

生体と遷移金属

——高選択性・高効率反応の開発に向けて——

Transition Metals in Living Systems

——For the Development of Highly Selective and Efficient Reactions——

荒 木 孝 二*・白 石 振 作*

Koji ARAKI and Shinsaku SHIRAISHI

生体内での遷移金属の役割を理解することは、金属錯体を用いた高選択性・高効率な反応系の開発に役立つ。本解説では、「生体に学ぶ」という視点から進めている研究として、遷移金属—糖質間相互作用の特異性の解明やその制御に基づく高選択性酸化反応の開発、さらには金属配位子の分子設計に基づく高機能化などの例を紹介する。

1. は じ め に

ある種の遷移金属が生体内で重要な生理機能を担っていることは、古くから注目されており、栄養学的に「ミネラル」と総称されている。鉄や銅などがその好例であり、いずれも生命現象を営むうえで不可欠な役割を果たしている。しかし、「遷移金属」を「重金属」という言葉に置き換えると、そのイメージは極端に悪くなる。わが国が、水銀やカドミウムによる深刻な環境汚染・中毒症の問題を経験したためであるが、この問題は水銀やカドミウムの高い生理活性を端的に示す事実といえよう。

生体内での遷移金属の役割を考える際、遷移金属の体内存在比は巨視的にみれば有用な指標となる。遷移金属は地殻の元素構成比からみれば決して微量元素ではないが、人体の構成元素としてはその存在量は非常に微量である(表1)。体の構成成分や電解質としてイオン強度保持な

どに役立っている準主要元素のNaやCaなどは、重量比で0.1—2%存在するのに対し、遷移金属のなかで存在比が最も高い鉄でさえ重量比で 5×10^{-3} %しか存在しない。しかし、多くの遷移金属は生体の機能維持に不可欠な必須元素であり、不足するとさまざまな欠乏症を示す。それゆえ、遷移金属の役割は微量でも重要な働き、つまり高度な生理機能を果たしていることを示唆している。事実、生体内の遷移金属は、酸素の吸脱着、酸化還元、加水分解などの酵素機能の活性中心として高度な機能を担っている。

一方、分子レベルという微視的な目でみた場合はどうであろうか。生体を構成する主要な分子は、水を除くと、核酸、たんぱく質、糖質、脂質といった生体有機分子である。これらの分子は、いずれもアミノ基、水酸基、カルボキシル基、リン酸基などの官能基を有し、さまざまな分子間相互作用を介して多様な生理機能を発現している。これらの官能基は、同時に金属への良好な配位サイトであることから、生体有機分子の多くは金属と強く相互作用する。一方、遷移金属は部分的に電子が満たされたdもしくはf殻を持ち、一般に異なる酸化状態を取りやすく、ルイス酸性が高い。このため、多くの遷移金属は、生体有機分子との相互作用を通して、毒性をはじめとするさまざまな生理活性を示す。特に異なる酸化状態をとりやすいことは、電子の授受を伴う酸化還元や電子移動反応における遷移金属の役割を極めて重要なものにしてしている。

生体は、遷移金属の持つこのような性質を巧妙に制御しながら利用している。たとえば、金属酵素の活性部位では、遷移金属に配位する有機分子が精密な配位子場を形成しており、中心金属の状態や中心金属と基質との相互作用を制御している。このような制御機構を通じて、高度な生理機能の発現が可能となる。

表1 地殻および人体の構成元素(重量%)

元 素	地 殻	人 体
O	47.4	62.4
Si	27.7	0.004
Al	8.2	—
Fe*	4.1	0.005
Ca	4.1	1.38
Na	2.3	0.26
Mg	2.3	0.04
K	2.1	0.20
P	0.1	0.65
Mn*	0.095	0.0001
H	0.07	9.2
C	0.048	19.4
N	0.0025	5.2

*遷移金属

*東京大学生産技術研究所 第4部

本稿では、生体内の遷移金属と生体有機分子との特異的相互作用を解明し、高選択性・高効率という生体反応の特徴を有した新しい反応系や触媒の開発を目指して進めている研究の概要を紹介する。

2. 遷移金属と生体分子との相互作用

2.1 水溶液中での遷移金属と糖質との特異的相互作用

遷移金属とたんぱく質や核酸との相互作用は、酵素機能や遺伝情報の発現過程と密接に関連しており、生物無機化学として極めて重要な分野となっている。しかし、もうひとつの主要な生体有機分子である糖質と遷移金属との相互作用については、研究がまだ十分には行われていない。これは、糖質の生理機能として単に構造体としての役割のみが注目されていたことが一因であろう。しかし、糖質は、免疫系をはじめとして生体内の認識・識別の機構で重要な働きをしており、遷移金属との相互作用も生理学・薬理学・化学的に重要である。糖質と遷移金属との相互作用が比較的弱いこと、糖質がさまざまな配位性的水酸基を持ち、溶液中で複雑なコンホメーションを取ることもその解明を困難にしている。

