リポ酸誘導体を用いる合成反応

南部 洋子*・遠藤 剛*・大河原 信*

Synthetic Application of Lipoic Acid Derivatives.

Yoko NAMBU*, Takeshi ENDO* and Makoto OKAWARA*

Lipoic acid is a coenzyme for the oxidative decarboxylation of α -ketoacids in living systems. In this article we describe some applications of lipoic acid derivatives to organic reactions utilizing its redox function.

Lipoamide and its polymer derivatives were demonstrated to work as acyl carriers to form amides by the combination of their reductive acylation and oxidative acyl transfer reactions.

Dihydrolipoamide, a reduced form of lipoamide, produced an active complex with ferrous ion which was effective for the selective reduction of N-O linkages in hydroxylamines, isoxazolidines, isoxazoles, and nitrobenzenes under mild conditions.

Across a polyglutamide membrane having lipoamide structure, a redox reaction proceeded presumably by a thiol-disulfide exchange reaction between polymeric lipoamide units, which worked as electron carriers.

1. はじめに

生物体における代謝の重要因子であるリポ酸 (LA) は、1951 年 Reed らによって初めて肝臓から単離された。非環状ジスルフィド ($R-S-S-R$) の 2 つの $R-S$ 結合のなす角度は 90° で S 原子の P_z 軌道の反発が最小となる位置関係にあり、一方 5 員環ジスルフィド構造をもつ LA ではその角度は 27° で相当のひずみを持つと予想されるが、実測値は 3.5 kcal/mol のひずみエネルギーにとどまっている。生物活性を有するものは $[\alpha]_D^{25} = +96.7^\circ$ の R 体である。LA はその 2 電子還元体であるジヒドロリポ酸 (DHLA) との間で可逆的酸化還元が可能で、生

体内では酵素と結合しリポアミド構造をとり、 α -ケト酸の酸化的脱炭酸反応をつかさどる複合酵素系の一翼を担

Fig. 1

っている。ここで LA は補酵素として働き、図 1 に示すようにその 1,2-ジチオラン環の還元的アシル化を受け活性チオールエステル (1) を生じアシル基を Coenzyme A に転移し、さらに生成したジヒドロ体は NAD^+ との電子授受により再酸化される。このようなサイクルを経てアシル基の転移および酸化還元のメディエーターとしての機能をはたしている²⁾。著者らはこれらの機能に着目し、リポ酸誘導体およびその構造をもつ高分子の合成とその合成化学的应用を検討してきた。ここではそのアシル基転移反応のメディエーターとしての応用、ジヒドロリポ酸類の鉄錯体を経る選択的還元反応、高分子錯体触媒への応用、さらにチオール-ジスルフィド交換反応を

* 東京工業大学資源化学研究所 ()

* Research Laboratory of Resources Utilization, Tokyo Institute of Technology ()

利用した高分子電子伝達膜の開発について述べる。

2 リポ酸誘導体をアシルキャリアーとするアミド生成反応

2.1 リポアミドの還元的アシル化 LA は先に述べたように、生体内でアミド構造をとり、還元的アシル化を経て隣接位に SH 基をもつ活性チオールエステル 1 に変換される。ここでは合成化学的手段によるリポアミド (LAm) の還元的アシル化法を検討した結果を述べる。

著者らはすでに LA の骨格構造である 1,2-ジチオランがトリ-*n*-ブチルホスフィン (Bu₃P) と水あるいは酸無水物によりジチオールあるいはジチオールエステルに変換されることを見出ししている (式 2)³⁾が、さらに本

反応を応用して LAm の還元的モノアシル化を検討した (式 3)。表 1 に示すように温和な条件で反応が進行し、

Table 1 Reductive acylation of LAm^{a)}.

	R	Reaction time (h)	Yield of 3 (%)
2 a	CH ₃	0.5	84
b	HO ₂ CCH ₂	1	70 ^{a)}
c	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	1	71
d	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄	1	90
e	L-PhCH ₂ OCONHCH(CH ₃)	2	59

a) Decarboxylated product was obtained.

