

s-Triazine의 Ring Transformation에 의한 5-FU의 합성

鄭源根·鄭鎮玟

서울대학교 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

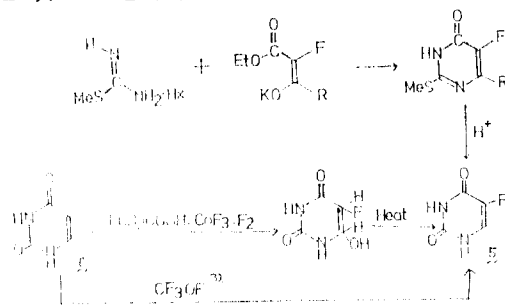
Abstract—We had reported that s-triazine can readily be converted into the corresponding 5-substituted pyrimidine. In order to develop new synthetic method of 5-fluorouracil, we tried to replace eliminating fragment, 1,3-dimethylurea, by fluoroacetamide, which was expected to undergo nucleophilic attack 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 사용되고 있는 5-Fluorouracil(5-FU)은 生物化學的인 代謝研究와 antineoplastic antimetabolite¹⁾로 사용되고 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해야할 缺點을 지니고 있고, 또한 Barton³⁾ 등이 報告한 fluoroxytrifluoromethane(CF₃OF)에 의한 uracil의 electrophilic fluorination도 많은 合成上의 缺點을 隨伴하는 것으로 알려져 있다.

이에 著者 등은 이미 報告⁴⁾한 바 있는 s-triazine의 ring transformation⁵⁾에 의한 5-substituted uracil의 合成反應條件을 檢討中, eliminating fragment인 1,3-dimethylurea를 fluoroacetamide로 代置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 의한 5-Fluorouracil의 合成은 出發物質인 1,3-dimethyl-5-azauracil의 N₁-C₆ bond의 開裂을 誘發할 수 있는 base의 強度에 따라 左右됨을 알 수 있었다. 著者들이 檢討한 base의 種類中 ^oOR, ^oNH₂ 등과 같은 base는 base 自身の 相對的으로 弱한 basicity와 nucleophilicity 때문에, 電子吸引 效果가 큰 Fluorine原子를 가진 fluoroacetamide의 acidic α -hydrogen의 extraction이 어려워, 結果적으로 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



을 만든다. 이때 모든 反應條件은 건조질소氣流下에서 -68°C 를 유지하며 反應을 시킨다. 10% lithium diisopropylamide ether溶液에 건조질소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⁾, $282\sim 283^{\circ}\text{C}$

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 것 임.

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. Plevan and C. Heidelverger, *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).