生体系をモデルとした電子伝達反応 —フェレドキシンモデルを中心に—

井 上 博 夫*

Electron-transfer Reactions Using a Model for an Electron-transfer Carrier in Biological Systems — Ferredoxin Model.

Hiroo INOUE*

This review describes that the synthetic 4Fe-4S cluster, which is a model compound for an active center of ferredoxin in biological systems, exhibits a prominent function as an electron-transfer carrier or an active site in various chemical oxidation-reduction reactions. The designed reactions using the synthetic 4Fe-4S cluster are as follows: the reduction of acridinium salt, α -diketone, and *m*-dinitrobenzene with benzenethiol, the reductive cleavage of α -isobutylthiooxybenzoin with 1-benzyl-1,4-dihydronicotinamide, the reduction of aromatic ketones, aldehydes, esters, and protons with carbanions such as *n*-butyllithium and phenyllithium, and the activation of hydrogen and the hydrogenation of olefins with the phenyllithium/4Fe-4S cluster system. Furthermore, the function of thiamine coenzyme in pyruvate oxygenase is mimicked and applied to the reduction of 4Fe-4S cluster using thiazolium salt as a model compound.

1. はじめに

電子伝達反応とは、ある物質または系を介して電子供与体から電子受容体へ電子を移していく反応のことである。この反応は酸化還元を触媒的に効率よく進めるだけでなく、ある場合には、電子伝達体が電子供与体または受容体を活性化して不可能な反応を可能にすることもあり、反応機構的に、また合成化学上重要である。その電子伝達の仕組みは反応の種類によりいろいろ異なるが、電子伝達体の酸化状態の変換機能や電子供与体または受容体の酸化還元中間体の反応性を利用して、これまでに多くの反応が組み立てられてきた。例えば、酸化還元の単反応を触媒系に導いたワッカー反応¹⁾、遷移金属の原子価変換を利用した諸種の有機金属反応²⁾、ラジカル中間種の酸化還元を経由する触媒反応³⁾、 S_{RN} 反応のように、一電子移動で誘起される二重活性化反応³⁾、光や電極を

利用する電子伝達反応⁴⁾などはいずれもその代表的な反応であり、それぞれについて、膨大な研究がなされている。特に、最近では、生体の酸化還元系に関心がもたれ、その電子伝達系を構成する機能物質を人工的に開発し、触媒として化学反応に応用しようとする研究が盛んに行われている。

このような背景のもとで、筆者らは、生体のヒドロゲナーゼやニトロゲナーゼ反応において、電子伝達体として中心的な働きをする非ヘム鉄蛋白 Clostridium フェレドキシンに注目し、この生体機能を化学反応に応用し、新しい型の電子伝達触媒を生み出す目的で、モデル化合物としての立方型の鉄-硫黄クラスター (4Fe-4S クラスターと略記) を用いた電子伝達反応やその関連反応の研究を展開している。そして、鉄イオンが集合してクラスター構造をとると、単核錯体より強い還元力が現われること、また電子の蓄積と放出が円滑に進み、酸化と還元を分離する機能が現われることなど、クラスター構造に由来する優れた電子伝達特性を見出している。本稿では、この合成 4Fe-4S クラスターを用いた電子伝達反応を中心に、ピルビン酸代謝系をモデルとした反応について、筆者らの仕事を紹介し、その電子伝達機能を追

* 大阪府立大学工学部応用化学教室 ()

* Department of Applied Chemistry, College of Engineering, University of Osaka Prefecture ()

求してみたいと思う。また、4Fe-4S クラスターを反応サイトとして利用した水素化反応についても、生体機能材料の有機反応への応用例として触れることにする。

2 8Fe-8S 型フェレドキシンとそのモデル化合物

本論に入る前に、フェレドキシンおよびそのモデル化合物について、概略を述べておく。Clostridium フェレドキシンはバクテリアに含まれる分子量 6,200 の鉄-硫黄蛋白であり、蛋白鎖は 55 個のアミノ酸から構成されている⁶⁾。その蛋白鎖には、8 個のシステイン残基が存在し、2 個の Fe₄S₄ 中心の各鉄イオンと配位結合している(図1)。このフェレドキシンは 390 nm に吸収を示し、-410 mV の酸化還元電位(E_d)をもち、生体ではピルビン酸塩の酸化過程に関与している⁶⁾。すなわち、酸化型フェレドキシン(Fd_{ox})はピルビン酸塩を酸化して還元型フェレドキシン(Fd_{red})となり(式1)、生じた Fd_{red} は窒素や亜硝酸イオンをアンモニウムイオンに(式2)、プロトン水を水素に(式3)、炭酸ガスをギ酸に(式4)それぞれ還元するといわれている。(式1)の反応において、ピルビン酸塩のアシル残基は酸化還元に関与して CoA-SH と反応し、CoA-SAc になる。また、ピルビン酸塩の他に、水素もヒドロゲナーゼの存在下で Fd_{ox} を還元する(式5)。

このフェレドキシンの活性部位は Fe₄S₄ 中心であることから、蛋白部分を単純なチオラート配位子に変えた 4Fe-4S クラスターを一般にフェレドキシンモデルと呼んで

