

5-置換ウラシル類の最近の合成法

C-C結合生成反応を中心に

広田耕作，北出幸夫，千田重男

(岐阜薬科大学薬品化学教室)

Recent Progress in the Synthesis of 5-Substituted Uracil Derivatives

—C-C Bond Formation Reaction—

KOSAKU HIROTA, YUKIO KITADE, and SHIGEO SENDA

Department of Medicinal Chemistry, Gifu College of Pharmacy

(Received August 22, 1980)

In addition to thymidine, many naturally occurring 5-substituted pyrimidine nucleosides are found in transfer RNA. Many methods for their synthesis and the biological properties of these analogues have been widely studied.

In this review, the recent data on the new syntheses of 5-C-substituted uracil derivatives are rearranged and described. This article is constructed by the following chapters: (i) C₁-unit introductions, (ii) coupling reactions, (iii) photoinduced syntheses, (iv) Wittig reactions, and (v) miscellaneous.

1. はじめに

ウラシルやチミンはシトシンとともに核酸を構成するピリミジン塩基として生物学的に重要な機能を果たしている。従って，ウラシル誘導体の合成は有機化学者の興味を集め，膨大な研究がなされてきた¹⁾。特に，5-置換ウラシル類は 5-FU(1)，FT-207(2) および Idoxuridine(3) などで見られるように代謝拮抗作用を示し，抗癌，抗ウイルス薬として研究開発されてきた²⁾。これら5-ハロゲンウラシル類の中で，Idoxuridine(3)は最近まで抗ウイルス薬（ヘルペス）として広く用いられてきたが，その副作用のため使用されなくなり，その代用薬として 5-ethyl-2'-deoxyuridine(4) で代表される 5-アルキルウラシル類が注目されるに至った³⁾。一方，天然には核酸の修飾ヌクレオシドが約 80 種存在し，その中に，uracil の 5 位に炭素鎖の置換したヌクレオシド類(5) が pseudouridine(6) をはじめとして多数含まれている⁴⁾。

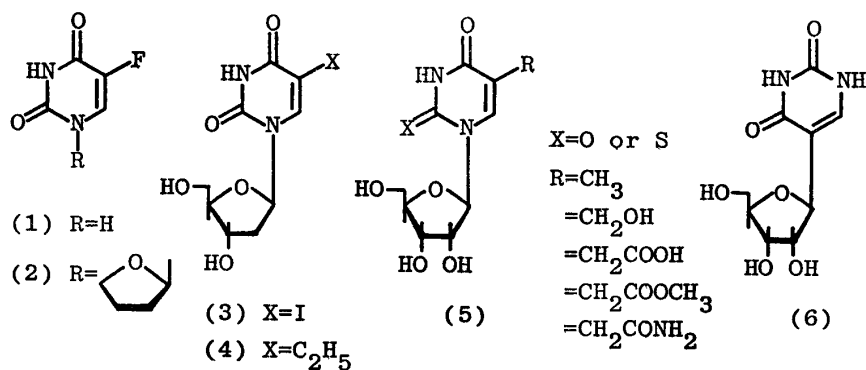


図 1

従って、5位に炭素鎖の置換したウラシル類の合成は医薬品開発および天然物合成の観点からも興味を持たれる。これら5-アルキルウラシル類の合成法は、一般にウラシル閉環法とウラシル環の5位への直接炭素鎖導入法に大別される。一方、チミジル酸の生合成においては、thymidilate synthetaseがdUMP(7)の5位を、5,10-methylene tetrahydrofolic acid(THF)を炭素源としてメチル化し、dTMP(8)が生成する直接アルキル化である。⁵⁾

このように、酵素モデル反応の立場からもウラシルの5位に炭素鎖を直接導入する方法が最近特に脚光を浴びるようになった。従って、ここでは最近の新しいC-C結合生成反応を中心に5-置換ウラシル類の合成法について述べる。

