

氏 名 (本籍) さかさ い たけ じ  
逆 井 武 次

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 237 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 58 年 12 月 14 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 直 結 型 炭 素 官 能 基 を 有 す る ピ リ ミ ジ ン 誘  
導 体 の 合 成

(主 査)

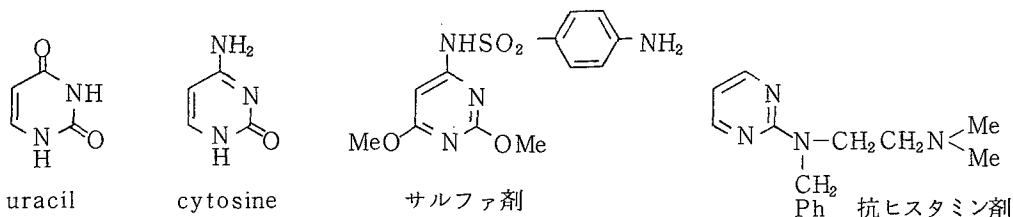
論 文 審 査 委 員 教 授 山 中 宏 教 授 野 副 重 男

教 授 福 本 圭 一 郎

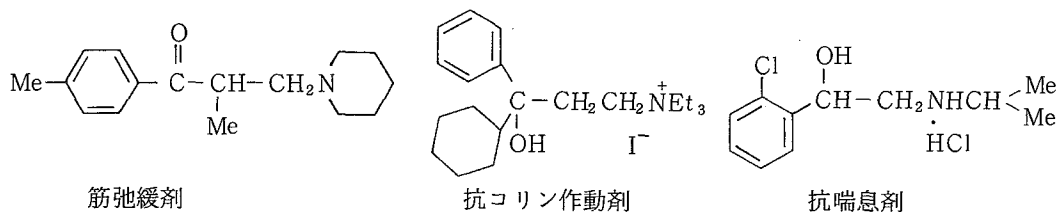
# 論文内容要旨

## 序 論

1818年Brugnatti は尿酸の酸化により alloxan を得たと報告した。これがピリミジン誘導体の文献上最初の記載である。以来ピリミジンの化学には歴大な研究が積み重ねられている。この研究を支えた背景には、ピリミジン誘導体が重要な生体機能を持つ化合物として自然界に存在していることが挙げられる。一方合成医薬品としても種々のピリミジン誘導体が開発されている。



ところで合成医薬品には適当な炭素官能基を側鎖に持つベンゼン誘導体がかかなり知られている。



このような化合物のベンゼン環を他の複素環に変換する drug design は医薬品の開発研究には定石的手法の一つである。従って各種炭素官能基（アルコール、アルデヒド、ケトン、カルボン酸等）を有する芳香複素環の合成が一つの重要な基礎的研究課題であることは明らかである。

フラン、チオフェンの様な電子過剰系芳香複素環及びピリジン、キノリンに代表される電子不足系芳香複素環ではすでに炭素官能基の導入が多くなされている。これに対して、ピリミジンやピリダジン等のジアジンは閉環反応により出発物質を得ているため、環上への炭素官能基の導入は立ち遅れていた。そこで著者は2位、4(6)位に直結型炭素官能基(-CH<sub>2</sub>OH, -CHO, -COR, -COOR, -CONRR')を有するピリミジン誘導体に注目し、系統的な合成研究に着手した。これら誘導体は最終目的物ではなく、中間原料となるものであるため、容易に得られる単純な誘導体より短いルートで目的物に達する方法を開発することとした。本論文で取り上げた方法は次の2点である。