3 が高収率で得られたり。2b については、脱炭酸を経て S'-アセチル体が得られている。いずれの場合も酵素反応系 (図 1) と異なり 8-S'-アシル体が生成した。この系では Bu₃P が LA の立体障害の少ない 1-S を攻撃し、(式 4) に示す経路で反応が進行することを示唆している。

本題からはずれるが、本反応を用いて LA の還元的開環重縮合が進行することも見出した⁵⁾。(式 5) に示すよ

うに同一分子内に 1,2-ジチオラン環とカルボン酸を合わせもつ LA に Bu₃P を作用させると、チオールエステル結合を主鎖に、SH 基を側鎖にもつポリマー (4) が得られた。その SH 基を無水酢酸でアセチル化すると平均分子量約 8,400 の油状の可溶性ポリマー (5) が単離された (式 5)。4 は新しい型の生分解性ポリマー担体として高分子医薬への応用が期待できる。例として側鎖に抗体を S-S 結合を介してペンダントさせ、ターゲッティング型医薬への試みがなされている⁶⁾。また生理活性なカルボン酸をチオールエステル結合でペンダントさせ徐放性医薬への応用も考えられる。

2.2 アシル基転移反応 (銀イオンの効果) 生体内では隣接位に SH 基をもつチオールエステル 1 と Coenzyme A との間でアシル基の授受が行われる。前節で化学反応により類似の構造をもつチオールエステルが得られることを示したが、そのアシル基転移反応における隣接 SH 基の効果を検討することは合成化学的にみても意義深い。著者らは 8-S-(*p*-ニトロベンゾイル) ジヒドロリポアミド (7) のシクロヘキシルアミンへのアシル基転移反応において、チオールエステルの活性化に有効な Ag⁺ イオン⁷⁾ (AgClO₄) を用い、その加速効果を分光学的手段により検討し、S, S'-ジアシル体 (6) の場合と比較した (式 6)⁸⁾。

無触媒では 6, 7 いずれの場合も反応の進行は認められないが, AgClO_4 存在下では銀メルカプチド生成を伴いアシル基転移反応が進行した。メルカプチドを除去した反応溶液の UV 吸収変化はジアシル体 6 とモノアシル体 7 の場合では全く異なった様子を示した。6 では図 2 に示すようにその UV 吸収 (1) は徐々に減少しアミド (8) に基づく吸収 (5) に変化する。一方 7 では AgClO_4 添加により直ちに図 3 吸収 (B) に変化し, さらに吸収 (C) に移行したのち徐々にアミド 8 の吸収 (D) に至る。各過程の速度 (k_0, k) は AgClO_4 濃度に大きく依存

Fig. 2 Change of UV absorption in acyl transfer of diacyl deriv. 6 to amine in the presence of AgClO_4 .

[6] = 1.2×10^{-4} M, [AgClO_4] = 6.3×10^{-3} M, 1: 0 min., 2: 80 min., 3: 125 min., 4: 240 min., 5: 410 min.

Fig. 3 Change of UV absorption in acyl transfer of monoacyl deriv. 7 to amine in the presence of AgClO_4 .

[7] = 2.5×10^{-4} M, [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2$] = 5.0×10^{-3} M, [AgClO_4] = 4.8×10^{-3} M, THF, 35.5 °C, A: 7 and amine, B: 0 min., C: 60 min., D: 1,550 min.

Fig. 4 Dependence of k_0, k or k' on the concentration of AgClO_4 .

[6 or 7] = 2.5×10^{-4} M, [amine] = 5.0×10^{-3} M, THF, 35.5 °C; Δ : k_0 , $\circ$: k , $\bullet$: k'

し (図 4), AgClO_4 低濃度域では中間体 (C) の生成にとどまるが, その濃度がアミンの濃度を越えるとアミド生成が進行する。アミド生成速度, k , は Ag^+ 濃度増大につれて急激に増大し, 図 4 に併記したジアシル体 6 における Ag^+ の加速効果 (k') を大きく上まわった。さらにモノアシル体 7 は Ag^+ イオンと強い 1:1 錯体を生成し, もう 2 当量の Ag^+ が配位可能であること, 錯体形成時 $\text{C}=\text{O}$ 基と Ag^+ イオンとの相互作用が認められることが, その UV および IR スペクトルより明らかになった。これらの結果からモノアシル体 7 の Ag^+ による特異な加速効果はスキーム 1 により得られたものと推測

Scheme 1 Silver ion promoted acyl transfer of 7.

