

■報告書■ 2005年度神奈川大学総合理学研究所助成共同研究

光に安定な貴金属カルボン酸塩錯体の構造多様性と生理活性

野宮健司^{1,4} 力石紀子¹ 野口龍介² 木村卓央³

A Variety of Ag-O Bonding Modes and Antimicrobial Activities of Light-Stable Coinage Metal Complexes with Carboxylate Ligands

Kenji Nomiya^{1,4}, Noriko Chikaraisi Kasuga¹, Ryusuke Noguchi²
and Takao Kimura³

¹ Department of Chemistry, Faculty of Science, Kanagawa University, Hiratsuka, Kanagawa 259-1293

² Technical Department, Nippon Rare Metal, Inc., Nakayama 1200, Midori-ku, Yokohama, Kanagawa 226-8591

³ Technical Development Division, Tokuriki Chemical Research Corporation, Sagami Factory, Yamato, Kanagawa 242-0012

⁴ To whom correspondence should be addressed. E-mail: nomiya@kanagawa-u.ac.jp

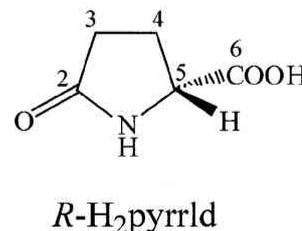
Abstract: Using light-stable dimeric silver(I) carboxylate precursors $\{[Ag(Hpyrrld)]_2\}_n$ formed with chiral and racemic forms of 2-pyrrolidone-5-carboxylic acid ($H_2pyrrld$) ligand, six novel light-stable, triphenylphosphinesilver(I) complexes consisting of both a hard Lewis base (O atom) and a soft Lewis base (P atom) were prepared, i.e. $[Ag_2(R-Hpyrrld)_2(H_2O)(PPh_3)_2] \cdot H_2O$ 1, $[Ag(R-Hpyrrld)(PPh_3)_2]_2$ 2, $[Ag_2(S-Hpyrrld)_2(H_2O)(PPh_3)_2] \cdot H_2O$ 3, $[Ag(S-Hpyrrld)(PPh_3)_2]_2$ 4, $\{[Ag(R,S-Hpyrrld)(PPh_3)]_2\}_n$ 5 and $[Ag(R,S-Hpyrrld)(PPh_3)_2]$ 6. Their solid-state and solution structures were unequivocally characterized with elemental analysis, TG/DTA, FTIR, X-ray structure analysis, molecular weight measurements in EtOH with the vaporimetric method, solution (1H , ^{13}C , ^{31}P) NMR and solid-state ^{31}P CPMAS NMR spectroscopy. Two sets of enantiomeric complexes were isolated as (1 and 3) and (2 and 4). X-ray crystallography revealed that these complexes possessed different Ag-O bonding modes, depending on the number of PPh_3 ligands and the chirality of the $Hpyrrld$ -ligand. Complexes 1-6 behaved as a monomeric species in EtOH and CD_2Cl_2 . Antimicrobial activities by silver(I) complexes in the water-suspension system against selected bacteria, yeast and molds were significantly correlated with the number of coordinating PPh_3 ligands per silver(I) atom in the complexes.

Keywords: silver(I) complexes, 2-pyrrolidone-5-carboxylic acid, triphenylphosphine, Ag-O bonding modes, crystal and molecular structures, antimicrobial activities

序論

カルボキシ基酸素による Ag-O 結合錯体はソフト性ルイス酸(Ag 原子)とハード性ルイス塩基(O 原子)からなる置換活性錯体であり、反応性や抗菌活性が期待されている。しかし、多くのカルボン酸銀(I)錯体は難溶性で光に不安定であり、構造解析が難しいとされてきた。我々はこれまでに複素環カルボン酸の1つである2-ピロリドン-5-カルボン酸($H_2pyrrld$)を配位子に選び、光に安定で水溶性の銀(I)錯体 $[Ag(Hpyrrld)]_2$ を合成し、それらの結晶構造を明ら

かにした^{2,3)}。本研究では、その銀(I)錯体 $[Ag(Hpyrrld)]_2$ を前駆体に用いて、 PPh_3 配位子とのモル比を変えた反応からハード性ルイス塩基(O 原子)とソフト性ルイス塩基(P 原子)の両方を含む新しい O-Ag-P 結合を有する錯体をいくつか合成し



