

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月23日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22655018

研究課題名（和文）メチル化金属錯体による無機ヒ素の無毒化への挑戦

研究課題名（英文）Challenge for Detoxification of Arsenic by Methylated Metal Complex

研究代表者

久枝 良雄 (HISAEDA YOSHIO)

九州大学・工学研究院・教授

研究者番号：70150498

研究成果の概要（和文）：ヒ素化合物の急性毒性値は化学構造および酸化状態に依存する。高酸化状態の5価のヒ素は低酸化状態の3価のヒ素より急性毒性は低い。無機ヒ素をトリメチル化し、更にアセチル化してアルセノベタイン(AB)に変換することにより、毒性は1/300になる。ヒ素化合物の中で、5価のトリメチルヒ素であるアルセノベタイン(AB)は砂糖よりも毒性が低く、ほぼ無毒と見なせる。そこで、メチル化機能をもつビタミン B₁₂ 酵素の機能に注目した。グルタチオン(GSH)の存在下で無機ヒ素(As₂O₃)とビタミン B₁₂ 誘導体のメチル化錯体を反応させ、ヒ素のメチル化反応を検討し、効率良くトリメチル体(TMAO)となることを見出した。B₁₂ 誘導体によるヒ素のメチル化は、新たなヒ素の無毒化法として有望である。

研究成果の概要（英文）：Inorganic arsenic has caused serious chronic diseases through environmental pollution. However, some methylated arsenic compounds, especially trimethylarsine oxide (TMAO) and arsenobetaine (AB) have much lower toxicities than arsenic trioxide (As₂O₃). The acute toxicity of AB, as determined from animal experiments, is approximately one three-hundredth of that of arsenic trioxide. Meanwhile, in marine ecosystems, inorganic arsenicals are biologically methylated through the food chain, which involves a methyltransferase and a reductase. An interesting application of the methyl transfer reaction with vitamin B₁₂ to the detoxification system for inorganic arsenic has been succeeded. This is a new and selective detoxification method for inorganic arsenic, which is the biomimetic methylation of arsenic trioxide (As₂O₃) to give trimethylarsine oxide (TMAO).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,800,000	0	1,800,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	390,000	3,490,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・無機化学

キーワード：金属錯体化学、無機ヒ素、メチル化反応、ビタミン B₁₂、グルタチオン、チオール、コバルト錯体

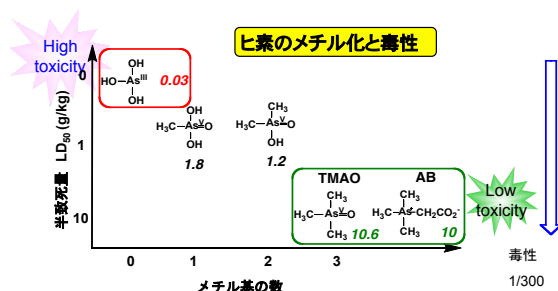
1. 研究開始当初の背景

(1) 無機ヒ素は猛毒であり、これまでの浄化法としては、吸着回収と生物学的処理の方法があった。しかし、吸着回収はヒ素を猛毒のまま保存するので危険であり、クロレラなどを用いた生物学的方法は処理時間が非常に長く、大量処理が困難であるという問題があった。

(2) ビタミン B12 依存性酵素の 1 つであるメチオニンシンターゼは、メチルコバラミンが補酵素として働き、メチル基転移反応によりホモシステインからメチオニンを合成している。メチルコバラミンは生体内でのグリニャール試薬のような働きをしていると言え、その応用として環境適合型のメチル化試薬としての利用が期待されていた。このメチル基転位反応は重金属にも起こり、水銀がメチル化して有機水銀が生成し、水俣病の原因となったことは有名である。水銀はメチル化して有機水銀となると猛毒であるが、ヒ素はメチル化すると逆に毒性が著しく下がる。従って、有効なメチル化反応を見出せばヒ素の新規な無毒化法への応用が期待できる。

2. 研究の目的

ヒ素化合物の急性毒性値は、化学構造および酸化状態に依存する。高酸化状態 (As^{5+}) のヒ素は、低酸化状態 (As^{3+}) よりも急性毒性は低いと有毒である。一方、有機ヒ素は無機ヒ素よりも毒性は遙かに低い。無機ヒ素をトリメチル化して更にアルセノベタイン (AB) に変換することにより、毒性は 1/300 になる。ヒ素化合物の中で、5 価のトリメチルヒ素であるアルセノベタイン (AB) は砂糖よりも毒性が低く、無毒と見なせる。本研究では、ビタミン B12 酵素の化学をもとに、ビタミン B12 誘導体や種々の単純モデル金属錯体を合成し、メチル基転移反応について検討し、画期的なヒ素の無毒化法を開発するための挑戦的な基礎研究を展開した。



3. 研究の方法

(1) ビタミン B12 誘導体および単純なモデル錯体の合成

天然のビタミン B12 を化学修飾して安定な B12 モデル錯体を合成した。また、種々の配位子を有する単純な B12 モデル錯体を合成した。次に、これらのコバルト錯体を還元し Co (I) 種に変換し、トシル化メチルまたはヨウ化メチルとの反応により相当するメチル錯体を合成した。

