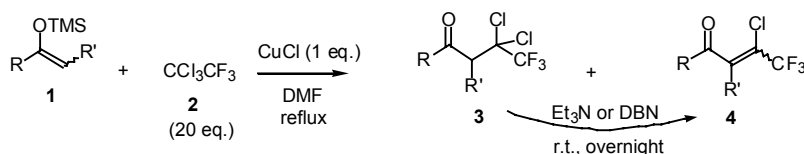


## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 上川 徹

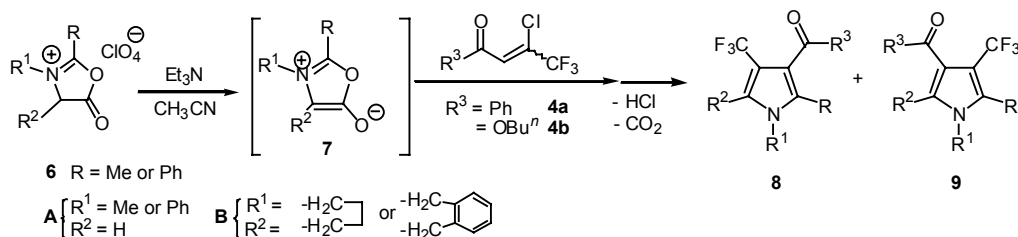
本論文は新規生物活性物質合成のための新しい合成法の開発や、新規合成法の確立を行ったもので、三部よりなる。合成化学的アプローチによって新しい生物活性物質を見出すためには様々な官能基導入により種々の類縁体を合成し、それを用いて構造-活性相関を明らかにすることが必要である。そのためには特異な官能基を効率よく目的分子中に導入出来る新手法を開発することや既存の反応であってもそれをどう組み合わせるかを立案するかが重要なポイントとなる。筆者はこの点に着目し、新しい合成反応や合成ルートの開発を行った。

第一部ではトリフルオロメチル基を有するビルディングブロックとして有用な、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物 (**4**) の新規調製法の開発と **4** を用いたピロール類の合成について述べている。まず、安価で入手容易な  $\text{CCl}_3\text{CF}_3$  (**2**) とシリルエノールエーテル(**1**) を  $\text{CuCl}$  触媒存在下反応させた後、塩基で処理することで **4** が簡便に調製出来ることを見出した。



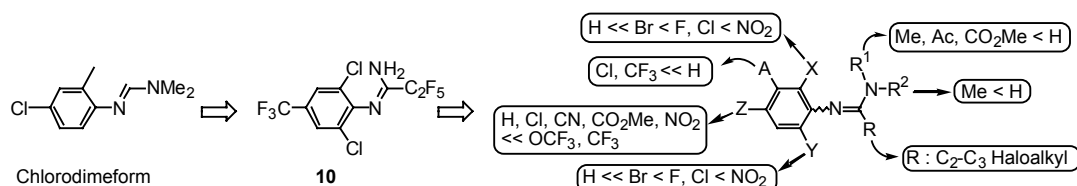
この方法では、芳香族ケトン類から誘導した **1** ( $\text{R} = \text{芳香環}$ ) からは良好な収率で **4** が得られたが、脂肪族ケトン類から誘導した **1** ( $\text{R} = \text{脂肪族}$ ) ではやや低収率であること、またケテンシリルアセタール ( $\text{R} = \text{アルコキシ基}$ ) も反応して **4** を与えることがわかった。さらに、触媒を  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  (**5**) に代えると収率が向上し、 $\text{CuCl}$  触媒では得ることができなかったものも合成可能であることを明らかにした。

次に、**4** を用いたピロール類の合成を検討した。トリフルオロメチル基を有するピロール類は医薬・農薬開発において様々な生物活性が期待される化合物である。単環性の **7A** と **4a,b** との反応では位置選択的に $\beta$ -トリフルオロメチルピロール類 (**8**) のみが得られたが、複環性の **7B** は一般に2つの位置異性体 **8, 9** を与えた。分子軌道計算を用いて、この反応の配向選択性が **4** の HOMO と **7** の(dipole)-LUMO の相互作用で説明出来ることを示した。



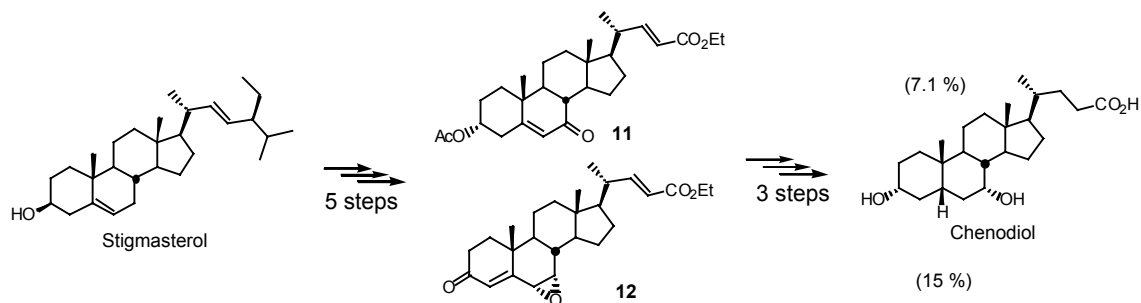
第二部では新規含フッ素殺虫剤の創製について述べている。既存の殺虫剤であるクロロジメホルムを参考にアミジン部位に着目し、さらにフッ素官能基を導入することでより活

性の高いリード化合物 (**10**)を見いだした。詳細に周辺化合物を合成、評価しチャバネゴキブリに対する構造活性相関を明らかにし、構造最適化を行った。その結果、ベンゼン環 2, 6 位は、ハロゲン原子かニトロ基を、4 位はトリフルオロメチル基かトリフルオロメトキシ基を置換基とすることで高活性を示した。またアミジン部位の窒素原子は無置換である方が好ましく、側鎖のアルキル基は、ハロゲン原子で置換された炭素数 2~3 程度であるものが最も高活性であった。これにより短工程で簡便に合成可能で、かつリード化合物の



16 倍以上の高活性を示し、現在の市販剤の活性も凌駕する、*N*-フェニルアミジン誘導体を見いだした。

第三部ではコレステロール性胆石を溶解させる医薬品として用いられているケノジオールの新規合成法の開発について述べている。現在ケノジオールはウシの胆汁由来のコール酸を原料としているが、牛海綿状脳症 (BSE) 問題以来、安全な原料を用いた新規合成法が望まれている。そこで筆者は植物性のスチグマステロールを出発原料とする合成法を検討し、2 通りの合成ルートを開発した。最初のルートでは、**11** を経て 8 工程、総収率 7.1% でケノジオールを合成した。さらに検討を重ね、**12** を経る 8 工程 総収率 15% の合成ルートも見いだした。これらは十分に工業的製法につながり得る可能性を有しており、他のステロイド類の構造変換にも応用可能な重要な知見を含んでいる。



以上本論文は、医・農薬に有用な含フッ素化合物の合成に関して、新しい方法を提供するとともに実際に高活性な含フッ素殺虫剤を開発し、また、最近様々な分野で生じている BSE 問題に関し、それに対応した医薬品合成の新しいルート開拓を行ったもので、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。