チトクロムP-450をモデルとした反応

宮田 直樹**・広部 雅昭*

Cytochrome P-450 Model Reactions.

Naoki MIYATA** and Masaaki HIROBE*

Our recent developments related to the cytochrome P-450 model reactions by using iron porphyrin complex are summarized. This article is divided into three sections according to the type of reaction.

The first is the oxidant supported oxidation. Porphinatoiron-oxene complex generated by chloro $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -tetraphenylporphinato iron (III) (Fe^{III} TPPCl) and 2-iodoso-*m*-xylene as oxidant smoothly dealkylated several tertiary amines to the corresponding secondary amines.

The second is the oxidation accompanied by the reductive activation of molecular oxygen. Reductive dioxygen activation was achieved by reductant ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, NaBH_4 or Zn)- Fe^{III} TPPCl system in protic media and the active intermediate formed by this system oxidized tertiary amines, sulfides and hydrocarbons.

The last is the reductive deoxygenation from several tertiary amine oxides and arene oxides by reduced porphinatoiron (Fe^{II} TPP).

Detailed studies on the reaction mechanism are also described.

1. はじめに

生体内に取り込まれた異物（ゼノバイオティクス）の多くは、酸化反応を受けてより水溶性の高い化合物に代謝される。この酸化反応で中心的役割を果しているのが動物の肝臓のミクロゾーム分画等に存在するチトクロムP-450と呼ばれる一原子酸素添加酵素である¹⁾。チトクロムP-450は、酸素分子をNADPH由来の還元力を用いて活性化し式1に示すように基質を酸化する。

チトクロムP-450が触媒する酸化反応としては、炭化水素化合物の水酸化反応およびエポキシ化反応、酸素、窒素、硫黄原子等を含むヘテロ化合物の脱アルキル化反応等が知られている。

チトクロムP-450は、活性中心にプロトポルフィリンIX鉄錯体（図1）を含有し、その中心金属である鉄原子には、第5配位子としてシステインのチオレートアニオンが配位していると推定されている²⁾。

チトクロムP-450の触媒反応機構を図2に示した。休止状態では鉄原子は三価であるが、基質が取り込まれると鉄のスピンの状態が変化し、NADPHからチトクロムP-450還元酵素を経て一電子が導入される。（図2の

Fig. 1 Iron protoporphyrin IX.

* 東京大学薬学部薬品代謝化学教室（ ）

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo（ ）

**（現所属）国立衛生試験所合成化学研究部（ ）

**Division of Organic Chemistry, National Institute of Hygienic Sciences（ ）

(a))。ついで酸素分子が第6配位子として結合したのち、さらにもう一電子が導入される。このようにして生成したパーオキシ錯体(図2の(b))の酸素-酸素結合がどのようにして開裂するのか、また、酸化活性種がどのような構造であるのか、という点については、まだよくわかっていない。現在予想されている酸化活性種は、図2の(c)に示すような鉄ポルフィリンと原子状酸素(オキセン)との複合体、ポルフィリンオキセノイド($\text{Fe}^{\text{V}}=\text{O}$)である。

Fig. 2 Proposed scheme for the catalytic action of cytochrome P-450 in oxidation.

S represents a substrate and S-O the corresponding product. Fe^{III} represents the resting stage of cytochrome P-450.

一方、1975年頃、有機過酸化物、有機過酸、ヨードソベンゼン誘導体等の酸化剤の共存下、チトクロムP-450が種々の基質の酸化反応を行うことが明らかになった⁴⁾。この反応は、酸素分子および還元系非存在下、すなわち酸素分子の還元的活性化なしで酸化反応が進行する点において、チトクロムP-450本来の酸化反応とは明らかに異質の反応である。この反応では、図2に示したチトクロムP-450の触媒サイクルに酸化剤により……→で示すようなバイパスができ、直接酸化活性種が生成し反応が進行すると考えられている。チトクロムP-450本来の反応と同一の活性種が生成しているか、という点については異論があり⁵⁾確定していない。しかし、芳香環の水酸化反応においてNIHシフトが起きること⁶⁾などから、一応両者で同一の酸化活性種、ポルフィリンオキセノイドが生成していると考えられている。

