

金属酵素活性部位モデルとしての金属-硫黄クラスター合成

Syntheses of Metal-Sulfur Clusters as the Model for the Active Sites of Metalloenzymes

溝 部 裕 司*・清 野 秀 岳*

Yasushi MIZOBE and Hidetake SEINO

1. はじめに

スルフィド (S^{2-}) やペプチド鎖中のシステイン残基のチオラート (RS^-) 硫黄原子の架橋配位により連結された、複数の遷移金属中心を活性部位にもつ金属タンパクや金属酵素が数多く知られ始めている。図1には、生体内の様々な反応において、必要となる電子の伝達に関与するフェレドキシンと呼ばれる金属タンパクの活性部位の代表例である四鉄クラスターと、大気中の窒素をアンモニアへと固定する酵素ニトロゲナーゼの中で最も一般的なモリブデンと鉄からなる酵素の活性部位の構造を示す。前者は、立方体の頂点を鉄と硫黄が交互に占めるキュバン型骨格を有しており、また後者ではキュバン型の骨格のうち硫黄が一つ欠けた $MoFe_3S_3$ および Fe_4S_3 の組成をもつ不完全キュバン型骨格を、三つのスルフィド架橋により連結した骨格となっている。

当研究室ではこれまで様々な新規遷移金属錯体の合成とその反応性の解明を行ってきたが、最近には特に多核錯体を主たる対象として研究を進めている。多核錯体はそれ自身が構造化学的に興味深いばかりでなく、複数の同種または異種の金属中心が同時に基質に作用することで、従来の単核錯体上では進行させ得ない特異な反応を促進できる可能性を有しており、次世代をなう高効率触媒としての期待が持たれる。しかしながら、既に詳細な研究が行われてきた単核錯体に比べ、多核錯体の化学は著しく未開拓であり、クラスターに特徴的といえる触媒反応の報告例はま

だきわめて少ない。その主な理由には、目的とする多核構造を高収率で得る合理的かつ一般性のある合成法が少ないこと、これまでの主たる研究対象であった金属-金属結合のみからなる骨格構造を有するクラスターはその骨格が壊れやすく、クラスター構造を保持したままで反応を行わせることが困難な場合が多いこと、そしてさらにこれら化合物が複雑な構造をもつため生成物や反応機構の同定がむずかしいことがあげられる。

これに対して我々は、金属多核構造を強固に保持するために架橋配位子を導入することを考え、架橋能が高く、また金属との親和性の強い硫黄を配位原子として選んだ。生体内酵素反応は、温和な条件下で高選択的に目的とする反応を進行させていることから、我々が各種合成反応を設計する際のよい範となるが、先に述べたように生体内酵素において実際に架橋硫黄配位子を含む金属多核構造が広く存在していることは、非常に興味深い。

そして、目的とする構造を得るために、積み木細工を行うように、fragment condensationによってクラスター構造を組み上げることとし、そのための前駆体となる含硫黄遷移金属錯体の合成、そしてそれらを用いて様々な金属と硫黄の組成および空間的配置をもつ三核から五核にわたるクラスター骨格の構築について系統的な検討を行った。

ここでは我々が得た多様な遷移金属-硫黄クラスターの中で、最も精力的に研究を行ったキュバン型クラスターについて、その合成法を以下にまとめて紹介する¹⁾。なお、単結晶 X 線構造解析の技術がめざましい進歩を遂げ、単結晶さえ得られれば複雑な多核金属化合物も 1~3 日でその構造の詳細を完全に明らかにできるようになったことが、この研究を推進していく上で強力な武器となった。

2. 貴金属を含む遷移金属-硫黄クラスターの合成研究

キュバン型クラスターはその特異な骨格構造ゆえに研究対象としてきわめて魅力的であるが、既に示したように生体内酵素において電子の reservoir として、また窒素固定と