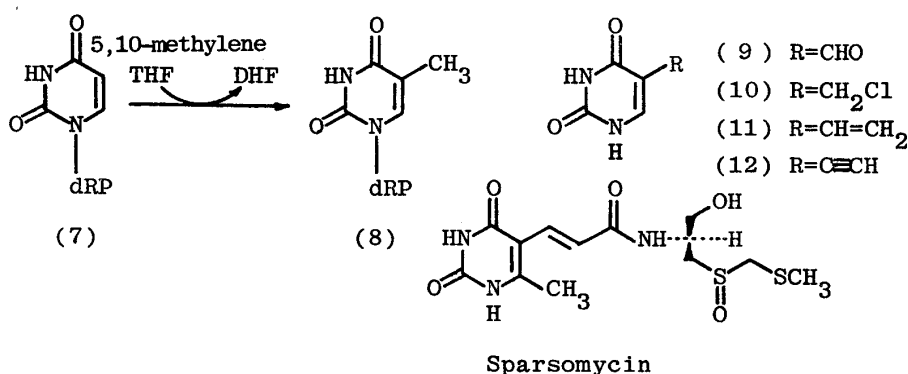


図2

2. C₁-Unit 導入法

従来より知られている C₁-Unit 導入法には、ウラシル環の6位よりも電子密度の高い5位への求電子置換反応がある。例えば、ホルマリンを用いる Mannich 反応⁶⁾、ヒドロキシメチル化反応⁷⁾、クロルメチル化反応⁸⁾がある。また、5位ホルミル基の導入法としては、Reimer-Tiemann 反応⁹⁾や Vilsmeier 反応¹⁰⁾があるが、実際には、収率や適用範囲の点から5-ヒドロキシメチル基の酸化によって合成されている。この5-formyluracil(9)や5-chloromethyluracil(10)は最近になって炭素鎖延長の重要な合成中間体として使われるようになった。これらの化合物(9)や(10)を用いて抗ウイルス作用を持つ¹²⁾5-vinyluracil(11)¹³⁾および5-ethynyluracil(12)¹⁴⁾、抗癌性抗生物質である Sparsomycin のアナログ¹⁵⁾なども合成されている。

つぎに、ウラシルの5位へのシアン基導入法が最近実施されている。上田らは5-bromouridineとKCNの反応により5-cyanouridineと6-cyanouridineを単離した¹⁶⁾。一方、Liebenowらは6-chloro-1,3-dimethyluracil(14)とNaCNを加熱反応させて5-cyano-1,3-dimethyluracil(16)を得ている¹⁷⁾。このようにハロゲンウラシルと求核試薬であるシアンアニオンとの反応は複雑な様相を呈するが、著者らはこの反応を解明するため詳細に検討を行った。その結果、5-bromo-1,3-dimethyluracil(13)および6-chloro-1,3-dimethyluracil(14)に各々当量のNaCNをDMF中室温にて反応させたところ、いずれの場合にも6-cyano-1,3-dimethyluracil(15)を好収率で与えた。さらに、この6-cyanouracil(15)は触媒量のNaCNの存在下にDMF中80°で加熱すればシアン基の転位した5-cyanouracil(16)に変換した。また、5-bromouracil(13)に過剰のNaCNをDMF中80°にて反応させれば直接5-cyanouracil(16)が生成した。

(13)から(15)へのcine-置換の反応機構は、シアンアニオンのウラシル環6位へのMichael型付加によって生ずる5,6-dihydrouracil中間体〔A〕を経る付加-脱離機構(A-E機構)であることを重水素実験によって明らかにした。さらに、(15)から(16)への変換もA-E機構を通るcine-置換反応であることを証明した。このよう

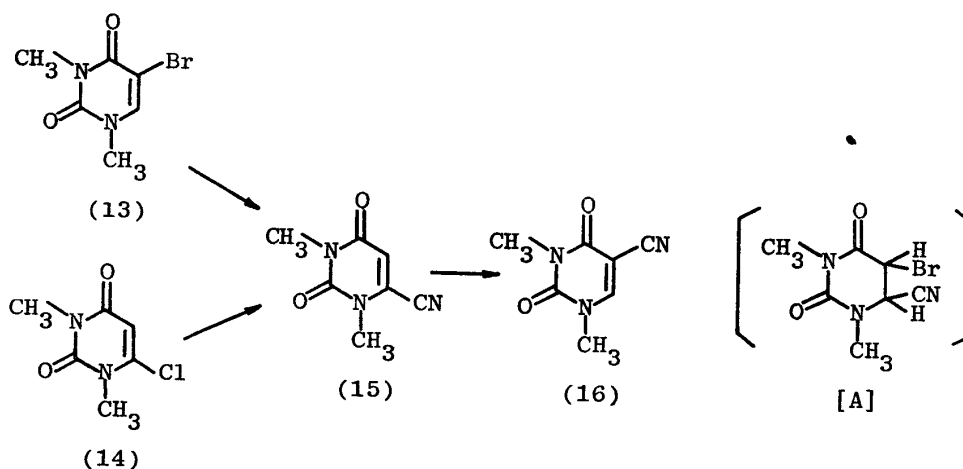


図 3

に，反応温度を調節することにより **regiospecific** にシアン基を導入することができ，5-cyanouridine 類の合成が容易になり，これらの生理活性についても検討されている。

