reaction of 5-bromouracil with nucleophiles, cine-substitution, ambident nucleophiles, ring-transformation

岐阜薬科大学薬品化学教室 (〒502-8585 岐阜市三田洞東 5 丁目 6-1)

Laboratory of Medicinal Chemistry, Gifu Pharmaceutical University

(5-6-1, Mitahora-higashi, Gifu 502-8585, JAPAN)

1 緒言

ウラシル (Uracil) は、ピリミジン構造をもつ含窒素複素環化合物であり、生体成分や天然物として広く自然界に分布している。ウラシル自身は 1900 年に酵母から単離され、チミン (Thymine) は 1893 年に牛の胸腺から最初に単離されている。これらの核酸塩基に対応するヌクレオシドとしてウリジン (Uridine) やチミジン (Thymidine) があり、そのほか、多くの修飾ヌクレオシドが t-RNA の微量成分として存在する。また、ある種のウラシル誘導体、例えばプロピルチオウラシル (抗甲状腺薬)、プロクロム (抗尿酸血症薬)、ウラピジル (抗高血圧薬) などが医薬品として使用されている。更に、代謝拮抗の概念から開発された医薬品に、フルオロウラシル系抗がん薬やジドブジン、アニルブジンなどのエイズ治療薬などもある。¹⁾

ウラシルの構造は、ピリミジン環の 2, 4 位がカルボニル型になった pirimidine-2, 4 (1H, 3H) -dione であり、2,4-dihydroxypyrimidine のエノール型よりケト型の構造が優勢と考えられている (Fig 1)。

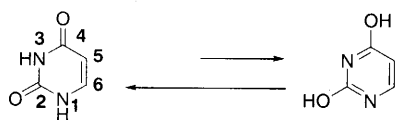
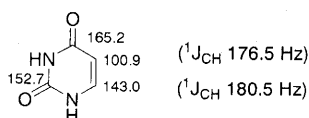


Fig. 1. Structure of Uracil

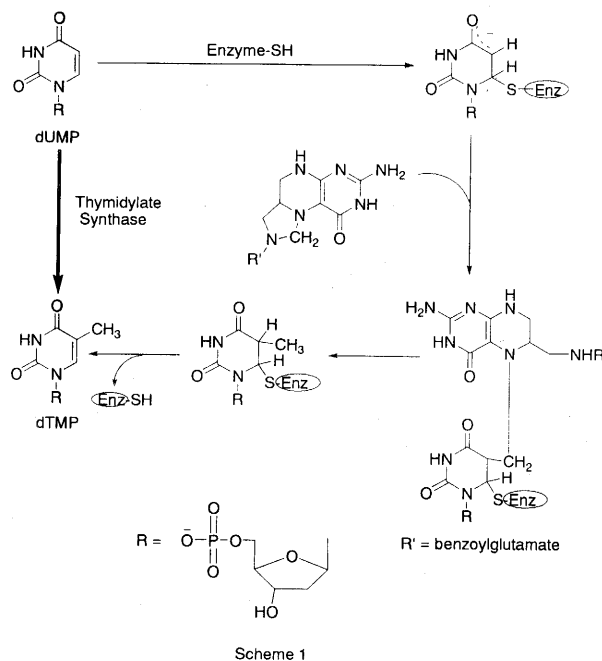
このような構造特性から、ピリミジンと比較して芳香族性が著しく低下した特徴を有し、種々の反応種に対して高い活性を示す。特に、ウラシル環の 5, 6 位二重結合に対する反応性が高く、これまでの研究の大半はこの二重結合に対して主眼が置かれている。^{2,3)} ウラシルの 5, 6 位二重結合は、X線構造解析により N(1)-C(6)-C(5)-C(4)位の間で平面構造をとっており、⁴⁾ enaminketone 構造で共鳴安定化されていることが明らかにされている。⁵⁾ また、 π 電子分布の量子化学的計算や ^{13}C -NMR データから、6 位よりも 5 位の電子密度が高いことが分かる (Fig 2)。⁶⁾

Fig. 2. ^{13}C -NMR data and coupling constants

したがって、5 位には求電子試薬によるニトロ化、ハロゲン化、Mannich 反応などが、6 位には求核試薬による反応が進行する。⁷⁾ 特に、付加反応の一つの求核付加反応は、1970 年に早津⁸⁾ や Shapiro⁹⁾ らによりウラシルやシトシン類に対する亜硫酸との付加反応が見いだされて以来、核酸化学の分野で脚光を浴びるようになった。また、これまで

核酸の構造や機能に関する研究で見いだされたピリミジン塩基とヒドラジン類やヒドロキシルアミンなどの求核試薬との反応も基本的には 6 位への求核付加反応である (Scheme 22 参照)。

ピリミジンヌクレオシドは、L-グルタミンから *de novo* 合成経路によってオロト酸を経て、ウリジル酸 (dUMP)、チミジル酸 (TMP) へと生合成される。フルオロウラシル系の抗がん薬は、この核酸の生合成過程においてデオキシウリジル酸 (dUMP) から TMP への過程を触媒するチミジル酸合成酵素 (Thymidylate Synthase) を阻害することにより抗がん活性を示すことが知られている。したがって、フルオロウラシル (5-FU) の抗がん作用の機序解明に関連して、この酵素と補酵素 (テトラヒドロ葉酸) によるメチル化機構に関する研究が広範囲に行われ、Scheme 1 に示した触媒機構が提案されている。この反応の重要な段階として酵素の SH 基がウラシル環 6 位への求核付加が考えられる。¹⁰⁾ 5-FU の作用機序は、生体内で dFUMP に変化して、チミジル酸合成酵素による求核付加反応を阻害する結果、がん細胞での DNA 合成を抑制すると理解されている。



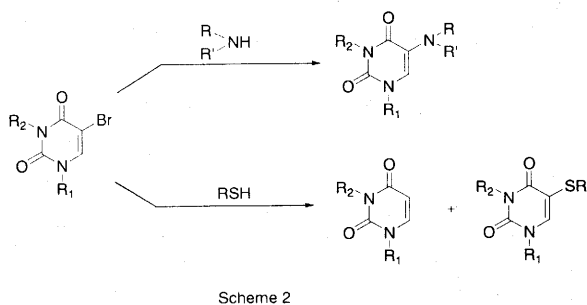
Scheme 1

以上の観点から、ウラシルの求核試薬に対する反応性に関する研究は、核酸の生合成、薬物の作用機序、代謝拮抗薬の創成に関連して重要であると考えた。本稿ではこれまでに私どもの研究室で実施してきた、「ウラシル誘導体の求核試薬に対する反応性」およびその研究にともなって見いだされた「アンビデント求核試薬による環変換反応」について紹介する。

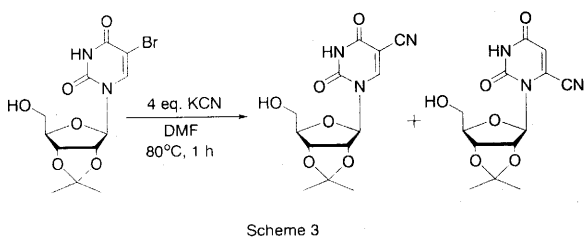
2 求核試薬に対する反応性

2.1. Cine 置換反応

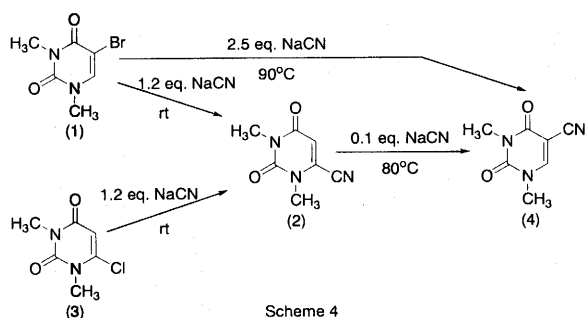
ウラシル誘導体の求核試薬に対する反応性についてはこれまでに多数の報告がある。例えば、5-プロモウラシルとアミン類との反応では 5-アミノウラシルを与えるが、¹¹⁾ NaSH、¹²⁾ 亜硫酸、¹³⁾ システイン、¹⁴⁾ グルタチオンなどの含硫試薬との反応では、対応する 5-置換体よりも脱プロム化体が主生成物として得られる (Scheme 2)。



