

機関番号：16401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20550138

研究課題名（和文） 環境志向型多機能ハイブリッド錯体の機能発現メカニズムの解明と応用

研究課題名（英文） Elucidation and application of the functional expression mechanism of the environment-oriented multifunctional hybrid complex

研究代表者

米村 俊昭 (YONEMURA TOSHIAKI)

高知大学・教育研究部総合科学系・教授

研究者番号：90240382

研究成果の概要（和文）：これまでの研究成果もとに、多核錯体の形成過程における立体選択性について、反応に用いる錯体の酸化還元能力の大小により生成する二核錯体の立体選択性が大きく変化することを明らかにした。チオカルボン酸を配位した単核錯体を用いて銀イオンとの様々な比率での反応を行うことにより、異なった立体構造の多核錯体が選択的に形成されることを明らかにし、抗菌・防かび活性に寄与する要因についての知見を得た。このような立体選択性に関する検討はなく、立体制御と機能の観点から非常に意義深い結果が得られた。

研究成果の概要（英文）：From the results of this research, it is obvious that the stereoselectivity of the dinuclear complexes to generate due to the redox ability of the complexes, and further the stereoselectivity of the polynuclear complexes were also changed by that reason. It is clarified that the polynuclear complexes having different structures were formed stereoselectively by a reaction at various ratio of the complex ion or mononuclear complex with thiocarboxylic acid. We were able to get the knowledge concerning the contribution to antimicrobe or antifungus activity. There is no examination treating such stereoselectivity so far, and it is thought that it is very significant results were obtained from the viewpoint of stereo control and function.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・環境関連化学

キーワード：環境対応・複合材料・物性・合成化学・イオン結晶

1. 研究開始当初の背景

化合物を高効率、高選択的に合成する反応を見出し、開発することは、化学反応の本質を理解するためだけでなく、省資源、省エネルギー等の観点から非常に重要であると考える。環境調和型の高選択的反応を開拓する。

特に今回のテーマは、環境応答性金属錯体

の開発を目指し、酸化還元能を特定の部位に、いかに効率よく誘起するかについて、分子レベルで設計し、合成することに重点をおき、そのシステムを用いた機能発現に研究の焦点をあてる。

これまでの多核錯体の合成法の多くは、架橋配位子と金属イオンを直接反応させてい

のために、多種多様な多核構造化合物が形成されてしまう。そこで、本申請研究においては、チオラト型単核錯体を硫黄で配位する多座配位子のように用いた立体選択的合成を行おうと考えている。すでに、チオラト型単核錯体を硫黄で配位する多座配位子のように用いた多核錯体の合成は、T. Yonemura, *et al.*, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1999, 2151-2157として発表するとともに、他にも多数の研究例がある。一方、錯体を用いた立体選択的合成の例は、数多く報告されているが、それらの多くは単純な配位子を用いた研究である。組織化の過程における立体選択的合成法の確立およびメカニズムの解明は、触媒としての金属酵素の不斉識別メカニズムを明らかにする上で非常に重要であると考えられるが、そのような分子レベルでの検討を種々の反応場を考慮して行っている研究は少ない。このような金属錯体の有する特異的機能や構造を集合させ、集積化することにより酸化還元能を向上させ、電子移動を制御することができれば、従来にない電子機能を有する高効率でクリーンな金属触媒が創出できると考えられる。

2. 研究の目的

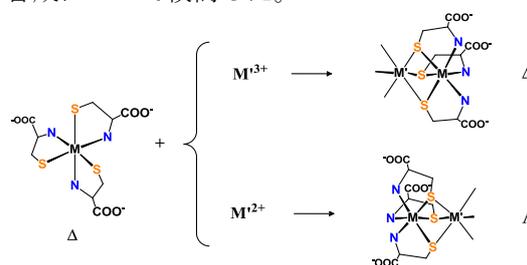
我々の研究では、無機イオンおよび有機分子の持つ構造、機能およびその発現機構や様々な反応環境における特性を解析し、無機イオンおよび有機分子を効果的に有用な無機-有機ハイブリッド化合物に変換するための手法について検討する。化学変換を制御する原動力を追求して新しい変換反応系を構築するとともに、その有効利用法を探索する。特に、金属錯体は分子触媒として最も広く用いられており、なかでも2種類以上の金属を含むヘテロ金属錯体は、それぞれの金属の有する触媒機能に加えて異なる金属中心上での反応活性化や金属間を移動することによる化学変換等、単核錯体上では実現できないような特異な反応性が見出されることが期待される。化学変換において重要な役割を果たしている金属と有機分子の相互作用や反応性に着目して、様々な環境における有機金属化合物や錯体が有する固有の構造と機能およびその発現メカニズムについて明らかにする。さらに、その化学的基礎を考察して、無機-有機ハイブリッド化合物を低環境負荷型変換に有効利用する方法について検討する。

