

Title	3-Hydroxypyrrole類の合成化学的研究
Author(s)	田中, 徹明
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32557">https://hdl.handle.net/11094/32557</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/>

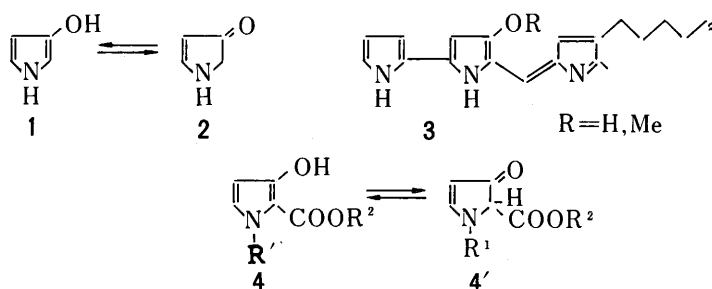
Osaka University

氏名・(本籍)	田 中 徹 朗
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 4 6 5 5 号
学位授与の日付	昭和 54 年 5 月 18 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	3-Hydroxypyrrole 類の合成化学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光 (副査) 教授 池原 森男 教授 柘井雅一郎 教授 佐々木喜男

論 文 内 容 の 要 旨

緒 論

3-hydroxypyrrole (1) は、その互変異性構造として 4-oxo-2-pyrroline (2) が可能であり、構造化学、および反応性の見地から興味ある分子である。すなわち 2 は vinylogous lactam の最小単位であり、合成化学的には、小さな分子内にエノン、エナミン、活性メチレンなどの官能基を具え、含窒素 5 員環合成素子(synthon)としての応用が期待される。なお、天然物としての 3-hydroxypyrrole 構造は、抗生物質の一種である prodigiosin 類<sup>1)</sup> (3) に見られる。著者は、3-hydroxypyrrole (4-oxo-2-pyrroline) 誘導体の合成素子としての可能性追求のため、基礎的研究に着手した。



置換基の少ない 3-hydroxypyrrole 類は、一般に不安定であるが、2 位エステル類は安定である。そこで、3-hydroxypyrrole-2-carboxylate 類 (4) を合成素子として採り上げるとして、位置選択的な置換基の導入が可能でなければならない。著者は、4 が、ピロール型の反応性 (4 位, 5 位)

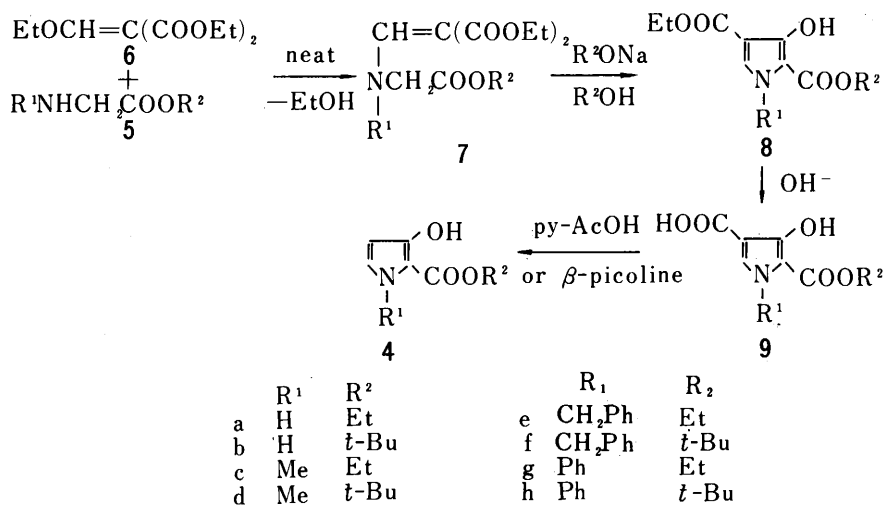
と、ピロリノン型 (4') の反応性 (2 位) を併わせ持つと考え、これまで合成例のない 4, 5 位無置換 3-hydroxypyrrole-2-carboxylate 類 (4) の一般合成法の開発を行ない、それらの親電子試薬との反応性を検討した結果、アルキル化反応、および Michael 反応においては、ピロリノン型に反応し、2 位への炭素鎖の導入が可能であることを明らかにした。ブロム化反応においては、4 位、5 位への選択的ブロム化が可能であり、また Mannich 反応においては、ピロール型に反応し、4 位、あるいは 5 位への選択的炭素鎖の導入が可能となることを明らかにした。以上の結果、4 の合成素子としての可能性を示唆することができた。

