

3,4-二置換-2-スルホニルピロール誘導体の合成と 反応-フィコビルリン誘導体合成への応用

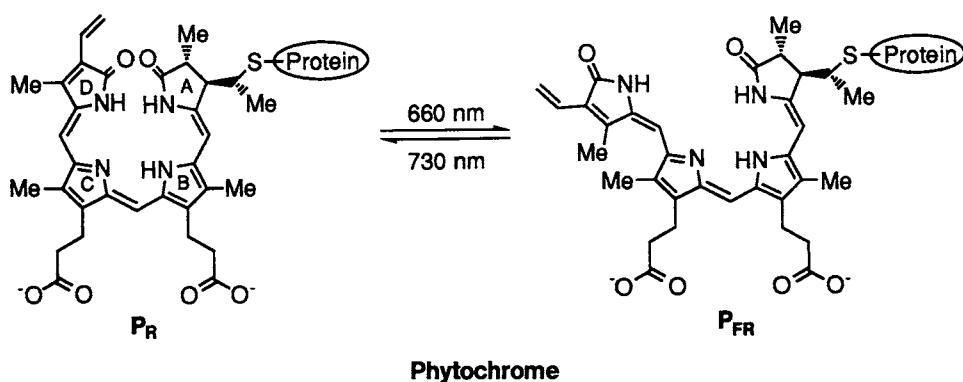
著者	児堀 和広
雑誌名	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院自然科学研究科
巻	平成8年6月
ページ	77-81
発行年	1996-06-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/16008

氏名	児堀和広
生年月日	
本籍	兵庫県
学位の種類	博士(理学)
学位記番号	博甲第165号
学位授与の日付	平成8年3月25日
学位授与の要件	課程博士(学位規則第4条第1項)
学位授与の題目	3,4-二置換-2-スルホニルピロール誘導体の合成と反応 —フィコビルン誘導体合成への応用— (Synthesis and Reaction of 3,4-Disubstituted 2-Sulfonylpyrrole —Application to Synthesis of Phycobilin Derivatives—)
論文審査委員	(主査) 猪股勝彦 (副査) 中島正, 木下英樹 宇梶裕, 千木昌人

学位論文要旨

Abstract Synthesis and reaction of 2-sulfonylpyrrole derivatives and their application to the total synthesis of phycobilin derivatives were investigated to develop a new general synthetic method for the preparation of tetrapyrrole bile pigments. The starting 3,4-disubstituted 2-sulfonylpyrroles were readily prepared from sulfonylmethylisocyanide and β -acetoxynitroalkane or nitroolefin. It was found that the sulfonyl group of the 3,4-disubstituted 2-sulfonylpyrroles easily rearranged from 2- to 5-position by treatment with an acid under mild conditions, and further the 2-sulfonyl group was replaced by Vilsmeier reagent to give 2-formylpyrroles. C/D-rings component of phycobilins was readily synthesized from the corresponding 5-tosyl-1,5-dihydro-2*H*-pyrrol-2-one and 2-formylpyrrole, and A/B-rings component from 1-thiosuccinimide and 5-[1-(tosyl) benzyloxycarbonylmethyl]pyrrole derivatives. Finally, phycocyanobilin dimethyl ester was successfully synthesized.

生体内には、ヘム、クロロフィル、ビタミンB₁₂、フィトクロモビルン等の、生体を維持していく上で重要な役割を担っている種々のテトラピロール化合物が見い出されている。なかでもフィトクロモビルンは、植物内に存在する光受容タンパク質フィトクロムの色素成分として、アポタンパク質と結合した状態で存在しており、高等植物の光形態形成における光受容体として機能している。即ち、通常、フィトクロムは不活性なP_R型で存在するが、660nmの赤色光を浴びることによりフィトクロモビルンのCD環部分で光異性化が起こり、生理的に活性なP_{FR}型へと変化する。また、P_{FR}型に730nmの近赤外光を照射するとP_R型へ可逆的に変換される。この「赤・近赤外光可逆的反応」と呼ばれる光反応により、フィトクロムは環境の光情報を植物に伝達し、植物の発生や成長、分化等の様々な光形態形成に関与している。現在、その色素成分であるフィトクロモビルンは、天然から得られているが、合成的には入手が極めて困難であるため、フィトクロモビルンの構造と機能ならびに、アポタンパク



