

氏名	張 映 雪
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博 甲 第 1926号
学位授与の日付	平成11年3月25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4条第1項該当)
学位論文の題目	4-(<i>N,N</i> -Dimethylaminomethyleneamino)pyrimidine誘導体と hydroxylamineとの反応
論文審査委員	教授 廣田 喬 教授 原山 尚 教授 吉田 隆志

学位論文内容の要旨

著者は新規な転位反応を利用した新複素環化合物の合成法の開発を研究の中心とし、種々の新規複素環化合物の合成を行ってきた。その中で、4-(*N,N*-dimethylamino-methyleneamino)pyrimidine 誘導体において、hydroxylamine による pyrimidine 環の開裂を伴い、新たに 1,2,4-oxadiazole 環が形成する新規反応を発見した。この新規反応についての検討を目的として、種々の 4-(*N,N*-dimethylaminomethyleneamino)pyrimidine 誘導体を合成し、これらの amidine 誘導体において、この新規反応を応用した結果、予想通りに目的とする pyrimidine 環の開裂を伴う 1,2,4-oxadiazole 閉環反応が見られた。また、この新規開環閉環反応の反応機構の解明も行った。

また、以上に記述した新規化合物について、random screening を行った結果より、血小板のアラキドン酸凝集抑制作用が見出された。その中で、幾つかの化合物に強い抑制作用が認められた。

論文審査結果の要旨

本研究より 4-(*N,N*-dimethylaminomethyleneamino)pyrimidine 誘導体に hydroxylamine を作用させることにより、pyrimidine 環の開裂を伴い、新たに 1,2,4-oxadiazole 閉環反応が起こることを発見した。そこで、本研究ではこの新規開環閉環反応の応用及びその反応機構の検討と生成物の薬理作用を調べる目的で、種々の 4-(*N,N*-dimethylaminomethyleneamino)pyrimidine 誘導体を合成し、これらの amidine 誘導体に対し、hydroxylamine の反応性を考察した。

その結果、pyrimidine 環と種々の縮合環や 5 位に aryl 基を有する全ての 4-(*N,N*-dimethylaminomethyleneamino)pyrimidine 誘導体に hydroxylamine を作用させることにより、pyrimidine 環の開裂を伴う 1,2,4-oxadiazole 閉環反応が起こることが明らかになった。この反応においては、水素原子のような小さな置換基を有する amidine 誘導体に hydroxylamine を作用させた場合、中間体と考えられる amide oxime 誘導体を得られる。それに対し、bulky な置換基を持つ amidine 誘導体の場合は、中間体は得られず、一挙に pyrimidine 環の開裂を伴う 1,2,4-oxadiazole 閉環反応が見られることも判明した。また、その反応機構についても検討を行った。この反応は pyrimidine 環の開裂を伴う 1,2,4-oxadiazole 閉環というユニークな新規反応であり、種々の基質に応用可能である。また、本研究より合成した 1,2,4-oxadiazole 誘導体の中で、数種の化合物にはアラキドン酸誘発性血小板凝集に対し、有意な抑制作用が認められた。したがって、この研究は博士(薬学)の学位に値するものと判断する。