

氏 名 (本 籍)	わた 渡	なべ 辺	よし 芳	ひと 人 (岩手県)
学 位 の 種 類	理 学	博 士		
学 位 記 番 号	博 甲 第 141 号			
学 位 授 与 年 月 日	昭和57年 3 月 25 日			
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当			
審 査 研 究 科	化学研究科	化学専攻		
学 位 論 文 題 目	Mechanisms of Enzymatic and Biomimetic Oxygenations of Organic Sulfur Compounds(有機イオウ化合物の酵素および酵素類似反応による酸化反応機構)			
主 査	筑波大学教授	理学博士	大 饗	茂
副 査	筑波大学教授	理学博士	安 藤	亘
副 査	筑波大学教授	理学博士	表	美 守
副 査	筑波大学助教授	工学博士	古 川	尚 道

## 論 文 の 要 旨

最初の緒論には肝ミクロゾームによる異物代謝に重要な役割をもっているチトクロームP-450 という鉄ポルフィリン錯体を中心にもつ酵素とその反応などがいつまでもまとめられてあり、その酵素や酸素を含むミクロゾームによる有機硫黄化合物の酸化的代謝を主体にした本研究の目標とか基本的考えなどが述べてある。第1章にはチトクロームP-450 によるアルキルフエニルスルフィドの酵素酸化反応でスルホキシドを生成する以外にアルキル基が電子吸引基であればC-S結合の酸化的開裂がおこるといふ新しい知見などが述べられている。そしてこの酵素酸化反応がヒドロキシラジカルによる酸化の様子と非常に類似していることから、その最初の段階でスルフェニル硫黄から1電子移動がおこり、一旦スルフェニウムラジカルのようなカチオンラジカルを中間体として生成して進む機構が提唱されている。そしてこの中間体の生成を支持する反応速度と酸化電位の直線関係などの実験データも出されている。第2章には、アニソールのチトクロームP-450 による酸化的脱メチル化の反応の機構のことが述べられているが、この反応でDをラベルしたアニソールを用いての脱メチル化で大きな水素同位体効果が見られること、アニソール誘導体の酸化電位と酸化速度に直線関係が見られること等から酸化酵素による直接の水素引き抜きが律速段階になって進む反応機構が提唱されている。第3章では同じくチトクロームP-450 によるスルホキシドのスルホンへの酸化がスルフィドからスルホキシドへの酸素酸化と同じ機構で進むことが記載されている。第4章にはアルキルスルフィドの第2鉄塩とアスコルビン酸と酵素の系を用いて酵素類似の酸素酸化がチトク

ローム P-450 による酸化と同じ様な反応を進めるという知見が述べてある。第 5 章にはもう少し酵素に近い鉄ポルフィリン錯体と触媒を用いてのスルフィドの酸素酸化の反応でその酸化の立体選択性がチトクローム P-450 による酸化のそれによく似ている事が述べられている。第 6 章には、中心にコバルトをもつ金属錯体を用いてのスルフィドの酸素酸化で C-S 結合の酸化的開裂のみをおこす反応の見出されたことと、その反応機構が記されている。第 7 章にはこの反応の合成的応用としてヒドロキシルラジカルによるスルフィドの酸化でスルホキシドが選択的に得られることが述べられている。

## 審 査 の 要 旨

チトクローム P-450 という肝ミクロゾームに存在する酸化酵素は中心に鉄ポルフィリン錯体をもっている異物代謝に欠くことの出来ない酵素であり炭化水素の水酸化をすることはよく知られていた。それが薬物に多い 2 価の硫黄化合物を酸化することが解ったのはごく最近で、筑波大学化学系第 1 回の博士課程を終えた福島大吉博士らの努力によるものである。その段階ではこの酸素酸化が親電子的酸化であるという事が解っただけでそれ以上のことは解明され得なかった。

この論文に記載されている研究はそれを更に詳細に解明してスルフィドがスルホキシドに酸化されたり C-S 結合の酸化開裂をおこす酸素反応の最初のステップがスルフィドの硫黄原子から酵素から酵素の中心鉄（オキセノイド）への 1 電子移動をおこす反応で、スルフェニウムラジカルを中間体に生成して進むという機構を明かにしたもので、その学問的意義は大きく、国際的にも高い評価を受けている。更にエーテル結合の酸化的脱アルキル化反応が直接エーテルの  $\alpha$ -水素の引き抜きで開始されることを見出した知見も重要である。

そのほかチトクローム P-450 に類似の酵素モデルを用いて同じような反応を再現することと、その反応がヒドロキシルラジカルとの反応に似ている事を利用してのスルフィドのスルホキシドへの簡便な選択的酸化反応など、すべてチトクローム P-450 の異物代謝の詳細を理解する上で非常に重要な研究として長く残るものと考えられる。

よって、著者は理学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。