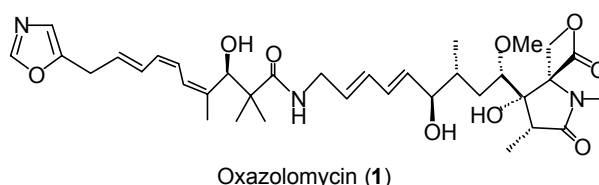


論文審査の結果の要旨

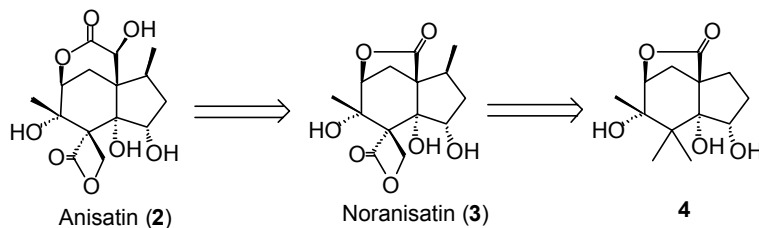
申請者氏名 森 達哉

本論文は、顕著な生物活性を有する含ヘテロ原子化合物の構造解析と合成に関するもので、三部よりなる。筆者は複雑ではあるが強力な生物活性を有する天然有機化合物に着目してそれらの構造解析や合成研究を行い、また高活性で実用的な防ダニ剤の開発も行った。

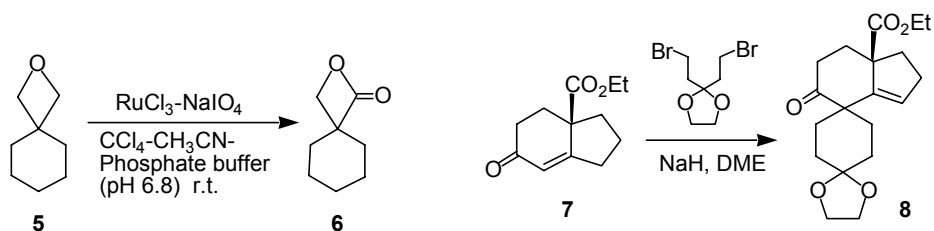
まず第一部では、放線菌 *Streptomyces* sp. の生産する抗腫瘍性抗生物質オキサゾロマイシン(1)の構造研究について述べている。オキサゾロマイシン(1)は非結晶性であり、Ehrlich 腹水癌に対して高活性(*in vivo*)であるが、哺乳類に対する急性毒性も高く(LD₅₀=10.4 mg/kg)、また分子が化学的に不安定であることが開発面での障害となっていた。筆者は、共役ジエン及びトリエン構造、天然物としては珍しいβ-ラクトン構造の存在が示唆されていたものの、まだ全体の化学構造が未解明であったこの化合物の構造解析を通して、薬理活性や急性毒性、分子の安定性などの関連性を明らかにできないかと考えた。様々な分解反応による各フラグメントの構造解析等によりまず平面構造を確定し、その後部分構造の立体選択的合成とX線結晶構造解析を組み合わせることにより絶対立体構造を下のように決定した。



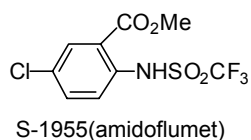
第二部では、モクレン科植物シキミ(*Illicium anisatum* L.)の有毒成分アニサチン(2)の合成研究について述べている。アニサチン(2)は、分子内に5連続ならびに3連続の計8個の不斉炭素とβ-ラクトン環をはじめ多数の酸素官能基を有する四環性セスキテルペンである。2は、最強レベルの植物毒(マウスに対するLD₅₀値は1 mg/kg)であると共に、γ-アミノ酪酸(GABA)に対する特異的拮抗作用が見出され、両作用には密接な関連があると考えられている。筆者は、アニサチンの特異な構造と生理活性に着目し、全合成研究の第一段階としてモデル研究を行った。すなわち2の酸化生成物であるノルアニサチン(3)のモデル化合物(4)を目的化合物とし、その立体選択的合成に成功した。



さらに、β-ラクトン環の構築や、ヒドロキシメチル基と合成的に等価な二つの官能基の導入を検討し、5→6や7→8の様な反応を見いだした。これらの知見は、後のアニサチン(2)自体の全合成に利用された。



第三部では、屋内塵性ダニ剤の探索研究について述べている。屋内塵性ダニ及びその死骸、排泄物は、家庭内の主要なアレルゲンであり、屋内塵性ダニ防除は喘息やアトピー症の予防上重要である。しかしこれまで用いられてきたエステル系薬剤は、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、さらに難防除で人体を嘔むツメダニ類に対しては殆ど活性を示さないという問題点を抱えていた。筆者は、ヒョウヒダニ、コナダニ類に加えツメダニ類にも高活性な屋内塵性ダニ剤の創製を目的として研究を行った。トリフルオロメタンスルホンアニリドの殺虫性に着目し、2位にアルコキシカルボニル基を導入するなどの工夫を加えた探索研究の結果、上記ダニ類に対しても有効な新規屋内塵性ダニ剤(S-1955、amidoflumet)を見出した。



以上本論文は、顕著な生物活性を有する含ヘテロ原子化合物に着目し、医農薬としての応用研究を念頭に置いて有機化学的研究を展開したもので、実際に後の天然物全合成に応用されたり、農薬として実用化に至る成果を含んでおり、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。