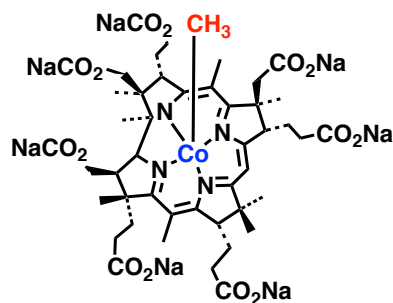
(2) メチル錯体と無機ヒ素の反応および種々のメチル基転移反応の検討

グルタチオン (GSH) の存在下で無機ヒ素とメチル錯体を反応させ、ヒ素のメチル化反応を検討した。生成するヒ素のメチル化体 (モノメチル体 MMA, ジメチル体 DMA, トリメチル体 TMAO) を HPLC-ICP-MS により分析した。種々のモデル錯体について、温度・濃度などを検討し、すべてがトリメチル体となる条件を検討した。

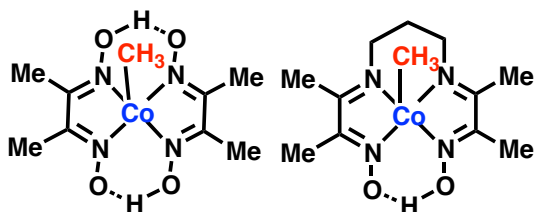
4. 研究成果

(1) ビタミン B12 誘導体および単純なモデル錯体の合成と還元活性化法の検討

天然のビタミン B12 を化学修飾して安定な B12 モデル錯体を合成した。また、イミン/オキシム型のモノアニオン配位子を有する単純な B12 モデル錯体を合成した。次に、これらのコバルト錯体を電気化学的手法または亜鉛粉末を用いて還元し Co (I) 種に変換し、トシル化メチルまたはヨウ化メチルとの反応により相当するメチル錯体を合成することに成功した。また、チオール類へのメチル化反応が触媒的に進行する条件を見出した。



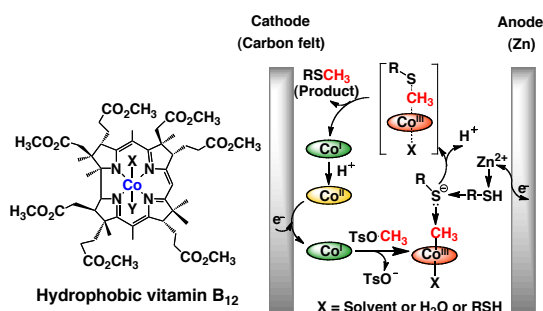
化学修飾したメチル化 B12 誘導体



メチル化 B₁₂ 単純モデル錯体

(2) ビタミン B₁₂ モデル錯体とチオール類の反応

メチル化ビタミン B₁₂ によるヒ素のメチル化反応は、グルタチオンの存在下で進行する。そこで、反応機構解明の一端として、B₁₂ モデル錯体の中心コバルトへのチオール類の配位挙動を検討した。チオフェノール系のチオールの結合挙動を検討したところ、B₁₂ モデル錯体の軸配位子に影響されることが明らかになった。また、コバルト-硫黄結合は光および熱によりホモリシス開裂することを見出した。

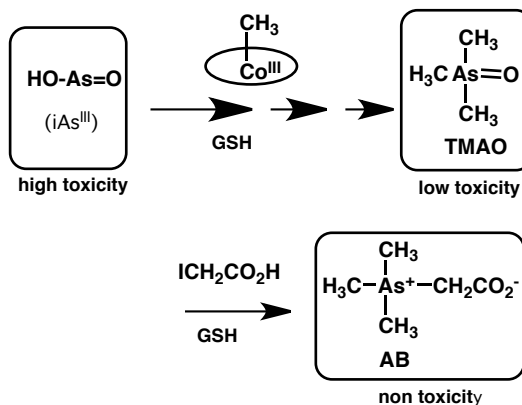


チオールのメチル化反応

(3) ビタミン B₁₂ モデル錯体による無機ヒ素のメチル化反応

ビタミン B₁₂ 依存性酵素の 1 つであるメチオニンシンターゼは、メチルコバラミンが補酵素として働き、ホモシステインからメチオニン合成している。メチルコバラミンは生体内でのグリニャール試薬のような働きをしていると言え、その応用として環境適合型のメチル化試薬としての利用が期待できる。しかし、非酵素系でのモデル反応において効率的な触媒反応を達成した例はない。そこで、ビタミン B₁₂ 誘導体による無機ヒ素のメチル化反応について検討した。

そこで、グルタチオン(GSH)の存在下で無機ヒ素とビタミン B₁₂ 誘導体のメチル化錯体を反応させ、ヒ素のメチル化反応を検討した。メチル化疎水性 B₁₂ の加水分解物であるメチルアココピリン酸過塩素酸塩をメチル化供与体とした場合、100℃の反応条件でヒ素がすべてトリメチル体となることを見出した。



