論文特集「生体関連物質と配位化学」

(日本化学会誌, 1988, (4), p. 591~596)

© 1988 The Chemical Society of Japan

ジメチル(2,4-ペンタンジオナト)金(III)錯体と
核酸塩基類の反応

(1987年8月13日受理)

小宮三四郎*・水野ゆう子

ジメチル(2,4-ペンタンジオナト)金(III)〔I〕はアデニン(Ade)またはシトシン(Cyt)とN(9)-またはN(1)-位での脱プロトン化をとまって反応し、新しい核酸塩基がキレート配位した有機金(III)錯体, $[\text{AuMe}_2(\text{Nuc-H}^+)]_n$ (Nuc=Ade, Cyt)を与えた。また、錯体〔I〕は一連のヌクレオシド(アデノシン(Ado), シチジン(Cyd), グアノシン(Guo))とは可逆的に反応し、同様なヌクレオシドがキレート配位したいくつかの平面四配位型のジメチル金(III)錯体を与えた。ヌクレオシドの脱プロトン化の位置はAdoおよびCydでは NH_2 , GuoではN(1)-位であった。また、ヌクレオシドの金へのキレート配位位置はNMRなどから、AdoではN(6)-N(1)(またはN(6)-N(7)), CydではN(3)-N(4), そしてGuoではN(1)-O(6)(またはO(6)-N(7))であると考えられる。

1 緒言

cis-ジクロロジアンミン白金(II)(シスプラチン)の高い制がん作用が発見されて以来¹⁾, その周辺の遷移金属錯体の制がん効果が注目されるとともに, その毒性軽減や作用機構に関する数多くの研究がなされてきた²⁾。これらの錯体の制がん作用の発現の理由はいまだ明らかではないが, 一般に白金錯体の場合にはDNA中のグアニンのN(7)-位との強い分子内交叉結合が重要な役割を果たしているのではないかと推定されている。またごく最近, シス体の特異的制がん作用はシス錯体のDNA中での長期間にわたる存在がDNA合成阻害を引き起こすのではないかという報告がなされた³⁾。さて, 1985年もっとも新しく優れた制がん性金属錯体としてビタミンCが白金に結合した化合物が報告された⁴⁾。この錯体はアスコルビン酸のC(2)-位が白金と直接σ結合した d^8 の平面四配位型有機白金錯体であり, その制がん作用機構は現在まったくわかっていないが, シスプラチンの場合とはま

ったく異なるのではないかと推定されているとともに有機金属化合物の新しい用途として注目されるものである。

著者らは今まで単純な d^8 の平面四配位型の有機金(III)錯体を単離し, それらの熱的安定性や化学的反応性について検討してきているが⁵⁾, これらの単純な有機金(III)化合物は一般に窒素供与体である核酸塩基類と結合することが期待される。このような有機遷移金属錯体とDNA構成要素との相互作用を検討することは, 新しい型の制がん剤を開発したり, それらの相互作用の本質を理解するための基礎的知見を与えるものとして興味深い。著者らはすでにジメチル金(III)錯体やメチル白金(III)錯体がヌクレオシドと容易に反応し, それらが配位した錯体を与えることを報告した⁶⁾。

本研究ではジメチル(2,4-ペンタンジオナト)金(III)とDNA

東京農工大学工学部資源応用化学科, 184 小金井市中町

- 1) R. Rosenberg, J. E. Trosk, V. E. Mansour, *Nature*, **222**, 358(1969).
- 2) a) S. T. Lipperd, "Platinum, Gold and Other Metal Chemotherapeutic Agents", ACS Symp. Ser. 209, American Chem. Soc., Washington, D. C., (1983).
b) A. W. Prestayko, S. T. Crooke, S. K. Carter, "Cis-platin", Academic Press, New York, (1980) and references cited therein.
- 3) S. E. Sherman, D. Gibson, A. H.-J. Wang, S. J. Lipperd, *Science*, **230**, 412(1985).
- 4) a) L. S. Hollis, A. R. Amundsen, E. W. Stern, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 274(1985).
b) A. R. Amundsen, E. W. Stern, U. S. P., **4**, 457, 926 (1984).

- 5) a) S. Komiya, T. A. Albright, R. Hoffman, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 7599(1976).
b) S. Komiya, A. Shibue, *Organometallics*, **4**, 684 (1985).
c) S. Komiya, S. Ozaki, A. Shibue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1555.
- 6) a) Y. Mizuno, S. Komiya, *Inorg. Chim. Acta*, **125**, L 13(1986).
b) Y. Mizuno, S. Komiya, *Chem. Lett.*, **1986**, 1477.
c) T. Shibuya, Y. Mizuno, S. Komiya, *Chem. Lett.*, **1986**, 1065.

