

研究種目：特定領域研究

研究期間：2006～2009

課題番号：18065013

研究課題名（和文） カルコゲン架橋二核骨格をもつ酵素活性中心モデル錯体の合成と触媒機能

研究課題名（英文） Catalysis of Active Site Models of Metalloenzymes Containing Dinuclear Metal Chalcogenide.

研究代表者

松本 剛 (MATSUMOTO TSUYOSHI)

名古屋大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号：50311717

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎科学・無機化学

キーワード：二核錯体・カルコゲニド・金属酵素活性中心・モデル反応・協奏機能触媒

## 1. 研究計画の概要

生体内には遷移金属カルコゲン錯体を活性中心にもち、水素や窒素などの小分子活性化などを行う金属酵素が知られているが、その多くの反応機構は未解明である。本研究では、これらの活性中心の構造と特異な反応性に着目し、独自の指導原理に基づいて多核金属カルコゲニドを設計、合成し、触媒反応機構を錯体化学的に理解し、それを基に触媒反応に展開することを目的とする。基本的なカルコゲン架橋二核錯体を理解することがその第一歩であると考え、鉄とニッケルがチオラートで架橋された二核錯体を活性中心にもつ[NiFe]ヒドロゲナーゼと、ニッケル二核錯体をもつアセチル CoA 合成酵素のモデル反応構築を検討する。

## 2. 研究の進捗状況

(1) [NiFe]ヒドロゲナーゼをモデルとする Ge/Ru 錯体の水素分子活性化。

水素分子を可逆に活性化する [NiFe]ヒドロゲナーゼの化学に注目し、その架橋カルコゲニドと複核金属ユニットが機能発現に果たす役割を明らかにする目的で、比較的安定なカルコゲン架橋ゲルマニウム-ルテニウム二核錯体を設計、合成した。ゲルマニウムとルテニウムがスルフィドとヒドロキシル基で架橋された錯体は常温常圧の水素と反応し、プロトンとヒドリド架橋錯体へと可逆に活性化されることを見だし、その速度論的検討によって反応機構を明らかにした。さらに生成した錯体上の架橋ヒドリドは金属間結合の生成をとまって容易にプロトンに変換可能で、水素分子は2つのプロトンと電子に変換できることもわかった。以上の結果

により、[NiFe]ヒドロゲナーゼにおいて2つの金属が果たす役割が明らかにするとともに、より効率の良い水素分子活性化および水素合成法開発への指針を得ることができた。

(2) アセチル CoA 合成酵素をモデルとするチオラート架橋二核錯体の構築とモデル反応。

アセチル-CoA 合成酵素 (ACS) モデル錯体を用いたモデル反応の検討を詳細に検討し、酵素機能の解明につながる成果を得ることができた。 $N_2S_2$  型のキレート配位子  $dadt^{Et}$  を有する Ni (II)-Ni (0) 二核錯体が、メチルコバラミンのモデル化合物であるメチルコバロキシムからメチル基を引き抜き、チオラート、CO と順次反応してアセチルチオエステルを与えると同時に、活性種である Ni (II)-Ni (0) 二核錯体を再生することを見いだした。一連のモデル研究から、 $Ni_d$  サイトは直接反応には関与せず、 $Ni_p$  上で反応が進行すると考えられること、反応開始時は  $Ni_p(0)$  または  $Ni(I)_p$  がメチルコバラミンのメチル基を引き抜き、 $Ni_p(II)$ -Me 種が生成すること、CO がニッケル-炭素結合に挿入し、ニッケル上に配位した CoA との還元的脱離によってアセチル CoA が生成すること、アセチル CoA 生成にとまって活性種  $Ni_p(0)$  が再生されることが明らかとなった。

## 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

[NiFe]ヒドロゲナーゼとアセチル CoA 合成酵素のモデル研究はいずれもほぼ当初の計画通りに進んでいる。単なる構造を再現するモデルの合成研究に留まらず、酵素機能をモデルとする反応システムを構築することに

より、天然の酵素では観察されていない中間体を合成してその性質を明らかにするなど、反応機構についての多くの知見を得ることに成功している。これらの成果は、酵素反応をモデルとする小分子活性化触媒の開拓に重要な知見を与えるものであり、今後も予定通りに研究を推進していく。

#### 4. 今後の研究の推進方策

[NiFe] ヒドロゲナーゼのモデル反応については、金属上の配位子が水素活性化に大きな影響を与えることがわかっているので、その知見をさらに深め、水素分子から高いポテンシャルをもつ電子を取り出すための分子設計への指針を得たい。

アセチル CoA 合成酵素については、活性中心に存在する 2 つのニッケルがどのように協奏的に機能しているのかを明らかにするとともに、より電子状態が天然の酵素に近い配位子を導入して酵素機能の解明をすすめる予定である。

