

|             |                                                                                             |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名         | つかもと よしひさ<br>塚 本 芳 久                                                                        |
| 学位(専攻分野)    | 博 士 (工 学)                                                                                   |
| 学 位 記 番 号   | 論 工 博 第 3244 号                                                                              |
| 学位授与の日付     | 平 成 9 年 3 月 24 日                                                                            |
| 学位授与の要件     | 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当                                                                     |
| 学 位 論 文 題 目 | Synthesis and Biological Activities of Milbemycin Derivatives<br>(ミルベマイシン誘導体の合成と生物活性に関する研究) |

|        |                                                      |
|--------|------------------------------------------------------|
| 論文調査委員 | (主 査)<br>教 授 齋 藤 烈      教 授 伊 藤 嘉 彦      教 授 吉 田 潤 一 |
|--------|------------------------------------------------------|

### 論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、天然物であるミルベマイシンをリード化合物として、多種類の新規なミルベマイシン誘導体を合成し、これら誘導体の生物活性を調べた結果をまとめたもので、序論と6章とからなっている。

序論においては、ミルベマイシンと、関連するマクロライド系天然物の起源及び作用機作、作用特性を述べ、これら化合物のいくつかは、安全性の高い動物用駆虫薬及び、農業用殺虫剤、殺ダニ剤として実用化されていること示すとともに、本論文の研究結果の概要をまとめている。ミルベマイシンは、分子内に種々の官能基を有しており、その誘導化のためには、他の官能基を損なうことなく標的部位を変換する必要がある。

第1章では、アリル位の5位水酸基を二酸化マンガンで選択的にオキシ基に酸化後、オキシム化を行っている。このオキシム化反応は、ヒドロキシルアミン塩酸塩を用い、ジオキサソ-メタノール-水の混合溶媒系で行うことにより高収率、高選択的に進行することを明らかにしている。得られた5-オキシム誘導体は犬に寄生するミクロフィラリアに対し、出発化合物のミルベマイシンよりはるかに高い活性を示した。このミルベマイシン5位オキシム誘導体は、犬用フィラリア予防薬として実用化されている。

第2章では、5位オキシ基のヒドラゾン誘導体を合成している。5位-オキシ基とヒドラジン化合物とを円滑に縮合するためには、反応系内に酸が存在することが重要であることが明らかとなった。反応性の高いヒドラジンの場合には、等量の酢酸の存在下で反応を行い、反応性の低いアシルヒドラジンの場合には塩酸又は過剰の酢酸の存在下に反応を行うことにより高収率で5-ヒドラゾン誘導体を合成した。そのうちのいくつかは、ナミハダニに対しミルベマイシンに優る活性を示した。

第3章では、ミルベマイシンの光安定性を高めるため、8, 9位の共役二重結合のエポキシ化を行った。ミルベマイシンを、シャープレスのエポキシ化反応を用いてエポキシ化すると、モノエポキシドとともにジエポキシドが副生した。そこで、5位水酸基をアシル化後、シャープレスのエポキシ化反応を行い、8, 9位のみを選択的にエポキシ化することに成功している。この誘導体化により殺ダニ活性を約10倍向上した。

第4章では、ミルベマイシンの代謝部位である13位への置換基の導入を行っている。アリル位である13位炭素原子の選択的水酸化は、蟻酸中二酸化セレンを酸化剤として用いることにより達成している。この水酸基を手がかりとして、種々の13位誘導体が合成されている。その中で、13 $\beta$ -(2-フェニルプロピオニルオキシ)ミルベマイシンが、最も高い殺ダニ活性を有していたため、相当する13 $\alpha$ -体を合成して活性を比較した。13 $\alpha$ -体の活性は13 $\beta$ -体に劣ったが、その理由について考察している。

第5章では、24位メチル基の誘導体化について述べている。この位置は、有機化学的には誘導体化が困難であるが、微生物酸化によって得られる24位ヒドロキシメチル体を利用することにより種々の誘導体の合成に成功している。そのなかで、24位をエチル基に変換した誘導体は、リード化合物のミルベマイシンより10倍以上高い殺ダニ活性を有することを明らかにしている。

第6章では、24位の置換基の誘導体化について述べている。一般に、ミルベマイシンの生理活性は、25位の置換基が大きくなる程強くなることがわかっている。そのため、この位置の変換は、生理活性上非常に興味をもたれている。ミルベマイシン A<sub>4</sub> を微生物酸化することにより得られる25 $\alpha$ -ヒドロキシ体と25 $\beta$ -ヒドロキシ体を出発化合物として種々の新規25位置置換ミルベマイシン誘導体の合成している。得られた誘導体は、すべてミルベマイシン A<sub>4</sub> より高い殺ダニ活性を有しており、中でも25 $\beta$ -フルオロ、25 $\beta$ -クロロ、25 $\alpha$ -イソプロポキシ及び25 $\beta$ -メチル誘導体は、活性の高い天然物ミルベマイシン D にも優る活性を有することが明らかとなった。25 $\beta$ -メチル誘導体は、現在までに合成されたミルベマイシン誘導体の中で最も高い殺ダニ活性有する化合物の1つである。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、放線菌によって生産されるマクロライド系天然物であるミルベマイシンをリード化合物として選択的に標的部位を化学変換し、多種類の新規なミルベマイシン誘導体を合成し、これら誘導体の生物活性を調べた結果を述べたものであり、主な結果は以下の通りである。

1. アリル位の5位水酸基を二酸化マンガンで選択的にオキシ基に酸化後、オキシム化を行った。得られた5-オキシム誘導体は犬に寄生するミクロフィラリアに対し、出発化合物のミルベマイシンよりはるかに高い活性を有することを明らかにした。

2. 5位ヒドラゾン誘導体は、ナミハダニに対しミルベマイシンに優る活性を示した。

3. 8, 9位の共役二重結合を選択的にエポキシ化した誘導体は、殺ダニ活性が約10倍向上することを明らかにした。

4. アリル位である13位炭素の選択的水酸化を、蟻酸中二酸化セレンを酸化剤として用いることによりを達成し、この水酸基を手がかりとして、種々の13位置置換誘導体を合成し、ミルベマイシンの代謝部位である13位へ置換基を導入すると殺ダニ活性が大きく向上することを明らかにした。

5. 25位エチル基の誘導体化は微生物酸化を利用することにより行い、25位への置換基の導入により、生理活性を大幅に向上させることができた。

以上要するに、本論文は生理活性が著しく向上したミルベマイシンの新規誘導体の合成法を確立したものであり、得られた結果は学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって本論文は博士(工学)の

学位論文として価値あるものと認める。また平成9年2月24日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。