

Title	Pyrrolnitrinの全合成
Author(s)	田中, 邦彦
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/29846
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

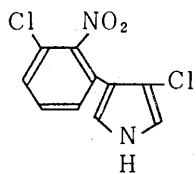
氏名・(本籍)	田 中 邦 彦 た なか くに ひこ
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 1 5 6 2 号
学位授与の日付	昭 和 43 年 12 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	Pyrrolnitrin の全合成
論文審査委員	(主査) 教授 堀井 善一 (副査) 教授 吉岡 一郎 教授 榊井雅一郎 教授 田村 恭光

論 文 内 容 の 要 旨

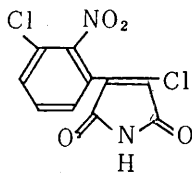
〔 〕

1964年、有馬・今中らは *Pseudomonas Pyrocinia* から *Trychopyton* に著効を示す新抗生物質を分離し、Pyrrolnitrin と命名した。

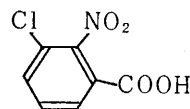
有馬・今中らは本抗生物質の IR, NMR およびこれが酸化により II および IIIを生じることなどから、これに I 式を提出した。



I



II



III

Pyrrolnitrin (I) は独特の構造をもち、両芳香核の間に大きい立体障害をもつ興味ある化合物である。

著者は Pyrrolnitrin, 3-(2-nitro-3-chlorophenyl)-4-chloropyrrole (I), の全合成に成功し、有馬らの提出した構造式が正しいことを証明した。さらに、Pyrrolnitrin (I) の数種の別途合成法を研究した結果、その経済的な合成法を見出し、それと共に 3-arylpyrrole 類に関するいくつかの新しい知見を与えることができた。

〔本 論〕

Pyrrolnitrin (I) を合成するには、活性な両 α -位が適当な保護基で置換された 3-arylpyrrole 体

を合成し、その4-位をクロル化した後に両 α -位の保護基を除去する方法が適当であると考えた。著者はこれに相当する化合物として chart 1 に示す 2,5-dimethyl-3-(2-nitro-3-chlorophenyl)-pyrrole (X) をえらび、まずその合成法を検討した。

2-nitro-3-chlorobenzoic acid から malonic ester 合成法を用いて製した 2-nitro-3-chloroacetophenone (IV) を Neber rearrangement により、その oxime 体 (V : R=H), tosyl 体 (V : R = $-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$) を経て aminoacetophenone 体 (VI) に導いた。次いで Knorr reaction を用いて、この aminoacetophenone 体 (VI) と ethyl acetoacetate の縮合をおこない pyrrole 体 (VII) を