そこで、特異的ブロードニング法を用いた¹³C-NMRにより、糖-遷移金属間の特異的相互作用を検討した¹⁾。この手法は、常磁性を持つ遷移金属イオンが特定の糖水酸基に配位すると、その水酸基の結合した炭素シグナルが常磁性緩和により特異的にブロードニングを起こすことを利用して、金属イオンとの相互作用位置を解明する方法である。多くの配位性水酸基を持ち、さらに溶液中で各種のアノマーが共存する単糖に対しては、非常に有効な手段となる。

まず、五単糖であるリボースおよびアラビノースと常

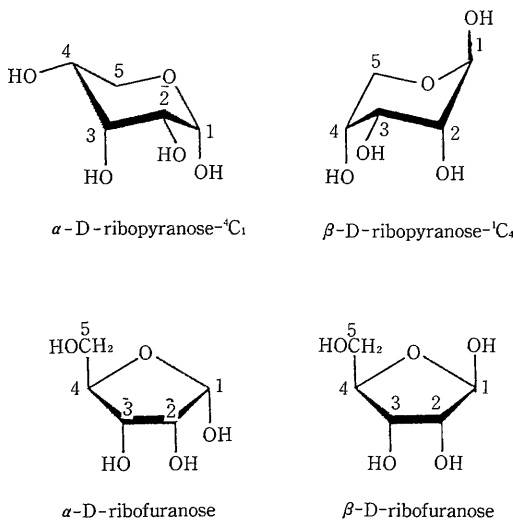


図1 D-リボースの各アノマー

磁性のCu(II)およびMn(II)との相互作用を、重水溶液中で検討した。リボースは、水溶液中では六員環構造のα-およびβ-ピラノース(α-Pおよびβ-P)、そして五員環構造のα-およびβ-フラノース(α-Fおよびβ-F)の四種類のアノマーが存在し(図1)、¹³C-NMRスペクトルによりそれぞれのアノマーの各炭素シグナルを観測することができる。この溶液にCu(II)を加えると、α-Fの1, 2位炭素のシグナル強度が低下するが、これはCu(II)がこの位置の水酸基に特異的に配位することを示している(図2)。同時にα-Pの1, 2位の炭素シグナルの強度も少し低下しており、この位置への弱い配位も起きていることが示唆される。いずれもフラノースのcis-cis-トリオールもしくはピラノースのaq-eq-aq配列を持つトリオールの一部であり、この部位がCu(II)と優先的に相互作用すると結論される。ピラノースのaq-eq-aq配列の水酸基には、金属が優先的に配位することがすでに指摘されており、この結果とも一致する。これに対しMn(II)の場合には、α-およびβ-Fの5位炭素のみが特異的にブロードニングを起こすことから、Mn(II)は環外に位置する5位水酸基に優先的に配位するものと考えられる。

一方、同じ五単糖でもアラビノースは、いずれのアノマーにもcis-cis-トリオールもしくはaq-eq-aq配列のトリオール部位が存在しない。この場合、Cu(II)を加える

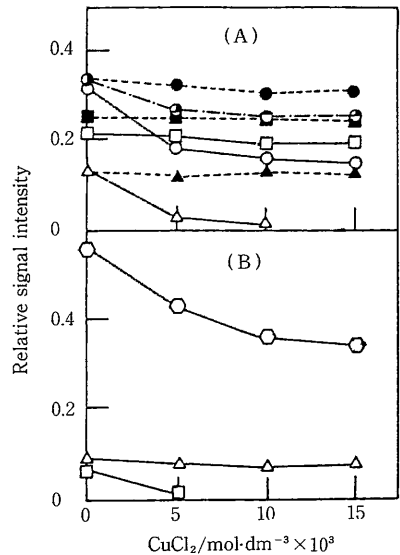
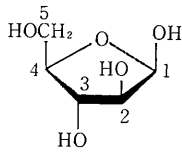


図2 ¹³C-相対強度に対するCuCl₂の効果
 (A)β-リボピラノースを基準としたD-リボース各アノマーの相対強度：(—○—)αP1, (—△—)αF1, (—□—)βF1, (—●—)αP3, (—●—)αP4, (—▲—)αF4, (—■—)βF4
 (B)α-アラビノピラノースを基準としたD-アラビノース各アノマーの相対強度：(—○—)βP1, (—△—)αF1, (—□—)βF1

と、 β -Fの1, 2位の炭素シグナルの強度が低下し、この部位にCu(II)が配位することを示している。Mn(II)の場合には、リボースの場合と同じく、 α -および β -Fの5位炭素のみが特異的にブロードニングを起こし、環外に位置する5位水酸基に優先的に配位する。



構造式(1)

 β -D-arabinofuranose

以上の結果は、金属の種類により優先的に相互作用する水酸基の位置が異なることを示している。このような違いは、おそらくそれぞれの金属イオンのイオン半径の違い(Cu(II)=0.76もしくは0.78Å, Mn(II)=0.96Å)を反映しているものと考えられるが、金属の種類を変えると糖質の異なる水酸基配列部位と相互作用させることが可能であるという事実は、次章で述べる光酸化反応という観点から注目に値する。