している。すなわち, Ag^+ 低濃度域では不活性中間体 (9) の生成にとどまるが, Ag^+ イオン濃度を増大させると活性な中間体 (10) が生成し, Ag^+ イオンによるアミンのエステルへの引きつけおよびカルボニル基の活性化により高い反応性が得られたものと考えている。

2.3. 酸化的アシル基転移反応 生体系では活性エステル **1** の Coenzyme A へのアシル基転移とジヒドロ体の酸化がそれぞれ別の酵素により進行する。これらの過程を一段で行う系, すなわち酸化的アシル基転移反応が可能ならば, 前述の還元的モノアシル化と組み合わせる LAm をアシルキャリアーとするアミド生成反応がくり返し行えることになる。同時に *S*-モノアシル体 **7** の隣接位の SH 基酸化によりアシル基の活性化も期待できる (式 7)。

ここでは *S* ラジカル生成に伴うモノアシル体 **7** の二量化をさせるため, チオールとの付加体もしくは錯体形成を経由してジスルフィドへ移行する形の酸化剤としてフラビン誘導体, 金属塩と酸素あるいは 4,4'-ジピリジルジスルフィド (**11**) を用い, **7** のベンジルアミンへのアシル基転移反応を検討した (式 8)⁹⁾。

表 2 に示すように酸化剤の共存により反応が加速され

た。特に O_2/Co 塩および **11** で高い加速効果がみられ, 同時にリポアミド **13** への酸化閉環も定量的に進行した。ジアシル体 **6** では酸化剤の効果は全く認められず, **7** において酸化剤が隣接 SH 基を攻撃し, 酸化的アシル基転移反応が進行したものと推測している (9, 10 式)。

2.4. 高分子アシル化剤への応用 反応試薬を高分子化したいいわゆる高分子試薬は分離・再使用にすぐれ, また高分子効果も期待できその研究は数多く見られる。著者らは先にポリビニルアミンにリポアミド構造を導入しそのアシル化能を検討した³⁾。さらにリポアミド構造をもつ橋かけ

Table 2 Oxidative acyl transfer from *S*-acyl derivatives **6**, **7** to benzylamine⁹⁾.

Acyl derivative	Oxidizing agent	Amide 12 (%)	$k (\times 10^3/\text{min}^{-1})^a)$
Monoacyl deriv. 7	None (N_2)	55	0.91
	O_2	53	1.03
	$\text{N}_2/\text{Co} (\text{ClO}_4)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	59	1.20
	$\text{O}_2/\text{Co} (\text{ClO}_4)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	100	2.00
	$\text{O}_2/\text{14}$	80	1.67
	$\text{O}_2/\text{Na}_2\text{SeO}_3$	64	
	11	100	2.37
Diacyl deriv. 6	None (N_2)	50	
	O_2	53	
	$\text{O}_2/\text{Co} (\text{ClO}_4)_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$	63	

Conditions: **7** 0.045 mmol (**6** 0.023 mmol), amine 0.9 mmol, cat. 0.004 mmol (**11** 0.045 mmol), THF 3 ml, room Temp., 15 h.

^{a)} at 30°C

Table 3 Silver ion-promoted acyl transfer in polymeric systems⁴⁾.

Acyl deriv.	$k (\times 10^3 \text{ min}^{-1})$		
	Without Ag ⁺	With Ag ⁺	With Ag ⁺ Without Ag ⁺
Monoacyl polymer 17	2.2	140.6	64
Diacyl polymer 16	5.3	25.4	5

[Acyl deriv.] = $2.5-2.8 \times 10^{-4} \text{ M}$, $[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NH}_2] = 5.0 \times 10^{-3} \text{ M}$,
 $[\text{AgClO}_4] = 6.0 \times 10^{-3} \text{ M}$, THF, 35.5°C

ポリスチレン(15)を合成し(式11),還元後酸クロリドを反応させジアシル化ポリマー(16)¹⁰⁾を,また前述の還元的モノアシル化反応を行いモノアシル化ポリマー(17)を得ている。それぞれについてアミンへのアシル基転移反応における銀イオンの加速効果を検討した結果,表3に示すようにモノアシル化ポリマー17では高い加速効果(64倍)が得られ,ジアシル体16に比べ高い反応性(5.5倍)を示した⁴⁾。