近年、これらの酸化反応とは別に、チトクロムP-450が異物の還元反応にも関与していることが明らかにされた。現在までに確認された還元反応は、ニトロ、ニトロソ化合物のアミンへの還元反応⁷⁾、ハロゲン化炭化水素の還元的脱ハロゲン化反応⁸⁾、三級アミン-N-オキシド⁹⁾

や多環芳香族エポキシド¹⁰⁾の脱オキシ化反応等であり、これらの反応は、触媒サイクルの途中に生成する還元状態のチトクロムP-450(図2の(a))によって進行していると推定されている。

チトクロムP-450が触媒する酸化反応および還元反応の特徴は、酵素反応としては特異的ともいえる反応様式の多様性と、反応基質の多様性である。これらの性質は、異物代謝を担う酵素に与えられた合目的性と考えることもできるが、特にその反応様式の多様性は有機化学的見地からも非常に興味深い。それゆえ、チトクロムP-450が行う多様な代謝反応を単純なモデル系を用いて再現し、その触媒機構を有機化学的に解明しようとする試みがこれまで多くなされてきた。特に最近では、チトクロムP-450による反応が、その補欠分子族であるプロトポルフィリンIX鉄錯体上で進行していることを考慮し、鉄ポルフィリン錯体の機能を有効に利用したモデル反応がいくつか報告されている¹¹⁾。本稿では、最近筆者が行った鉄ポルフィリン錯体を用いるチトクロムP-450タイプの反応を、

- i 酸化剤を用いる酸化反応のモデル反応
- ii 酸素分子の還元的活性化を伴う酸化反応のモデル反応
- iii 還元反応のモデル反応

の順に紹介したい。

2. 酸化反応のモデル反応 その1 酸化剤を用いる反応

1979年Grovesらは、チトクロムP-450のモデル錯体として図3に示す $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -テトラフェニルポルフィン鉄クロライド(以下、 Fe^{III} TPPClと略す)を用いると、ヨードソベンゼンが二重結合のエポキシ化(式2)および炭化水素の水酸化(式3)を行うことを明らかにした¹²⁾。これは、鉄ポルフィリン錯体を触媒として利用し、酸化剤共存下チトクロムP-450タイプの酸化反応を行った初めての例である。

Fig. 3 Chloro $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -tetraphenylporphinatoiron (III). (Fe^{III} TPPCl)

反応に関与する酸化活性種は、その後の分光学的研究によりポルフィリンオキセノイドであることが証明されている¹³⁾。

Table 1 Oxidative dealkylation of tertiary amines by using 2-iodoso-*m*-xylene-Fe^{III}TPPCl system^{a)}.

Substrate	Product	Yield ^{b)} (%)
85
19
52
4.8
45
	HCHO	19 ^{c)}
7

a) Amine (1 mmol) was stirred in CH₂Cl₂ (50 ml) in the presence of Fe^{III}TPPCl (0.05 mmol) and 2-iodoso-*m*-xylene (0.1 mmol). Reactions were completed within 30 minutes.

b) Yields were determined by GC or HPLC analysis and based on 2-iodoso-*m*-xylene.

c) Detected by Nash reagent.

三級アミンの酸化的脱アルキル化反応は、チトクロム P-450 が触媒する代表的な酸化反応の一つであるにもかかわらず、その反応機構はよくわかっていない。筆者らは、モデル系を用いて本反応を再現するとともに反応機構の検討を行った¹⁴⁾。

チトクロム P-450 モデル化合物として Fe^{III}TPPCl を、酸化剤として 2-ヨードソ-*m*-キシレンを用いると、種々の三級アミンが速やかに脱アルキル化され、二級アミンとアルデヒドが生成した (表 1 参照)。反応の進行には、Fe^{III}TPPCl と酸化剤の両者が不可欠であり、塩化第二鉄等の無機鉄は、ほとんど触媒活性を示さない。それに対し、Fe^{III}TPPCl は、触媒として効率良く作用する。一般的に、芳香族アミンは脂肪族アミンに比べて脱アルキル化しやすい傾向にある。

次に、脱アルキル化機構を解明するための実験を行った。N,N-ジメチルアニリンの脱メチル化反応をメタノール存在下で行うと、N-メチルアニリンの生成が抑制され、新たに N-メトキシメチル-N-メチルアニリンが主生成した (図 4 参照)。メトキシメチル体は、脱メチル化反応の中間体として生成するイミニウムイオンがメタノールによってトラップされて生成したと考えられる。

