

など化学薬剤による形の異なる DNA 障害をも修復しうることから, CAP による障害はこれらの修復機構により修復されるのであろう.

以上の実験結果および細菌での結果等から, 制癌効果に関連する細胞の CAP 感受性は細胞のもつ UV 障害修復能と関係が深いと結論しうるであろう.

13) S. Fukuda, N. Yamamoto, *Cancer Res.*, **30**, 830 (1970).

14) M. Ikenaga, H. Ichikawa-Ryo, S. Kondo, *J. Mol. Biol.*, **92**, 341 (1975).

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
98 (11) 1551-1553 (1978)

UDC 547.854.4.057 : 615.277.011.5.015.44

3-(Tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil の合成

安本三治, 山下純一, 橋本貞夫

大鵬薬品工業株式会社技術研究部¹⁾

Synthesis of 3-(Tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil

MITSUGI YASUMOTO, JUN-ICHI YAMASHITA and SADA O HASHIMOTO

*Research Laboratory of Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.*¹⁾

(Received May 18, 1978)

Synthesis of 3-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil (3-Thf-FU) (III), which has been found to be a metabolic intermediate of 1,3-bis(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil (Thf₂-FU) and an effective antitumor agent, is reported. 1-Alkane- or 1-arene-sulfonyl-5-fluorouracil (I) was trimethylsilylated by treatment with N,O-bis(trimethylsilyl)acetamide and treated with 2-acetoxytetrahydrofuran in the presence of stannic chloride to give 1-alkane- or 1-arene-sulfonyl-3-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil (II). III was obtained by deblocking of II with methanolic ammonia.

Keywords—antitumor compound; 1,3-bis(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil; metabolic compound; 3-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil; N-1 protection of 5-fluorouracil by sulfonyl groups; deblocking of N-1 protecting group

Duschinsky²⁾ らが 1957 年, 5-fluorouracil (5-FU) を合成して以来, 多数の 5-FU 誘導体が合成され抗腫瘍効果が報告されている。³⁾ 采見⁴⁾ らは 3-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil (3-Thf-FU) に優れた抗腫瘍効果があると報告し, 川口⁵⁾ らは抗腫瘍効果のある 1,3-bis(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil (Thf₂-FU) の代謝物として 3-Thf-FU を確認している. 我々⁶⁾ も Thf₂-FU の合成, 抗腫瘍効果および Thf₂-FU 合成の副生成物として得た 3-Thf-FU の抗腫瘍効果を報告した. しかし 3-Thf-FU は副生成物として得たので収率が低かった. そこで 3-Thf-FU の合成法を検討しかなりの程度の収率で 3-Thf-FU を合成することができたので報告する.

2,4-Bis(trimethylsilyl)-5-fluorouracil (Tms-FU) と 2-acetoxytetrahydrofuran (Thf-OAc) との反応は, 3-Thf-FU を低収率でしか与えないことがわかった. そこで N-1 位を保護した後 N-3 位を tetrahydrofuranlyl (Thf) 化し, ついで 1-置換-3-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil に導き, 最後に N-1 位保護基を除去する

1) Location: *Hiraishi, Ebisuno, Kawauchi-cho, Tokushima-shi, Tokushima, 771-01, Japan.*

2) R. Duschinsky, E. Plevin, C. Heidelberger, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4559 (1957).

3) C. Heidelberger, "Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology," vol. 4, Academic Press, New York and London, 1965, p. 1.

4) N. Unemi, S. Takeda, K. Kitazato, M. Kajihara, S. Fujii, *Chemotherapy*, **26**, 200 (1978).

5) 川口安郎, 中村芳正, 佐藤俊幸, 武田節夫, 丸中照義, 藤井節郎, *薬誌*, **98**, 525 (1978).

6) M. Yasumoto, I. Yamawaki, T. Marunaka, S. Hashimoto, *J. Med. Chem.*, **21**, 738 (1978).

方法を検討した。

一般的に N-3 置換 uracils の合成は直接法⁷⁾の外に N-1 位を tetrahydropyranyl 基,⁸⁾ acetyl 基⁹⁾ で保護した後 N-3 位に置換基を導入し、酸処理で N-1 位保護基を除去する報告等がある。また Thf 基も保護基として使用でき、アルカリ処理で脱 Thf 化できる。¹⁰⁾ そこで Thf₂-FU を酸またはアルカリ性で加水分解を試みたがいずれの場合も N-3 位の Thf 基が先に除去され、3-Thf-FU は得られなかった。

3-Thf-FU は酸性よりもアルカリ性で安定なためアルカリ性で緩やかな条件で除去可能な保護基について検討したところ、5-FU の N-1 位を alkane- または arenesulfonyl 基で保護した後 N-3 位を Thf 化し、アルカリ性で N-1 位の alkane- または arenesulfonyl 基を除去することにより 3-Thf-FU を得た。