単純なメチル化モデル錯体(イミン/オキシム型単純コバルト錯体やメチルコバロキシムなど)についても同様な反応を行ったが、モノメチル体が少量生成したのみであった。これは、コバルト-メチル結合の安定性に関連していると推察される。

B₁₂ 誘導体によるヒ素のメチル化は、新たなヒ素の無毒化法として有望であるが、よりマイルドな反応条件で反応が効率良く進行することが望まれる。また、触媒的に反応を進行させる手段はいくつか考えられるが、効率の良い反応系の開発には至っていない。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

- ① Photo-Induced Ring-Expansion Reactions Mediated by B₁₂-TiO₂ Hybrid Catalyst, S. Izumi, H. Shimakoshi, M. Abe, Y. Hisaeda, 査読有, *Dalton Trans.*, **39**, No.13, 3302-3307 (2010).
- ② Redox Behavior and Electrochemical Catalytic Function of B₁₂-Hyperbranched Polymer, K. Tahara, H. Shimakoshi, A. Tanaka, Y. Hisaeda, 査読有, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **83**, No.12, 1439-1446 (2010).
- ③ Methyl-transfer Reaction to Alkylthiol Catalyzed by a Simple Vitamin B₁₂ Model Complex Using Zinc Powder, L. Pan, K. Tahara, T. Masuko, Y. Hisaeda, 査読有, *Inorg. Chim. Acta*, **368**, No.1, 194-199 (2011).
- ④ Electrochemical Catalytic Carbon-Skeleton Rearrangement Reaction Mediated by Imine/Oxime-Type B₁₂ Model Complex, K. Tahara, Y. Chen, L. Pan, T. Masuko, H. Shimakoshi, Y. Hisaeda, 査読有, *Chem. Lett.*, **40**, No.2, 177-179 (2011).
- ⑤ Eco-friendly Molecular Transformations

Catalyzed by Vitamin B₁₂ Derivative with Visible-Light-Driven System, K. Tahara, Y. Hisaeda, 査読有, *Green Chem.*, **13**, No.3, 558-561 (2011).

- ⑥ Photocatalytic function of polymer-supported B₁₂ complex with ruthenium trisbipyridine photosensitizer, H. Shimakoshi, M. Nishi, A. Tanaka, K. Chikama, Y. Hisaeda, 査読有, *Chem. Commun.*, **47**, No.23, 6548-6550 (2011).
- ⑦ Photosensitizing catalysis of B₁₂ complex without additional photosensitizer, H. Shimakoshi, L. Li, M. Nishi, Y. Hisaeda, 査読有, *Chem. Commun.*, **47**, No.39, 10921-10923 (2011).

[学会発表] (計7件)

- ① ビタミン B₁₂ 酵素機能を有するバイオインスパイアード触媒の創製と環境浄化への応用, 久枝良雄, *高分子学会: ポリマーフロンティア* **21**, 2010.6.10, 東京工業大学蔵前会館
- ② Bioinspired Catalysts Composed of Vitamin B₁₂ and Photosensitizer, Y. Hisaeda, 第5回アジア生物無機化学会議 (*AsBIC-V*), 2010.11.4, 台湾・高雄市
- ③ Bioorganometallic Catalysts with Vitamin B₁₂ Derivative and Photosensitizers, Y. Hisaeda, 第15回生物無機化学国際会議 (*ICBIC-15*), 2011.8.10, カナダ・バンクーバー
- ④ Bioinspired Catalysts Composed of Vitamin B₁₂ Derivative and Photosensitizers, Y. Hisaeda, 第3回アジア錯体化学会議 (*3rd Asian Conference on Coordination Chemistry*), 2011.10.19, インド・ニューデリー India Habitat Center
- ⑤ Bioinspired Catalysts with Vitamin B₁₂ Enzyme Functions, Y. Hisaeda, *The 3rd Dalton Transactions International Symposium*, 2011.11.16, 九州大学・稲盛ホール
- ⑥ Bioinspired Catalysts with Cyclic Tetrapyrrole Compounds, Y. Hisaeda, *The 2011 Global COE International Symposium on Future Molecular Systems*, 2011.11.25, 九州大学・稲盛ホール
- ⑦ バイオインスパイアード触媒の創製と環境浄化への応用, 久枝良雄, *Seminar on Green and Sustainable Chemistry in Tottori 2011*, 2011.12.15, 鳥取大学 共通教務棟

[図書] (計1件)

- ① Bioinspired Catalysts with B₁₂ Enzyme Functions, Y. Hisaeda, H. Shimakoshi, *Handbook of Porphyrin Science*, Vol. 10, World Scientific (2010).

[その他]

ホームページ等

<http://www.chem.kyushu-u.ac.jp/~hisaeda/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

久枝 良雄 (HISAEDA YOSHIO)
九州大学・大学院工学研究院・教授
研究者番号：70150498

(2) 連携研究者

阿部 正明 (ABE MASAOKI)
九州大学・大学院工学研究院・准教授
研究者番号：90260033

(3) 連携研究者

嶋越 恒 (SHIMAKOSHI HISASHI)
九州大学・大学院工学研究院・助教
研究者番号：00284539