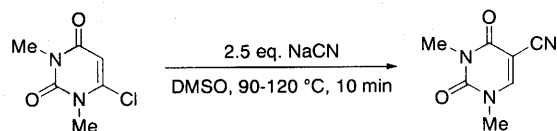
含硫試薬と同様にソフトな求核種と考えられる CN⁻イオンとの反応は上田らによって一例報告されている。¹³⁾ すなわち、5-プロモウリジン誘導体を KCN と加熱すると 5-シアノ体と 6-シアノ体が生成する (Scheme 3)。6 位置置換体が生成するこの反応に興味をもち詳細に検討することとした。



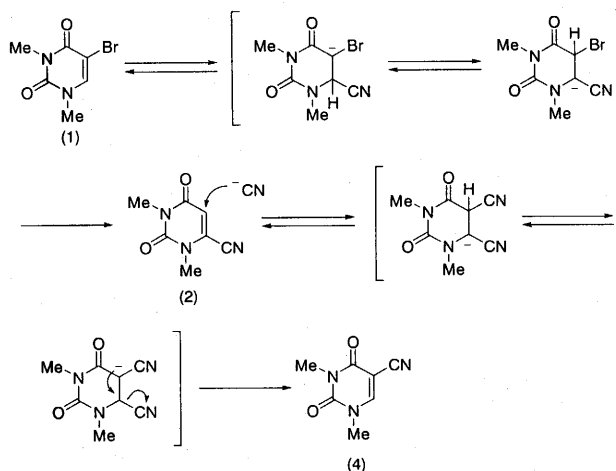
まず、モデル化合物として 1,3-ジメチルウラシル (1) を選び、1.2 等量の NaCN と DMF 中、室温下に反応させた。すると cine (シネ) 置換生成物である 6-シアノウラシル (2) が 95% の収率で選択的に得られた。cine 置換反応とは脱離基の隣の位置に置換する反応であり、芳香族化合物で知られている。得られた生成物の構造は 6-クロロ-1,3-ジメチルウラシル (3) と NaCN との反応により別途合成して、確認した (Scheme 4)。一方、上田らの条件に対応させて、5-プロム体を 4 等量の NaCN と DMF 中、80°C で加熱すると、6-シアノ体は得られず、5-シアノ体が 68% の収率で選択的に生成した。このように同じ 5-プロム体に NaCN を反応させたが、NaCN の等量と反応温度の違いにより異なる生成物を与えたことになる。¹⁶⁾



また、我々の研究と相前後して Liebenow らは 6-クロロ-1,3-ジメチルウラシルと過剰の NaCN を DMSO 中 90~120°C で反応させると対応する 5-シアノ体が生成することを報告した (Scheme 5)。¹⁷⁾



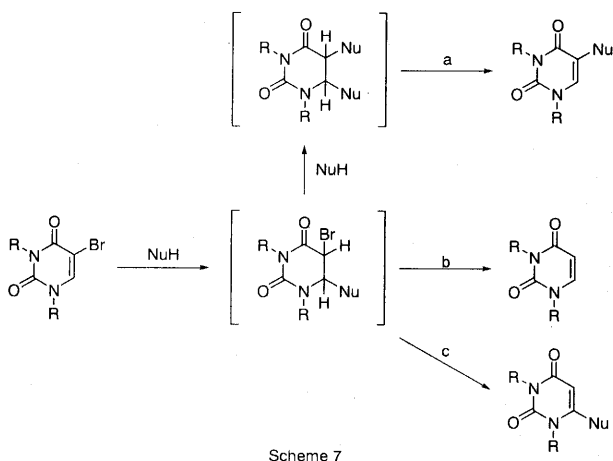
そこで、上田および Liebenow らの結果と我々の結果の相違が何に起因するのかを明確にするため、以下の実験を行った。(1) を等量の NaCN と DMF 中、80°C で反応させたところ (2) のみが得られた。次に、(2) と触媒量の NaCN を DMF 中、80°C で反応させたところ (4) が 68% の収率で得られた。(2) は単に DMF 中で加熱しただけでは (4) へ転位せず、また触媒量の NaCN が存在しても、室温下では (4) へ移行しない。さらに、(4) を NaCN と反応させても (2) へ転位しない。以上の実験結果から、(1) と NaCN との反応は、まず室温下でも 6-シアノ体が生成し、次いで、加熱条件下に触媒量の NaCN 存在下に 5-シアノ体に転位することが明らかになった。¹⁸⁾ さらに



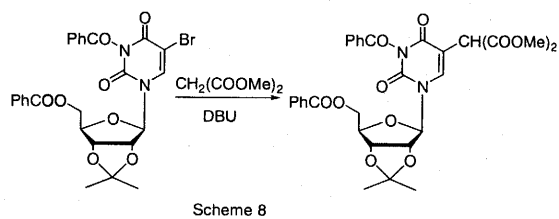
重水素標識実験も行い、それらの結果から、Scheme 6 に示した反応機構であることを明確した。

まず、CNが電子不足の6位炭素に求核付加し、5, 6-ジヒドロウラシル中間体を経る、付加—脱離機構で cine 置換体である 6-シアノウラシルが生成する。6-シアノウラシル体は、5位も電子不足であり触媒量の CNが存在すれば、加熱により CNの5位へ求核攻撃する付加—脱離反応により、より安定な5-シアノ体に変位する機構である。

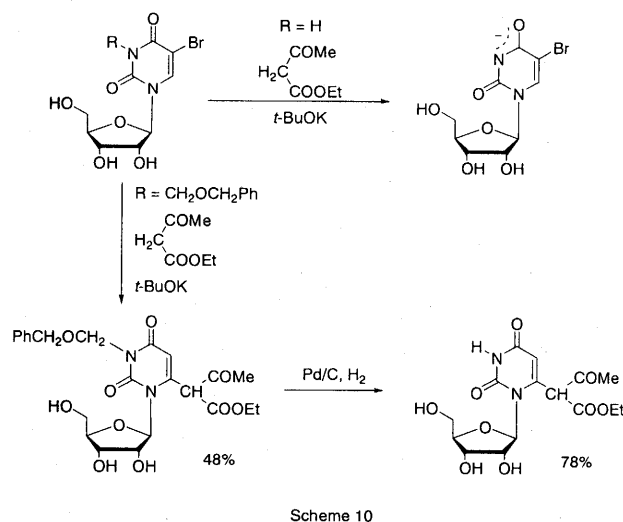
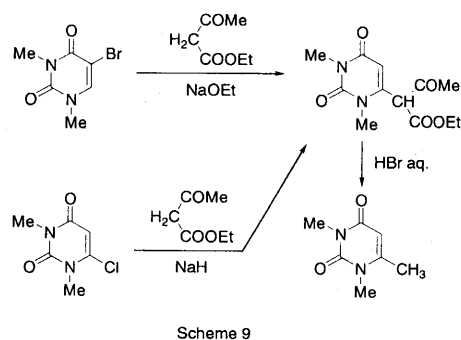
以上の結果から、5-ブロモウラシル誘導体とこれまで報告されている求核試薬との反応も併せて、その反応様式を総括的に考察すると、求核試薬はいずれの場合もまず電子不足の6位に求核付加し、5, 6-ジヒドロ中間体が生成する。この中間体の安定性や求核種の性質により Scheme 7 に示したように3つの経路に分かれて異なる生成物を与えることになる。アミン類の場合は脱離性に優れたプロム基の置換した5位炭素をもう一分子のアミンが求核攻撃し、ジアミノ置換ジヒドロ体となり、6位アミノ基が脱離することにより5-置換体が生成する(経路a)。還元性を持つ含硫試薬は、RS⁻イオンがプロム基を攻撃することにより脱プロム体が生成する(経路b)。一方、6-シアノー5, 6-ジヒドロ中間体はシアノ基の電子吸引性により6位水素がプロトンとして脱離し易くなるため6-置換体が生成すると考えられる(経路c)。



