高酸化活性フラビンを用いる酸化反応

矢野 由美彦*・田村 典央*

Oxidations by Oxidation-Active Flavin Mimics

Yumihiko YANO* and Norio TAMURA*

To construct artificial flavoenzymes, it would be of primary importance to exploit oxidation-active flavin model compounds, which are quite useful not only for exploitation of new oxidation but also for turnover redox catalyst under aerobic conditions.

In this article, we describe new oxidations exploited by employing the oxidation-active flavin mimics and functionalized oxidation-active flavin mimics.

Key words : Artificial catalyst ; Oxidation-active flavin mimic ; APS reductase model ; Isophenoxazine synthase model ; Turnover redox catalyst.

1. はじめに

フラビン酵素は脱水素, 電子伝達, 分子状酸素の活性化, 生物発光, 損傷 DNA の光修復など多彩な機能を示す¹⁾. 代表的なフラビン補酵素 FMN, FAD を図 1 に示す. 酸化還元に関与するイソアロキサジン環は, 一電子または二電子を受け取ってラジカルまたは還元型になり, 還元型フラビンは酸素で容易に酸化され酸化型にもどる(スキーム 1). この多彩な機能発現の仕組みを研究したり, 新規な酸化反応や合成化学的に有用な触媒系²⁾を開発したりするには, 従来のモデル化合物では不十分で酸化活性の高いフラビンモデル化合物の開発が必要である. ここでは高酸化活性フラビンを用いて開発した酸化反応について述べる.

Fig.1 Flavin coenzymes (FMN, FAD).

2. 高酸化活性フラビンの開発

フラビンモデル化合物とは構造的にはイソアロキサジ

Scheme 1

* 群馬大学工学部応用化学科 ()

* Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Gunma University, ()

ン骨格に類似し、機能的には二電子受容した還元型が容易に酸素酸化をうけ酸化型フラビンにもどるものを指す。

8-シアノフラビン³⁾や7,8-ジクロロフラビン⁴⁾のような電子欠損フラビンは無置換のものより高い酸化活性を示すことが知られているので、イソアロキサジン環に電子求引基を導入してやれば高酸化活性フラビンが得られる。しかしニトロ基やカルボニル基は還元型フラビンと反応するので使えない。我々が開発した高酸化活性フラビンと通常のフラビンモデルを図2に示す⁵⁾。それらの酸化還元電位(E°)およびチオール, BNAHの酸化に対する相対反応性を表1に示す。これらの化合物の電子欠損性を見積ると8-AzaFは7,8-ジシアノ DMI に、6,8-DiazaF, BDPは7,8-ジニトロ DMI に相当する⁶⁾。6,8-DiazaF, 6,8,9-TriazaFは複素環特有の可逆的水和反応をするため、それらを用いる場合の反応条件は制限を受ける。新規酸化反応の開発には比較的安定な BDP を用いるのがよい。

Fig. 2 Oxidation-active flavin models.

2.1. ベンゾジブテリジン(BDP) BDP_{ox}はベンゼン環を共有する二つのイソアロキサジン環をもつ長い共役系の平面分子である。米田らのイソアロキサジン環合成法で容易に合成できる(スキーム2)⁷⁾。酸化型(BDP_{ox})

Scheme 2

Table 1 Redox potentials and oxidation activity.

Flavin	E° (V) ^{a)}	HOCH ₂ CH ₂ SH ^{b)}	BNAH ^{c)}
8-AzaF	-0.194	3.7×10^5	52
6,8-DiazaF	-0.117	1.4×10^8	200
6,8,9-TriazaF	—	$\sim 10^{10}$	—
BDP	-0.120, -0.770	1.7×10^7	55
DMI	-0.439	1.0	1.0

a) pH 7.0 (0.17 M McIlvaine, 0.1 M Na₂SO₄, 25°C, N₂)

b) pH 6.73

c) pH 6.95

の吸収スペクトルは390 nm(log ϵ ; 4.30), 548 nm(log ϵ ; 4.17)に、還元型(BDP_{red})は620 nm(log ϵ ; 4.4)に極大吸収をもつ。BDP_{red}の方が長波長領域に極大吸収をもつことはBDP_{red}が、1,8-型構造をとっていることを示している。