Fig. 1

いる(図1)。このモデル錯体は Holm らのグループにより初めて合成され、1973 年にその合成法や X 線解析の結果が報告された⁷⁾。合成は、(式6)の経路にしたがって、脱気条件下で連続的に行われる。また、4 個のチオ

ラート配位子はより酸性度の高いチオール類(R'SH)⁸⁾および親電子試薬(YX)(たとえば、CH₃COCl)⁹⁾により置換されるので(式7,8)、この置換反応を利用して末端配位子を種々変換することができる。この直接法および置換法により多くの 4Fe-4S クラスターが合成されている。

[Fe₄S₄(SR)₄]²⁻ はフェレドキシンに似た立方型の構造をとっており(図1)¹⁰⁾、Fe₄S₄ 中心は型式的には 2 個の鉄(II)イオンと 2 個の鉄(III)イオンとから構成されている。しかし、実際には、鉄イオンは等価で、2.5+ の酸化状態をとることがメスバウアースペクトルの測定により明らかにされており¹¹⁾、電子は 4 個の鉄イオンに非局在化していると考えられる(図2)。この Fe₄S₄ 中心には一電子または二電子を導入することが可能であり、2-/3- および 3-/4- の変換を行う。配位子が電子吸引性であるほど電位はより正の値をとり、2-/3- 変換における E_{1/2} 値(DMF)と R の置換基定数、Taft σ* 値(R=t-Bu, i-Pr, n-Pr, Et, Me, CH₃Ph), または Hammett σ_p 値(R=p-C₆H₄X; X=Me, H, NMe₃)との間には、(式9, 10)のような直線関係が成立すると報告されている¹²⁾。

$$E_{1/2}(\text{V}) = 0.411\sigma^* - 1.3 \quad (9)$$

$$E_{1/2}(\text{V}) = 0.295\sigma_p - 1.04 \quad (10)$$

Fig. 2

また、クラスターの電位は環境の影響を受け、水の溶媒和、あるいはプロトン供与性分子の水素結合により正の方向に移る。例えば、 $R=CH_2CH_2OH$ のクラスターでは、 $E_{1/2}$ (SCE) 値は 80 vol % DMSO-水溶液で -1.05 V, 40 vol % DMSO-水溶液で -0.89 V, 水溶液で -0.75 V と順に高くなる¹³⁾。また、 $R=C_6H_4-o-OH$ では、配位子と OH 基の分子内水素結合により、 $E_{1/2}$ (SCB) は $R=Ph$ に比べて 0.15 V (2-/3-), 0.22 V (3-/4-) 正の方向に移る¹⁴⁾。さらに、 $R=Z-Cys-Gly-Ala-OMe$ のクラスターでは、 $E_{1/2}$ (SCE) 値は 303 K での -1.00 V から 233 K での -0.85 V と正の方向に移り、これは AlaNH と Cys の水素結合 ($NH\cdots S$) に起因すると示唆されている¹⁵⁾。このように、 Fe_4S_4 骨格の電子は非局在化していると考えられ、その酸化還元電位は低く、末端配位子や環境の影響を受ける。

3. 電子伝達反応

前述した合成 $4Fe-4S$ クラスターの性質をもとに、筆者らは $4Fe-4S$ クラスターの電子伝達機能および反応性に関して、次のことを期待し、その機能を調べるとともに、諸種の反応に応用した。

1) 酸化状態の変換機能。電子伝達系の構成には、酸化状態の変換機能をもつ電子伝達体が必要である。 $4Fe-4S$ クラスターは 2-, 3-, 4-の酸化状態をとり得るので、この酸化状態の変換を利用して諸種の電子伝達系を構成することが可能であろう。

2) クラスター構造に由来する還元能。電子供与体および受容体が Fe_4S_4 中心に接近した際、図 3 に示すように、 Fe_4S_4 骨格内で電子の偏りが生じ、その状態に電子が導入され、同時に、 Fe_4S_4 中心から電子が押し出されるという伝達系が構成されると、還元力は増大する。 4 -レベルの $4Fe-4S$ クラスター (4 個の鉄 (II) イオンからなる) の場合には、還元力の増大により鉄 (I) 状態に近い還元機能が現われるかもしれない。

3) 酸化と還元との分離。別々の鉄サイトからの電子の導入と放出は電子供与体の酸化と電子受容体の還元を分

D: Electron donor
A: Electron acceptor

Fig. 3

離することに役立つであろう。

4) 多電子移動。2-/4-変換により二電子還元または酸化が起こるのである。

5) 反応サイト。末端配位子は置換反応を行うので、この配位サイトを反応場として用いることが可能であろう。しかも、 Fe_4S_4 中心の電子状態を変えることにより、配位サイトでの反応を制御することができるかもしれない。

なお、以下の反応では、ベンゼンチオラート配位子をもつ $4Fe-4S$ クラスター (1) を (式 6) の直接法により合成し、使用した。このクラスター 1 は mp 190~191 °C の黒色結晶で、MeCN, DMF, DMSO などの有機溶媒に可溶である。DMF 中での可視吸収スペクトルは 457 nm ($\epsilon: 1.77 \times 10^4$) に吸収を示し、酸化還元電位 ($E_{1/2}$, DMF) は 2-/3-変換が -1.039 V, 3-/4-変換が -1.748 V である¹²⁾。