また前節までに述べた還元的アシル化と酸化的アシル基転移反応を引き続き行うことによりリポアミド化ポリマー15をアシルキャリアーとするアミド生成反応を検討した(式12)¹¹⁾。まずポリマー15と

-

酸のTHFけん濁液にBu₃Pを滴下し反応後ろ別してモノアシル化ポリマー17を得る。つぎに17のTHFけん濁液にフラビン14を触媒とし酸素雰囲気下ベンジラミンを作用させ,ポリマーのリポアミド基に対して32%の収率でアミド12を得た。さらに回収したポリマー15を用いて再度反応を行い,26%の収率でアミド12が

得られ,リポアミド化ポリマー15を高分子アシルキャリアーとしてアミド生成反応がくり返し行えることを明らかにした。またポリマー17を単離することにより副生するBu₃P=Oとアミドの分離が容易となる。

3. ジヒドロリポ酸類—鉄(II)系を用いる還元反応

リポ酸類はNaBH₄^{12,13)}, Zn/HCl¹²⁾, Na₂S₂O₄により容易に還元されジヒドロリポ酸類を与える。一方その還元体はCo²⁺, Fe²⁺あるいはフラビン類を触媒とし酸素で,またI₂, ジスルフィド11等でリポ酸類に酸化される(式1)。その可逆的酸化還元能は合成化学的にも興味を持たれるが,実施例は少なく,ジオチールによるアジドの還元(式13)¹⁴⁾,チオール—ジスルフィド交換反応がみられる程度である。

一方,チオールは金属イオンと容易に錯体を形成する。生体内でもフェレドキシン,ルブレドキシン等の鉄—イオウクラスターを形成し電子伝達系として重要な役割を担っている。隣接ジオールであるDHLLAについても鉄—蛋白が関与してN-ヒドロキシグアニジン誘導体のN-O結合が還元的開裂を受けるという生体内代謝異常の一経路が提案されている¹⁵⁾。

著者らはジヒドロリポ酸類および関連ジチオールと鉄(II)イオンを用いた還元反応を検討した結果、以下に述べるようにリポ酸類の可逆的酸化還元能に基づいてこれらの系が特異な反応性を示すことを見出した。

3.1. DHLA-鉄(II)系によるヒドロキシルアミン類の還元反応 われわれは先づ DHLA と触媒量の硫酸第一鉄アンモニウム ($\text{FeSO}_4(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) により弱アルカリ性条件下、O-ベンジルヒドロキシルアミン(18)のN-O結合が還元的開裂を受け、同時に DHLA は LA へ酸化閉環されることを見出した(式14)¹⁶⁾。

この反応は DHLA あるいは $\text{Fe}(\text{II})$ イオンのみでは進行しない。また種々の N-O 化合物についてその還元速度を比較した結果(表4)、塩基性の比較的高いヒドロキシルアミン類は還元的開裂を受けるが、オキシム類、ヒドロキサム酸誘導体などは全く還元されない。これらの結果は DHLA- $\text{Fe}(\text{II})$ 錯体へのヒドロキシルアミン類の配位を経て還元が進行することを示唆している。

還元剤として種々のチオールを用い鉄(II)イオンを触媒として 18 の還元を試みた結果(表5)、酸化されやすく、しかも安定な環状ジスルフィドを形成するジチオール類¹⁷⁾で高い反応性が得られた。

Table 4 Reductive cleavage of hydroxylamine derivatives by DHLA- $\text{Fe}(\text{II})$ system¹⁶⁾.

Substrate	$k (\times 10^4 \text{ s}^{-1})$
$\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$	1.20
NH_2OCH_3	0.35
$\text{NH}_2\text{C}(\text{NH})\text{NHOCH}_2\text{Ph}^{\text{a})}$	1.00
$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NHOH}$	5.40
$\text{PhCONHOCH}_2\text{Ph}^{\text{a})}$	0
PhCONHOH	0
$\text{Me}_2\text{C}=\text{NOCH}_2\text{Ph}^{\text{a})}$	0
$\text{Me}_2\text{C}=\text{NOH}$	0

[Substrate] = 1.00×10^{-2} M, [DHLA] = 1.25×10^{-2} M,

[Fe^{2+}] = 5.00×10^{-5} M, 0.2 M borate buffer, pH 9.1

(^a) 0.2 M Carbonate buffer-EtOH (1:1), pH 9.8, 30°C).