一方、環炭素上に全く置換基を持たない N-alkyl-4-oxo-2-pyrroline, あるいは、5 位無置換 3-hydroxypyrrole-4-carboxylate 類を合成した結果、3-hydroxypyrrole, 4-oxo-2-pyrroline 間の互変異性に関し、新しい知見を得た。

## 本 論

### 第 1 章 4, 5 位無置換 3-hydroxypyrrole-2-carboxylate (4) の合成：一般合成法の確立

グリシンエステル誘導体 (5) と diethyl ethoxymethylenemalonate (6) を混合すると、縮合がおこり、縮合体 (7) を Dieckmann 閉環反応に付すと、3-hydroxypyrrole-2, 4-dicarboxylate (8) が得られた。ジエステル (8) を大過剰の苛性アルカリで加水分解すると、4 位エステルのみが選択的に加水分解されて、ピロールカルボン酸 (9) が得られ、これをピリジン/酢酸中、あるいは  $\beta$ -ピコリン中還流することにより脱炭酸し、4 を得た。

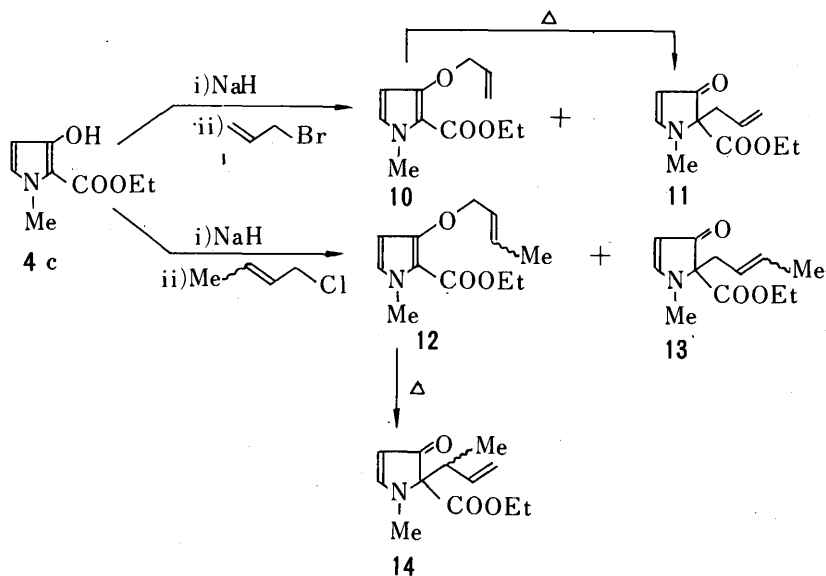


### 第 2 章 3-Hydroxypyrrole-2-carboxylate (4) の親電子試薬との反応：含窒素 5 員環合成素子としての可能性の追求を意図した反応

3-hydroxypyrrole-2-carboxylate (4) は、その構造から、 $\beta$ -ケトエステルとしての性質、すなわち、2 位での求核活性が期待される。そこで、種々の親電子試薬との反応を検討した。