3. Coupling 反応による合成

比較的大きな炭素鎖の導入法として，有機リチウムを用いた方法があり，**pseudouridine**(6) の合成などに用いられてきた。最近，新たにパラジウム触媒を用いる方法や銅粉を用いる方法が実施されている。このなかで，パラジウム触媒を用いる **coupling** 反応は原料のピリミジンヌクレオシドを保護する必要がなく，さらに反応条件が緩和である点で優れている。

3. 1. パラジウム触媒を用いる方法

1968年以來，Heck²⁴⁾により **arylpalladium** 化合物とオレフィン類を反応させれば，炭素-炭素結合が生成することが示されてきた。この反応は，Bergstrom^{25) 26)}らにより初めて核酸化学の合成分野に導入された。すなわち，5-chloromercuriuridine(17) を用い，MeOH 中 Li_2PdCl_4 存在下 ethylene 気流中で反応した場合，期待される 5-vinyluridine(19) は得られなかったが，(19) に溶媒の付加した 5-(1-methoxyethyl) uridine を主生成物とする混合物が生成した。この混合物を直接還元することにより 5-ethyluridine(20) を収率86%で合成した。また，抗ウイルス性を有する 5-ethyl-2'-deoxyuridine(21) も同様の方法で 5-chloromercuri-2'-deoxyuridine(18) より 57%の収率で合成している。さらに，(17)，(18) と allyl chloride との反応により，それぞれ 5-allyl 体 (22)，(23) が好収

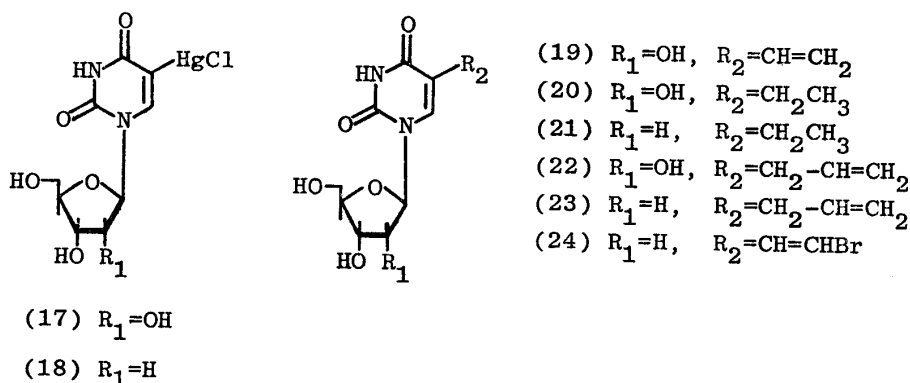


図 4

率で生成し、それらを還元すれば 5-propyluridine 類が生成する。共役オレフィンである styrene や methyl acrylate との反応も検討され、styrene は nucleoside のみならず、nucleotide との間でも反応が進行する。Jones²⁷⁾らは、この反応を利用して Herpes simplex virus に対して顕著な活性を有する E-5-bromovinyl-2'-deoxyuridine(24) を合成した。

以上の coupling 反応は uridine 類以外に cytidine 類を用いても同様に進行した。^{25b) 29)}一方、オレフィン類として cyclic enol ether の一種である 3,4-dihydro-2H-pyran(26) を用いて、1,3-dimethyluracil の 5-mercury(II) acetate(25) とパラジウム触媒 $\text{Li}_2\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{Cl}_2$ の存在下 acetonitrile 中で反応させると、(27) とともに(28)を得ている。³⁰⁾

