

## 2. 研究の詳細

プロジェクト名	バナジウム錯体の形成メカニズムと溶存状態		
プロジェクト期間	平成28年度		
申請代表者 (所属講座等)	宮崎 義信 (理科教育講座)	共同研究者 (所属講座等)	

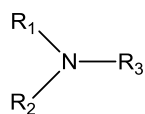
### ① 研究目的

バナジウム錯体には、インスリン様作用を示すものがある<sup>1)</sup>。インスリンは、膵臓のランゲルハンス島β細胞から分泌されるホルモンの一種であり、バナジウム錯体は、インスリンと構造が全く異なる。糖尿病では、PTPaseの作用により、インスリン受容体・受容体基質が脱リン酸化し、インスリンシグナル伝達が阻害されるが、一部のバナジウム錯体は、リン酸塩拮抗剤として作用し、脱リン酸化を抑制するといわれている。つまり、バナジウムオキソ酸およびその錯体は、生体内反応に関与するリン酸塩のモデル化合物・代替化合物として機能すると考えられている。このような学術的背景のもと、バナジウムオキソ酸の溶液内反応が盛んに研究されている<sup>2)</sup>。バナジウム(V)オキソ酸は、リン酸と同様に四面体構造をとり、類似の酸解離をする。一方、錯生成反応では、バナジウム(V)オキソ酸は、リン酸と異なり、水溶液中で容易に五配位や六配位の錯体を形成するといわれている。これまでに、種々のバナジウム(V)錯体の溶存構造が報告されているが、その多くは、明確な反応メカニズムと関連付けられたものではない。本プロジェクトでは、機能性バナジウム錯体に関する基礎的情報を得ることを目的に、バナジウム(V)錯体の形成メカニズムと溶存状態について研究した。

### ② 研究内容

<sup>51</sup>V NMR 法、紫外吸収スペクトル法および DFT 計算を用いて、以下に示すバナジウム(V)オキソ酸の溶液内反応と生成錯体の溶存構造について研究した。

1. バナジウム(V)オキソ酸の酸解離反応の検討
2. バナジウム(V)オキソ酸と Bicine および Tricine の錯生成反応の熱力学的検討
3. 量子化学計算による錯体構造の探索 (最適化) と最適化された構造に対する <sup>13</sup>C NMR 化学シフト計算



Bicine:  $R_1 = R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $R_3 = \text{CH}_2\text{COO}^-$

Tricine:  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = \text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ ,  $R_3 = \text{CH}_2\text{COO}^-$

### ③ 研究方法・進め方・実施体制

報告者は、これまでにバナジウムと同じくルイス酸性を示すホウ酸の溶液内反応について、NMR 法、紫外可視吸収スペクトル法、電位差滴定法、DFT 計算等の手法を用いて研究し、錯形成メカニズムと溶存構造を解明した<sup>3,4)</sup>。このホウ素研究で用いた研究手法および得られた知見は、バナジウム(V)オキソ酸の溶液内反応の研究にも適用できる<sup>5)</sup>。本研究では、ホウ素より複雑なバナジウム錯体の生成メカニズムと溶存状態について、綿密な平衡論的検討を行い、化学量論の確立→錯形成メカニズムの解明→量子化学的アプローチによる溶存構造の解明、といった系統的な知見を積み上げることにより、錯生成反応の全容を解明した。まず、3か月をめぐりに、バナジウム(V)オキソ酸の溶液内反応(酸解離反応、錯生成反応)について、紫外吸収スペクトル法、<sup>51</sup>V NMR 法により平衡論的検討を行い、研究手法を確立した。その後、確立した研究手法を用いて錯生成反応の熱力学的検討を行い、錯生成メカニズムと錯体構造・溶存状態の解明に取り組んだ。同時に、DFT 計算により錯体構造の最適化と<sup>13</sup>C NMR 化学シフト計算を行った。

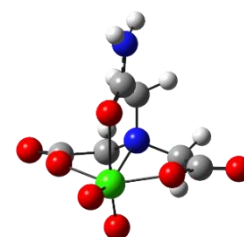
なお、紫外可視吸収スペクトル測定には、Agilent 8453（平成16年4月導入）を使用した。また、電位差滴定には、京都電子工業社製自動電位差滴定装置 AT-510（平成16年4月導入）を使用した。NMR 測定には、平成19年3月、連携融合事業「学校現場が求める実験・観察・実習及び技術の体験型実践教科プログラムの開発」（概算要求プロジェクト）において導入した日本電子社製核磁気共鳴装置 JNM ECX-400 を使用した。さらに、DFT 計算には、本学でサイトライセンスを有する量子科学計算ソフトウェア Gaussian09 を使用した。

