OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	1-（Tetrahydro-2-furanyl）-5-fluorouracilおよびその誘導体に関する研究
Author(s)	安本，三治
Citation	大阪大学，1979，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32514
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

| 5 |

氏名・(本籍)	安本三治
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第4657号
学位授与の日付	昭和54年5月18日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	1-(Tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil およびその誘導体に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 池原 森男 (副査) 教授 鎌田 皎　教授 佐々木喜男　教授 北川 勲

論文内容の要旨

緒　言

核酸および核酸関連化合物の研究は著しく進展し，医薬品としても制癌剤，抗菌剤，代謝調節剤，抗免疫剤等が実用化されている。

現在，制癌剤として認可されている核酸関連化合物は6-mercaptopurine, thioinosine, 8-azaguanine, 5-fluorouracil(5-FU), 1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil(Thf-FU), arabinosylcytosine, cyclocytidine等である。これらの制癌剤中，わが国で臨床的に多く使用されているのは5-FU関連化合物である。特に，Thf-FUは5-Fuのmasked compoundであり，5-FUより副作用が少なく，長期間連投できる制癌剤である。しかし，さらに優れた制癌剤の開発が望まれており，制癌剤を開発することは非常に重要な意義があると思われる。

以上のような観点から，5-FUのmasked compound型制癌剤を開発することにし，各種の5-FU誘導体を合成し，その諸性質を調べた。

第1章　1-(Tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil(Thf-FU)の新合成法の開発

Thf-FUは1967年，Hillerらにより合成された。しかし，従来のHiller, Earl[2]らの合成法は収率，反応条件，原料等に問題があり，工業的製法として優れた方法でない。癌治療において，経済的に有利に，Thf-FUを供給できるようにすることが重要である。そこで工業的製法として有利な方法を見出すために，種々検討した。

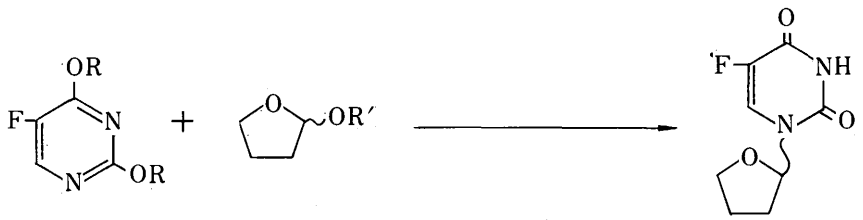
Hillerらの使用した2-chlorotetrahydrofuranの代りに2-acetoxyhtetrahydrofuran(Thf-OAc)（**2**）を使用した[3]。Thf-FUは2.4-bis-(trimethylsilyl)-5-fluorouracil(Tms-FU)（1）とThf-

OAc とを CH_2Cl_2 中，室温の反応で得られず，CH_3CN 中，室温の反応では少量得られ，反応温度を高くしても低収率であった。

そこで触媒の使用を種々検討した結果，Lewis acid，アルカリ金属ハライド等の存在下，Tms-FU と Thf-OAc とを反応させることにより，高収率で得られた。例えば，Tms-FU：Thf-OAc：$SnCl_4$ ＝1.0：2.0：0.01 モル比，CH_2Cl_2 中，室温，3時間で93％の収率であり，Tms・FU：Thf-OAc：NaI＝1.0：2.0：1.0モル比，CH_3CN 中，室温，9時間で91％の収率であった。

以上，Tms-FU と Thf-OAc とを $SnCl_4$, NaI 等の存在下で反応させることにより，従来の方法よりも，工業的製法として有利なThf-FUの新合成法の開発に成功した。

尚，これらの方法以外に，Tms-FU（**1**）と2-methoxytetrahydrofuran（**3**），5-FU（**4**）とThf-OAc（**2**）等の反応も検討したがThf-FU の収率は低かった。



R：$Si(CH_3)_3$ (**1**)　　R′：$COCH_3$ (**2**)　　Thf—Fu

1）no catalyst
2）Lewis acid
3）alkalimetal halide

$Si(CH_3)_3$ (**1**)　　CH_3 (**3**)
1）Lewis acid
2）alkalimetal halide

H (**4**)　　$COCH_3$ (**2**)
1）no catalyst
2）alkalimetal halide

第2章　各種5-FU 誘導体の合成[4]

