The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	η-Pyrromycinoneの合成
Author(s)	百瀬, 雄章
Citation	大阪大学, 1965, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28938
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

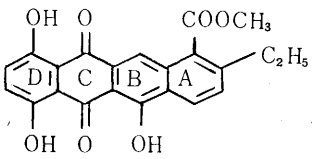
【 1 】

氏名・(本籍)	百瀬雄章（ももせたけふみ）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 768 号
学位授与の日付	昭和40年7月7日
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**η-Pyrromycinone の合成**
論文審査委員	(主査) 教授 堀井 善一 (副査) 教授 吉岡 一郎　教授 犬伏 康夫

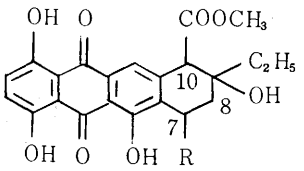
論文内容の要旨

1959年，Brockmann, Lenk によって，ある種の放線菌 (Streptomyces DOA1205) の菌体および培地から分離された赤い抗生物質 Pyrromycin, 時を同じくして Prelog らによって Str. antibioticus, Str. galilaeus, Str. niveoruber の代謝産物として得られた制がん抗生物質 Cinerubin A およびB，同じく Ollis らによって研究された一群の塩基性抗生物質 Rutilantin などはいずれも glycoside 系色素抗生物質で，赤色色素 ε-pyrromycinone (rutilantinone) を共通の aglycone としている。

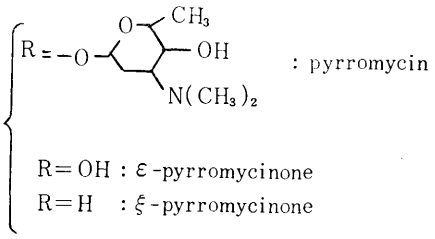
η-pyrromycinone (dianhydrorutilantinone) はこの ε-pyrromycinone を2分子脱水することによって得られるが，これら二つの色素は ζ-pyrromycinone (7-deoxy-ε-pyrromycinone) と共に Brockmann らによって Pyrromycin 分離の際に，同時に抽出分離された。η-pyrromycinone は前記3群の研究者の構造研究に際して，基幹化合物として重要な役割を演じ，methyl 2-ethyl-6,11-dihydro-5,7,10-trihydroxy-6,11-dioxo-1-naphthacenecarboxylate (1) の構造が与えられ，これを基礎にして，Pyrromycin, ε-および ζ-pyrromycinone には (2) の構造が与えられた。



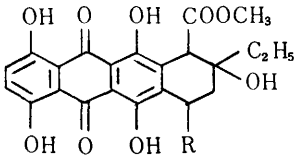
(1)



(2)



また Str. purpurascens の菌体から得られた ε- および ζ-isorhodomycinone(3) は，ε-isorhodomycinone (3, R=OH) の2分子脱水体が η-pyrromycinone (1) と化学的に関連づけられたことによって構造が決定された。