イミニウムイオンの生成機構については、

i アルキル基の脱離しやすさが、

の順になり、これは α 位水素の酸性度の順と対応していることから、 α 位水素のプロトンとしての引き抜き過程の存在が予想されること、

ii パラ位に種々の置換基を有する N,N-ジメチルアニリンの脱メチル化のされやすさが、

の順になり、電子供与性の置換基を有する方が酸化されやすいことから、アミンが一電子酸化されアミニウムカチオンラジカルが生成する過程が反応性を決定していると考えられること、

iii N,N-ジメチルアニリンの脱メチル化反応で中間

Fig. 4 Proposed scheme for the formation of N-methoxymethyl-N-methylaniline by using 2-iodoso-*m*-xylene-Fe^{III}TPPCl system in the presence of methanol.

Fig. 5 Proposed scheme for the oxidative dealkylation of tertiary amines by using 2-iodoso-*m*-xylene- Fe^{III} TPPCl system.

体として *N*-オキシドの生成が見られず、さらに、別途、 Fe^{III} TPPCl による *N*-オキシドの脱メチル化反応を検討したがその反応速度がきわめて遅いことから、*N*-オキシドを経由して脱アルキル化反応が進行している可能性が否定されたこと、

などから図5に示すように、三級アミンの窒素原子がポルフィリンオキセノイドにより一電子酸化され、ついで α 位水素がプロトンとして脱離し、さらに一電子酸化されイミニウムイオンが生成する機構を推定している。

以上の知見は、チトクロム P-450 の活性部位でも同様の機構で反応が進行している可能性を示唆する¹⁵⁾。

最近、大饗らは、スルフィドの酸化反応においても反応が硫黄原子の一電子酸化を経由して進行していると報告しており¹⁶⁾、チトクロム P-450 が触媒するヘテロ化合物の酸化反応では、ヘテロ原子の一電子酸化により反応が進行している可能性が高い。

酸化剤共存下、鉄ポルフィリン錯体を用いるチトクロム P-450 モデル反応の研究は、近年多数報告されている¹⁷⁾。これらのモデル反応では、直接酸化活性種を生成させて反応性を検討できるという利点があり、今後ともチトクロム P-450 の酸化反応機構を有機化学的に解明するための有効な手段となると考えられる。

3. 酸化反応のモデル反応 その2 酸素分子の還元的活性化を伴う反応

無機鉄-リガンド-酸素分子-還元剤という系が芳香環の水酸化反応を行うことは、すでに約30年前ごろから Udenfriend¹⁸⁾ や、Viscontini¹⁹⁾ らにより見出されている。それにもかかわらず、触媒として鉄ポルフィリン錯体を用いて酸素分子を還元的に活性化しチトクロム P-450 タイプの酸化反応を行った例はほとんどない。この理由の一つは、還元型鉄ポルフィリン-酸素錯体が速やかに触媒として不活性な μ -オキソ二量体に酸化されてしまうためである²⁰⁾。

1975年、桜井らは、ヘミンを触媒として用いることにより、システイン等のチオール化合物が還元的に酸素分子を活性化し、アニリンが水酸化されることを報告した²¹⁾(式4参照)。この反応でヒドロキシラジカル、スーパーオキシド、過酸化水素、一重項酸素等の消去剤によ

る阻害が見られないこと、NIH シフトが起きることなどから、反応に原子状酸素が関与していると推定している。本反応は、チオールの還元力と配位力を巧みに利用し、チトクロム P-450 タイプの酸化反応を再現した点において非常に興味深い。

筆者らは、チトクロム P-450 を還元するのに頻用されるハイドロサルファイトナトリウムを用いて、酸素分子の還元的活性化による基質の酸化反応を検討した²²⁾。 Fe^{III} TPPCl を触媒とし、塩化メチレン-メタノール-水 (3:6:1) 混合溶媒中で三級アミンおよびスルフィドの酸化反応を行った結果、*N*-脱アルキル化体およびスル

Table 2 Oxidative dealkylation of tertiary amines by using $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ - O_2 - Fe^{III} TPPCl system^{a)}.