1. 2位、4(6)位に依存する活性メチル（または活性アルキル）基を他の炭素官能基へ変換する。

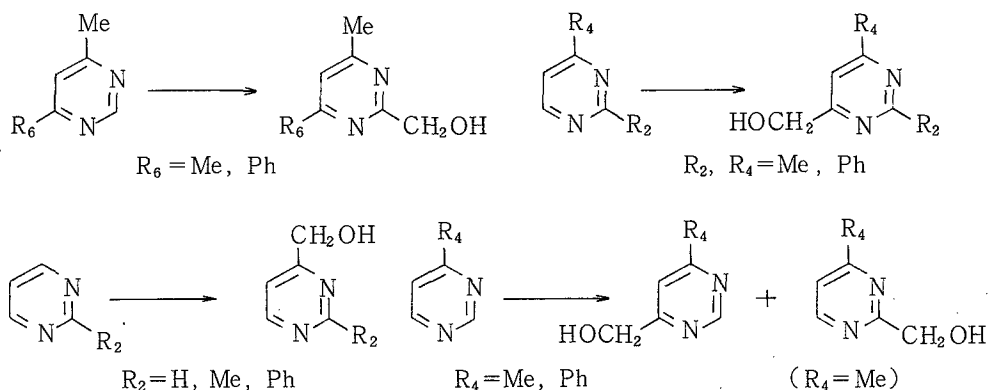
2. 置換基のない2位, 4(6)位に homolytic substitution を利用して炭素官能基導入反応を行なう。

これらの合成反応の基質となるアルキル(アリル)ピリミジンは近年の合成法の進歩により容易に入手可能である。

種々の検討を行なっているうちに, ピリミジン環の2位, 4(6)位間に予想を超えた選択性があることを見出した。すなわち4位置換ピリミジンに対する homolytic substitution は6位へ反応し, 2, 4-ジメチル体の二酸化セレンによる酸化反応は4位メチル基が反応した。そこで主に4位について, 直結型炭素官能基を有するピリミジン誘導体の合成を実施した。最後にそれらの相互変換も検討した。

## 第1章 ピリミジンメタノール類の合成

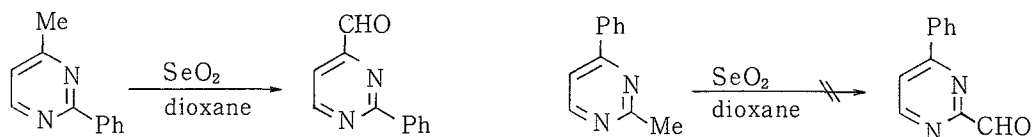
メチル基の酸化による合成は成功しなかったが, homolytic hydroxymethylation では好結果



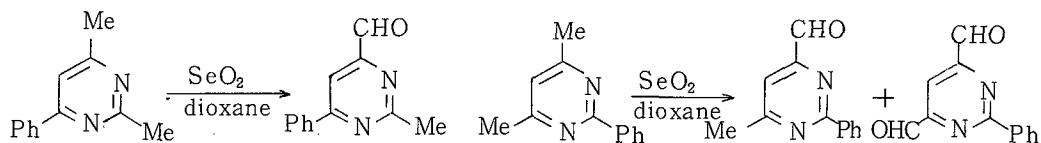
を得た。置換体は好収率でメタノール体を与えた。2位置換体も同様に反応した。Homolytic hydroxymethylation における電子不足部位間での選択性はピリジン, キノリン環では認められないが, ピリミジン環ではかなりの選択性が認められた。すなわち4-phenylpyrimidine では6-phenyl-4-pyrimidinemethanol のみが得られ, 2-メタノール体は全く得られなかった。

## 第2章 ピリミジンアルデヒド類の合成

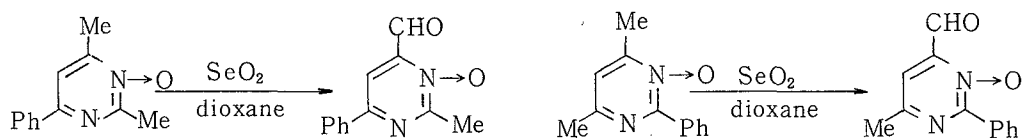
ジオキサン中二酸化セレンにより4位メチル基は容易に酸化され, ピリミジンアルデヒドが合成できた。2位メチル基は反応しなかった。



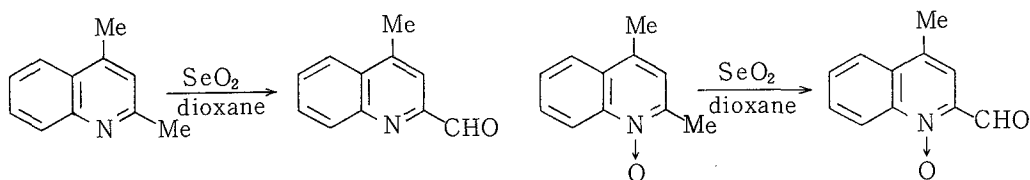
2, 4-ジメチル体はモノアルデヒドを, 4, 6-ジメチル体はジアルデヒドを伴いながら主としてモノアルデヒドを与えた。



