

生体内の小分子の耐性と活性化を利用した機能性錯体の開発

山田, 果歩

<https://hdl.handle.net/2324/7396210>

出版情報 : Kyushu University, 2025, 博士 (工学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)



氏 名 : 山田 果歩

論文名 : 生体内の小分子の耐性と活性化を利用した機能性錯体の開発

区分 : 甲

論文内容の要旨

金属錯体は、生体内外における多様な化学反応を支える分子基盤であり、新規触媒反応系の構築や機能性分子の創出などの応用研究が行われてきた。その開発では、反応性の小分子が存在しても金属錯体が安定して機能し続けることが求められる。酸素は反応性の小分子の代表的な例であり、その高い酸化力により、金属錯体の構造変化や分解の要因となる。そのため酸素存在下でも金属錯体が本来の構造や機能を維持できる、酸素耐性を示す分子設計が求められる。酸素耐性は一般的に錯体の電子状態、つまり電子密度に依存する。電子密度が低い場合、酸素との反応は生じにくいいため、金属錯体は安定性を示す。一方で電子密度が高い場合は、酸素への電子供与により還元的に活性化することができる。

このような電子状態に基づく酸素耐性のしくみは、自然界の金属錯体（生体内錯体）にも見られる。クロロフィルやシトクロム c オキシダーゼのヘム鉄などのポルフィリン錯体は、酸素存在下で安定性を示す。その上で電子密度が高くなると、酸素を還元的に活性化できる。これらの例が示すように酸素に対する安定性は、酸素耐性を示す金属錯体の基本的性質である。一方で、本来は酸素に対して不安定であるが、金属中心の電子状態が制御されることで酸素耐性を獲得した例もある。その一例が酸素耐性型の[NiFe]ヒドロゲナーゼである。本酵素は活性中心で、水素を活性化することで電子を抽出（水素の酸化反応）し、その電子で酸素を還元的に活性化できる。これにより、酸素による失活を防いでいる。この酸素耐性機構は、活性中心とその近位の金属クラスター間で電子授受することで、活性中心の電子状態を制御可能なため実現されている。

このような酸素耐性反応機構を模倣したモデル研究も進展しており、配位子によって金属中心の電子密度を調整することで、水素や酸素に対する反応性を制御可能であると示されている。この知見は、水素を電子源とした有機ハロゲン化物の還元的活性化など、有機合成反応への応用にもつながっている。さらに、一酸化炭素の活性化に関しても、自然界の酵素が重要な手がかりとなっている。[NiFe]一酸化炭素デヒドロゲナーゼは、一酸化炭素を酸化して電子源として利用しており、その機能は[NiFe]ヒドロゲナーゼと類似した構造の活性中心で触媒されている。この酵素に倣った人工錯体も報告されており、小分子の活性化では金属錯体の電子状態だけでなく、金属錯体の反応条件も重要な要素であると示唆されている。以上を踏まえ、本論文では生体触媒およびそのモデル錯体の研究から電子状態や反応条件の制御の仕組みを理解し、新たな機能性錯体を開発することを目的とした（図1）。

第2章では、酸素耐性の基本的な要件である酸素安定性を踏まえ、酸素に安定な光合成色素を配位子として用いた酸素安定な新規錯体を合成した。具体的には、天然の光合成色素であるメソビリ

ベルジン配位子として水溶性の Cp^*Ir 錯体を合成するとともに、メソビリベルジンを有する藍藻類から直接単離する新規方法を開発した。本章で新たに開発した錯体は、水に可溶であり、可視光領域を含む広範囲波長の光を吸収する性質を示した。メソビリベルジンのような開環テトラピロール構造を持つ光合成色素を金属錯体へ応用した報告はこれまでに 1 例しかなく、本研究はその数少ない知見を拡張するものである。

第 3 章では、酸素耐性 $[\text{NiFe}]$ ヒドロゲナーゼの反応機構から着想を得た反応に取り組んだ。本酵素が行う水素の電子による酸素の還元的活性化機構は、酸素を電子受容体とする還元反応と見做せる。この機構に基づき、本章では 2,2-dibromopropane を電子受容体として、水素の電子により還元的に活性化し、スチレンとの炭素間結合形成を達成した。また、反応中間体を単離し、その反応メカニズムを実験的に提案した。本章で活性化の標的とした 2,2-dibromopropane は構造のおよび電子的な要因から活性化されにくい有機ハロゲン化物である。この有機ハロゲン化物の活性化反応は水素との反応性を高める電子求引性の配位子を用いるとともに、基質との反応性を高める電子供与性で電子状態を制御することで達成に至った。

