

学 位 論 文 題 名

Study on Redox Properties of Some Biomimetic
Metal Complexes: Oxo-Bridged
Dimers and Metal-Phenolato Monomers.

（生体関連金属錯体の酸化還元挙動に関する研究：
オキソ架橋複核錯体とフェノラト単核錯体。）

学位論文内容の要旨

本論文は、3つのパートからなっている（Part 1, 2 および 3）。いずれのパートにおいても、酸化還元反応を触媒する金属酵素の活性部位をモデル化した錯体を用いて、それらの酸化還元挙動を調べた。さらに、その結果に基づいて金属酵素の反応機構との関わりを検討した。

Part 1 では、オキソ架橋複核構造を持つモデル錯体に関して記述した。現在まで、オキソ架橋複核構造を活性中心に持つ金属酵素が多数見出されている。それらは酸化還元反応を触媒することが知られているが、機能発現にはオキソ架橋上への protonation/deprotonation が電子移動と連動して起こるプロトン関与電子移動反応が重要であるとされている。したがって、オキソ架橋部位の pK_a や redox potential を調べるのが機能解明に際し重要になるが、現在までの研究では限られた情報にとどまっている。本研究では、オキソイオン一つと酢酸イオン二つが架橋したルテニウム複核錯体を用いて、1 段階 2 電子移動過程をも含んだプロトン関与電子移動反応を水溶液および、アセトニトリル溶液において観測することに成功した。

水溶液の系では、 pH vs E^0 diagram、いわゆる Pourbaix diagram を pH 0.5 – 14 の範囲で得ることに成功した。アセトニトリル溶液を用いた研究では、異なる pK_a のプロトンドナーを定量的に添加して電子移動挙動を制御するという、新たな手法を導入した。両溶媒でプロトン関与電子移動反応を実現させただけに留まらず、本研究では二つの溶媒系での酸化還元挙動を比較することにより、観測しうるすべての酸化状態におけるオキソ架橋上の pK_a を求めることに成功した。

Part 1 で実現されたプロトン関与電子移動反応では、 $Ru_2(II,II)$ から $Ru_2(III,IV)$ までの酸化状態を観測することができたが、酸化数の変化に伴う金属間距離の変化を知ること、酵素の機能解明に有用である。複核錯体の場合、金属間の相互作用が反応性に影響を及ぼす可能性が大きいからである。

しかし、すべての酸化状態を結晶として単離して結晶構造解析を行うことは容易でない。そこで、本研究 (Part 2) では、溶液の状態でも構造パラメータを得ることができる X 線吸収微細構造 (XAFS) の手法を用いた。目的のために、電気化学的に各酸化状態を生成させ、溶液状態のまま XAFS の測定を行なうことのできる、*in situ* XAFS electrochemical cell を新たに設計した。この cell を用いて XAFS 測定を行いデータ解析をすることにより、酸化数の減少に伴い、金属間距離も減少することを明らかにすることができた。このような、酸化数の異なる一連の構造パラメータを得ることに成功したのは、本研究が初めてである。

Part 3 では、フェノラト基の配位した単核錯体に関して記述した。金属酵素の中には、配位子のチロシンが酸化されチロシル (フェノキシル) ラジカルを生成させるものが、近年、知られるようになった。そのような酵素の中で、銅含有酵素のガラクトースオキシダーゼはもっとも研究が進んでいる酵素である。しかしながら、フェノキシルラジカルが配位した金属錯体に関する研究はほとんど行われていない。そこで、本研究では、フェノラト基を一つ有する配位子を用いて、Co, Cr, Ni, Fe, Mn 錯体を新たに合成し、それらの酸化還元挙動を調べた。EPR、電子及び共鳴ラマンの各スペクトル測定を行なうことにより、いずれの錯体においても 1 電子酸化体では、金属イオンが酸化されているのではなく、配位子であるフェノラト基が酸化されフェノキシルラジカルが生成していることが明らかになった。このことから、酸化によりフェノキシルラジカルが配位した錯体が生成することは、金属酵素内特有のことではなく一般的な傾向であることが明らかになった。

また、金属イオンのどのような性質がラジカル生成のポテンシャルを制御しているかを調べる目的で、Zn, Cd および Hg 錯体を新規に合成したところ、Zn > Cd > Hg の順で、phenolate/phenoxyl radical に相当する酸化電位が負側にシフトすることを見出した。これらの金属イオンは電荷が同じでイオンサイズが異なるために、ルイス酸性を変えたとも解釈できる。したがって、「ルイス酸性度が大きいほど、phenoxyl radical が生成する電位が高くなる」と結論した。

また、水銀錯体においては、フェノールが水銀イオンに配位していない錯体を得ることができた。この配位していないフェノールでもフェノキシルラジカルに酸化されることを明らかにした。

本論文で用いたモデル錯体では、生体必須金属でないものも含まれているものの、オキソ架橋複核錯体で得られた pKa の値や金属間距離は金属酵素の機能解明に有用な情報を与えるものである。また、フェノキシルラジカルの生成が一般的であることを明らかにした。この事は、配位子として酸化されうるものを含む金属酵素では常にラジカル生成の可能性を考えなければいけないことを示唆している。さらに、金属イオンに直接配位していないフェノールでも酸化され、フェノキシルラジカルが生成することも明らかとなった。

学位論文審査の要旨

主査	教授	佐々木	陽一
副査	教授	魚崎	浩平
副査	教授	山岸	皓彦
副査	助教授	今村	平

学位論文題名

Study on Redox Properties of Some Biomimetic Metal Complexes: Oxo-Bridged Dimers and Metal-Phenolato Monomers.

