

論文の内容の要旨

論文題目 顕著な生物活性を有する含ヘテロ原子化合物の構造と合成に関する
有機化学的研究

氏名 森 達哉

自然界に存在する多種多様な生命体において、生体に対し何らかの生理作用を示す多彩な構造を持つ化合物が数多く生産されている。今までに植物、動物、微生物から比較的 low molecular weight の種々の生物活性物質が単離、構造決定され、医療、生命科学分野での有用性を見出すべく、精力的に研究されてきた。一方、天然物をリードとしない純化学合成物質により生命活動をコントロールする試みも、世界の化学、医薬メーカーを中心になされてきた。

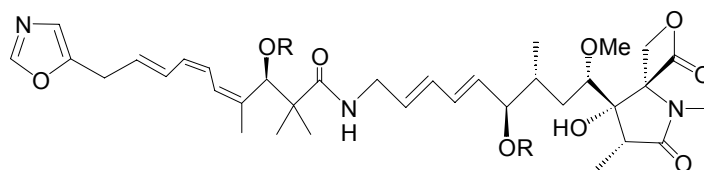
筆者は、顕著な生物活性を有する含ヘテロ原子化合物に着目し、微生物により生産された抗腫瘍性抗生物質の構造研究、植物起源としては最強レベルの有毒セスキテルペンの合成研究、純化学合成による屋内塵性ダニ剤の探索研究に取り組んだ。

第一部は、放線菌 *Streptomyces* sp. の生産する抗腫瘍性抗生物質オキサゾロマイシン(1)の構造研究である。

オキサゾロマイシン(1)は、Ehrlich 腹水癌に対して高活性(*in vivo*)であるが、哺乳類に対する急性毒性も高く ($LD_{50}=10.4$ mg/kg)、分子が化学的に不安定であるという開発面での大きな問題点も顕在していた。

また、(1)は非結晶性であり、UV スペクトルより共役ジエン及びトリエン構造の存在、IR スペクトルより天然物としては珍しいβ-ラクトン構造の存在が示唆される等、化学構造の複雑性、特異性が予想された。

筆者は、この化合物の構造解明に加え、薬理活性、急性毒性、分子の安定性との関係を明らかにすることに大きな意義を見出し、まずは未解明であった構造を明らかにすべく、研究に着手した。

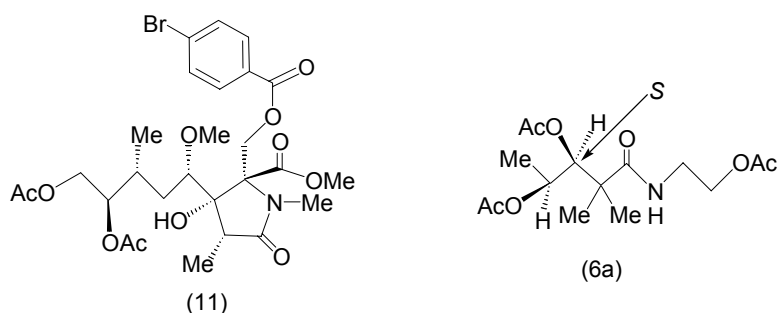


(1) Oxazolomycin R=H
(2) Oxazolomycin Diacetate R=Ac

第一章では、オキサゾロマイシンジアセタート体(2)のデカップリング法を用いた¹H-NMR スペクトルの詳細な解析、(2)のオゾン分解生成物、接触水素還元体等の各種スペクトルより、その全平面構造を決定した。

第二章では、(1)の立体構造を決定すべく、(2)のオゾン分解生成物から誘導された(11)のX線結晶構造解析により、7個の全不斉炭素のうち6個を決定した。

さらに、(2)のオゾン分解生成物のジアステレオマーの一方(6a)を、L-(+)-パントラクトンから誘導し、C3'位の絶対配置をSと決定した。



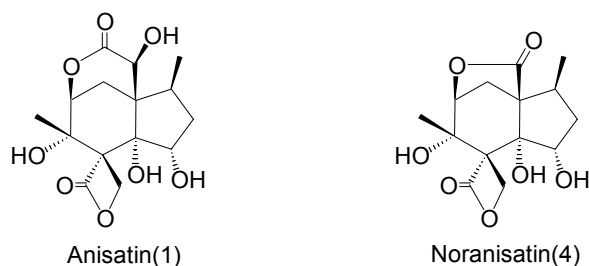
以上より、オキサゾロマイシンの立体構造を、その絶対構造を含めて(1)のように決定することができた。