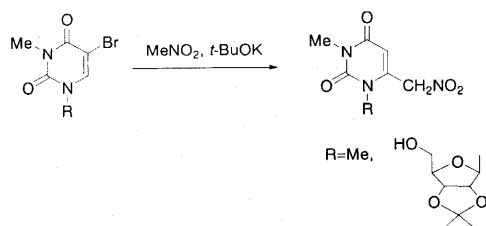
シアニイオンと同様にソフトな求核種としてカルバニオンがある。これまでに5-ブロモウラシル誘導体とカルバニオンとの反応は、井上らによってカルバニオンとしてマロン酸ジメチルを用いた報告が一例あり、この場合には5位置置換体が生成することが明らかにされている(Scheme 8)。¹⁹⁾



そこで、5-ブロモ-1, 3-ジメチルウラシルを用いて、種々の活性メチレン化合物と塩基存在下に反応性を検討した。その結果、反応に用いた活性メチレン化合物によっては井上らとは異なる反応性を示すことが明らかになった。先ず、NaOEt存在下にアセト酢酸エチルエステルを反応させると、NaCNの場合と同様に6位置置換体が得られた。この構造は、生成物が48%臭化水素酸中、加熱還流することにより酸による脱アセチル化、エステル加水分解、脱炭酸を経て6-メチル体に変化することから推定し、最終的に6-クロロウラシル誘導体から別途合成することにより同定、確認した(Scheme 9)。²⁰⁾ 本反応もシアニアニオンの場合と同様に6位への求核付加後、HBrの脱離により生成したものと考えられる。

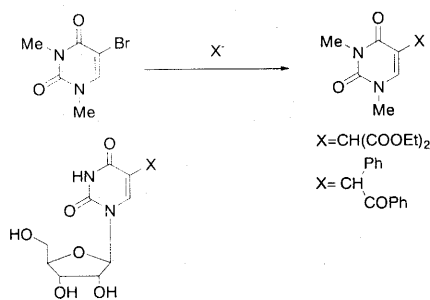


本反応をウリジンの化学修飾法とするため、5-ブロモウリジンに適用した。その結果、3位未保護体では塩基が3位の酸性プロトンを引き抜き、塩を形成するため反応は進行しなかった。3位の保護基を種々検討した結果、ベンジルオキシメチル (BOM) 基が最も優れ、目的の6-置換ウリジンの合成に適用することができた (Scheme 10)。²⁰⁾ ニトロメタンとの反応では、塩基として *t*-BuOK を用いた場合に *cis* 置換反応が進行し、6-置換体が同様に生成した (Scheme 11)。²⁰⁾



Scheme 11

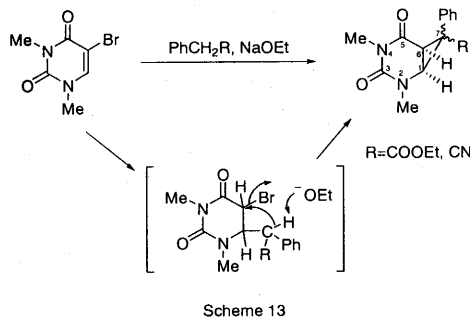
井上らはマロン酸ジメチルとの反応では5位置換体が生成することを報告している (Scheme 8)。我々も5-ブロモ-1,3-ジメチルウラシルとマロン酸ジエチルとの反応を検討したところ、同じく5位置換体が得られた。また、フェニルアセトフェノンとの反応でも同様に5位置換体が生成した (Scheme 12)。これらの反応は先ほどの6位置換体の場合と同様に、5-置換ヌクレオシドの合成に応用した。²¹⁾ 5位置換体の生成機構はアミン類の場合と同様に経路 a (Scheme 7) で進行していると考えている。



Scheme 12

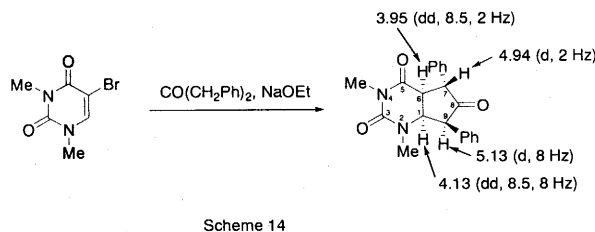
一方、フェニル酢酸エチル及びベンジルシアニドとの反応ではこれまでと全く異なる反応が進行し、ウラシル環5,6位二重結合部分でシクロプロパン環が形成した生成物がそれぞれ65%及び94%の収率で得られた。(Scheme 13)。この構造は、ウラシル特有のUV吸収が消失し、ウラシル誘導体とジクロルカルベンから合成されたシクロプロパン体とNMRスペクトルが類似していることにより決定した。²¹⁾ 生成機構はScheme 13に示すように活性メチレン由来のカルバニオンが6位に求核付加し、ついで6

位置換基の活性メチレン由来のカルバニオンが5位臭素と求核置換してシクロプロパン環を形成したのと考えられる。



Scheme 13

また、類似の反応がジベンジルケトンとの反応でも進行し、この場合は対称的な位置にあるもう一つの活性メチレンが5位で求核置換したシクロペンタン環を形成した生成物が61%で得られた (Scheme 14)。²¹⁾ この構造から8種のジアステレオマーの存在が考えられるが、NMRスペクトルから単一の生成物であり、そのカップリング定数から、トランス-ス-ス構造と推定される。これは反応が立体選択的に進行していると考えられるよりも、塩基性条件のために最も安定な構造に異性化したと考えるのが妥当である。



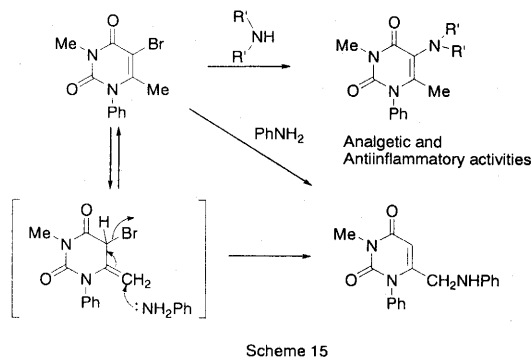
Scheme 14

以上、活性メチレン由来のカルバニオンと5-ブロモウラシル誘導体との反応について、活性メチレン化合物の種類により異なる反応生成物が得られたが、その理由は現在のところ不明である。さらに、シアノ酢酸エチル、マロンニトリル、ベンゾイル酢酸エチルなど、他の多くの活性メチレン化合物とも反応を試みたが、いずれも反応が複雑に進行し、生成物を単離することができなかった。