た⁴⁾。固体状態で銀(I)原子とカルボキシ基との間に多様な Ag-O 結合モードが存在することを見出し、それらをタイプ分類した。その PPh₃ 誘導体の溶液中における挙動を分子量測定および PPh₃ 誘導体同士との配位子交換反応から調べ、固体構造との比較を行った。さらに複素環カルボン酸銀(I)錯体および PPh₃ 誘導体の抗菌活性を調べ、構造活性相関などを検討した。

結果と討論

二核カルボン酸銀(I)錯体の合成と構造^{2,3)}

2-ピロリドン・5-カルボン酸 (*R*-体、*S*-体、*R,S*-体) を配位子とする水溶性カルボン酸銀(I)錯体の合成を行った^{2,3)}。水溶液中、Ag₂O : H₂pyrrld = 1 : 2 のモル比から得られる無色透明溶液を内部溶媒、アセトンを外容溶媒とする vapor diffusion により水に可溶、有機溶媒に難溶な無色透明針状結晶として [Ag(*R*-Hpyrrld)]₂ を 57.4 %, [Ag(*S*-Hpyrrld)]₂ を 76.0 %, [Ag(*R,S*-Hpyrrld)]₂ を 86.2 % 収率で単離した。キャラクターゼーションは、FT-IR、TG/DTA、CHN 元素分析、solution (¹H, ¹³C) NMR、solid-state NMR (¹³C, ¹⁵N)、positive-ion ESI-MS、単結晶 X 線構造解析で行った。単結晶 X 線構造解析の結果、*R*-体および *S*-体錯体 [Ag(*R*- or *S*-Hpyrrld)]₂ は Ag-Ag 相互作用と Ag-O 結合を有する二核錯体からなるポリマーであり、窒素原子は配位に関与していなかった。このポリマーは [Ag(Hpyrrld)]₂ 中の 1 つの Ag 原子と隣接する錯体のカルボニル基酸素原子との間の結合に基づいた自己集合によるらせんポリマーであった (*R*-体が右巻きらせん構造、*S*-体が左巻きらせん構造)。 *R,S*-体錯体 [Ag(*R,S*-Hpyrrld)]₂ は二核錯体中の 2 つの銀原子が隣接するそれぞれ別のカルボニル基酸素と結合した網目状のポリマー構造であった。一方、水溶液中のキャラクターゼーションから、溶液中では *R*-体、*S*-体、*R,S*-体の各錯体は、いずれも二核錯体として存在していた。

二核カルボン酸銀(I)錯体の PPh₃ 誘導体の Ag-O 結合モードの多様性⁴⁾

光に安定な水溶性複素環カルボン酸銀(I)錯体 [Ag(Hpyrrld)]₂ (*R,S*-体、*R*-体、*S*-体) を前駆体として、エタノール/ジクロロメタン混合溶媒中において [Ag(Hpyrrld)]₂ : PPh₃ = 1 : 2 および 1 : 4 のモル比で反応させ、Ag 原子に対して PPh₃ が 1 つ配位した錯体 (*R*-体、*S*-体、*R,S*-体の PPh₃ 誘導体) および Ag 原子に対して PPh₃ が 2 つ配位した錯体 (*R*-体、*S*-体、*R,S*-体の PPh₃ 誘導体) を良好な収率で得た。それらは水に不溶であり、多くの有機溶媒に可溶な単結

晶として単離した。単結晶 X 線構造解析の結果、Ag 原子に対して PPh₃ が 1 つ配位した化合物 [Ag₂(*R*-Hpyrrld)₂(H₂O)(PPh₃)₂]·H₂O **1** は、固体状態で Ag⁺ : *R*-Hpyrrld : H₂O : PPh₃ = 2 : 2 : 1 : 2 の組成で、1 つの水分子の酸素及びカルボキシ基の 1 つの酸素が 2 つの Ag 原子に非対称に架橋した二核錯体であり、Ag 原子は 1 つの PPh₃、2 つの架橋カルボキシ基酸素、1 つの水分子酸素による 4 配位構造をとっており、Ag···Ag 相互作用を持っていた。また、架橋している水分子の酸素と隣接する錯体のカルボニル基酸素との間に水素結合が存在していた。*S*-体錯体の化合物 [Ag₂(*S*-Hpyrrld)₂(H₂O)(PPh₃)₂]·H₂O **3** は *R*-体錯体の化合物 **1** のミラーイメージとなっていた。化合物 [Ag(*R,S*-Hpyrrld)(PPh₃)₂] **5** は固体状態で Ag⁺ : *R,S*-Hpyrrld : PPh₃ = 1 : 1 : 1 の組成で Ag 原子は 1 つの PPh₃、1 つのカルボキシ基酸素及び 1 つのカルボニル基酸素と結合した二核錯体であり、隣接する錯体の Ag···O 間のファンデルワールスコンタクトに基づく超分子構造をとっていた。また、この化合物 **5** は二核錯体中に *R*-体と *S*-体配位子を含むメソ体であった。