Table 5 Reduction of hydroxylamine 18 by thiol- $\text{Fe}(\text{II})$ systems¹⁶⁾.

Thiol	PhCH ₂ OH (%)
DHLA	93
DHLAm	100
100
58
7
0
$\text{C}_2\text{H}_5\text{SH}$	4
$\text{HO}_2\text{CCH}_2\text{SH}$	0
PhSH	5

また本反応は鉄(II)イオンのみで特異的で他の金属イオン(Cu^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} , Mo^{6+})は全く触媒作用を示さない。このようにジチオール-鉄イオン系で特異な反応性を示すことは非ヘム鉄蛋白との類似性の点から興味深く合成的応用も期待でき、さらにこの系について錯形成、電気化学的および速度論的検討を進めた。

DHLA の pH 9.8 緩衝溶液にアルゴン雰囲気下鉄(II)イオンを加えると 330, 350, 470 nm に肩をもつ電子スペクトルを与える。図5はこの吸収の連続変化法による 470 nm の吸光度変化を示したもので、DHLA と鉄(II)イオンの 1:1 錯体 ($K = 2.7 \times 10^4 (\text{M}^{-1})$) が形成されることが明らかになった。DHLAm も同様の錯形成が認められた。またサイクリックボルタモグラムの錯形成によ

Fig. 5 A continuous variation curve for the DHLA- $\text{Fe}(\text{II})$ complex solution. [DHLA] + [Fe^{2+}] = 4.0×10^{-3} M.

り新たに -0.35 V (vs. SCE, DHLA/ Fe^{2+}) および -0.65 V (DHLAm/ Fe^{2+}) に (式 15) にもとづく可逆波が観測された¹⁸⁾。一方、ヒドロキシルアミン **18** の還元電位

($>-0.80\text{ V}$) は錯体 **19** の Redox 電位より負の値を示しており、ジヒドロリポ酸類-鉄(II)系において **18** が **19** に配位することにより電子移動が可能となり還元が進行したと思われる。

また (式 14) の反応を LA 生成により追跡し、速度論的検討を加え (式 16) が得られている¹⁶⁾。

以上よりジヒドロリポ酸類-鉄(II)系によるヒドロキシルアミンの還元反応がスキーム 2 の経路で進行し、

Scheme 2 Proposed mechanism for the reduction of N-O linkage by DHLA-Fe(II).

鉄(II)イオンがジヒドロリポ酸類と活性な錯体を形成し、しかも触媒としてサイクルすること、この錯体に基質が配位して還元が行われること、DHLA 類の LA 類への酸化閉環が反応性を支配していることを明らかにした。

3.2 ジヒドロリポアミド-鉄(II)系による還元反応—その合成化学への応用 ジヒドロリポ酸類-鉄(II)系は温和な条件でヒドロキシルアミンを還元するが、ケトン、エステル、オレフィン、ニトリル、ハライドに対

しては全く還元力を示さない。そこで前節で高活性を示したジヒドロリポアミド(DHLAm)-鉄(II)系を用いてその特異な反応性の合成化学的応用を検討した。

環状ヒドロキシルアミンであるイソオキサゾリジンの選択的還元ではエステルあるいはジエン構造をもつアミノアルコールが得られた (式 17, 18)¹⁹⁾。Huisgen らは **20** を H_2/Ni で還元しているが、N-O 結合の開裂後、アミノリシスが進行し、ラクタム生成に終わっている²⁰⁾。

さらにヘテロ芳香族化合物であるイソオキサゾールの選択的還元により高収率で種々のエナミノケトンが得られている (式 19, 表 6)¹⁹⁾。

Table 6 Reduction of isoxazoles by DHLAm-Fe(II) system¹⁹⁾.