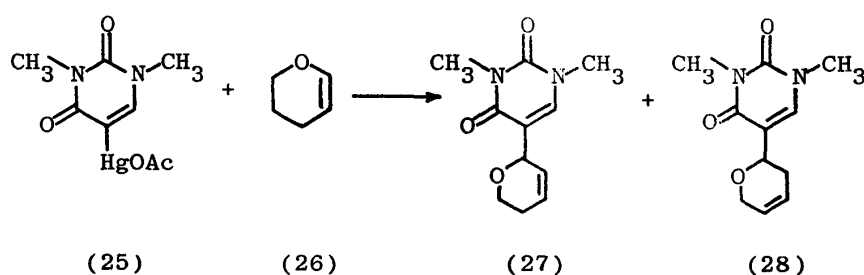


図 5

ピリミジンヌクレオシドの水銀化合物は毒性が高いため、水銀化合物を用いない coupling 反応も実施されている。すなわち、5-iodouracil 誘導体を用いる方法で、^{26) 30a) 31)}例えば、5-iodouridine(29) と methyl acrylate とを triethylamine, triphenylphosphine, および 5 mol% palladium acetate の存在下に反応させ、E-5-carbomethoxyvinyluridine(30) を収率53%で合成している。

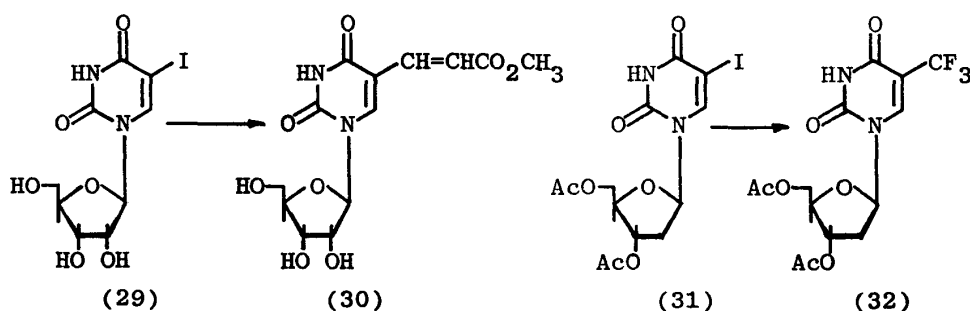


図 6

3. 2. 銅粉を用いる方法

Cech らによる perfluoroalkylation 反応があり、これは、5位をハロゲン化していないピリミジンヌクレオシドを用いて perfluoroalkylcopper を反応させ、5位に perfluoroalkyl 基 ($\text{C}_n\text{-F}_{2n+1}$, $n \geq 4$) を導入する方法である。この方法では、 $n = 1$ の 5-trifluoromethyluridine 類は合成できないが、小林らは 5-ハロゲン体である 3', 5'-di-O-acetyl-5-iodo-2'-deoxyuridine(31) を CF_3I と銅粉の存在下 HMPA 中で加熱し、抗癌活性を示す 5-trifluoromethyl-2'-deoxyuridine(32) を54%で合成している。³³⁾

4. 光反応による合成

光反応を用いた5-置換ウラシル類の合成法としては、[2+2] photoadduct を経る方法、ラジカル機構を経る反応

および転位反応を経る方法などがある。

4. 1. [2+2] photoadduct を経る方法

Bergstrom³⁴⁾らは [2+2] photoadduct を用いて *Bacillus subtilis* phage SP-15 より単離された (+)-5-(4',5'-dihydroxypentyl)uracil(33) を合成した。すなわち，uracil(34) と vinylene carbonate を water-acetone 中で光照射 (260nm) し，[2+2] photoadduct (35 a, b) を得て，これを triethylamine にて処理し 5-formylmethyluracil(36) 合成した後，3 行程を経て (33) に導いている。