2.2. S_N2'型置換反応

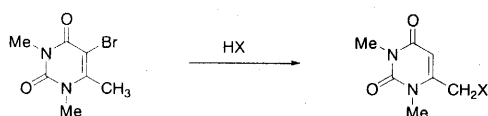
我々は5-ジアルキルアミノ-6-メチル-1-フェニルウラシル誘導体 (Scheme 15 右上) に優れた解熱・鎮痛・消炎作用があることを報告した。¹¹⁾ この研究において構造活性相関を検討する目的で5-ブロモ-6-メチル-1-フェニルウラシル誘導体と種々のアミン類との反応を実施した際に異常な置換反応を見いだした。一般にジアルキルアミン類をDMF中100℃で加熱すると対応する5位

置換体が生成するが、アニリンと同様な反応条件では反応が全く進行せず原料回収に終わった。反応温度を 150°C に上げると、目的の 5 位置換体ではなく、6 位メチル基にアニリンが置換した生成物が得られた。その生成機構は、Scheme 15 に示したように出発原料のブロム体との互変異性体に S_N2' 反応して生成したと考えられる。このことは NaOD 存在下、重水中で 6 位メチル基が重水素化されたことから支持される。²³⁾



種々の芳香族アミン類との反応でも同様に 6 位置換体が生成した。また、芳香族アミンのみならず、酢酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、ホルムアミドなどと 150°C 以上で加熱しても同様な反応が進行した。さらに、モルホリンのようなアルキルアミンとの反応でも 150°C に過熱すれば 5 位置換体とともに 6 位置換体が副生した。したがって、本 S_N2' 型置換反応には 150°C 以上の反応温度が必要と考えられる。

Table 1 Formation of 6-(substituted methyl)uracils



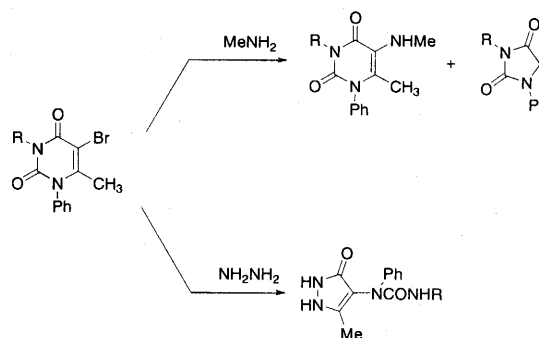
Entry	X	Yield
1	PhNH	85
2	PhNMe	13
3	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ NH	64
4	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ NH	63
5	β -Naphthylamino	54
6	AcO	71
7	PhCH ₂ O	73
8	OHC NH	33
9	Morpholino	27

^a1,3,6-trimethyl-5-morpholinouracil was also formed.

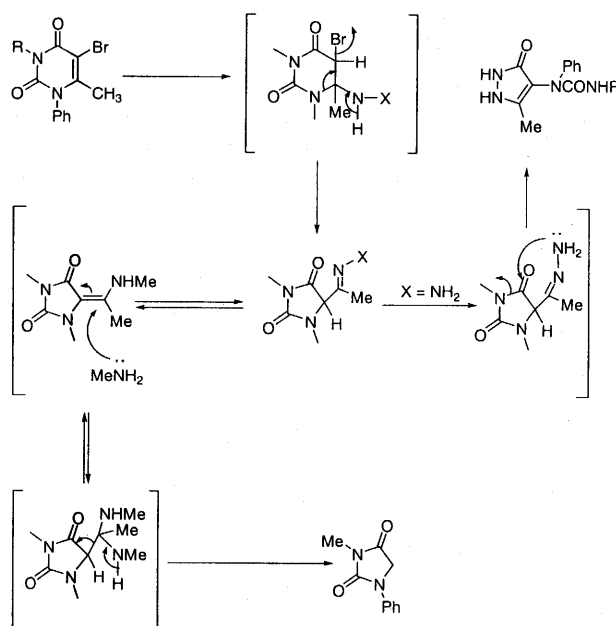
3 環変換反応

3.1. 一級アミン類による環変換反応

上記と同様に鎮痛・消炎活性を期待して、5-ブロモ-6-メチル-1-フェニルウラシル誘導体と一級アルキルアミンであるメチルアミンを反応させたところ、目的の 5-メチルアミノ-6-メチルウラシル誘導体以外にヒダントインに環変換した生成物が得られた。²³⁾ また、5 位にヒドラジノ基が置換した誘導体合成のため、NH₂NH₂・H₂O と反応させた場合、ピラズロン誘導体が選択的に生成した (Scheme 16)。²⁴⁾ これらの構造はそれぞれ別途合成により確認した。²⁵⁾

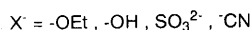
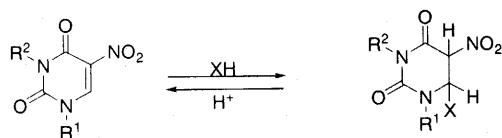


これらのウラシル環から 5 員環への環変換は、Scheme 17 に示したように他の求核試薬と同様に先ず 6 位へ求核付加する。この場合、1 位にフェニル基が置換しているため 1, 6-結合の開裂が容易であること、更に付加した



アミノ基が一級であるため、1, 6-結合の開裂と同時にイミノ化して、ヒダントインに縮環すると考えられる。メチルアミンの場合は更にアミノリシスかあるいは加水分解により最終生成物のヒダントイン誘導体に、ヒドラジンの場合には末端アミノ基がさらに4位カルボニル炭素を攻撃して、再度環変換してピラゾロン誘導体が生成したと考えれば合理的に説明できる。後者の反応は、ウラシル環からヒダントイン環へ、更にピラゾール環へと2回環変換する奇異な反応である。

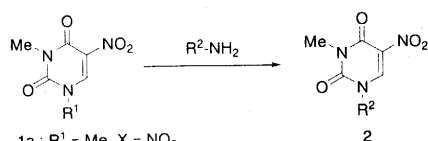
強力な電子吸引基であるニトロ基が5位に置換したウラシル誘導体は、種々の求核試薬と室温で6位付加体を形成することがNMRスペクトルで観測されている (Scheme 18)。²⁶⁾ したがって、過剰の一級アミンと無水条件下で加熱すれば1位窒素部分が用いたアミンによって置き換わるのではないかと考えた。



Scheme 18

そこで、1, 3-ジメチル-5-ニトロウラシル (1a) をプロピルアミンと DMF 中、120°C で加熱したところ、対応する1-プロピルウラシル誘導体が生成した。さらに、1, 6-結合の開裂の容易さを考慮して、1位に *p*-ニトロフェ

Table 2 Exchange reaction between the N¹-position of uracils and amines



1a: R¹ = Me, X = NO₂

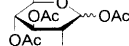
1b: R¹ = Bu, X = NO₂

1c: R¹ = *p*-NO₂-C₆H₄, X = NO₂

Starting compound	Amine	Reaction conditions	Product (2)	Yield (%)
(1a)	PrNH ₂	80 °C, 60 h	R ² = Pr	75 ^{a)}
	BuNH ₂	80 °C, 20 h	Bu	87 ^{a)}
	cyclohexylamine	80 °C, 30 h		18
(1b)	PrNH ₂	80 °C, 20 h	Pr	86
	(1c)	NH ₃	r. t., 4 h	H
(1c)	MeNH ₂	r. t., 0.5 h	Me	95
	cyclohexylamine	80 °C, 3 h		77
	glucosamine	80 °C, 24 h	b)	67

a) Based on the consumed (1a).

b) R² = This tetraacetyl product was isolated after acetylation with acetic anhydride.



