

生理活性作用を発現する新規金属錯体開発

藤原 隆司 (科学分析支援センター・准教授)

1 研究の目的

金属錯体の中でも白金錯体は抗がん作用をもつ機能性金属錯体として知られており、構造式が右図の *cis*-[PtCl₂(NH₃)₂] の錯体については、古くから「シスプラチン」として使用されている。作用の原理としては体内に摂取した白金錯体がDNAに結合することでその転写を防ぐためであると言われている。基礎的な構造としてはアミン系配位子の他に適宜有機物を組み合わせた形となっている。近年は副作用や毒性を押さえるため、様々な種類の化合物が開発されているが、新規な有機物を組み合わせない限り、新しい化合物群への展開は困難である。そこで、当研究室において大量合成法の開発と種々の新規な類似誘導体合成を行った窒素配位子と白金と親和力の強いイオウ原子を配位原子にもつ有機物（本学で主に開発されたもの）である両性イオン型イオウ系配位子（略号：RL、Rがエチル基であればEtLと表記する）を配位子に持つ錯体を合成する。得られた錯体の構造解析を行い、電気化学的性質などを調べる。

具体的な計画については下に記す。

1. 従来のアミン系白金錯体に上記窒素系配位子を用いた新規錯体の合成を行う。
2. 得られた錯体の構造解析を行い、既知の医薬品として用いられている白金錯体と構造の比較を行って、DNAとの結合サイトへの親和性等を検討する。
3. 理論計算によって電子状態への理解を深め、実験によって得られるデータと詳細に比較し、分子デザインの一助とする。

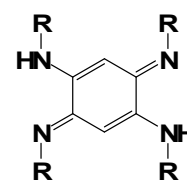
2 結果と考察

イオウ系配位子と錯体の合成中、イオウ系配位子が二量化した結晶が得られた (Fig. 1)。これは金属イオンによる触媒作用が影響している可能性もあり、金属錯体触媒の研究として興味ある結果であるが本研究の目的とは異なるため、反応性の追求などは別の機会に行うこととする。

また、上記配位子を用いていくつかの錯体を得られたが、特にイオウ系配位子とピピリジン系のものについては単結晶が得られたので、その構造を明らかにするため単結晶X線

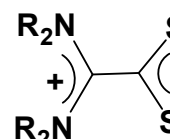


シスプラチン



(1)

2,5-ジアミノ-1,4-ベンゾキノンジ
イミン (Rは各種有機置換基)



両性イオン型イオウ系配位子
(Rは各種有機置換基)

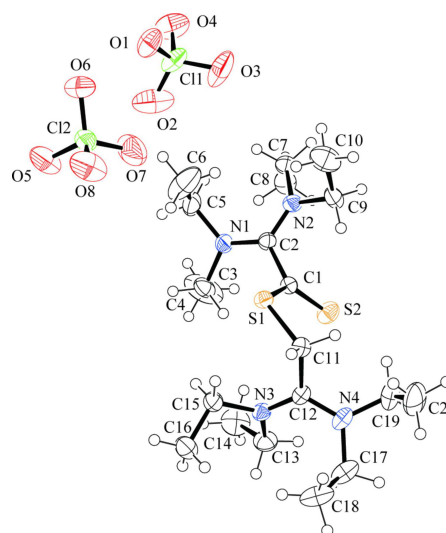


Fig. 1 EtLの二量化した構造

構造解析を行った。いくつかの白金錯体に関してはカルベニウムジチオカルボキシラートの硫黄原子一つがフリーに存在することがわかった。

一方、2,5-ジアミノ-1,4-ベンゾキノンジイミンと白金(II)イオンとの組み合わせで合成した錯体については、現在のところ多数の錯体が混合した状態であり、単離は困難であるが、質量スペクトルやNMRスペクトルの結果からシスプラチンと同様の構造を有する配位子がキレート配位した構造を有する錯体の存在が示唆された。現段階では単結晶が得られておらず、目下単離および単結晶生成の検討中であり、反応混合物についてクロマト法などで分離し、各種機器分析によって生成物の同定を行っているところである。

ところが、この配位子はイリジウム錯体と作用して Fig.2 のような抗がん作用を有する錯体と同様の構造と推定される錯体を得られており、現在、錯体の性質や抗がん作用の実験方法などを含めて検討中である。

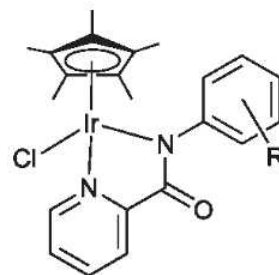


Fig. 2 イリジウム錯体

(図はJSC Dalton Trans, 2012,41, 13800を参考にした)

上記の研究結果の一部は、申請者が獲得した科研費（基盤研究(C), 23510115)に関連している。さらに、この研究プロジェクトによって得られた結果等をもとに、金属錯体の合成における純度向上法の開発や機能性錯体の開発について、平成 25 年度に企業との共同研究を開始

3 本研究に関連する発表論文・学会など

1. "2-{{2,2-Bis(diethyl-amino)-ethan-2-ylthio}}-sulfanyl}}-1,1-bis-(diethyl-amino)-ethylthium bis(perchlorate)", K. Ohno, T. Sugaya, T. Fujihara, A. Nagasawa, *Acta Cryst E* 68, o2753-o2754 (2012). (上記二量化配位子の構造解析結果)
2. モリブデン(II)二核錯体とヌクレオチドの水溶液内相互作用、山本 幸奈・藤原 隆司・永澤 明 (2PC-01、第 62 回錯体化学討論会)
3. 酒石酸イオン-パラジウム(II)二核錯体による積層的自己集合、大野桂史・菅谷知明・深野亮子・荻野泰代・藤原隆司・永澤 明 (P3-17、第 2 回 CSJ 化学フェスタ 2012)
4. 双性イオン型ジチオカルボキシラートを配位子とする銀(I)錯体の構造と性質、高岸昌弘・中山和樹・堀 敬洋・斎藤 昇・菅谷知明・藤原隆司・永澤 明 (P3-38、第 2 回 CSJ 化学フェスタ 2012)
5. α -アミノ酸を含むシクロメタレート型白金(II)錯体の合成と構造、および発光特性、山口翔平・永澤明・藤原隆司 (2PA-041、日本化学会第 93 春季年会(2013))