Chart 1

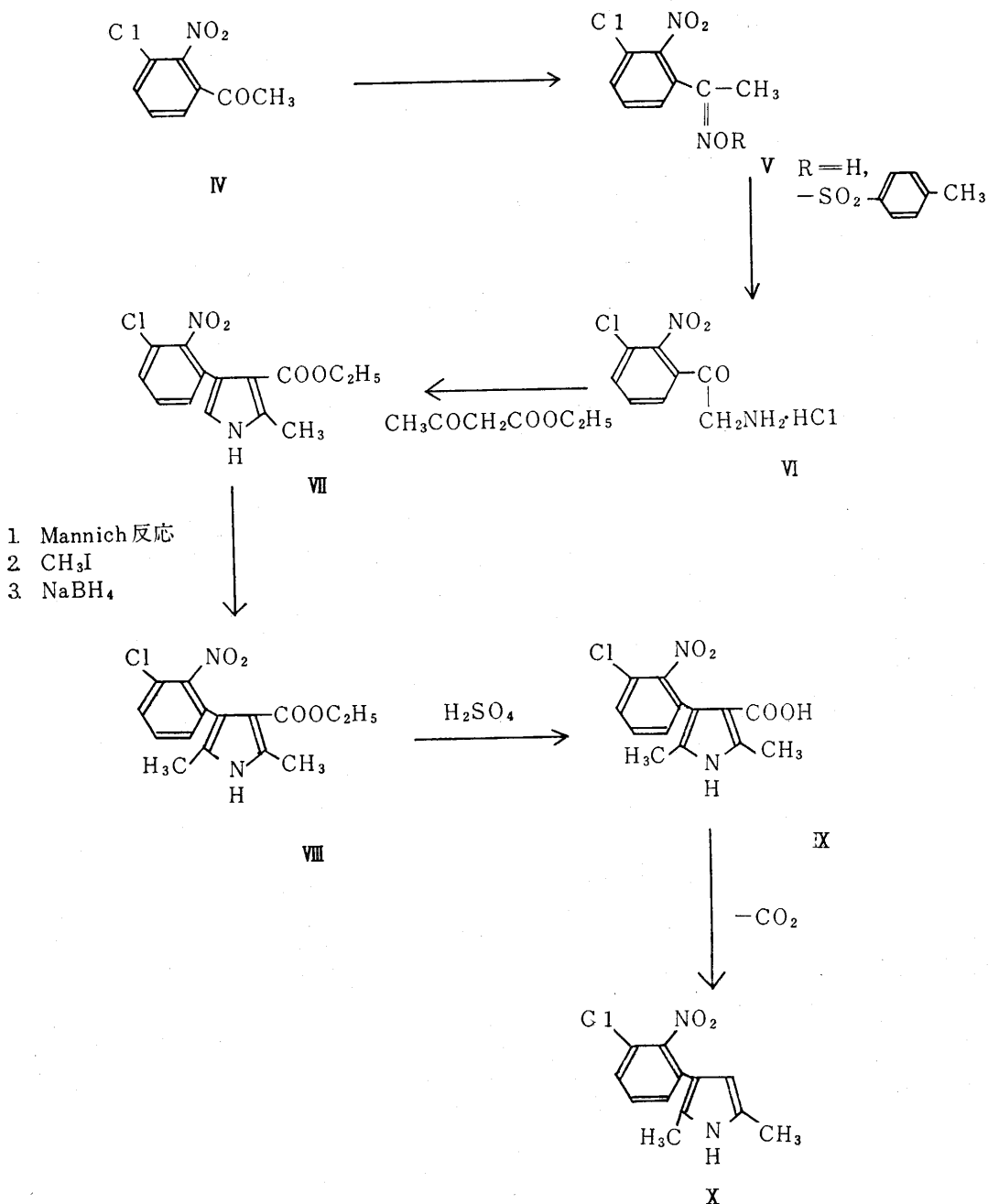
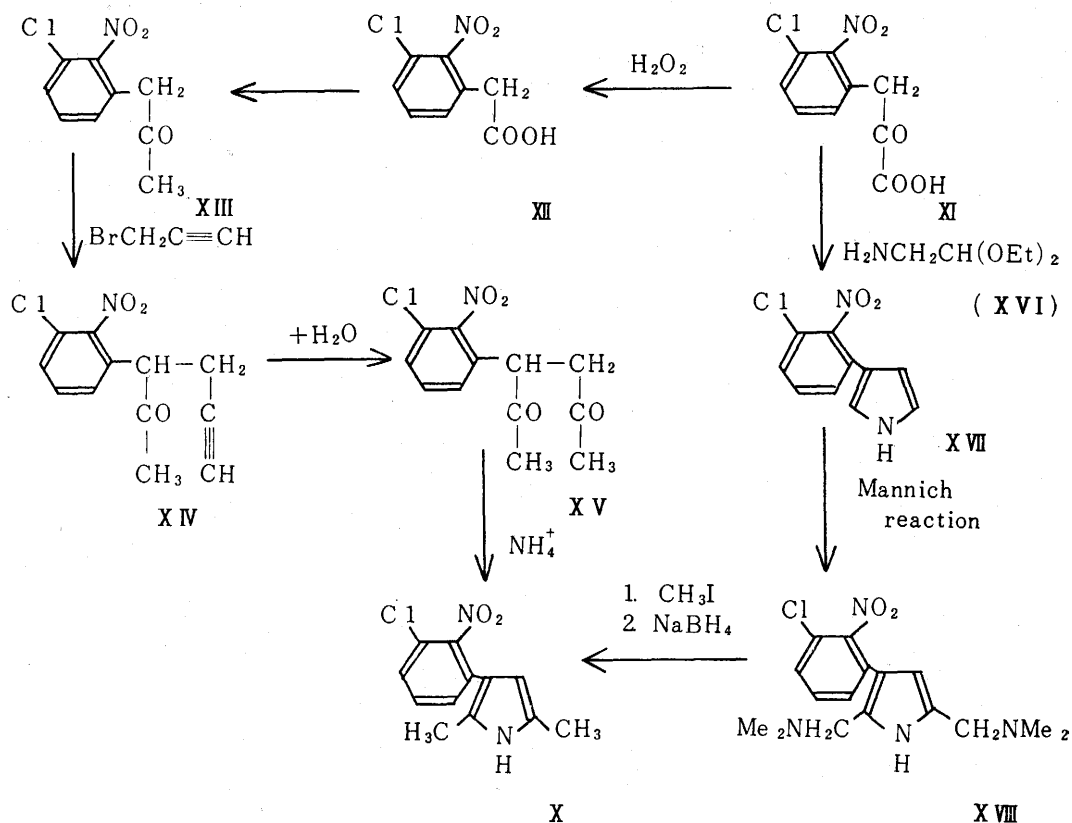