Ag 原子に対して PPh₃ が 2 つ配位した化合物 [Ag(*R*-Hpyrrld)(PPh₃)₂]₂ **2** は固体状態で Ag⁺ : *R*-Hpyrrld : PPh₃ = 1 : 1 : 2 の組成で、Ag 原子に対して 2 つの PPh₃、1 つのカルボキシ基酸素及び 1 つのカルボニル基酸素による 4 配位銀(I)の二核錯体であった。*S*-体錯体の化合物 [Ag(*S*-Hpyrrld)(PPh₃)₂]₂ **4** は *R*-体錯体の化合物 **2** のミラーイメージとなっていた。化合物 [Ag(*R,S*-Hpyrrld)(PPh₃)₂] **6** は Ag⁺ : *R,S*-Hpyrrld : PPh₃ = 1 : 1 : 2 の組成で Ag 原子は 2 つの PPh₃、2 つのカルボキシ基酸素の

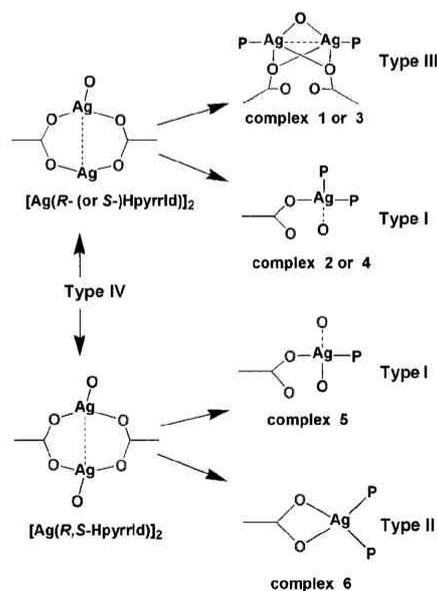


図 1. Ag-O 結合モードのタイプ分類。

キレート配位による単核の4配位四面体錯体であった。この錯体は unit cell 内に *R*体と *S*体錯体を含むラセミ化合物であった。

Ag 原子とカルボキシ基との間で形成される Ag-O 結合モードにおいて、Ag 原子と一つのカルボキシ基酸素の単座配位によって形成される Type I (化合物 2, 4, 5)、カルボキシ基酸素の2つが Ag 原子にキレート配位した Type II (化合物 6)、カルボキシ基酸素の1つが2つの Ag 原子の間を非対称に架橋配位した Type III (化合物 1, 3) が新たに見出され、PPh₃ を含まない前駆体 [Ag(Hpyrrld)]₂ の Ag₂O₄ コアの Type IV を含め4つのタイプが存在することを見出した (図 1)。これらの Ag-O 結合モードの違いは、Hpyrrld⁻ 配位子のキラリティ及び配位している PPh₃ 配位子の数に強く依存している。

PPh₃ 誘導体の溶液中の挙動と固体構造との比較⁴⁾

O-Ag-P 結合を持つ PPh₃ 誘導体の化合物 1-6 の固体状態と溶液中の構造を比較するために分子量測定 (Vapor pressure osmometer method) を行った。化合物 1 の固体状態における式量 FW = 1032.56 に対して、エタノール中での分子量測定結果は MW = 546 であった。それは二核錯体の式量のほぼ 1/2 であり、溶液中では完全な解離平衡に基づく monomeric species として存在していると考えられる。一方、化合物 2 の式量 FW = 1521.12 に対して、エタノール中での分子量測定結果は MW = 647 であり、二核錯体の式量の 1/2 に近い値を示したことから、溶液中では完全な解離平衡に基づく monomer として存在していると考えられる。これらの錯体が溶液中で monomeric species として存在していることは、solution (¹H, ¹³C, ³¹P) NMR から示唆されている。