Thf-FU より，さらに優れた制癌剤の開発が望まれている。一方法として，5-FU の制癌効果は維持しながらも，副作用を弱くする方が種々考えられ，例えば

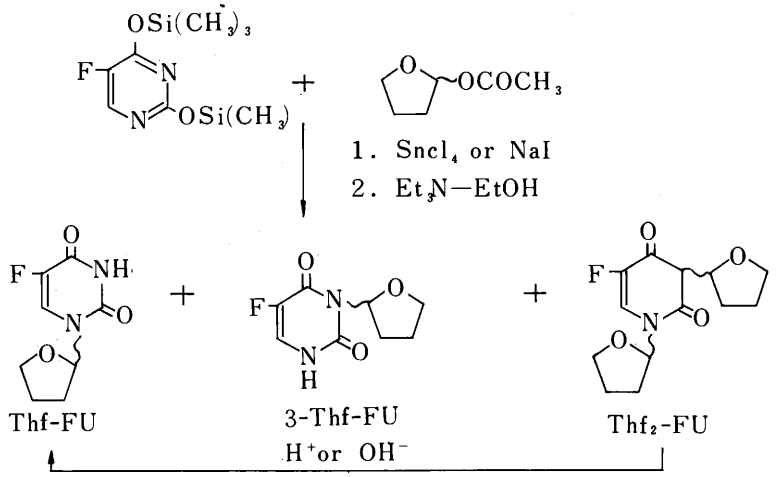
1．5-FU に対する Thf-FU，arabinosyl cytosine に対するcyclo-cytidine のような masked compound の合成
2．製剤学的あるいは投与ルートの工夫

等がある。著者は1）の考えに基づき，各種の5-FU 誘導体，即ち，N-置換化合物としてN-1，N-3ジ，N-1モノ，N-3モノ置換5-FU を，0置換化合物として2-0，4-0ジ，2-0モノ，4-0モノ置換5-FU を合成した。

第3章　1,3-Bis(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil(Thf_2-FU)の合成[3]

第2章で合成した化合物の制癌効果を，動物実験でスクリーニングした結果，Thf_2-FU が Thf-FU に比して優れた制癌効果を示したのでその大量合成法を種々検討した。

Thf_2-FU は Tms-FU と Thf-OAc とを Lewis acid，アルカリ金属ハライド等の存在下で反応させた後，Et_3N-EtOH 処理することにより，高収率で得られた。例えば，Tms-FU：Thf-OAc：$SnCl_4$ ＝1.0：2.0：0.01 モル比で CH_2Cl_2 中，室温，3時間の反応で96.1%の生成収率であり，Tms-FU：Thf-OAc：NaI＝1.0：2.5：1.0モル比で CH_3CN 中，室温，8時間で91.9%，60℃，0.5時間で89.2%の生成収率であった。

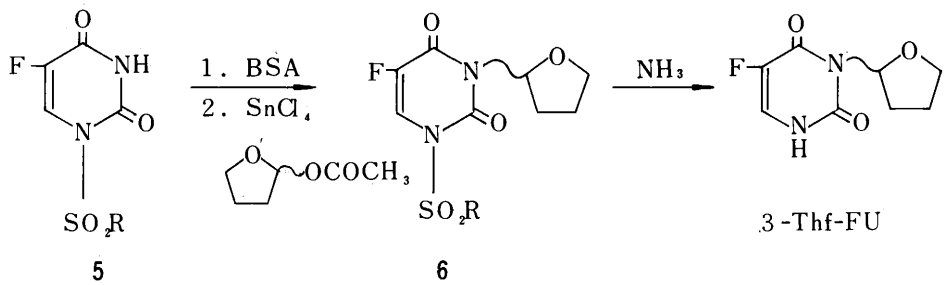


尚，これらの反応で，少量の3-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil(3-Thf-FU)が生成した。