3.1. $4Fe-4S$ クラスターの酸化により誘起される電子伝達反応 チオラート類はクラスター 1 を還元することはできないが、電子受容体で 1 を酸化すると、配位子から電子が移行し、ジフェニルジスルフィドが生成する。したがって、電子供与体としてチオールまたはチオラート類を用いる場合には、電子受容体によるクラスターの酸化が引き金となって電子伝達系が形成される。ベンゼンチオラート/クラスター 1 系は塩化 10-メチルアクリジニウムを触媒的に還元し、定量的に 10, 10'-ジメチルビアカリダンを与える (式 12)¹⁶⁾。その際、ビアカリダンに対応する量のジフェニルジスルフィドが生成する。クラスター 1 が存在しないと、ベンゼンチオラートがアクリジニウム塩の 9 位に付加した生成物が定量的に得られる (式 11)。アクリジニウム塩の還元は、電子供与体としてのチオラートが存在しなくても起こるので、(式 12) の反応はアクリジニウム塩による酸化が引き金となる電子伝達系と考えられる。その他の反応例を (式 13

～15)に示す。*m*-ジニトロベンゼンの場合には、1個のニトロ基のみが触媒的にアミノ基に還元される¹⁷⁾。また、これらの反応において、クラスター1は反応後回収される。NADHモデルとして知られている1-ベンジル-1,4-ジヒドロニコチン酸アミド(BNAH)を電子供与体として用いた場合にも、同様に電子伝達系が形成される。例えば、BNAHと α -イソブチルチオデオキシベンゾインのベンゼン溶液に、1を分散させ、Ar下、80°Cで加熱すると、炭素-硫黄結合の還元的切断により、デオキシベンゾインが生成する(式16)¹⁸⁾。チオデオキシベンゾインが存在しない系では、BNAHは1と酸化還元を行わない。BNAHから得られる二量体(式16)を純粋に単離することはできなかったが、ジイソブチルジ

スルフィドがデオキシベンゾインの約1/2モル量生成していることから、恐らく(式17～19)の反応が起きていると考えられる。

3.2. 4Fe-4S クラスターの還元により誘起される電子伝達反応 基質の還元が2-状態で起こらないときには、2-/3-または2-/4-変換を利用して電子伝達系を形成することができる。クラスター1の還元電位は低いので、1の還元には比較的強い還元剤が必要になる。2-/3-変換には、亜ジチオン酸ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、アセナフチレンのアニオンラジカル¹⁹⁾、2-/4-変換には、ナフタレンのアニオンラジカル²⁰⁾が用いられ、窒素やその類縁化合物の電子伝達還元が試みられている。また、電子供与源として電極を用い、電位を調節して3-または4-状態にもっていくことができる。この方法で炭酸ガス²¹⁾、イミン類²²⁾、プロトン²³⁾など、興味ある化合物の還元が行われている。筆者らは、カルバニオンが酸化により二量化や不均化を行い、安定な化合物に変わることに着目し、また後述するように、生体系ではカルバニオン構造をとる活性アルデヒドが電子供与体となることから、電子供与体として、*n*-ブチルリチウム(*n*-BuLi)やフェニルリチウム(PhLi)を用いることにした。また、クラスター1はベンゼンやエーテルなどの溶媒に不溶であるが、*n*-BuLiやPhLiで処理すると、可溶になり、均一系で反応を行うことができるという利点もある。反応は次のように行われた。すなわち、*n*-BuLiまたはPhLiのエーテル溶液を脱気し、Ar下でクラスター1を加え、0°Cで30分間攪拌する。1を加えると、反応液は直ちに黒色を呈し、均一な溶液が得られる。この過程で、*n*-BuLiまたはPhLiは1を二電子還元し、前者は不均化により1-ブテンとブタン、さらに1-ブテンの異性化に

よりシス-およびトランス-2-ブテン, および二量化によりオクタンに, 後者は二量化によりビフェニルに変換される(式20)²⁴⁾. 過剰の *n*-BuLi または PhLi を用いて

この調整液をつくり, その溶液に Ar 下でカルボニル化合物を加え, 室温で20時間反応させ, 還元生成物を追跡してクラスター1の電子伝達機能を調べた。*n*-BuLi/1系によるフルオレノン [$E_{1/2}$ (SCE): -1.29, -1.95 V]²⁵⁾ の還元では, そのピナコールとヒドロールが生成するが, 収率は *n*-BuLi/Fe イオンのモル比に依存し, モル比が低いところでは一電子還元によりピナコール, モル比が高いところでは二電子還元によりヒドロールが生成する(式21)²⁴⁾. 二電子還元が起こっていることは反応後に重水を加えると, 重水素化ヒドロールが生成することから明らかである(式22)。1の代わりに, 塩化鉄(III)を用いてこの反応を行うと, *n*-BuLi/塩化鉄(III)のモル比が高いところでは, ヒドロールがピナコールより多く生成するが, 反応後に重水を加えても重水素化ヒドロールは得られない²⁴⁾. このヒドロールは, RMgX/塩化鉄(III)系によるケトン類の還元²⁶⁾で示されるように, プチルアニオンのβ-脱離により生じたヒドリドがカルボニル基に付加して生成すると考えられる。このヒドロ

<i>n</i> -BuLi : Fe ion	%	%	%
2 : 1 *	62	9	4
4 : 1 **	6	63	10

* Bu-Bu (36%), ** BuH, Bu(-H). Ketone / Fe = 1.