### 第1節 アリル化反応：機能的C-3ユニットの導入

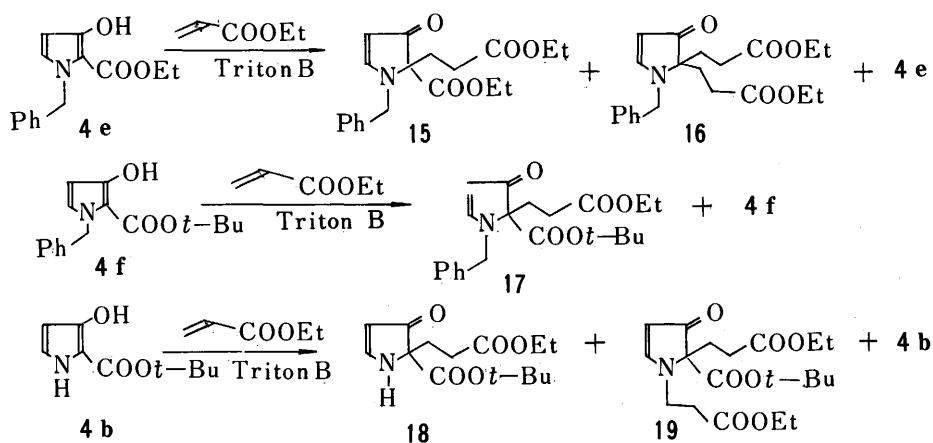
ベンゼン中、水素化ナトリウムでナトリウム塩としたのち、臭化アリルを70~80°で反応させると、4c からO-アルキル体 (10) とC-アルキル体 (11) が得られた。



10は180°~200°に加熱すると容易に11にClaisen 転位するが、この転位は上記アルキル化の温度ではおこらないので、アルキル化反応は、O-アルキル化とC-アルキル化が同時に進行したことが判る。これは、塩化クロチルをアルキル化剤として行なった実験で確認された。

### 第2節 Michael 反応：位置選択的C-3ユニットの導入

Triton B 触媒下、4e に1.5 当量のアクリル酸エチルを反応させると、予想される Michael 付加体 (15) の他に15が反応条件下にケトン分解を受け、さらに第2次付加したと考えられる16が得られた。

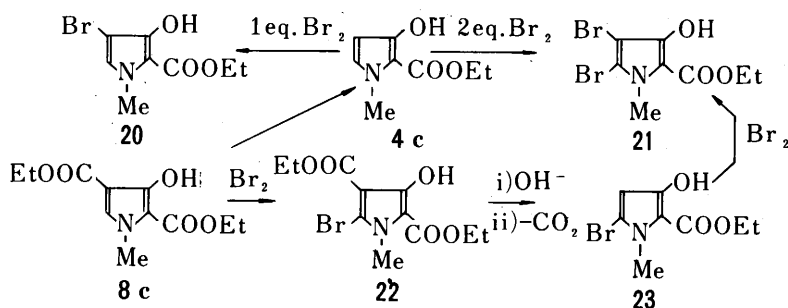


$R^2=t\text{-Bu}$  の場合、すなわち、**4 f** においては、塩基によるケトン分解を受けにくいいため、予想通り、モノ付加体 (**17**) のみを与えた。 $R^1=H$  (**4 b**) においては、C-2 位付加体 (**18**) と C-2 位および窒素に付加した生成物 (**19**) が得られた。