第4章　3-(Tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil(3-Thf-FU)の特異的合成[5]

第3章で述べたように，3-Thf-FU は Thf_2-FU 合成時の副生成物として得られたが優れた制癌効果を示し，しかも Thf_2-FU の代謝物としても確認されている。

このような観点から興味ある化合物なので，その特異的合成法を検討した結果，alkyl—，arenes-ulfonyl 基が5-FU の N-1 位保護基として使用できることを見出し，かなりの好収率で3-Thf-FU を得ることに成功した。即ち，1-alkyl(or arene)sulfonyl-5-fluorouracil（**5**）と N,O-bis(trimethylsilyl)-acetamide(BSA)とを，次に $SnCl_4$ 存在下で Thf-OAc とを反応させ1-alkyl(or arene)



sulfonyl-3-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil（**6**）に導き，次にNH$_3$処理で3-Thf-FUが得られた。

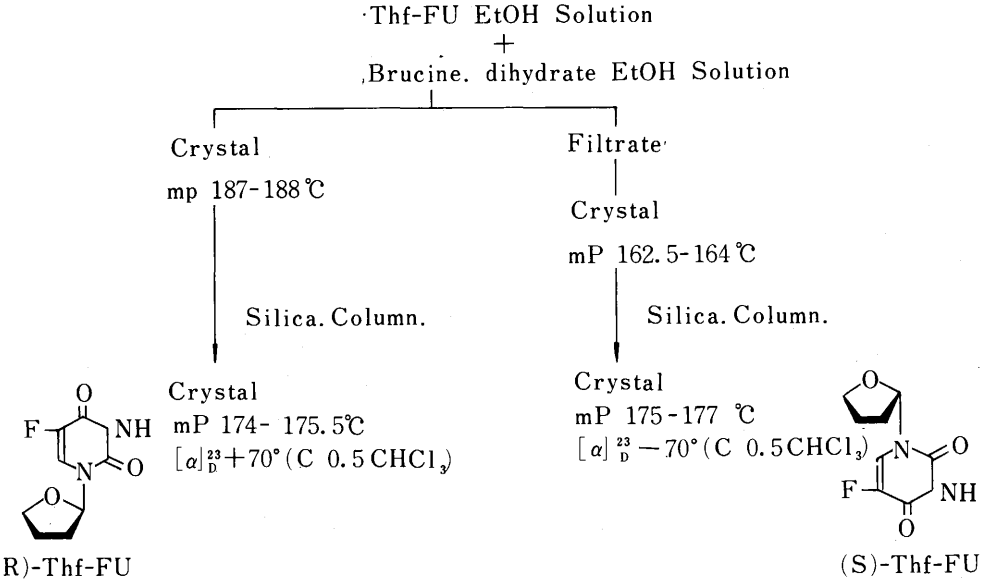
この方法は酸に不安定な化合物の合成に有用な方法であると思われる。

第5章　Thf-FU，3-Thf-FUおよびThf$_2$-FUの光学異性体について

Thf-FU，3-Thf-FUは各々2種の光学異性体R—，S-isomer，Thf$_2$-FUは4種，1(R)・3(R)—，1(R)・3(S)—，1(S)・3(R)—および1(S)・3(S)-isomerの存在が可能である。異性体が存在する化合物では，異性体間で生物活性の異なることがあり，Thf-FUのようなmasked compoundでは異性体間で，代謝，分解反応等が異なり，その結果生物活性にも差が生ずることが予想される。このような観点から各異性体の分割，合成を試み，これらの物性，制癌効果等を調べた。

第1節　Thf-FUから(R)—，(S)-Thf-FUの分割[6]

Hillerおよび著者の合成法で得たThf-FUは異性体の混合物であり$[\alpha]_D^{23}$ 0°($CHCl_3$)であった。Zěmlička[7]らはβ-5-fluoro-2′-deoxy-uridine[β(R-isomer)-FUdR]から(R)・Thf-FUをα(S-isomer)-FUdRから(S)・Thf-FUを合成している。しかしこの方法は原料，反応行程，収率等に問題がある。