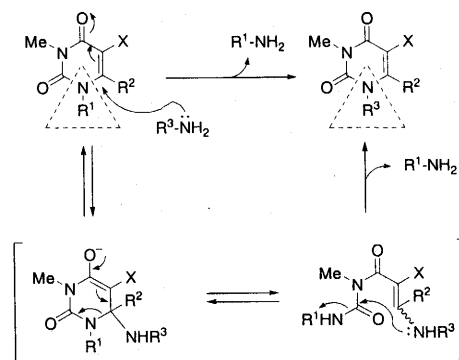
ニル基の置換したウラシル誘導体 (1c) を用いたところ種々の一級アミン類と容易に反応が進行し、一般性ある環変換反応とすることができた (Table 2)。²⁷⁾

1位窒素が置き換わるこの環変換反応は、5位に電子吸引基としてニトロ基のみならず、カルバモイル基やシアノ基などが置換したウラシル誘導体でも反応した。但し、シアノ基の場合は、6-メチルウラシル誘導体でのみこの反応が進行した (Table 3)。²⁸⁾

Table 3 N-exchange reaction of uracils

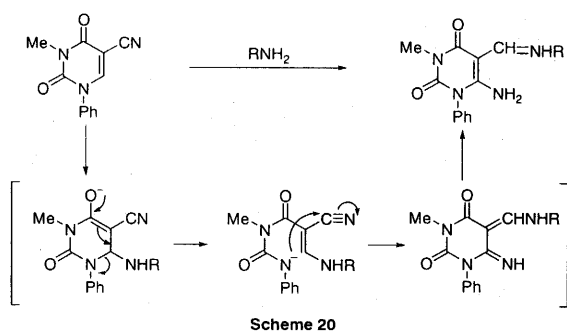
Starting compound			Product	
R ¹	R ²	X	R ³	Yield (%)
Ph	H	CONH ₂	Me	85
			Pr	77
			Bu	97
			CH ₂ CH ₂ OH	60
Ph	Me	CN	Me	97
				Me

一方、(1c) と二級アミンであるジメチルアミンとを反応させると、1, 6 結合が開裂した反応中間体を単離することができた。²⁵⁾ また、この中間体の反応挙動から反応機構は、予期したように6位へのアミンの求核攻撃による1, 6-結合の開裂と引き続く2位での再開環によるものと考えている (Scheme 19)

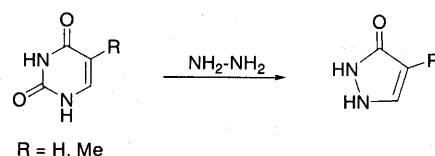
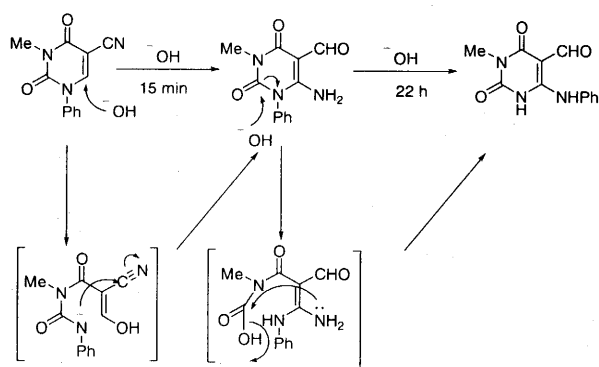


Scheme 19

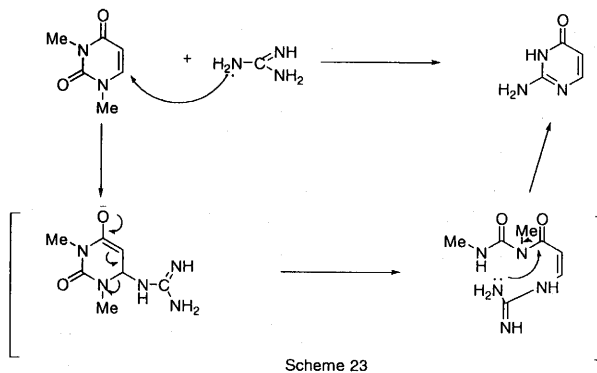
6位にメチル基が未置換の5-シアノ-3-メチル-1-フェニルウラシルは、アミン類との反応において、上で述べた1位が置き換わる変換反応とは異なる環変換反応が進行した。エタノール中種々の一級アミン類と室温下で反応し、Scheme 20に示したように6-アミノウラシル誘導体が得られた。この反応はこれまでと同様に求核付加後1, 6-結合が開裂し、1位窒素がニトリルと再開環したものと考えられる。²⁹⁾



次に同じく 5-シアノ-3-メチル-1-フェニルウラシルに一級アミノに代えて NaOH と短時間反応させると OH が 6 位を攻撃して同様な環変換反応が進行し、6-アミノ-5-ホルミルウラシル誘導体が生成した。これをさらに室温で長時間反応させると 2 位で加水分解され、再開環した 6-アミノ-5-ホルミルウラシル誘導体が得られた (Scheme 21)。このように α 位に置換したアミノ基が環窒素と入れ替わる反応は Dimroth 転位としてよく知られているが、ウラシル誘導体では初めての例である。これらの反応はいずれの場合も 1 位にフェニル基が置換しているため開環が容易となり、反応が進行したものと考えられる。²⁹⁾



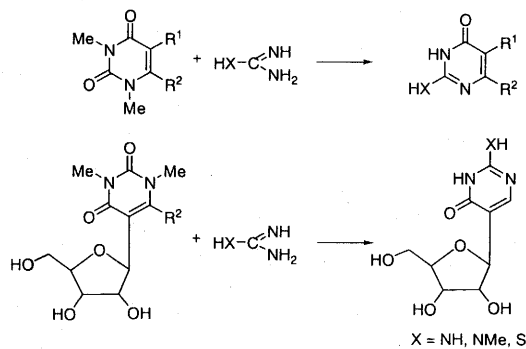
我々はアンビデント求核試薬としてヒドラジンに代えてグアニジンを用いればウラシル環から 2-アミノピリミジン環に変換するのではないかと考え、反応を試みた。しかし、反応は全く進行せず原料回収に終わった。この原因は、グアニジンの塩基性が強いウラシルと塩を形成するためである。そこでウラシルの 1, 3 位の解離性水素をメチル基で置換した 1, 3-ジメチルウラシルを用いてグアニジンとエタノール中で加熱した。その結果、生成物としてウラシルの 1, 3-ジメチル尿素部分と入れ替わった 2-アミノピリミジンが得られた (Scheme 23)。³²⁾ 反応機構はグアニジンが 4 位カルボニル炭素を攻撃するのではなく、これまでに述べてきた求核試薬との反応と同様に 6 位への求核付加により反応が開始され、1, 6-結合の開裂後、もう一方の求核部位 (アミノ基) が 4 位カルボニル炭素と再開環して生成していると考えられる。