N-オキシド基の導入は選択性を増加させた。

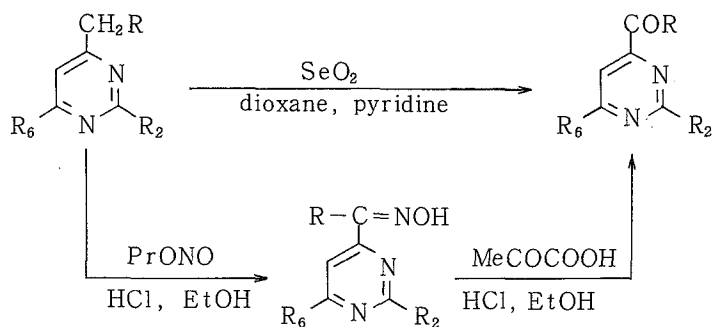


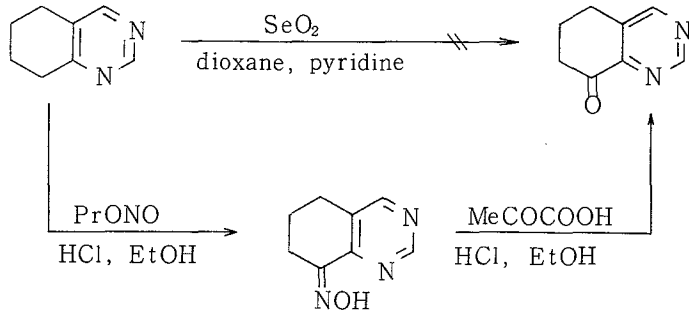
さらに 2, 4-dimethylquinoline でも同様に検討し, 2位アルデヒドのみを得た。



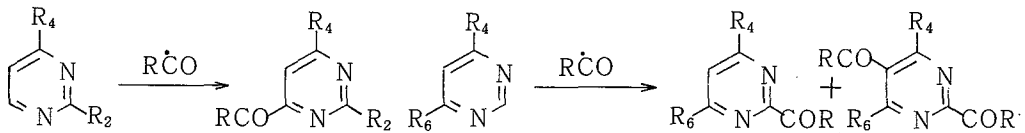
### 第 3 章 ピリミジンケトン類の合成

4位アルキル基の二酸化セレン酸化を試みたが好結果を得られなかった。そこでニトロソ化次いで脱オキシム化したところ, ケトン体を好収率で得ることができた。オキシム体経由の方法は, 他の方法では合成不可能な 8-oxo-tetrahydroquinazoline も合成できるのできわめて有用である。

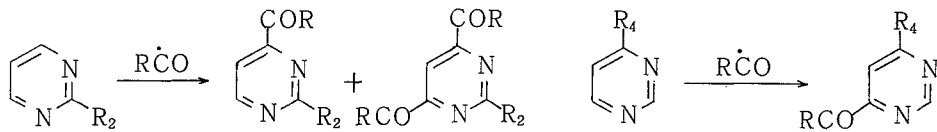




続いて homolytic acylation を検討し、2,4-ジ置換体からは6-アシル体を得、4,6-ジ置換体からは2-アシル体と共に2,5-ジアシル体を得た。

