

氏名	来海 正輝
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博乙第3581号
学位授与の日付	平成13年 3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	チアゾリジン系およびピリダジン系化合物の合成化学的研究
論文審査委員	教授 中山太二 教授 廣田 喬 教授 原山 尚

### 学位論文内容の要旨

著者らは、2-置換 thiazoline 誘導体、3環性および4環性の pyridazino[4,5-*b*]indole-1,4-dione 誘導体を合成し、後二者については、その化学発光能を検討し、以下の知見を得た。

- 1)、2-置換 thiazolidinylidene rhodanine 誘導体を合成した。
- 2)、上記合成を通じて新しい反応を見出した。
- 3)、上記新反応に基づく2-置換 thiazolidinyl rhodanine 誘導体を合成、1)を含め、新規化合物を21種合成した。
- 4)、新規合成化合物の幾種類かについては、質量分析による構造解析を行った。
- 5)、規化合物3種を含む3環性の1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-pyridazino[4,5-*b*]indole-1,4-(2*H*,3*H*)-dione 誘導体および新規化合物である4環性の7,8,9,10-tetrahydro-11*H*-benzo[*g*]pyridazino[4,5-*b*]indole-7,10(8*H*,9*H*)-dione 誘導体を合成した。
- 6)、上記の化合物およびそれらの中間体の1-NMRにおける帰属を行った。
- 7)、上記5)の化合物および中間体の幾種類かについて、その化学発光能を検討し、上記5)の化合物の幾つかに luminol 様の化学発光能を認めた。
- 8)、化学発光の測定条件を luminol と比較検討することにより、上記5)の化合物の発光機序が luminol と同様であることが示唆された。
- 9)、上記5)の化合物の化学発光強度と過酸化水素濃度の関係を検討した結果、これらの化合物の発光強度と過酸化水素濃度の間には正の比例関係の成立することが判明した。このことから、これら化合物が微量定量の新しい試薬、しいては、新微量定量法の確立に繋がる可能性が示唆された。

以 上

## 論文審査結果の要旨

提出論文は、多くの生理活性物質が知られているチアゾリジン系化合物および化学発光物質であるルミノールを代表とするピリダジン系化合物をそれぞれ基本骨格として、医薬品原料の製造、新医薬品の創製そしてより優れた分析試薬を開発する目的で、新規化合物を合成し、更にその発光能の評価をまとめたものである。

著者はチアゾリジン系化合物においては、2-置換チアゾリンとローダニン誘導体の反応に注目し、溶媒を氷酢酸から無水酢酸に変えることにより、従来還流条件で進行していた本反応が、室温で進行することを見出した。更にこの新規反応を利用して多くの新規化合物を合成することにも成功した。また、ピリダジン系化合物の合成においては、多くの3環性ピリダジノ[4,5-*b*]インドール-1,4-ジオン誘導体、及び、4環性のベンゾ[*g*]ピリダジノ[4,5-*b*]インドール-1,4-ジオン誘導体を合成した。そしてこれらの化学発光能を検討したところ、ルミノールの発光強度に勝るものは見い出せなかったものの、幾つかの化合物に、ルミノール様の化学発光能を認めた。又、その発光はアルカリ性条件下、ペルオキシダーゼ及び過酸化水素との反応により起こるものであり、ルミノールの発光の特徴と良く一致することから、ルミノールと同様の機構で発光することを明らかにした。更に、その発光強度は、過酸化水素濃度と正比例関係にあり、今後、定量試薬として応用できる可能性も示唆した。

以上総括して、本論文は薬学領域における博士（薬学）の学位論文に値するものと考えられる。