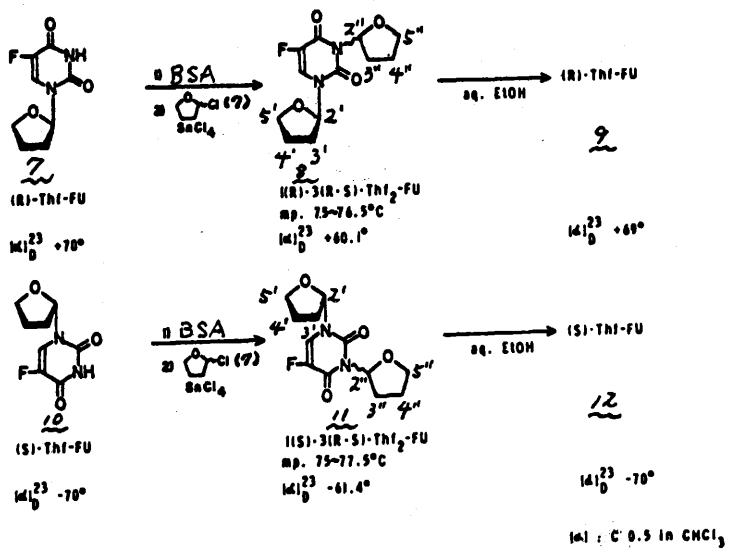


そこで簡単に，収率よく異性体を得る方法を種々検討した結果，brucineとジアステレオマー塩を生成させることにより(R)—，(S)-Thf-FUを得ることに成功した。

第2節　1(R)-3(R・S)—，1(S)-3(R・S)-Thf$_2$-FUの合成

Tms-FUとThf-OAcから合成したThf$_2$-FUは異性体の混合物であり$[\alpha]_D^{23}$ 0°($CHCl_3$)であった。また4種の異性体は得られなかった。そこで，(R)—，(S)-Thf-FUをBSAと，次に$SnCl_4$の存在下，2-chlorotetrahydrofuranと反応させることにより1(R)-3(R・S)-Thf$_2$-FU（**8**），1(S)・3(R

・S)-Thf_2-FU (11) が得られた。

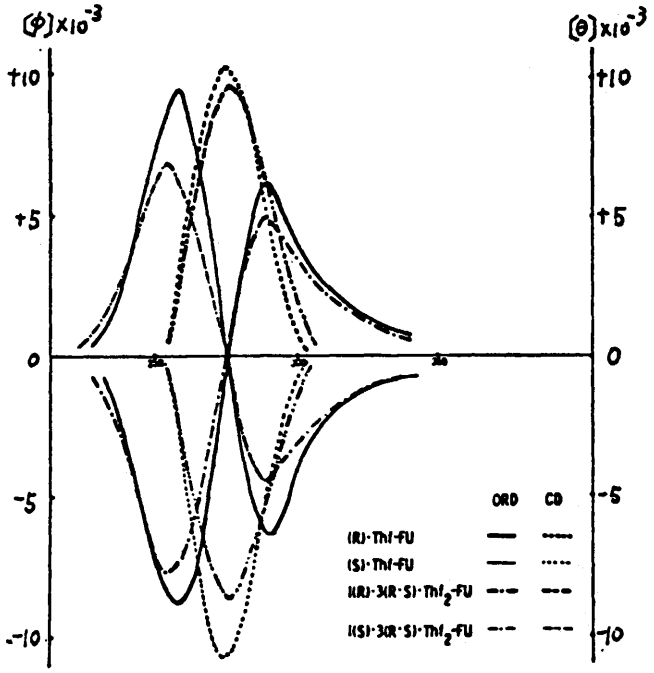


第3節　Thf-FU, 3-Thf-FU および Thf_2-FU の NMR, 旋光性

現在, nucleoside の anomeric proton の判別に NMR が使用されている。[8,9] しかし, この方法はα—, β-anomer の混合物の場合に, 判別が困難である。Thf-FU, 3-Thf-FU, Thf_2-FU の各異性体の判別が, 異性体の混合物で可能であると tetrahydrofuranyl 基は ribofuranosyl 基の基本骨格であると考えられ, nucleoside にも応用できる可能性がある。異性体の測定は種々報告されているが著者はキラルなシフト試薬の使用を検討した。