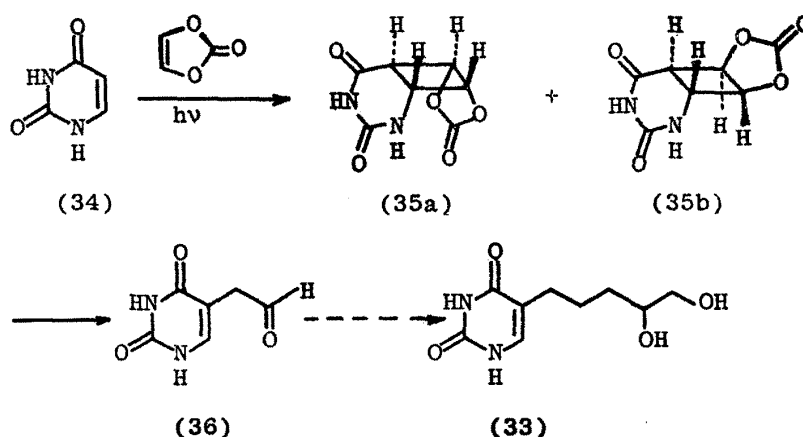


図 7

さらに，Swenton³⁵⁾らはウラシル類とオレフィンとの光反応の研究において，5-FU(1) が他のウラシル類と比較して head to tail/head to head が大きいことを見出し，(1) と isobutylene(37) を acetone 中で光照射 (中圧ランプ) し cycloadduct(38) を好収率で得ている。これを塩基を用いて処理すれば 5-置換ウラシル類 (39) が生成する。また 5-FU(1) と他のオレフィン類との反応も検討されている。

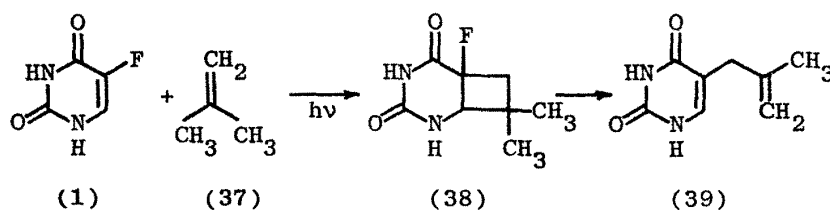
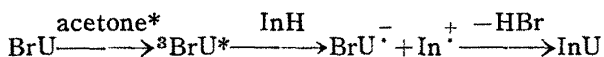


図 8

4. 2. ラジカル機構を経る反応

これは最近齋藤，松浦らにより発展させられた合成法で，5-ハロゲンウラシル類または 6-シアノウラシル類を用いる 2 つの方法がある。5-bromouridine(40) と N⁶-acetyltryptophane methyl ester(41) を acetone-acetonitrile 中で光照射 (>300nm) すればインドールの 2 位で結合した化合物 (42) が収率 70% で生成する。³⁶⁾ この光反応において acetone が存在しないと脱ブロム化のみが進行する。この反応の機構は，下記に示すように BrU(40) と In(41) の triplet state を含み，一電子移動を経るものと考えられる。また，その他のインドール骨格を有する化合物との



間でも同様に反応が進行している。このほか，2',3'-O-isopropylidene-5-iodouridine を benzene, pyrene などの

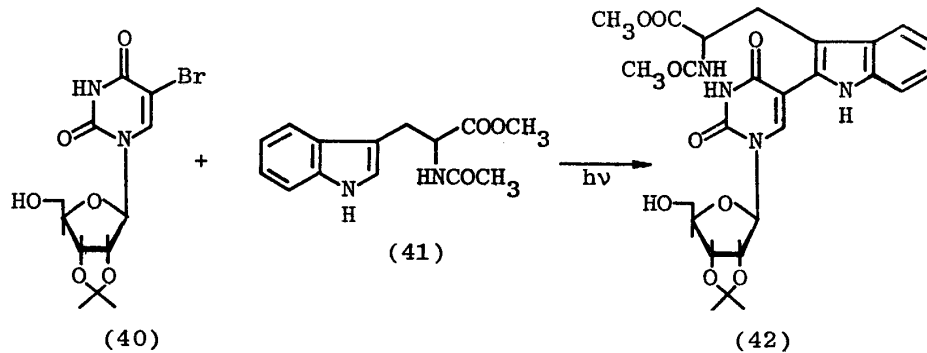


図9

存在下で光照射すれば、phenyl 基、pyrenyl 基がウラシルの5位に導入された。³⁸⁾ さらに、6-cyano-1,3-dimethyluracil(16) がオレフィン類またはアセチレン類と光反応して、シアン基の転位を伴う5位への炭素鎖導入反応が進行することが報告されている。³⁹⁾ このシアン基の転位を伴う光反応の機構として、1,4-ピラジカル中間体を通る機構が考えられている。