(21)

ールの生成挙動の違いはクラスター1が酸化と還元を効率よく分離することを示している。その他のケトンやアルデヒド類について行った結果をその還元電位とともに表1に示しておく²⁷⁾. 表中の $E_{1/2}$ (SCE) はいずれも DMF または MeCN 中での測定値である。*n*-BuLi または PhLi/1系の還元能は基質の還元電位が約-2.1 V 付近(1の還元電位より約0.3~0.4 V 低い)に限界があり, それより負の基質を還元することはできない。しかし, 鉄(II)の単核錯体で還元し得ない基質を還元する。また, 反応後, ジフェニルジスルフィドの存在下, ベンゼンチオールで処理すると, もとのクラスター1が回収される。塩化鉄(III)との反応性の比較を表2に示す。表の値はピナコール, ヒドロール, 1,2-付加体の生成比率を示したものである。塩化鉄(III)の場合の還元種は Fe(I) 錯体であるが, プチルアニオンからのヒドリドの移動によりヒドロールがかなり多く生成する。*dl*/*meso* 比は両者で大差は認められない。しかも, 塩基性条件下でこれらのカルボニル化合物を電極還元したときの *dl*/*meso* 比²⁸⁾に近い。

芳香族エステル類の還元では²⁹⁾, 一電子還元の際に二量化した α -ジケトンとその二電子還元生成物, α -ヒドロキシケトンが生成するが, 還元に関係ない副生成物が生成するために, 収率はケトンやアルデヒド類の場合に比べて低下する。一例を(式23)に示す。塩化鉄(III)の場合には基質に対して塩化鉄(III)のモル量を多くす

Table 1 The reduction of ketones (R^1COR^2) with the *n*-BuLi/1 system^{a)}.

R ¹	R ²	$E_{1/2}$ (V) ^{b)}	Pinacol (%)	Hydrol (%)	1,2-Addn. (%)
Ph	Ph	-1.83, -2.09	57	9	6
Ph	Me	-1.87, -2.32	57	0	12
Ph	H	-1.93, -2.51	58	0	29
Me	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8$	<-2	Aldol condn.		

a) *n*-BuLi:Fe ion:Sub. = (3-4):1:1. rt, 20h.

b) T. J. Curphey, L. D. Trivedi, T. Layloff, *J. Org. Chem.*, **39**, 3831 (1974); L. Meites, P. Zuman, W. J. Scott, B. H. Campbell, A. M. Kardos, "Electrochemical Data", Part 1, A, **1974**, pp. 272 and 332.

Table 2 Comparison of the reactivity between **1** and FeCl₃ in the reduction of aromatic ketones (PhCOR) with the *n*-BuLi/1 or FeCl₃ system^{a)}.

R	Fe-comp.	<i>n</i> -BuLi/Fe ion	Pinacol (%)	Hydrol (%)	1,2-Addn. (%)	<i>dl</i> / <i>meso</i>
Ph	1	2.7	76	16	8	
Ph	FeCl ₃	3.6	0	90	10	
Et	1	3.7	80	0	20	1.9
Et	FeCl ₃	3.7	36	64	0	2.4
Me	1	4	79	4	17	2.2
Me	FeCl ₃	3.5	59	41	0	2.8
H	1	3.7	67	0	33	1.6
H	FeCl ₃	3.0	87	13	0	1.9

a) Et₂O, rt, 20h. Conversion % : >70 %. Pinacol % + Hydrol % + 1,2-Addn. % = 100 %. Fe ion : sub. = 1 : 1.

るか、あるいは濃度を濃くすると収率は増大する。(4:1) FeCl₃/1 混合系を用いると、還元効率は上がるが、ヒドリドの付加による第一アルコールの生成量が増大する(式24)。

Fe-comp.	<i>n</i> -BuLi	: Fe ion	: Sub.	%	%
1 ^{c)}	4	: 1	: 1	6	31
1 ^{d)}	8	: 2	: 1	0	34 (14) ^{b)}
FeCl ₃ ^{e)}	4	: 1	: 1	0	27
FeCl ₃ ^{f)}	12	: 3	: 1	23	45

a) Et₂O, 10°C, 20h. b) Yield of PhCH(OH)C(OH)BuPh. Other products: c, d) PhC(OH)Bu₂ (28, 15 %). e) PhCOOBu (24 %), PhCOOH (23 %). f) PhCOOH (31 %).

R	Y	%	%	%	%
Ph	PhS	12	54	0	16
C ₇ H ₁₅	PhS	0	16	33	46
Ph	PhO	6	21	38	12

a) *n*-BuLi/FeCl₃/1/Sub. = 8/1/0.25/1. Et₂O, rt, 20h.

