

氏 名	小 島 裕
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学位記番号	論 工 博 第 3408 号
学位授与の日付	平 成 11 年 1 月 25 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 Reactions of Diazine Derivatives (ジアジン誘導体の合成と反応)

(主査)

論文調査委員 教授 伊藤嘉彦 教授 吉田潤一 教授 西本清一

論 文 内 容 の 要 旨

ジアジン誘導体は、遺伝や発癌、制癌に関わり、生命の維持にとって欠くことのできない物質である。これまでに多くのジアジン誘導体が合成され、その反応性に関する研究を通して薬理作用もよく知られ、医薬をはじめとして多くの分野で広く利用されている。

本論文ではジアジン誘導体のうちキノキサリン、ウラシル及びピリミジンに注目し、その合成と反応性に関する研究を行ったもので、第1章から第4章で構成されている。

第1章第1節では有機パラジウム触媒を用いた1,2-ジイソシアノベンゼン類の重合反応に基づく新規モノ及びオリゴ(キノキサリン-2,3-ジイル)パラジウム錯体の合成を行っている。またオリゴマーが螺旋構造をとることから螺旋キラリティのみに由来する光学活性オリゴ(キノキサリン-2,3-ジイル)パラジウム錯体の合成もあわせて行っている。

第1章第2節ではモノ及びオリゴ(キノキサリン-2,3-ジイル)パラジウム錯体のキノキサリン-パラジウム結合の化学修飾について検討している。この中で、リチウムジフェニルホスファイドとの直接反応でホスフィンへの変換法を開拓し、螺旋キラリティをもつ光学活性ホスフィンの合成に成功している。また、片方巻きの光学活性オリゴ(キノキサリン-2,3-ジイル)パラジウム錯体を開始剤とする1,2-ジイソシアノベンゼン類の重合反応により螺旋の巻き方向を制御した不斉重合が起こることを示している。

第2章第1節ではオリゴ(キノキサリン-2,3-ジイル)の螺旋2次構造の動的安定性について検討している。末端パラジウムの有無により安定性が変化することを示し、パラジウムを除去したオリゴマーを用いラセミ化の反応速度を求めている。そして螺旋2次構造の動的安定性がキノキサリン環5,8-位の置換基の高さと重合度すなわち鎖長と共に大きくなることを明らかにしている。

第2章第2節では、まず、ラセミ体ポリ(キノキサリン-2,3-ジイル)パラジウム錯体に光学活性ホスフィンリガンドを導入することにより生成する二つのジアステレオマーは、その安定性の差により一方の螺旋が優勢となることを明らかとしている。また1,2-ジイソシアノベンゼンモノマーの3,6-位に置換基としてアリアル基を導入したときに得られるポリマーの螺旋構造はラセミ化に対して安定になる。特に、p-アニシル基を置換基とするモノマーの重合で得られるポリマーは加熱によってラセミ化することなく、より安定な螺旋コンフォメーションに変化することが示されている。

第3章では5-フルオロウラシルの分解阻害活性を有する2,4-及び2,6-ジヒドロキシピリジン誘導体と5-フルオロウラシルとの結合による新規制癌剤の合成を検討している。これら両者の結合様式としては生体内で容易に両者が再生出来るためにはエステル結合が望まれ、そこで2,4-及び2,6-ジヒドロキシピリジン誘導体の選択的アシル化について検討している。2,4-ジヒドロキシピリジン誘導体に関しては酸クロライドとの直接反応により4位アシル体が、ビスシリル化後、酸クロライドと反応させることにより2位アシル体がそれぞれ選択的に得られることを明らかとしている。一方、2,6-ジヒドロキシピリジン誘導体の場合、3位置換基による立体障害により選択的に6位水酸基がアシル化されることを示してい

る。これらモノアシル体と5-フルオロウラシルの1位マスクド体とを炭酸又は種々の芳香族ジカルボン酸を介して反応させることにより両者の結合体を合成している。

第4章ではフラビンの開環型モデルの合成と反応について検討している。まずジヒドロフラビンの不安定性はフェニレンジアミン構造部分に由来するものと仮定し、安定なジヒドロフラビンモデルとして環を開いた形の5,6-ジアニリノウラシル誘導体を合成している。このモデル化合物は各種基質の還元能力を保持しており、更に酸素に対してかなり安定となることが示されている。また酸化型開環型フラビンモデルとして5-アニリデン-6-アニリノビリミジン-2,4(1H, 3H)-ジオン誘導体を合成している。これは各種基質を酸化する能力を有しており、その能力は、イソアロキサジンよりも強いことが示されている。またアニリンとの反応の反応機構に基づいて空気酸化を用いたイソアロキサジン環の新規一般合成法を開発している。

論文審査の結果の要旨

本論文は、ジアジン誘導体すなわち、二つの窒素元素を環内に含む芳香族6員環化合物のうちキノキサリン、ウラシル及びピリミジン類の新規合成法と反応性に関する研究を記述したもので、主な成果は次の通りである。

(1) 有機パラジウム触媒を用いた1,2-ジイソシアノベンゼン類の重合反応で生成するモノ及びオリゴ(キノキサリン-2,3-ジイル)パラジウム錯体はいずれも安定に単離することができ、キノキサリン誘導体の合成中間体として利用できることを明らかにした。

(2) キラル・パラジウム触媒を用いて、螺旋構造のみに由来するキラリティをもつ右巻き及び左巻きの光学活性6量体(キノキサリン-2,3-ジイル)パラジウム錯体を合成した。さらに、それぞれを開始剤として、螺旋の巻き方向が完全に制御された2,3-キノキサリンポリマーの合成に成功した。

(3) オリゴ(キノキサリン-2,3-ジイル)の螺旋2次構造の動的安定性が末端パラジウムの有無及びキノキサリン環5及び8-位の置換基と重合度に著しく依存することを明らかにした。特に、3,6-位にp-アニシル基を有する1,2-ジイソシアノベンゼンをモノマーとして用いることによりラセミ化を起こさない高分子量の2,3-キノキサリンポリマーが得られることを明らかにした。

(4) 5-フルオロウラシル分解阻害剤である2,4-および2,6-ジヒドロキシピリジン類の選択的アシル化法を開発し、このものと5-フルオロウラシルとの結合体による新規制癌剤を見出した。

(5) 5,6-ジアニリノウラシル誘導体を原料とする空気酸化を用いたイソアロキサジン誘導体の新規一般合成法を見いだした。

以上、要するに、本論文は、安定な螺旋構造を有するキノキサリン・オリゴマー誘導体、新規5-フルオロウラシル系制癌剤、そしてイソアロキサジン類の新規合成法を開発したものであり、その成果は、学術上、応用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10年12月8日、論文内容とそれに関連した事項についての試問を行った結果、合格と認めた。