

氏名	鈴木 崇
学位の種類	博士（理学）
学位記番号	博理工第696号
学位授与年月日	令和4年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	酸素分子によるCu <sup>II</sup> -、Ni <sup>II</sup> -フェノキシラジカル錯体の生成と反応機構の解明
審査会	委員長 金 幸夫、高妻 孝光、阿部 仁、島崎 優一、岩月 聡史

## 論文内容の要旨

酸素分子を用いる酸化還元活性な金属タンパク質において、銅は鉄に次いで多く含まれる遷移元素である。銅タンパク質は主に銅(I)イオンと銅(II)イオン間の酸化還元を利用し、酸素分子の活性化、運搬、電子移動などを行っている。しかし、銅含有酵素の中には、銅イオンの酸化還元のほかに、生体内に存在する有機分子の酸化還元を利用して機能化している酵素が存在している。その中の1つであるガラクトースオキシダーゼ(GO)は、酸素分子を用いて一級アルコールをアルデヒドへと酸化し、酸素分子を過酸化水素へと変換する。その活性種はCu<sup>II</sup>-フェノキシラジカル種であることが知られており、Cu<sup>II</sup>-フェノキシラジカル種はアルコールを酸化後、Cu<sup>I</sup>-フェノール種へ変換される。Cu<sup>I</sup>-フェノール種は酸素分子によって酸化され、Cu<sup>II</sup>-フェノキシラジカル種を再生することで触媒として機能している。これまでに、金属-フェノキシラジカル種の反応性や性質の詳細を明らかにするために、多くのフェノキシラジカル錯体が報告されてきた。しかし、Cu<sup>I</sup>-フェノール種と酸素分子との反応でフェノキシラジカル錯体が生成する例は少ない。一方、北島らやいくつかの研究グループはCu<sup>II</sup>-フェノラート錯体がGO同様に酸素分子を酸化剤として一級アルコールの酸化反応を触媒することを報告している。この反応の活性種はCu<sup>II</sup>-フェノラート錯体と酸素分子との反応により生成したCu<sup>II</sup>-フェノキシラジカル種であると推測されているが、その詳細は明らかになっていない。

このような銅(II)種による酸素分子の活性化反応は補酵素TPQ (2,4,5-trihydroxyphenylalanine quinone)を有する銅アミノキシダーゼ(CAO)においても観測されている。銅(II)イオンの役割は酸素分子を利用したTPQの生成と再生であるが、銅(II)イオンは酸素分子との反応性が極めて低い。その中で、TPQはCu<sup>II</sup>-フェノラート錯体の銅(II)イオンとフェノラートとの酸化還元により生成したCu<sup>I</sup>-フェノキシラジカル種が酸素分子により酸化されることで生成する機構も提案されている。

一方、TPQの生成はCAOのアポ体にニッケル(II)イオンを導入した際にも観測される。この過程において、酸素分子はNi<sup>II</sup>-フェノラート種(もしくはNi<sup>II</sup>-フェノール種)によって酸化され、Ni<sup>II</sup>-フェノラート種は一電子酸化される。しかし、その詳細な機構は明らかになっていない。このようなニッケル(II)イオンと酸素分子との反応の報告は極めて稀であり、ニッケル(II)イオンを含む金属タンパク質が酸素分子を活性化する例は少ない。ニッケル(II)イオンを含み、基質に酸素分子を挿入する金属タンパク質である nickel acireductone dioxygenase (Ni-ARD)は、酸素分子を用いてacireductone (1,2-dihydroxy-5-methylthiopent-1-en-3-one)の炭素-炭素結合を酸化的開裂し、一酸化炭素、ギ酸ならびに、3-メチルチオプロピオン酸を生成する反応を触媒する酵素である。Ni-ARDの触媒反応機構において、酸素分子はニッケル(II)イオンと結合せず、配位した基質と直接反応し、酸素分子はペルオキシ種へと変換されると推定されている。ニッケルイオンの役割はacireductoneの活性化であり、触媒反応中におけるニッケルイオンの酸化数は+2価から変化しないと考えられている。つまり、ニッケルイオンは直接的な酸素分子の活性化ではなく、ルイス酸として基質を活性化することで間接的に酸素分子と基質との反応を促している。

そこで本研究では、銅(II)およびニッケル(II)錯体の酸素分子による酸化機構に着目した。その中でも、GOやCAO中で観測される酸素分子によるフェノキシラジカル錯体の生成、その反応機構の解明を目指し、研究に着手した。

2つのフェノール部位を有し、そのうち1つのフェノールのパラ位にジメチルアミノ基を有する四座配位子を用いてCu<sup>II</sup>-フェノラート錯体を合成した。この錯体は溶液中で酸素分子と反応し、Cu<sup>II</sup>-フェノキシラジカル錯体へと変化した。電気化学的知見からは、Cu<sup>II</sup>-フェノラート錯体のCu<sup>II</sup>-フェノキシラジカル錯体への変換反応は単純な一電子酸化反応として記述できるが、酸素分子によるCu<sup>II</sup>-フェノラート錯体の酸化は多段階反応であることが示唆された。最初の段階では、配位している水分子の脱離により歪んだ四配位型Cu<sup>II</sup>-フェノラート錯体が生成し、それがCu<sup>I</sup>-*N,N*-ジメチルアミノフェノキシラジカル錯体へと可逆的な分子内酸化還元を可能にしていると考えられる。この可逆的な分子内酸