このように、4個の鉄(II)イオンが集合した4Fe-4S クラスターは、単核の鉄(I)錯体に匹敵する還元力を示し、カルバニオンの酸化とカルボニル化合物の還元を分離する機能を発現する。これらの機能発現は、図3に示すように、電子供与体と受容体の接近により Fe₄S₄ 中心で電子の偏りが生じ、電荷を分離することに起因するのかもしれない。Schrauzer らは以前に鉄(II)イ

オンをグルコースで集合させた系がプロトンを水素に還元することを見出し³⁰⁾、同じような電荷分離の機構を提出しており、集合体の一つの特徴として興味深い。

3.3. プロトンの還元による水素の生成 生体内において、フェレドキシンは3-/1-変換によりプロトンを二電子還元し、水素を生産するといわれている(式3)。この機能を化学的に再現するための研究が合成 4Fe-4S クラスターを用いて行われている。N,N-ジメチルアセトアミド中、Fe₄S₄(SPh)₃³⁻ とベンゼンチオール(クラスターに対して240~480倍モル使用)との反応では、24時間後、化学量論量の11~31%の水素が生成すること³¹⁾、Fe₄S₄(SC₃H₇)₄⁴⁻ の構成成分であるFe(II)塩、S²⁻、*n*-C₃H₇S⁻(モル比; 1:2:6)を無水メタノールに溶かすと、27°Cで24時間後、水素がFe(II)イオンに基づいて20%収率で生成すること³²⁾、さらに、電子供与源として電極を用い、(1:1) MeOH-THF 中で**1**を3-または4-レベルに還元すると、水素が発生すること³³⁾、などが報告されている。筆者らは、クラスター**1**を過剰のアセナフチレンのアニオンラジカルで3-レベルに還元し、その系にAr下ベンゼンチオールを加え、水素の生成量を調べたが、Holm らと同様に、水素はFe₄S₄ 単位当たり0.16 mol 生成するのみであった(表4)。ところが、対カチオンのNa⁺をクラウンまたは非環状クラウンエーテルで錯化すると、水素の生成量は4~5倍増大することを見出した(式25)³³⁾。次に、前述のPhLi/1系

うに、基質の添加により水素の生成量は減少し、その代わりに、ヒドリドの付加生成物が得られた。2-ウンデカノンからそのヒドロールが、ジフェニルアセチレンからシス-スチレンのみが得られることは、親核性の鉄-ヒドリド錯体が中間に生成していることを示唆する。水素の生成反応は、スキーム1のように進むのであろう。すなわち、クラスター1は2molのPhLiにより二電子還元され、生じた4-レベルのクラスターはプロトンに二電子を供与して中間に鉄-ヒドリド錯体を生成し、同時

Scheme 1 Proposed pathway of hydrogen evolution.

に、PhLi から電子が供与され、ヒドリドは水素に変わるといふ経路である。

3.4. ビルビン酸代謝系をモデルとした電子伝達反応
ビルビン酸酸化酵素系において、ビルビン酸は酸化型フェレドキシンに電子を供与するが(式1)、この反応には、チアミン補酵素 (TPP) が触媒として関与し、スキーム2に示すように、TPP のチアゾリウム環がビルビン酸塩と反応し、脱炭酸を経て活性アルデヒドに変わり、このものがフェレドキシンに電子を供与するといわれている^{6,35)}。この酸化還元反応に共役してアシル残基は補酵素 CoA-SH に移り、CoA-SAc の生成とともに、TPP が還元する。生じた還元型フェレドキシンは(式2~4)の反応を行う。ここでは、この電子伝達系をモデルとした反応について述べる。

TPP の代わりに、合成チアゾリウム塩(2)も塩基の存在下でアルデヒド類と反応し、中間に活性アルデヒドの生成を経てベンゾイン縮合を行うことはすでによく知

Scheme 2

Table 6 The reduction of various substrates with the PhCHO/Et₃N/2 system.

Substrate	E ₁ /2 (v.s. SCE)	Product	PhCOOMe %	PhCOOME %
	—		88	87
	-0.36 (H ₂ O, pH 8.4)		83	84
	-0.96 ; -1.13 (EtOH (25%), pH 7.8)	None	0	0
PhCCH=CHCPh	-0.44 ; -1.5 (EtOH (50%), pH 7.2)	(PhCCH=CHCPh) ₂	95	91
PhNO ₂	-0.776 (MeOH (80%))	PhNH ₂ PhN(OH)COPh	25 22	60

PhCHO:Subst:Et₃N: = 6:4:5:1, MeOH, r.t., 20h

られている (式 27-A)。中間に生じる活性アルデヒドは、その構造がスキーム 2 に示す活性アルデヒドに似ていることから、筆者らはまずこのベンゾイン縮合の代わりに、諸種の電子受容性基質との反応を行い、活性アルデヒドの還元作用を調べてみた³⁶⁾。ベンズアルデヒド、2、および基質をメタノールに溶かし、脱気して酸素を除き、ついで Ar 下でトリエチルアミンを加え、室温で 20 時間攪拌するという操作で反応を行う。ベンズアルデヒド：基質：トリエチルアミン：2 のモル比を、6：4：5：1 で行った結果を表 6 にまとめて示す。還元電位 ($E_{1/2}$ vs. SCE, プロトン性溶媒) が $-0.7 \sim -0.8$ V より正の基質は触媒的に還元され、還元生成物の生成量に対応する量の安息香酸メチルが生成する。このことは、酸化還元に共役して、エステル化反応が起こることを意味し (式 27-B)、モデル系が生体系に似た反応形態をとることを示している。反応は、中間に生じた活性アルデヒドが基質に電子を供与し、2-ベンゾイルチアゾリウム塩 (3) の生成を経てメタノールと反応し、エステルの生成とともに、もとのチアゾリウム塩が復元するという経路で進むと考えられる³⁶⁾。ベンズアルデヒドの他に、2-フランカルバルデヒドやヘプタナールを用いたときにも、反応