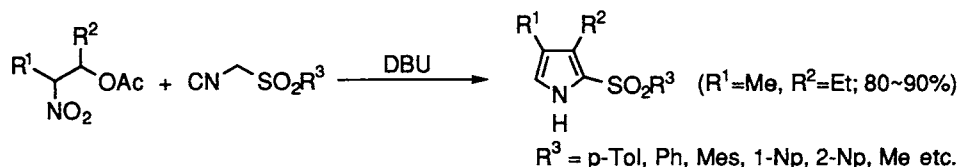
質との相互作用については、ほとんど解明されていない。

そこで本論文では、フィトクロムの機能をより一層明確にするために、任意の位置に光ラベル基等の種々の置換基を有するフィコビルリン誘導体の新規一般合成法の開発を目指し、これに関連した3,4-二置換-2-スルホニルピロール誘導体の簡便合成法の開発およびその骨格変換, 更に、フィコビルリン誘導体の合成への応用について述べた。

第一章では、Barton 等の方法を応用した、3,4-二置換-2-スルホニルピロール誘導体の合成について述べた。

天然物に見られるフィコビルリン誘導体の構成成分としてのピロール誘導体は、3,4位に置換基を有しているが、一般に無置換ピロールの3,4位への置換基導入は、2位への置換基導入と比較して困難である。従って、3,4位に種々の置換基を有するピロール誘導体合成法の確立は、フィコビルリン誘導体の新規一般合成法の開発のための不可欠の課題である。これまで、多置換ピロール誘導体の合成法として、Barton 等は、イソシアニドとニトロオレフィンあるいはその等価体であるβ-アセトキシニトロアルカンを縮合させる方法を報告している。

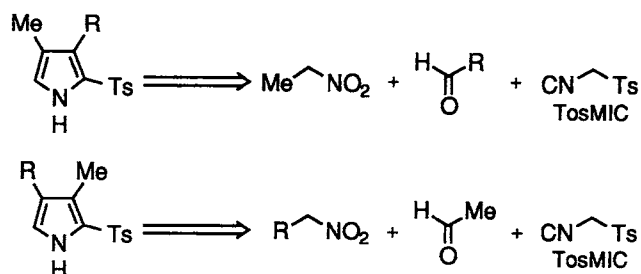
そこで、本研究ではまず、このBarton 等の方法を応用し、種々のスルホニル基を有するイソシアニドとβ-アセトキシニトロアルカンとを縮合させ、種々の3,4-二置換-2-スルホニルピロール誘導体を合成することを試みたところ、いずれも良好な収率で目的物を得ることができた。



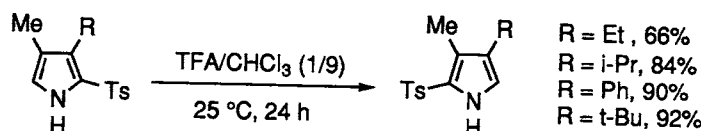
第二章では、3,4-二置換-2-スルホニルピロール誘導体のスルホニル基の転位反応について述べた。

上で述べたようなBarton 等のピロール合成法は、2,3,4-三置換ピロール誘導体の合成法として極めて有用であるが、3,4位の置換基の種類によっては、その合成が非常に困難な場合も生じてくる。例えば、4-メチル-3-置換-2-トシルピロールの合成は、その位置異性体である3-メチル-4-置換-2-トシルピロールの合成よりも容易である。何故なら、4-メチル-3-置換-2-トシルピロールの3位の置換基は、比較的入手が容易なアルデヒドから誘導されたものであり、一方、3-メチル-4-置換-2-トシルピロールの4位の置換基は入手が比較的困難で取り扱いも慎重さを要求されるニトロ化合物から誘導されるものだからである。