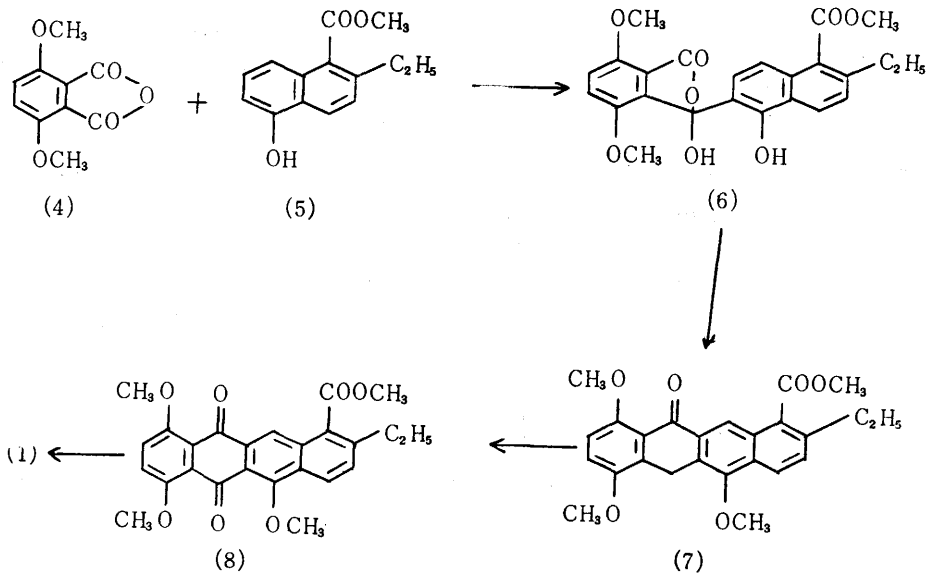


(3)

R=OH : ε-isorhodomycinone
R=H : ξ-isorhodomycinone

1961年，Ollis らは demethoxycarbonyl-η-pyrromycinone を合成して (1) の構造におけるエチル基を証明したが，Brockmann らが最初，8位と推定して，のちに10位であると訂正し，最も波瀾をよんだ methoxycarbonyl 基については未だ合成的証明がなされていない。

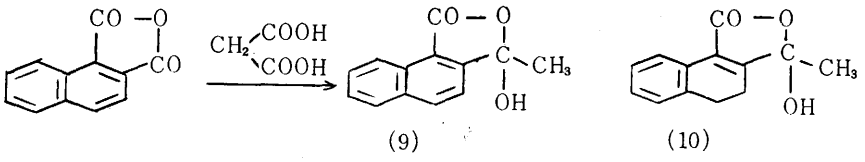
著者は，この重要な基幹化合物 (1) を全合成する目的で，合成単位化合物を 3,6-dimethoxyphthalic anhydride (4)，methyl 2-ethyl-5-hydroxy-1-naphthoate (5) とし，まず (5) のA環部分の形成を検討して，これが phenylacetonitrile と ethyl 2-pentenoate との Michael 縮合を起点として合成され得ることを明らかにし，ついで (4)，(5) の Friedel-Crafts 縮合の後，得られた中間体 methyl 6-(2-carboxy-3, 6-dimethoxybenzoyl)-2-ethyl-5-hydroxy-1-naphthoate (6) を直接閉環すると，脱炭酸を伴って，目的を達しなかったことから (6) から4工程で得られる methyl 2-ethyl-6, 11-dihydro-5, 7, 10-trimethoxy-11-oxo-1-naphthacenecarboxylate (7) を経由して η-pyrromycinone の trimethyl ether (8) を合成したが，さらに (8) を脱メチル化することによって，(1) を合成することができた。



以下，研究の概略を述べる。

Ⅰ）2-Acetyl-1-naphthoic Acid および 2-Acetyl-3, 4-dihydro-1-naphthoic Acid.

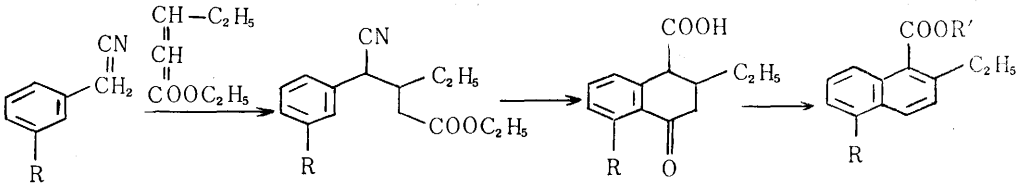
η-pyrromycinone 合成のための一方の単位化合物である（5）のA環部分を形成する方法を検討する目的で，1,2-naphthalic anhydride および 3, 4-dihydro-1, 2-naphthalic anhydride をそれぞれ，マロンとピリジン中 Doebner 反応にかけると，選択的に 2-acetyl 体（9）および（10）のみを与えることを明らかにしたが，（9）を還元して 2-ethyl-1-naphthoic acid（11）に導びくことはできなかった。



(9)　　(10)