Thf-FU を$CDCl_3$中, tris[3-(2, 2, 2-trifluoro-1-hydroxyethylidene)-d-camphorato]europium.[$Eu(TFC)_3$]と^{1}H NMR を測定すると, 異性体間で最も大きなシフト差が観測され, C_6-H, C_2-H は (R)-Thf-FU が(S)-Thf-FU よりもシフト巾が大きかった。

(R)-, (S)-Thf-FU の ORD, CD は Fig. 1 のように(R)-Thf-FU が正の, (S)-

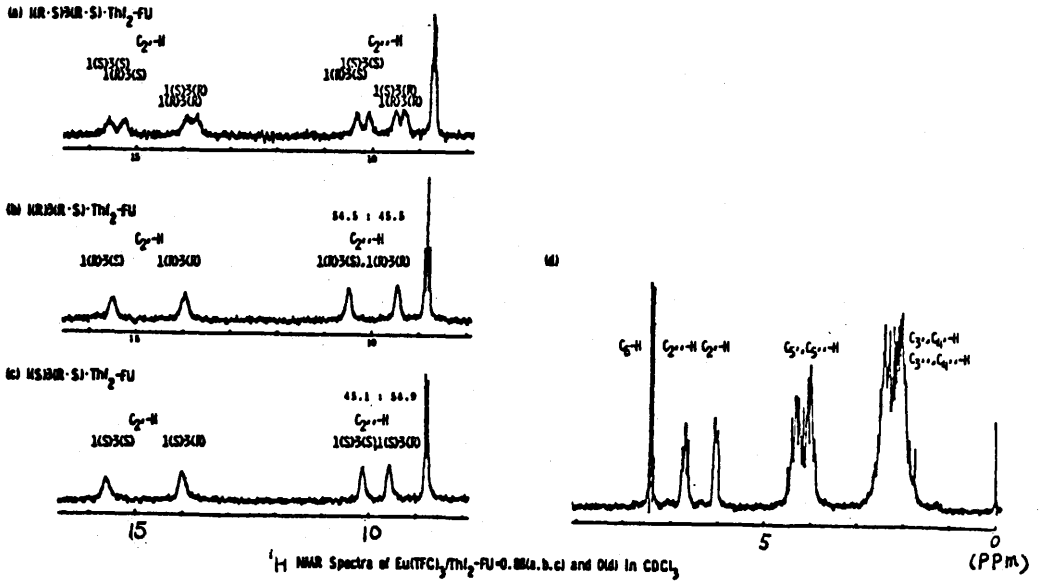


ORD and CD Curves of (R)-, (S)-Thf-FU and [(R)-3(R·S)-, [(S)-3(R·S)-Thf$_2$-FU

Thf-FU が負のコットン効果を示した。(R)-,(S)-Thf-FU とも溶液中で anti conformation が優先すると考えられる。

次に，3-Thf-FUの^{1}H NMR，旋光性を測定した。NMR は Thf-FU と同様に，$CDCl_3$中，EU(TFC)$_3$と測定すると異性体間でシフト差が観測された。光学純度100％の3(R)-,3(S)-Thf-FU は得られなかった。しかし，brucine を使用し，部分分割して得られた3-Thf-FU の$[\phi]_D^{23}$と^{1}H NMR よりの異性体比から3(R)-,3(S)-Thf-FU の$[\phi]_D^{23}$(in 95% EtOH)は−172°と+172°であると考えられる。

Thf_2-FU も$CDCl_3$中，Eu(TFC)$_3$と^{1}H NMR を測定すると，異性体間でシフト差が観測され，C_1-H,$C_{2'}$-H はThf_2-FU で各々4本，1(R)-3(R-S)-,1(S)-3(R-S)-Thf_2-FU で各々2本に分離した。また1(R)-3(R-S)-Thf_2-FU は1(R)-3(R)-が45.5%，1(R)-3(S)-が54.5%の，1(S)-3(R-S)-Thf_2-FU は1(S)-3(R)-が54.9%，1(S)-3(S)-が45.1%の混合物であることが判明した。このことはN-1位 configuration が N-3位に立体的な影響をおよぼしている為と考えられる。



