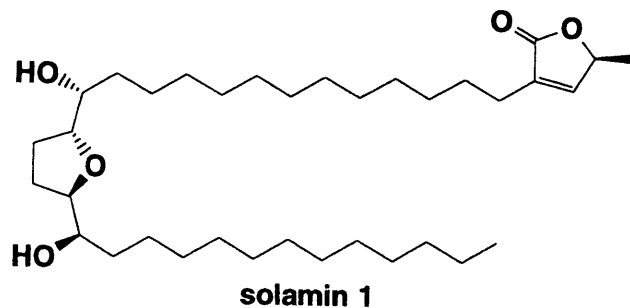


論文審査の結果の要旨

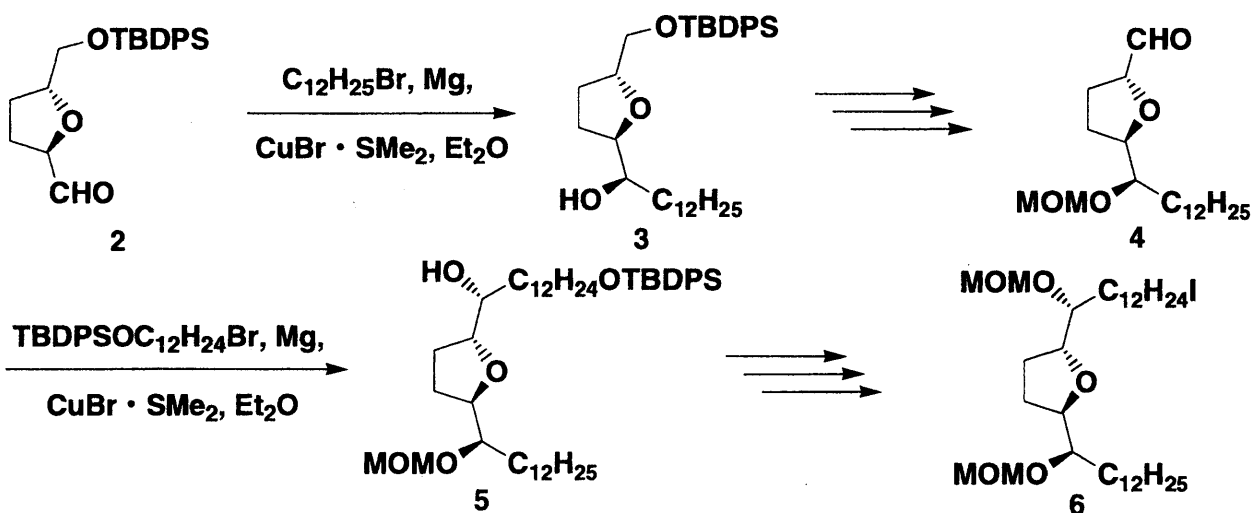
申請者氏名 栗 山 互

本論文は顕著な生理活性を有する複素環化合物の合成研究に関するものであり、3章よりなる。筆者は、幅広い応用性を持った合成ルートにより、天然物及びその誘導体合成を行うことを目的とし研究をおこなった。