Substrate	Product	Reaction time (h)	Yield (%)
		3	67
		1	89
		15	67
		1	95
		15	90

[Substrate]=200 mM, [DHLAm]=250 mM, [Fe^{2+}]=4 mM, 0.1 M carbonate buffer (pH 9.8)-EtOH (1:3), 50°C , under Ar

^{a)} Decarboxylated product

またアゾベンゼン、アゾキシベンゼンはヒドラゾベンゼンを、ニトロベンゼンはアゾキシベンゼンを副生することなくアニリンを与える²¹⁾。いずれの場合も DHLAm は LAm に酸化される。その反応性は生体内の含鉄チオール酵素系であるニトリトレダクターゼ²²⁾とも関連して興味深い。さらにモノ置換ニトロベンゼンの還元で、エステル、カルボニル、ニトリル、ハロゲンなどの置換基が攻撃されることなく選択的にニトロ基のみが還元され相当するアニリンを好収率で与える (式 20, 表 7)²³⁾。

Table 7 Selective reduction of monosubstituted nitrobenzenes by DHLAm-Fe (II) system²³⁾

Substituent	Aniline (%)	Substituent	Aniline (%)
<i>p</i> -CN	94	<i>p</i> -NH ₂	77
<i>p</i> -COCH ₃	90	<i>o</i> -COCH ₃	73
<i>p</i> -OCOCH ₃	66	<i>o</i> -CHO	67
<i>p</i> -Cl	58	<i>o</i> -OCH ₃	81
—	40	<i>o</i> -NH ₂	97
<i>p</i> -CH ₃	35	<i>o</i> -CN ^{a)}	84
<i>p</i> -OCH ₃	73		

[Substrate]=50 mM, [DHLAm]=200 mM, [Fe²⁺]=1 mM, 0.2 M carbonate buffer (pH 9.8)-EtOH (1:3), 50°C, 15 h

^{a)} A hydrolyzed product, anthranilamide, was obtained.

DHLA 系と関連してシスチン-鉄 (II), 2-メルカプトエチルアミン-鉄 (II) 系も高い反応性を示すことが明らかとなった。シスチン-鉄 (II) 系により、次の例で活性オレフィンへのチオールの付加を伴わずに好収率でキノリンが得られている (式 21)。

3.3. 光学活性チオール-鉄 (II) 系による α -ヒドロキシアミノ酸の還元

3.1. 節で述べたように DHLA

は鉄 (II) イオンと活性な 1:1 錯体を形成し、これにヒドロキシルアミンが配位して還元が進行する。そこで光学活性なチオール-鉄 (II) 錯体への基質の不斉取り込みを期待して、還元剤として (−)-DHLA あるいは L-シスチン (L-Cys) を用い、触媒量の鉄 (II) イオン存在下、 α -ヒドロキシアミノ酸 (21) の鏡像体区別還元反応による光学活性アミノ酸の生成を試みた (式 22)。

表 8 に示すようにラセミ体 21 が還元され光学活性なアミノ酸が得られる。特に L-Cys を用いた場合、L-シスチンの析出を伴い高収率で光学純度の比較的高いアミノ酸が得られている²⁴⁾。L-Cys は鉄 (II) イオンを加えると 280 nm に吸収をもつ電子スペクトルを生じ、連続変化法によりその 2:1 錯体の生成が認められる。この系に基質を加えると 540 nm に新たな吸収が出現し、(式 23) に従って不斉選択的に基質の取り込みおよび還元が進行したものと考えられる。

3.4. リポアミド-鉄 (II) を電子伝達触媒とする還元反応—高分子還元触媒への応用 DHLAm-鉄 (II) 系による還元反応において DHLAm は定量的に LAm に酸化される。そこでジスルフィドの還元剤である水素化ホウ素ナトリウム (NaBH₄) を還元剤とし LAm-鉄 (II) を触媒とする還元反応が可能であると考え、この系によるヒドロキシルアミン 18 の還元を試みた結果、NaBH₄ および基質の 1/10 モルの LAm/Fe²⁺ により室温、48 時間で定量的に還元が進行した。また DHLAm などの酸化閉環されやすいジチオールでも高い反応性が得られて

Table 8 Reduction of hydroxylamine 21 by optically active thiol-Fe (II) systems²⁴⁾

R of 21, (M)	Thiol, (M)	Condition	Yield (%)	e.e. (%)
C ₆ H ₅ , 0.1	(−)-DHLA, 0.05	1°C, 72 h	59	6.2 (L)
CH ₃ (CH ₃) CH, 0.16	(−)-DHLA, 0.08	5°C, 120 h	49	15.5 (L)
CH ₃ (CH ₃) CH, 0.1	L-Cys, 0.1	1°C, 20 h	91	61.6 (D)