第 4 章では $[\text{NiFe}]$ ヒドロゲナーゼにとって阻害剤である一酸化炭素を活性化し、利用する反応の構築を目指した。ここでは一酸化炭素を電子源として利用する $[\text{NiFe}]$ 一酸化炭素デヒドロゲナーゼとそのモデル錯体の知見から、分子設計と反応条件の最適化が重要な要件であると考えられた。これらの要件を踏まえ、Ni と Fe を反応中心とした新規 $[\text{NiFe}]$ ヒドロゲナーゼモデル錯体を開発した。本モデル錯体は、水素と一酸化炭素をそれぞれ触媒的に酸化でき、それらの反応は反応条件の調整によって制御できると示された。また、水素の活性化が一酸化炭素により阻害される点はモデル錯体と天然の $[\text{NiFe}]$ ヒドロゲナーゼが同じ傾向であった。一方で本研究のモデル錯体は反応条件によっては阻害剤として働く一酸化炭素を活性化できることも示された。本章では、反応中間体の解析

を通じて一酸化炭素の酸化反応プロセスを解明した。その結果、一酸化炭素から電子抽出および貯蔵した状態を経由する反応機構であると明らかとなった。これは [NiFe]一酸化炭素デヒドロゲナーゼと類似した反応プロセスである。

以上のように本論文では、自然界の仕組みを範とすることで、小分子への耐性もしくは小分子を活性化し、その電子を利用できる錯体の開発が可能であることを示した。本論文で得られた成果が、新規反応系や機能性材料の開拓や環境調和を目指した反応に寄与すると期待できる。

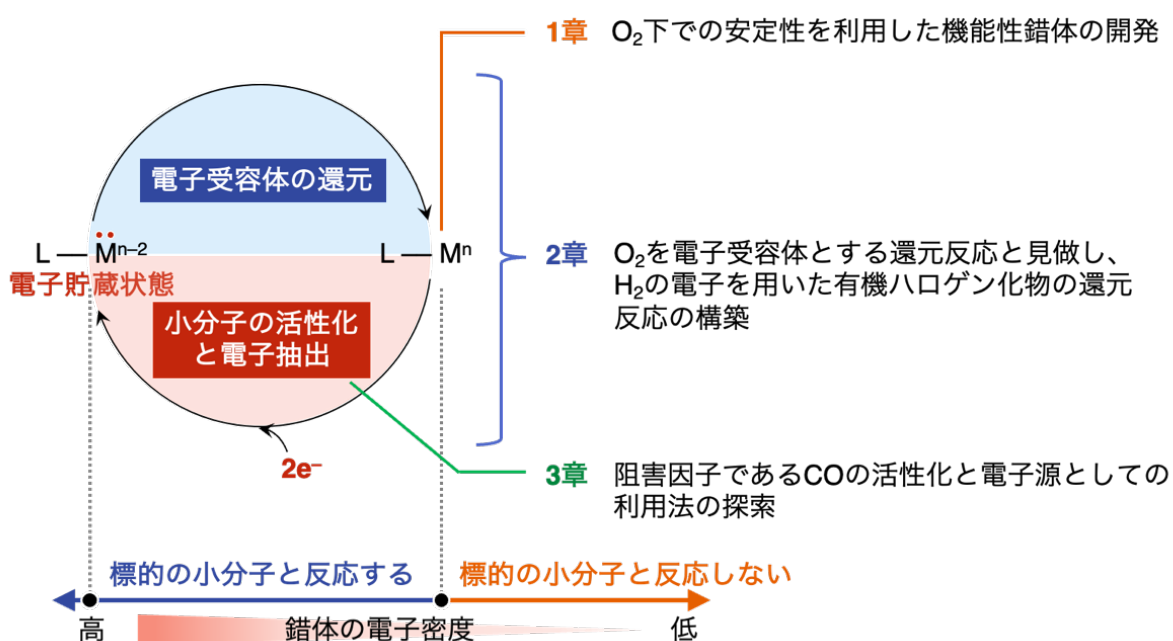


図 1. 本研究の概要