



Title	Studies on the Ruthenium- and Cobalt-Catalyzed Oxidation of Small Peptides
Author(s)	北尾, 久平
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42425
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	北 尾 久 平
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 3 0 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 13 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科化学系専攻
学 位 論 文 名	Studies on the Ruthenium- and Cobalt-Catalyzed Oxidation of Small Peptides (ルテニウム及びコバルト触媒による短鎖ペプチドの酸化反応に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 村 橋 俊 一 (副査) 教 授 戸 部 義 人 教 授 北 山 辰 樹 助 教 授 今 田 泰 嗣

論 文 内 容 の 要 旨

ペプチドはラジカルなど種々の酸化活性種により酸化を受け、側鎖の酸化修飾、ペプチドの架橋、ペプチド鎖の断片化を生じる。これらペプチドの酸化は、老化や病気との関連性が指摘されているほか、ペプチド鎖の選択的な切断法や、ペプチドの持つ化学的、生化学的な性質の変性による新規生理活性ペプチドの合成などに利用できる。しかし、遷移金属触媒を用いてペプチド鎖を切断することなく選択的にペプチド鎖上を直接酸化修飾した例はこれまで知られていない。ペプチドの選択的な酸化修飾による骨格変換を行うことができれば、ペプチド全体の構造を特定の個所で大きく変化させることができると考えられ、新たな生理活性の発現などが期待できる。

本論文は生体内酵素シトクロムP-450の酸化機能を再現したルテニウム触媒と過酢酸の反応系をペプチドの酸化に適用する研究を行い、グリシン選択的な酸化修飾に成功したことについて記述したものである。シトクロムP-450によるペプチド、蛋白質の酸化については現在未知の領域であり、合成化学的な有用性に加えてシトクロムP-450の新たな機能の存在を示唆する結果が得られた。さらに、著者はこの研究を発展させ、コバルト触媒を用いた反応の研究を行い、グリシン選択的な酸化的アセトキシ化反応を見出し、論文にその詳細を記述した。

第1章では、ペプチドの酸化的修飾に関する研究の意義及び目的について述べた。

第2章では、ルテニウム触媒存在下での過酢酸によるペプチドのグリシン選択的な酸化的修飾について述べた。著者は、低原子価ルテニウム錯体触媒と過酸化物によりシトクロムP-450酵素の活性種に対するオキソルテニウム種を生成させる反応系をペプチドの酸化反応に適用した。RuCl₃触媒存在下、グリシンを含む保護ペプチドを過酢酸で処理することで、グリシン残基の窒素の α 位での選択的な酸化により、柔軟な構造をもつグリシン残基が剛直な構造をもつオキサモイル基へ変換されることを見出した。また、この酸化修飾の反応性は、グリシンのカルボキシル基の保護基により大きな違いを生じることを明らかにした。エステル保護されたグリシンは酸化されないが、アミド保護されたグリシンは酸化修飾を受ける。この結果と、¹H NMRによる触媒とペプチドとの相互作用の解析から、ルテニウムがグリシン残基の近傍に配位して、窒素の α 位の水素を選択的に引き抜くことにより、グリシン選択的に酸化修飾が起こることを明らかにした。

第3章では、コバルト触媒によるグリシン選択的なアセトキシ化反応について述べた。コバルト触媒存在下、酢酸を溶媒としてアルゴン雰囲気下でグリシンを含む保護ペプチドを過酢酸により酸化すると、グリシンの窒素の α 位がアセトキシ化されることを見出した。一方、溶媒として塩化メチレンを用いると、ルテニウム触媒を用いた場合と同

様にグリシンの窒素の α 位がカルボニル基へ変換されることも明らかにした。

以上、ルテニウム触媒あるいはコバルト触媒の存在下、ペプチドを過酢酸で酸化することにより、ペプチド鎖中のグリシン残基を選択的に酸化修飾することに成功した。用いる触媒あるいは反応溶媒を選ぶことにより、ペプチド鎖中のグリシン残基をオキサモイル基、あるいは α -アセトキシグリシン残基へと変換することができる。これらの酸化反応は、ペプチド主鎖上での新規な位置選択的な酸化修飾法を提供するものである。加えて、生体内での酵素によるペプチドの酸化との関連性から、生化学的な知見と相補的に新たな分野を開くものである。

論文審査の結果の要旨

ペプチドの酸化は、老化や脳の疾病などとの関連性が指摘されているほか、ペプチド鎖の選択切断や、ペプチドの化学変換による新規生理活性ペプチドの合成への活用など、広範な興味を持たれている。本論文は生体内酵素シトクロムP-450の酸化機能のシミュレーションにより開発された遷移金属触媒と過酢酸を用いる酸化触媒反応によりペプチドの酸化を行うと、ペプチドのグリシン選択的な酸化修飾が行えることを見出したことを記述したものである。

著者はまず、ルテニウム触媒存在下、グリシンを含む保護ペプチドを過酢酸で酸化すると、グリシン残基の窒素の α 位でのC-H結合の選択的な酸化が起り、柔軟な構造のグリシン残基を剛直な構造のオキサモイル基へと変換できることを見出している。ペプチド鎖を切断することなくペプチド主鎖を選択的に直接酸化修飾した例はなく、本酸化反応は新規なペプチドの酸化修飾法を提供するものである。また、ヒドロキシルラジカルの反応における選択性とは異なり、ルテニウム触媒と過酢酸から系中で生成するオキソルテニウム活性種が、立体障害の少ないグリシンの窒素の α 位の2級炭素上の水素原子を選択的に引き抜くことが、グリシン選択的な酸化修飾の鍵となることを明らかにしている。さらに、保護基の効果や触媒とペプチドとの相互作用の詳細な解析から、ルテニウム金属のグリシン残基への配位も重要な要因であることを明らかにしている。

次に著者は、コバルト触媒存在下、酢酸溶媒中でグリシンを含む保護ペプチドを過酢酸を用いて酸化すると、グリシンの窒素の α 位でのアセトキシ化が選択的に見えることを見出している。

以上、ペプチド主鎖上での新規なグリシン選択的な酸化修飾法を見出した本論文は、有機合成化学の分野のみならず、生化学の領域に対しても貢献するものであり、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。