0.1 M carbonate buffer (pH 9.8), under argon, [Fe²⁺]=10^{−3} M. Yield was calculated on the basis of thiols.

ている。また反応性は触媒系の組成比に大きく依存し LAm と FeCl_2 のモル比 1 付近で最大の活性を示すが 1 を越えるとその反応性が激減する (図 6)。LAm 高濃度域ではその還元生成物である DHLAm が $\text{Fe}(\text{II})$ イオンと不活性な 2:1 錯体を生成することを示唆している。これらの結果から、反応は DHLAm と $\text{Fe}(\text{II})$ イオンとの 1:1 錯体へのアセチレンの配位を経て進行し、その配位は水あるいは、アセチルアセトナート、過剰の DHLAm などの比較的強い配位子により阻害され反応性が低下したものと推測できる。

一方、キトサン誘導体 25- FeCl_2 系を高分子電子伝達触媒としてジフェニルアセチレンの還元を行い、低分子系より高収率で *cis*-スチルベンを得ている (図 6)。ポリマー 25 を増してもその阻害作用は小さい。キトサンのような剛直な主鎖をもつ LAm 高分子を用いると不活性な 2:1 錯体の生成が阻止され低分子より高い反応性を得ることが出来たのであろう (図 7)。

Fig. 7 Chitosan-DHLAm- $\text{Fe}(\text{II})$ complex.

4. リポアミド構造をもつ高分子膜の合成とその電子伝達膜への応用

LAm あるいはその構造をもつ高分子を電子伝達触媒として温和な条件で還元反応が進行することを明らかにしてきたが、このような電子伝達機能団を高分子膜に導入し、膜内で電子キャリアーとして機能させることが出来れば、膜を介する酸化還元反応が可能となり、副反応の除去、生成物の分離の容易さ、連続操作への応用など

合成化学的有用性が期待できる。

中性あるいはアルカリ性条件下でチオール-ジスルフィド交換反応が進行することが知られているが (式 29)²⁹⁾,

LAm-DHLAm 間でも同様の交換反応により電子移動が可能であると考えてリポアミド構造をもつ高分子膜を合成し、高分子電子伝達膜としての可能性を検討した³⁰⁾。製膜性のよいポリ (γ -メチル-D-グルタマート) (26) を原料とし高分子反応によりアミノ基をもつ架橋膜を得、さらに LA を反応させてリポアミド構造をもつ親水性透明膜 (27) を合成した (式 30)。

Table 10 Reduction of methylene blue by Me_4NBH_4 across polymeric LAm membrane 27³⁰⁾

Me_4NBH_4 ($\times 10^2 \text{ M}$)	27		$k-k_0$ ($\times 10^4 \text{ min}^{-1}$)
	Thickness (μm)	LAm (mol %)	
1.8	48	8.3	1.6
7.0	48	8.3	4.7
14.0	48	8.3	4.3
7.0	45	22.0	10.0
7.0	20	7.4	13.0

[methylene blue] = $1.7 \times 10^{-5} \text{ M}$, 0.1 M NaHCO_3 -EtOH (2:1), room temperature.

Scheme 3 Redox system across polymeric LAm membrane.

この膜を介して、膜をリークしないジスルフィドの還元剤であるテトラメチルアンモニウムボロヒドリド (Me_4NBH_4) あるいは $\text{Bu}_3\text{P}-\text{H}_2\text{O}$ を用いてメチレンブルーの還元が進行し、また Me_4NBH_4 高濃度域では還元速度は還元剤濃度に依存せず膜厚に依存した(表10)。ここで膜内 LAm 間のチオール-ジスルフィド交換反応を経由して隔膜酸化還元反応が進行したものと推測している(スキーム3)。

5. おわりに

以上述べてきたように、補酵素であるリポ酸の可逆的酸化還元能 ($\text{S}-\text{S} \rightleftharpoons \text{SH}-\text{SH}$) を合成化学的に応用することを目的として研究を進め、リポアミドをアシルキャリアーとするアミド生成反応、ジヒドロリポ酸類による鉄(II)イオンとの錯形成を経る選択的還元反応を見出すことが出来た。またリポアミド構造をもつ高分子を分離が容易で再使用可能な高分子アシルキャリアーもしくは高分子電子伝達触媒として応用し、高分子効果により低分子より高い反応性を示す系も得られた。一方リポアミド構造をもつ親水性高分子膜を合成し、その膜を介して酸化還元反応が進行し電子伝達膜となり得ることを示した。このような補酵素を電子キャリアーとする高分子膜とたとえば酵素を介して NAD, NADP との間で電子授受が行われればセンサー、バイオリアクターへの応用も可能であろう。