以上のように、**4** は、明らかに $\beta$ -ケトエステル性を有し、C-2 位は求核反応性に富み、この位置に様々な側鎖の導入が可能である。

### 第3節 ブロム化反応：位置選択的ブロム化

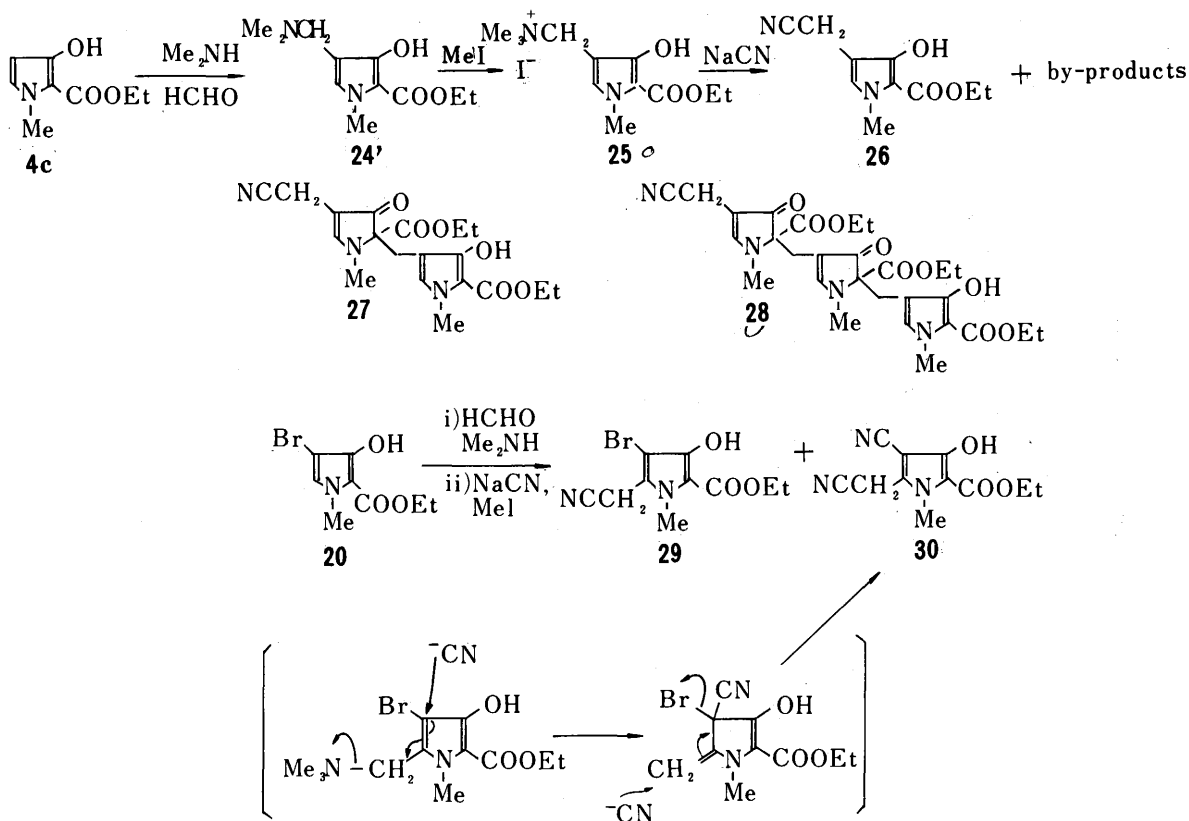
**4 c** に対し、1 当量の臭素の希薄溶液をゆっくりと反応させると、4-ブロム体 (**20**) が得られ、2 当量の臭素を反応させると、4, 5-ジブロム体 (**21**) が得られた。一方、**4 c** の前駆物質である **8 c** のブロム化で得られる bromodiester (**22**) の 4 位エステル基の選択的加水分解、および脱炭酸により、5-ブロム体 (**23**) を得た。このブロム化で 2-ブロム体は全く得られなかった。すなわち、現系では、ケトンとしてではなく、ピロール型に、すなわち、エナミン活性としてブロム化されることが判明した。



### 第4節 Mannich 反応：機能性炭素鎖の導入

**4 c** をジメチルアミンとホルマリンで処理すると、4-dimethylaminomethyl 体 (**24**) が定量的に得られた。**24** を、4 級塩 (**25**) とした後、シアンソーダで処理すると、4-cyanomethyl 体 (**26**) の他に、**25** と **26** が反応したと思われる **27** や trimer **28** も得られた。一方、4-ブロム体 (**20**) の Mannich 反応に続く、4 級化、シアノ化反応においては、複雑な生成物得られ、その中から、5-cyanomethyl 体 (**29**) と dicyano 化合物 (**30**) が単離された。**30** は、4 級塩の二段ビニローグ置換により生成したと思われる。