Chart 2



を合成した。ここに得た VII を Mannich reaction により 2-dimethylaminomethyl 体とし、その methiodide を NaBH_4 還元して、2, 5-dimethyl-pyrrolecarboxylic ester 体 (VIII) を得ることができた。VIII は濃硫酸と処理することにより加水分解して pyrrolecarboxylic acid 体 (X) とし、その脱炭酸によって dimethylpyrrole 体 (X) を合成することができた (chart 1)。

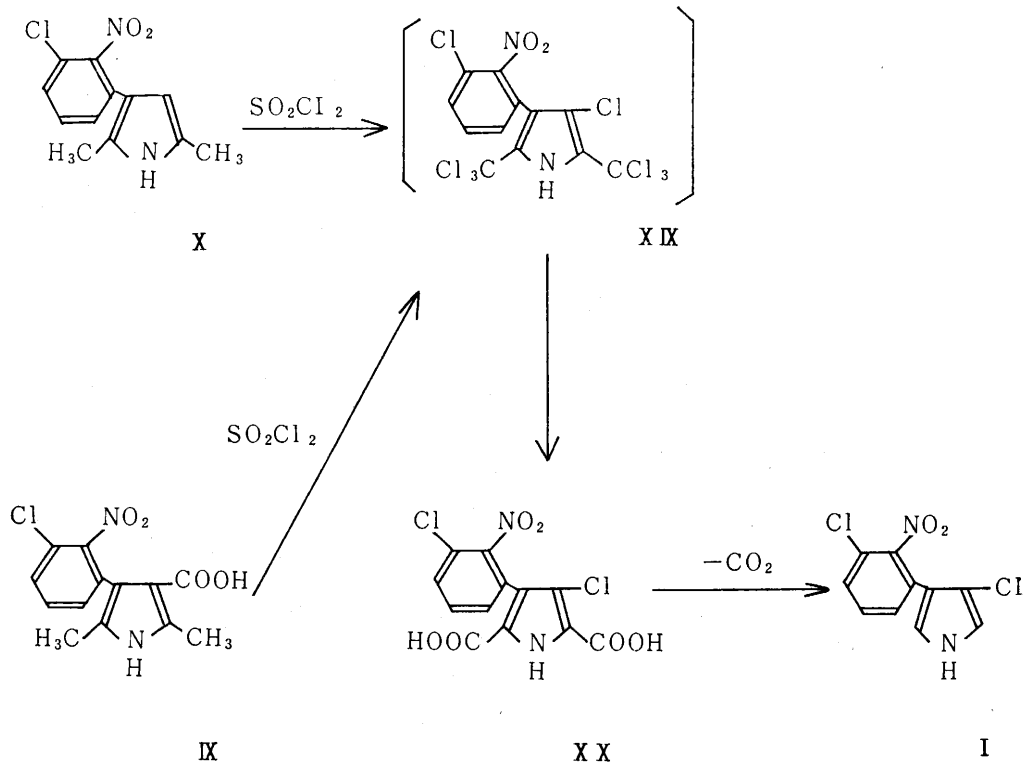
又、2-nitro-3-chlorophenylpyruvic acid (XI) の H_2O_2 酸化により得られた XII を用い、Malonic ester 合成法により 2-nitro-3-chlorophenylacetone (XIII) を得た。XIII を propargyl 化、ついで hydration して 2, 5-hexanedione 体 (XV) とし、これを Paal Knorr reaction の条件で閉環して、上の方法と同じ dimethylpyrrole 体 (X) を合成することができた。