#### 5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計 12 件) 主な 9 件を列挙。

- (1) Ito, M.; Matsumoto, T.; Tatsumi, K. "Synthesis and Reactions of Mono- and Dinuclear Nickel(I) Thiolate Complexes", *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 2215-2223, 査読有.
- (2) Song, Y.; Ito, M.; Kotera, M.; Matsumoto, T.; Tatsumi, K. "Cationic and Anionic Dinuclear Nickel Complexes  $[\text{Ni}(\text{N}_2\text{S}_2)\text{Ni}(\text{dte})]^n$  ( $n = -1, +1$ ) Modeling the Active Site of Acetyl-CoA Synthase", *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 184-185, 査読有.
- (3) Ito, M.; Kotera, M.; Song, Y.; Matsumoto, T.; Tatsumi, K. "Structural Models for the Active Site of Acetyl-CoA Synthase: Synthesis of Dinuclear Nickel Complexes having Thiolate, Isocyanide, and Thiourea on the  $\text{Ni}_2$  Site", *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 1250-1256, 査読有.
- (4) Matsumoto, T.; Matsui, Y.; Ito, M.; Tatsumi, K. "Synthesis of  $\text{Ge}_2\text{NiS}_4$  Clusters and the Thermal Transformation to a  $\text{Ge}_4\text{Ni}_6\text{S}_{12}$  Cluster", *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 1901-1903, 査読有.
- (5) Matsumoto, T.; Nakaya, Y.; Itakura, N.; Tatsumi, K. "A Functional Hydrogenase Model: Reversible Interconversion of  $\text{H}_2$  and  $\text{H}_2\text{O}$  by a Hydroxo/Sulfido-Bridged Dinuclear Ruthenium-Germanium Complex", *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2458-2459, 査読有.
- (6) Matsumoto, T.; Nakaya, Y.; Tatsumi, K. "Heterolytic Dihydrogen Activation by a Sulfido- and Oxo-Bridged Dinuclear Germanium-Ruthenium Complex", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1913-1915, 査読有.
- (7) Matsumoto, T.; Matsui, Y.; Ito, M.; Tatsumi,

K. "Synthesis of *syn*-2,4-Dimercapto-1,3,2,4-dithiadigermetane and Its Application for  $\text{Ge}_2\text{PdS}_4$  Cluster Synthesis", *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 607-613, 査読有. (Highlighted in the Cover picture).

- (8) Zhang, C.; Takada, S.; Kölzer, M.; Matsumoto, T.; Tatsumi, K. "Nickel(II) Thiolate Complexes with a flexible cyclo- $\{\text{Ni}_{10}\text{S}_{20}\}$  Framework.", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3768-3772, 査読有. (Highlighted in the Frontispiece).
- (9) Matsumoto, T.; Nakaya, Y.; Tatsumi, K. "Synthesis of Oxo- and Sulfido-Bridged Germanium-Ruthenium Complexes and Reactions on the Chalcogenido Bridges.", *Organometallics*, **2006**, *25*, 4835-4845, 査読有.

[学会発表] (計 30 件) 主要な 8 件を列挙。

- (1) 松本剛, "カルコゲン架橋複核錯体を利用した小分子活性化", 日本化学会第 89 春季年会特別企画 "若手研究者が語る次世代生物無機化学", 2009 年 3 月 27—30 日 (千葉)
- (2) Matsumoto, T. "Reversible  $\text{H}_2$  Activation by Hetero-dinuclear Ru/Ge Complexes: A Functional Hydrogenase Model", The 1<sup>st</sup> G-COE International Symposium on Elucidation and Design of Materials and Molecular Functions, 2009 年 1 月 13—14 日 (名古屋)
- (3) Matsumoto, T. "Dihydrogen Activation by Dinuclear Ge-Ru Complexes Modeling [NiFe] Hydrogenase", The 2<sup>nd</sup> International Symposium on Concerto Catalysis, 2008 年 4 月 18—19 日 (東京)
- (4) 松本剛, "ヒドロゲナーゼに学ぶゲルマニウム-ルテニウム複核錯体の可逆な水素活性化", 東京工業大学理学研究流動機構シンポジウム "元素の個性-どう見るか、どうつくるか、どう使うか-", 2007 年 11 月 29—30 日 (東京)
- (5) Matsumoto, T. "Dinuclear Nickel Complexes modeling Acetyl-CoA Synthase", The 13th International Conference on Bioinorganic Chemistry (ICBIC 13), 2007 年 7 月 15 日-20 日 (ウイーン、オーストリア)
- (6) Matsumoto, T. "Dihydrogen Activation by Chalcogenide-bridged Bimetallic Ru-Ge Complexes", 第 1 回アジア国際シンポジウム, 2007 年 3 月 27 日 (大阪)
- (7) 松本剛, " $\text{H}_2$  の活性化", 第 56 回錯体化学討論会シンポジウム "小分子の活性化新展開", 2006 年 9 月 16 日-18 日 (広島)
- (8) Matsumoto, T. "Enzymatic Reaction Models of [NiFe] Hydrogenase and Acetyl-CoA Synthase", International COE Symposium for Young Scientists on Frontiers of Molecular Science, 2006 年 8 月 25 日-26 日 (東京)

