

京都大学	博士 (工学)	氏名	尾形 和樹
論文題目	Syntheses and Functions of Metalated Amino Acids and Peptides (メタル化アミノ酸及びペプチドの合成と機能開拓)		
(論文内容の要旨)			
<p>金属錯体結合型生体分子は、電気、磁気及び光特性等の金属錯体由来の性質と生体分子由来の自己組織化能や生体親和性を併せもつ機能性分子として有用である。特に、アミノ酸及びペプチドは高い安定性を示し、多様な化学変換が可能である事、入手容易である事、自己組織化を利用した高次構造構築が可能である事などの様々な利点を有する。申請者は新たな機能性金属錯体素子として金属結合型アミノ酸(メタル化アミノ酸)及び金属結合型ペプチド(メタル化ペプチド)に着目した。</p> <p>メタル化アミノ酸は金属のアミノ酸への結合部位をもとに、N-末端結合型、C-末端結合型、側鎖結合型メタル化アミノ酸の3つに大別できる。この中でN/C-末端結合型メタル化アミノ酸は合成が比較的容易であり、主にバイオラベリング剤としての応用など多くの報告がある。これに対して側鎖結合型メタル化アミノ酸は、N/C-末端へのさらなる官能基導入による機能付与、ペプチド化や生体分子への組み込みが可能であるなど多くの利点を有するものの、合成が困難である事から報告例は圧倒的に少ない。最近報告された側鎖結合型メタル化アミノ酸に関しても、目的生成物の溶解性や安定性が低いことや、合成に多段階を要すること、さらには光学純度などの基礎物性が未確認であることなどの問題が残されている。本論文は、パラジウム及び白金錯体をアミノ酸側鎖に導入したメタル化アミノ酸及びペプチドに着目し、それらの合成、構造、機能開拓に関する研究成果をまとめたものであり、序論及び本論5章から構成されている。</p> <p>第一章では、NCN ピンサーパラジウムあるいは白金錯体結合型ノルバリン誘導体及びペプチドの合成について述べられている。N/C-末端保護アシルグリシンのヒドロホウ素化によって調製したホウ素化ノルバリン誘導体とNCNピンサー遷移金属錯体を鈴木一宮浦カップリングによって連結する事で錯体部位の構造を損なう事なく、目的のパラジウムあるいは白金錯体結合型ノルバリンが高収率で得られる。金属錯体結合型ノルバリンは酸性あるいは塩基性条件下においてN/C-末端の脱保護が可能であり、得られた脱保護体を各種カルボン酸またはアミン化合物と縮合させる事によってN/C-末端官能基化ノルバリン誘導体の合成に成功した。また、メタル化アミノ酸ではほとんど報告例のないX線結晶構造解析による絶対配置決定やキラルHPLC分析に成功し、合成過程において錯体構造及びアミノ酸由来の光学純度が保たれていることを確認した。さらに、これらのメタル化アミノ酸は脱保護及び縮合による連結が可能であり、パラジウム及び白金の組成と配列の組み合わせが異なるノルバリンジペプチドの合成に成功した。</p> <p>第二章は、NCN ピンサーパラジウム錯体結合型ノルバリンの自己組織化能について述べられている。N-あるいはC-末端に長鎖アルキル基が導入されたメタル化アミノ酸が分子間水素結合に基づく自己組織化により、種々の芳香族有機溶媒中で超分子ゲルを与える事を見出した。SEM, cryo-TEM, WAX, SAXS, IRを用いた構造解析の結果、NCN</p>			

京都大学	博士 (工学)	氏名	尾形 和樹
------	---------	----	-------

ピンサーパラジウム錯体結合型ノルバリンの超分子ゲルは分子間水素結合によってアンチパラレル型の β -シート多層積層構造を形成していること、NCN ピンサーPd 錯体部位は互いに π -スタッキングした長周期のらせん集積構造をとる事を明らかとした。

第三章では、NCN ピンサーパラジウム錯体結合型ノルバリンの超分子ゲルの触媒機能について述べられている。C-末端に長鎖アルキル基を導入したPd-ノルバリンの超分子ゲルが、水中でアルキン酸及びフェノール誘導体の分子内付加環化反応に対して触媒活性を示し、対応するラクトンを効率的に与える事、簡単なる過によって再生可能な不均一系触媒として利用可能である事、超分子化によって触媒活性が向上する事を明らかとした。

