

氏名	見留 広海
学位の種類	博士 (理学)
学位記番号	博 甲 第 7650 号
学位授与年月日	平成28年 3月 25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	数理物質科学研究科
学位論文題目	Control of Redox Behaviors of Heteroaromatic Coenzymes with Coordination to Transition-Metal Complexes (遷移金属錯体を用いた複素環補酵素の酸化還元挙動の制御)

主査	筑波大学教授	工学博士	小島隆彦
副査	名城大学特任教授	工学博士	福住俊一
副査	筑波大学教授	理学博士	大塩寛紀
副査	筑波大学教授	Ph. D.	山本泰彦

論 文 の 要 旨

生体内において酸化還元過程を媒介する、PQQ やプテリン等の酸化還元活性な複素環補酵素は、生体内金属イオンとの協同効果により、基質酸化反応を初めとする様々な機能を発現することが知られている。このような複素環補酵素の金属錯体種の酸化還元挙動に関して調べることで、人工的な酸化反応においても有用となる知見が得られることが期待された。そこで本博士論文では、PQQ やプテリンの遷移金属錯体を合成し、その電子状態を調べ、またそれを用いた有機基質の酸化反応を行うことで、遷移金属へ導入されたそれらの複素環補酵素の酸化還元特性を詳細に検討した。

【PQQTME-ルテニウム錯体の合成とキャラクタリゼーション】

PQQ は生体内でメタノールなどの酸化困難な基質を酸化している複素環補酵素であり、その酸化反応にはPQQとカルシウムイオンとの相互作用が不可欠であることが知られている。この、金属イオンとの相互作用がPQQの電子状態に与える影響についてより理解するために、ルテニウムや銀をPQQに配位させた錯体を合成し、各種分光法や電気化学測定などを通じてPQQ錯体の電子状態へ金属配位が与える影響について調査を行った。

PQQのメチルエステル体PQQTMEを既報に従い19ステップで合成し、terpyを補助配位子に有する、新規ルテニウム-PQQTME錯体の合成を試みた。 $[\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_3(\text{terpy})]$ と4当量のトリフルオロメタンスルホン酸銀(AgOTf)を水中で反応させて得られた $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{terpy})(\text{OH}_2)_3]^{2+}$ を、ジクロロエタン中でPQQTMEと共に加熱還流することで、 $[(\text{terpy})\text{Ru}^{\text{II}}(\text{PQQTME})\text{Ag}^{\text{I}}(\text{OTf})_2]^{2+}$ (**1**)を得、7当量の AgOTf を用いて調製した $[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{terpy})(\text{OH}_2)_3]^{2+}$ とPQQTMEとの同様の反応では $[(\text{terpy})\text{Ru}^{\text{II}}(\text{OH}_2)(\text{PQQTME})\text{Ag}^{\text{I}}(\text{OTf})_2]_2[\text{Ag}_2(\text{OTf})_6]$ (**4**)を得た。これらはそれぞれ溶存中で開裂を起し、**1**からはルテニウム単核錯体**2** ($[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{PQQTME})(\text{terpy})]^{2+}$)が、**4**からはルテニウム-銀複核錯体**5** ($[(\text{terpy})\text{Ru}^{\text{II}}(\text{solvent})(\text{PQQTME})\text{Ag}^{\text{I}}(\text{OTf})_2]^+$)が得られた。錯体**2**の構造は、これにアセトニトリルが配位

した錯体 **3** の結晶構造と、**2** の $^1\text{H NMR}$ スペクトルから、PQQTME はピリジン環部位でルテニウムへ配位がされているという配位様式を持つことが推定された。一方で **4** や **5** の構造は、**4** の結晶構造解析から、PQQ の *o*-キノン部位がルテニウムへ2座キレート配位するという配位様式を持つことが分かった。このような、PQQ の *o*-キノン部位での遷移金属イオンへのキレート配位を含む結晶構造は、この **4** が初めての例となる。

THF 中における電気化学測定では、錯体 **2** 中の PQQTME の一電子還元に帰属される酸化還元電位が、+0.30 V (vs SCE)において可逆に観測され、錯体 **5** では+0.50 V に不可逆に観測された。遊離の PQQTME の第一還元電位は-0.53 V と報告されており、ルテニウムへの配位によって、PQQTME の還元電位が劇的に正側へシフトしたことが分かる。これは、PQQTME の酸化能が大きく向上したことを示唆している。またルイス酸性の銀イオンへ余分に PQQ が配位した **5** の方が **2** よりも高い電子受容能を示すという結果になっており、配位構造の違いが PQQ の電子状態に大きな影響を与えることが確認された。この内の可逆な還元過程をみせた **2** に関しては、化学還元剤と化学酸化剤を用いて、可逆的に還元・酸化を行うことが出来ることがアセトニトリル中の UV 変化によって確認された。

