

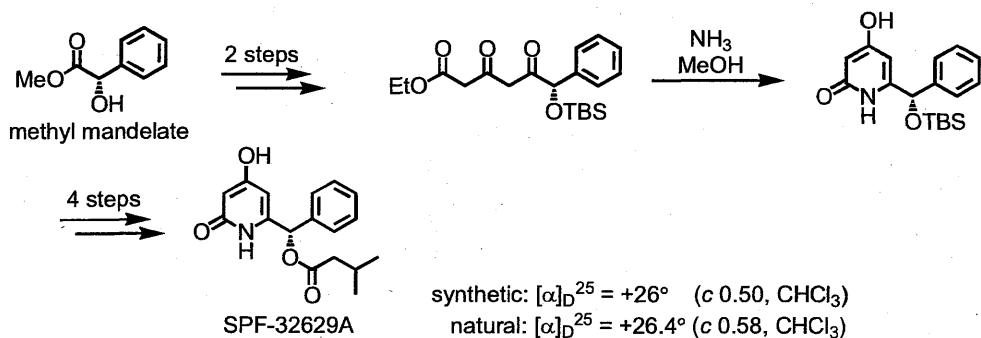
[別紙2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 小平 晃久

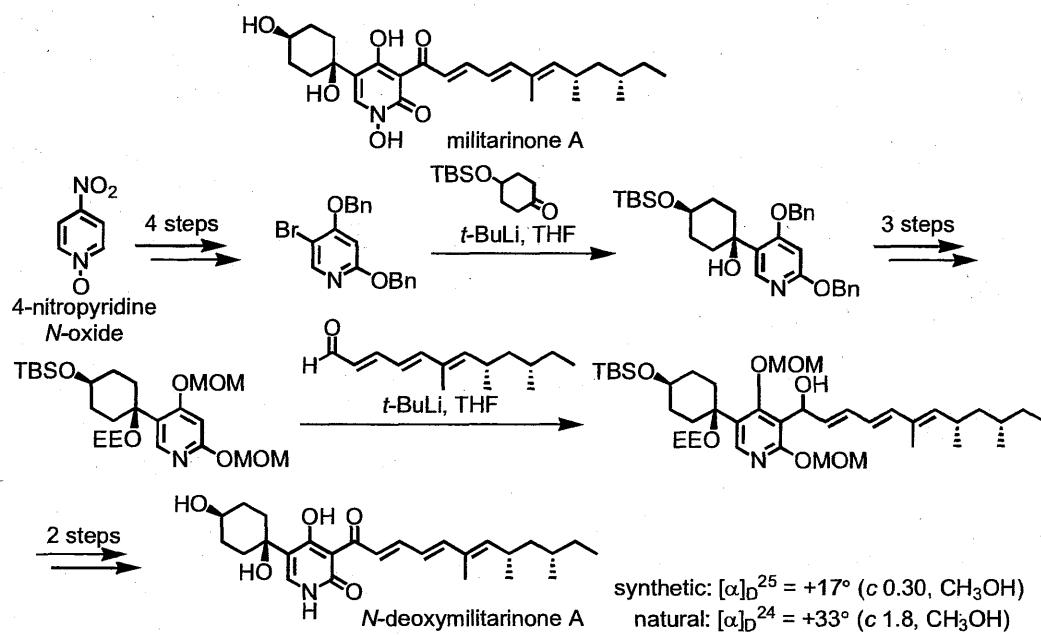
生理活性物質は鏡像体同士で活性が全く異なることがあるため、その絶対立体配置を決定することは非常に重要である。一方4-ヒドロキシピリドン類は多様な生理活性を示すことから創薬研究において注目される化合物群である。本論文では、絶対立体配置が不明である4-ヒドロキシピリドン化合物の全合成研究に関して論じたものであり、二章より構成されている。

第一章では、ヒトキマーゼに対して選択的阻害活性を有するSPF-32629Aの合成研究を行っている。ヒトキマーゼは動脈硬化等に関与していると考えられており、その阻害剤には循環器系疾患への治癒効果が期待される。SPF-32629Aの絶対立体配置は未決定であったため、その決定を目的にラセミ体および光学活性体のSPF-32629Aの合成研究を行った。マンデル酸メチルを出発原料として、3,5-ジケトエステルをアンモニアで処理することにより4-ヒドロキシピリドン環の形成に成功し、全7工程でSPF-32629Aの全合成を達成している。また、合成品と天然物との比旋光度の比較により、天然物の絶対立体配置をS配置であると決定している。この結果、短工程で効率的な合成方法を確立すると共に、未決定であった天然物の絶対立体配置の決定にも成功した。



第二章では神経発育作用を有するmilitarinone Aの合成研究を行っている。本化合物は脳を含む神経細胞を再生、あるいはその減衰を防止する可能性があり、神経疾患の治療ないし予防への応用が期待される。また、militarinone Aと同様にピリドンの3位と5位に置換基を有する4-ヒドロキシピリドンは数多いことから、この骨格を効率的に構築することが出来れば意義深い。またmilitarinone Aの類縁化合物としてN-deoxymilitarinone Aが知られるが、これらの側鎖中に存在する二つの不斉メチル基の絶対立体配置は未決定であった。そこで、絶対立体配置の決定を目的にmilitarinone AおよびN-deoxymilitarinone Aの合成研究を行った。4-ニトロピリジンN-オキシドを出発原料に、5位のシクロヘキシ

ル基をハロゲン-金属交換反応により導入することに成功した。保護基の変換の後、3位をオルトリチオ化により活性化し、光学活性なアルデヒドとの反応により、militarinone A の炭素骨格の構築に成功している。さらに 2 工程を経て *N*-deoxymilitarinone A の全合成を達成し、合成品と天然物との比旋光度の比較により、天然物の絶対立体配置を *S,S* 配置であると決定出来た。



以上本論文は、生理活性な天然 4-ヒドロキシピリドン類について、SPF-32629A、militarinone A、*N*-deoxymilitarinone A の合成研究と絶対立体配置の決定についてまとめたものであり、学術上ならびに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。