

s-Triazine의 Ring Transformation에 依한 5-FU의 合成

鄭 源 根 · 鄭 鎮 玄

서울大學校 藥學大學

(Received February 21, 1982)

Won-Keun Chung and Jin-Hyun Chung

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea

Synthesis of 5-Fluorouracil by Ring Transformation of s-Triazine

Abstract—We had reported that s-triazine can readily be converted into the corresponding 5-substituted pyrimidine. In order to develop new synthetic method of 5-fluorouracil, we tried to replace eliminating fragment, 1,3-dimethylurea, by fluoroacetamide, which was expected to undergo nucleophilic attack by proton extraction of both α -hydrogen and aminohydrogen by lithium diisopropylamide (LDA). We found that 5-fluorouracil could be transformed from s-triazine under strong base condition like LDA as well as other 5-substituted pyrimidines.

Uracil誘導體로서 細胞毒劑로 使用되고 있는 5-Fluorouracil(5)-은 生物化學的인 代謝研究와 antineoplastic antimetabolite¹⁾로 使用되고 있고, 現在까지는 Chart 1²⁾에 表示된 方法으로 合成되어 왔으나 fluoroacetic acid 및 cobalt trifluoride와 같은 有毒性物質을 取扱해야 할 缺點을 지니고 있고, 또한 Barton³⁾等이 報告한 fluoroxytrifluoromethane(CF_3OF)에 依한 uracil의 electrophilic fluorination도 많은 合成上의 缺點을 隨伴하는 것으로 알려지고 있다.

이에 著者等은 이미 報告⁴⁾한 바 있는 s-triazine의 ring transformation⁵⁾에 依한 5-substituted uracil의 合成反應條件을 檢討中, eliminating fragment인 1,3-dimethylurea를 fluoroacetamide로 代替한 5-Fluorouracil의 便利한 新合成法을 發見하였기에 이를 報告코자 한다.

s-triazine의 ring transformation 反應⁶⁾에 依한 5-Fluorouracil의 合成은 出發物質인 1,3-dimethyl-5-azauracil의 N_1-C_6 bond의 開裂을

誘發할 수 있는 base의 強度에 따라 左右됨을 알 수 있다. 著者들이 檢討한 base의 種類中 oOR , oNH_2 等과 같은 base는 base自身의 相對的으로 弱한 basicity와 nucleophilicity 때문에, 電子吸引 効果가 큰 Fluorine原子를 가진 fluoroacetamide의 acidic α -hydrogen의 extraction이 어려워, 結果的으로 5-Fluorouracil의 合成이 不可能하였다.

그러나, lithium diisopropylamide(LDA)는 強한 basicity와 LDA自體의 構造에 基因하는

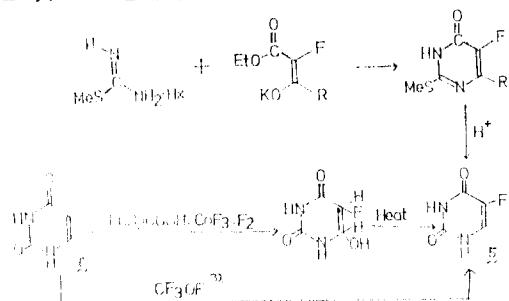
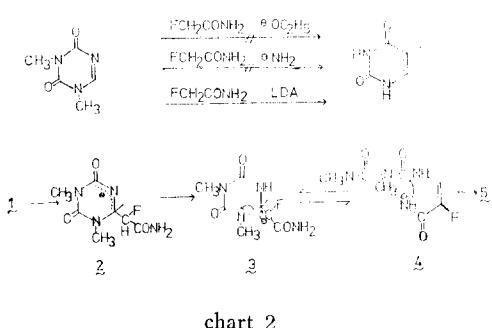


Chart 1



로의 electron shift 때문에 Nucleophilic attack을 容易하게 하고, attacking nucleophile인 $\begin{array}{c} \text{H} & \text{O} & \text{H} \\ | & \parallel & | \\ \text{N} & -\text{C} & -\text{N} \\ \ominus & & \ominus \end{array}$ 또는 $\begin{array}{c} \text{F} & \text{O} \\ | & || \\ \text{C} & -\text{C}-\text{NH} \\ \ominus & \ominus \end{array}$ 와 같은 ambient nucleophile인 境遇에는 C_6 에 對한 first nucleophilic attack을 基因하는 triazine核의 C_6-N_1 bond의 開裂과 C_4 -Carbonyl Carbon에 對한 second nucleophilic attack의 結果로 새로운 heterocycle인 pyrimidine核이 造成되는 것으로 思慮된다.

이때 Carbanion 3의 生成은 最初의 nucleophilic attack이 일어났을 때의 anion 2에서 exocyclic proton transfer (α -H \rightarrow N₅)가 일어난 후, N₁-C₆ bond의 開裂로 open chain compound 4를 形成하고 다시 C₄에 對한 分子內 親核性攻擊으로 1,3-dimethylurea의 脱離와 同時に pyrimidine 即 5-Fluorouracil을 形成한다.