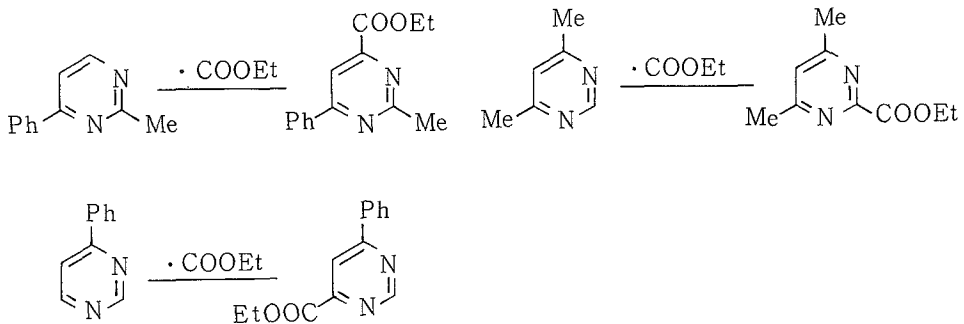


2-置換体からは4-アシル体及び4,6-ジアシル体が得られ、4-置換体からは6-アシル体のみが得られた。



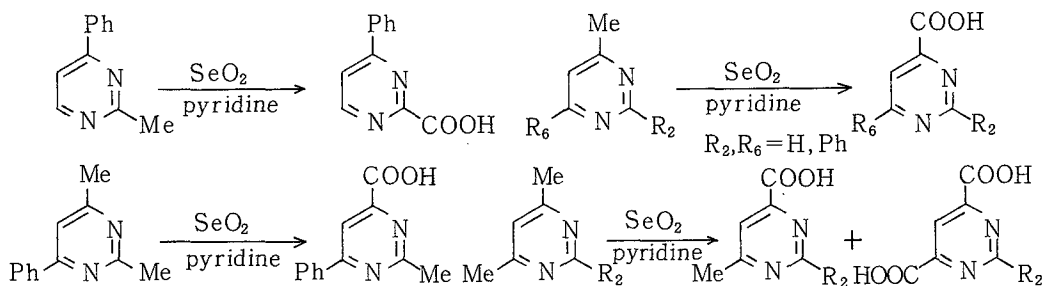
#### 第4章 ピリミジンカルボン酸類の合成

Homolytic ethoxycarbonylation は低収率で合成的利用価値はなかったが、4-置換体では6位に対する選択性が認められた。

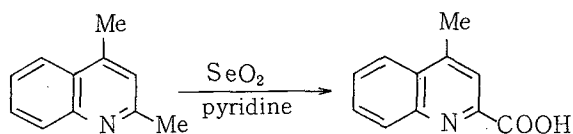


続いてメチルピリミジン類のピリジン中における二酸化セレン酸化反応を検討した。モノメチル体は2位、4位いずれも対応するカルボン酸を与えた。2,4-ジメチル体からは4-カルボン

酸を、4,6-ジメチル体からはジカルボン酸を伴いながら主としてモノカルボン酸を与えた。

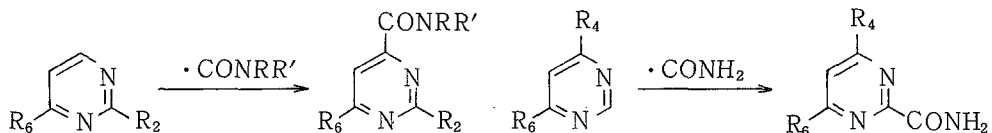


さらに2,4-dimethylquinolineでも同様に検討し、2-カルボン酸を得た。

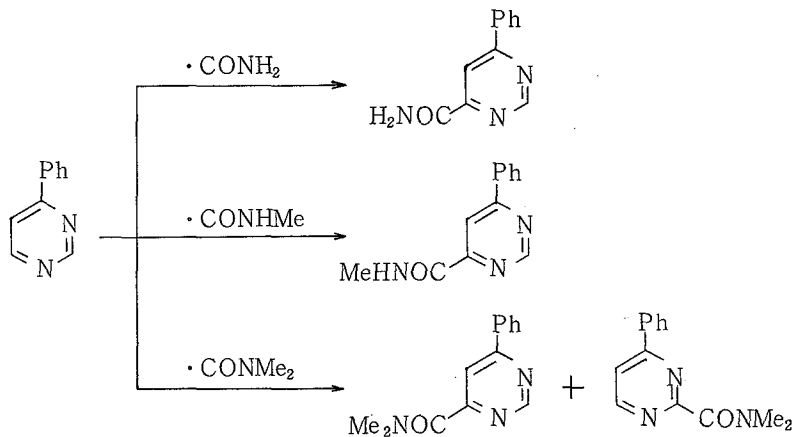


## 第5章 ピリミジンカルボン酸アミド類の合成

Homolytic amidation に注目し、種々検討した。ジ置換体は2位, 4位いずれも対応する成績体を得た。4,6-ジ置換体は homolytic acylation と異なり、2,5-ジアミド体は得られず2-アミド体のみであった。