そこで、3位に種々の置換基を有する4-メチル-2-トシルピロール誘導体を温和な酸性条件下で放



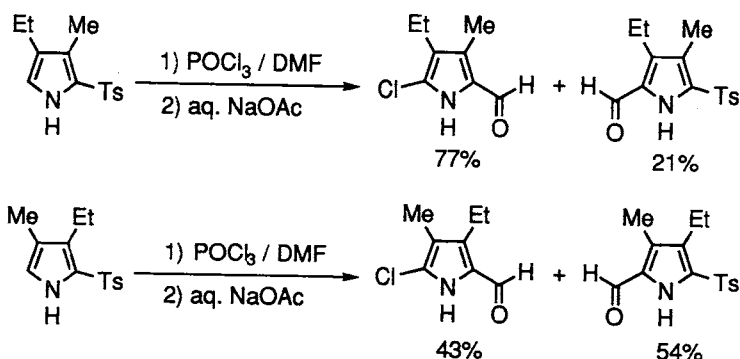
置したところ、2位のスルホニル基が5位に転位したピロール誘導体が見出された。また、その転位比率は出発物質として用いた4-メチル-3-置換-2-トシルピロール誘導体の3位の置換基のかさ高さに大きく影響され、特に3位の置換基がt-ブチル基の場合は転位反応が完全に進行した。この転位反応は、2-トシルピロール誘導体の2位へのプロトン付加の後、トシルカチオンの脱離・再付加を経て進行しているものと考えられるが、この反応を用いることで、Barton等の方法では合成が困難な3,4-二置換-2-スルホニルピロール誘導体を簡便に得ることができるようになった。



この転位反応は、置換基 R として光ラベル基を用いた場合にも良好な結果を与えることが、当研究室の加藤によって確認されている。

第三章では、3,4-二置換-2-トシルピロール誘導体の2-ホルミルピロール誘導体への変換について述べた。

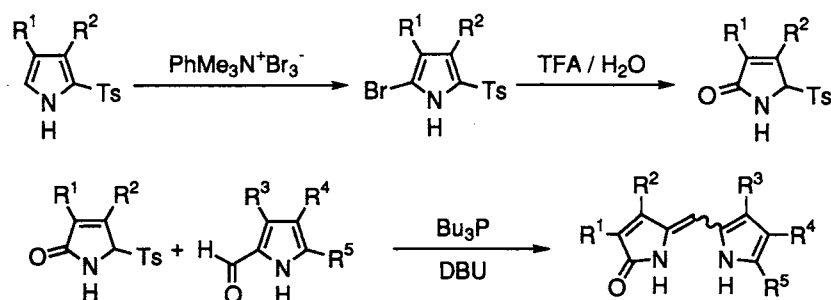
第二章で述べたスルホニル基の転位反応は、2-スルホニルピロール誘導体の2位へのプロトン付加から進行すると考えられるので、2-トシルピロール誘導体に対してプロトンの代わりに他の親電子剤を反応させた場合、5位への親電子的攻撃以外に2位への攻撃も期待することができる。