2.2 糖質—遷移金属相互作用への溶媒の影響

次に特異的な金属—糖質相互作用に対する溶媒の影響を検討した²⁾。糖質としては、ケトースであるD-フルクトース(図3)を用い、重水素化した水-ジメチルスルホキシド(DMSO)混合溶媒中でCu(II)およびMn(II)との相互作用を検討した。溶媒の組成が変わると溶液中の平衡アノマー存在比も変化する。水中で約70モル%存在する β -ピラノース型は、DMSO含量が増えるに従い減少し、かわりに β -フリノース型が主成分となる(図4)。Cu(II)との相互作用を特異的ブロードニング法により観測すると、水中では全般的なシグナルの強度低下が起き、明確な特異的ブロードニングは観測できない。ただ、 β -F1-3位および β -P2, 3位炭素シグナルの強度低下が他のシグナルと比較して大きく、この部位へのCu(II)の

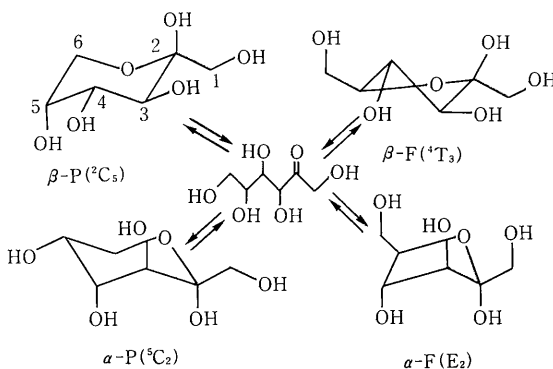


図3 D-フルクトースの各アノマー

配位が比較的起きやすいことを示唆している。これに対し、DMSO中では β -Pの4, 5位の炭素シグナルが明確な特異的ブロードニングを起こし(図5)、 β -ピラノースの4, 5位水酸基にCu(II)が特異的に配位することが判明した。 β -ピラノース型アノマーは、DMSO中での存在比が30モル%以下である。また、一般にアノマー炭素に結合した水酸基は他の水酸基より配位性が強く、この水酸基が金属配位サイトに含まれる例が多い。しかし、この場合には存在比の少ない β -ピラノースの環内4, 5位水酸基にCu(II)が配位しており、興味ある結果といえる。分子力場を用いた計算では、 β -Pの4, 5位水酸基の酸素原子間の距離が他の水酸基酸素原子間の距離と比較して短く、そのためこの位置にCu(II)が配位するとの説明が可能であるが、現在のところ明確ではない。

以上、遷移金属は糖質の特定の水酸基配列に優先的に配位するが、配位する水酸基配列は金属の種類だけでなく、溶媒によっても変化することが明らかとなった。いいかえると、金属の種類や溶媒の種類を選択することにより、遷移金属イオンの配位する水酸基配列を制御することが可能であることを示唆している事実といえよう。

ところで、特異的ブロードニング法を利用した¹³C-NMR測定は、糖のどの位置に常磁性金属が近づくかを測定する、つまり糖から金属との相互作用を検討する手法である。これに対し、金属からみた糖との相互作用はどうであろうか。DMSO中でのCu(II)とフルクトースとの相互作用について、Cu(II)のd電子に注目した測定、

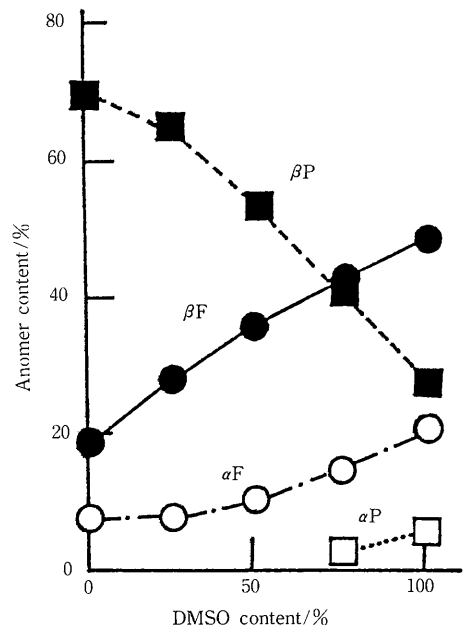


図4 DMSO-水混合溶媒中でのD-フルクトースの平衡アノマー存在比(28°C)

