The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	5ーオキソー5Hー［1］ベンゾピラノピリジン誘導体の合成研究
Author(s)	鵜川，清
Citation	大阪大学，1987，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35430
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

【33】

氏名・(本籍)	鵜川　清（う かわ きよし）
学位の種類	理学博士
学位記番号	第　7585　号
学位授与の日付	昭和62年3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	**5－オキソ－5H－[1]ベンゾピラノピリジン誘導体の合成研究**
論文審査委員	(主査) 教授 村田 一郎 (副査) 教授 芝 哲夫　教授 乾 利成　教授 植田 育男

論文内容の要旨

本研究はベンゾピラン環にピリジン環がリニアーにあるいはアンギュラーに縮環した5－オキソ－5H－[1]ベンゾピラノ[2,3－b]ピリジンおよび[4,3－b]ピリジン誘導体の合成とそれらの生理活性に関するものである。

著書はまず4－オキソ－4H－[1]ベンゾピラン－3－カルボニトリル〔1〕から2－アミノ－3－アルデヒド誘導体〔2〕が得られることを見出し，〔2〕を出発原料とする異項環化合物の合成研究を行い，これまで合成されていない3位にアルコキシカルボニル，シアノ，およびホルミル基をもつ2位無置換5－オキソ－5H－[1]ベンゾピラノ[2,3－b]ピリジン類〔3〕を合成することができた。また2，3位ジ置換誘導体〔4〕の合成も併せて行った。これら〔3，4〕から3位カルボン酸類〔5〕およびそのテトラゾール誘導体〔6〕を合成し，抗アレルギー活性を指標として構造活性相関を検討すると共に，経口抗アレルギー剤として最も有望な化合物Amoxanox〔7〕を選択した。〔7〕の各種動物における代謝産物および，苛酷条件下での分解物の構造を明らかにすることと，それらの活性を調べる目的で，構造が推定されたこれら化合物の合成を行った。また〔1〕と1,3－アセトンジカルボン酸エステルとの反応により，（3－カルボキシ－5－オキソ－5H－[1]ベンゾピラノ[2,3－b]ピリジン－2－イル）酢酸誘導体を合成し，これらの中で7－エチル誘導体および7－クロル誘導体が強いアジュバント関節炎抑制作用を示すことを見出した。一方，〔1〕とマロンアミドとの反応では5－オキソ－5H－[1]ベンゾピラノ[4,3－b]ピリジン－3－カルボン酸アミド誘導体が得られることを見出し，その骨格をX線結晶構造解析によって確認した。さらにピリジン環縮環γ－ピロン骨格を有する〔7〕とクロモン構造をもつ6－エチル－3(1H－テトラゾール－5－イル)クロモン〔8〕にお

ける代謝の相違を明らかにする目的で，〔８〕の代謝物の合成を行い，これらと，〔７〕の代謝物とを比較した。その結果〔８〕の場合にはベンゼン環上のアルキル基の酸化のみならず，γ－ピロン環の酸化的開裂がおこることが，また〔８〕はテトラゾール窒素のグルクロン酸抱合体〔９〕に代謝されることも明らかになった。この〔９〕の構造を決定する場合において，テトラゾールのＮ－１，Ｎ－２異性体を区別するのにＣ－13　ＮＭＲスペクトルが有効なことを見出した。また一般にテトラゾール環窒素に結合した炭素よりもテトラゾール環炭素の化学シフト差が大きく，Ｎ－２置換体の方がＮ－１異性体よりも約10ppm低磁場シフトすることが明らかとなった。

論文の審査結果の要旨

本論文は，有機合成による新しい生物活性（抗アレルギー，抗リウマチ作用）物質の探索を目的とするものである。

鵜川君は，抗アレルギー作用をもつ既存化合物の構造活性相関を検討した結果，５－オキソ－５Ｈ［１］ベンゾピラノ［２，３－ｂ］ピリジン(1)を基本骨格とし，そのピリジン環上に助作用基をもつ誘導体を設定して合成研究を行った。すなわち，２－アミノ－４－オキソ－４Ｈ－［１］ベンゾピラノ－３－カルボキシアルデヒド(2)を中間体とし，これにピリジン環を縮合させる種々の新しい合成法を開発して多数の誘導体の合成に成功し，その生物活性を測定した。また化合物(1)の２－ヒドロキシ体を得る目的で(2)とマロンアミドとの反応を検討したところ，意外にもピリジン環の縮合位置の異なる２－ヒドロキシ－５－オキソ－５Ｈ－［１］ベンゾピラノ［４，３－ｂ］ピリジンが得られることを見出し，その構造決定を行うと共に，生成反応機構を明らかにした。

鵜川君は，このようにして合成された各種誘導体の動物体内での代謝生成物の構造を合成によって決定すると共に，６－エチル－３（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）クロモンのテトラゾール環のグルクロン酸抱合体の構造をＣ－ＮＭＲを用いた巧みな方法で決定した。この方法はテトラゾール環の置換基の位置決定に一般的に利用しうる優れた方法となった。また合成した化合物の生物活性と構造との相関を詳細に調べ，予想のように(1)の基本骨格が活性発現に不可欠であること，並びに置換基の位置と種類が活性に大きな影響をもつことを明らかにした。

このように，鵜川君の論文は複雑な縮合複素環化合物の合成に新法を提供し，その反応機構を明らかにすると共に，テトラゾール環置換基の位置決定法を示すなど複素環化学に大きく貢献するのみでなく，構造活性相関の妥当性を示した点で，理学博士の学位論文として十分価値あるものと認めた。