本プロジェクトは、基本的に報告者による単独研究であるが、バナジウム(V)の分析化学的検討において、新潟大学の松岡史郎教授（研究協力者）から助言を得た。

#### ④ 研究成果

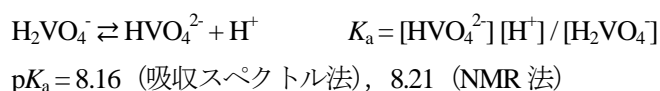
報告者の近年の研究により、複雑で混沌としたバナジウム(V)錯体の生成メカニズムと溶存状態が徐々に解明されてきた<sup>67)</sup>。これまでに、配位子としてジエタノールアミン (DEA) およびその類縁体を用いた場合、N 原子で配位し、2 個のアルコール性水酸基で脱水縮合した組成 1:1 の三方両錐形 (NEtOEtO)<sub>tbp</sub> 錯体を生成することが分かっている。また、イミノ二酢酸 (IDA) の場合でも、N 原子で配位し、2 個のカルボキシ基で脱水縮合した三方両錐形 (NAcOAcO)<sub>tbp</sub> 錯体を生成することが分かっている。一方、IDA の N 原子上の H 原子を -CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup> または -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH のような官能基で置き換えたニトリロ三酢酸 (NTA) やヒドロキシエチルイミノ二酢酸 (HIDA) では、これらの官能基が容易にバナジウムに配位し、非常に安定な八面体形錯体 (NAcOAcO|AcO)<sub>oct</sub> および (NAcOAcO|EtOH)<sub>oct</sub> を生成することが分かっている。これらの断片的な情報から、体系的な理論を構築するため、さらに広範な配位子との錯生成反応について検討した。今回は、<sup>51</sup>V NMR 法に加えて、紫外吸収スペクトル法による平衡解析を行った。また、DFT 法による錯体構造の最適化に加えて、<sup>13</sup>C NMR 化学シフト計算を行った。

まず、DFT 計算の結果を詳細に検討したところ、IDA 錯体では、N 原子上の H 原子と同一方向のバナジウムアピカル位に配位空間が確保された歪んだ三方両錐形構造であることが分かった。また、H 原子をアセトアミド基 -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub> で置き換えたアセトアミドイミノ二酢酸 (ADA) について検討したところ、NTA や HIDA と同様に、非常に安定な八面体形錯体 (NAcOAcO|AcN)<sub>oct</sub> を生成することが分かった（右図）。これらの結果より、「IDA 類縁体は八面体形錯体を形成しやすい配位子である」ことが明確となった。



(NAcOAcO|AcN)<sub>oct</sub> of ADA

一方、紫外吸収スペクトル法の有用性を確認するため、バナジウム(V)オキソ酸の解離定数を決定した。その結果、紫外吸収スペクトル法で得られた酸解離定数は、以下に示す通り、<sup>51</sup>V NMR 法によって得られた値と一致した。



また、紫外吸収スペクトル法を用いて、バナジウム(V)オキソ酸-Bicine および Tricine 錯生成系の生成錯体の組成について検討したところ、1:1 錯体だけが生成し、高配位子濃度条件においても 1:2 錯体は生成しないかった。

紫外吸収スペクトル法の有用性が確認されたので、<sup>51</sup>V NMR 法に加えて紫外吸収スペクトル法を用いて、バナジウム(V)オキソ酸-Bicine, Tricine 錯生成系の熱力学的検討を行った。N 原子、-CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH を有する配位子から生成する錯体: Bicine 系の低 pH において生成する錯体、HIDA 系の高 pH において生成する錯体および Tricine 系の低 pH において生成する錯体、について詳細に検討したところ、いずれも三方両錐形 (NAcOEtO)<sub>tbp</sub> 錯体であることが分かった。DFT 計算により最適化された構造を以下に示す。(NAcOEtO)<sub>tbp</sub> 錯体の安定度は、Tricine 系の方が Bicine 系より約 26 倍も高いことが分かった (Table 1)。また、エンタルピー変化は Bicine 系と Tricine 系でほぼ等しく、Tricine 系の安定度の増大は、エントロピーによる寄与であることが分かった。このエントロピ

一による寄与は, Tricine 中の  $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$  基のバナジウムに結合していない 2 個の  $-\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$  部分の C-C 結合を軸とした回転の自由度が錯生成により高くなるためであると結論した。

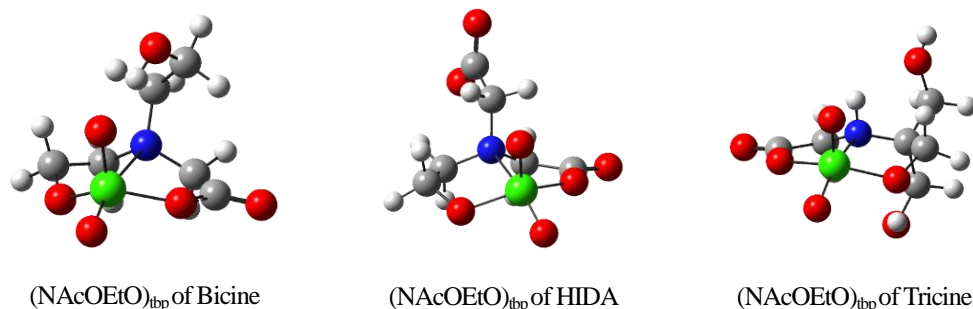


Table 1. Thermodynamic parameters for the formation of  $(\text{NAcOEtO})_{\text{tbp}}^-$  complexes with Bicine and Tricine