は同様に進行する。ニトロベンゼンはアニリンと *N*-ベンゾイルヒドロキシルアミンに、ニトロベンゼンの還元中間体は、表 7 に示すように、それぞれ対応する生成物に還元される³⁷⁾。ヒドラゾベンゼンの還元はきわめて進み難い。

このように、チアゾリウム塩 2 は塩基の存在下でアルデヒド類を活性化して電子受容性基質と酸化還元系を構成し、アルデヒド類から基質へ電子を移す電子伝達体としての機能を発現することがわかった。次に、活性アルデヒドが 4Fe-4S クラスターを還元し得るかどうかを調べるために、先ほどと同じ要領で、メタノール中ベンズアルデヒドと 2 をトリエチルアミンの存在下で反応させ、その系に基質としてクラスター 1 を加え、生成する安息香酸メチルの量を追跡した³⁸⁾。1 はメタノールに溶けないので、反応速度は遅いが、1 の約 1/2 モル量の安息香酸メチルが生成し、生体系に似た反応が起こることを見出した (式 28, 29)。このエステルの生成量は、一電子

Enzyme system

Model system

還元により 3-レベルのクラスターが生成していることを示唆しており、メタノール系では、前述したように、水素が生成する可能性がある。しかし、この条件下では水素の生成を確認することはできなかった。そこで、反応系をより単純化するために、活性アルデヒドの前駆体 4 を別法で合成し、4 を (2:3) MeOH-HMPA 中トリエチルアミンで処理して活性アルデヒドに導き、この系に、1、ついでプロトン源としてベンゼンチオールを加えたところ (式 30)、glc で検知できる程度であるが、水素

Table 7 The reduction of the nitrobenzene derivatives with the PhCHO/Et₃N/2 system^{a)}.

Substrate	Product, % ^{b)}				
	PhNH ₂	PhN(OH)COPh	PhN=NPh	PhNHNHPh	PhCOOMe
PhNO	8	48	3	34	36 (0.8) ^{c)}
PhNHOH	33	25	10	0	19 (0.9)
PhN(OH)COPh	8	—	0	0	10 (2.0)
PhN=NPh	6	0	—	66	65 (1.3)

a) PhCHO:Sub.:Et₃N:2=6:4:5:1. MeOH, rt, 20h.

b) Based on Sub. c) () =Exp. mol/theo. mol.

の生成を確認することができた³⁹⁾。まだ水素の生成量は少ないが、この反応はスキーム2の生体系の反応を化学的に再現している点で意味があると考ええる。

4. 水素の Heterolytic 切断による水素化反応

ヒドロゲナーゼは水素を酸化的に切断してフェレドキシンに電子を渡し、水素を電子供与源とする電子伝達系の構成に触媒として関与する(式5)。この酸化的切断を行う活性部位は鉄-硫黄クラスターであることから⁴⁰⁾、合成鉄-硫黄クラスターを用いて水素の切断反応を研究し、化学反応に応用することは意義がある。しかしながら、現在のところ、まだ水素を酸化的に切断する触媒系は得られていない。ここでは、生体機能から離れて、合成4Fe-4Sクラスターを用いて行った水素の切断反応とその反応系を水素化反応に応用した結果について述べることにする。

以前に、クラスター1⁴¹⁾およびシリカゲル担持Fe₄S₄クラスター⁴²⁾は、いずれも水素と反応しないことが報告された。一方、生体内における水素の切断機構として、酸化型鉄-硫黄クラスターと塩基の作用による heterolytic 切断機構が提唱された(図5)⁴³⁾。しかし、クラスター1を酸化して1-状態に導くことは現在のところ困難である。そこで、筆者らはFe₄S₄中心の末端サイトを操作して水素を切断することにした⁴³⁾。すなわち、ラビルな配位子をもつクラスター(5)((式8)の反応で合成)を用い、常圧の水素の雰囲気下、0°Cのエーテル中でPhLiと反応させた。その結果、PhLi/5モル比が4~5付近以上で水素の吸収が観察されること、また水素の吸収が終ったのち、その反応系を1,2-ジブロモエタン、ついで酸

Table 8 The amounts of hydrogen absorbed and benzene produced in the reaction of the PhLi-treated cluster 5 with hydrogen^{a)}.

Molar ratio PhLi/5	mol/Fe ₄ S ₄ unit	
	H ₂	C ₆ H ₆
8 : 1	0.6	0.7
10 : 1	1.2	1.4
12 : 1	2.4	2.7

a) 0°C, Et₂O.