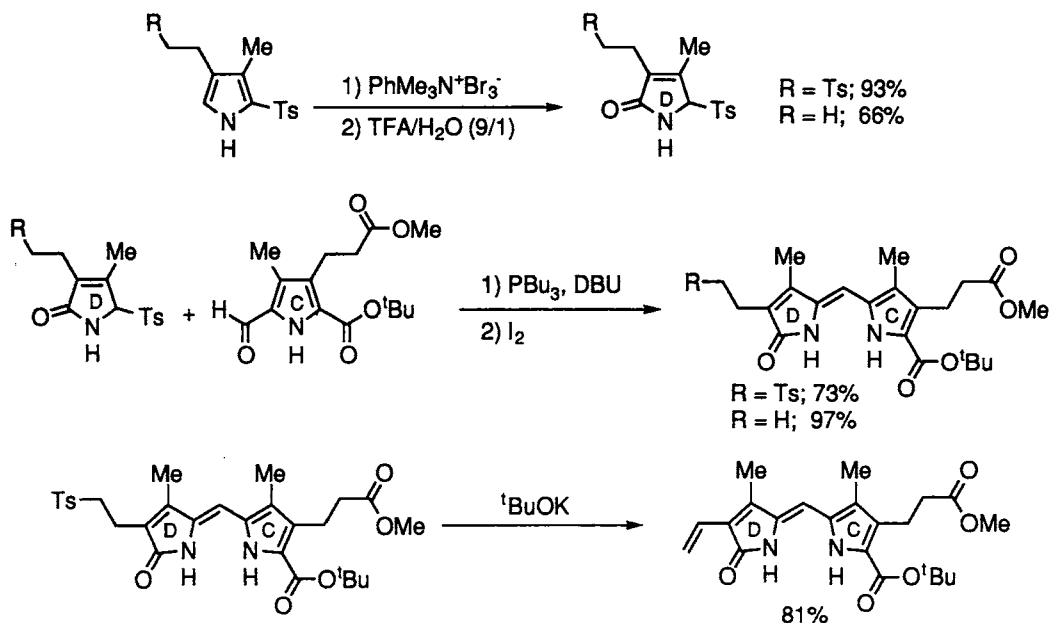
そこで、親電子剤の反応として、3,4-二置換-2-トシルピロール誘導体に対し、Vilsmeier 反応を行ったところ、本来期待される生成物である5-ホルミル-2-トシルピロール誘導体の他に、5-ホルミル-2-クロロピロール誘導体が見出された。またその生成比率は、3,4位の置換基に大きく影響され、3位の置換基がかさ高くなるほど、5-ホルミル-2-トシルピロール誘導体の生成比率が大きくなることが明らかになった。これは、第二章で述べた転位反応と関連して、2-トシルピロール誘導体の特異的な反応性を示しているものである。

第四章では、フィコビルン誘導体の CD 環部分の合成について述べた。

これまで当研究室では、2-トシルピロール誘導体の、対応する5-トシル-1,5-ジヒドロ-2*H*-ピロール-2-オン誘導体への位置選択的変換反応について検討を行い、良好な結果を得ている。また、ここで得られた5-トシル-1,5-ジヒドロ-2*H*-ピロール-2-オン誘導体と芳香族アルデヒドとを縮合させる新規な Wittig 型のカップリング反応も開発している。そこで、この反応をフィトクロモビルン及びフィコシアノビルンの CD 環部分の合成に応用することを試みた。

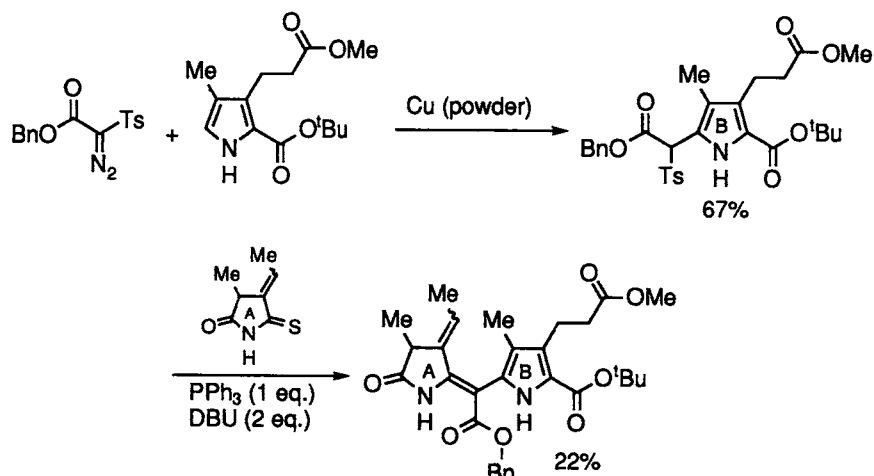


塩基性条件下でビニル基への変換が期待できる2-トシルエチル基を3位に有するフィトクロモビルンの D 環前駆体である2-トシルピロール誘導体および、第一章で合成したフィコシアノビルンの D 環に相当する2-トシルピロール誘導体の5位をそれぞれ臭素化した後、酸加水分解を行い、目的の D 環部分を各々比較的好収率で簡便に合成することができた。これをフィコビルン誘導体の C 環部分と縮合させることにより、フィトクロモビルンおよびフィコシアノビルンの CD 環部分を合成することができた。また、フィトクロモビルンの CD 環部分については、カリウムセブトキシドで処理することにより2-トシルエチル基をビニル基へと変換することができた。

