

論文内容の要旨

博士論文題目 Study of ligand exchange reaction on Hoveyda-Grubbs-type complexes and its application to biomolecules

(ホベイダグラブス型錯体上での配位子交換反応および生体分子への適用に関する研究)

氏名 Catur Jatmika

(論文内容の要旨)

オレフィンメタセシスは炭素-炭素二重結合の組み換えを伴う有機反応の1つであり、この反応の触媒としてルテニウム中心をもつホベイダグラブス型錯体がある。近年の生体分子技術に関する研究において、合成金属錯体とタンパク質の複合化による「ハイブリッド酵素」を創成し、天然では見られない有機反応を媒介させる試みが行われており、オレフィンメタセシスが標的反応となっている。ハイブリッド酵素の創成に必要なタンパク質の取得方法の1つに、合成錯体をマウス等に導入し、免疫反応によって抗体生産を行わせる方法がある。免疫誘導のためには、合成錯体を生体分子に結合させた「キャリア生体分子」の調製が必要であるが、ホベイダグラブス型錯体の場合、生体分子の直接的化学修飾によるキャリア生体分子の調製が困難であった。本論文では、このキャリア分子の調製に「配位子交換反応」が有用であるという仮説の下、配位子交換反応の効率に影響する配位子構造を検証し、その知見を基に、ホベイダグラブス型錯体を有するキャリア生体分子の調製プロトコールを提案している。

第1章では、オレフィンメタセシスの理論的事項、応用例、さらに、近年のハイブリッド酵素の創成例を述べ、本研究の位置づけを示している。

第2章では、ホベイダグラブス型錯体の配位子部分のリンカー、官能基が異なる「配位子ライブラリー」を用いた配位子交換挙動、錯体の安定性、メタセシス触媒活性を検証した。結晶構造解析、NMR、赤外分光測定により、ルテニウム中心から離れた部分での構造的要因が間接的に金属錯体そのものの性質を決定することを述べ、金属錯体の反応性における「第二配位圏効果」の重要性を指摘している。

第3、4章では、第2章の知見を応用して、配位子交換反応が、水系環境下、合成トリペプチド、タンパク質等の生体分子上でも起こることを示し、スクリーニングによって、ホベイダグラブス型錯体を生体分子上に効率よく固定化できる反応条件、錯体供与体としての必要条件を述べている。

第5章では、本論文の総括と展望が示されている。

以上のように、本論文は、ホベイダグラブス型錯体の反応性を制御する構造的要因の新たな注目点を指摘し、配位子交換反応を用いることで、従来の方法では達成困難であったホベイダグラブス型錯体を有するキャリア生体分子の調製が可能であることを示すものである。

(論文審査結果の要旨)

オレフィンメタセシスは炭素-炭素二重結合の組み換えを伴う有機反応の1つであり、この反応の触媒としてルテニウム中心をもつホベイダグラブス型錯体がある。近年の生体分子技術に関する研究課題の1つに、合成錯体とタンパク質の複合化による「ハイブリッド酵素」の創成によって天然では見られない有機反応を酵素に媒介させる試みがあり、オレフィンメタセシスも標的反応となっている。ハイブリッド酵素の創成に必要なタンパク質を取得する方法の1つに、合成錯体をマウス等に導入し、免疫反応によって抗体生産を行わせる方法がある。免疫誘導のためには、合成錯体を生体分子に結合させた「キャリア生体分子」の調製が必要であるが、ホベイダグラブス型錯体の場合、生体分子の直接的化学修飾によるキャリア生体分子の調製が困難であった。そこで、本論文では、このキャリア分子の調製に、「配位子交換反応」が有用であることを実証するために、まず錯体化学的検証を行い、その知見を基に、ホベイダグラブス型錯体を有するキャリア生体分子の調製プロトコルを提案している。

1. ホベイダグラブス錯体のベンジリデン配位子フェノキシ末端のリンカー長、官能基が異なる「配位子ライブラリー」と、ホベイダグラブス第2世代錯体との配位子交換反応を観測した。その結果、エチレンアミド構造を有する配位子が高い配位子交換効率を示し、生成した錯体の安定性が上昇することを見出した。結晶構造解析によって、金属中心から離れたところでの N-H \cdots Cl 水素結合が錯体の安定性に起因すると帰属し、この水素結合が溶液中でも存在することを、N-H/D 交換反応速度、赤外分光測定によって証明した。また、この水素結合が触媒活性をも制御しており、反応中心から離れたところでの構造的要因による金属錯体の反応性制御という「第二配位圏効果」の重要性を指摘した。

2. Lys-Cys-Phe からなるトリペプチドのシステイン残基にエチレンアミド部分を有するベンジリデン配位子を導入し、ホベイダグラブス第2世代錯体との配位子交換反応がペプチド上でも起こることを示した。また、電子求引性基をもつ錯体を用いると反応効率が上昇し、メタノール、水系でも反応が進行することを示した。そして、モデルタンパク質として用いたアデニル酸キナーゼ変異体に対しても金属錯体を導入することに成功し、配位子交換反応による錯体の固定化法がタンパク質にも適用可能であることを示した。

以上のように、本論文では、オレフィンメタセシス金属触媒の反応性に対する第二配位圏効果の重要性を実証し、その知見を利用して、従来困難であったホベイダグラブス型錯体を有するキャリア生体分子の調製が配位子交換によって可能であることを示している。本論文の内容は、有機金属化学、錯体化学、生体分子科学の融合研究として評価でき、学術的に意義がある。よって、審査委員一同は本論文が博士(理学)の学位論文として価値あるものと認めた。