

京都大学	博士 (工学)	氏名	長野 倫
論文題目	Studies on Organocatalysis of Carbon–Carbon Double Bonds (炭素–炭素二重結合の有機触媒作用に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>本論文は、炭素–炭素二重結合（オレフィン）を活性部位に利用した触媒の開発と、それに基づく生体適合化学を指向した反応開発に関する研究をまとめたものである。生体適合化学反応の進展は生命科学研究の進歩に大きく貢献しており、中でもオレフィンなどの炭素–炭素不飽和結合を用いたクリック反応は多くの生命科学研究に利用されてきた。この使いやすさの理由として、反応が速いことや収率が高いことに加えて、化学選択性が高いことが重要であり、これに基づき副反応が少なく毒性が低いことが生体適合性にもつながっている。このように、オレフィンなどの炭素–炭素不飽和結合が反応タグとして生体適合化学反応に頻繁に利用される理由はその軟らかい反応性にあると考えられ、様々な官能基が混在する夾雑系においても副反応が起こりにくいという長所がある。すなわち、生体分子や生体環境に含まれる官能基の大部分は硬い反応性を示し、これらに対して耐性を得るために軟らかい官能基に焦点を当てて反応を設計することは合理的である。しかし、多くの反応タグが開発されてきた一方で、この考えに基づく触媒化学は発展していなかった。これに対して申請者は、オレフィンが持つ軟らかい反応性を利用した触媒を開発することができれば、生体適合化学において新たな分野を開拓できるという考えに基づき研究を実施した。その成果について記した本論文は、序章および具体的な内容に関する5つの章で構成されている。</p> <p>序章では、オレフィンが構成成分になった分子性触媒に関する過去の研究を概観したうえで、オレフィンが活性部位として機能する触媒の開発が未踏領域であり、上記概念を実現するために必要であることが述べられている。本研究で申請者は特に、シクロオクテン誘導体が持つ4つの特徴、すなわち①歪みオレフィンに基づく軟らかく高いLewis塩基性、②面不斉、③デザイン性、④生体適合性に注目し、この分子骨格を利用した触媒開発を実施した。本章ではこれら全体の概要についても記述されている。</p> <p>第1～3章では、トランスシクロオクテン（TCO）骨格の特徴を活かして、オレフィンを活性部位に利用した分子性触媒を開発した。第1章では、ベンジル基が置換したTCO誘導体がLewis塩基としてハロラクトン化反応の高活性触媒になることを見いだした。これはTCO誘導体の触媒としての機能を示した初めての研究例である。</p> <p>第2章では、TCO骨格を母格とした不斉配位子を開発し、この配位子を用いたロジウム触媒による不斉1,4-付加反応を達成した。本研究はTCO誘導体の面不斉を利用して触媒的不斉誘導を実現した初めての研究例である。この中で、エナンチオ選択性に関する考察をもとに、TCO骨格のデザイン性を利用して置換基を導入することで、エナンチオ選択性が向上することを見いだした。この結果は、構造修飾によりTCO誘導体の触媒機能をさらに拡張できる可能性を示し、この知見を第3章では、置換基を設計することでTCO誘導体の有機触媒機能をさらに拡張する試みにつなげた。</p>			

京都大学

博士 (工学)

氏名

長野 倫

第3章では、TCO 誘導体の高いデザイン性に注目して、第1章で開発した有機触媒より高活性かつ実用的な二官能性シクロオクテン触媒を開発した。この成果は生体適合化学を目指すうえで必要だった活性の向上を実現し、触媒の合成や取り扱いの煩雑さも解決した。具体的には、TCO 触媒反応の速度論実験および計算化学による反応機構解析で得た結果を参考に、触媒置換基にフェノール部位を導入したところ活性が劇的に向上した。さらにこの二官能性触媒は、合成や取り扱いが容易なシスシクロオクテン (CCO) でも高い触媒活性を実現した。また、フェノール部位のヒドロキシ基を光分解性保護基 (PPG) で保護することで、光照射により触媒を不活性型から活性型に変換する手法を開発した。これは後半 (第4~5章) の研究につながる初期研究になった。