Ⅱ）2-Ethyl-1-naphthoic Acid の合成。

Ⅰ）の目的は phenylacetonitrile と ethyl 2-pentenoate との Michael 反応を起点とし，これから2工程で得られる 2-ethyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-4-oxo-1-naphthoic acid（12）を経由して，さらに3工程で達成され得ることを明らかにし，（11）を得ることができた。なお，（12）の cis,trans 異性体の分離，およびその配位の決定も同時に行なった。



(12), R=H　　(11), R=R′=H
(13), R=OCH3　　(14), R=OCH3, R′=CH3
(5), R=OH, R′=CH3

Ⅲ）Methyl 2-Ethyl-5-hydroxy-1-naphthoate の合成

Ⅱ）で採った手法を 3-methoxyphenylacetonitrile に適用し5工程で得られる 2-ethyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-5-methoxy-4-oxo-1-naphthoic acid（13）を経由して，さらに4工程で methyl 2-ethyl-5-methoxy-1-naphthoate（14）に導びき，これを脱メチル化後，ジアゾメタンで再メチル化して（5）を得ることができた。なお，中間体（13）の cis, trans 異性体の配位の決定をも並行して行ない，また同様なテトラロンカルボン酸のメチルエステルについて NMR スペクトルを測定し，methoxycarbonyl 基のメチル水素，methoxycarbonyl 基のある炭素原子（C—1）についた水素，ethyl 基の末端メチル水素，についてその chemical shift あるいは coupling constant の値から，

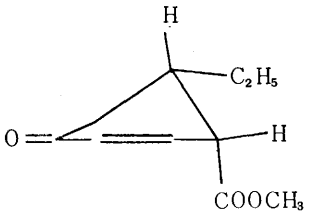
(1) C_1-H の C_2-H との coupling constant ($J_{1,2}$) は cis-isomer が常に小さい。

(2) C_1-H の signal は cis-isomer の方が常に低磁場に現われる。

(3) C_1-methoxycarbonyl の OCH_3 の signal は cis-isomer の方が常に高磁場に現われる。

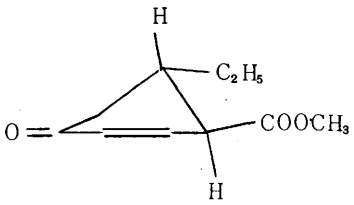
という事実を確認した。このことから，cis-isomer の C_1-H は trans-isomer よりも，より equatorial 的であり，C_1-$COOCH_3$ はより axial 的であると結論し，cis, trans 両系の predominant conformation をそれぞれ，(15)，(16) の如く推定した。また，(13) から (14) に至るまでの cis, trans 両系の反応様式の差も詳細に検討した。

cis-isomer



(15)

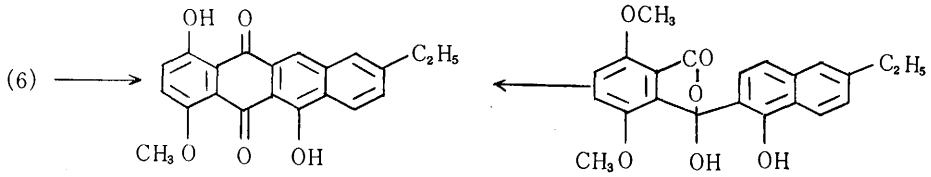
trans-isomer



(16)

Ⅳ) Methyl 6-(2-Carboxy-3, 6-dimethoxybenzoyl)-2-ethyl-5-hydroxy-1-naphthoate.の分子内閉環。