第四章では、ベンズアルジミン白金錯体結合型グルタミン酸の合成、自己組織化及び得られる超分子ゲルの構造解析について述べられている。ベンズアルジミン白金錯体をグルタミン酸側鎖に縮合させる事によって、新規白金錯体結合型アミノ酸の合成に成功した。得られたベンズアルジミン白金錯体結合型グルタミン酸の有機溶媒溶液が超音波照射あるいは加熱冷却によって、繊維状ラメラ集合体からなる超分子ゲルを与える事を見出した。Cryo-TEM, WAX, SAXS, IR を用いた構造解析により、ベンズアルジミン白金錯体結合型グルタミン酸の超分子ゲルは β シート多層積層構造を形成している事を明らかとした。

第五章ではPCP ピンサー遷移金属錯体結合型ノルバリンの合成、自己組織化及び触媒機能について述べられている。第一章で開発した合成手法はPCP ピンサー遷移金属錯体結合型ノルバリンの合成においても有効であり、2,6-ビス(ジフェニルホスフィノキシフェニル)クロロパラジウム及び白金錯体を側鎖に有するPCP ピンサーパラジウム及び白金錯体結合型ノルバリンを高収率で得る事に成功した。PCP ピンサーパラジウム錯体結合型ノルバリンは酸性あるいは塩基性条件下において金属錯体部位を損なう事なくN-/C-末端の脱保護が可能であり、カルボン酸あるいはアミン化合物との縮合による官能基化により種々のPd-ノルバリン誘導体の合成に成功した。両末端に長鎖アルキル基が導入されたPd-ノルバリン誘導体は、TBME や酢酸エチルなどの有機溶媒中で自己組織化し超分子ゲルを与える事を明らかとした。また、本超分子ゲルは芳香族ボロン酸のエノン類への共役付加反応において触媒活性を示す事を明らかとした。

(論文の審査結果の要旨)

金属錯体を結合した生体分子は、金属錯体由来の電子、磁気及び光物性と生体分子由来の自己組織化能や生体親和性を併せもつ機能性分子として注目を集めている。アミノ酸及びペプチドは、入手容易である事や光、熱および化学的安定性に優れる事、アミノ基、カルボキシル基および側鎖置換基における多様な化学変換が可能である事、自己組織化を利用した高次構造構築が可能である事などの長を有する。その一方で、側鎖に金属錯体を導入したアミノ酸の合成は容易ではなく、この機能性金属錯体素子を用いた超分子化学や、機能探索は未踏の研究領域である。本論文はパラジウムあるいは白金錯体を安定な化学結合で側鎖に導入したメタル化アミノ酸、並びにこれらを縮合連結したメタル化ペプチドに着目し、その合成、構造及び機能開拓に関する包括的な研究を行ったものであり、得られた成果の概要は以下の通りである。

1. アリルグリシン誘導体と NCN ピンサーパラジウムあるいは白金錯体を鈴木-宮浦カップリング反応を用いて連結することで、錯体部位の構造と機能、アミノ酸部位の光学純度の何れをも損なう事なく遷移金属錯体結合型ノルバリンを高収率で合成する事に成功した。また、これらの誘導体化およびペプチド化に成功した。

2. *N*-あるいは *C*-末端に長鎖アルキル基を導入したパラジウム錯体結合型ノルバリン誘導体が種々の芳香族溶媒中で自己組織化し、超分子ゲルを与える事を見出した。また、各種分光学的手法と低温透過型電子顕微鏡による電子線回折実験を用い、得られた超分子ゲルが秩序だったアンチパラレル型 β シート多層積層構造を形成している事を明らかにした。

3. 上記2で得られた超分子ゲルの触媒機能について検討し、アルキン酸誘導体の環化反応において水中で作用する再利用可能な不均一系超分子触媒として機能する事を見出した。

4. ベンズアルジミン白金錯体結合型グルタミン酸誘導体の合成に成功し、これらが有機溶媒中で自己組織化して超分子ゲルを与える事を見出した。また、低温透過型電子顕微鏡による電子線回折実験から超分子ゲル中における白金錯体の集積様式の精密決定に成功した。

5. PCP ピンサーパラジウム錯体結合型ノルバリン誘導体の合成に成功し、それらが有機溶媒中で自己組織化し超分子ゲルを与える事を見出した。得られた超分子ゲルが芳香族ボロン酸のエノン類への共役付加反応において触媒活性を示す事を見出した。

以上、本論文は新規メタル化アミノ酸誘導体及びメタル化ペプチド合成、及びこれらの自己組織化による金属錯体の集積様式制御とその構造解析の詳細を記し、さらにメタル化アミノ酸超分子集合体の機能開拓として触媒活性の発現を報告するものであり、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値のあるものと認める。また、平成24年3月19日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。