第4~5章では、第3章で開発した二官能性シクロオクテン触媒を利用して、臭素化反応に基づく生体適合化学に展開するための研究を行った。生体分子の臭素化反応は、薬物動態の制御や、さらに変換可能なクロスカップリングタグの導入を可能にするため、生体分子標識反応として有用である。さらに臭素化反応は、臭素原子が特徴的な同位体比で存在するため、複雑な生体分子系を解析するために有効な質量分析タグを導入する技術になる。このため、臭素化反応を時空間制御できれば、ケミカルバイオロジー分野における重要な反応技術を提供できる。しかし、時空間選択的臭素化を実現するために有効な光化学反応の方法論が未開拓であった。そこで第3章の知見を基盤に、PPG の光化学的開裂を利用して系内で活性化できる光駆動触媒を開発し、臭素化反応の時空間制御を実現した。

第4章では、二官能性シクロオクテン触媒のフェノール部位に光分解性保護基として *o*-ニトロベンジル基を導入することで、紫外光照射により駆動する触媒を開発し、ブロモラクトン化反応において本触媒系の光駆動性を実証した。本触媒はハロゲン化反応に利用できる初めての光駆動触媒である。

第5章では、可視光により活性化できる光駆動シクロオクテン触媒を開発した。第4章で開発した光駆動触媒は細胞毒性の高い紫外光の照射が必要であり、ケミカルバイオロジーツールとしては改善の余地があった。そこで、照射光に必要な波長は PPG の構造に依存する本触媒の特徴を活かして PPG を変更し、クマリン骨格を持つ PPG を利用することで、可視光で駆動する二官能性シクロオクテン触媒を開発した。本触媒はチロシンの臭素化反応に利用でき、ペプチドやタンパク質の修飾に展開できる可能性を示した。

以上、本論文はオレフィンを活性部位にした分子性触媒の開発と、それに基づく生体適合化学を指向した反応開発についてまとめた論文である。本研究では、シクロオクテン誘導体の触媒機能を開拓したことにより、魅力的でありながら方法論の欠如から遅れていた生体分子臭素化標識法の開発に可能性を与える基盤技術を創出した。

氏名	長野 倫
----	------

(論文審査の結果の要旨)

本論文は炭素-炭素二重結合（オレフィン）を活性部位に利用した触媒の開発と、それに基づく生体適合化学を指向した反応開発に関する研究をまとめたものである。オレフィンは軟らかい反応性を持ち、化学選択性と生体適合性に優れた反応開発に好適である。しかし、反応タグとしては生体適合化学反応に頻繁に利用されてきた一方で、触媒としての機能は未解明であった。これに対して申請者は以下の通り、シクロオクテン骨格の歪みオレフィンを活性部位に利用した触媒を開発し（第1～3章）、生体適合化学に利用できる反応の開発に展開した（第4～5章）。

1. ベンジル基が置換したトランスシクロオクテン（TCO）誘導体が Lewis 塩基としてハロラクトン化反応の高活性触媒になることを示した。これはオレフィンが有機触媒として機能することを示した初めての研究例である。
2. キラル TCO 配位子を利用したロジウム触媒による不斉 1,4-付加反応を達成した。これは TCO の面不斉に基づく触媒的不斉誘導の初めての実現例である。この中で、TCO 骨格のデザイン性の高さから、その構造修飾により触媒機能が拡張する知見を得て、第3章では TCO の有機触媒機能をさらに拡張する試みにつなげた。
3. 第1章で開発した触媒反応の速度論実験および計算化学による反応機構解析から指針を得て、置換基にフェノール部位を導入することで、さらに高活性な二官能性シクロオクテン触媒を開発した。実用性の観点から、シスシクロオクテン(CCO)誘導体にも触媒活性を見いだした点は特筆に値する。
4. 第3章で開発した触媒を光分解性保護基（PPG）で保護することで、光照射により系内で活性化できる触媒を開発した。第4章では PPG として *o*-ニトロベンジル基を用いて、紫外光で駆動する触媒を開発し、臭素化反応の時空間制御性も実証した。この触媒はハロゲン化反応に利用できる初めての光駆動触媒である。
5. 第5章では、第4章で開発した触媒を発展させ、細胞毒性の低減につながる可視光駆動触媒を開発した。具体的には、クマリン誘導体を PPG として利用することで、可視光により駆動できる触媒を開発した。この触媒はチロシンの臭素化反応にも利用でき、ペプチドやタンパク質の修飾に展開できる可能性を示した。

以上のように本論文は、オレフィンの触媒機能開拓から、それに基づく生体分子修飾を指向した反応技術の創出に至るまでの一連の成果がまとめられており、学術的、実用的、双方の観点から化学の発展に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あるものと認める。また、令和5年2月18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。なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公開可能日：2023年6月23日以降