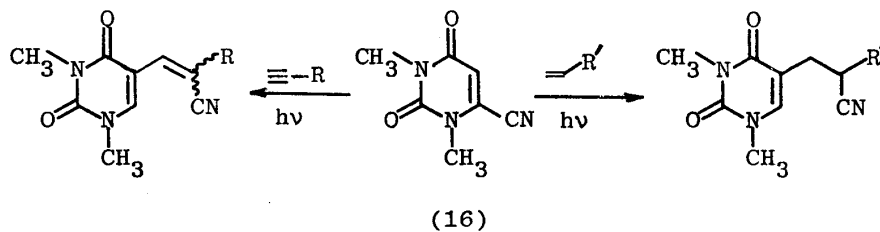


図10

4. 3. 転位反応を経る方法

Fourrey⁴⁰⁾ らは 4-benzylthiopyrimidin-2-one 類に光照射すれば 5-benzylpyrimidin-2-one 類に変換することを見出し、この転位反応を用いて C-nucleoside の合成を行った。すなわち、4-glycosylthiopyrimidine(43) に光転位反応を行い 5-glycosyl 体 (44) を合成し、数行程を経て pseudouridine(6) を合成した。⁴¹⁾ また、熱反応による thio-Claisen 転位を用いて 5-allyl-4-thiouracil 誘導体に導いている。⁴²⁾

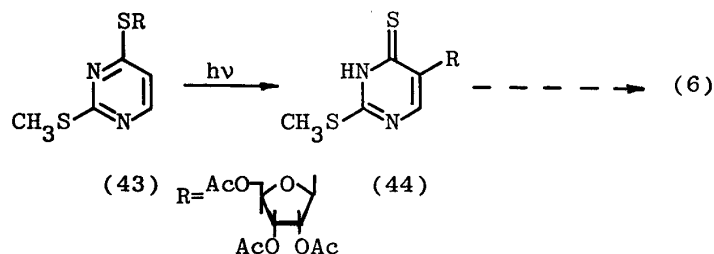


図11

5. Wittig 反応を用いる合成法

最近、著者らは⁴³⁾ 5-hydroxyuridine(45) を acetonitrile 中 Wittig 試薬 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ の存在下に加熱還流し 5-ethoxycarbonylmethyluridine(47) ($\text{X}=\text{OC}_2\text{H}_5$) が収率80%で生成することを見出した。この5-

hydroxyuridine(45) には，(46) とのケト-エノール互変異性が考えられる。さらに，類似の Wittig 試薬 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOX}$ を (45) と反応させ，その脱保護処理により天然に微量存在する二，三の核酸成分を容易に合成することができた。

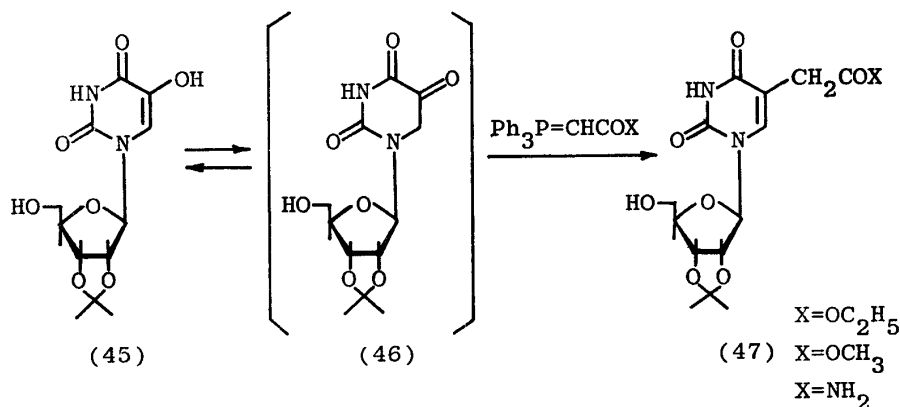


図12

6. おわりに

以上述べた各種の合成法以外にも Pandit らによる carbene を用いる⁴⁴⁾反応や，Kundu らによる L-selectride を用いた 5,6-dihydrouracil の 5 位炭素鎖の導入法⁴⁵⁾など興味深い反応もあるが，紙数の関係もあり詳しく述べることができなかつた。今後，著者らは，この分野における合成研究が一層充実発展することを期待するとともに，その合成法の改良，検討に努力してゆく考えである。