以上の結果から、この系は Mannich 反応に対し、ピロール型エナミン活性で反応し、ケトン活性では反応しないことが判明した。



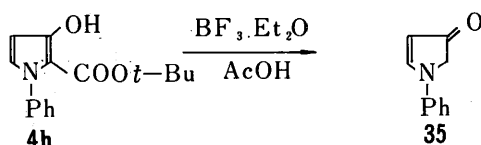
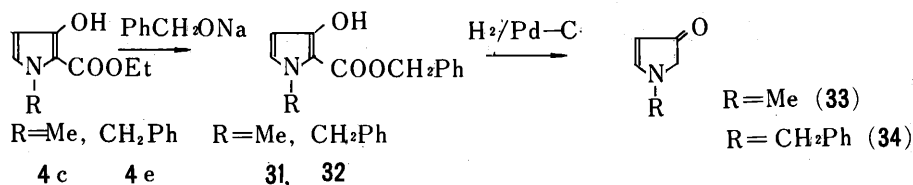
### 第3章 N-Alkyl-3-hydroxypyrrole の合成と互変異性

無置換3-hydroxypyrroleは現在まで合成されておらず、ケト型(2)、エノール型(1)いずれが優先構造であるか不明である。また、優先構造を支配する要因も不明な点が多い。

#### 第1節 N-Alkyl-3-hydroxypyrrole の合成と構造

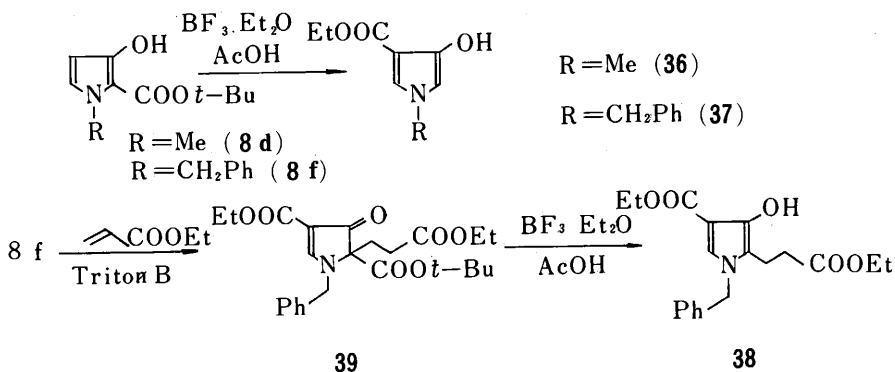
エチルエステル(4c, 4e)をベンジルエステル(31, 32)に変換し、これを加水素分解反応して、N-methyl-およびN-benzylpyrrolinone(33, 34)を得た。またt-ブチエステル(4h)をBF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O/AcOHで処理することによりN-phenylpyrrolinone(35)を得た。化合物33は、ケト型とエノール型の平衡状態にあることがPMRにより確認できるが、重クロロホルム中(ケト:エノール=14:3)においても、重メタノール中(ケト:エノール=9:4)においてもケト型が優先しており、化合物34, 35は両溶媒中においては明らかにケト型で存在している。\*)

\*) Davoll<sup>2)</sup>は、N-phenyl-3-hydroxypyrrole-4-carboxylateがエノール型で存在するのはベンゼン環とピロール環のinterannular conjugationのためであろうと述べているが、化合物35がケト型で存在していることから、この共役は重要でないことが明らかになった。



### 第2節 3-Hydroxypyrrole-4-carboxylate 類の合成と構造

2, 5位, および5位無置換3-hydroxypyrrole-4-carboxylate (36~38) は, 8 d, 8 fをBF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O/AcOHで処理することにより, 36と37を, また, 8 fのMichael付加体 (39)をBF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O/AcOHで処理することにより38を得た。これらは, IR(CCl<sub>4</sub>), PMR(CCl<sub>4</sub>, CD<sub>3</sub>OD), およびUV(EtOH, n-hexane)データから判断して明らかにエノール型で存在している。