第1章においてはバンレイシ科植物から単離されたアセトゲニンのひとつ、solamin 1の合成研究について述べている。

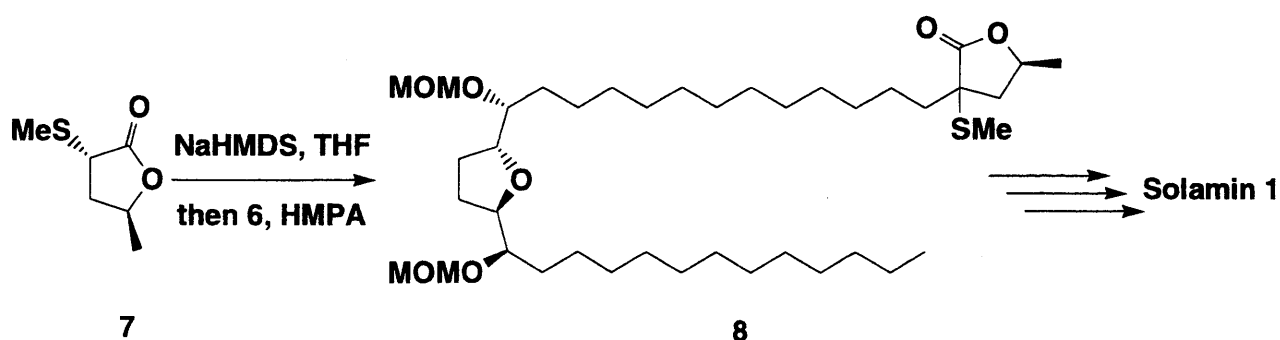


D-グルタミン酸より導かれる既知のアルデヒド 2 を出発原料としこのものに対して、順次2度のキレート効果を利用したGrignard反応を行うことで、ラクトン部位を除いたテトラヒドロフラン環部分のコアユニット 5 を構築した。



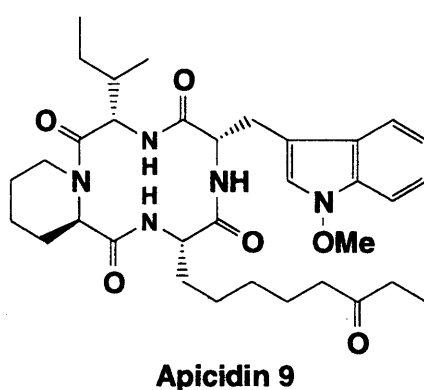
ラクトンユニット 7 は、(S)-3-ヒドロキシブタン酸エステルより合成し、二重結合の等価体としてメチルチオ基を導入した。5は3工程を経てヨウ化物 6へと導き、これら2つのユニットをカップリングし、

