

氏名	友 實 英 雄		
学位の種類	学 術 博 士		
学位授与番号	博 甲 第 838 号		
学位授与の日付	平成2年 3月28日		
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第5条第1項該当)		
学位論文題目	グリセオフルビン及びその類縁化合物の合成		
論文審査委員	教授 大和正利	教授 奥田拓男	教授 廣田 喬
	教授 小合龍夫	教授 笠岡成光	

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

グリセオフルビンは、真菌症の治療に有効な抗生物質であり、発酵法によって工業的に製造されている。実用的に応用できる合成法の研究およびより強い作用を有する類縁化合物の探究のための構造と活性との相関研究は、類縁化合物の合成法が完備していないために、未解決の問題を多く残している。

本研究は、グリセオフルビンおよびその類縁化合物の簡便でかつ実用的な合成法を開発することを目的として行なったものである。合成法の基礎的研究においては、2-アルキリデン-3(2H)-ベンゾフラノン類および $\beta$ -ケトエステル類の新規な一般的合成法を開発し、さらにウィットヒヒ反応における基質特異的な位置選択的反応性およびマイケル反応における立体選択的反応性について新しい知見を得た。これらの基礎研究の応用により、dl-グリセオフルビンの立体選択的な3種の新規合成法を開発した。かくて、従来法では得られなかった類縁化合物の合成が可能となった。さらに、グリセオフルビンの分子中に窒素原子を導入した類縁化合物を合成した。これらの類縁化合物の抗真菌作用を測定し、構造と活性との相関を検討した。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

グリセオフルビンは水虫や爪白癬などの真菌症の治療に临床上使用されている抗生物質である。その実用性ある全合成法が完成されていないために、医療用グリセオフルビンは発酵法によってのみ製造されており、またグリセオフルビンの構造変換による抗真菌作用に及ぼす効果、すなわち構造-活性相関についての知見は現在のところ非常に乏しい。

本研究はグリセオフルビンおよびグリセオフルビンの構造の一部を変換した類縁化合物の簡便で実用的な合成法を開発し、さらにこの系の化合物の構造と活性との相関を明らかにすることを目的としたものであり、以下の成果を得ている。

- (1) dl-グリセオフルビンの新規な3種類の立体選択的合成法を見出した。この中の一つは、グリセオフルビンのみならずその類縁体の合成にも広く応用できる簡便で実用的な合成法として評価できるものである。
- (2) 上記の方法を駆使して、グリセオフルビンのベンゼン環上の置換基及びシクロヘキセノン環の2°位及び6°位を変換した種々の新規類縁化合物を合成することに成功した。
- (3) グリセオフルビンのシクロヘキセノン環の3°位の炭素原子を窒素原子に置き換えたものに相当する3°-アザグリセオフルビン類縁体を合成した。
- (4) 新規に合成したグリセオフルビン類縁化合物の抗真菌作用を測定し、この系の化合物の抗真菌作用と化学構造との相関について新しい知見を得ることができ、この知見はグリセオフルビンの作用機構の解明に少なからぬ示唆を与えた。
- (5) グリセオフルビンの新規合成研究過程で、 $\beta$ -ケトエステル類の新規合成法及び2-alkylidene-3(2H)-benzofuranone類の一般的合成法の確立あるいはbenzofuran-2,3-dione類の位置選択的な特異的反応性などの合成化学の基礎研究上の新しい知見を得た。

以上の研究成果は医薬品の開発及び合成化学上有益な知見を得たものとして評価できる。

よって、学術博士の学位論文に値するものと認める。