Substrate	Yield ^{b)} (%)
	800
	140
	430 ^{c)} , 60 ^{d)}
	210
	170

a) Amine (1 mmol) was vigorously stirred in a solvent (CH_2Cl_2 : CH_3OH : H_2O =3:6:1, 10 ml) containing 3% of $(\text{CH}_3)_4\text{NOH}$ in the presence of Fe^{III} TPPCl (0.01 mmol) and $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (500 mg). Reactions were completed within 20 minutes.

b) Yields were determined by HPLC analysis and based on Fe^{III} TPPCl.

c) Yield of *N*-ethylaniline.

d) Yield of *N*-methylaniline.

Table 3 Oxidation of organic sulfides by using $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4\text{-O}_2\text{-Fe}^{\text{III}}$ TPPCl system^{a)}.
$$\text{R}_1\text{-S-R}_2 \xrightarrow[\text{cat. Fe}^{\text{III}}\text{TPPCL}]{\text{O}_2, \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4} \text{R}_1\text{-S(=O)-R}_2$$

Substrate	Yield ^{b)} (%)
	600
	770
	790
	600
	540

a) Reaction conditions were the same as those of Table 2. Reactions were completed within 20 minutes.

b) Yields were determined by HPLC analysis and based on Fe^{III} TPPCL

ホキシドの生成を確認した。結果を表2および表3に示す。

反応には、 Fe^{III} TPPCL、還元剤、および酸素分子が必須である。触媒として塩化第二鉄を用いると反応はほとんど進行しないのに対し、 Fe^{III} TPPCLは効率良く酸素分子を還元的に活性化し、ターンオーバーする。反応を塩化メチレン-水の二層系で行うと、 μ -オキソニ量体が生成し基質の酸化反応は全く進行しない。またアルゴン気流下で反応を行うと、鉄ポルフィリン錯体は還元型の可視スペクトルを示すのみで基質の酸化反応は進行しない。ここに酸素を導入すると酸化反応が進行し、同時に可視スペクトルは元の酸化型に戻る。従って、本反応では、プロトン溶媒中、過剰の還元剤存在下、鉄ポルフィリン錯体が酸素分子を還元的に活性化し、その活性中間体が基質を酸化したものと推定される。パラ位に置換基を有する *N,N*-ジメチルアニリン誘導体およびチオアニソール誘導体を基質として酸化反応性を比較すると、両反応ともに電子供与性置換基を有する化合物の方が高い反応性を示した²⁸⁾。これらの結果は、本反応が親電子的な酸化活性種による反応であることを示唆する。また、還元剤を水酸化ナトリウムや亜鉛末などに代えても同様に酸化反応が進行することから、鉄ポルフィリン錯体に対する還元力を有する還元剤ならば、本反応に利用可能であることが示された。

次に、筆者らは炭化水素の酸素化反応を検討した。 Fe^{III} TPPCLを触媒として用い、酢酸溶媒中で過剰の亜

鉛末を存在させて反応を行うと、表4に示すように炭化水素の水酸化反応が進行した。

Table 4 Oxygenation of various hydrocarbons by using $\text{Zn-O}_2\text{-Fe}^{\text{III}}$ TPPCl system^{a)}.
$$\text{R}_1\text{CH(R}_2\text{)H} \xrightarrow[\text{cat. Fe}^{\text{III}}\text{TPPCL}]{\text{O}_2, \text{Zn}} \text{R}_1\text{CH(R}_2\text{)OH} + \text{R}_1\text{CH(R}_2\text{)=O}$$

Substrate	Product	Yield ^{b)} (%)
	 	1,440 500
	 	200 280
	 	200 250
adamantane ^{c)}	1-adamantanol 2-adamantanol	290 170

a) A large excess of hydrocarbon (6 ml) was vigorously stirred in a solvent (CH_2Cl_2 : CH_3COOH =1:3, 4 ml) in the presence of Fe^{III} TPPCL (0.01 mmol) and Zn powder (3.0 g). Reactions proceeded with no induction period and were completed within 60 minutes.

b) Yields were determined by GC analysis and based on Fe^{III} TPPCL

c) Adamantane (300 mg) dissolved in a solvent (benzene: CH_3COOH =6.5:3.5, 10 ml) was oxidized.