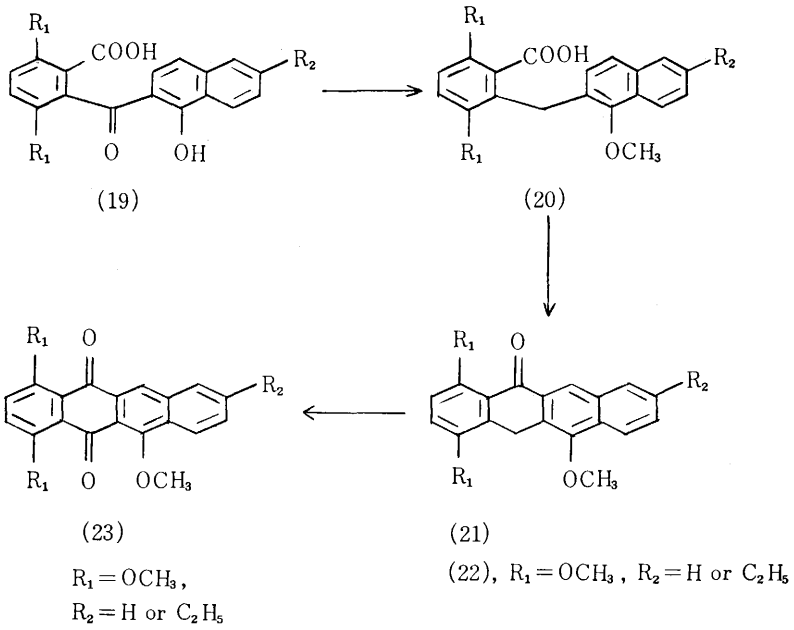
(4) と，Ⅲ) で合成した (5) とを四塩化エタン中，無水塩化アルミの存在下に Friedel-Crafts 縮合させ，(6)とすることができた。(6) をホウ酸を含む硫酸，あるいはポリリン酸で閉環すると，脱炭酸したのち閉環して9-ethyl-1, 6-dihydroxy-4-methoxy naphthacenequinone (17) を与えるのみであることを知った。(17) は，(4) と 6-ethyl-1-naphthol との Friedel-Crafts 縮合体(18) から出発して別途合成し，その構造を確認した。



(17) (18)

Ⅴ) 1, 11-Dimethoxy-5(12H)-naphthacenone の無水クロム酸酸化による 4, 6-Dimethoxynaphthacenequinone への変換。

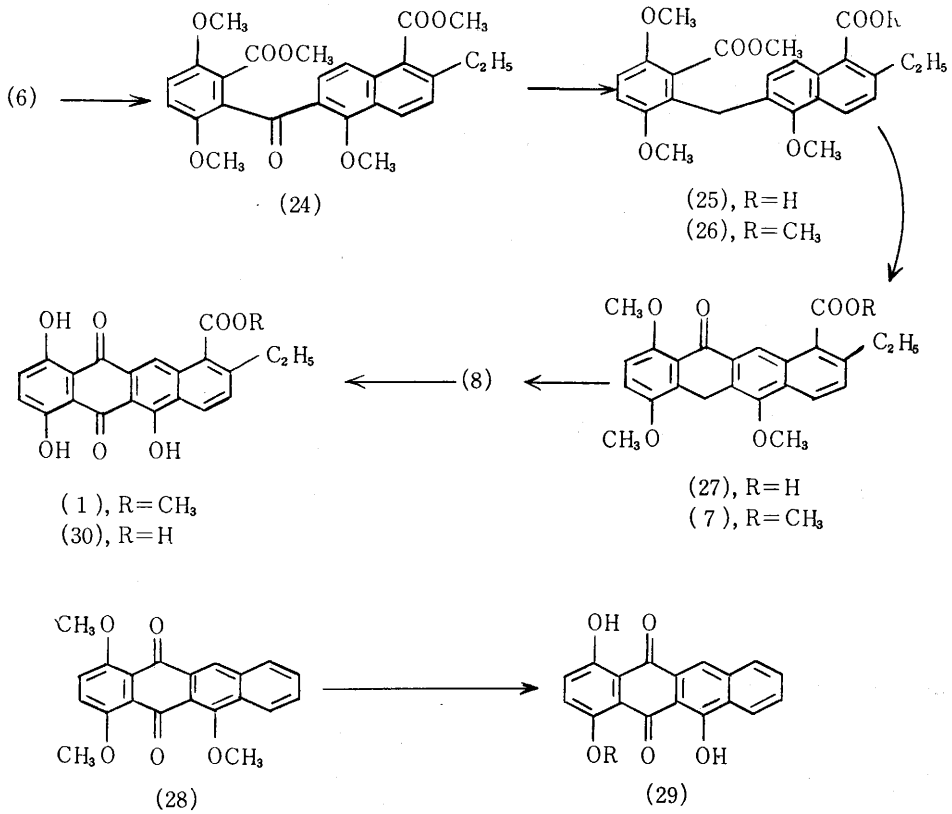
Ⅳ) で (17) が，直接閉環法では脱炭酸したのち初めて閉環することを知ったので，より緩和な条件下で閉環する方法，すなわち 2-phthaloyl-1-naphthol 体 (19) を，一旦 2-(1-methoxy-2-naphthylmethyl) benzoic acid 体 (20) としたのち閉環して，11-methoxy-5(12H)-naphthacenone 体 (21) を経る径路を予備実験的に検討した。この経路では,1,11-dimethoxy-5(12H)-naphthacenone 体 (22) の二つの methoxyl 基に挟まれた位置のmethylene bridge の酸化に困難が予想されたが，大過剰 (4〜5 equiv.) の無水クロム酸と短時間 (1〜5時間)，室温で処理することにより，10〜12% の収率で quinone 体 (23) に導びくことができることを知った。



