The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Studies on Biomimetic Oxidation of Amino Compounds Promoted by Flavins and Metal Complexes
Author(s)	増井, 義之
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37044
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【65】

氏名・(本籍)	増井義之（ますいよしゆき）
学位の種類	工学博士
学位記番号	第 9213 号
学位授与の日付	平成2年3月24日
学位授与の要件	基礎工学研究科化学系専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	Studies on Biomimetic Oxidation of Amino Compounds Promoted by Flavins and Metal Complexes （フラビンおよび金属錯体によるアミノ化合物の生合成型酸化に関する研究）
論文審査委員	（主査） 教授 村橋 俊一 （副査） 教授 近松 啓明　教授 畑田 耕一

論文内容の要旨

酵素反応をシミュレートし，金属錯体や有機化合物を用いて酵素と同様の反応を行い，有機合成に活用する目的で研究を行った。特にアミン類を代謝するオキシゲナーゼの機能に着目し，フラビン類を用いた研究の過程で，フラビンペルオキシド(1)による第2アミンの酸化を行うとニトロンとヒドロキシフラビン(2)が生成することを見いだした。更に2が過酸化水素と反応して1を与えること，およびこれを利用した最初のフラビン化合物による触媒反応を見いだし，有機合成への展開を行った。一方金属錯体を用いた研究の過程でタングステン酸塩を触媒とするテトラヒドロキノリンからのヒドロキサム酸合成反応を見いだした。本論文には，これらの研究成果がまとめられている。

第1章は緒論であり，本研究の背景及び目的と研究内容の概略が述べられている。

第2章では，1によるアミンの酸化反応が述べられている。1により第二アミンおよびヒドロキシルアミンは相当するニトロンに酸化された。それに対して，ベンジルアミンを酸化すると脱水素された後トランスアミノ化反応により生成したと考えられるイミン化合物が得られた。この1による脱水素反応はこれまで報告されておらず興味深い。

第3章では，2と過酸化水素の反応による1の新合成法とそれを応用したフラビン化合物を触媒とする過酸化水素酸化が述べられている。2がアルコール中で過酸化水素と反応し1を効率よく与えることを見いだした。この反応を利用して次に述べる触媒反応を見いだした。1，2，5－エチル－3－メチルルミフラビニウム過塩素酸塩(3)のいずれを触媒としてもアミンや硫黄化合物は過酸化水素により酸化された。ジブチルアミンを用いて反応条件を検討した。本触媒反応は種々の溶媒中で進行した。また種々のフラビンの触媒作用を検討した結果，5－アルキルフラビン類は触媒活性を示すが，5－位にアルキル基を持た

ないフラビン類は触媒活性を示さなかった。本反応は1のヒドロペルオキシ基の末端酸素が基質に求電子攻撃する過程を含むとされている。私は，この反応機構の速度論的検討を行った。その結果，2よりフラビニウムイオンを生成する脱ヒドロキシ過程が律速であることを見いだした。なお，本反応で光学活性なフラビンを触媒として用いれば，不斉酸化反応も可能である。

第4章では，タングステン酸塩を触媒とするテトラヒドロキノリンの過酸化水素酸化によるヒドロキサム酸の新規合成が述べられている。キノリンの選択的水素添加によって得られる1,2,3,4－テトラヒドロキノリンは，タングステン酸ナトリウムを触媒として過酸化水素で酸化すると，相当するヒドロキサム酸1－ヒドロキシ－3,4－ジヒドロ－2（1H）－キノリノン(4)を与える。4の合成は，β－（o－ニトロフェニル）プロピオン酸の水素還元条件下での環化により行われているが，この方法は原料が得にくいなどの難点がある。それに対し，本方法は，原料のアミンが容易に得られ，反応がきれいで効率も良いことから重要である。また，これらのヒドロキサム酸は，薬理活性を示しキノリンアルカロイド等の生理活性物質の前駆体として重要なラクタム，3,4－ジヒドロカルボスチリルへ容易に導くことができる。

論文の審査結果の要旨

本論文はフラビン酵素の機能を，金属錯体やフラビン化合物を用いてシミュレートし，生合成型の有機合成反応を開発する研究をまとめたものである。

著者はフラビン酵素の触媒機能を，酵素の基本構造を持つルミフラビンを用いて詳細に検討し，ルミフラビンヒドロペルオキシドの酸化反応を，アミンを基質として調べた結果，フラビンペルオキシドを過酸化水素を用いて容易に生成しうることを見い出した。さらに，フラビン化合物を触媒とする新しい型の過酸化水素酸化法を開発し，不斉触媒酸化反応として応用できることも明かにしている。本反応を用いると，第二アミンはニトロンに，スルフィドはスルホキシドに，触媒的に過酸化水素で酸化できるなど，フラビン化合物を触媒とする新しい型の反応が実現できる。

一方，著者は金属ヒドロペルオキシドによるアミンの酸化について検討し，キノリンから容易に得られるテトラヒドロキノリンを，タングステン錯体触媒存在下，過酸化水素で酸化してヒドロキサム酸を合成する優れた反応を見い出している。ヒドロキサム酸は抗バクテリア作用を示し，さらにβ－遮断作用などの生理活性を示すキノリン系アルカロイドへと容易に導くことができる。

以上の結果は，酵素機能をシミュレートして，新しい型の生合成型酸化反応を開発し，その機構と有用性を明らかにしたもので，有機合成の分野に貢献するものであり，学位論文として価値あるものと認める。