第二部は、モクレン科植物シキミ (*Illicium anisatum* L.)の有毒成分アニサチン(1)の合成研究である。

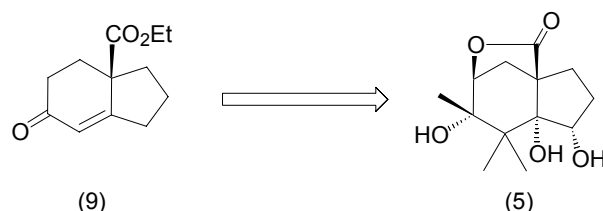
アニサチン(1)は、分子内に5個及び3個の連続した不斉中心計8個と天然としては稀なβ-ラクトン環をはじめとする多数の酸素官能基を有する四環性セスキテルペンである。

アニサチン(1)は、最強レベルの植物毒(マウスに対する LD₅₀ 値は 1 mg/kg)であると共に、 γ -アミノ酪酸(GABA)に対する特異的拮抗作用を示すことが見出され、痙攣毒としての生理作用は GABA に対する拮抗作用と密接に関連していると考えられている。

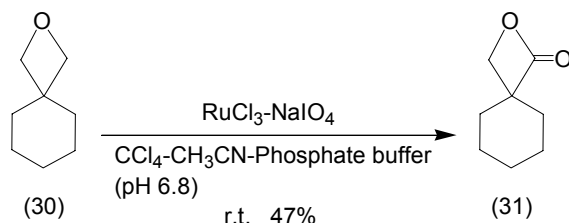
筆者は、アニサチンの特異な構造と生理活性に着目し、全合成のターゲットとして十分に価値ある化合物であると判断し、合成研究に着手した。



第一章では、アニサチンの全合成に役立つ多くの知見を得る目的で、その酸化生成物であるノルアニサチン(4)の合成を目指し、化合物(5)をノルアニサチン合成に対するモデル化合物として選び、二環性ケトエステル体(9)から 12 工程で(5)の立体選択的合成に成功した。



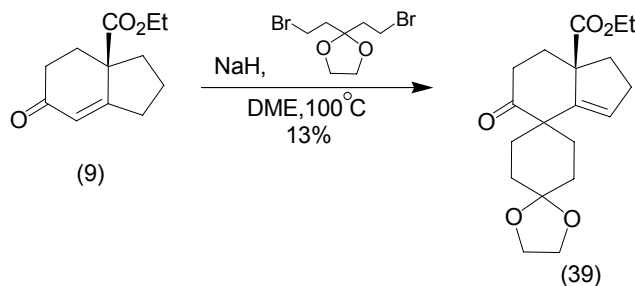
第二章では、C-4 位へのスピロ- β -ラクトン環の構築を目指し、オキセタン環 \rightarrow β -ラクトン環の変換を鍵反応として(4)の合成に組み入れることを考えた。この考えの妥当性を検証すべく、オキセタン体(30)の酸化により、目的とするスピロ- β -ラクトン体(31)を得ることができた。



さらに、二環性ケトエステル体(9)に対して、ヒドロキシメチル基と合成的に等価と考えられる官能基化されたアルキル基を 2 個導入することを種々検討した。

その結果、低収率ではあるが、再現性よく目的とするスピロジアルキル化体(39)

を得ることができた。



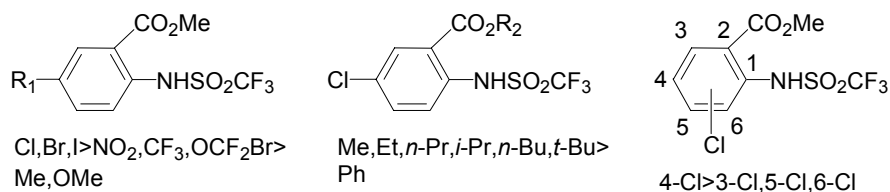
第三部は、屋内塵性ダニ剤の探索研究である。

屋内塵性ダニ及びその死骸、排泄物は、家庭内での主要なアレルゲンであると考えられており、サリチル酸フェニル、安息香酸ベンジル等のエステル系化合物が防除に使用されてきた。

しかしながら、これらの薬剤は、主要な塵性ダニであるヒョウヒダニ、コナダニ類に対する活性が不十分であり、人体を嘔むことでより大きなダメージを与える難防除のツメダニ類に対しては殆ど不活性であるという問題点を抱えていた。

筆者は、ツメダニ類にも高活性を示す屋内塵性ダニ剤を創製することに大きな意義を見出し、探索研究に着手した。

そこで、住友化学の研究者が見出した一連のトリフルオロメタンスルホンアミド化合物の高い殺虫活性に着目し、2位にアルコキシカルボニル基を有する種々の化合物を合成し、屋内塵性ダニ類に対する構造活性相関を検討した。



その結果、上記の構造活性相関が明らかとなり、その後の詳細な効力試験等より S-1955 が代表化合物として選抜され、新規屋内塵性ダニ剤(amidoflumet)として実用化されるに至った。