本反応は種々のウラシル誘導体やチオ尿素、尿素などの N-C-N 型の 1, 3-アンビデント試薬にも適用可能であった。

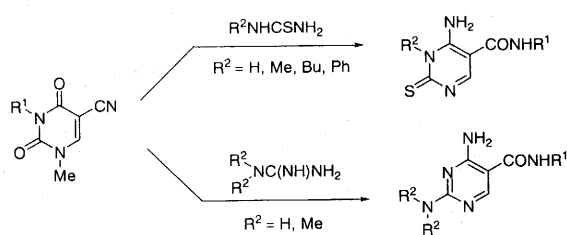
3.2. アンビデント求核試薬による環変換反応

同一分子内に 2 ヶ所の求核部位をもつものをアンビデント求核試薬 (ambident nucleophiles) という。ウラシル誘導体が種々の求核試薬に対して高い反応性を示すことから、アンビデント求核試薬に対する反応性に興味もたれる。これまでにウラシル誘導体とアンビデント求核試薬との反応に関する研究は、ウラシルやチミンとヒドラジンとの反応によりピラゾロンに縮環する環変換反応が報告されている (Scheme 22)。³⁰⁾ この反応は元々核酸の化学修飾を目的に実施された結果見出されたものである。³¹⁾



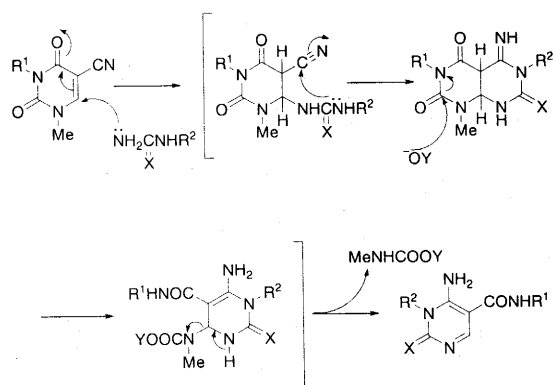
特に、抗がん活性作用をもつ ψ -isocytidine³³⁾ (X=NH Scheme 24) の従来合成法は多段階、低収率であったが、³⁴⁾ 本法を用いることにより、入手容易な ψ -uridine のジメチル化後、グアニジンとの反応による 2 段階で簡便に合成することができた。³⁵⁾

一方、5 位にシアノ基が置換したウラシル誘導体とグアニジンやチオ尿素と反応させた場合には、上記と異なる環変換反応が進行した (Scheme 25)。例えば、メチルチオ尿素との反応では 4-アミノ-5-カルバモイル-3-メチルピリミジン-2-チオンが得られた。³⁵⁾



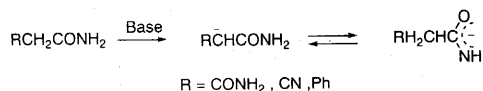
Scheme 25

これらの生成物の置換基の位置から反応機構は Scheme 26 に示した経路で進行したものと考えられる。すなわち、求核試薬の 6 位への付加後、もう一方の求核部位がシアノ基と閉環し、元のウラシル環は、塩基として用いた EtO⁻ の 2 位への攻撃により開環し、さらにウレタン部分が脱離すれば生成物となる。



Scheme 26

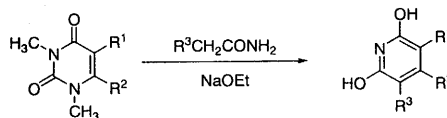
N-C-N 型以外の 1,3-アンビデント求核試薬として、電子吸引基が置換した酢酸アミド誘導体が C-C-N 型の求核試薬と考えられる (Scheme 27)。例えば、マロンアミド、シアノ酢酸アミド、フェニル酢酸アミドなどである。



Scheme 27

1,3-ジメチルウラシル誘導体と塩基存在下にこれらの求核試薬を反応させると、先の述べたグアニジンの場合と同様に 1,3-ジメチル尿素部分とこれらの試薬と入れ替わったピリジン誘導体が生成した (Table 4)。本反応は適用範囲が広い。ウラシル環からピリジン環への最初の環変換反応である。^{36), 37)}

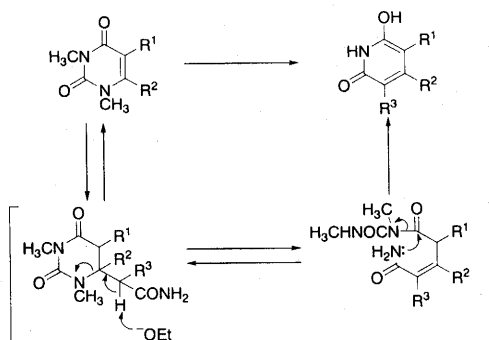
Table 4. Reaction of 1,3-Dimethyluracils with Substituted Acetamides to give 2,6-Dihydroxypyrimidines



R ¹	R ²	R ³	reaction time, min	yield, %
H	H	CONH ₂	20	80
CH ₃	H	CONH ₂	180	65
H	CH ₃	CONH ₂	360	0 ^a
F	H	CONH ₂	10	38
Cl	H	CONH ₂	20	95
Br	H	CONH ₂	30 ^b	67
CN	H	CONH ₂	10	68
H	H	CN	30	97
H	H	COCH ₃	300	51
H	H	C ₆ H ₅	420	30
H	H	COONa	1440	14

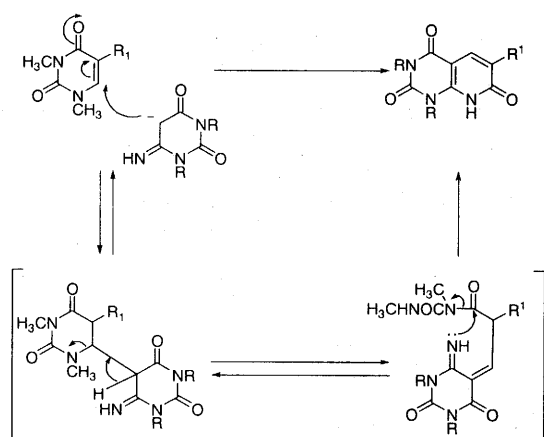
^a No reaction. Recovery of the starting compound. ^b Room temperature.

反応機構は、Scheme 28 に示したように、まずカルバニオンが最初に 6 位に求核付加し、N-C-N 型 1,3-アンビデント求核試薬の場合と同様であると考えられる。



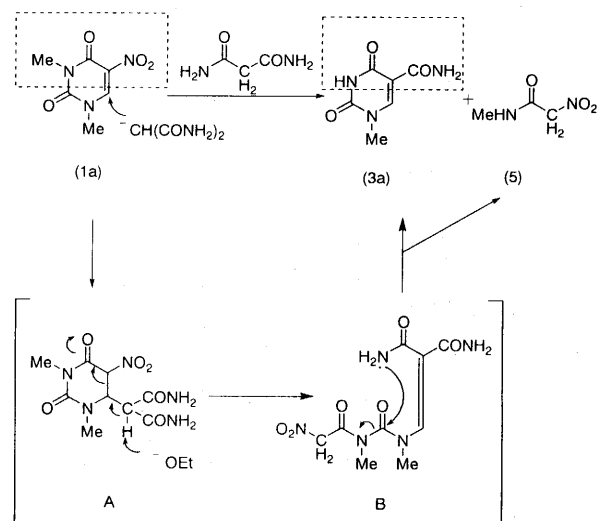
Scheme 28

6-アミノウラシル誘導体も塩基存在下で 6 位アミノ基と 5 位カルバニオンによる環状の C-C-N 型 1,3-アンビデント求核試薬と見なすことができる。1,3-ジメチルウラシル誘導体と同様な環変換反応が進行してピリド [2,3-d]ピリミジン誘導体を与えた。^{37), 38)}