6 つの PPh₃ 誘導体の溶液中の配位子交換性を調べた。化合物 1 と化合物 3 から化合物 5 の形成 (メソ体を形成する反応)、化合物 2 と化合物 4 から化合物 6 の形成 (ラセミ化合物を形成する反応)、化合物 5 から化合物 6 の形成 (再編成を伴う反応) が確認された。化合物 6 はそれ以上変化しないことが分かった。以上のことより、化合物 1-6 の PPh₃ 誘導体は、キラル錯体よりもラセミ錯体が、また Ag に対して配位 PPh₃ が1個の錯体よりも2個の錯体の方が、溶液中の錯体の安定性が高い。

二核カルボン酸銀(I)錯体および PPh₃ 誘導体の抗菌活性⁴⁾

銀(I)錯体の抗菌性は錯体の分子構造や配位子交換性が密接に関係していると考えられる。合成化学の

経験則から銀(I)原子と配位供与原子の結合力の関係は Ag-P > Ag-S >> Ag-Cl > Ag-N >> Ag-O という順序であり、配位子交換性は右の方ほどより起こりやすい。Ag-S 結合錯体は Ag-N 結合錯体よりも配位子交換性が制限されている。Ag-O 結合錯体は他の配位子との配位子交換性が最も高い。これは Ag-O 結合錯体が極めて良好な広い抗菌スペクトルを示し、逆に Ag-P 結合錯体がほとんど示さないというこれまでの結果と対応している。

本研究で得た二核カルボン酸銀(I)錯体 [Ag(Hpyrrld)]₂ (*R,S*体, *R*体, *S*体) は O₂Ag や O₃Ag のコアを持ち、いずれもバクテリア、酵母、カビ類に極めて良好な広いスペクトルの抗菌性を示した。配位子の H₂pyrrld は単独では抗菌活性を示さないことから、この抗菌活性は錯形成によって初めて発現したものである。また、これら銀(I)錯体の抗菌活性に配位子のキラリティは影響を与えておらず、活性は主として Ag 原子の周囲の配位環境で決まるものと思われる。O-Ag-P 結合の PPh₃ 誘導体の化合物 1 および 5 は O₃AgP コアを持ち、前駆体の Ag-O 結合錯体よりは弱いもののバクテリア、酵母、カビ類に広いスペクトルの抗菌活性を示した。しかし、O₂AgP₂ コアを持つ PPh₃ 誘導体の化合物 2 および 6 は、全く抗菌活性を示さなかった。Ag 原子に対して親和性の高い P 原子を配位させた錯体では、これまで活性はないとされてきたが、本研究で合成した化合物 1 および 5 のように PPh₃ が配位しているにもかかわらず、広いスペクトルの抗菌活性を示すものは極めてめずらしい。従ってこれらの錯体の抗菌性は Ag-O 結合モードや PPh₃ の数及び配位子交換性に強く依存していると考えられる。

文献

- 1) Gimeno MC and Laguna A (2004) Silver and gold. *Comprehensive Coordination Chemistry II* 6: 911-1145.
- 2) Nomiya K, Takahashi S, Noguchi R, Nemoto S, Takayama T and Oda M (2000) Synthesis and characterization of water-soluble silver(I) complexes with L-histidine (H₂his) and (S)-(-)-2-pyrrolidone-5-carboxylic acid (H₂pyrrld) showing a wide spectrum of effective antibacterial and antifungal activities. Crystal structures of chiral helical polymers [Ag(Hhis)]_n and {[Ag(Hpyrrld)]₂}_n in the solid-state. *Inorg. Chem.* 39: 3301-3311.
- 3) Nomiya K, Takahashi S and Noguchi R (2000) Water-soluble silver(I) complexes of (R)-(+)- and (S)-(-)-2-pyrrolidone-5-carboxylic acid and their antimicrobial activities. Chiral helical polymer and polymer sheet structures in the solid state formed by self-assembly of dimeric [Ag(Hpyrrld)]₂ cores. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 4369-4373.
- 4) Noguchi R, Sugie A, Okamoto Y, Hara A and

Nomiya K (2005) Syntheses, structures and antimicrobial activities of light-stable, di- and mononuclear silver(I) carboxylate complexes composed of triphenylphosphine, and chiral and racemic forms of 2-pyrrolidone-5-carboxylic acid (H₂pyrrld). A variety of Ag-O

bonding modes in the silver(I) complexes constructed with hard oxygen and soft phosphorus atoms. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 78: 1953-1962.