合成物質의 NMR spectra 및 IR spectra는 authentic sample과 同一하였다. 一般的으로 s-triazine의 ring transformation reaction을 利用하여 1,3-dimethyl-5-azauracil에 haloacetamide를 作用시키면 5-halouracil을 合成할 수 있고, 또한 NH-C-C-O와 같은 ambient nucleophile을 作用시키면 lactone 誘導體를 合成할 수 있다.

Y. Kobayashi等⁸⁻¹¹⁾은 acetic acid의 uracil suspension에 argon으로 稀釋한 fluorine을 加해주어 反應시킨 後 alcohol 처리를 한으로써 5 fluoro 6-alkoxy-5,6-dihydrouracil을 製造하고 이를 減壓下에 昇華시켜 5-fluorouracil을 合成하였다.

5-Azauracil은 biuret과 ethylformate와 総合함으로써 簡便히 合成⁴⁾할 수 있고 1,3-dimethyl-5-azauracil은 N,N-dimethylformamide dimethyl acetal로 比較的 好收率로 合成⁴⁾할 수 있기 때문에 1,3-dimethyl-5-azauracil의 ring transformation reaction에 依한 pyrimidine의 合成은 매우 便利하고 經濟的인 方法이라 할 수 있다.

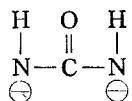
實驗部

IR spectra는 Beckman IR-20A Kubear wavenumber spectrophotometer로 부터 얻고, NMR spectra는 R32 NMR spectrophotometer(90 MHz)로 부터 TMS를 reference로 하여 얻었다. TLC는 Kiesel gel GF254 (Type 60)를 使用했으며, spot는 fluorescent light로 認知하였다. Melting point는 Thomas-Hoover Capillary apparatus를 使用하여 測定하였다.

5-Fluorouracil—ether 溶液에 Li 細片을 넣고攪拌하면서 n-butyl bromide를 滴下하여 n-butyl lithium¹²⁾을 만든 후 當量의 diisopropylamine을 加하여 10% lithium diisopropylamide ether溶液

nucleophilicity의 減少로豫測했던 N₁-C₆ bond의 開裂을 誘發하여 結果的으로 s-triazine의 ring transformation에 依한 5-Fluorouracil을 合成할 수 있었다.

s-triazine으로부터 pyrimidine으로의 ring transformation reaction의 mechanism⁷⁾은 出發物質인 1,3-dimethyl-s-triazine-2,4-(1H, 3H)-dione의 C₆位가 $(-\text{N}=\text{C}-\text{N}-)$ N₅ 및 N₁으



을 만든다. 이때 모든 反應條件은 氮氣流下에서 -68°C 를 유지하며 反應을 시킨다. 10% lithium diisopropylamide ether溶液에 氮氣流中에서 fluoroacetamide¹³⁾ 450mg(0.006mol)을 加하고攪拌下에 1,3-dimethyl-5-azauracil 1g(0.006mol)을 加한다. 反應液을 4時間 동안 0°C 를 유지하면서攪拌시킨다. TLC로 反應 終了를 確認한 後 反應物을 column chromatography로 分離하여 5-FU을 얻는다.

收得量 0.13g(20%) m.p. 282°C (lit.²⁾, $282\sim283^{\circ}\text{C}$

本研究는 FY-81 서울大學校 自然科學 綜合研究所의 研究費에 의하여 수행된 것임.

文 獻

1. G. Ramirez, *Am. J. Surg.*, **120**, 400 (1970).
L.Y. Deemarsky, *Cancer*, **26**, 771 (1970).
M.S. Mitchell, *ibid.*, **26**, 884 (1970).
2. R. Duschinsky, E. Pleven and C. Heidelberger, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4559 (1957).
3. D.H.R. Barton *et al.*, *J. Org. Chem.*, **37**, No. 2, 329 (1972).
4. Won-Keun Chung, *J. Org. Chem.*, **44**, 3982 (1979).
5. K. Hirota, Y. Kitade, S. Senda, M.J. Halat, K.A. Watanabe and J.J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 4423 (1979).
6. H.C. Van der Plas, *Ring Transformations of Heterocycles*, Vol. 1 and 2. Academic Press, London and New York, (1973).
7. K. Hirota, K.A. Watanabe, and J.J. Fox, *J. Heterocycl. Chem.*, **14**, 537 (1977).
J. Org. Chem., **43**, 1193 (1978).
8. R. Duschinsky, *J. Med. Chem.*, **10**, 47 (1967).
9. D. Cech, *Nucleic Acids Res.*, **2**, 2177 (1975).
10. Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4605 (1980).
11. O. Miyashita, *Chem. Pharm. Bulletin*, **29**, 3181 (1981).
12. R.G. Jones and H. Gilman, *Org. Reactions*, **6**, 352 (1951).
13. R.E.A. Dear and E.E. Gilbert, *J. Org. Chem.*, **33**, 1690 (1968).