合異性をともなう可逆的配位子の付加反応が起きた。すなわち、脱プロトン化をともなった遊離の 2,4-ペンタンジオンの生成はまったく見られず、かわりに 2,4-ペンタンジオナト配位子の結合異性の結果得られるジアセチルメチル基のメチンプロトンに由来するシグナルが δ 4.28 (ピペリジンの場合) および δ 4.12 ppm (ジエチルアミンの場合) にそれぞれ観測された。このような配位子との反応による acac 配位子の結合異性は [1] と第三級ホスフィンとの反応においてよく知られている¹¹⁾。また、Au-Me に由来するシグナルはそれぞれのトランス位に塩基またはジアセチルメチル基があるため 2 本の一重線として観測される。

これに反し、分子内に官能基をもつピリジン誘導体である 2-アミノピリジンや 2-ピリドンと [1] の反応を行なうと、acac 配位子の結合異性は起こらず、遊離の 2,4-ペンタンジオンを生成した。二つの金に直接結合したメチル基によると思われるシグナルが観測されるとともに、アミノ基や NH のシグナルの減少が見られ、すでに述べた [2] や [3] と類似のキレート配位した錯体が生成したと思われる。しかし、これらの反応は Ade や Cyt の場合と異なり可逆的なものであった。表 1 からわかるように 2-アミノピリジンとの反応生成物では 2 組の Au-Me に由来するシグナルが観測されている。これは次式に示したような二つの異性体が存在しているためではないかと考えられ、核酸塩基の金(III)への配位様式の多様性を示唆するものである。しかし、ピリドンとの反応生成物の場合にはそのような異性体は存在しない。

以上の結果は [1] と塩基が脱プロトン化をともなって反応する場合、塩基自身に配位可能な部分をもっている必要があることを示している。さらに生成錯体は塩基が結果としてキレート配位した平面四配位型錯体となるものと考えられる。

また、このようなキレート型ジメチル金(III)錯体の安定性は、核酸塩基の場合には非常に安定な錯体として得られるのにくらべ

2-アミノピリジンや 2-ピリドンの場合には平衡混合物としてのみ得られたことから、核酸塩基の場合に金に対し非常に大きいものであると考えられる。

3.3 [1] とヌクレオシドとの反応

つぎに、リボースのついている核酸塩基であるヌクレオシドと [1] の反応を試みた。[1] と等モルのアデノシン (Ado), シチジン (Cyd), グアノシン (Guo) との反応を 33°C, DMSO- d_6 中で行なうと、Ade や Cyt の場合と同様な反応が起き、2,4-ペンタンジオンの遊離が観測された。しかし、反応は定量的ではなく、すべての場合において平衡混合物となった¹²⁾。これはヌクレオシドの方が塩基そのものよりも塩基性が弱いためと考えられる。また、リボースに由来するシグナルはいずれの場合にもほとんど変化が見られず、配位には関与していないものと考えられる。

Nuc = Ado: [8]

Cyd: [9]

Guo: [10]

しかし、生成物は $^1\text{H-NMR}$ の面積比などから金に対しヌクレオシドが一つ結合した 1:1 錯体である。表 3 および 4 に $^1\text{H-}$ および $^{13}\text{C-NMR}$ の結果を示し、以下それぞれの錯体について述べる。

3.3.1 アデノシン: [1] に対し等モルのアデノシンを添加したところ、 $^1\text{H-NMR}$ では原料のシグナルとともに 2 種類の生成物 [8a] および [8b] の生成が認められた。低磁場側の NH_2 に由来するシグナルの面積比の減少および対応する 2,4-ペンタンジオンの生成量から、Ado 中の NH_2 の脱プロトン化が起きたものと考えられる。実際 NH_2 をメチル化した 6-メチルアデノシン ($m^6\text{A}$) と [1] との反応はまったく進行しないこともこの脱プロトン化を支持している。なお、[8a] および [8b] の生成比は約 1:1 であった。

これはメチル化によるアミノ基の塩基性の増大と立体障害のためと考えられる。

さて、この脱プロトン化により、N(6)-H の化学シフトは [8a] および [8b] の両者ともに遊離のものより約 1 ppm 高磁場シフトしており、この位置で金に直接結合しているものと推定される。一方、Au-Me に帰属されるシグナルは 2 本観測されるのみで、[8a] および [8b] に由来するシグナルは一致しているものと考えられる。実際、試料を昇温するとそれぞれのシグナル

- 12) (8) 式に対応する平衡定数 K (Guo の場合) の温度変化から ($K=80$ (33°C), 79 (38°C), 54 (60°C), 32 (70°C), 28 (80°C), 20 (88°C), 16 (98°C)) 熱力学的パラメーターを求めると、 $\Delta H^\circ = -23 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$, $\Delta S^\circ = -38 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ であった。このことは生成物が原系より不安定で、かつより立体的にひずんでいることを示唆し、ヌクレオシドのキレート配位と矛盾しない。しかし、この反応では 2 種類の生成物が存在しているので、現段階ではこれ以上の詳細な考察は行なわなかった。

11) S. Komiya, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3695 (1977).