文 献

- 1) N. K. カチエトコフ，E. I. ブドフスキー (橋爪斌訳) “核酸の有機化学，上，下” 講談社，東京，1974.
- 2) 実吉峯郎 “がん化学療法へのアプローチ”，核酸関連代謝拮抗物質の化学，講談社，東京，1977.
- 3) W. H. Prusoff and D. C. Ward, *Biochem. Pharmacol.*, **25**, 1233(1976).
- 4) J. A. McCloskey and S. Nishimura, *Acc. Chem. Res.*, **10**, 403(1977).
- 5) A. L. Pogolotti, Jr., and D. V. Santi, in “Bioorganic Chemistry”, Ed. E. E. van Tamelen, Academic Press, New York, 1977. Vol. 1, p277.
- 6) E. I. Budovskii, V. N. Shibaev, and G. I. Eliseeva, in “Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry”, Ed. W. W. Zorbach and R. S. Tipson, Wiley, New York, 1968, Vol. 1, p436.
- 7) R. E. Cline, R. M. Fink, and K. Fink, *J. Amer. Chem. Soc.*, **81**, 2521(1959); K. H. Scheit, *Chem. Ber.*, **99**, 3884(1966).
- 8) A. Giner-Sorolla and L. Medrek, *J. Med. Chem.*, **9**, 97(1966).
- 9) R. H. Wiley and Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **25**, 1906(1960).
- 10) H. Brederick, G. Simchen, and A. A. Santos, *Chem. Ber.*, **100**, 1344(1967). ; 千田重男，広田耕作，楊光男 白橋光臣，薬誌，**91**，1372(1971).
- 11) R. Brossmer and D. Ziegler, *Tetrahedron Lett.*, 5253(1966).
- 12) B. A. Domin, Y-C. Cheng, R. A. Sharma, and M. Bobek, *Pharmacologist*, **17**, 229(1975).

- 13) R. A. Sharma and M. Bobek, *J. Org. Chem.*, **40**, 2377(1975).
- 14) J. Permen, R. A. Sharma, and M. Bobek, *Tetrahedron Lett.*, 2427(1976).
- 15) H. C. J. Ottenheijm, S. P. J. M. van Nispen and M. J. Sinnige, *Tetrahedron Lett.*, 1899(1976) ; C-C. L. Lin and R. J. Dubois, *J. Med. Chem.*, **20**, 337(1977) ; C. K. Lee and R. Vince, *J. Med. Chem.*, **21**, 176(1978) ; H. C. J. Ottenheijm, R. M. J. Liskamp and M. W. Tjihuis, *Tetrahedron Lett.*, 387(1979) ; P. Helquist and M. S. Shekhani, *J. Amer. Chem. Soc.*, **101**, 1057(1979).
- 16) H. Inoue and T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.*, **19**, 1743(1971).
- 17) W. Liebenow and H. Liedtke, *Chem. Ber.*, **105**, 2095(1972).
- 18) S. Senda, K. Hirota, and T. Asao, *Tetrahedron Lett.*, 2647(1973) ; idem, *J. Org. Chem.*, **40**, 353(1975).
- 19) 千田重男, 広田耕作, 浅尾哲次, 薬誌, **95**, 1250(1975) ; H. Inoue and T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2657(1978).
- 20) P. F. Torrence, B. Bhooshan, J. Descamps, and E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, **20**, 974(1977).
- 21) B. W. Langley, *J. Amer. Chem. Soc.*, **78**, 2136(1956).
- 22) R. Shapiro and R. W. Chambers, *J. Amer. Chem. Soc.*, **83**, 3920(1961) ; D. M. Brown, M. G. Burdon, and R. P. Slatcher, *J. C. S. Chem. Comm.*, 77(1965) ; idem, *J. Chem. Soc. (C)*, 1051(1968) ; W. A. Asbun and S. B. Binkley, *J. Org. Chem.*, **33**, 140(1968) ; U. Lerch, M.G. Burdon, and J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, **36** 1507(1971).
- 23) H. Hayashi, K. Nakanishi, *J. Amer. Chem. Soc.*, **95**, 4081(1973) ; H. Hayashi, K. Nakanishi, C. Brandon, and J. Marmur, *ibid.*, **95**, 8749(1973).
- 24) R. F. Heck, "Organotransition Metal Chemistry", Academic Press, New York, 1974, p97-103 ; R. F. Heck, *J. Amer. Chem. Soc.*, **90** 5518 (1968) ; R. F. Heck, *ibid.*, **90**, 5526 (1968) ; R. F. Heck, *Proc. Robert A. Welch Found. Conf. Chem. Res.*, **17**, 53(1974) ; R. F. Heck, *J. Amer. Chem. Soc.*, **90**, 5531 (1968).
- 25) a) D. E. Bergstrom and J. L. Ruth, *J. Amer. Chem. Soc.*, **98**, 1587(1976) ; b) J. L. Ruth and D. E. Bergstrom, *J. Org. Chem.*, **43**, 2870(1978).
- 26) D. E. Bergstrom and M. K. Ogawa, *J. Amer. Chem. Soc.*, **100**, 8106(1978).
- 27) C. F. Bigge, P. Kalaritis, J. R. Deck and M. P. Mertes, *J. Amer. Chem. Soc.*, **102**, 2033(1980).
- 28) A. S. Jones, G. Verhelst, and R. T. Walker, *Tetrahedron Lett.*, 4415(1979).
- 29) D. E. Bergstrom and J. L. Ruth, *J. Carbohydr. Nucleosides Nucleotides*, **4**, 257(1977).
- 30) a) I. Arai and G. D. Daves, Jr., *J. Amer. Chem. Soc.*, **100**, 287(1978) ; b) I. Arai and G. D. Daves, Jr., *J. Org. Chem.*, **43**, 4110(1978).
- 31) I. Arai and G. D. Daves, Jr., *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 351(1978).
- 32) D. Cech, R. Wohlfeil, and G. Atzold, *Nucleic Acids Res.*, **2**, 2183(1975) ; D. Cech, G. Herrmann, R. Staske, P. Langen, and B. Preussel, *J. Prakt. Chemie.* **321**, 488(1979).
- 33) Y. Kobayashi, I. Kumadaki, and K. Yamamoto, *J. C. S. Chem. Comm.*, 538(1977).
- 34) D. E. Bergstrom and W. C. Agosta, *Tetrahedron Lett.*, 1087(1974).
- 35) A. Wexler, R. J. Balchunis, and J. S. Swenton, *J. C. S. Chem. Comm.*, 601(1975) ; A. Wexler and