Ligand	$\log \beta$ (at 298K)	$\Delta_r H^\circ$ (kJ/mol)	$\Delta_r S^\circ$ (J/K/mol)
Bicine	$2.33 \pm 0.01$	$-35.5 \pm 0.9$	$-74 \pm 3$
Tricine	$3.74 \pm 0.01$	$-32.3 \pm 0.4$	$-38 \pm 3$

さらに, DFT 計算により得られた錯体の最適化構造に対して, NMR 化学シフト計算を行ったところ,  $^{13}\text{C}$  NMR 化学シフトの計算値が観測値と一致した. このことから溶存錯体は上記の構造であることが明確となった.

### ⑤ 今後の予想される成果・研究の今後の展望

学術的な自然科学の基礎研究という点では, バナジウム(V)オキソ酸の溶液内反応を系統的・包括的に解明したことにより, さまざまな社会的ニーズに応えることが可能となったと考えている. 糖尿病経口治療薬の開発に対して, 有用な基礎的情報を提供する. 試行錯誤的な研究手法から脱却し, 合理的な指導原理にもとづいた効率的な機能性バナジウム錯体の開発が可能となる. さらに, 糖尿病発症メカニズムの全容解明の端緒となることも期待される.

一方, バナジウム(V)オキソ酸の錯生成反応の熱力学的考察については, 緒に就いたばかりである. 種々の配位子について, 今後, さらに熱力学的検討を進めていく必要がある.

教科教育の側面では, 本プロジェクトの成果を取り入れた実験プログラムの開発が可能であると考えている. 以下に例示したプログラムを中等教育教員養成課程理科専攻 3 年生および 4 年生の学生実験授業 (物理化学実験および化学機器実験) や現職理科教員対象の実験講座において実践・活用し, 本学理科教育機能の強化に貢献する.

物理化学実験 (中理 3 年)

- ・ NMR 現象の理解と NMR スペクトルの測定
- ・ NMR 法による溶液内反応の平衡解析

化学機器実験 (中理 4 年)

- ・ 吸光光度法および NMR 法によるバナジウム(V)オキソ酸の電離定数の決定
- ・ 吸光光度法および NMR 法によるバナジウム(V)オキソ酸の錯生成反応の平衡解析
- ・ NMR 法による溶存バナジウム(V)化学種の構造解析
- ・ 量子化学計算によるバナジウム(V)錯体の構造探索

また、本プロジェクト研究の成果を紹介する核磁気共鳴装置見学会を、平成29年7月開催予定のオープンキャンパスにおいて実施し、本学の高い理科教育機能を紹介する。

#### ⑥ 主な学会発表および論文等

本プロジェクト研究の成果の公表（学会発表および論文）は以下の通りである。

- ・第53回化学関連支部合同九州大会，平成28年7月，北九州国際会議場，研究成果の中間報告
- ・日本分析化学会第65年会，平成28年9月，北海道大学，研究成果の中間報告
- ・錯体化学会第66回討論会，平成28年9月，福岡大学，研究成果の中間報告
- ・日本化学会第97春季年会，平成29年3月，慶應義塾大学，最終的な研究成果の報告
- ・これまでの研究成果を取りまとめ，投稿論文を執筆中

#### 参考文献

- 1) J. C. Pessoa, S. Etcheverry, D. Gambino, *Coord. Chem. Rev.*, 2015, 301-302, 24-48.
- 2) D. C. Crans, J. J. Smee, E. Gaidamauskas, L. Yang, *Chem. Rev.*, 2004, 104, 849-902.
- 3) K. Yoshimura, Y. Miyazaki, S. Matsuoka, K. Takehara, T. Fujimori, *Handbook of Inorganic Chemistry Research*, Nova Science Publishers, Inc., 2010, pp. 173-209.
- 4) Y. Miyazaki, T. Fujimori, H. Okita, T. Hirano, K. Yoshimura, *Dalton Transactions* 2013, 42, 10473-10486.
- 5) Y. Miyazaki, S. Matsuoka, Y. Miura, H. Sakashita, K. Yoshimura, *Polyhedron*, 2005, 24, 985-994.
- 6) 宮崎義信, 松岡史郎, 藤森崇夫, 吉村 和久, 日本分析化学会第64年会講演要旨集 (発表番号 P3115), 2015年.
- 7) 宮崎義信, 松岡史郎, 藤森崇夫, 吉村 和久, 日本分析化学会第65年会講演要旨集 (発表番号 P3038), 2016年.