更に又、2-nitro-3-chlorophenylpyruvic acid (XI) から後述の新 pyrrole 合成法を用いて pyrrole 体 (XVII) を合成し、その bis-Mannich base (XVIII) の bis-methiodide の NaBH_4 還元により同一の dimethylpyrrole 体 (X) を合成した (chart 2)。

さて、ここに得られた dimethylpyrrole 体 (X) および (X) に 7 モル比以上の SO_2Cl_2 を氷酢酸中作用させると、 β -位および両 methyl 基がクロル化を受けて中間体 (XIX) を生じ、その solvolysis により dicarboxylic acid 体 (XX) が得られた。

この XX は脱炭酸により 3-(2-nitro-3-chlorophenyl)-4-chloropyrrole (I) を生じ、これは天然の Pyrrolnitrin と混融して融点の降下を示さず、IR, UV, NMR も全く一致して、全合成の目的を達することができた (chart 3)。

Chart 3



著者は Pyrrolnitrin (I) の全合成およびその経済的合成法の研究の際に種々の pyrrole 閉環反応を研究した。

その際、chart 4 に示す pyrrole 閉環反応の開拓に成功した。

(a)~(c)は Pomeranz Fritsch isoquinoline 合成法を pyrrole に応用した新 pyrrole 閉環反応である。この反応では原料物質 (XI, XXII, XIII) の構造の相違により (a), (b), (c) 夫々の反応に特長がみられた。この新閉環反応の発見により chart 5 に述べる Pyrrolnitrin (I) の別途合成法が可能になった。