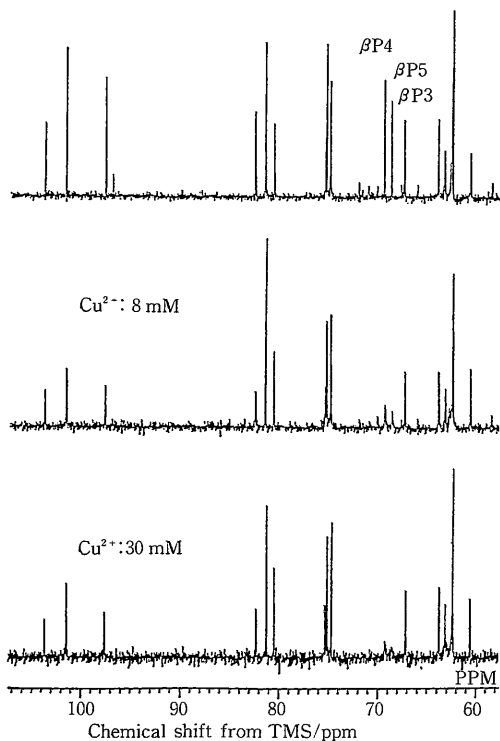


図5 DMSO-d₆中のD-フルクトースの¹³C-NMRスペクトル。CuCl₂添加にともないβP4, βP5, の信号が消失する

つまり電子スペクトルにおけるdd吸収帯や電子スピン共鳴(ESR)を用いて検討した。

Cu(II)は、DMSO中では溶媒のDMSOが1もしくは3分子配位した四面体型錯体として存在する。このとき、四面体型錯体に特徴的な電荷移動吸収帯が300–400nm付近に観測されるが、Cu(II)のdd吸収帯は1000nm以上の近赤外領域にしか現れない。この溶液にフルクトースを加えると、300–400nm付近の電荷移動吸収帯が消失し、dd吸収帯が短波長側にシフトする。このスペクトル変化は、フルクトースの配位により、Cu(II)が四面体型から軸方向に伸びた八面体型錯体に変化することに対応している。Cu(II)のESRスペクトルにおいても、フルクトースの配位にともない、軸方向に異方性を持つ歪んだ八面体型に特徴的なスペクトルが観測され、この結論を裏付けている。これらの結果と、先程の¹³C-NMRの結果を総合すると、DMSO中でのフルクトースとCu(II)との相互作用はより明確な形で理解できる。つまり、DMSO中で四面体型の構造を取るCu(DMSO)₃Cl₂もしくはCu(DMSO)₃Cl⁺に対し、共存するフルクトースの各種アノマーのうちβ-ピラノースの4, 5位水酸基が配位交換により特異的に配位し、平面性の強い八面体型を形成すると結論される。

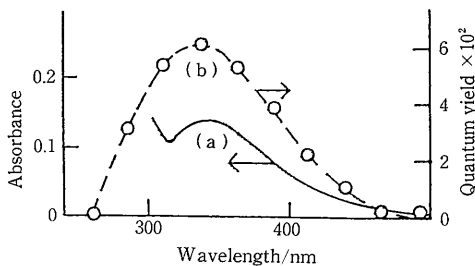
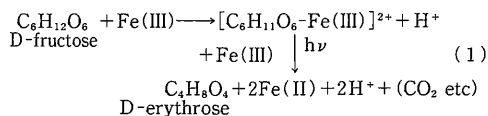


図6 Fe(III)存在下でのD-フルクトースの光酸化反応 (a) [D-フルクトース-Fe(III)]のLMCT吸収 (b) Fe(III)の還元より求めた光酸化反応の量子収率

3. 位置特異的な糖質の酸化反応系の設計

糖質は還元性のアルデヒド基を持つ有機分子であり、容易に酸化を受ける。しかし、過ヨウ素酸など一部の酸化剤を除き、生成物の選択性が低く、各種の酸化生成物を与える。一方、生体内代謝では、この酸化過程が厳密に制御されて進行する。ここでは、前節で述べた糖質–遷移金属間の特異的相互作用を利用した位置選択性の高い酸化反応について述べる³⁾。

鉄は自然界に大量に存在し、人体でも最も多く存在する遷移元素である。酸化雰囲気下ではFe(III)という高酸化状態が安定であり、そのため水溶液中で水酸イオン(OH⁻)が配位すると、近紫外から可視域(300–500nm)にかけて配位子から金属への強い電荷移動吸収 (ligand to metal charge-transfer band; LMCT吸収)を示す。酸性の塩化第二鉄水溶液にフルクトースを加えた溶液のpH低下とともに電荷移動吸収帯が現れ(図6)、Fe(III)に対しフルクトースの水酸基が一部解離した形で配位することがわかる⁴⁾。この溶液に、300nm以上の近紫外光を照射すると、Fe(III)はFe(II)に還元され、フルクトースは90%近い収率でD-エリトロースになる。この反応を詳細に検討したところ、反応は以下のスキーム(式1)

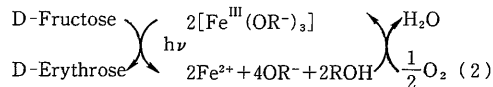


に示すように、まずFe(III)とフルクトースが錯体を形成し、ついでこの錯体のLMCT帯励起によりフルクトースが酸化され、同時にFe(III)が還元されることが判明した。このとき、C2–C3間の結合が選択的に酸化開裂して、四単糖であるエリトロースが生成するものと考えられる。LMCT帯の励起は、配位した水酸基酸素から中心金属であるFe(III)への一電子移行の過程を意味しており、Fe(III)の配位サイトでフルクトースの酸化が起きる。それゆえ、高い位置選択性でC–C結合の酸化開裂が起きるのは、Fe(III)が2, 3位の水酸基に特異的に配位した錯体