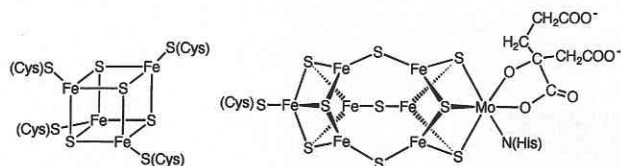


図1 フェレドキシン (左) およびニトロゲナーゼ (右) の活性部位構造

Cys はシステイン, His はヒスチジン残基を示す

*東京大学生産技術研究所 物質・生命部門

いう通常の条件ではきわめて困難な化学反応を触媒するサイトに、実際にそれ自身またはそれに類似した構造が存在していることは、注目すべき点である。我々が研究を開始する以前から、例えば Fe_4S_4 , Mo_4S_4 , また混合金属の例では MoFe_3S_4 などの骨格を有するキュバン型クラスターの合成は既に知られていた。しかしながら、これらクラスターはその成分である金属や硫黄の原料化合物を単に混合した際の self assembly で偶然に得られており、その合成法には一般性が乏しかった。また当時知られていた遷移金属-硫黄クラスターは、多くが生体内酵素の厳密なモデルをめざしたものであったため、生体内で用いられている遷移第1周期金属やモリブデンが主たる対象であり、それ以外の遷移金属の硫黄化合物は余り研究例がなかった。

これに対して我々は、均一系および不均一系触媒として様々な合成反応にきわめて高い活性を有する事が明らかとなっている貴金属を、鍵となる金属として含む遷移金属-硫黄クラスターの合成を検討した。生物が利用できる金属は土壌中や水中に十分な濃度で存在しているものに限られているため、生物の作り上げた酵素は、必ずしも最高のものではない。これに対して、我々合成化学者は、あらゆる元素を自在に用いることで、それらをしのぐ人工酵素を創製することが可能ならずである。生物が用いることのできなかった貴金属を導入した、例えばキュバン型クラスターは、生体内酵素のキュバン型活性部位を超える機能が発現する可能性を秘めていると、我々は考えた。

また、不均一系貴金属触媒においては、硫黄が貴金属と高い親和性をもち反応サイトをふさいでしまうために、強い触媒毒となることが知られている。そのため、貴金属-硫黄化合物については触媒としての利用を視野に入れた合成研究もほとんど未開拓のままであった。確かに過剰の硫黄存在下では金属サイトは活性を失うが、金属と硫黄の比を制御して骨格の構築を行えば、金属中心の反応性を維持することは可能で、一方、硫黄のもつ金属との強い親和性は、反応サイトの構造を保持するためにむしろ有効となる。

3. 遷移金属-硫黄キュバン型クラスター合成法の確立

当研究室でこれまでに見出したキュバン型クラスターの構築法を示すと、図2のとおりである。これらは上から順に、二核 $\text{MS}(\mu\text{-S})_2\text{MS}$ 錯体に、単核錯体2つを取り込ませる方法²⁾、二核 $\text{MO}(\mu\text{-S})_2\text{MO}$ 骨格と二核 $\text{M}(\mu\text{-SH})_2\text{M}$ 骨格を脱水しながらはりあわせる方法³⁾、 $\text{MCl}(\mu\text{-SH})_2\text{MCl}$ 骨格から脱塩化水素により発生させた2つの $\text{M}(\mu\text{-S})_2\text{M}$ 骨格をはりあわせる方法⁴⁾、そして三核不完全キュバン型 $\text{M}_3(\mu_2\text{-S})_3(\mu_3\text{-S})$ クラスター中へ単核金属錯体の取り込ませる方法⁵⁾ をそれぞれ模式的に示しており、例えば図中に掲げた一種類または複数の金属を含むクラスターを新規に合成し、それらの構造を決定できている。また図3には、