3. 研究の方法

本研究では、組織化反応を行う上で有用となる16族元素として硫黄および酸素原子を含む二あるいは三座配位が可能な配位子を用い、 $[M(\text{bidentate-}N, S \text{ or } -O, S)_n(\text{bidentate-}N, N)_{3-n}]$ を出発単位として同種

あるいは異種の金属 ($M' = \text{Co}, \text{Ag}, \text{等}$) あるいは金属錯体との間で形成される多核錯体の立体選択的合成を試みた。組織化の過程において、 $[M(\text{bidentate-}N, S \text{ or } -O, S)_n(\text{bidentate-}N, N)_{3-n}]$ 部分の立体配置を決定する添加金属塩あるいは金属錯体との反応機構に注目した研究を行った。

脂肪族チオラト配位子を用いた MS_nM' ($n = 1-3$) 架橋部位を有する多核錯体の研究は、チオラト型硫黄原子のトランス影響や高い求核性などといった硫黄原子の特異的な性質のために研究可能な領域が非常に限られていた。我々は、スキーム1に示した方法をもとに、添加する金属塩(金属錯体を含む)の種類を種々変化させることにより MS_nM' ($n = 1-3$) ユニットを持つ様々なバリエーションの非対称多核錯体の立体選択的合成について検討した。



(M = Co ; M' = Ag, Co, 等)

スキーム 1

(1) 分子内あるいは分子間の水素結合が形成可能な含硫配位子を用いた単核錯体の合成

配位子としては光学活性な錯体を合成できること及び溶液中で分子内あるいは分子間の水素結合が形成可能なことから、含硫アミノ酸であるD-ペニシラミン、L-システイン類似の配位子を用いた。

単離した化合物は、X線結晶構造解析、NMR・赤外吸収スペクトルおよび元素分析等に基づいて構造決定を行った。さらに、それらの酸化還元電位、可視-紫外吸収・ラマンスペクトルやマススペクトル等を測定することにより、立体化学的、電気化学的、分光化学的性質について検討した。

(2) 立体特異的な集積型多核錯体の合成と反応性

多核錯体形成時における電子移動と立体特異性との関連について、明らかにすることを目的として、種々の反応場における立体特異的な合成を検討した。この際、反応場が立体選択性及ばす影響に注目しながら、反応結果を詳細に考察した。

(3) 集積型多核錯体の機能評価

種々のチオラト配位子を用いて一分子中に銀およびコバルトイオンなどの複数の金属中心を有する多核金属化合物の抗菌・防カ

び性について、大腸菌、黄色ブドウ球菌、青カビ、黒カビなど種々の菌、カビを用いた最小発育阻止濃度 (MIC) 法等により抗菌-防かび剤としての有効性のレベルを評価した。抗菌-防かび性にどのような要因が大きく寄与するかについて、立体構造や電子状態などに注目して系統的に検討し、有機配位子や錯体の分子設計にフィードバックした。

4. 研究成果

(1) 含硫配位子として D-ペニシラミネート (D-pen), L-システインエチルエステル (L-cysEt), L-システインメチルエステル (L-cysMe) を用いた $[\text{Co}(\text{bidentate-}N, S)_3]^{0 \text{ or } 3-}$ の合成を行った。得られた単核錯体と硝酸銀を 2:3 で反応させることによって, $\text{Co}:\text{Ag}=2:3$ の五核錯体 $[\text{Ag}_3\{\text{Co}(\text{bidentate-}N, S)_3\}_2]^{3+}$ が形成された。CD スペクトルのピーク強度が単核錯体の 2 倍以上になっていることから、この多核化反応は、単核錯体のユニットを保持して進行し、 $\Delta\Delta$ または $\Lambda\Lambda$ の絶対配置をもつ五核錯体を形成しているとともに、ビシナル効果などが加わっていると考えられる (図 1)。興味深いことに、L-cysEt 錯体と L-cysMe 錯体とでは、生成物の CD スペクトルが対掌的になっており、絶対配置が異なっていることが示唆された。この特異的な不斉誘導反応については、引き続き、詳細な検討を行っていく。