Table 3 ^1H -NMR Data for AuMe_2 (Nuc- H^+)^{a)}

Nuc	Nuc/Au	Comp.	Ratio (%) / Au	Chemical shift (chemical shift change from free base) (ppm)			
				H 2 or H 5	H 6 or H 8	NH	Au-Me
Ado	0.97	[8a]	36	8.00 (-0.15)	8.19 (-0.16)	6.43 (-0.90)	1.01, 0.83
		[8b]	31	8.22 (0.08)	8.19 (-0.16)	6.31 (-1.12)	1.02, 0.83
Cyd	1.00	[9a]	46	5.88 ^{b)} (0.15)	7.39 ^{b)} (-0.45)	6.96 (-0.23)	0.82, 0.65
		[9b]	46	5.84 ^{c)} (0.11)	7.36 ^{c)} (-0.48)	6.91 (-0.28)	0.82, 0.62
Guo	1.00	[10a]	30	—	8.52 (0.59)	6.31 (-0.14)	0.87, 0.73
		[10b]	50	—	8.2~8.7 (1.3~0.8)	6.5~7.0 (0.1~0.6)	0.4~1.0

a) In $\text{DMSO}-d_6$ at 33°C. Chemical shifts are referred to internal TMS. Down field positive. Chemical shift change of signals due to riboseres on coordination was within 0.03 ppm and are omitted.

b) d, $J_{\text{H5-H6}}=7.0$ Hz.

c) d, $J_{\text{H5-H6}}=7.7$ Hz. Abbreviation; d: doublet.

Table 4 ^{13}C -NMR Data for AuMe_2 (Nuc- H^+)^{a)}

Nuc	Nuc/Au	Compound	Chemical shift (chemical shift change from free base) (ppm)					
			C 2	C 4	C 5	C 6	C 8	Au-Me
Ado	0.97	[8a]	151.47 (-0.90)	144.78 (-4.31)	123.37 (4.01)	157.38 (1.24)	138.58 (-1.34)	2.26, 1.63
		[8b]	151.35 (-1.02)	144.70 (-4.39)	123.37 (4.01)	157.38 (1.24)	138.72 (-1.20)	1.56, 0.72
Cyd	1.00	[9a]	153.32 (-2.07)	163.05 (-2.32)	100.61 (6.76)	135.59 (-5.91)	—	0.03, -0.12
		[9b]	153.44 (-1.95)	163.22 (-2.48)	101.21 (7.05)	135.76 (-5.74)	—	0.07, -0.12

a) In $\text{DMSO}-d_6$ at 33°C. Chemical shifts are referred to internal TMS. Down field positive. Chemical shift changes of signals due to riboseres on coordination were within 0.2 and 1 ppm for ([8a] and [8b]) and ([9a] and [9b]) and are omitted. ^{13}C -NMR spectra of [10a] and [10b] could not be obtained due to the line broadening.

は分裂し2組のシグナルが観測された。また, ^{13}C -NMR では2本ずつ2組のシグナルが確かに確認されており, Ado のキレート配位を含む2種類の平面四配位型錯体が形成されていることを示している。[8a] および [8b] の配位している Ado によるシグナルの化学シフトはかなり類似している。これは二つの異性体の構造が似ていることを示唆している。一方, この溶液の電気伝導度を測定するとほとんどないことがわかり, 生成錯体 [8a] および [8b] は中性の錯体であると考えられる。以上の結果および 2-アミノピリジンとの反応生成物 [6] との比較から, [8a] および [8b] は次式に示すような二つの N(6)-N(1)キレート配位を含むジメチル金(III)錯体であると考えられる¹³⁾。

3.3.2 シチジン: 表3からわかるようにアデノシンの場合と同様に, [1] とシチジンの反応生成物は2種類であり ([9a] および [9b]), その生成比はほぼ 1:1 であった。この場合にも NH_2 のシグナルの面積比が減少したことから, 脱プロトン化の