素で酸化し、ベンゼンの生成量を定量したところ、水素の吸収量とほぼ対応量のベンゼンが生成していることを見出した(表8)⁴⁴⁾。これらの結果は水素が heterolytic に切断されていることを示唆し、生じたヒドリドは恐らく鉄-ヒドリド錯体として存在すると考えられる(式31)。この反応において、Fe₄S₄中心はPh-により還元されているので、(式26)の反応で試みたように、このヒドリド中間体をオレフィン類の水素化反応に応用した⁴⁴⁾。一例として、オクテン類の水素化反応の結果を表9に示す。水素化収率はPhLi/5のモル比に依存し、モル比が4付近では末端オレフィンのみが水素化され、内部オレフィンの水素化は起こり難いことがわかる。したがって、1-デセンと2-または3-オクテンの(1:1)混合系の水素化をこの条件下で行うと、1-デセンからデカンへ水素化のみが触媒的に起こり、2-または3-オクテンは反応せずに残る。5の代わりに、塩化鉄(III)を用いた場合には、このような選択性は現われないので、この基質選択性は4Fe-4Sクラスターの特徴であると考えられる。モル比を8~12付近に上げると、末端および内部オレフィンの両方とも水素化される。1-オクテンからオクタンへ水素化は、モル比が8のときに、Fe₄S₄単位当たり約207回サイクルすることを見出している。また、溶媒は水素化に著しい影響を与える。(1:1.5) HMPA-エーテル混合溶媒を用いると、PhLi/5のモル比が高いところでも、内部オレフィンの水素化は起こり難くなり、末端オレフィンのみが選択的に水素化される。このように、PhLiによる処理および溶媒の作用はFe₄S₄中心の末端サイトで

Fig. 5

Table 9 Catalytic hydrogenation of octenes using the PhLi/5/H₂ system^{a)}.

Octenes	Yield (%) ^{b)}			
	PhLi/5	Octane	2-Octene ^{c)}	Other octenes
<i>trans</i> -1-octene	4 : 1	49	15	35
	8 : 1	92	0	Trace
<i>trans</i> -2-octene	4 : 1	3	91	0
	8 : 1	52	27	17
<i>trans</i> -3-octene	4 : 1	0	0	95
	8 : 1	78	5	15
<i>trans</i> -4-octene	8 : 1	71	3	17

a) Octene:5=50:1. Et₂O, rt, 20h. b) Based on octenes. c) A mixture of *cis*- and *trans*-octenes.

の水素化反応を制御する。以上、水素の切断反応と水素化反応について述べた。生体系のように、水素の酸化的切断を行う鉄-硫黄クラスターおよび反応系の設計は今後の課題である。

5. おわりに

フェレドキシンモデルおよびそれに関連する生体機能材料を化学反応に応用した筆者らの仕事を紹介した。前述したように、合成 4Fe-4S クラスターは諸種の酸化還元反応に電子伝達体あるいは反応サイトとして作用し、酸化と還元分離、電子の蓄積と放出、末端サイトの反応性の制御などの興味ある機能を発現する。これらの機能を利用すると、さらに多くの酸化還元系を構築することが可能であろう。しかしながら、ここで用いた 4Fe-4S クラスターは 2-⇌3-⇌4- の変換に基づく電子伝達作用を示しており、1-レベルの酸化状態をとらない。このことは基質の酸化を目的とする電子伝達系の構成を不利にしている。また、還元電位が低いことも電子供与体の使用範囲を制限する原因となっている。今後、4Fe-4S クラスターを反応に利用していく場合に、これらの問題を解決することが望まれる。さらに、4Fe-4S クラスターは反応サイトとしてよりむしろ電子伝達体としての機能が優れているので、クラスターを電子伝達体として用い、別に反応サイトを設定した多元システムを構成することが望まれるであろう。これらのことを実現することにより、4Fe-4S クラスターの化学反応への応用範囲は広がるものと思われる。

ここで述べた筆者らの研究は、それぞれの文献中にある協同研究者の努力によるものであり、ここに改めて謝意を表する。
(昭和 59 年 9 月 29 日受理)

文 献

- 1) R. A. Sheldon, J. K. Kochi, "Metal-Catalyzed

Oxidations of Organic Compounds", (1981) Academic Press.

- 2) J. K. Kochi, "Organometallic Mechanism and Catalysis", (1978) Academic Press; J. Halpern, "Fundamental Research in Homogeneous Catalysis", (M. Tsutsui ed.), p. 25 (1979) Plenum Press; R. D. Cannon, "Electron Transfer Reaction", p. 26 and p. 137 (1980) Butterworths.
- 3) M. Chanon, M. L. Tobe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **21**, 1 (1982); J. F. Bunnett, *Acc. Chem. Res.*, **11**, 413 (1978); J. M. Saveant, *ibid.*, **13**, 323 (1980); M. Chanon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* II-197 (1982)
- 4) D. G. Whitten, *Acc. Chem. Res.*, **13**, 83 (1980); 日本化学会編, 有機光化学の新展開, 化学総説, No. 33 (1982) 学会出版センター; M. Julliard, M. Chanon, *Chem. Rev.*, **83**, 425 (1983); 長 哲郎, 庄野達哉, 本多健一, *Electroorganic Chemistry*, 化学増刊 86 (1980) 化学同人; A. Buet, A. Darchen, C. Moinet, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 447; R. Scheffold, M. Dike, S. Dike, T. Herold, L. Walder, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3642 (1980)
- 5) 日本化学会編, バイオミメティック・ケミストリー, 化学総説, No. 35 (1982) 学会出版センター
- 6) J. C. Rabinowitz, "Bioinorganic Chemistry" (R. F. Gould ed.), p. 322 (1971) Am. Chem. Soc.
- 7) B. A. Averill, T. Herskovitz, R. H. Holm, J. A. Ibers, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3523 (1973)
- 8) L. Que, Jr., M. A. Bobrik, J. A. Ibers, R. H. Holm, *ibid.*, **96**, 4168 (1974); G. R. Dukes, R. H. Holm, *ibid.*, **97**, 528 (1975)
- 9) R. W. Johnson, R. H. Holm, *ibid.*, **100**, 5338 (1978)
- 10) H. L. Carrell, J. P. Glusker, R. Tob, T. C. Bruice, *ibid.*, **99**, 3683 (1977); M. A. Bobrik, K. O. Hodgson, R. H. Holm, *Inorg. Chem.*,