即ち、1-methane (Ia)-,¹¹⁾ 1-n-butane (Ib)- または 1-benzenesulfonyl-5-fluorouracil (Ic)¹¹⁾ をメチレンクロライド中、N,O-bis(trimethylsilyl) acetamide (BSA) で trimethylsilyl 化し、塩化第二錫の存在下で Thf-OAc と反応させ 1-methane (IIa)-, 1-n-butane (IIb)-, 1-benzenesulfonyl-3-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil (IIc) を 62-80% の収率で合成した。次に IIa, b (油状), c をアンモニア飽和メタノール中、室温で処理し 3-Thf-FU (III) を 65-75% の収率で得た。尚、この化合物は Tms-FU と Thf-OAc との反応⁹⁾ で得た 3-Thf-FU と mp, UV, NMR 等の諸性質が一致した。

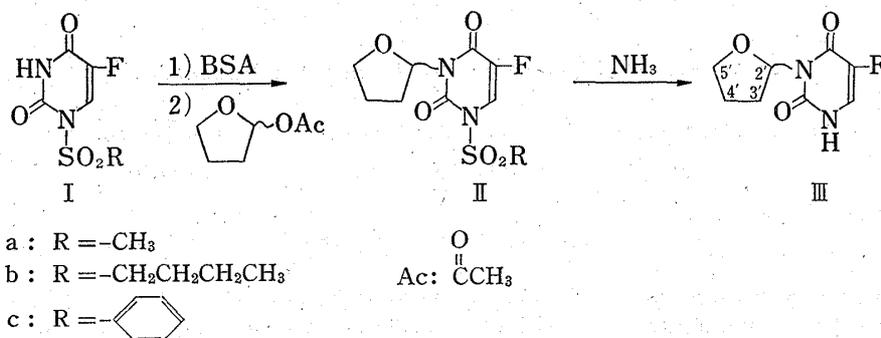


Chart 1

実験の部¹²⁾

1-Methanesulfonyl-3-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil (IIa) 1-Methanesulfonyl-5-fluorouracil (Ia)¹¹⁾ 4.16 g (0.02 モル), BSA 4.9 g (0.024 モル) を CH₂Cl₂ 75 ml 中に加えて室温で 3 時間攪拌した。SnCl₄ の CH₂Cl₂ 溶液 1.5 ml (SnCl₄ 5.21 g → CH₂Cl₂ 10.0 ml) (0.03 モル), Thf-OAc 2.73 g (0.021 モル) を加えて室温で 5 時間攪拌した。Et₃N 5 ml を加えてエバポレートし、残渣を氷水中に注ぎ 1N NaOH で pH 4 に調整しながら激しく攪拌した。生成した沈殿物をろ取、水洗後、DMF 25 ml で抽出し可溶部を分取した。不溶物は更に DMF 25 ml × 2 で抽出し、40° 以下でエバポレートした。残渣を最初の DMF 25 ml 抽出液とあわし EtOH を加えて結晶化を行なった。IIa 4.0 g (72%) を得た。mp 127-131°。Anal. Calcd. C₉H₁₁F N₂O₅S: C, 38.85; H, 3.98; N, 10.07. Found: C, 38.66; H, 4.03; N, 10.21.

1-Benzenesulfonyl-3-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil (IIc) 1-Benzenesulfonyl-5-fluorouracil (Ic)¹¹⁾ 2.7 g (0.01 モル), BSA 2.3 g (0.011 モル) を CH₂Cl₂ 35 ml 中に加えて室温で 30 分間攪拌した。SnCl₄ の

7) B.R. Baker, G.D.H. Jackson, *J. Pharma. Sci.*, **54**, 1758 (1965).

8) R.L. Shone, *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 1175 (1972).

9) A.L. Pogolotti Jr., D. Failla, D.V. Santi, *J. Heterocycl. Chem.*, **9**, 1423 (1972).

10) M. Yasumoto, "未発表データ 3-methyl-1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil (安本三治, 多田幸雄, 上田修一, 山脇一郎, 山下純一, 鈴江崇志, 第 16 回日本薬学会中国四国支部年会。徳島, 1977 年 10 月に発表。mp 111°. $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}2\text{O}}$ 270 nm, $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}2\text{O}}$ 270 nm) を酸, アルカリ処理で脱 Thf 化し 3-methyl-5-fluorouracil (mp 197-198°. $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}2\text{O}}$ 265 nm, $\lambda_{\text{max}}^{\text{H}2\text{O}}$ 292.5 nm) を得たが conc. HCl-EtOH では 70-75%, 1N NaOH-EtOH では数 % の収率であった。

11) M. Tada, *Chemistry Letters*, **1975**, 129.