本反応もアルゴン気流下では抑制され酸素を導入すると速やかに誘導時間なしで進行する。同条件下、塩化第二鉄やアセチルアセトネート錯体では反応がほとんど進行しないことから、鉄ポルフィン錯体構造が、還元的な酸素分子の活性化と、基質の水酸化に効率良く機能していることが明らかになった。

アダマンタンを基質として水酸化反応を行った結果は、反応がラジカル活性種による水素ラジカル引き抜き反応を経由して進行していることを示唆する。 Fe^{III} TPPCL存在下、過酸化ナトリウムを用いて水酸化反応を行った場合も同様の結果が得られたことから、反応は、図6に示すようにパーオキシ錯体を経由し、その2つの酸素原子間の結合がホモリティックに開裂して生成するヒドロキシラジカルが炭化水素から水素ラジカルを引き抜いて

Fig. 6 Proposed scheme for the oxygenation of various hydrocarbons by using Zn-O₂-Fe^{III} TPPCl system.

P represents tetraphenylporphinato dianion (TPP).

進行していると推定される。

酸素-酸素結合がホモリティックに開裂してラジカル活性種が生成し、それが基質を酸化するという反応機構は、従来のポルフィリンオキセノイドが酸化活性種であるという考え方 (図2) とは異なるものである。しかし、最近チトクロム P-450 を用いた代謝実験においても、酸化活性種がポルフィリンオキセノイドではなく、酸素-酸素結合のホモリティックな開裂によって生成するラジカル活性種であることを示唆する結果が報告されている²⁴⁾。また、チトクロム P-450 によるアニリンの水酸化反応やエタノールの酸化反応では、Harber-Weiss タイプの反応でヒドロキシラジカルが生成し、それが酸化活性種であると推定した報告もある²⁵⁾。これらの知見は、チトクロム P-450 が触媒する多様な酸化反応が、酸化反応様式によって異なった酸化活性種の関与により進行している可能性を示唆する。チナクロム P-450 モデル錯体を用いた酸素分子の還元的活性化と基質の酸化反応の研究の今後の発展によって、これらの機構解明のための糸口が得られるものと期待される。

4. 還元反応のモデル反応

還元型鉄ポルフィリン錯体による有機化合物の還元反応は、Castro らによって詳細に研究されている。彼らは、還元型チトクロム P-450 モデル化合物としてデューテロポルフィリン鉄錯体 (Fe^{II} D) を使い、ハロゲン化炭化水素が還元的に脱ハロゲン化されること (式5) および芳香族ニトロ化合物が芳香族アミンに還元されること (式6) を報告している²⁶⁾。

筆者らは、Fe^{II} TPP を還元型チトクロム P-450 モデル化合物として用いて芳香族エポキシドおよび三級アミ

ン-N-オキシドの脱オキシ化反応を検討した²⁷⁾。

ベンツ [a] ピレン-4,5-オキシドを含むエポキシ化合物は、Fe^{II} TPP により脱オキシ化され、Fe^{II} TPP は μ -オキシニ量体に酸化された (表5参照)。脱オキシ化の

Table 5 Deoxygenation of various arene oxides by Fe^{II} TPP^{a)}

Substrate	Reaction time (hr)	Yield ^{b)} (%)
	2.5	21
	30	12
	60	8
	60	8

a) Arene oxide (0.01 mmol) was stirred in CH₂Cl₂ (10 ml) under argon in the presence of Fe^{II} TPP (0.02 mmol).

b) Yields were determined by HPLC analysis.

収率が低いのは、反応条件下エポキシドがフェノールに異性化するためである。Fe^{II} TPP に代えて、Fe^{III} TPPCl あるいは塩化第一鉄を用いると脱オキシ化は全く進行しない。スチレンオキシド、シクロヘキセンオキシド等は、本条件下全く反応せず、脱オキシ化反応が進行するのは、芳香族エポキシドに限られることが示された。

同様の条件下、N,N-ジメチルアニリン-N-オキシド、キノリン-N-オキシド等の三級アミン-N-オキシドも表6に示すように脱オキシ化される。

本反応の中間体としてフェリールオキシド (Fe^{IV}=O) の生成を予測したが、その存在を直接分光学的に確認することはできなかった。そこでフェリールオキシドによって酸素化されることが知られているトリフェニルホスフィン²⁸⁾を用いてその生成の可能性を検討した。すなわち、基質として N,N-ジメチルアニリン-N-オキシドを用い、過剰のトリフェニルホスフィン存在下触媒量の Fe^{II} TPP を加えると、反応は速やかに進行し、

Table 6 Deoxygenation of various amine oxides by Fe^{II} TPP^{a)}.

