The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	生理活性に関連したα-イソシアノアクリル酸誘導体の化学的研究
Author(s)	沼波, 憲一
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32962
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

【27】

氏名・(本籍)	沼波憲一（ぬなみけんいち）
学位の種類	理学博士
学位記番号	第 5120 号
学位授与の日付	昭和55年12月19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	**生理活性に関連したα-イソシアノアクリル酸誘導体の化学的研究**
論文審査委員	(主査) 教授 芝 哲夫 (副査) 教授 石丸 寿保　教授 泉 美治　教授 村田 一郎

論文内容の要旨

イソニトリル化合物は1965年Ugiによりその簡易合成法が見い出されて以来，イソニトリル基の特異な電子構造と加水分解によって容易にアミノ基に変換される性質等を利用したイソニトリル化合物の有機化学が特に合成分野において強い関心がもたれてきた。又，最近菌類，海藻類中にも天然イソニトリル化合物が見い出され注目を集めている。本研究はイソシアノ酢酸化合物を出発物として薬理的に有用な種々のアミノ酸並びにヘテロ環化合物の合成研究を行ったものである。

まず二重結合を有するイソニトリル化合物，とりわけα-イソシアノアクリル酸誘導体に着目しその反応性並びに生理活性に関する研究を行った。即ち，イソシアノ酢酸(I)とカルボニル化合物(II)よりα-ホルミルアミノアクリル酸誘導体(III)を経て種々のα-イソシアノアクリル酸誘導体(IV)を合成しその生理活性を調べたところ，この一群の化合物に高頻度で抗かび作用が見い出された。又，上記合成研究においてオルト位にエステル基を有する芳香族カルボニル化合物(II)をイソシアノ酢酸(I)に反応させて一挙に1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸誘導体(V)が得られることが分った。さらにα-ホルミル化合物(III)，特にN-ホルミルアルキリデングリシンエステルに水酸化アルカリを作用させたところケン化と同時に二重結合がα,βよりβ,γに移行することを見い出し，本反応をβ,γ-不飽和アミノ酸(VII)の合成に利用した。ついで数種の上記アミノ酸を光学分割しセファロスポリン誘導体に導いた。

次にα-イソシアノアクリル酸誘導体(IV)の特異な反応性を期待し，本化合物を用いた不飽和アミノ酸類及びヘテロ環化合物の合成を検討した。まずα-イソシアノアルキリジン酢酸エステルに塩基存在下アルキル化剤を反応させ，α位のアルキル化と同時に二重結合を転位させることによりα-アルキル—

β,γ不飽和アミノ酸(IX)の合成に利用することが出来た。一方，α-イソシアノアクリル酸エステルに二級アミンを作用させると一挙にα-アミノメチレンアミノアクリル酸誘導体(X)が得られ，(IV)及び(X)の立体化学の考察から本反応の反応機構を推察することが出来た。ついで，イソシアノ化合物(IV)にIを塩基存在下反応させ種々の3置換ピロール-2,4-ジカルボン酸誘導体(XI)を合成し，さらにこれらの化合物を従来法では合成困難な3置換ピロール(XII)に導くことが出来た。

以上の様に，本研究において得た多くのα-イソシアノアクリル酸誘導体に顕著な生理作用を有することが明らかとなり，又その多官能性を利用することにより生理活性並びに構造上興味ある種々の化合物に導き得る汎用中間体を新規に合成することが出来た。

論文の審査結果の要旨

本研究は従来余り顧みられていなかったイソニトリル化学に注目して，イソニトリル基の特異な反応性を利用して有用な生理活性を有する合成化合物を探索する目的で，アミノ酸，イソキノリン，ピロール類などの合成法を新規に開発したものである。

まず種々のカルボニル化合物にα-イソシアノ酢酸を反応させて，多種類のα-イソシアノアクリル酸誘導体を合成したが，それらの化合物中(Z)-α-イソシアノ-β-(2-チエニル)アクリル酸メチルエステルにすぐれた抗微生物活性を認めた。またこの反応のカルボニル化合物としてO-メトキシカルボニル-フェニルケトンを用いることによって，1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリンを簡単に得る新反応を見出した。

この研究の過程で，N-ホルミル-アルキリデングリシンの二重結合が水酸化カリウムによって室温で容易にα位よりβ位に転位することが見出され，その反応機構が論じられた。これに対してα-イソシアノアルキリデン酢酸エステルに水素化ナトリウムの存在下アルキルハライドを反応させると，α-位にアルキル化が起ると同時に，この場合も二重結合がβ位に転位することを知った。両反応は新しいβ,γ-不飽和アミノ酸の合成法として価値あるものと思われ，事実それらの生成物は抗生物質ペニシリンやセファロスポリン新誘導体の半合成に利用された。

さらにα-イソシアノアルキリデン酢酸エステルに二級アミンの反応でアミン誘導体が生成すること，またα-イソシアノアルキリデン酢酸エステルとα-イソシアノ酢酸エステルの反応で抗炎症作用を有する3-置換ピロール誘導体が得られることも見出された。

以上のように沼波君の研究はイソニトリルの化学反応性を巧みに利用して，種々の化学的および薬理学的に興味あるアミノ酸またはヘテロ環化合物に導く有機合成化学に関する基礎的研究で，将来さらに有用な生理活性物質を得る新しい道を開いたものであると考えられ，理学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。