### 第3節 3-Hydroxypyrrole 類の互変異性

新しく合成した化合物, および以前から知られている化合物<sup>2,3</sup>の性質から, 3-hydroxypyrrole 類の互変異性に関し, 次のような結論が導き出せる。

1. 環上に極性置換基を有しない3-hydroxypyrrole 類は, ケト型が, エノール型より安定である。\*)
2. 2位に, エノールと共役可能な置換基があるとエノール型が安定となり, また, 3位水酸基と2

\*) Bodor らは,<sup>4</sup>原子化熱の計算から, 無置換3-hydroxypyrrole はケト型が安定であると報告している。

位側鎖カルボニル基との間の分子内水素結合もエノールの安定化に重要である。

3. 3-hydroxypyrrole-4-carboxylate 類においては、エノール型の方が、ケト型よりも長い共役系が形成でき、かつ、3位水酸基と4位側鎖オキシカルボニル基間の分子内水素結合によりエノール型が安定である。しかし、5位に置換基(メチル基)が入ると、4位オキシカルボニル基との間に立体反撥が生じ、分子内水素結合に必要な立体配座を取りにくくなり、したがってピロール環とオキシカルボニル基の間の共役も弱くなりケト型構造を取るものと考えられる。

## 結 論

1. 4,5位無置換3-hydroxypyrrole-2-carboxylate 類(4)の一般合成法を確立した。
2. 4は、アルキル化、およびMichel反応に対して $\beta$ -ケトエステルとして反応することを明らかにし、この系の2位への選択的炭素鎖の導入が可能であることを示した。
3. 4は、臭素化に対し、ピロールとして反応することを明らかとし、位置選択的にブロム化する方法を確立した。
4. 4の4位への機能性炭素鎖の導入法としてMannich反応が有効であることを明らかにし、また、ブロム化反応と、Mannich反応を組み合わせることにより、炭素鎖の導入位置を選ぶことができることを示した。
5. N-alkyl-4-oxo-2-pyrroline の合成に成功し、構造化学上、新しい知見を得た。
6. 3-hydroxypyrrole  $\rightleftharpoons$  4-oxo-2-pyrroline 互変異性に対し、3位水酸基と4位オキシカルボニル基の分子内水素結合性と、5位置換基の有無が大きく影響を与えることを明らかにした。

## 参考文献

- 1) H.H.Wasserman, J.E.McKeon, L.A.Smith, and P.Forgione, J.Am.Chem.Soc., **82**, 506 (1960); H.Rapoport and K.G.Holden, *ibid.*, **84**, 635 (1962); B.S.Deol, J.R.Alden, J.L.Still, A.V.Robertson, and J.Winkler, Aust.J.Chem., **27**, 2657 (1974)
2. J.Davoll, J.Chem.Soc., **1953**, 3802.
3. R.S.Atkinson and E.Bullock, Can J.Chem., **41**, 625 (1963); H.Bauer, Ann., **736**, 1 (1970)
- 4) N.Bodor, M.J.S.Dewar, and A.J.Harget, J.Am.Chem.Soc., **92**, 2929 (1970)

## 論文の審査結果の要旨

田中君は3-hydroxypyrrole-2-carboxylate 誘導体の合成法を確立して、それらのアルキル化反応、Michael反応、ブロム化反応、Mannich反応に対する反応性を詳細に研究し、3-hydroxypyrrole-2-carboxylate が興味ある合成素子となり得ることを明らかにした。同君はまた、本研究で合成した3-hydroxypyrrole 誘導体のスペクトルの検討より、3-hydroxypyrrole  $\rightleftharpoons$  4-oxo-2-pyrroline 互変異性の優先構造と環上の置換基の関係について新しい考察を加えた。

以上の業績は学位論文に値するものと認める。