化還元は原子価互変異性として知られ、実際、ジクロロメタン中においてCu<sup>II</sup>-フェノラートとCu<sup>I</sup>-フェノキシラジカル間の温度に依存した原子価互変異性を観測することに成功した。さらに、原子価互変異性により生成したCu<sup>I</sup>-フェノキシラジカル種が酸素分子と反応し、Cu<sup>II</sup>-フェノキシラジカル錯体を生成することを明らかにした。

一方、いくつかのNi<sup>II</sup>-(フェノール)(フェノラート)錯体は酸素分子と反応し、溶液中、ならびに固体中においてNi<sup>II</sup>-フェノキシラジカル錯体を生成した。Ni<sup>II</sup>-フェノキシラジカル錯体生成の過程は、脱プロトン化されていないフェノールがニッケルイオンと相互作用していることに加え、フェノールのOH基のプロトンと水素結合しているメタノールの存在が必須であるが、ニッケル(II)イオンの酸化還元は関与しないことが判明した。したがって、金属イオンの酸化還元によるフェノキシラジカル生成とは異なり、フェノールのOH基のプロトンの水素結合受容体としてはたらくメタノールと、ルイス酸としてのニッケル(II)イオンがフェノールのOH基のプロトンの解離を促進し、生じたフェノラートアニオンが酸素分子と反応するプロトン移動-電子移動型の反応で進行することが示唆された。

以上の結果から、酸素分子によるフェノキシラジカル錯体の生成過程において、銅(II)、ニッケル(II)イオンでは異なる酸化機構を有することが明らかとなった。これらの結果は、酸素分子によりフェノキシラジカル種が生成する際の反応機構及び、金属イオンによる酸素分子の活性化機構に重要な知見を与えると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

本博士論文は、空気酸化による銅(II)-フェノラートならびにニッケル(II)-フェノール錯体からフェノキシラジカル錯体への変換方法の確立と、その生成機構解明を目的とし、酸素分子と反応性のある銅(II)錯体およびニッケル(II)錯体の構築ならびに、それらの反応機構についての研究結果をまとめたものである。

本論文では、最初に背景として金属イオンに配位した配位子が活性化することで機能化している各種金属含有酵素と、それらの活性化の機構について論じ、これらのことから、酸素分子を用いた金属-フェノール錯体または金属-フェノラート錯体の酸化についての方法や分子設計などについて考察している。続いて、これらの考察をもとに、酸素分子による銅(II)-フェノラート錯体の酸化について検討し、空気酸化による銅(II)-フェノキシラジカル錯体の生成に成功した。用いた銅(II)-フェノラート錯体は、ジクロロメタン中、不活性ガス雰囲気下では、銅(II)-フェノラート錯体から銅(I)-フェノキシラジカル錯体への可逆的な変換、すなわち、原子価互変異性が起こることを見出した。したがって、酸素分子による銅(II)-フェノラート錯体の酸化は原子価互変異性による銅(I)-フェノキシラジカル錯体を經由すると結論づけている。一方、同様な配位子を用いたニッケル(II)錯体において、銅錯体のときと同様、酸素分子によるニッケル(II)-フェノキシラジカル錯体への変換に成功したが、その反応機構は銅錯体とは大きく異なることを見出した。ニッケル錯体では、ニッケル(II)イオンは酸化還元せず、ルイス酸として機能し、フェノール近傍に存在できるメタノールのようなプロトンの受容体があるときに、プロトン共役電子移動の一つであるPT-ETタイプの反応が進行することで、ニッケル(II)-フェノキシラジカル錯体へと変換すると結論している。

これらの結果は、酸素分子に対して反応性の高い低原子価金属錯体を用いることなく、通常安定な化学種として知られている金属(II)イオンを用いることで、通常空気酸化されないフェノールまたはフェノラートイオンを酸素分子により酸化できることを示唆している。したがって、金属イオン近傍にフェノキシラジカルが生成する生体内反応の反応機構解明に基礎的知見を与えるほか、有機化学や無機化学などの分野における学術的な貢献度は高く、高活性な触媒の構築などの観点から重要な社会的意義をもつものである。本論文は、研究の目的及び当該研究分野における位置付け、独創的な点が明確に記述されている。実験方法が詳細に示され、実験・観察・データ解析の結果が正確かつ明確に記されている。考察は論理的に展開され、既発表結果や研究成果の参照ならびに引用が公正かつ適切になされている。以上のことより、当審査会において本論文は博士(理学)を授与するに値すると判断され、公聴会、審査会、最終試験を経て当審査会委員全員の一致により合格とした。