Substrate	Reaction time	Yield ^{b)} (%)
	5 min	88
	5 min	88
	5 min	87
	5 min	66
	15 hr	83
	18 hr	50
	45 hr	66
	45 hr	63

a) Reaction conditions were the same as those of Table 5.

b) Yields were determined by HPLC analysis.

Fe^{II} TPP はターンオーバーした。トリフェニルホスフィンに基質を直接脱オキシ化する能力を持たないので、この反応は、 Fe^{II} TPP が *N*-オキシドの酸素原子を引き抜き、フェリールオキシドになり、これがトリフェニルホスフィンを酸化して再び Fe^{II} TPP に戻ることにより進行したと考えられる。

脱オキシ化反応速度の解析結果は、反応が *N*-オキシドおよび Fe^{II} TPP に対してそれぞれ一次であることを示し、この結果も、 Fe^{II} TPP による *N*-オキシドからの直接的な酸素転移機構で脱オキシ化が進行していることを支持する。

現在まで、チトクロム P-450 による脱オキシ化反応において、フェリールオキシドが中間体として観測されたという報告はない。しかし、酵素活性中心に同じく鉄ポルフィリン錯体を持つパーオキシダーゼにおいてはフェリールオキシド状態が知られており¹⁰⁾、チトクロム P-450 においてもフェリールオキシドが生成して脱オキシ化反応が進行している可能性が高い。

近年、四塩化炭素等のポリハロゲン化炭化水素の毒性発現にもチトクロム P-450 による還元的代謝が関与していることが推定されており²⁹⁾、今後還元酵素としてのチトクロム P-450 の研究に、モデル錯体を用いた研究の果たす役割は大きいと考える。

5. おわりに

チトクロム P-450 のように活性部位の構造が解明されている酵素の触媒機構を解明するには、活性中心の機能を集約したモデル系を設計し、それを用いて反応機構を解明するのが、有機化学的観点から最も秀れた方法であると考えられる。先に述べたように、チトクロム P-450 が触媒する酸化反応が、従来から考えられているようなポルフィリンオキセノイドを酸化活性種とする単一の経路で進行しているのではないことを示唆する知見が多く報告されるようになり、酸素分子の還元的活性化を伴う酸化反応機構に関する議論は、近年、一層白熱化している。これに対し、ここ数年のモデル反応の研究の進歩は大きく、チトクロム P-450 の多様な機能の大部分はすでにモデル系で再現できるようになったといえる。今後、これらのモデル反応を有効に利用し、チトクロム P-450 が関与する反応の機構を分子レベルで解明することがこれらの分野の研究にたずさわる有機化学者の夢である。

一方、生体が行う巧緻な化学反応をモデル系で再現し、それを利用して、有用な有機合成反応を開発することも重要な課題の一つと考えられる。本稿で紹介したモデル反応は、いずれも緩和な条件下で進行するので、今後、鉄ポルフィリン錯体の触媒としての安定性、反応の選択性等について改良を加えることにより、有機合成反応への応用が期待される。

最後に、この分野の研究を始めてまだ日も浅く、誤まった理解や重大な見落としなどがあると思われる。ご批判、ご教示いただければ幸いである。

また、本研究の協力者、東京大学薬学部木内浩子、三田智文両氏に感謝致します。

(昭和 58 年 6 月 7 日受理)

文 献

- チトクロム P-450 に関する詳細は、以下の成書および総説を参考にしてほしい。
 - 佐藤 了編，“薬物代謝—肝小胞体を中心として”，(1973) 講談社
 - “Cytochrome P-450”，ed. by R. Sato, T. Omura, Kodansha and Academic Press (1978)