(a)は Hantzsch reaction の拡張である。この反応では ethyl acetoacetate の代りに XI を用いることに成功した。

Chart 4

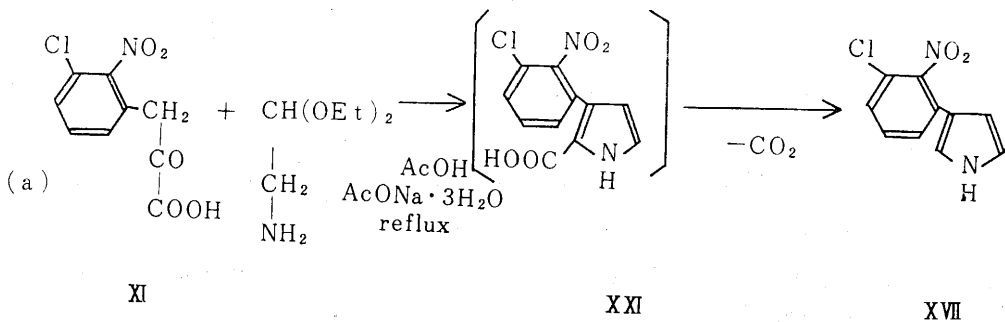
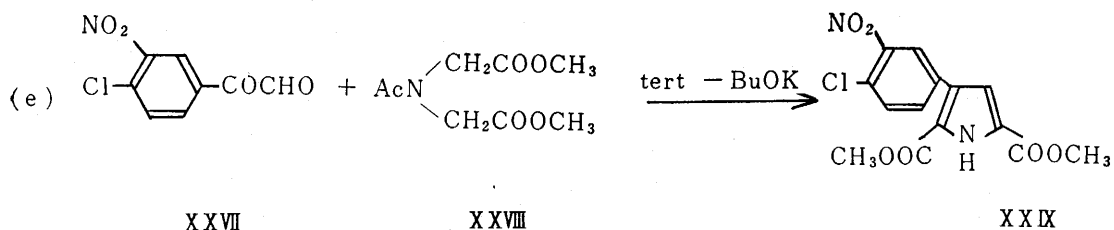
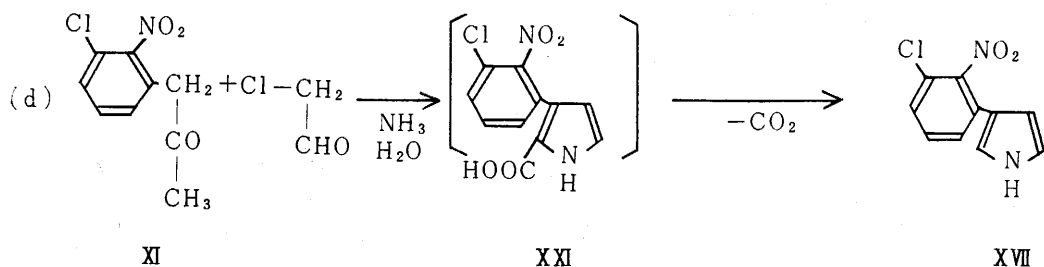
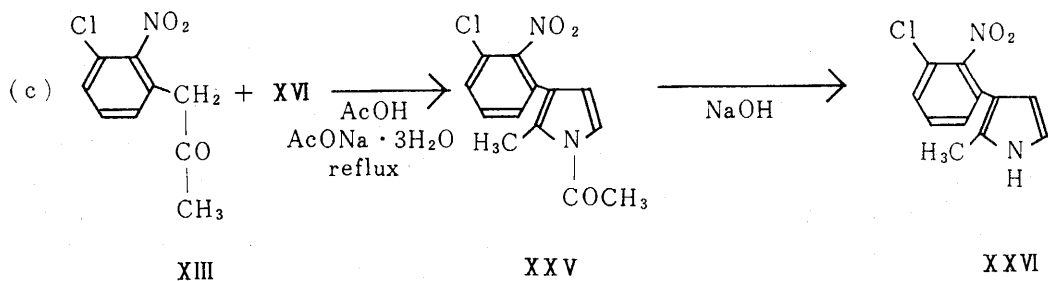
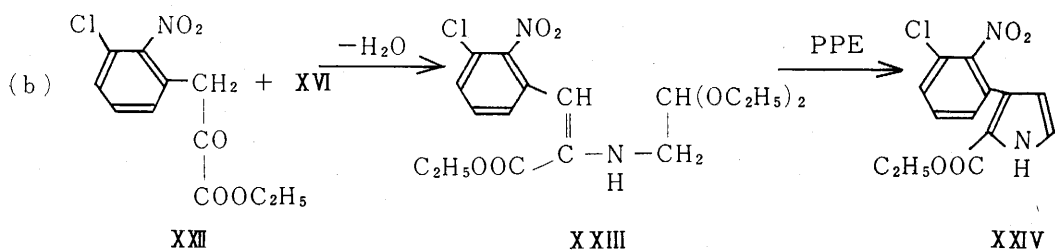