電子欠損である高酸化活性フラビンは水酸基の求核攻撃を伴う加水分解も受け易いので、酸化反応に用いる前に安定性を見積っておく必要がある。BDP_{ox}の塩基性加水分解はDMIより10³倍速い。加水分解生成物^{5d)}はスキーム3に示す通りである。

BDP_{ox}の酸化還元電位(E° , -0.120, -0.770 V)は電気化学的には四電子まで受容できるが、通常の還元剤では二電子受容体であることを示している。BDP_{ox}がチオールの酸化のように4a-位を攻撃して進行する反応を著しく加速するのは、付加体が長い共役系により安定化されるためである(スキーム4)。

3. 新規酸化反応の開発

従来のフラビンモデルは酸化力が弱いため酸化できる基質は限られている⁸⁾。我々が開発した高酸化活性フラビンがどの程度酵素系の基質を酸化できるかを明らかにすることは興味深い。BDP_{ox}が4a-位を攻撃して進む酸化反応を特異的に加速することを考慮し、酵素系の基

質にとらわれることなく、新しい酸化反応の探索を行った。

3.1. *N*-ニトロソアミンの酸化的脱アルキル化 *N*-ニトロソアミンは発ガン物質として知られており、生体内ではチトクローム P-450 により α -水酸化を受けて代謝される。中間に生成するカルボニウムイオンによる核酸塩基のアルキル化が発ガンの初期過程と考えられている(スキーム 5)⁹⁾。事実モデル系においても金属ポルフィリン系でジベンジルニトロソアミンは α -水酸化を受けることが知られている¹⁰⁾。一方、*N*-ニトロソアミンがモノアミン酸化酵素の阻害剤になることから、その代謝にはフラビン酵素の関与も示唆されている¹¹⁾。

α -水素を活性化した *N*-ニトロソアミンを基質に用いると、水中で BDP_{ox} と速やかに反応し、BDP_{red} を与える。詳細な速度論的検討(pH 効果、置換基効果および α -水

素同位体効果)の結果はスキーム 6 の機構で合理的に説明できる^{5g, h)}。即ち、ニトロソ酵素が BDP_{ox} の 4a-位を求核攻撃し付加体を形成し、塩基による 1,4-脱離で *N*-ニトロソイミニウムイオンを生成する。このイミニウムイオンに水が付加すれば結果として α -水酸化が起こり、窒素が抜けて対応するアルコールが生成する。モデル系では α -水素を活性化する必要があるが、この結果は *N*-ニトロソアミンの代謝にフラビン酵素が関与しうる可能性を示唆している。

3.2. 亜硫酸イオンの酸化 自然界にはいろいろな酸化状態の無機硫黄化合物が存在し、硫酸イオンから硫化物イオンと酸化数は+6 から-2 まで変化している。自然界の硫黄代謝サイクルの重要な中間体である亜硫酸イオン(HSO₃⁻)の酸化還元を触媒する酵素が APS レダクターゼで、それは FAD と非ヘム鉄を含むフラビン酵素

Fig. 3 Time-course of the spectral changes of the reactions of BDP_{ox} with HSO_3^- ; $[\text{BDP}_{\text{ox}}]$ $2.0 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$, $[\text{NaHSO}_3]$ $2.00 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$ pH 5.8, N_2 , 25°C ; (a) 0; (b) 30; (c) 90; (d) 210; (e) 360; (f) 720 min.

である¹²⁾。しかし従来のフラビンモデルでは HSO_3^- を酸化することはできない¹³⁾。ところが BDP_{ox} と NaHSO_3 の反応は瞬時に付加体を形成し、それが一分子的に分解し BDP_{red} と三酸化硫黄を与える(図3, スキーム7)。この反応をエタノール中、好気性条件下で行うと BDP_{ox} はターンオーバー触媒として働き生成物として $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{Na}$ が得られる^{5e)}。これらの結果は下に示す触媒サイクルの可能性を示唆しているが(スキーム8), 現在のところ APS(adenosine-5'-phosphosulfate)の単離には成功していない。