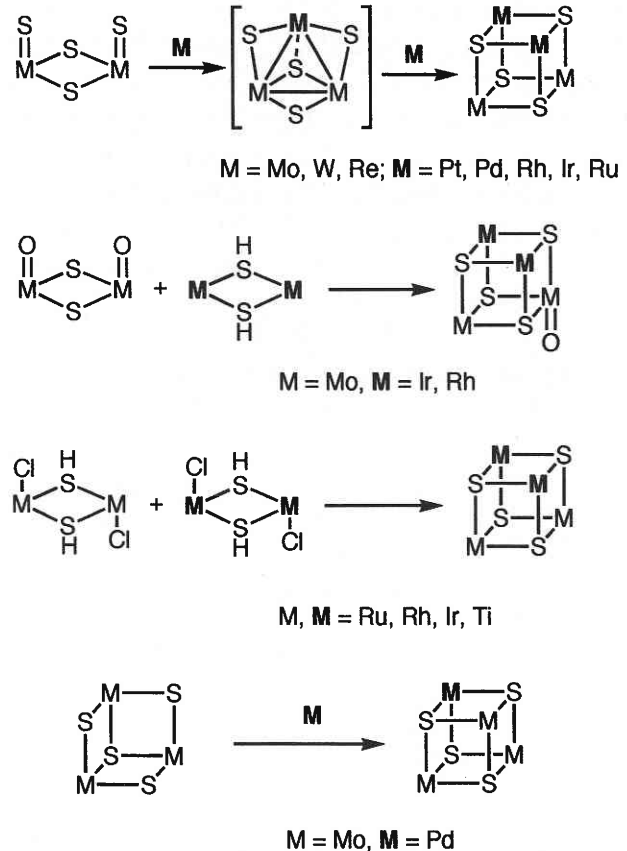


図2 fragment condensation 法による遷移金属-硫黄キュバン型クラスター骨格の構築

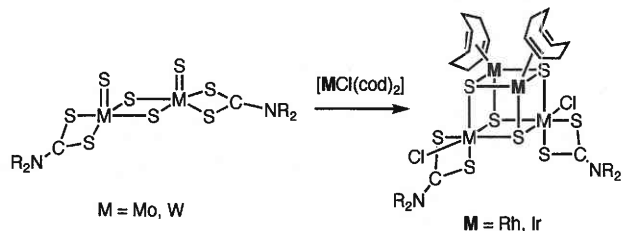


図3 モリブデンまたはタングステンの二核テトラスルフィド錯体とロジウムまたはイリジウム錯体との反応によるキュバン型クラスターの生成

その具体例の一つとして、 $[\{\text{MS}(\text{S}_2\text{CNEt}_2)\}_2(\mu\text{-S})_2]$ ($M = \text{Mo, W}$) と Rh または Ir の cod 錯体 (cod = 1,5-cyclooctadiene) を反応させたときの反応式と生成物の構造を示す⁶⁾。

4. 研究の展開

当研究室では既に、数個の金属中心と硫黄配位子からなるクラスターと、比較のために硫黄のかわりにその同族のセレンを含むクラスターについて⁷⁾、多様な合成法の確立に成功している。キュバン型クラスターについても、最近3種類の金属を含むクラスターの合理的合成法の開発に成功している。しかしながら、まだそれらの触媒としての利

用については、 PdMo_3S_4 クラスターを用いたアルキンへのアルコールやカルボン酸の付加反応以外には⁵⁾、期待した成果が上がっていない。今後は、得られたクラスターを用いてその多中心骨格上に特徴的な反応の開発を精力的に検討するとともに、これらクラスターを基本単位とするポリマーを調製して、機能性材料としての利用をめざした研究を始めようとしている。

(2001年2月19日受理)

参 考 文 献

- 1) M. Hidai, S. Kuwata and Y. Mizobe, *Acc. Chem. Res.*, 33, 46 (2000).
- 2) T. Ikada, S. Kuwata, Y. Mizobe and M. Hidai, *Inorg. Chem.*, 37, 5793 (1998).
- 3) T. Masumori, H. Seino, Y. Mizobe and M. Hidai, *Inorg. Chem.*, 39, 5002 (2000).
- 4) H. Seino, Y. Mizobe and M. Hidai, *New J. Chem.*, 24, 907 (2000).
- 5) T. Ikada, S. Kuwata, Y. Mizobe, and M. Hidai, *Inorg. Chem.*, 38, 64 (1999).
- 6) T. Murata, Y. Mizobe, M. Hidai et. al., *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 3389 (1994).
- 7) H. Seino, Y. Mizobe and M. Hidai, *Organometallics*, 19, 3631 (2000).