^{1}H NMR Spectra of Eu(TFC)$_3$/Thf_2-FU=0.8 (a, b, c) and 0 (d) in $CDCl_3$

以上，Thf-FU,3-Thf-FU,Thf_2-FU にキラルなシフト試薬を使用する異性体の判別，旋光性等を述べた。この方法は nucleoside の立体化学的研究に応用できると考えられる。

第6章　Thf_2-FU,3-Thf-FU および Thf-FU,Thf_2-FU 異性体の制癌効果

Thf_2-FU の制癌効果は Thf-FU と同等もしくはそれ以上であり，急性毒性は約1/3〜2/3であった。

Antitumor Effects and LD_{50} of 1, 3-bis(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracll(Thf_2-FU)
Antitumor Effects(solid type)(P.O)

Compd.	Dose mmol/kg	Tumor Inhibition(%) Ehrlich C.	S-180	Yoshida S.	AH-130	Walker 256.
Thf_2-FU	0.15	50	45	43	32	27
	0.45	61	56	58	44	37
Thf-FU	0.15	38	38	32	22	27
	0.45	54	37	52	41	31

LD_{50} values(P.O)(mouse)

Compd.	LD_{50}(mg/kg) 3 days	1 week	2 weeks	3 weeks
Thf_2-FU	2895	2780	2664	2664
Thf-FU	900	860	820	820

up and down method

3-Thf-FU も優れた制癌効果を示した。

Antltumor Effects of 3-Thf-FU on AH-130 Carcinoma

Compd.	Dose (mmol/kg)	Body wt. (g)	Tumor wt. (g)	Inhibn. (%)
3-Thf-FU	0.15	+47.3	5.4 ± 1.4	45
	0.45	+21.7	2.0 ± 0.8	80
Thf-FU	0.45	+40.9	6.4 ± 1.1	35
5-FU	0.08	+42.1	6.6 ± 1.8	33
Control		+55.9	9.8 ± 1.4	

尚，(R)-および(S)-Thf-FU，1(R)-3(R-S)-および1(S)-3(R-S)-Thf_2-FU の各異性体間で制癌効果に有意な差は観られなかった。

結　論

1．現在，わが国で制癌剤として広く使用されている1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil (Thf-FU)の合成法を検討し，工業的にメリットある新合成法を確立した。

2．優れた制癌効果を有し，低毒性の1.3-bis(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil(Thf_2-FU)の収率のよい大量合成法を見出した。

3．2，4-Bis(trimethylsilyl)-5-fluorouracil(Tms-FU)と2-acetoxytetrahydrofuran(Thf-OAc)とを$SnCl_4$, BF_3—Et_2O等のLewis acidまたはNaI等の存在下で反応させ，高収率でThf-FU，Thf_2-FUを合成することに成功した。

4．5-Fluorouracil(5-FU)のN—1位保護基としてalkyl，arenesulfonyl基が使用でき，緩和なアルカリ性下で除去できることを見出し，優れた制癌効果を有する3-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil(3-Thf-FU)の特異的合成法を開発した。

5．Brucineを使用してThf-FUを光学分割し，(R)-および(S)-Thf-FUを得た。3-Thf-FU，Thf_2-FUの各光学異性体は得られなかったが(R)-Thf-FUから1(R)-3(R-S)Thf_2-FUを，(S)-Thf-FUから1(S)-3(R-S)-Thf_2-FUを合成した。

6．Thf-FU，3-Thf-FUおよびThf_2-FUの各光学異性体の判別，混合比等の研究にキラルなシフト試薬が使用できることを示した。このことは他のnucleosideの異性体の研究にキラルなシフト試薬が応用できる可能性のあることを示唆している。

7．各種5-FU誘導体を合成し，優れた制癌効果のある3-Thf-FU，Thf_2-FUを見出した。(R)-，(S)-Thf-FUおよび1(R)-3(R-S)-，1(S)-3(R-S)-Thf_2-FUの各光学異性体間で制癌効果に有意な差は無いことが判明した。

引用文献

1) S.A.Hiller, R.A.Zhuk, and M.Yu.Lidak, Dokl.Akad.Nauk USSR, **176**, 332 (1967).