亜リン酸の酸化もアセトニトリルを溶媒に用いると容易に起こる。酸化生成物の同定は行っていないが、スキーム8と同様な酸化的りん酸化的触媒系の構築が期待できる。

3.3. *o*-アミノフェノール類の酸化 *o*-アミノフェノール(*o*-AP)誘導体はトリプトファン代謝中間体である3-ヒドロキシキムレニンや3-ヒドロキシアンスラニル酸として知られ、酸化されて生成するキノンイミン誘導体と出発物質とが酸化的に環化縮合するとイソフェノキサジン環を生成する(スキーム9)。自然界にはショウジョウバエの眼色素であるキサントマチン¹⁴⁾やある種の微生物が産出するアクチノマイシン D¹⁵⁾ などイソフェノキサジン骨格はみられるが、その生成機構はよくわかっていない。ある種の植物に存在するイソフェノキサジン合成酵素は FAD を含むフラビン酵素である¹⁶⁾。

o-AP は DMI では酸化されないが、 BDP_{ox} では水中で容易に酸化され、好気性条件下では BDP_{ox} はターン

Scheme 9

Scheme 10

オーバー触媒として働き 2-アミノフェノキサジン-3-オンが高収率で得られる。速度論的検討から、反応は次のスキームで進行していると考えられる(スキーム 10)¹⁷⁾。

この他に *p*-ヒドロキノン、*p*-*N,N*-ジメチルアミノフェノールなども BDP_{ox} によって酸化される¹⁸⁾。これらの酸化もスキーム 10 と同様の機構で進行しているものと考えられる。

以上述べた酸化機構はいずれも基質の求核部位が BDP_{ox} の 4a-位を攻撃し、続いてプロトン脱離または分子内アニオンからの電子移動によって進行する点で共通している。

4. 高酸化活性フラビンの機能化

酵素の活性中心においては補酵素やその他の機能因子が反応に有利なように配置され、基質の取り込みや活性化が行われ、触媒反応がスムーズに進行している。従って、人工酵素構築にあたっては、これらの機能因子を如何にして反応に都合よく集積させるかが大きな問題となる。フラビン人工酵素構築においても触媒基フラビンの活性化だけでは不十分で、基質の活性化を含む機能因子の導入が必要である。従って次の課題は高酸化活性フラビンの機能化である。機能化には次の二つの方法が考えられる。

- i) 共有結合による機能因子の導入
- ii) 非共有結合による機能因子の導入

i) は高酸化活性フラビンに共有結合で機能因子を導入する方法であり、ii) は機能因子をもつフラビンレセプター分子を合成し、フラビン-レセプター分子錯体を形成させ、フラビンの近傍に機能因子の集積を図る方法である。即ち、2,6-ジアミドピリジン誘導体はフラビンのウラシル部と三重水素結合により分子錯体を形成することを利用する¹⁹⁾。種々の機能性フラビンレセプターは複数の機能因子の集積も可能であり、アポ酵素モデルとして興味深い。ここでいう機能因子とは基質認識部位、金属イオン取り込み部位、不斉部位などのことである。

4.1. 金属配位子を導入した BDP_{ox} 金属フラビン酵素として知られているように、ある種の金属イオンはフラビンの酸化還元に必要な役割を果している²⁰⁾。金属配位子であるビピリジル基をもつ BDP_{ox} (α -bpy-BDP_{ox}, β -bpy-BDP_{ox}) (図 4) の吸収スペクトルは金属イオン添加で異なる挙動を示す。例えば、アセトニトリル中 α -bpy-BDP の吸収スペクトルは Zn²⁺ の添加でシフトするが(錯形成定数; $K = 6.0 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$)、 β -bpy-BDP_{ox} の吸収スペクトルは同条件下で変化しない。このことは α -bpy-BDP_{ox} ではビピリジル基に捕捉された Zn²⁺ とイソアロキサジン環 2-または 4-位のカルボニル酸素との相互作用を示している。このような相互作用があると、4a,5-位を攻撃する反応を金属イオンはルイス酸として働き加速することが期待できる(図 5)。事実 α -bpy-BDP_{ox} は BNAH の酸化を金属イオンの存在でおよそ 10²

Fig. 4 BDP_{ox} bearing bipyridine.