を形成するためと推定される。

フルクトース以外の単糖についても同様の反応が進行する(図7)。いずれもアノマー炭素と隣接する炭素との間が選択的に酸化開裂するという位置選択性の高い酸化反応であり、天然有機資源として重要な糖質を有用な有機合成原料に転換するための反応系となるものと期待される。なお、リボースの場合には、アノマー炭素であるC1と隣接するC2との間が開裂して得られるエリトロース以外に、C2-C3開裂により生成するグリセルアルデヒドも得られているが、この場合cis-ジオールである2, 3位水酸基にもFe(III)が配位したため、この部位でのC-C開裂が起きたものと考えられる。

一方、この反応を中性から弱アルカリ性領域でおこなうと、Fe(III)を触媒とした光-空気酸化が可能となる⁹⁾。弱アルカリ性水溶液中では、Fe(III)はFe(OH)₃となり、ヒドロキソ錯体が多核錯体を形成して沈殿する。しかし、糖が存在すると、OH⁻のかわりに糖が配位した錯体が形成され、鉄は沈殿しない。そのため、光反応で還元されたFe(II)は、速やかに空気中の酸素で酸化されて、Fe(III)(OR)₃(OR⁻はフルクトースの一つの水酸基が解離した状態を示す)にもどる。つまり、以下の式に示すようなサイクルにより(式2)、触媒量の鉄が存在するだけ



で、フルクトースの光-空気酸化が進行し、主にエリトロースとなる。光反応過程は、酸性水溶液中の場合と同じく、糖-鉄錯体の光励起を経由して進行しており、そのため反応部位の位置選択性が発現されている。ただ、この場合には、酸性水溶液中の場合より生成物であるD-エリトロースの選択性が低下しており、酸性化合物の副生が認められた。鉄のかわりにマンガンを用いた場合、有効な波長領域はMn(III)の吸収帯である350-500nmおよび300nm以下となり、また副生する酸性物質の割合が増加するものの、ほぼ鉄の場合と同様の光-空気酸化が進行する。

以上、遷移金属イオン存在下での糖質の選択的酸化開裂反応について概略を説明した。酸化開裂部位の選択性は糖質-金属間の特異的相互作用に基づいている。それゆえ、前節で述べたような方法により、糖-遷移金属間の相互作用を制御できれば、糖質のC-C結合を位置選択的に酸化開裂することが可能な反応系が設計できるものと予想され、天然有機資源として重要な糖質の有効利用への道を開くものと期待される。現在、相互作用部位の制御と酸化開裂部位との関係について、検討を進めてい

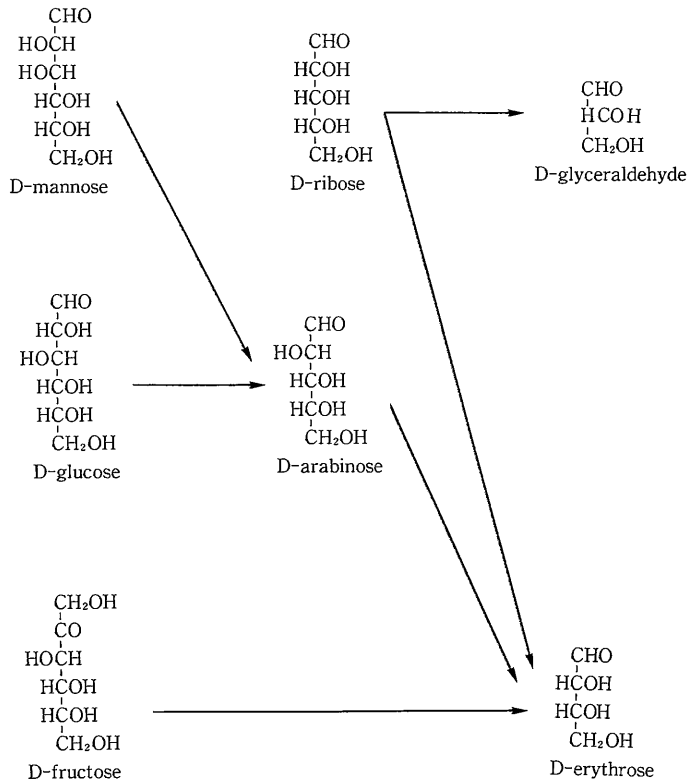


図7 FeCl₃存在下での単糖の光酸化反応による生成物の選択性

る。

また、中性から弱アルカリ性水溶液という生理条件に近い状態で糖質の酸化的開裂が起きることは、生理学的・薬理的にも有用な知見である。悪性貧血の治療に用いられる鉄(第二鉄)―デキスラン製剤中の微量の第一鉄イオンによる急性毒性は、この反応による第一鉄イオンの生成を考えることにより説明できる。また核酸の構成成分であるヌクレオチドのリボース部位も、Fe(III)存在下で同様の酸化開裂を受け、生体の光損傷との関連から興味深い⁶⁾。