Ⅵ) η-Pyrromycinone の全合成。

既述のように phthaloylnaphthol 体（6）の直接閉環ではナフタセンキノンカルボン酸誘導体の合成は困難であるので，Ⅴ）で確立した径路に従い，（6）から4工程で得られる naphthacenone 体（7）を経由して，η-pyrromycinone （1）の全合成に成功した。その合成過程はつぎの通りである。

（6）をアセトン中ジメチル硫酸と無水炭酸カリでメチル化して，keto-ester (24) とし，これを苛性ソーダ水溶液中，亜鉛末と還流して還元すると，half-ester (25) が得られ，その構造は naphthoate ではなく，benzoate であることを知った。(25) をアセトン中ヨウ化メチルあるいはジメチル硫酸と，無水炭酸カリでメチル化して diester (26) としたのち，ポリリン酸と 100° で 10～15分間加熱，閉環して，naphthacenone-carboxylic acid 体 (27) と，そのメチルエステル（7）を得ることができた。(27) はエーテル中あるいはテトラヒドロフラン中ジアゾメタンでメチル化すると（7）となる。（7）を $KMnO_4$ 処理した氷さく酸中，2.5～2.6当量の無水クロム酸と室温で1時間処理して得た粗成績体をクロロホルムに溶解してアルミナカラムを通すことにより，13%の収率で殆んど純粋の methyl 2-ethyl-6, 11-dihydro-5, 7, 10-trimethoxy-6,11-dioxo-1-naphthacenecarboxylate（8）を mp. 235～237° の鮮黄色針状晶として得ることができた。本品は，天然の η-pyrromycinone をアセトン中，過剰のヨウ化メチルと無水炭酸カリでメチル化して得た η-pyrromycinone trimethyl ether と混融しても融点降下を示さず，両者の赤外吸収スペクトル (KBr) も全領域にわたって完全に一致した。この trimethyl ether（8）の脱メチル化の条件を検討するため，予備実験として，1, 4, 6-trimethoxynaphthacenequinone (28) を無水塩化メチレン中，大過剰の三臭化ホウ素 (BBr_3) と処理したところ，−60° で混和し，室温に戻して1時間放置した場合，4.6当量では monomethyl ether (29, R＝CH_3) が，23当量では完全脱メチル化体 (29, R＝H) が得ら



れることを知った。この条件を（8）に適用し，34.6当量の BBr_3 で処理することにより，重曹水不溶分劃から，mp. 238-239° のエステルを明赤色針状晶として得，酸分劃から，mp. 260～262° (decomp.) のカルボン酸を深赤色針状晶として得た。前者は，天然の η-pyrromycinone（1）と赤外吸収スペクトル（KBr）が全領域にわたって一致し，後者は天然品の η-pyrromycinonic acid (30) と赤外吸収スペクトル（KBr）が全領域にわたって完全に一致した。