【ルテニウム-あるいはロジウム-プテリン錯体の合成とキャラクタリゼーション】

フェニルアラニン水酸化酵素中におけるプテリンは鉄中心と協同して酸素を活性化し、プテリン-OO-鉄架橋錯体を酸化活性種前駆体として形成すると提唱されている。しかしこの活性種は未だ検出されておらず、プテリンによる基質酸化反応については十分明らかにされていない。本研究では、プテリン-OO-金属架橋錯種を得るべく、二種の3座配位子 tris(2-pyridyl)methoxymethane (TPMOM) と *N,N*-bis(2-pyridylmethyl)-*N*-methylamine (MeBPA) を用いて4種の新規プテリン錯体 ($[\text{Ru}^{\text{II}}\text{Cl}(\text{TPMOM})(\text{Hdmdmp})]^+$ (**6-H⁺**), $[\text{Ru}^{\text{II}}\text{Cl}(\text{MeBPA})(\text{Hdmdmp})]^+$ (**7-H⁺**), $[\text{Rh}^{\text{III}}(\text{dmdmp})\text{Cl}(\text{TPMOM})]^+$ (**8**), $[\text{Rh}^{\text{III}}(\text{dmdmp})\text{Cl}(\text{MeBPA})]^+$ (**9**)) を合成し、そのキャラクタリゼーションを行った。

目的の化学種を得るためにはプテリン配位子の還元挙動が可逆であることが必要であったが、結果として、錯体 **6** のジプロトン化体においてのみプテリンの還元過程の可逆性は得られた。この検討を通じ、プテリン配位子の還元挙動に対して、中心金属の選択や補助配位子の選択、あるいはプテリンのプロトン化状態といった錯体構造のあらゆる要素が大きく影響してくることが分かった。

目的のプテリン-OO-ルテニウム架橋種の生成を目指すべく、錯体 **6** のジプロトン化体へ還元剤としてのコバルトセンを低温下で加えることで、その一電子還元体を得ることを試みた。しかしながら、プロトン化のために大量に加えた強酸の影響によると思われる複雑なスペクトル変化が発生し、どのような変化が起こったのか調べる事が出来なかった。現在のところ、目的のプテリン-OO-金属架橋種を得る事には成功していない。

【ルテニウム三価-プテリン錯体を用いた C-H 酸化反応】

生体内、人工系双方における C-H 結合の酸化反応においては、高原子価金属オキソ種が酸化剤としてこれまで注目されてきた。高原子価金属オキソ種は、オキソ配位子の高いプロトン受容能と高原子価状態の金属イオンの高い電子受容能を用いることで、本来酸化が困難な C-H 結合からプロトンと電子を同時に奪うことで反応を遂行している。このような、電子とプロトンが協奏的に酸化剤へ移動する水素移動反応は PCET と呼ばれ、電子とプロトンが段階的に酸化剤へ移動する水素移動反応と比べてエネルギー的に有利となる。

これまで主に高原子価金属オキソ種を用いて研究されてきた PCET による有機基質の酸化反応であるが、PCET の原理上、電子受容部位とプロトン受容部位を持ち、かつ C-H 結合の結合解離エネルギー (BDE) に相当する BDE を有する化学種であれば、十分に PCET による C-H 酸化反応を遂行することが可能であると考えられる。そこで本研究では、生体内でプロトンと電子を授受することによって酸化反応を行っているプテリンをプロトン受容体としたルテニウム錯体を用いて C-H 酸化反応を行うことで、オキソ種を持たない酸化剤でも十分 C-H 結合の PCET 酸化が可能であることを示すことを目的の一つとした。また、この際、先行研究で用いた錯体 **10** ($[\text{Ru}^{\text{II}}(\text{dmdmp})(\text{TPA})]^{+}$) に加え、その **10** のピリジン環ひとつをクロリド配位子に交換したような構造を有する **7** を酸化剤の前駆体として採用した。ピリジン環は π 受容性の中性配位子、クロリドは π 供与性の配位子であるため、この配位子交換によって **7** では **10** に比べてルテニウム中心やプテリン配位子が電子豊富となることが期待された。これにより、錯体 **7** は **10** と比べて高いプロトン受容能と低い電子受容能を有することになったが、これらの受容能は、電子とともにプロトンを酸化剤が受け取ることになる PCET 反応において重要となっていることが期待される。しかし、この点に関しては未だ十分明らかにされていない。そこで、これらの錯体間で酸化反応性を比較することで、PCET において酸化剤の電子受容能やプロトン受容能が反応性や反応機構に与える影響について詳細に議論することが出来ると期待し、錯体 **7** や錯体 **10** の一電子酸化体 (**7**_{ox}、**10**_{ox}) を用いての有機基質酸化反応を行った。