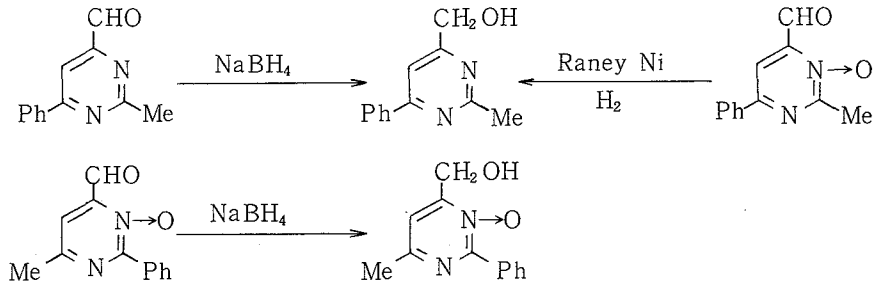
4-モノ置換体である4-phenylpyrimidineへの反応は6位への選択性が認められた。ラジカルの種類によっては2位への反応が認められた。



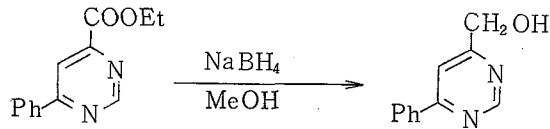
## 第6章 官能基の相互変換

### i) アルデヒド体からアルコール体への変換

メタノール中のNaBH<sub>4</sub>還元が有効であった。N-オキシド基を有するアルデヒド体はRaneyNi/H<sub>2</sub>還元により、N-オキシド基の除去と共にホルミル基の還元が進行した。キノリン誘導体も同様に変換できた。

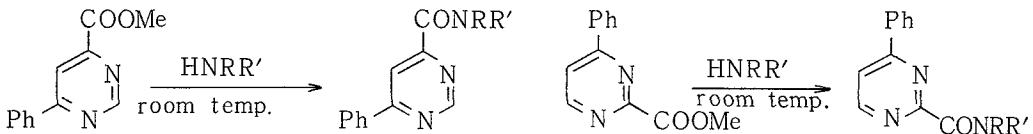


ii) エステル体からアルコール体への変換，メタノール中NaBH<sub>4</sub> (10mol) と共に加熱還流して対応するアルコール体を得た。キノリン誘導体も同様に変換できた。



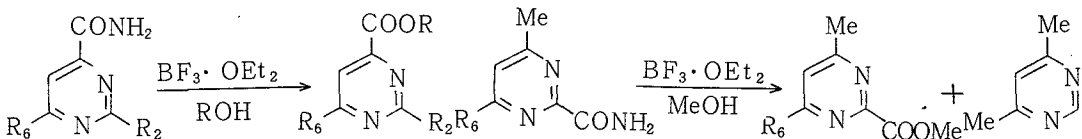
### iii) エステル体からアミド体への変換

2位，4位を問わず室温で，エステル体はアミド体へ変換できた。



### iv) アミド体からエステル体への変換

ROH中BF<sub>3</sub>・OEt<sub>2</sub>存在下，種々のアミド体を処理して対応するエステル体を得た。4位は高収率であるのに対し，2位は低収率であった。4,6-Dimethyl-2-pyriminecarboxamideからは，脱カルバモイル化した4,6-dimethylpyrimidineが認められた。



## 結 論

活性アルキル基利用の手法からは、アルデヒド体、ケトン体、カルボン酸体を得ることができた。すなわちメチルピリミジンをジオキサソニル二酸化セレンで酸化することによりアルデヒド体を、ピリジン中二酸化セレンで酸化することによりカルボン酸体を合成した。またアルキルピリミジンをジオキサソニルピリジン中二酸化セレンで酸化するか、塩化水素-エタノール中ニトロソ化し次いで脱オキシム化することによりケトン体を合成した。

Homolytic substitution 利用の手法からは、アルコール体、ケトン体、エステル体、アミド体を合成することができた。すなわち 2 位または 4 位に置換基を有しないピリミジンに対し、適当な方法で発生させた炭素官能基ラジカルを反応させ、対応する成績体を得た。

一方これまでの結果を反応論的面からとらえれば、反応点が 1 個所の場合には問題なくその点に起きるが、2 個所以上の場合にはかなりの選択性を伴うことが判明した。すなわち 2, 4-ジアルキル体への反応は 4 位へ優先し、2, 4-無置換体への homolytic substitution は 4 位へ起る。

この事実を合成的面から評価すると、4 位に対する炭素官能基の導入は完全に確立されたと言えるが、4 位無置換体における 2 位への導入は未だ完成されておらず今後の問題として残っている。