Scheme 29

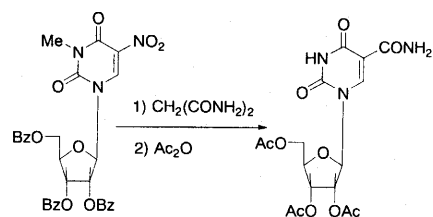
続いて、5-ニトロウラシル誘導体にピリミジンからピリジンへの同様な環変換反応を期待してマロンアミドを反応させたところ、5-カルバモイルウラシル誘導体が生成する環変換反応が進行した。本反応は、カルバニオンの6位への求核付加後1,6-結合の開裂よりもニトロ基の影響により Retro-Michael 反応による C(5)-C(6)結合の開裂が優先的に進行したと考えれば合理的に説明できる (Scheme 30)。³⁹⁾ 本反応はウラシル環の C(5)-CO-N(3)部分がマロンアミドと置き換わったものである。



scheme 30

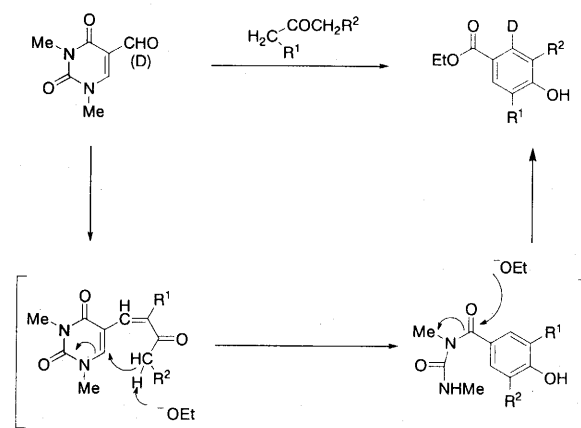
本環変換反応をウリジン誘導体に適用して、5-カルバモイルウリジン合成した (Scheme 31)。³⁹⁾

更に、5-ホルミルウラシル誘導体に C-C-C 型の 1,3-アンビデント求核試薬を反応させたところ、ピリミジン環からベンゼン環に変換する反応が進行した。すなわち、5-ホルミル-1,3-ジメチルウラシルにアセト酢酸エチル、アセチルアセトン、フェニルアセトンなどを NaOEt 存在



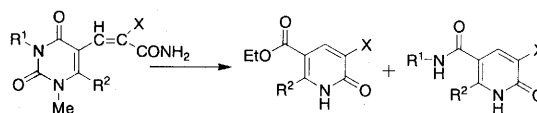
scheme 31

下に加熱すると、ウラシル環の C(6)-C(5)-CHO 部分と環形成した *p*-ヒドロキシ安息香酸が得られた (Scheme 32)。⁴⁰⁾ これはホルミル基を重水素標識した原料を用いた結果、安息香酸の2位に重水素化された生成物が得られたことから、活性メチレンが最初に6位を攻撃するのではなく、まずホルミル基と縮合した後に、分子内のもう一方の活性メチレンが6位を攻撃して進行したと考える。



scheme 32

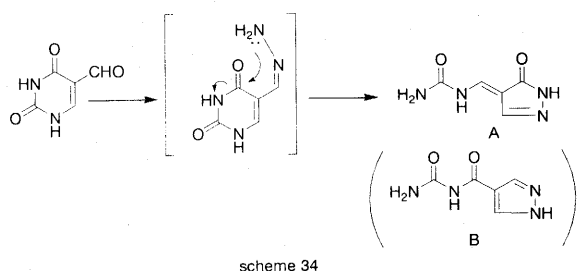
この反応機構の考察から5位に CH=CH-CONH₂なる置換基をもつウラシル誘導体を合成し、NaOEt 存在下に加熱すると期待した2-ピリドン誘導体得られた (Scheme 33)。この場合、ウラシル環4位のみならず2位カルボニル基で開裂した2-ピリドン誘導体も副生した。⁴¹⁾



scheme 33

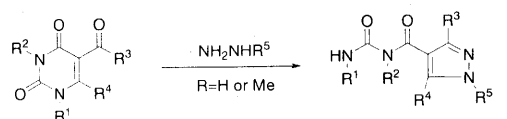
5-ホルミルウラシルとヒドラジンとの反応により Scheme 32 で示した反応と類似した環変換反応が進行することが Cheng らにより報告されている。⁴²⁾ この場合は、まずヒドラゾン中間体が生成し、次いで末端アミノ基が6位炭素で閉環したピラゾール (B) ではなく、4位カルボ

ニル炭素と閉環したピラゾロン (A) を与えたとしている (Scheme 34)。



scheme 34

Cheng らが報告しているこの構造に疑問を持ち、ウラシルの 1,3 位の置換基を変えた 3-エチル-5-ホルミル-1-メチルウラシル誘導体との反応を検討した結果、生成物側鎖の尿素末端には 1 位のメチル基が置換していることが NMR スペクトルで確かめられた。したがって、Cheng らの構造は、(A) ではなく (B) であると推定された。Cheng らの実験を追試し、得られた生成物を既知化合物に誘導することによって構造 (B) であることを確認した。(Scheme 35)。⁴³⁾ なお、本反応は Scheme 35 に示したように広く適用することができた。



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Yield (%)
H	H	H	H	H	69
Me	Me	H	H	H	48
Me	Et	H	H	H	57
Et	Me	H	H	H	25
Me	Me	H	H	Me	73
Me	Et	H	H	Me	68
Me	Me	Me	H	H	72
Me	Me	H	Me	H	57
Me	Me	H	Me	Me	81

scheme 35

4 結語

本研究を開始した当時は、ウラシル誘導体が含硫求核試薬に対して高い反応性を示すことが知られていたが、他の求核試薬に対する反応性は未開拓の分野であった。これまでに種々の求核試薬との反応性を検討してきたが、含硫求核試薬とは異なる多くの新しい反応を見いだした。

特に、5-プロモウラシル誘導体とシアニオンとの反応では興味ある cine 置換反応を、カルバニオンとの反応では用いた活性メチレン化合物の種類により多様な反応性を見いだした。しかし、なぜ活性メチレン化合物の違いによって異なる反応性を示すのか、その理由を明らかにすることはできなかった。5-プロモウラシル誘導体と求核

試薬の反応は Scheme 7 に示した機構で総括することができた。

また、5-プロモウラシル誘導体とメチルアミンを反応させるとヒダントイン環に環変換し、ウラシル環の N(1)-C(6)結合が容易に開裂することを知った。この知見から求核試薬として N-C-N 型の 1,3-アンビデント試薬を用いて、ウラシル環からピリミジン環への環変換反応を、C-C-N 型の 1,3-アンビデント試薬との反応ではピリジン環への環変換反応を見いだした。また、ウラシルの 5 位の置換基の違いにより異なる環変換反応を見いだすことができた。これらの環変換反応はウラシルを原料に用いる複素環化合物の合成法として確立するに至った。³⁾

5 謝辞

ウラシル誘導体の反応性に関する研究は、今は亡き千田重男先生のご指導のもとに始めたものです。また、米国 Sloan-Kettering がん研究所に留学した折に K. A. Watanabe 博士のもとでウラシル誘導体の環変換反応を見いだす幸運をえました。お二人の恩師に厚く御礼申し上げます。