12) 融点は柳本微量融点測定装置で測定。未補正。Nuclear magnetic resonance (NMR) は内部基準として tetramethylsilane を使用し Hitachi R-22 型, Mass (MS) は JEOL, JMS-01G-2 型, ultraviolet (UV) は Hitachi 124 型, 比旋光度は JASCO DIP-180 型。元素分析は柳本 MT-2 型を用いて測定した。

CH₂Cl₂ 溶液 1.0 ml (SnCl₄ 5.47 g→CH₂Cl₂ 10.0 ml) (0.0021 モル), Thf-OAc 1.3 g (0.01 モル) を加えて室温で 2 時間攪拌後, -20° で一晩放置した. Et₃N 4 ml を加えて 40° 以下でエバポレートした後, Ia と同様に処理し IIc 2.12 g (62%) を得た. mp 129—133°. Anal. Calcd. C₁₄H₁₃F N₂O₅S: C, 49.41; H, 3.85; N, 8.23. Found: C, 49.12; H, 3.91; N, 8.21.

3-(Tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil (III) i: IIa 2.8 g を 0° NH₃ 飽和 MeOH 30 ml に溶解し, 室温で 30 分間放置した. 反応液を 30° 以下でエバポレートし, 残渣を CHCl₃ に溶解しシリカゲルカラムクロマト (Merck, Kieselgel 60, 70—230 メッシュ, 150 g, 展開溶媒 CHCl₃) を行ない溶出液をエバポレートし, 残渣を EtOH より再結晶した. III 1.5 g (75%) を得た. mp 129—131°. UV λ_{max}^{H₂O} 269 nm (ε 6500), λ_{max}^{H₂O} 301 nm (ε 8700), λ_{max}^{MeOH} 269 nm (ε 6450). [α]_D²⁰ 0° (c 0.5 CHCl₃). MS *m/e*, 200 (M⁺). NMR (CD₃OD), 1.75—2.60 (4H, m, H-3', H-4'), 3.75—4.35 (2H, m, H-5'), 6.49 (1H, t, H-2'), 7.42 (1H, d, H-6, J_{H6-F}=4.8 Hz). Anal. Calcd. C₈H₉F N₂O₃: C, 48.00; H, 4.53; N, 13.99. Found: C, 48.11; H, 4.49; N, 13.89.

ii: 1-*n*-Butanesulfonyl-5-fluorouracil (Ib)¹³⁾ 4.0 g (0.016 モル), BSA 3.4 g (0.0176 モル), SnCl₄ の CH₂Cl₂ 溶液 1.0 ml (SnCl₄ 6.50 g→CH₂Cl₂ 10.0 ml) (0.0025 モル), Thf-OAc 2.1 g (0.016 モル) を使用し, Ia と同様に処理し 1-*n*-butanesulfonyl-3-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil (IIb) を油状で得た. IIa と同様に NH₃ 処理し III 1.95 g (61%) を得た.

iii: IIc も IIa と同様に処理し III を 65% で得た.

13) 多田¹¹⁾ の方法により合成した. mp 139—140°.

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
98 (11) 1553—1555 (1978)

UDC 547.567.6.02 : 576.85.098

菌類成分研究 (第 3 報¹⁾) Neocercosporin の構造について²⁾

松枝 澄, 高橋良樹, 増地矢恵子, 高垣啓一, 下山 満

弘前大学教養部³⁾

Studies on Fungal Products. III.¹⁾ Structure of Neocercosporin²⁾

SUMU MATSUEDA, RYOKI TAKAHASHI, YAEKO MASUCHI, KEIICHI TAKAGAKI
and MITSURU SHIMOYAMA

Faculty of General Education, Hirosaki University³⁾

(Received May 27, 1978)

The novel fungal pigment, neocercosporin (I), C₂₉H₂₆O₁₀, mp 237°, was isolated together with cercosporin (II) from *Cercosporina Kikuchii* nov. var. (MITTS-1 strain) as reddish violet orthorhombic crystals. The structure of I was elucidated as 5,8-dihydroxy-2,11-dimethoxy-1,12-(2-hydroxypropyl)-6,7-methylenedioxyperylene-3,10-quinone. II was photosensitive and isomerized to isocercosporin (III) but I was stable and was not photosensitive.

Keywords—*Cercosporina Kikuchii* nov. var.; Cercospora; perylenequinone; neocercosporin; cercosporin; isocercosporin

大豆紫斑病源菌 *Cercosporina, Kikuchii* MATSUMOTO et TOMOYASU⁴⁾ に光を照射して新変異株, *C. Kikuchii* nov. var. (MITTS-1 strain) をえて, この菌体部より neocercosporin (I) を単離した. 原株は cercosporin (II)⁵⁾ を代謝し, 暗室培養の場合菌は発育するが II の代謝は見られず光の照射量と II の生産量が正比例することが

1) 第 2 報: 松枝 澄, 高橋良樹, 薬誌, 95, 1374 (1975).

2) 要約をつぎの Communications to the Editor に掲載した; S. Matsueda, *Chem. and Ind.*, 1978, 233.

3) Location: Bunkyo-cho, Hirosaki, Aomori, 036, Japan.

4) S. Kuyama, T. Tamura, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 5725, 5726 (1951).

5) R. J. J. C. Lousberg, U. Weiss, C.A. Salemink, A. Arnone, L. Merlini, G. Nasini, *J. Chem. Soc. D*, 1971, 1463.