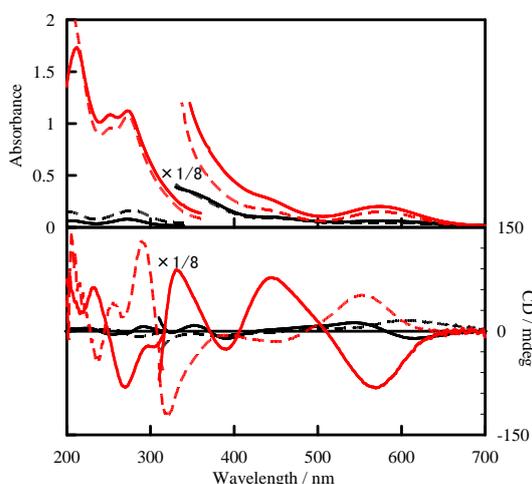
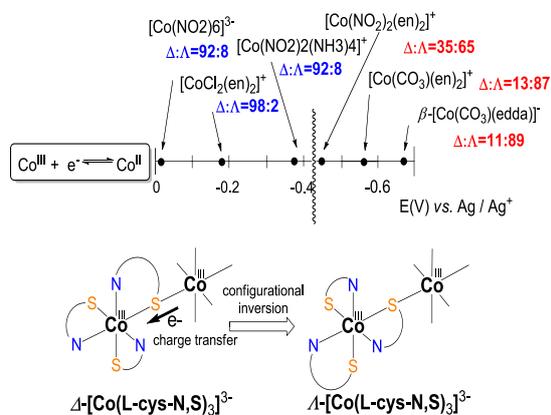


図 1. 可視-紫外吸収・CD スペクトル $[\text{Co}(\text{L-cysMe})_3]$ (—), $[\text{Co}(\text{L-cysEt})_3]$ (---), $[\text{Ag}_3\{\text{Co}(\text{L-cysMe})_3\}_2]^{3+}$ (—), $[\text{Ag}_3\{\text{Co}(\text{L-cysEt})_3\}_2]^{3+}$ (---)

(2) $[\text{Co}(\text{bidentate-}N, S)_3\text{Co}(\text{D-pen-}N, O, S \text{ or dien-}N, N, N)]^{2- \text{ or } 0}$ 錯体 (bidentate- $N, S = \text{aet, L-cys, D-pen}$) を合成した。立体選択性について、 $[\text{Co}(\text{L-cys-}N, S)_3]^{3-}$ 錯体と種々のコバルト (III) 錯体 ($[\text{CoCl}(\text{NH}_3)_5]^{2+}$, $[\text{CoCl}_2(\text{NH}_3)_4]^+$, $[\text{Co}(\text{NO}_2)_2(\text{en})_2]^+$, $[\text{Co}(\text{CO}_3)_3]^{3-}$,

etc.) との反応をもとに検討した。コバルト (II) イオンを用いた場合と $[\text{CoCl}(\text{NH}_3)_5]^{2+}$ 錯体を用いた場合とでは CD スペクトルパターンが対掌的であったことから、二核錯体の形成過程で絶対配置の反転が起こっていることが示唆された。同様な合成を、 $[\text{Co}(\text{CO}_3)_3]^{3-}$ や $[\text{Co}(\text{edta})]^-$ のようなコバルト (III) 錯体を用いて行った場合には、割合は異なるが絶対配置の反転が起こったことから、コバルト (III) 錯体の配位原子の種類や配位様式の違いに伴う酸化還元能がジアステレオマーの生成比に大きく影響しているものと考えられた。そこで、立体選択性について、 $[\text{Co}(\text{L-cys-}N, S)_3]^{3-}$ 錯体や種々のコバルト (III) 錯体の酸化還元能に注目して検討を行った。用いたコバルト (III) 錯体の酸化還元電位が -0.4V (vs. Ag/Ag^+) 付近の場合に、生成する二核錯体の立体選択性が大きく変化することがわかった (スキーム 2)。 -0.4V (vs. Ag/Ag^+) より正側に酸化還元電位を有する $[\text{CoCl}_2(\text{en})_2]^+$ や $[\text{Co}(\text{NO}_2)_2(\text{NH}_3)_4]^+$ では、絶対配置が保持されたのに対して、より負の電位を有する $[\text{Co}(\text{NO}_2)_2(\text{en})_2]^+$ や $[\text{Co}(\text{CO}_3)(\text{NH}_3)_4]^+$ を用いると、絶対配置が反転した Λ 体が優位に生成した。このような立体選択性に関する検討はなく、立体制御と機能の観点から非常に興味深いと考えられる。