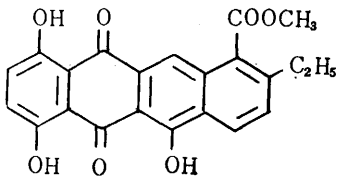
この全合成によって，η-pyrromycinone に対して与えられた構造（1）が正しいことが証明され同時に，ε- および ζ-pyrromycinone (2, R=OH or H) ならびに ε- および ζ-isorhodomycinone (3, R=OH or H) の全炭素骨格が証明された。

論文の審査結果の要旨

η-Pyrromycinone は Streptomyces のある種の strain 例えば streptomyces DOA 1205 の代謝産物であると同時に Anthracycline 族抗生物質の母核でもある。

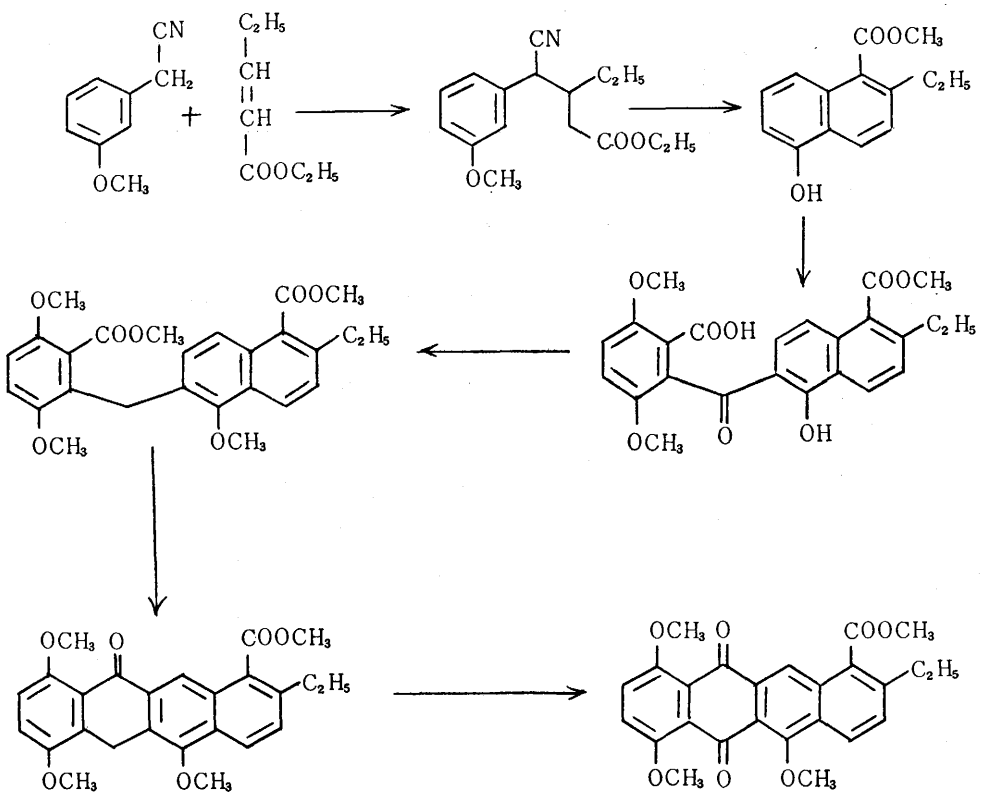
Brockmann, Prelog, Ollis らはこれに（I）式を与えているがその合成は行なわれていない。

百瀬はこれを次の方法で合成し天然物と直接比較して同一物であることを確認し η-Pyrromycinone の構造を合成的に確認し Brockmann, Prelog, Ollis らの式が正しいことを証明した。尚合成中間体の化学構造を物理化学的方法で論議した。



(I)

この研究は Anthracyline 族抗生物質の化学に寄与する処大であって博士論文として大いに価値あることを認める。



(I)