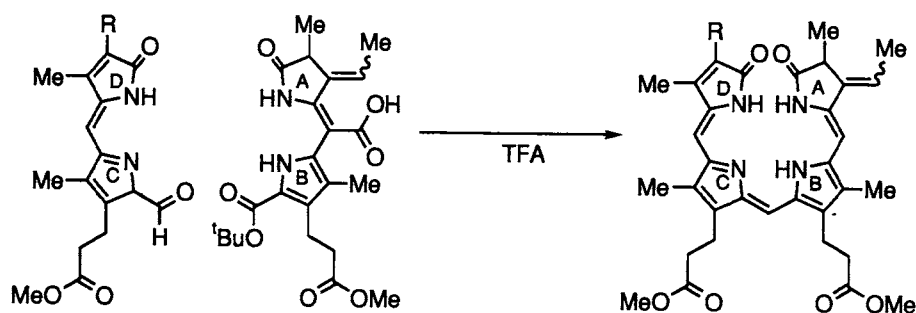


第五章では、フィコビルン誘導体の AB 環部分の合成および全合成について述べた。

文献既知の、A 環および AB 環の合成法は多段階を要し、再現性にも問題があった。そこで、当研究室の Hla Ngwe の手法に従い AB 環部分の合成を行った。ピロールプロピオン酸メチル誘導体とジアゾトシル酢酸ベンジルを縮合し、B 環部分を合成し、次いで、トリフェニルホスフィンと DBU の存在下で A 環部分と縮合させることにより AB 環部分を簡便に得ることができた。この方法は、文献既知の合成法と比べて収率に改善の余地はあるものの段階数も少なく、より優れた手法であると考えられる。



このようにして合成した AB 環部分をフィコシアノビルン誘導体の CD 環部分と縮合し、低収率ながらフィコシアノビルンジメチルエステルを合成することができた。現在、フィトクロモビルン誘導体の全合成についても検討中である。



R = Vinyl; Phytychromobilin dimethyl ester
R = Ethyl; Phycocyanobilin dimethyl ester

学位論文の審査結果の要旨

提出された当該学位論文に対し、各審査委員が参考論文等の関連資料の検討を含めて審査を行い、さらに平成8年2月5日の口頭発表における質疑応答（最終試験に代える）の結果をふまえて、同日開催された審査委員会において最終審査を行い、以下の通り判定した。

本論文は、植物の発生や成長、分化等の形態形成を調節する重要な役割を演じている光受容タンパク色素—フィトクロムやフィコシアニンの色素成分であるフィコビルン誘導体の構造と機能ならびに、アポタンパク質との相互作用を解明するために、任意の位置に任意の置換基を有するフィコビルン誘導体の新規一般合成法の開発を目指し、2-スルホニルピロール誘導体の簡便合成法の開発およびその骨格変換、更に、フィコビルン誘導体の全合成への応用について検討した結果を報告している。即ち、(1) 種々の3,4-二置換-2-スルホニルピロール誘導体の簡便合成法の開発、(2) 2-スルホニルピロールのスルホニル基の5位への転位反応および(3) Vilsmeier反応による5-ホルミル-2-クロロピロール誘導体の合成など、2-トシルピロール誘導体に特異的な有用な反応を見出している。また、これらの反応を利用して、(4) フィトクロモビルンのCD環およびフィコシアノビルンジメチルエステルの全合成にも成功している。これらの成果は、上述した極めて興味深い生理活性を有するビリタンパク質の色素部分の構造と機能の相関関係や、色素部分とアポタンパク質との相対的位置関係などを明らかにする上で、大きく貢献するものであり、博士（理学）の学位を受けるに充分値するものと判定した。