なお、リポ酸およびリポアミドを提供していただいた藤沢薬品工業株式会社特薬研究所刈米和夫氏に深く感謝致します。

(昭和59年12月19日受理)

文 献

- 1) L. J. Reed, B. G. de Busk, P. M. Johnston, M. E. Getzenaner, *J. Biol. Chem.*, **192**, 851 (1951)
- 2) D. E. Metzler, "Biochemistry", Academic Press, New York, p. 499 (1978)
- 3) M. Okawara, A. Fujimoto, T. Endo, *Isr. J. Chem.*, **17**, 264 (1978)
- 4) Y. Nambu, T. Endo, M. Okawara, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **19**, 1937 (1981)
- 5) Y. Nambu, T. Endo, M. Okawara, *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, **1**, 603 (1980)
- 6) 新井敬介, 高山幸三, 南部洋子, 町田良治, 南部良樹, 永井恒司, 日本薬学会第103年会講演要旨集, p. 674 (1984)
- 7) R. Schwyzler, D. P. N. Satchell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 1288
- 8) Y. Nambu, T. Endo, M. Okawara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 3433 (1981)
- 9) Y. Nambu, T. Endo, M. Okawara, *ibid.*, **56**, 815 (1983)
- 10) Y. Nambu, T. Endo, M. Okawara, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.*, **18**, 2793 (1980)
- 11) 南部洋子, 遠藤 剛, 大河原 信, 日本化学会第44秋季討論会講演予稿集, p. 1148 (1981)
- 12) I. C. Gunsalus, L. S. Barton, W. Grubber, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1763 (1956)
- 13) L. J. Reed, M. Koike, M. E. Levitch, F. R. Leach, *J. Boil. Chem.*, **232**, 143 (1958)
- 14) H. Bailey, D. N. Standring, J. R. Knowles, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3633
- 15) K. Takahara, S. Nakanishi, S. Natelson, *Clin. Chem.*, **15**, 397 (1969); *Arch. Biochem. Biophys.*, **145**, 85 (1971)
- 16) Y. Nambu, M. Kijima, T. Endo, M. Okawara, *J. Org. Chem.*, **47**, 3066 (1982)
- 17) J. G. Affleck, G. Dougherty, *ibid.*, **15**, 865 (1956)
- 18) 木島正志, 南部洋子, 遠藤 剛, 電気化学合同秋季大会講演要旨集, p. 188 (1984); *J. Org. Chem.*, in press
- 19) M. Kijima, Y. Nambu, T. Endo, *ibid.*, **50**, 1140 (1985)
- 20) R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey, H. Seidl, *Chem. Ber.*, **101**, 2568 (1968)
- 21) A. M. Kijima, Y. Nambu, T. Endo, M. Okawara, *J. Org. Chem.*, **48**, 2407 (1983)
- 22) A. Medina, D. J. D. Nicholas, *Biochim. Biophys. Acta*, **25**, 138 (1957)
- 23) M. Kijima, Y. Nambu, T. Endo, M. Okawara, *J. Org. Chem.*, **49**, 1434 (1984)
- 24) 南部洋子, 木島正志, 遠藤 剛, 大河原 信, 日本化学会第47春季年会講演要旨集II, p. 1309 (1983); *Chem. Lett.*, in press
- 25) Y. Nambu, M. Kijima, T. Endo, M. Okawara, *J. Mol. Cat.*, **18**, 141 (1983)
- 26) M. Kijima, Y. Nambu, T. Endo, M. Okawara, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **22**, 821 (1984)
- 27) M. Kijima, Y. Nambu, T. Endo, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, in press; *Polym. Prep. Jpn.*, **33** (3), 558 (1984)
- 28) 木島正志, 南部洋子, 遠藤 剛, 大河原 信, *Polym. Prep. Jpn.*, **33** (7), 1551 (1984); **34** (3), 548 (1985)
- 29) R. P. Szajewski, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2011 (1980)
- 30) Y. Nambu, T. Endo, M. Okawara, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **23**, 223 (1985)