13) しかし, 現在のところ N(6)-N(7) キレート配位の可能性を完全に否定することはできない。また, 生成錯体が [2] および [3] の場合のような多量体であることが考えられるが, DMSO への溶解性が高いことから [8a] および [8b] は単量体の可能性が高い。

[8a]

[8b]

位置は NH_2 と考えられる。また, [9a] および [9b] の化学シフトは ^1H - および ^{13}C -NMR において非常に類似しており, その構造にはあまり違いがないものと考えられる。Au-Me に由来するシグナルが2組, 2本ずつ観測されることから, [9a] および [9b] は Cyd のキレート配位をもつシス形平面四配位のジメチル金(III)錯体であると考えられる。Cyd の結合位置を決定するのは現段階では困難であるが, 次式に示すような N(3)-N(4)キレートを含む構造ではないかと推定した。このような N(3)-N(4)位でキレート結合した 1-メチルシチジンの白金(IV)錯体が最近, Lippert らにより報告されている¹⁴⁾。

14) H. S. Schollhorn, R. B-Pfnur, U. Thewalt, B. Lippert, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3680(1986).

3.3.3 グアノシン: グアノシンと〔1〕との反応生成物もやはり2種類観測された。¹H-NMRにおいて、N(1)-位のプロトンが消失していることから、ここで脱プロトン化したものと考えられる。実際、N(1)-位をメチル化した1-メチルグアノシン(m¹G)は〔1〕とまったく反応しなかった。

また、Au-Meのシグナルはこの場合にも高磁場に2組のシグナルとして観測されたことから、2種の平面四配位型錯体〔10a〕および〔10b〕が形成されたものと考えられる。ここで、〔10a〕または〔10b〕によるシグナルが大きく幅広になるのが認められた。これらの錯体におけるGuoの金への配位位置はおそらく2-ピリドン錯体〔7〕との比較から、一つはN(1)-O(6)キレート配位を含むものと考えられる。N(1)-NH₂の配位も考えられるが、NH₂の化学シフト変化が小さいことからその可能性は小さい。また、H(8)のシグナルの低磁場シフトが大きいことからN(7)による配位も考えられる^{8b)9c)15)}。すなわちO(6)-N(7)

キレート結合も考えられる。以上のことから鋭いシグナルをもつ異性体〔10a〕はピリドン錯体との類推からN(1)-O(6)キレートをもつジメチル金(III)錯体であり、もう一方の異性体〔10b〕はO(6)-N(7)キレートの錯体ではないかと推定した。

4 結 語

ジメチル(2,4-ペンタンジオナト)金(III)は諸種の核酸塩基と中性条件下で脱プロトン化をとめない容易に反応し、核酸塩基類のキレート配位を含む新しいジメチル金(III)錯体を与えることがわかった。これらの結果は、同様な有機金(III)錯体であるジメチルヨード金(III)錯体やシスプラチンおよびその類似化合物がヌクレオシドと反応して単純な配位化合物を一般に与える事実と異なり興味深い。もちろん、pHの変化によるヌクレオシドの脱プロトン化やプロトン化はよく知られているが、中性条件下におけるこのような脱プロトン化をとまな新しいキレート結合様式も遷移金属錯体と核酸塩基との相互作用としてさらに考慮されるべきであろう。

- 15) S. K. Miller, L. G. Marzilli, *Inorg. Chem.*, **24**, 2421 (1985).

Special Articles on Coordination Chemistry of Biologically Important Substances

Reactions of Dimethyl(2,4-pentanedionato)gold(III) with Nucleobases

Sanshiro KOMIYA* and Yuuko MIZUNO

Department of Applied Chemistry for Resources, Tokyo University of
Agriculture and Technology; Nakamachi, Koganei-shi 184 Japan

Dimethyl(2,4-pentanedionato)gold(III)〔1〕 reacts with adenine(Ade) and cytosine(Cyt) to give nucleobase-chelated square planar dimethylgold(III) complexes [AuMe₂(Nuc-H⁺)]_n (Nuc=Ade, Cyt), liberating the quantitative yields of 2,4-pentanedione in dimethyl sulfoxide at room temperature. The reactions of〔1〕 with various nucleosides such as adenosine(Ado), cytidine(Cyd), and guanosine(Guo), also give reversibly equilibrium mixtures of similar square planar dimethylgold(III) complexes having a chelating nucleoside ligand. The deprotonation positions in the nucleobases are N(9) and N(1) for Ade and Cyt, and those in the nucleosides are NH₂ for Ado and Cyd and N(1) for Guo, respectively. The possible structures of those complexes are presented on the basis of their NMR spectra.