- J. S. Swenton, *J. Amer. Chem. Soc.*, **98**, 1602(1976).
- 36) I. Saito, S. Ito, and T. Matsuura, *J. Amer. Chem. Soc.*, **100**, 2901(1978).
- 37) I. Saito, S. Ito, and T. Matsuura, *Tetrahedron Lett.*, 2585(1978); S. Ito, I. Saito, and T. Matsuura, *Tetrahedron Lett.*, 4067(1979).
- 38) I. Saito, S. Ito, T. Shinmura, and T. Matsuura, *Tetrahedron Lett.*, 2813(1980).
- 39) I. Saito, K. Shimozono, and T. Matsuura, *J. Amer. Chem. Soc.*, **102**, 3948(1980); I. Saito, K. Shimozono, S. Miyazaki, T. Matsuura, K. Fukuyama, and Y. Katsube, *Tetrahedron Lett.*, 2317(1980).
- 40) J.-L. Fourrey and P. Jouin, *Tetrahedron Lett.*, 3201(1976).
- 41) J.-L. Fourrey, G. Henry, and P. Jouin, *J. Amer. Chem. Soc.*, **99**, 6753(1977).
- 42) J.-L. Fourrey, E. Estrabaud, and P. Jouin, *J. C. S. Chem. Comm.*, 993(1975).
- 43) 千田重男, 広田耕作, 浅尾哲次, 末松守雄, 日本薬学会第99年会(札幌)講演要旨集, p213; S. Sakata, S. Shibuya, H. Machida, H. Yoishno, K. Hirota, S. Senda, K. Ikeda, Y. Mizuno, *Nucleic Acids Symposium series*, No. 5, s39-42(1980).
- 44) H. P. M. Thiellier, G.-J. Koomen, and U. K. Pandit, *Heterocycles*, **3**, 707(1975); H. P. M. Thiellier, G.-J. Koomen, and U. K. Pandit, *Heterocycles*, **5**, 19(1976); H. P. M. Thiellier, G.-J. Koomen, and U. K. Pandit, *Tetraheron*, **33**, 1493(1977).
- 45) S. J. Hannon, N. G. Kundu, R. P. Hertzberg, R. S. Bhatt, and C. Heiderberger, *Tetrahedron Lett.*, 1105(1980).