4. 配位子の分子設計に基づく金属酵素様の機能発現

酸素の活性化は、好気系生物の代謝の基本となる過程である。酸素と直接反応もしくは相互作用するのは、多くの場合鉄(ヘム、非ヘム鉄)、銅、マンガンなどを含む分子である。代表的なヘムたんぱくは、酸素の運搬を担うヘモグロビンやミオグロビン、電子の運搬を行うチトクローム、および酸素添加酵素などにみられる。中心金属のまわりに平面性の強いポルフィリンが配位した構造を持ち、空位の軸方向からの酸素が相互作用するという制御された場を利用して、高度な生理機能の発現を可能としている。ここでは、従来から進めてきたピピリジン誘導体―遷移金属間の錯体形成およびその利用に関する研究を進展させ、より精密な分子設計に基づく新しい平面性四座配位子を開発し、その遷移金属錯体が示す酸素活性化能およびオキシゲナーゼ様の酸素酸化能について検討した。

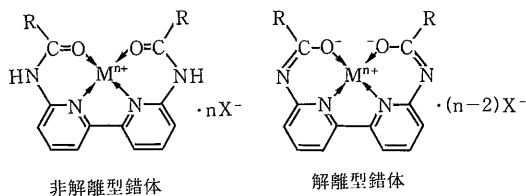
4.1 配位子の構造と錯体の性質

6,6'-ジアミノ-2,2'-ピピリジン (dabp) は、6,6'位のアミノ基の電子効果・立体効果により、電子スペクトルや遷移金属との錯形成などに特徴的で興味ある性質を示す。また、そのアルキル体は遷移金属イオンの登り坂輸送能を示すなど、工学的にも興味ある化合物である⁷⁾。

dabpアミノ基のアシル化により得られる6,6'-ビス(アシルアミノ)-2,2'-ピピリジンは、金属の配位にともないピピリジン部位のコンホメーションが⁸⁾、*s-trans*から



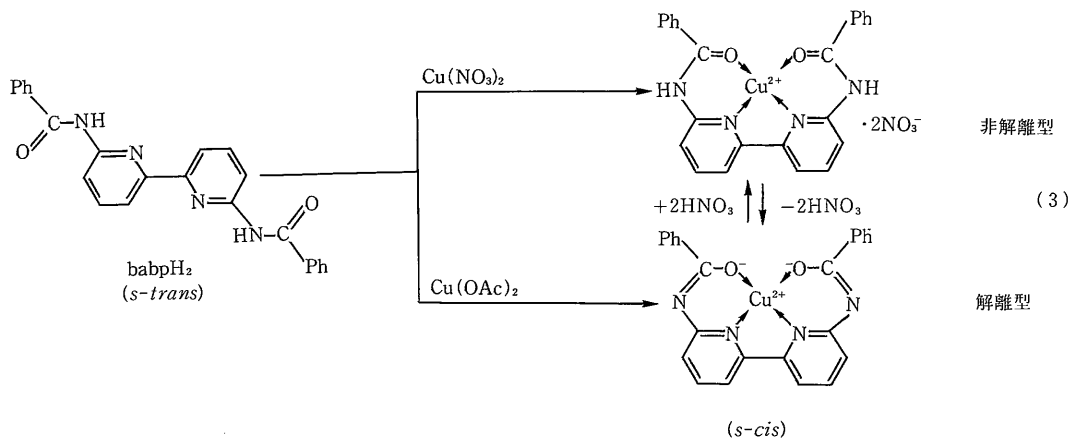
構造式(2)



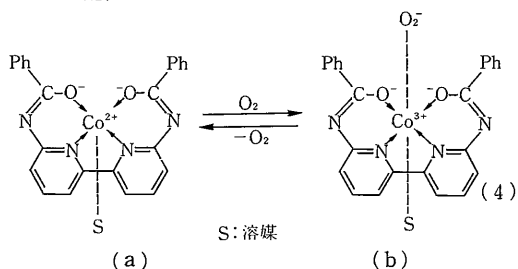
*s-cis*に変化するだけでなく、アミド酸素の配位により、 N_2O_2 型の平面性の高い四座配位子となりうる。このとき、金属へのアミド酸素の電子供与に伴い、アミド水素の酸性が高くなることから、アミド解離型の錯体が容易に得られるものと考えられる。これらの錯体は、平面方向の強い配位子場や、安定な分子構造を持つことなどから考えて、軸方向から配位する分子の活性化に適した錯体であると期待される。

主に用いた6,6'-ビス(ベンゾイルアミノ)-2,2'-ピピリジン(babpH₂)は、dabpとベンゾイルクロリドとの反応により容易に得られ、Cu(II)をはじめとする各種二価遷移金属イオンと1:1錯体を形成する(式3)⁹⁾。Cu(II)、Ni(II)、Co(II)などでは、非解離型(M(babpH₂)²⁺)と解離型(M(babp))の二種類の錯体が単離でき、赤外吸収スペクトル、電子スペクトル、ESRスペクトルなどから、いずれも N_2O_2 型の平面正方錯体であることが確認された。錯体のアミド部位の解離は溶液中で可逆的に起き、水溶液中での非解離型のCu(II)錯体の場合、弱酸性領域で解離するという高い酸性を示す。