Chart 4 (続)

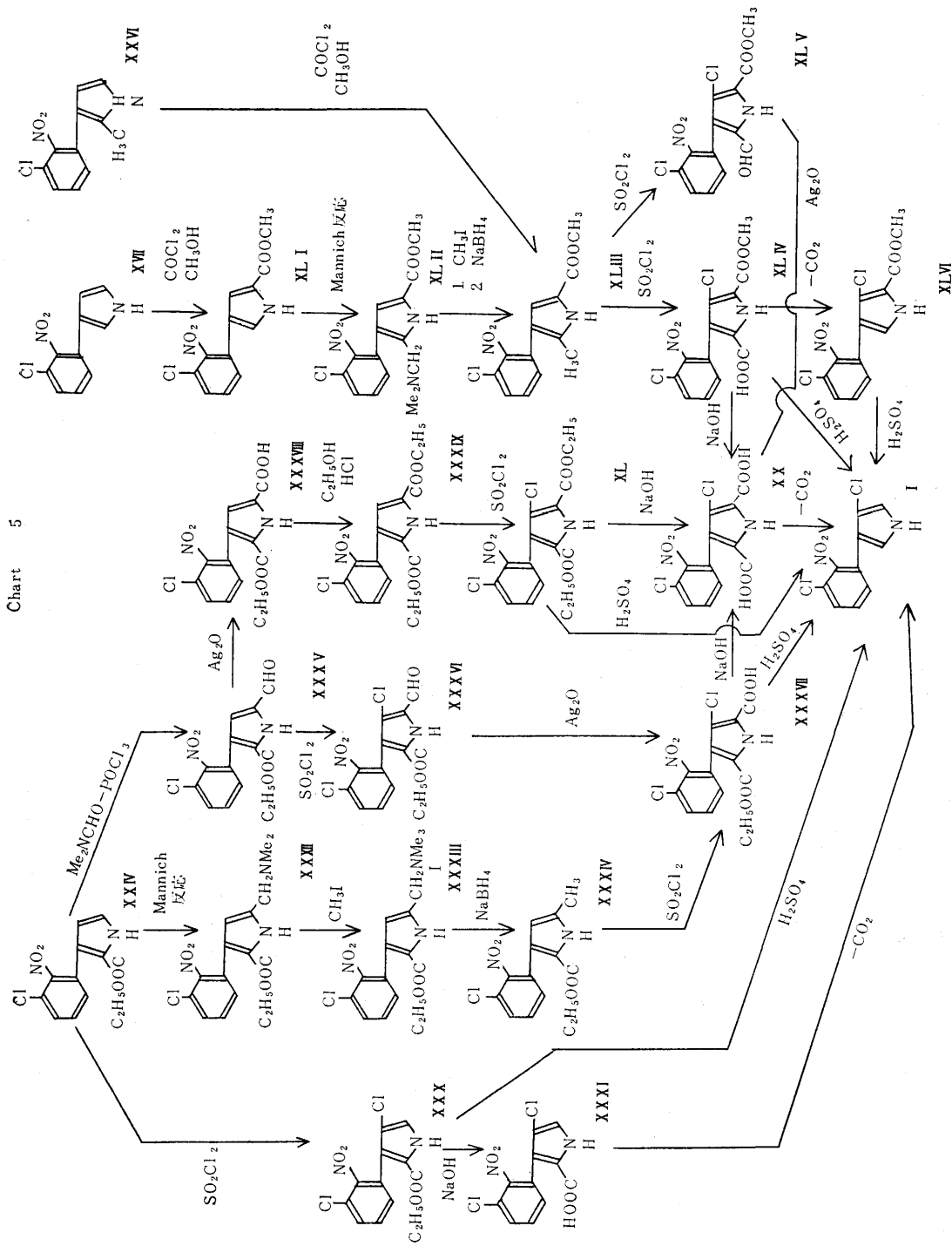


(e)は benzil を用いる同種反応を arylglyoxal 体 (XXVII) に拡張したものである [Pyrrolnitrin (I) の異性体の合成法]。