倍加速する²¹⁾。その際金属イオンは BDP_{ox} を活性化するだけでなく、基質取り込み部位としても働き、 α -bpy-BDP は興味深い機能性高酸化活性フラビンといえる。

4.2. α -ヒドロキシ酸の酸化 ある種のバクテリアから得られる D-乳酸脱水素酵素は Zn^{2+} を含む唯一のフラビン酵素で、乳酸をピルビン酸に酸化する(スキーム 11)²²⁾。 Zn^{2+} を除くと酵素活性を失うが、 $ZnCl_2$ を加えるとその活性を回復する。 Zn^{2+} を Co^{2+} に置き換えてもほぼ同様の酵素活性を示すことなどわかっているが、金属イオンの役割についてはよくわかっていない。

Scheme 11

アセトニトリルまたは *t*-ブタノール中 α -bpy-BDP は塩基、金属イオン (Zn^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+}) 存在下で、次の基質を酸化する。その反応性は $1 > 3 > 2$ (20 : 8 : 1)

PhCH(OH)CO₂H, PhCH(OH)CO₂Me, MeCH(OH)CO₂H

1 2 3

の順となり、この結果は基質にアニオン部があり、より酸性な α -水素がある基質が酸化され易いことを示している。金属イオン、塩基非存在下では反応は進行しない。BDP_{ox}, β -bpy-BDP_{ox} を用いた場合は、反応は全く進行しない。

マンデル酸(1)を用いた詳細な速度論的検討より、反応は pKa 8 付近の解離プロトンが関与し、三者複合体を形成して進行する。マンデル酸の pKa 8 付近の水素としては、水酸基の水素とメチン水素が考えられるが²³⁾、 α -水素同位体効果 (k_H/k_D) が 6.0~7.2 であること、反応条件下ではメチン水素の H-D 交換がないこと、

Fig. 5 Metal ion chelated α -bpy-BDP_{ox} Fig. 6 Ternary complex of α -bpy-BDP_{ox}, M^{2+} , and mandelic acid.

PhCH₂ONa は BDP_{ox} と反応して PhCHO と BDP_{red} を与えることから、図に示すように、金属イオンに配位した水酸基がプロトン解離し、生成したオキシアニオンが α -bpy-BDP を求核攻撃し付加体形成後、塩基による β -脱離で BDP_{red} とベンゾイルギ酸を生成するものと考えられる(図 6)²⁴⁾。この酸化反応における金属イオンの役割としては、(i) ビピリジル基に捕捉された金属イオンのイソアロキサジン環カルボニル酸素との相互作用による BDP_{ox} の活性化、(ii) 基質アニオン部の引き寄せ、(iii) 基質の活性化、が考えられる。この系は D-脱水素酵素の最初のモデル反応であり、得られた知見は酵素系における Zn^{2+} の役割について有用な示唆を与えるものである。

4.3. 非共有結合を用いる機能因子の導入 酵素類似の高次触媒の設計には、前述したように複数の機能因子の集積が不可欠である。そのためには共有結合による機能化だけでは不十分である。

2,6-ジアミドピリジン誘導体はチミン誘導体を三重水素結合(triple hydrogen bond)と π - π -スタッキングにより捕捉し分子錯体を形成する(図 7)²⁵⁾。このチミンレセプターはフラビンのウラシル部位と同様の三重水素結合をすることによりフラビンレセプターになる(図 8)¹⁹⁾。このレセプターに基質取り込み部位や金属イオン配位部位などを導入すれば、フラビンアポ酵素モデルになり、

Fig. 7 Molecular complex of 2,6-diamidopyridine and thymine derivatives.

Fig. 8 Flavin receptor due to triple hydrogen bond.

Fig. 9 Noncovalent assembly.

非共有結合により触媒基フラビンの近傍に機能因子を集積する超分子系の設計が可能となり、より高次触媒系の構築が期待できる。例えば、クラウンエーテルを導入したレセプターはクラウン環に捕捉された金属イオンと基質アニオン部の静電的相互作用が加速因子として働けば、基質認識部位をもつレセプターとなる(図9)。

4.3.1. 反応性レセプター フラビン認識部位として2,6-ジアミドピリジン部位をもつ NADH モデル(図10)と BDP_{ox} のクロロホルム中の反応は、H-BDP_{ox} を用いた場合は Me-BDP_{ox} よりわずかではあるが高い反応性を示す(図11)。ちなみに溶媒にエタノールを用いると、H-BDP_{ox} と Me-BDP_{ox} の反応性には差は見られない²⁶⁾。大きな加速効果を得るためには、フラビンとの錯形成定数が大きく、錯体における反応部位の位置関係が重要なものというまでもない。これらを考慮したより精緻な系の

Fig. 10 NADH model bearing flavin receptor.