解離型のCu(II)錯体は、dd吸収帯が配位力の強い溶媒ほど長波長側にシフトしており、軸方向から溶媒分子が



配位することを示唆している。また、この解離型錯体の構造は、オキシゲナーゼ・モデルとして知られるN,N'-di(salicylidene)ethylenediamine(salen)とその配位部位が類似しており、軸方向からの配位による酸素分子の活性化が可能と考えられる。そこで、解離型のCo(II)錯体([Co(babp)])を合成し、その酸素活性化能について検討した。[Co(babp)]は、直接Co(II)塩とbabpH₂とからは得られず、一度非解離型錯体としたのち、窒素雰囲気下でのアルカリ処理により得た。窒素雰囲気下でのサイクリック・ボルタンメトリーより求めた[Co(babp)]のCo(II)/Co(III)に基づく酸化還元電位は、非配位性的アセトニトリル中での0.4V (vs SCE)が、配位性的DMSO中では0.1V (vs SCE)に低下する。また、電子スペクトルにおいてもDMSO中では少し長波長側に吸収がのびるなど、いずれも溶媒のDMSOが軸方向からコバルトに配位していることを示している(式4 a)。



さらに、DMSO中での[Co(babp)]のESRスペクトル(室温)は、空気下においては軸方向から酸素分子が配位して生成するCo(III)-O₂型錯体に特徴的なパターン、つまりコバルト核(I=7/2)による8本線の超微細構造を示す(図8)⁹⁾。このスペクトルは、脱気下では消失し、酸素を導入すると再び現れ、[Co(babp)]への酸素の配位が室温付近で可逆的に起きることが認められた。また、非配位性的の溶媒中では酸素の配位が起きないことから、軸方向からの溶媒の配位が必要であることがわかる。構造が類似したsalen錯体の場合、0°C以下の低温で酸素の吸脱着能を示すことが知られているが、それと比較して室温付近で酸素吸脱着能を示すことは、[Co(babp)]が高い酸素親和性を持つこと示している。

つぎに、この錯体の熱的性質について検討した。配位子であるbabpH₂は、ピピリジンおよびアミドという化

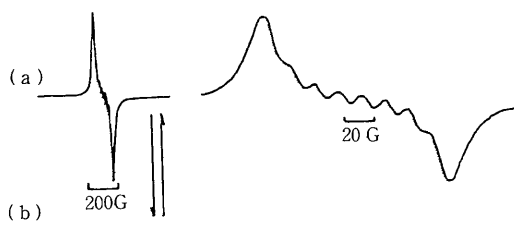
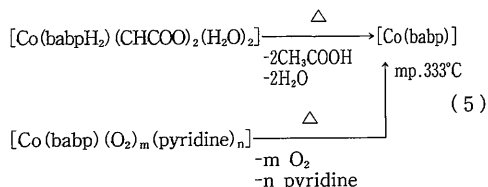


図8 DMSO中での[Co(babp)]のESRスペクトル

学的に安定な部分からなり、高い熱安定性を持つと予想される。事実、解離型錯体の[Co(babp)]は333°Cに融点を持ち、空気下でも融点まで分解することなく高い熱安定性を示した。一方、非解離型錯体[Co(babpH₂)](CH₃COO)₂(H₂O)₂は、96-230°Cにかけて徐々に酢酸および水を失い、解離型の[Co(babp)]となる(式5)。さらに、



[Co(babp)]を1%ピリジンを含むトルエンに酸素雰囲気下で溶解後、石油エーテルで再沈して得られる黑色粉末は、組成がまだ明確ではないが、[Co(babp)]に軸方向からピリジンと酸素が配位した錯体(式4のb)であることは確認されており、この粉末を加熱すると、200°Cまでの間にピリジンおよび酸素が脱離して、もとの[Co(babp)]が回収される。このように、babpH₂を含むコバルト錯体は、加熱により解離型錯体[Co(babp)]として回収することが可能であり、高い熱安定性を持つことを裏付けている。

4.2 解離型コバルト錯体による酸素酸化反応⁹⁾

解離型コバルト錯体の酸素活性可能を利用して、フェノールからp-キノンへの選択的酸素酸化について検討した。この反応では、フェノール水酸基の酸化だけでなく、酸素が選択的に*o*位へ導入されており(式6)、オキ

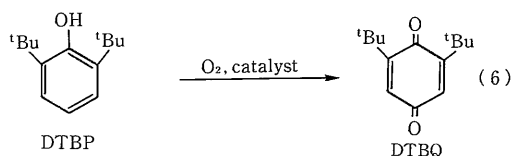


表2 [Co(babp)]による2,6-ジ-*t*-ブチルフェノール(DTBP)から2,6-ジ-*t*-ブチルキノン(DTBQ)への酸素酸化反応(室温, 24時間)^a