著者の研究は基礎的な領域に留まり応用研究をするには至らなかった。今後新薬創製への drug design の中で、著者の開発した手法及び成績体が大いに活用されることを期待する。



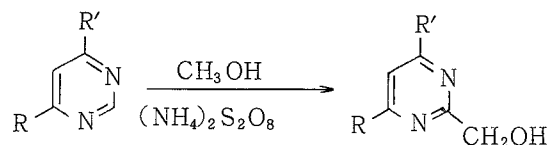
## 審査結果の要旨

フラン、チオフェン、インドールに代表される $\pi$ -電子過剰芳香複素環化合物は、その性状がベンゼンに類似しているため、ベンゼンで確立された親電子置換反応が活用できる。従って、この系統に属する化合物については、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{COOEt}$  等のいわゆる炭素官能基の導入法が、ほぼ完成している。

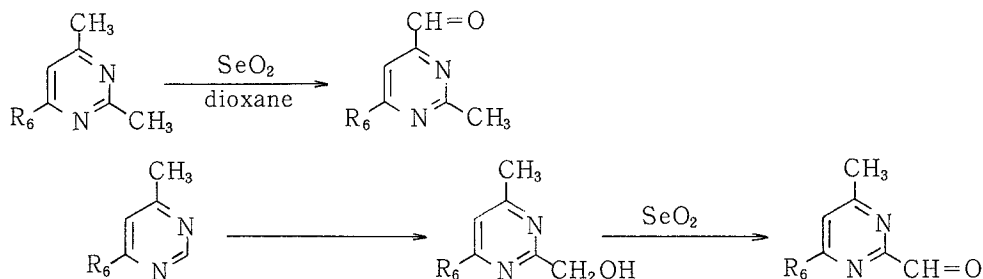
これに対し、ピリジン、キノリンを中心とする $\pi$ -電子不足系においては、同上の手段が制約され、炭素官能基の導入について必ずしも充分な対応ができるとは言い難い。ピリミジンを代表とするダイアジン類では、一層その感が深く、ためにダイアジンについての誘導体合成は、医薬品創製を目的とした場合、著るしい制限を受けていたのがこれまでの姿であった。

論文提出者はこの点に着目し、ピリミジンについて綿密かつ系統的な研究を行い、以下に示す如く、殆んど余地を残すことなく、この問題を解決した。

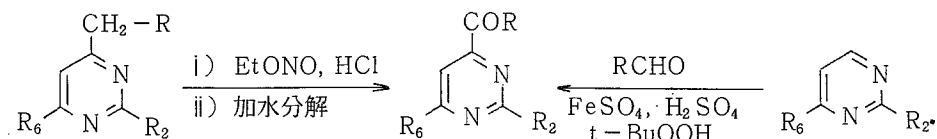
1) ピリミジンメタノール類の合成 — 著者の開発した右式に素づく合成は現在ベストの手段であると言える。



2) ピリミジンアルデヒドの合成 — メチル基を $\text{SeO}_2$ で酸化してホルミル基に導く反応は、他の環ではしばしば用いられる手段であるが、ピリミジンでは全く報告されていなかった。下式の如く、本反応はピリミジンでも、とくに4位について、円滑に進行する。提出者によりこのことが明らかにされたことは、今後のピリミジン化学の進展に大きく貢献するものである。



3) ピリミジンケトン類の合成 — 従来シアノピリミジンに対するGrignard反応に頼っていた題記化合物の合成に、新たに次の二つの手段を加えることに成功した。第一はアルキルピリミジン類のニトロソ化であり、第二はアルデヒド類との酸化的縮合である。



これによりシアノピリミジンの合成という繁雑な操作から解放され得たのは、一つの進歩である。

4) ピリミジンカルボン酸類の合成 — 具体的記述は省略するが、これについても、従来断片的研究が散見しているに過ぎなかったこの分野を大きく前進させた。

以上、論文提出者の研究は、ピリミジンについて従来、極言すれば混沌たる状態に置かれていた炭素官能基を直結する誘導体の合成を整理し、質量ともに大幅に前進させたものであり、今後の医薬品の合成研究に寄与する所が甚だ大きいものと考えられる。研究内容も正確であり、充実したデータが盛り込まれている。学位論文として、充分価値あるものと判断される。