Fig. 11 Plots of k_{obs} vs. $[4]$
[BDP] = 5.0×10^{-6} M, CHCl₃, N₂, 25°C

設計が望まれる。

4.3.2. 機能性フラビンレセプター 機能因子としてクラウンエーテルやピリジル基を導入したフラビンレセプターを合成して(図12)、速度論的検討をはじめているが、現在まだ見るべき成果は得られていない。今後この種の触媒系の研究はフラビンに限らず活発になるものと思われる。

Fig. 12 Functionalized flavin receptors.

5. ターンオーバー触媒

酸化活性が高いフラビンは還元活性は低いが、ここで用いる高酸化活性フラビンの還元型はプロトン性溶媒中では酸素と速やかに反応して酸化型と過酸化水素を与える。従ってこれを利用する触媒系の構築は合成化学的にも興味深い(スキーム12)。我々が開発した二つの例を示す。

Scheme 12 Turnover redox catalyst.

5.1. チオールの酸化 高酸化活性フラビンとして8-AzaFを用い、アセトニトリルを含む緩衝液中チオールと触媒量のフラビンを空气中でかき混ぜれば、ジスルフィドが収率よく得られる(表2)^{5a)}。この場合は同時に生成する過酸化水素もチオールを酸化するので効率のよい触媒系といえる。

5.2. *N*-ヒドロキシアミン-フラビン系によるアルコールの酸化 塩化メチレンなどの溶媒中で*N*-オキソアミニウムイオンがアルコールを酸化してカルボニル化合物と*N*-ヒドロキシアミンを与えることはよく知られている²⁷⁾。従って、BDP_{ox}が*N*-ヒドロキシアミンを二電子酸化して*N*-オキソアミニウムイオンを与えればスキーム13に示す触媒サイクルが構築できることになる。塩化メチレン、水いずれの溶媒を用いても、BDP_{ox}は*N*-ヒドロキシアミンを二電子酸化するが、BDP_{red}と酸素との反応はプロトン性溶媒が必要なので、反応溶媒には塩化メチレン-水の二層系を用いた(表3)。この反応

Table 2 Yields of disulfides^{a)}.

RSH	8-AzaF	DMI	none
Ph	95	25	6
Bz	82	16	—
Me-Ph	80	52	24
<i>p</i> -MeOPh	91	—	—
<i>n</i> -Bu	72	13	3
<i>n</i> -Hex	70	9	0

a) At room temperature, 1 hr stirring, isolated yields, pH 9, [RSH]/[8-AzaF]=100.

Table 3 Yields of carbonyl compounds^{a)}.

Alcohols	Yield(%) based on BDP _{ox}
PhCH ₂ OH	7500
PhCH ₂ CH ₂ OH	3500
PhCH(OH)CH ₃	5200
<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ CH(OH)CH ₃	6000
-OH	5900

a) [BDP_{ox}]=5.1×10⁻⁴ mmol, [N-OH]=5.3×10⁻² mmol, [ROH]=11 mmol, CH₂Cl₂ (2.5 ml)-H₂O (pH=8.9, 2.5 ml), 14hr stirring at room temperature, photo-irradiation(60 W Tungsten lamp)

は光照射下で加速される。この条件でこの触媒サイクルは50回程度回転している²⁸⁾。

6. おわりに

フラビン人工酵素の構築を目指して開発した高酸化活性フラビンモデル化合物を用いて、速度論的に検討した酸化反応についてのみ述べた。今後はこれを用いて複数の機能因子を集積した系を開発すれば、高次酸化触媒系を構築することができ新しい展開が期待できると考えている。

(平成4年4月20日受理)

