

Title	電気化学的手法を用いる5-フルオロウラシル誘導体に関する合成研究
Author(s)	西谷, 喬
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33596">https://hdl.handle.net/11094/33596</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名・(本籍)	西 谷 藩
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	第 5 8 4 7 号
学位授与の日付	昭 和 57 年 12 月 13 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	電気化学的手法を用いる 5-フルオロウラシル誘導体に関する合成研究
論文審査委員	(主査) 教 授 芝 哲 夫 (副査) 教 授 池 中 徳 治 教 授 三 角 荘 一 教 授 花 房 昭 静

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は電気化学的手法を用いた有機合成反応の研究に関するものである。

本研究は有機電極反応が有する特徴に着目し、入手容易なアミノ酸類とフラン類を出発原料としてこれらを電気化学的手法によって制ガン作用の期待できるジェミナールジアミン並びに N, O-アセタール骨格を持つ 5-フルオロウラシル (5-FU) 誘導体へ変換することを目的としており、その合成戦略を第 1 章に概説している。

第 2 章は各種アミノ酸類を持つピリミジン誘導体の合成に関するものである。置換アシルアミノマロン酸モノエステルを酢酸中で陽極酸化し、 $\alpha$ -アセトキシ- $\alpha$ -アミノ酸へ導き、これと各種のピリミジン塩基とを塩基あるいはルイス酸存在下に反応することにより、 $\alpha$ -ピリミジル- $\alpha$ -アミノ酸へ変換できることを見出している。更に、この変換反応を制ガン作用が期待できる $\alpha$ -、 $\beta$ -、及び $\gamma$ -アミノ酸を持つ 5-FU 誘導体の合成に拡張した。

第 3 章は上記変換反応を利用したジペプチド類を持つ 5-FU 誘導体の位置選択的な合成法について記述している。

第 4 章は各種アザサイクロアルカン類並びにラクタム類を持つ 5-FU 誘導体の合成に関するものである。即ち、i) N-アシルアゼチジン-2-カルボン酸の陽極酸化により 2 位反応性中間体 (2-アセトキシ体及び 2-メトキシ体) の合成に初めて成功し、ルイス酸存在下での求核剤に対するこれらの 2 位置換アゼチジンの反応性を明らかにすると共に、2-アセトキシ体からアゼチジン環を持つ 5-FU 誘導体へ変換できること、ii) N-アシルプロリン、N-アシルピペコリン酸、N-アシルモルフォリン及び N-アシルパーヒドロアゼピンを陽極酸化することにより 2-メトキシ体へ導き、

次いでこれと 2,4-ビス(トリメチルシリル)-5-フルオロウラシル(TMS-5-FU)とのルイス酸存在下の反応により5~7員環アザサイクロアルカン類を持つ5-FU誘導体へ変換できること、iii) この変換反応を5~7員環ラクタム類を持つ5-FU誘導体の合成に拡張できることを見出している。

第5章は各種オキササイクロアルカン類を持つ5-FU誘導体の合成に関するものである。即ち、電極反応を主要段階としてフラン類から短行程で1,4-ジカルボニル化合物へ導く新反応を見出すと共に、4-トリメチルシリルオキシブタナールジメチルアセタールとTMS-5-FUとのルイス酸存在下の反応でテトラヒドロフラン環を持つ5-FU誘導体が一挙に得られるという新知見を得た。この置換-閉環過程を経る新グリコシル化反応を各種オキササイクロアルカン類を持つ5-FU誘導体の合成に応用し、その有用性を実証している。

第6章は本研究で合成した化合物の制ガン活性に関するものである。即ち、化合物781668が極めて強い制ガン作用を有することを見出した。

### 論文の審査結果の要旨

西谷喬君の研究は特異な生理活性のために注目されているピリミジンヌクレオシド類を有機電極反応を利用する新しい方法で合成するという有機合成化学の新分野を開拓し、得られた多数の新化合物の中から抗腫瘍薬剤として有望な誘導体を見出すに至ったものである。

まず西谷君は5-フルオロウラシルが抗腫瘍活性を示すにもかかわらず強い毒性を有するという点に、化学構造的な改良を加える余地があると見て、5-フルオロウラシルの1位窒素原子に各種のアミノ酸を結合した新誘導体の合成を試みた。その目的のために電気化学的方法を適用して、陽極酸化反応によって、アシルアミノ基の $\alpha$ -カルボキシル基が容易にピリミジン塩基で置換される新反応を見出した。この電極反応を利用して、さらに5-フルオロウラシルのペプチド、アザサイクロアルカン、ラクタム誘導体類の合成に成功した。

それとは別に、西谷君はまたフラン類の電極反応によって1,4-ジカルボニル化合物に導く新反応を発見し、これに5-フルオロウラシルを反応させて、各種のオキササイクロアルカンのヌクレオシド誘導体を一挙に合成する反応に展開させた。これは新グリコシル反応としても注目される。

このようにして合成された多数のピリミジンヌクレオシド類の中から、N-アセチル-N'-メチル- $\alpha$ -(5-フルオロウラシル-1)-ロイシンエチルエステルに有望な強い抗腫瘍活性を認めるに至った。

以上のように西谷君の研究はヌクレオシド類の合成のために新しい電気化学的方法を開拓しつつ、重要な生理活性物質を見出した意義ある有機合成化学的研究で、理学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。