本研究は、薬品化学教室の多くの共同研究者の協力により成し遂げられたもので、ここに深く感謝申し上げます。

6 引用文献

- 1) Simons C. "Nucleoside Mimetics: Their Chemistry and Biological Properties" Gordon and Breach Science Publishers, Amsterdam, 2001.
- 2) カチェトコフ、ブドフスキー 橋爪 斌 訳「核酸の有機化学 (下)」講談社、東京、1974.
- 3) Wamhoff H., Dzenis J., Hirota K., "Uracils: Versatile Starting Materials in Heterocyclic Synthesis" *Adv. Heterocycle. Chem.*, **55**, 129-259 (1992).
- 4) Stewrt R> F., Jensen L. H., *Acta Crystallogr.*, **23**, 1102 (1967).
- 5) Kwiatrowski J. S., Pullman B., *Adv. Heterocycle. Chem.*, **18**, 199 (1975)
- 6) Wamhoff H., *Adv. Heterocycle. Chem.*, **38**, 299 (1985).
- 7) Bredereck H., Simchen G., Santos A. A., *Chem. Ber.*, **100**, 1372 (1967); 千田重男、廣田耕作、楊光男、白橋光臣 *薬学雑誌* **91**, 1372-1376 (1971); Budovskii E. I., Shibaev V. N., Eliseeva G. I., "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry", Ed. Zorbach W. W., Tipson R. S., Interscience Publishers, New York, 1968, Vol. 1, p409, p436; Senda S., Hirota K., Notani J., *Chem. Pharm. Bull.* **22**, 1179-1185 (1974).

- 8) Hayatsu H., Wataya Y., Kai K., *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 724 (1970).
- 9) Shapiro R., Servis R. E., Welcher M., *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 422 (1970).
- 10) Pogolotti A. L. Jr., Santi D. V., *Biochemistry*, **13**, 456 (1974); Tatum C., Vederas J., Schleicher E., Bencovic S. J., Floss H., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 218 (1977).
- 11) Budovskii E. I., Shibaev V. N., Eliseeva G. I., "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry", Ed. Zorbach W. W., Tipson R. S., Interscience Publishers, New York, 1968, Vol. 1, p407, p417; Senda, S., Hirota, K., Banno, K., *J. Med. Chem.*, **15**, 471-476 (1972); Senda, S., Hirota, K., Asao, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 189-195 (1974).
- 12) Szabo L., Kalman T. I., Bardos T. J., *J. Org. Chem.*, **35**, 1390 (1970).
- 13) Rork G. S., Pitman I. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5566 (1975); Shapiro R., Welcher M., Nelson V., Di Fate V., *Biochim. Biophys. Acta.*, **425**, 115 (1976); Sender F. A., Jacobson D. G., Sander E. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 5572 (1975).
- 14) Wataya Y., Negishi K., Hayatsu H., *Biochemistry*, **12**, 3992 (1973). Wataya Y., Santi D. V., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4534 (1977).
- 15) Inoue H., Ueda T., *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 1743 (1971).
- 16) Senda, S., Hirota, K., Asao, T., *Tetrahedron Lett.*, 2647-2650 (1973); 千田重男、廣田耕作、浅尾哲次、*薬学雑誌*, **95**, 1250-1254 (1975).
- 17) Liebenow W., Liedtke H., *Chem. Ber.*, **105**, 2095 (1971).
- 18) Senda, S., Hirota, K., Asao, T., *J. Org. Chem.*, **40**, 353-356 (1975).
- 19) Inoue H., Ueda T., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4585 (1986).
- 20) Hirota, K., Sajiki, H., unpublished data.
- 21) Hirota, K., Sajiki, H., Maki, Y., Inoue, H., Ueda, T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1659-1660 (1989).
- 22) Senda S., Hirota K., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 483 (1974); Hirota K., Yamada Y., Kitade Y., Senda S., *J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1*, 2943-2947 (1981).
- 23) Senda S., Hirota K., Banno K., *Tetrahedron Lett.*, 3087-3088 (1974).
- 24) Hirota K., Yamada Y., Haruta J., Senda S., *Heterocycles*, **19**, 2309-2312 (1982).
- 25) Hirota K., Banno K., Yamada Y., Senda S., *J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1*, 1137-1142 (1985).
- 26) Pfeleiderer W., Mosthof H., *Chem. Ber.*, **90**, 728 (1957); Blank H. U., Wempen I., Fox J. J., *J. Org. Chem.*, **35**, 1131 (1970); Pitman I. H., Cho M. J., Roek G. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1840 (1974); Senda S., Hirota K., Asao T., Yamada Y., *Heterocycles*, **4**, 1765-1770 (1976); Hirota K., Yamada Y., Asao T., Senda S., *J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1*, 1896-1899 (1981).
- 27) Hirota K., Kitade Y., Sajiki H., Maki Y., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3263-3266 (1986).
- 28) Hirota K., Kitade Y., Sajiki H., Maki Y., Yogo M., *J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1*, 367-373 (1990).
- 29) Hirota K., Sajiki H., Kitade Y., Maki Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2008-2011 (1989).
- 30) Lingens F., Scheider-Bernlohr H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **686**, 134 (1965); Hayes H., Hayes-Baron F., *J. Chem. Soc. (C)*, 1528 (1967).
- 31) Takemura S., *Biophys. Acta*, **29**, 447 (1958); Kochetkov N. K., Budowsky E. I., *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, **9**, 403 (1969).
- 32) Hirota K., Watanabe K. A., Fox J. J., *J. Heterocyclic Chem.*, **14**, 537-538 (1977); Hirota K., Watanabe K. A., Fox J. J., *J. Org. Chem.*, **43**, 1193-1197 (1978).
- 33) Hirota K., Kitade Y., Sajiki H., Maki Y., *Heterocycles*, **22**, 2259-2262 (1984); Hirota K., Sajiki H., Kitade Y., Maki Y., *J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1*, 123-128 (1990).
- 34) Burchenal J. H., Ciovacco K., Kalaher K., O'Toole T., Kiefer R., Dowling M. D., Chu C. K., Watanabe K. A., Wempen I., Fox J. J., *Cancer Res.*, **36**, 1520 (1976).
- 35) Chu C. K., Watanabe K. A., Fox J. J., *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 817 (1975); Chu C. K., Watanabe K. A., Wempen I., Fox J. J., *J. Org. Chem.*, **41**, 2793 (1976).
- 36) Hirota K., Kitade Y., Senda S., Halat M., Watanabe K. A., Fox J. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4423-4425 (1979).
- 37) Hirota K., Kitade Y., Senda S., *Heterocycles*, **14**, 407-410 (1980).
- 38) Hirota K., Kitade Y., Senda S., Halat M. J., Watanabe K. A., Fox J. J., *J. Org. Chem.*, **46**, 846-851 (1981).
- 39) Hirota K., Kitade Y., Senda S., *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2409-2410 (1981); Hirota K., Kitade Y., Senda S., *J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1*, 1859-1861 (1984).
- 40) Hirota K., Kitade Y., Senda S., *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 413-414 (1980); Hirota K., Kitade Y., Senda S., *J. Org. Chem.*, **46**, 3949-3953 (1981).
- 41) Hirota K., Kitade Y., Shimada K., Maki Y., *J. Org. Chem.*, **50**, 1512-1516 (1985).
- 42) Zee-Cheng K.-Y., Cheng C. C., *J. Org. Chem.*, **33**, 892 (1968).
- 43) Hirota K., Kitade Y., Shimada K., Senda S., *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3760-3762 (1981); Hirota K., Kitade Y., Shimada K., Senda S., Maki Y., *J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1*, 1293-1297 (1983).