- c) 今井嘉郎, 代謝, **13**, 15 (1976)
d) 今井嘉郎, 佐藤 了, 代謝, **19**, 1723 (1982)
e) 早石 修, 野崎光洋編, “酸素添加酵素”, (1973) 東大出版会
f) ボンゼ/メツラー, “薬物代謝”, (1980) 朝倉書店
- 2) J. P. Collman, T. N. Sorrell, “Drug Metabolism Concepts” (D. M. Jerina ed.), *ACS Symp. Ser.*, **44**, 27 (1977)
3) D. M. Jerina, *Chem. Technol.*, **1973**, 120; G. A. Hamilton, “Molecular Mechanisms of Oxygen Activation” (O. Hayaishi ed.) Academic Press, p. 405 (1974)
4) F. F. Kadlubar, K. C. Morton, D. M. Ziegler, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **54**, 1255 (1973); E. G. Hrycay, P. J. O'Brien, *Arch. Biochem. Biophys.*, **153**, 480 (1972); E. G. Hrycay, J. A. Gustfsson, M. Ingelman-Sundberg, L. Ernster, *FEBS Lett.*, **56**, 161 (1975)
5) J. Capdevila, R. W. Estabrook, P. A. Prough, *Arch. Biochem. Biophys.*, **200**, 186 (1980)
6) A. D. Rahimtula, P. J. O'Brien, H. E. Seifried, D. M. Jerina, *Eur. J. Chem.*, **89**, 133 (1978)
7) N. Harada, T. Omura, *J. Biochem.*, **87**, 1539 (1980); H. A. Sasame, J. R. Gillette, *Mol. Pharmacol.*, **5**, 123 (1969); J. R. Gillette, J. J. Kamm, H. A. Sasame, *ibid.*, **4**, 541 (1968)
8) W. Nastainczyk, H. J. Ahr, V. Ullrich, *Biochem. Pharmacol.*, **31**, 391 (1982); K. Fujii, N. Miki, T. Sugiyama, M. Morio, T. Yamano, Y. Miyake, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **102**, 507 (1981)
9) K. Iwasaki, H. Noguchi, R. Kato, Y. Imai, R. Sato, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **77**, 1143 (1977); M. Sugiura, K. Iwasaki, R. Kato, *Mol. Pharmacol.*, **12**, 322 (1976); M. Sugiura, K. Iwasaki, H. Noguchi, R. Kato, *Life Sciences*, **15**, 1433 (1974)
10) R. Kato, K. Iwasaki, T. Shiraga, H. Noguchi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **70**, 681 (1976); J. Booth, A. Hewer, G. R. Keysell, P. Sims, *Xenobiotica*, **5**, 197 (1975)
11) チトクロム P-450 モデル反応に関する最近の総説。
桜井 弘, 化学増刊 95 “金属イオンの生物活性—生物無機化学の新しい流れ—” p. 21 (1982) 化学同人
12) J. T. Groves, T. E. Nemo, R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1032 (1979)
13) J. T. Groves, R. C. Haushalter, M. Nakamura, T. E. Nemo, B. J. Evans, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2884 (1981)
14) N. Miyata, H. Kiuchi, M. Hirobe, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 1489 (1981); 木内浩子, 宮田直樹, 広部雅昭, 日本薬学会第 101 年会 講演要旨集, p. 431, (1981); 宮田直樹, 三田智文, 木内浩子, 広部雅昭, 第 9 回酵素類似様機能をもつ有機化学反応の研究會 講演要旨集, p. 11 (1982)
15) アミンの酸化反応が窒素原子の一電子酸化機構により進行していることを示唆する知見は, 最近, チトクロム P-450 を用いた実験でも得られている。
O. Augusto, H. S. Beilan, P. R. Ortiz de Montellano, *J. Biol. Chem.*, **257**, 11288 (1982); F. P. Guengerich, T. L. MacDonald, L. T. Bulka, R. E. Miller, D. C. Liebler, K. Zirvi, C. B. Frederick, F. F. Kadlubar, R. A. Prough, “Cytochrome P-450, Biochemistry, Biophysics and Environmental Implications” (E. Hietanen, M. Laitinen and O. Hanninen ed.) Elsevier Biomedical Press, p. 27 (1982)
16) Y. Watanabe, T. Iyanagi, S. Oae, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 533 (1982); Y. Watanabe, S. Oae, T. Iyanagi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 188 (1982)
17) C. K. Chang, M. S. Kuo, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3413 (1979); D. Mansuy, P. M. Dansette, F. Pecquet, J. C. Chottard, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **96**, 433 (1980); J. T. Groves, W. J. Kruper, T. E. Nemo, R. S. Myers, *J. Mol. Catalysis*, **7**, 169 (1980); D. Mansuy, J. F. Bartoli, J. C. Chattard, M. Lange, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19**, 909 (1980); P. Shannon, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4580 (1981); T. Shimizu, T. Iyoda, N. Kanda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 1206; C. K. Chang, F. Ebina, *ibid.*, **1981**, 778; A. Gold, W. Irely, M. Bowen, *ibid.*, **1981**, 293; S. Oae, Y. Watanabe, K. Fujimoto, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1189 (1982); J. R. L. Smith, R. E. Piggott, P. R. Sleath, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 55; J. R. L. Smith, P. R. Sleath, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1982**, 1009; N. W. Nee, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6123 (1982); D. Mansuy, J. F. Bartoli, M. Momenteau, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 2781 (1982)
18) S. Udenfriend, C. T. Axelrod, B. B. Brodie, *J. Biol. Chem.*, **208**, 731 (1954)
19) M. Viscontini, H. Leindner, G. Mattern, T. Okada, *Helv. Chim. Acta.*, **49**, 1911 (1966)
20) W. S. Bringar, C. K. Chang, J. Geibel, T. G. Traylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 5597 (1974)
21) H. Sakurai, S. Ogawa, *Biochem. Pharmacol.*, **24**, 1257 (1975); H. Sakurai, M. Kito, *ibid.*, **24**, 1647 (1975); H. Sakurai, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 1686 (1976); H. Sakurai, M. Kito, *ibid.*, **25**, 2330 (1977); H. Sakurai, S. Ogawa, *ibid.*, **27**, 2171 (1979); H. Sakurai, *ibid.*, **28**,