- 16, 1851 (1977); M. A. Bobrik, E. J. Laskowski, R. W. Johnson, W. O. Gillum, J. M. Berg, K. O. Hodgson, R. H. Holm, *ibid.*, **17**, 1402 (1978)
- 11) R. H. Holm, B. A. Averill, T. Herskovitz, R. B. Frankel, H. B. Gray, O. Siiman, F. J. Grunthaner, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2644 (1974); E. J. Laskowski, R. B. Frankel, W. O. Gillum, G. C. Papaefthymiou, J. Renaud, J. A. Ibers, R. H. Holm, *ibid.*, **100**, 5322 (1978)
- 12) B. V. DePamphilis, B. A. Averill, T. Herskovitz, L. Que, Jr., R. H. Holm, *ibid.*, **96**, 4159 (1974)
- 13) C. L. Hill, J. Renaud, R. H. Holm, L. E. Mortenson, *ibid.*, **99**, 2549 (1977)
- 14) R. E. Johnson, G. C. Papaefthymiou, R. B. Frankel, R. H. Holm, *ibid.*, **105**, 7280 (1983)
- 15) N. Ueyama, T. Terakawa, M. Nakata, A. Nakamura, *ibid.*, **105**, 7098 (1983)
- 16) H. Inoue, N. Fujimoto, E. Imoto, 26th International Congress of Pure and Applied Chemistry, Session 1, p. 34 (1977)
- 17) 未発表
- 18) 井上博夫, 藤本典裕, 井本英二, 日本化学会第36春季年会講演予講集, II, p. 822 (1977)
- 19) G. N. Schrauzer, G. W. Kiefer, K. Tano, P. A. Doemeny, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 641 (1974); R. W. Lane, A. G. Wedd, W. O. Gillum, E. J. Laskowski, R. H. Holm, R. B. Frankel, G. C. Papaefthymiou, *ibid.*, **99**, 2350 (1977)
- 20) E. E. Van Tamelen, J. A. Gladysz, C. R. Brûlet, *ibid.*, **96**, 3020 (1974)
- 21) M. Tezuka, T. Yajima, A. Tsuchiya, Y. Matsumoto, Y. Uchida, M. Hidai, *ibid.*, **104**, 6834 (1982)
- 22) T. Mashino, T. Nagano, M. Hirobe, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5113 (1983)
- 23) K. Tanaka, M. Tanaka, T. Tanaka, *Chem. Lett.*, **1981**, 895
- 24) H. Inoue, N. Fujimoto, E. Imoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 412
- 25) H. O. House, *Acc. Chem. Res.*, **9**, 59 (1976)
- 26) E. C. Ashby, J. D. Buhler, I. G. Lopp, T. L. Wiesemann, J. S. Bowers, J. T. Laemmle, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 6561 (1976); E. C. Ashby, T. L. Wiesemann, *ibid.*, **100**, 189 (1978)
- 27) H. Inoue, M. Suzuki, N. Fujimoto, *J. Org. Chem.*, **44**, 1722 (1979)
- 28) J. H. Stocker, R. M. Jenevein, D. H. Kern, *ibid.*, **34**, 2810 (1969)
- 29) H. Inoue, M. Suzuki, T. Nagata, 25th Symposium on Organomet. Chem. Japan, Abst. 75 (1978)
- 30) G. N. Schrauzer, T. D. Guth, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3508 (1976)
- 31) G. Christou, R. V. Hageman, R. H. Holm, *ibid.*, **102**, 7600 (1980)
- 32) K. Tano, G. N. Schrauzer, *ibid.*, **97**, 5404 (1975)
- 33) 井上博夫, 佐藤 誠, 第10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. 21 (1983)
- 34) H. Inoue, M. Sato, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 1014
- 35) H. R. Mahler, E. H. Cordes, "Biological Chemistry", p. 438 (1966) Harper & Row.
- 36) H. Inoue, K. Higashiura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 549
- 37) 東浦邦彦, 井上博夫, 日本化学会第41春季年会, 講演予稿集II, p. 893 (1980)
- 38) 東浦邦彦, 井上博夫, 第8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. 20 (1981)
- 39) 未発表
- 40) R. H. Holm, *Acc. Chem. Res.*, **10**, 427 (1977)
- 41) B. A. Averill, W. H. Orme-Johnson, *ibid.*, **100**, 5234 (1978)
- 42) R. G. Bowman, R. L. Burwell, Jr., *ibid.*, **101**, 2877 (1979)
- 43) H. Inoue, M. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 817
- 44) H. Inoue, M. Sato, *ibid.*, **1983**, 983