

Title	N-ニトロソジアルキルアミン類の陽極酸化およびその反応機構に関する研究
Author(s)	鄭, 智淑
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36407
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【9】

氏名・(本籍)	ちよん 鄭	ち 智	すっく 淑
学位の種類	薬	学	博 士
学位記番号	第	8 6 3 9	号
学位授与の日付	平成元年3月24日		
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻 学位規則第5条第1項該当		
学位論文題目	N-ニトロソジアルキルアミン類の陽極酸化およびその反応機構に関する研究		
論文審査委員	(主査) 教授 柘井雅一郎 (副査) 教授 岩田 宙造 教授 北川 勲 教授 富田 研一		

論文内容の要旨

N-ニトロソジアルキルアミン (1: $(RCH_2CH_2)_2NNO$)の電気化学的酸化反応はこれまで柘井等により研究され、 CH_3CN 中酸素共存下での電解により相当するN-ニトロアミン (2: $(RCH_2CH_2)_2NNO_2$)及びβ-ケトニトロソアミン (3: $RCOCH_2(RCH_2CH_2)NNO$)が生成することが見出されている。しかし、反応の第1段階が基質からの1電子移行によるラジカルカチオン (4: $(RCH_2CH_2)_2N^+=NO^{\cdot}$)の生成であることは確認されているが、(2)、(3)に至る反応経路の詳細は明らかにされていない。

一方、N-ニトロソアミン類は強力な発癌物質として知られており、化学的酸化を含めて多くの研究がなされてきた。このニトロソアミンの発癌性は基質が生体内で酵素的酸化分解を受け、活性なアルキル化剤に変換されることにより発現されると考えられている。したがって、N-ニトロソジアルキルアミン類の電気化学的酸化反応機構を解明することはこれらの化合物の生体内酸化についても有用な情報を提供することになると期待される。そこで著者は CH_3CN 中、種々の条件下でN-ニトロソアミン(1)のサイクリックボルタンメトリー(CV)、定電位電解(CPE)及び定電流電解(CCE)を詳しく検討し、反応生成物を明らかにし、またその生成に対する合理的な反応経路を提案した。

著者はまず、酸素共存下で(1)より(2)及び(3)に至る反応経路について考察するために、種々の条件下で(1)のCV、CPE、CCEを検討した。それらの結果をもとに、次のような反応経路を考えた。すなわち、(1)が1電子酸化され、生じたカチオンラジカル(4)が酸素と反応し、これが溶媒の CH_3CN または溶媒中の少量の水から水素引き抜きを起こした後、ニトロ体(2)を与える。同じくカチオンラジカル(4)が6員環遷移状態を経て、分子内β-水素引き抜き反応を行った後、酸素と反応し、さらに、1電子酸化され、β-ケ

ト体(3)を与える。この場合、(1)から(3)への生成において、 β -ヒドロキシニトロソアミンはその中間体ではないことが確認された。

また、除酸素条件下での(1)の電解では(2)及び(3)が生成しなかったことより酸素共存下での酸化反応とは異なる反応経路があると考えられた。そこで他の反応生成物及びその生成機構について検討を行った。その結果、生成物としてアルデヒド、カルボン酸、及びアミドが得られた。これらのものの生成機構としては以下の二つが考えられた。すなわち、(1)の1電子酸化されて生じた(4)が上述のように6員環遷移状態を経て β -炭素上の水素を引き抜いた後、さらに1電子酸化され、生じたカルボカチオンが溶媒の CH_3CN によって、求核攻撃を受けアミドを生成する。このアミドは電解条件下でさらに酸化され、 α 及び β 位炭素-炭素結合開裂後、生成した各フラグメントから加水分解を経てアルデヒド、カルボン酸、及びアミドを生成する。一方、もう一つの反応経路として、アルキルアミン類の場合と同様に(4)が α 炭素上で脱プロトン化し、さらに1電子酸化され加水分解し、アルデヒドとさらに酸化されたカルボン酸及びアミドを生成するものが考えられた。しかし、CVの結果等から、この二つの経路のうち、前者の経路が優先すると結論した。

さらに、N-ニトロソジメチルアミン及びN-ニトロソジエチルアミンは他の鎖状2級アミンより形成されるN-ニトロソアルキルアミンとは異なるCV挙動を示し、 -30°C でCVを測定すると1電子酸化によって生成するラジカルカチオン(4)の還元波が見られる。このことは低温においてはこれらのラジカルカチオンが他のN-ニトロソアルキルアミン(1)から生成するラジカルカチオンより安定であることを示している。同様な挙動が環状のニトロソアミンであるN-ニトロソピペリジンにおいても見られた。また、これらのニトロソアミンでは除酸素条件下の電解においても低温ではニトロ体(2)が生成することより、(1)から(2)への変換に対して少なくとも二つの経路が存在すると考えられ、これらについて検討した。まず、(1)が1電子酸化されたラジカルカチオンが水と反応しさらに1電子酸化された後、(2)を与える。また、(4)が酸素と反応した場合はノルマルプロピル基より長いアルキル直鎖を有するニトロソアミンのニトロ体への変換と同様な経路によってニトロ体が生成すると考えられる。

次に、芳香環を分子内に含むニトロソアミンすなわち、N-ニトロソジベンジルアミン及びN-ニトロソジフェネチルアミンは酸素存在下の電解酸化においても相当するニトロ体を与えず、主生成物として前者からはベンズアルデヒド及びベンジルアセトアミドが、後者からはベンズアルデヒド、ホルムアルデヒドなどが得られた。CVと電解の検討を行った結果、これらのニトロソアミンの酸化反応は他のニトロソアミンとはかなり異なった経路によって進行すると考えられ、次のように反応経路を推定した。まず、前者では1電子酸化されて生じたラジカルカチオンからベンジル基が脱離しベンジルカチオンとベンジルニトロソアミンが生じる。このベンジルカチオンは溶媒の CH_3CN と反応し、ベンジルアセトアミドを生成し、ベンジルニトロソアミンはベンジルアルコールからベンズアルデヒドを生成する。後者では1電子酸化によって生成したラジカルカチオンの β -炭素上で水素の引き抜きが起こり、さらに1電子酸化された後、 CH_3CN 及び水と反応し、ベンズアルデヒド及びホルムアルデヒドが生成すると考えられる。

論文の審査結果の要旨

N-ニトロソジアルキルアミン類は生体内で酸化的代謝を受け、変異原性、発ガン性をあらわすとされるが、一方アミン部のアルキル基の差異により標的臓器が異るとされる。本研究は、その為のモデルとして、アルキル部の異なる14種のニトロソアミン、および反応中間体と考えられる化合物を用い、電子移行過程とそれに続く反応の差異を詳細に調べることにより、構造の差が生む反応機構の違いをほぼ明らかにしている。これらの結果は、発ガンに到る機構の解明に、間接的乍ら化学反応上の1つの有意な情報を与えたものと思われ、学位論文として価値あるものと認めた。