スキーム 2

(3) 含硫配位子である 2-メルカプト酢酸 (H_2ma) および光学活性な配位子 2-メルカプトプロピオン酸 (H_2mp) を用いて、単核錯体 $[\text{Co}(\text{ma or mp})(\text{trien})]^+$ を合成した。これらの錯体は、それぞれ 5 つの異性体を有し、イオン交換カラムによりすべての異性体を分離後、単離した。次に、各異性体と銀イオンとの反応を行った。反応させる $\text{Co}:\text{Ag}$ 比が 2:1 では三核錯体、1:1 ではポリマー錯体を選択的に合成することができたことがわかった (図 2)。

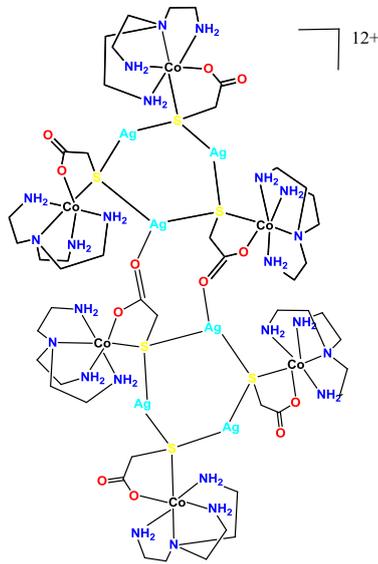
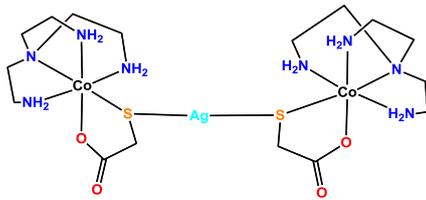


図2. 三核錯体とポリマー錯体の構造

また、2-メルカプトプロピオン酸を用いた銀架橋錯体の合成では、これまでの Co:Ag = 2:1, 1:1 錯体に加えて、1:2 錯体が生成した。NMR スペクトル及び X 線結晶構造解析の結果から、一連の反応にはカルボキシル基と銀イオンとの相互作用が重要に寄与していることが明らかになった。今後、これらの反応の立体選択性について検討していく。

三核錯体とポリマー錯体とでは、溶媒に対する溶解性に顕著な差が見られた(図3)。この違いは、実用化の際の加工処理の観点から非常に興味深い。

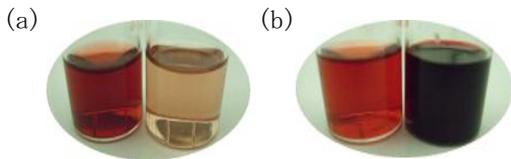


図3. 三核錯体(a), ポリマー錯体(b)の溶解性の違い 水溶液(右), DMSO 溶液(左)

また、ポリマー錯体のマスペクトルを測定すると、三核錯体と単核錯体に由来するフラグメントが顕著に観測された(図4)。このことから、溶液中では、Ag-OOC 結合はかなり弱くなっているか場合によっては開裂していることが考えられた。