トルエン-ピリジン溶媒中の%ピリジン	1回目の反応生成物中の%DTBQ ^b	2回目の反応	
		生成物中の%DTBQ ^c	初速度
0	0 (0)	—	—
1	100 (200)	82(364)	0.24
		100(400) ^c	0.70
100	100 (200)	96(392)	0.53
	100 (200)	100(400) ^d	0.76

a [DTBP]: 5 × 10⁻¹ mol · dm⁻³; [DTBP]/[Co(babp)] = 200

b 括弧内はターンオーバー回数

c 200°C加熱により触媒を再活性化

d 無水硫酸ナトリウム存在下

シゲナーゼ(酸素添加酵素)が示す機能と同じである。反応基質として2,6-ジ-*t*-ブチルフェノール(2,6-DTBP)を用い、モル比で1/200の[Co(babp)]を触媒として加え、ピリジン存在下で酸素を吹き込みながら反応を行うと、100%の収率、選択性で2,6-ジ-*t*-ブチル-*p*-ベンゾキノン(2,6-DTBQ)が生成する(表2)。他の酸素酸化能を持つ触媒を用いたときに生成するジフェノキノン誘導体は、わずかに1%以下しか副生しない。一回目の反応が完了した反応液に、新たに基質を加えても再び反応が進行し、錯体が一回目の反応終了後も触媒活性を保持していることがわかる。また触媒の[Co(babp)]は加熱により容易に回収でき、この加熱操作により失活した触媒も再び活性が回復する。表2には示していないが、ピリジン中では、ターンオーバー数が1000を越えてもまだ活性を保持するという高い持続性を示す。

この反応の優れた触媒として知られる[Co(salen)]錯体は、高い選択性は示すもののその触媒活性の持続性が低く、ターンオーバー数は200を超えない、このため、反応を完結するために通常基質の10%近い大量の触媒が用いられる。これは、salenのサリチルアルデヒド部位が酸化に弱いことが主な原因であり、その改良が精力的に行われている。しかし、この反応に対し高い活性と選択性を有するのは、サリチルアルデヒドから誘導されるSchiff塩基だけであり、その改良もサリチルアルデヒドへの置換基の導入やジアミン部位の修飾に止まっている。他の平面配位子などへの大幅な改良は、いずれも選択性や活性の大幅な低下という結果を招いている。これに対し、[Co(babp)]はちょうどsalenのSchiff塩基部位をピリジンに、そしてフェノキシ部位を解離したアミド酸素に置き換えた構造をしている。このような大幅な骨格変換にもかかわらず、[Co(salen)]と同等もしくはそれ以上の高い活性と選択性を示すことは、酸素分子の活性化と反応の選択性を考える上で、興味深い。もちろん、熱的・化学的に安定なピリジンおよびアミド構造への置き換えにより、活性の持続性が大幅に高められていることは言うまでもない。

現在、アシル基の部位にさらに機能性の置換基や分子間配列の制御能を持つ分子構造を持たせ、より優れた機能が期待できる新規な“高機能性金属錯体”の開発を進めている。

5. おわりに

以上生体内で遷移金属が示す生理機能に注目し、その生理機能発現の基礎となる生体分子と遷移金属との特異的相互作用の解明や、遷移金属まわりの配位環境などの制御を通して、生体反応の特徴である“高選択性”および“高効率”という点を理解し、新しい酸化反応系の開発や、優れた酸素酸化触媒の開発に役立てようという研究の一端を紹介した。しかし、生体が示す高度な生理機能の発現は、単に個々の分子や反応によるものではなく、さまざまな異なる機能が分子もしくは分子集合体に集積化され、またいくつかの反応が有機的に組み合わせられた反応系として初めて可能となっている。

この意味からすると、3章で述べた糖質の光-空気酸化反応は、糖質-遷移金属間の特異的相互作用に基づく選択的光酸化と金属の空気酸化が有機的に組み合わせられたモデル反応系といえよう。また、4章で述べた金属配位子のアシル部位に新しい機能を導入する試みは、機能の集積化への第一歩といえよう。まだまだ、現状では生体が示す精緻な機能発現の機構とは程遠いが、今後の研究目標としたい。

この研究の一部は、文部省科学研究費、本所選定研究費、および旭硝子工業技術奨励会助成金により行われた。ここに記して謝意を表します。(1988年10月7日受理)

参考文献

- 1) K. Araki, S. Shiraishi, *Carbohydr. Res.*, **148**, 121 (1986).
- 2) 日本化学会第55秋季年会講演予稿集II, p564 (1987); 日本化学会第56春季年会講演予稿集II, p1537 (1988).
- 3) K. Araki, M. Sakuma, S. Shiraishi, *Chem. Lett.*, **1983**, 665; K. Araki, M. Sakuma, S. Shiraishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 997 (1984).
- 4) K. Araki, S. Shiraishi, *ibid.*, **59**, 3661 (1986).
- 5) K. Araki, S. Shiraishi, *Chem. Lett.*, **1984**, 257; K. Araki, S. Shiraishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 229 (1985).
- 6) K. Araki, S. Shiraishi, *Photochem. Photobiol.*, **45**, 157 (1987); K. Araki, S. Shiraishi, *生産研究*, **39**, 400 (1987).
- 7) 荒木孝二, 白石振作, *有機合成化学協会誌*, **45**, 462 (1987).
- 8) M. Yamada, K. Araki, S. Shiraishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **60**, 3149 (1987); *ibid.*, **61**, 2767 (1988).
- 9) M. Yamada, K. Araki, S. Shiraishi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 530.