(生体関連金属錯体の酸化還元挙動に関する研究：
オキソ架橋複核錯体とフェノラト単核錯体。)

生体内には金属イオンを含む酸化還元酵素が数多く存在するが、それらの作用機構を明らかにするためには、酵素そのものを用いた研究とともに、モデル錯体を用いる研究が欠かせない。酵素そのものは複雑な構造を持ち、かつ特定の条件下でないと安定に存在しない場合が多いからである。本論文では、二つのグループの酵素が対象として取り上げられているが、その第一はオキソ架橋を持つ複核鉄錯体ユニットを活性中心に持つものであり、第二はアミノ酸残基のフェノール基を酸化還元中心として用いるものである。いずれも比較的最近その重要性が認識されてきたものであり、その作用機構にはまだ不明な点が多い。モデル錯体を用いた研究によっても、まだ限られた情報しか得られておらず、共に新しい視点からのモデル錯体による研究が必要な状況にあった。著者は、モデル錯体の開発に従来のような鉄など酵素含有金属イオンを用いる制約から離れ、あらたなモデル錯体の創出と機能研究への独自のアプローチとにより、これら二種の酵素の酸化還元作用機構の解明に大きく寄与した。

第一の複核鉄中心の酸化還元機能についてはすでに多くのモデル錯体が合成され、その作用機構に関する研究が行われてきたが、鉄錯体が酸化還元過程の途中で分解するために、詳しい定量的な情報は得られていなかった。本論文では、鉄の代わりに周期表で同族のルテニウムを用いて酵素と同様の骨格構造の錯体を合成、これを用いて酸化還元機能を詳細に調べている。この錯体では、酸化還元に伴い架橋部のオキソイオンにプロトン付加が連動して起こるが、本論文では酸化還元過程で生ずる各酸化状態での架橋部の酸解離定数、ならびにプロトン付加による酸化還元電位の変化が、定量的に明かにされている。このような系統的な

情報は、錯体化学の一般的な立場からみても初めてのものであり、これらを求めるための新たな概念の導出とともに、基礎的な情報として波及効果の期待出来る極めて価値の高いものである。酸化還元に対し構造が比較的安定に保たれることが期待できるルテニウム錯体を用いるという着想が、重要な知見につながっているが、この成果は酵素機能に直接関わる鉄錯体はもちろん多くの他の金属イオンの錯体にも広く適用できるものである。

ここで用いられたルテニウム複核錯体は酸化還元状態、オキソ架橋部へのプロトン付加の有無の組み合わせで、合計10種の状態を生ずる。これらの状態の構造変化を明かにするために、新たな電気化学セルを工夫し、セル内で各状態の化学種を生成させそのままX線吸収微細構造(EXAFS)の解析法を適用した。この方法で、原子間距離、間接的には結合角などの系統的な情報が得られており、方法論の開発とともに、前例のない貴重な知見となっている。

第二のフェノール基の酸化還元機能に関する研究でも、生体内金属イオンにこだわらず幅広い金属イオンにフェノール基を配位させその酸化還元機能を系統的に調べる方法が取られている。三座キレート配位子にフェノール基が結合した新しい四座配位子を新たに合成し、安定な錯体を得ることに成功している。この配位子を用いて、9種の金属イオンについて錯体を合成し、そのうち6種について単結晶X線構造解析でその立体構造を明かにした上で、フェノール基の酸化還元電位、酸化種の安定性を調べている。特に、Zn、Cd、Hgの同族元素の錯体の酸化還元挙動から、金属イオンのイオン半径、したがってルイス酸としての強さがこれらに酸化還元電位に及ぼす影響を明解に示した点は高く評価出来る。また、Hgではフェノール基が配位した錯体と非配位の錯体の対が合成されており、フェノール基の配位の効果が初めて具体的な形で示されているが、酸化還元の制御機構に関する重要な知見である。

以上のように、本論文は、酸化還元機能を触媒する二種のグループの生体内金属酵素の活性中心のモデル錯体を合成、その詳細な酸化還元挙動の研究を基に、酵素の作用機構に関する重要な情報を提供したものである。得られた知見は、単に特定の活性中心の作用に限られるものではなく、新たに開発された手法を含め、幅広い応用性を持つものである。また、本研究の成果は、生物無機化学、錯体化学は基より、電子移動反応の関わる分野、すなわち電気化学、触媒化学などに広く関連しており、大きな波及効果が期待できるものである。

よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格があるものと認める。