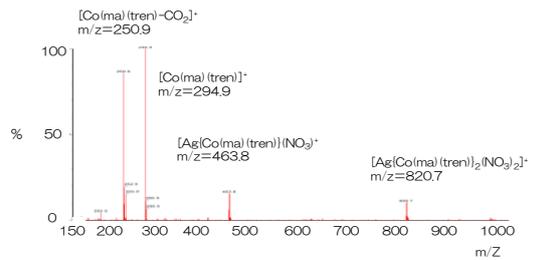


図4. $[Ag_6\{Co(ma)(tren)\}_6]^{12+}$ のマスペクトル

多核金属錯体型抗菌・防かび化合物の最高濃度を1,000ppmとする2希釈系列10段階を、感受性液体培地とグルコース ペプトン (GP) 液体培地を用いて作製した。試験細菌は普通寒天培地 (NA, ニッスイ) に接種し、35°C, 24 時間培養後、生理食塩水を用いて、菌数が 10^8 /mL になるように作製したものを試験菌液とした。試験カビはポテトデキストロース寒天培地に接種し、25°C, 7 日間培養後、0.05% tween 80 液を用いて、孢子数が 10^8 /mL になるように作製したものを試験孢子液とした。作製した抗菌・防かび多核化合物の2倍希釈系列に試験菌液および孢子液をそれぞれ0.1mL ずつ接種し、細菌は35°C, 24 時間、カビは25°C, 7 日間培養した。培養後、細菌およびカビの発育の有無を肉眼で観察し、MIC 濃度を判定した。

表1. 大腸菌, 黄色ブドウ球菌に対する活性

MIC for <i>Escherichia coli</i>											
	concentration (ppm)										
	1000	500	250	125	63	32	16	8	4	2	MIC(ppm)
ma trinuclear	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1,000
ma dodecanuclear	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	125
aet trinuclear	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	63
cys trinuclear	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	1,000
silver ion	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	32

MIC for <i>Staphylococcus aureus</i>											
	concentration (ppm)										
	1000	500	250	125	63	32	16	8	4	2	MIC(ppm)
ma trinuclear	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	< 1,000
ma dodecanuclear	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	250
aet trinuclear	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	250
cys trinuclear	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	< 1,000
silver ion	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	500

これらの結果から、抗菌・防かび性については、化合物によってかなり異なった抗菌・防かびスペクトルを示すことがわかり、銀イオンに較べて0.25~8 倍の濃度で効果を発揮するものがあつた。

抗菌性については、チオラト配位子を換えることによって抗菌活性を大幅に変化させることができることがわかつた。また、同じ配位子を用いたにもかかわらず、異なる構造をとっている化合物(三核構造とポリマー

構造)では、大きく抗菌活性が変化することもわかった。さらに、配位子の立体配置 (Δ 体と Λ 体)および置換基(水素(H)とメチル(CH₃)基)が異なるだけでも、抗菌性には大きな差が認められた。このような実験結果の報告例はこれまでになく、新規抗菌化合物の開発にはたいへん興味深い結果であると考えられた。今回の結果からだけでは立体配置の違いに起因するものであるか、置換基の違いに起因するものであるかについては明らかにすることができず、引き続き詳細な検討を行う必要がある。

一方、防かび性については、一般に銅イオンに比べて銀イオンの効果は小さいことが知られており、銀系化合物の製品への応用例は多くない。防かび活性と抗菌活性を同じレベルで評価することは適切ではないと考えられるが、今回の結果で防かび性に対するMIC値が抗菌性に対するMIC値よりも大きい値を示していることを考慮すると、防かび性能を向上させるためには、用いる金属イオンなどについてさらに検討する必要があると考えられた。しかしながら、抗菌性と同様に、チオラト配位子を換えることによって抗菌活性を大幅に変化できることがわかった。顕著な防かび活性が認められた化合物もあり、抗菌-防かびハイブリッド材料としての有効性が十分に確認できた。

菌・カビによる違いを見てみると、*Staphylococcus aureus* (黄色ブドウ球菌)、*Cladosporium cladosporioides* (クロカビ)、*Aspergillus niger* (クロコウジカビ)、*Alternaria alternata* (ススカビ) に対しては、銀イオンと同等もしくはより優れた抗菌・防かび性を有する化合物も得られた。

