

研究テーマ：生理活性を有する生物無機化学関連金属錯体の合成

研究代表者：野宮 健司（神奈川大学理学部 助教授）

共同研究者：力石 紀子（神奈川大学理学部 助手）

佐久間貞俊（明治乳業細胞工学センター所長）

研究の背景および結果の概要：

本研究は生理活性を有する銀(I) 錯体を合成することを目的としている。

アニオン性の銀(I) 錯体の一つであるビス(チオスルファト)銀(I) 酸イオン $[\text{Ag}(\text{S}_2\text{O}_3)_2]^{3-}$ （通常STS と呼ばれている）は、水に対する溶解度が非常に高く、高校の化学の教科書にもでてくる錯体である。それは写真の定着操作に実際利用されており、ハロゲン化銀を塗布した写真フィルム現像して、感光しなかった部分のハロゲン化銀を、チオ硫酸イオンと反応させてSTS 錯体の形にして、洗い出すのに利用されている。

一方、この錯体のアニオン性という性質は花、それもカーネーションのようなエチレンに鋭敏な花の、それも切り花の延命に有効である。この錯体の水溶液を切り花に浸すと、実際花の鮮度が持続する。同じ濃度の硝酸銀の水溶液ではそのような効果がみられない。一定期間の後にそれらの花の茎の各部分や、花びらなどを分析してみると、STS の水溶液に浸したものは花びらにまで銀が達しているが、硝酸銀水溶液に浸したものでは切り花の茎の下の部分に銀が検出されるだけで、それよりも先に銀は行っていない。このようにカチオン性の銀は植物体内の輸送に不適らしく、アニオン性にしておく必要があるようである。さらにこのアニオン性の錯体 $[\text{Ag}(\text{S}_2\text{O}_3)_2]^{3-}$ の花の延命効果は、植物ホルモンの一つであるエチレン発生機構の制御と関係しており、この錯体が花の中のエチレン受容体をブロックしてエチレンの発生を抑制する指令が伝えられるためといわれている。

このSTS は無色であり、水溶液中では比較的光に安定であるが、固体状態で取り出すとすぐに光で黒変してしまう。そのためか現在までX線回折による構造解析は行われていない。

以上の事実は、生理活性を有する他の銀(I) 錯体をデザインして、合成しようとする際に、いくつかの有益な情報を含んでいる。すなわち、カチオンである Ag^+ を配位子の選択によりアニオン性にすることができれば生理活性が期待できるものが生成する可能性があり、そのようにして得られたアニオン性銀(I) 錯体が水に可溶であって、さらに光に安定であれば生理活性試験を行う上で好都合である。

当初そのような錯体形成のために、30以上の配位子を候補に選んだ。予備実験によれば、硝酸銀水溶液に対して-SH 基と-COOH 基や-OH 基を含む有機配位子は錯形成し、条件により水に可溶性のもの単離できることがわかった。銀(I) イオンはsoftなLewis酸であるから、配位原子としてsoftなLewis塩基である-SH 基を含む配位子を選択すればよいのはHSAB則の教えから考えても理に適っている。また形成された錯体をアニオン性にするために-SH 基の他に-COOH 基や-OH 基などが配位子中に含まれていることが必要である。このようなことから、本研究で選んだ配位子の一つがチオリンゴ酸である。この

チオリンゴ酸は銀(I)と水に可溶性錯体を形成し、STSほどではないが、カーネーションの切り花に対する延命効果を示すことも予備実験でわかった。チオリンゴ酸-銀(I)錯体は相手カチオンが Na^+ , K^+ , Li^+ , Cs^+ , NH_4^+ , Ba^{2+} など色々に変えた形で黄色の粉体として単離することができ、このことは錯体がアニオン性であることを示している。また Na^+ 塩として得た黄色の水溶性錯体は、いくつかのかび、バクテリアや酵母などの菌類の増殖を抑制する抗菌活性にも優れていることがわかった。いずれの塩の錯体も光に対して安定であったが、どれも結晶化せずX線構造解析は期待できなかった。

本研究ではこのチオリンゴ酸-銀(I)錯体の合成法および精製法を明らかにし、特に Na^+ 塩については全元素分析、TG/DTA、FT-IR、各種NMR(^1H , ^{13}C , ^{109}Ag)などでキャラクタリゼーションを行った。特に、凝固点降下法に基づくMolmass測定を行い、別途 Na^+ イオン選択電極を用いた錯体水溶液中の $[\text{Na}^+]$ 測定からこの錯体の電離度を決めた。この電離度とMolmass結果を合わせて、この錯体の分子量および重合度を明らかにした。これらの結果からこの錯体は $\{\text{Na}[\text{Ag}(\text{HTMA}) \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}]\}_n$ ($n = 15 - 19$; $\text{MW} = 4320 - 5470$)の組成で表されるオリゴマーであることがわかった。ここで HTMA^{2-} はチオリンゴ酸 H_3TMA ($\text{HOOCCH}(\text{SH})\text{CH}_2\text{COOH}$)のジアニオンである。FT-IRおよび ^{13}C NMRからこのオリゴマー錯体のモノマーユニット中でチオリンゴ酸配位子はS原子でのみ $\text{Ag}(\text{I})$ に配位しており、二つのカルボキシル基の酸素は配位には関与していない。固体状態では一つのカルボキシル基にはプロトンが、また他方のカルボキシル基には Na^+ イオンが結合している。水溶液中のpH測定および電離度から、そのプロトンは水溶液中で解離せず、また Na^+ イオンは約70%が解離しているものと思われる。水溶液中で測定した ^1H および ^{13}C NMRスペクトルはオリゴマー中のすべてのチオリンゴ酸イオン配位子は等価であり、また ^{109}Ag NMRはオリゴマー中のすべての $\text{Ag}(\text{I})$ イオンも等価であることを示した。

一方、このチオリンゴ酸-銀(I)錯体について、最近ESI-MS(エレクトロスプレーイオン化法によるマススペクトル)を測定することに成功し、四量体の陰イオン種 $\{\text{Na}_3[\text{Ag}(\text{HTMA})]_4\}^-$ ($m/z = 1093$)が検出された。そのスペクトルは理論的な同位体分布とも一致した。これらのことから、Molmassおよび電離度測定から重合度 $n = 15 - 19$ のオリゴマーとして決定されたチオリンゴ酸-銀(I)錯体は、この四量体を基本単位(サブユニット)として構成されたオリゴマーであり、 $n = 16$ の可能性が高いと思われる。

本研究のこれらの結果は論文発表および学会で口頭発表をするとともに、国内および国外の特許出願もしている。

《論文発表》

- 1) K.Nomiya, K.Onoue, Y.Kondoh, N.C.Kasuga, H.Nagano, M.Oda, and S.Sakuma, Synthesis and Characterization of Oligomeric, Anionic Thiomalato-Silver(I) Complexes with Biological Activities Polyhedron, 14, (1995) in press.

《口頭発表》

- 1) 日本化学会第67春季年会 1P 77 (1994)
- 2) 日本化学会第69春季年会 3P 65 (1995)
- 3) 第7回金属の関与する生体関連反応シンポジウム (1995)