- 3437 (1980)
- 22) 三田智文, 宮田直樹, 広部雅昭, 日本薬学会第 103 年会 講演要旨集, p.177 (1983); T. Santa, N. Miyata, M. Hirobe, *Tetrahedron Lett.*, submitted.
- 23) 三田智文, 宮田直樹, 広部雅昭, 未発表データ
- 24) S. G. Sligar, K. A. Kennedy, D. C. Pearson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 1240 (1980); R. E. White, S. G. Sligar, M. J. Coon, *J. Biol. Chem.*, **255**, 11108 (1980); R. C. Blake, M. J. Coon, *ibid.*, **256**, 12127 (1981)
- 25) M. Ingelman-Sundberg, I. Johansson, *ibid.*, **256**, 6321 (1981); M. Ingelman-Sundberg, G. Ekstorum, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **106**, 625 (1982)
- 26) C. E. Castro, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 2310 (1964); R. S. Wade, R. Halvlin, C. E. Castro, *ibid.*, **91**, 7530 (1969); R. S. Wade, C. E. Castro, *ibid.*, **95**, 226 (1973); J. H. Ong, C. E. Castro, *ibid.*, **99**, 6740 (1977)
- 27) 三田智文, 宮田直樹, 広部雅昭, 日本薬学会第 102 年会 講演要旨集, p.458, (1982); N. Miyata, T. Santa, M. Hirobe, *Chem. Pharm. Bull.*, submitted; および未発表データ
- 28) D. H. Chin, G. N. La Mar, A. L. Balch, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5945 (1980)
- 29) C. R. Wolf, D. Mansuy, W. Nastainczyk, G. Deutschmann, V. Ullrich, *Mol. Pharmacol.*, **13**, 698 (1977); W. Nastainczyk, V. Ullrich, H. Sims, *Biochem. Pharmacol.*, **27**, 387 (1977); D. Mansuy, M. Lange, J. C. Chottard, P. Guerin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 648; D. Mansuy, M. Fontecave, J. C. Chottard, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **95**, 1536 (1980); D. Mansuy, M. Fontecave, *ibid.*, **104**, 1651 (1982)

協会誌バックナンバー在庫表

下記のバックナンバーが在庫致しておりますので, ご希望の方は代金(現金書留)を添えてお申し込み下さい。

(昭和 58 年 9 月現在)

巻 数	年 号	在 庫	月 号	定 価	送 料
第 37 巻	昭 54 年 '79	1 2 3 4 5 — 7 8 9 10 11 12		900 円/冊	(送料共)
38	55 '80	1 2 3 4 5 6 7 8 — — — 12		"	"
39	56 '81	1 — — — — 6 7 8 9 10 — —		1,200 "	"
40	57 '82	— — — — — 7 — 9 10 — 12		"	"
41	58 '83	— 2 3 4 5 6 7 8 9		"	"
特	37 — 12	「有機合成に用いられる金属化合物の合成と性質」		2,000 円/冊	(送料共)
	38 — 6	「新製品・新プロセス開発の背景」		"	"
集	39 — 6	「80 年代有機合成化学工業における技術革新」		2,500 円/冊	"
	41 — 6	「C ₁ 化学の現状」		"	"
号					