(4)これに対して、ピリミジンチオール誘導体(L)を用いたコバルト-銀混合多核錯体では、芳香族チオラト配位子上の硫黄原子とピリミジンN原子を通して架橋を形成している全く異なった構造の四核錯体 ($[\{AgCo(dapymt)(en)_2\}_2]^{6+}$ または $[\{AgCo(dapymt)-(tren)\}_2]^{6+}$ dapymt:4,6-ジアミノ-2-メルカプトピリミジン)が生成した。

合成は、上記(3)と同じように単核錯体を合成し、銀イオンと反応させる方法で行ったが、いずれの錯体も可視-紫外吸収および¹³C-NMRスペクトルにはほとんど変化は見られなかった。しかしながら、赤外吸収スペクトルでは、N-H変角振動による吸収(1639→1629cm⁻¹)などに顕著な低波数シフトが見られ、ICP測定の結果より、生成物は[Co(L)(en)₂]²⁺または[Co(L)(tren)]²⁺とAg⁺が1:1で構成されていると考えられた。dapymt錯体について、単結晶X線構造解析を行ったところ、dapymt配位子のチオラト硫黄原子とピリミジン窒素原子で銀イオン

と架橋した四核錯体 $[\{AgCo(dapymt)-(en)_2\}_2]^{6+}$ が形成されていることが確認できた(図5)。この構造は、(3)の脂肪族チオラト錯体で行った同様な反応において形成された三核錯体とは明らかに異なっていた。

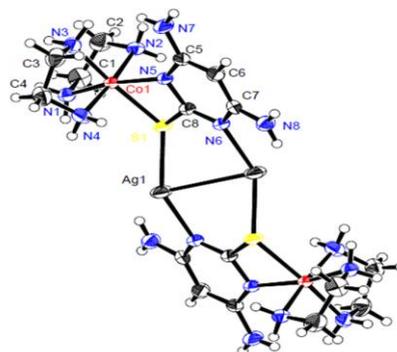


図5. 四核錯体の構造

この錯体のAg-Ag間距離は、3.077Åほどであり、銀イオン間に弱い相互作用があると考えられた。Ag-S、Co-S結合距離は、それぞれ2.440、2.297Åと、これまでに脂肪族チオラト三核錯体で見られたものと同程度であった。数回の再結晶過程において、得られた粉体をSEMで観察したところ、粒径は1×10³μm程度で揃っており、コンタミネーションは見られなかった(図6)。

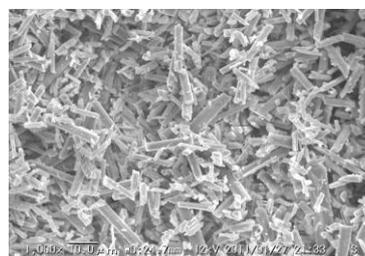


図6. 多核錯体のSEM画像

単核錯体は水によく溶けるのに対して、コバルト-銀錯体は、水にはあまり溶けず、DMSOによく溶けるという違いが見られた。マススペクトルの測定からは、該当の化学種を検出することができなかった。これらのことに、先の可視-紫外吸収、¹³C NMRスペクトルの挙動などを考慮すると、 $[\{AgCo(L)(en)_2\}_2]^{6+}$ や $[\{AgCo(L)(tren)_2\}_2]^{6+}$ 錯体は、水溶液中において四核構造を安定に保持することはできず、Ag-S、Ag-N結合が非常に弱くなっていることが示唆された。特に、 $[\{AgCo(dapymt)-(tren)_2\}_2]^{6+}$ の対イオンをC10₄⁻からPF₆⁻に換えると、Co:Agの比が2:1に変わり、 $[\{AgCo(dapymt)(tren)_2\}_2]^{6+}$ からAg⁺が一つ抜けた三核錯体 $[Ag\{Co(dapymt)(tren)\}_2]^{5+}$ が生成した可能性が考えられた(図7)。これは、

2-メルカプト酢酸や2-メルカプトプロピオン酸で安定な三核錯体が形成されたことと大きく異なっており、抗菌機能性への寄与に期待が持たれた。今後、活性試験を行っていく予定である。