chart 4 で閉環に成功した pyrrole 体 (XVII, XXIV および XXVI) を用いて, chart 5 に示す数種の反応経路により Pyrrolnitrin (I) の別途合成法を完成した。

chart 5 に示す殆どどの反応経路は chart 1, 2, 3 に示された各反応経路と同様に、 β -arylpyrrole 体の両 α -位を CH_3 -, $-\text{COOR}$, $-\text{CHO}$ の組合わせにより保護した後、 β' -位をクロル化し、最後に両 α -位の保護基を除去する方法によるものである。

ただ、chart 5 最左端の反応経路は例外であり、2-pyrrolicarboxylate 体 (XXIV) の特殊な性質

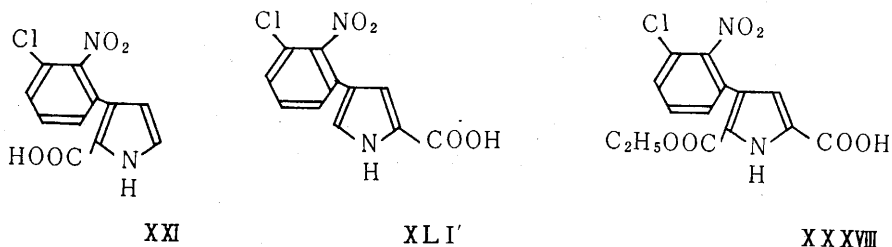


を利用したものである。

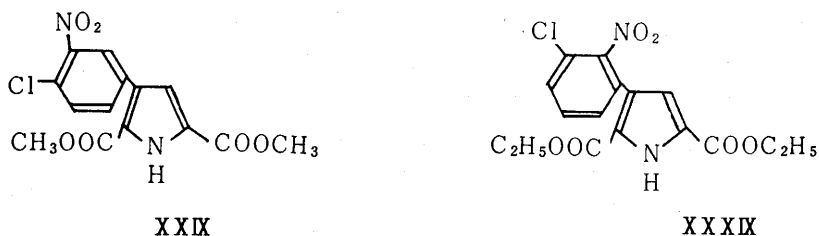
これ等、各反応経路を比較・検討の結果 chart 5 の XXIV から XXX を経由する反応経路が経済的な Pyrrolnitrin (I) の合成法であることが明らかになった。

本研究において得られた β -arylpyrrole 類の化学に関する主な知見は次のとおりである。

- chart 4 の aminoacetal を用いる新 pyrrole 閉環反応に関する知見。
- pyrrolecarboxylic acid 体 (XXI, XLI') は室温・エーテル中 CH_2N_2 によりエステル化されるのみであるが、half ester 体 (XXXVIII) はエステル化と共に容易に N-methylation を受ける。



- XXIX は氷酢中 SO_2Cl_2 によりイオン反応機構でクロル化されるが XXXIX はラジカル機構によってのみクロル化される (立体障害)。

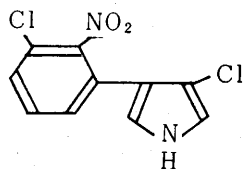


- chart 5 の pyrrolecarboxylic ester 類 (XXX, XXXVII, XL, XLIV および XLVI) は濃硫酸と加熱すると一挙に Pyrrolnitrin (I) をあたえる。
- pyrrolecarboxylic ester (XXIV) は SO_2Cl_2 により選択的に β -位にクロル化を受ける。

(chart 5)

論文の審査結果の要旨

ピロルニトリンは有馬らにより単離され構造も決定された抗生物質で水虫に著効を奏する。田中はこれを合成してその化学構造を合成的に確認し、更に研究を進めて醗酵法よりも経済的に有利な合成法を確立した。尚併せて



ピロルニトリン

ピロル環の合成方法について2~3の新知見を得た。