2) R.A.Earl and L.B.Townsend, J.Heterocycl.Chem., 9, 1141 (1972).

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

4) 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 (1977).

5) 安本三治，山下純一，橋本貞夫，薬誌，**98**, 1551 (1978).

6) M.Yasumoto, A.moriyama, N.Unemi, S.Hashimoto, and T.Suzue, J.Med.Chem.,**20**, 592 (1977).

7) a)J.Ěmlička, R.Gasser, J.V.Freisler, and J.P.Horwitz, J.Am.Chem.Soc.,**94**, 3213 (1972).

b)J.P.Horwitz, J.J.McCormick, K.D.Philips, V.M.Maker, J.R.Otto, D.Kessel, and J. Ěmlička, Cancer Res.,**35**, 1301 (1975).

8) M.J.Robins and R.K.Robins, J.Am.Chem.Soc.,**87**, 4934 (1965).

9) R.U.Lemieux and M.Hoffer, Can.J.Chem.,**39**, 110 (1961).

研究報告

1) Studies of Antitumor Agents.1. Resolution of Racemic 1-(Tetrahydro-2-furanyl)-5-

fluorouracil into the R and S Isomers and Examination of the Biological Activities of Isomers.
M.Yasumoto, A.Moriyama, N.Unemi, S.Hashimoto, andT. Suzue, J.Med.Chem.,**20**, 1592 (1977).

2) Studies on Antitumor Agents. 2. Syntheses and Antitumor Activities of 1-(Tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil and 1, 3-Bis(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil.
M.Yasumoto, I.Yamawaki, T.Marunaka, and S.Hashimoto, J.Med.Chem.,**21**, 738 (1978).

3) 3-(Tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracilの合成
安本三治, 山下純一, 橋本貞夫, 薬誌, **98**, 1551 (1978).

4) Studies on Antitumor Agents. 3. Syntheses and Properties of the Isomers of 1-(Tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil, 3-(Tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil, and 1, 3-Bis(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracil.
M.Yasumoto, S.Ueda, J.Yamashita, and S.Hashimoto.J.Carbohyd.Nucleosides Nucleotides, **6**, 309 (1979)。

5) Studies on Antitumor Agents. 4. Syntheses and Antitumor Activities of 5-Fluorouracil Derivatives.
M.Yasumoto, S.Ueda, I.Yamawaki, J.Yamashita, and S.Hashimoto. J. Med. Chem. snbmitted.

参考論文

1) A Highly stacked Dinucleoside Monophosphate Derived from Adenine-8-cyclonucleosides.
M.Ikehara, S.Uesugi, M.Yasumoto, J.Am.Chem.Soc.,**92**, 4735 (1970).

2) Synthesis and Properties of the Dinucleoside Mono-phosphate of Adenine 8-Thio Cyclonucleosides.
S.Uesugi, M.Yasumoto, M.Ikehara, K.N.Fang, and P.O.P.Tso, J.Am.Chem.Soc.,**94**, 5480 (1972).

論文の審査結果の要旨

著者は先ず制癌剤1-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracilを工業的に大量合成する方法を開発し，更に1,3-bis-(tetrahydro-2-furanyl)-5-fluorouracilを開発し，優れた制癌効果を見出した。更に5-fluorouracilのN^1位の保護基にR-SO_2-基を用い，緩和な条件で脱離することによってN^3-Thf体を合成した。

Brucine を用いてこれらの化合物の分割法を確立し，R,S-体を分離し，それぞれ，CD，NMR によって同定し，又，その活性には，差のないことを見出した。

又この際キラルなシフト試薬として $Eu(TFC)_3$ を用いることによってヌクレオシドにも応用出来ることを見出した。

以上の各化合物につき制癌活性を測定し，充分医薬品として利用出来るものを見出した。

以上の成果は博士号請求に値いするものと認める。