Scheme 13

文 献

- 1a) "Flavins and Flavoproteins", eds. by B. Curti, S. Ronchi, G. Zanetti, Walter de Gruyter, New York, 1991
- b) 新海征治, 化学総説, 35, 151 (1982)
- 2) 米田文郎, 薬学雑誌, 104, 97 (1984)
- 3) T.C. Bruice, T.W. Chan, J.P. Taulene, I. Yokoe, D.L. Elliott, R.F. Williams, M. Novak, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 6713 (1977)
- 4) E.L. Loechler, T.C. Hollocher, *ibid.*, 102, 7312 (1980)
- 5a) Y. Yano, I. Yatsu, E. Ohya, M. Ohshima, *Chem. Lett.*, 1983, 775
- b) Y. Yano, M. Ohshima, S. Sutoh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1984, 695
- c) Y. Yano, H. Kamishima, S. Sutoh, K. Iizuka, *J. Chem. Res. (S)*, 1986, 382
- d) Y. Yano, M. Ohshima, I. Yatsu, S. Sutoh, R.E. Vasquez, A. Kitani, K. Sasaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1985, 753
- e) Y. Yano, M. Nakazato, R.E. Vasquez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 226
- f) F. Yoneda, M. Koga, K. Tanaka, Y. Yano, *J. Heterocyclic Chem.*, 26, 1221 (1989)
- g) Y. Yano, T. Yokoyama, K. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, 27, 5121 (1986)
- h) Y. Yano, M. Ikuta, T. Yokoyama, K. Yoshida, *J. Org. Chem.*, 52, 5606 (1987)
- i) Y. Yano, M. Nakazato, K. Iizuka, T. Hoshino, K. Koga, F. Yoneda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1990, 2179
- 6) Y. Yano, M. Nakazato, S. Sutoh, R.E. Vasquez, A. Kitani, K. Sasaki, *J. Chem. Res. (S)*, 1985, 404
- 7) F. Yoneda, Y. Sakuma, M. Ichiba, K. Shinomura, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 830 (1976)
- 8) T.C. Bruice, *Acc. Chem. Res.*, 13, 256 (1980)
- 9) C.S. Yang, Y.Y. Tu, D.R. Koop, M.J. Coon, *Cancer Res.*, 45, 1140 (1985)
- 10) J.R.L. Smith, M.W. Nee, J.B. Noar, T.C. Bruice, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1984, 225
- 11) I.R. Rowland, B.G. Lake, J.C. Phillips, S.D. Gangolli, *Mutat. Res.*, 72, 63 (1980)
- 12) C.B. Michalis, J.T. Davidson, H.D. Peck, Jr., R. N. Bramelet, "Flavins and Flavoproteins", eds by V. Massey, C.H. Williams, Elsevier, New York 1982, p.851
- 13) T.C. Bruice, "Progress in Bioorganic Chemistry", eds. by E.T. Kaiser and F.J. Kezdy, Wiley, New York, 1976, vol.4, p.1
- 14) A. Buntendand, U. Schiedt, E. Biekert, R.J.T. Cromartie, *Ann. Chem.*, 590, 75 (1955)
- 15) U. Hollstein, *Chem. Rev.*, 74, 625 (1974)
- 16) P.V.S. Rao, C.S. Vaidyanathan, *Arch. Biochem. Biophys.*, 118, 388 (1967)
- 17) Y. Yano, M. Ikuta, Y. Amamiya, T. Nabeshima, *Chem. Lett.*, 1991, 461
- 18) Y. Yano, Unpublished data
- 19a) Y. Yano, N. Tamura, K. Mitsui, T. Nabeshima, *Chem. Lett.*, 1989, 1655
- b) S. Shinkai, G-X. He, T. Matsuda, A.D. Hamilton H.S. Rosenzweig, *Tetrahedron Lett.*, 30, 5895 (1989)
- 20a) Y. Yano, T. Sakaguchi, M. Nakazato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1984, 595
- b) Y. Yano, T. Sakaguchi, S. Asai, *J. Chem. Res. (S)*, 1985, 194
- 21) 三井恵太, 神崎 毅, 鍋島達弥, 矢野由美彦, 第18回ヘテロ原子化学討論会講演要旨集, 1990, 71.
- 22) F.F. Morpeth, V. Massey, *Biochemistry*, 21, 1318 (1982)
- 23) J.A. Gerltand, J.W. Kozarich, G.L. Kenyon, P.G. Gassman, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 9667 (1991)
- 24) 大沢洋一, 三井恵太, 小林利雄, 鍋島達弥, 矢野由美彦, 日化第63春季年会講演予稿集II, 1992, p.2042
- 25) A.D. Hamilton, D.V. Engen, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 5035 (1987)
- 26) 田村典央, 鍋島達弥, 矢野由美彦, 日化第63春季年会講演予稿集II, 1992, p.2042
- 27a) M.F. Semmlhack, C.R. Schmid, D.A. Coretes, C.-S. Chou, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 3374 (1984)
- b) T. Miyazawa, T. Endo, S. Shiihashi, M. Ohkawara, *J. Org. Chem.*, 50, 1332 (1985)
- c) P.L. Anlli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *ibid.*, 52, 2559 (1987)
- 28) T. Suzuki, K. Iizuka, T. Nabeshima, Y. Yano, *Chem. Lett.*, 1990, 1497