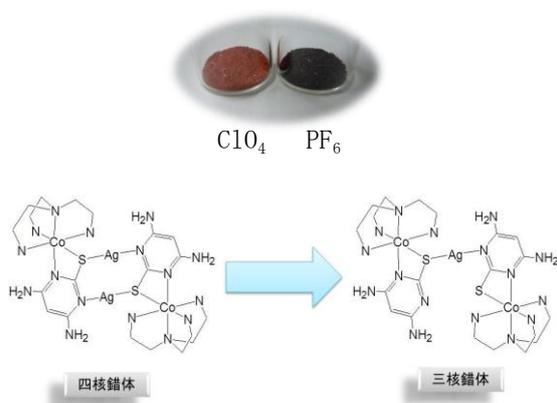


図 7. 四核錯体の過塩素酸塩とヘキサフルオロリン酸塩

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 9 件)

- ① T. Ama, T. Yonemura, S. Morita and M. Yamaguchi, Penta-aqua-tri- μ_3 -hydroxido-tris(iminodiacetato)- μ_3 -oxido-tetrahydrocalcium(II)tricobalt(III) 2.54-hydrate, *Acta Cryst.*, 査読有, E66, 2010, m483-484
- ② T. Ozawa, T. Shibayama, T. Yano, Y. Funahashi, and H. Masuda, Nitrile hydration by Co(III) complex with oxygenated S atoms inserted into mesoporous silica, *Jpn. J. Appl. Phys.*, 査読有, 50, 2010, 01AJ04-1-01AJ04-6
- ③ T. Yonemura and K. Fujihara, trans-(Pyrimidine-2-thiolato- κ^2 -N,S)[tris(2-aminoethyl)amine- κ^4 -N,N',N'',N'''] Cobalt(III) Chloride Hexafluoridophosphate, *Acta Cryst.*, 査読有, E65, 2009, m1127-1128

[学会発表] (計 19 件)

- ① 矢倉輝祥, 石ヶ休正樹, 松本健司, 小澤智宏, 米村俊昭, 銀-コバルト混合錯体の形成に及ぼす芳香族チオラト配位子の影響 (1), 日本化学会第 91 春季年会, 2011 年 3 月 11 日, 日本化学会第 91 春季年会(2011)講演予稿集
- ② 藤原啓介, 小澤智宏, 米村俊昭, 三脚型

配位子を含むコバルト(III)錯体の集積化に及ぼす芳香族チオラト配位子の影響, 日本化学会西日本大会, 2010 年 11 月 6 日, 熊本大学(熊本)

- ③ T. Yonemura, Application of Co-Ag dodecanuclear thiolato complexes toward eco-friendly type antimicrobial agent, International Chemical Congress of Pacific Basin, 2010 年 12 月 18 日, Hawaii(米国)
- ④ K. Fujihara, R. Inoue, K. Matsumoto, T. Yonemura, Stereoselective Syntheses, Properties, and Reaction of Cobalt(III) Complexes Containing 2-Meracaptopyrimidine Derivatives, The 60th Anniversary Conference on Coordination Chemistry in Osaka, 2010 年 9 月 27 日, 大阪国際交流センター(大阪)
- ⑤ 藤原啓介・小澤智宏・米村俊昭, 三脚型配位子を含むコバルト(III)錯体の集積化に及ぼすチオラト配位子の影響, 第 59 回錯体化学討論会, 2009 年 9 月 25 日, 長崎大学(長崎)
- ⑥ T. Yonemura, Photodecarboxylation Reaction of Thiocarboxylato Cobalt Complexes to form a Co-S-CH₂ Three-Membered Chelate Ligand, 18th International Symposium on the Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds, 2009 年 7 月 6 日, ガトーキングダム札幌(北海道)
- ⑦ T. Ozawa, T. Yano, T. Inomata, H. Masuda, Preparation of Co(III) complexes with a high selectivity for NO sensing, Pacific RIM Meeting on Electrochemical and Solid-State Science 2008, 2008 年 10 月 15 日, Hawaii(米国)

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者
米村 俊昭 (YONEMURA TOSHIAKI)
高知大学・教育研究部総合科学系・教授
研究者番号: 9 0 2 4 0 3 8 2

(2) 研究分担者
小澤 智宏 (OZAWA TOMOHIRO)
名古屋工業大学・工学研究科・准教授
研究者番号: 7 0 2 7 0 9 9 9
上田 忠治 (UEDA TADAHARU)
高知大学・教育研究部総合科学系・准教授
研究者番号: 5 0 2 9 4 8 2 2