さらに2行程を経てSolamin 1へと導いた。

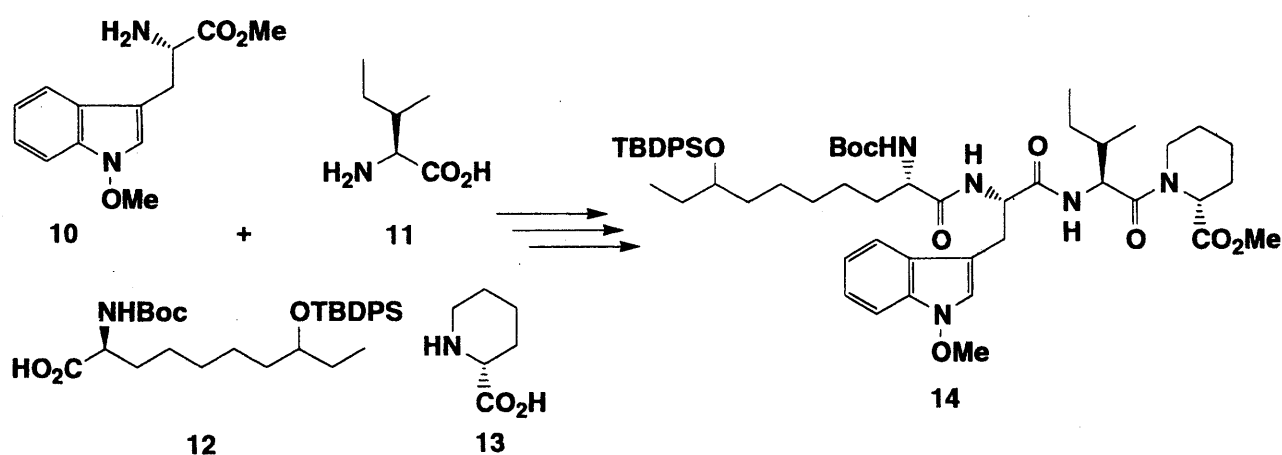


本合成手法は他のアセトゲニン合成にも用いられており、現在も発展的研究が行われている。

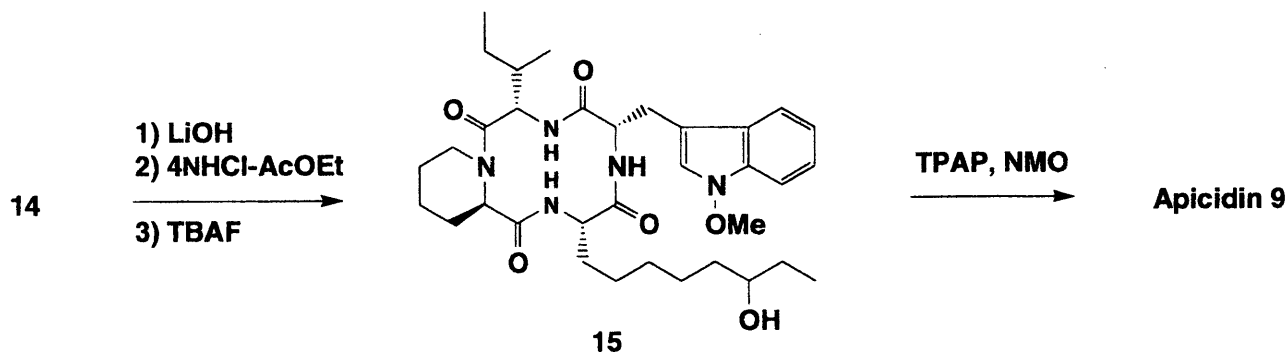
第2章ではヒストンデアセチラーゼ阻害活性を持つ環状テトラペプチド Apicidin 9の合成について述べている。



インドリル環の窒素上の水素がメトキシ基で置換されたトリプトファン誘導体10は、ジヒドロトリプトファン誘導体を酸化することで得た。アミノデカン酸誘導体12については、セリンのキラリティーを利用し、セリンから誘導されるβ-ラクトンと、対応する臭化物とのGrignard反応により合成した。得られた上記アミノ酸及び、イソロイシン11、ピペコリン酸13をカップリングさせることにより、環化前駆体となる鎖状テトラペプチド14を得た。

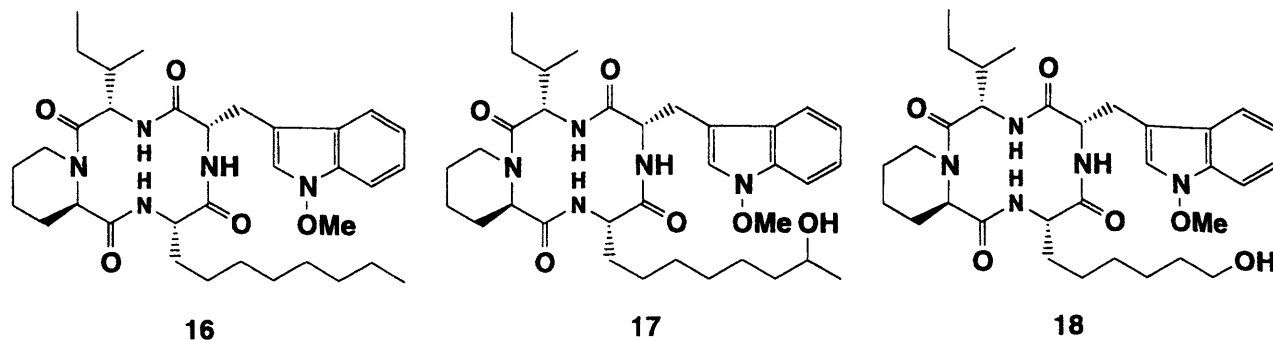


得られた**14**のメチルエステル部分を加水分解し、*tert*-ブトキシカルボニル基を酸処理により除去した後、高希釈条件下、ペンタフルオロフェニルジフェニルホスフィネートを縮合剤として用いることで、環化体を得た。さらにシリル保護基を脱保護することでアルコール体**15**を得た。



得られた**15**をTPAPを用いて酸化することにより、天然体のapicidin **9**を得ることができた。

第3章ではApicidin誘導体の合成研究について述べている。



第2章で天然体のApicidin **9**を合成した方法に従い、デカン酸ユニット側鎖上に置換基を持たない誘導体である**16**を合成した。また、オキシムなどの誘導体を合成するための重要中間体である**17**、**18**を合成した。今後の活性試験などによりさらに深い知見が得られると考えられる。

以上本論文は、顕著な生理活性を有する複素環化合物の合成研究に関するものであり、著者は2つの天然物の全合成とともに誘導体合成を行った。本合成は多くの類縁体に応用可能であり、合成的手法による化合物の探索を行い学術上、実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。