9,10-ジヒドロアントラセンを初めとする六種類の炭化水素の C-H 酸化を錯体 **7**_{ox} あるいは錯体 **10**_{ox} を用いて行った。鉄三価錯体を用いて調製した **7**_{ox} あるいは **10**_{ox} の溶液へ擬一次条件が達成されるように大過剰量の 9,10-ジヒドロアントラセンを加えたところ、アントラセンと **7**-H⁺ あるいは **10**-H⁺ の吸収が速やかに出現し、目的の C-H 酸化反応が進行している様子が確認された。この吸収の経時変化に対するカーブフィッティングを行うことで見かけの速度定数を求め、その見かけの速度定数の基質濃度依存性を調べることでジヒドロアントラセン酸化における二次の速度定数を、**7**_{ox} で $87 \pm 2 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、**10**_{ox} で $(2.5 \pm 0.1) \times \text{M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ とそれぞれ決定した。他の基質に対しても同様の検討を行って速度定数を決定し、基質の C-H 結合の強さに対してそれぞれの酸化反応における速度をプロットしたところ、**10**_{ox} では -0.27、**7**_{ox} では -0.43 という傾きを持つ直線性をそれぞれ示した。この傾きの値は、反応の遷移状態が始状態と終状態のどちらに近いのかを表すとされるので、**7**_{ox} では、その低い電子受容能と高いプロトン受容能が反映された結果、引き抜かれるべきプロトンが酸化剤のプテリン配位子へ大いに引き寄せられた遷移状態を経由して反応が進行することが示唆された。すなわち、酸化剤のプロトン受容能や電子受容能が、PCET による酸化反応の反応機構に大きな影響を及ぼすということが本研究を通じて明らかとなった。

本博士論文は、遷移金属-複素環補酵素錯体の酸化還元挙動には、錯体の構造の様々な要因が影響してくることを明らかにした。このような知見は、複素環補酵素の酸化還元挙動、及び PCET 反応を研究する上で有用となると考えられる。

審 査 の 要 旨

〔批評〕

本論文の内容については、十分な学術的意義があり、博士論文として問題ないレベルにあるとの評価であった。本博士論文の第2章にある、ピロロキノリンキノン(PQQ)を配位子とするルテニウム錯体の合成とキャラクタリゼーションに関する研究については、すでに2報の論文として発表されており、十分に高いレ

ベルの研究であることが認められた。また、第4章で述べられている、ルテニウム(III)-プテリン錯体を酸化剤とするC-H酸化反応の開発とその反応機構に関する内容については、まだ、検討の余地はあるものの、極めて興味深い内容であることが認められた。

質疑において、PQQ 錯体の研究とプテリン錯体の研究との間の関連性について指摘された。この点については、双方とも酸化還元活性な複素環補酵素であり、基質酸化反応に活性を有するが、それぞれの機能が異なるため、全く同じ土俵で論じられるものではない、との議論があった。

ルテニウム(II)-PQQTME 錯体において、Ag(I)イオン以外の金属イオンを相互作用させた場合はどうなるのか、という質問については、Ag(I)イオンを除去しようとする、複雑な混合物が得られてしまい、その他の金属イオンを相互作用させることはできなかった、と回答された。また、PQQTME 配位子の1電子還元種の ESR スペクトルについて質疑がなされ、超微細構造が見られないこと等から、その帰属の妥当性について議論された。さらに、ルテニウムイオンの配位部位がどのように決定されるかについて質疑がなされ、安定な錯体形成が起こる三座配位サイトに優先的に金属イオンが相互作用すると考えられるため、添加された Ag(I)イオンとの量的関係により、速度論的に決定されているとの回答がなされた。

最も質問が集中したのは、第4章の C-H 結合の PCET 酸化反応であった。まず、基質からの水素移動反応で得られる生成物についての知見が問われ、生成物の吸収スペクトルの提示、観察結果を踏まえた考察が述べられた。さらに、酸化剤と生成物の量論関係について質問が出され、量論については、ラジカル重合反応が進行する基質もあり、未決定であるとの回答が述べられた。ペンタメチルシクロペンタジエン(HCp*)が ET/PT 機構で酸化されるという結論について、速度論的同位体効果や活性化エントロピーの値から、電子移動反応ではないのではないかという疑義が出された。さらに、そのことを確かめるために、HCp*よりも酸化電位の低いアクリダン誘導体との反応を行い、速度論的解析を行うことが提案された。何が反応機構を決めるのかについての質問が出され、当該学生によつて的確に回答がなされた。

以上のような質疑応答があったが、当該学生は、答えられる質問には概ねしっかりと回答しており、十分なポテンシャルを有するものと判断された。

[最終試験結果]

平成28年2月12日、数理物質科学研究科学学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によつて、合格と判定された。

[結論]

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。