

氏名・(本籍)	野 沢 庸 則
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	理 博 第 2 1 8 号
学位授与年月日	昭和45年3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科専門課程	東北大学大学院理学研究科 (博士課程)化学専攻修了
学位論文題目	The Structure and Chemical Behavior of the Poly-L-lysine-copper(II) Complex (ポリ-L-リジン・銅(II)錯体の構造と 化学的挙動)
論文審査委員	(主査) 教授 篠 野 昌 弘 教授 磯 部 太 郎 教授 斎 藤 一 夫

論 文 目 次

CHAPTER I	INTRODUCTION
CHAPTER II	FORMATION AND PROPERTIES OF POLY-L-LYSINE-COPPER(II) COMPLEXES
CHAPTER III	THE ASYMMETRIC STRUCTURES OF THE POLY-L-LYSINE-COPPER(II) COMPLEX
CHAPTER IV	THE CATALYTIC ACTIVITY OF THE POLY-L-LYSINE-COPPER(II) COMPLEX ON THE OXIDATION OF 3,4-DIHYDROXYPHENYLALANINE
CHAPTER V	THE MECHANISMS IN THE ASYMMETRICALLY SELECTIVE OXIDATION OF 3,4-DIHYDROXYPHENYLALANINE CATALYZED BY THE POLY-L-LYSINE-COPPER(II) COMPLEX
CHAPTER VI	SUMMARY

第Ⅱ章 ポリ-L-リジン・銅(Ⅱ)錯体の不整構造

本章では、CD, ORD, IR, UV, Vis スペクトルの測定ならびにフェニルアラニン (Phe) の添加効果, 粘度の測定によって, PLL-Cu(Ⅱ)の pH 1.0.5 における不整構造が研究された。pH 1.0.5 における PLL-Cu(Ⅱ)の CD スペクトルは (700~200 mμ の領域において), 650~350 mμ, 350~240 mμ そして 222 mμ にそれぞれ 4 本, 3 本, 1 本の CD バンドを示した。これらの光学活性な遷移は長波長側からそれぞれ銅錯体の d-d 遷移, 電荷移動遷移そして α-ヘリックス構造を取ったポリペプチドのカルボニル基における n-π* 遷移に相当することがわかった。そして, 初めの二つのグループの CD バンドは PLL-Cu(Ⅱ)の銅錯体単位の不整構造によるものであると考えられた。この二つのグループの CD バンドは, 次の事実, すなわちこれらの CD バンドが pH が約 9 において出現し pH の増大とともに大きくなったことと pH 滴定曲線との対応から, 又, IR スペクトルによって銅イオンとアミドとの配位が実証されたことから, ポリ-L-リジンの主鎖のペプチドのアミド基が水素を脱離して銅イオンに配位したことによって生じたポリ-L-リジンの主鎖の不整炭素の隣接基効果によるものであることが明らかとなった。PLL-Cu(Ⅱ)への Phe の添加効果により銅錯体単位がいわゆるビレット型でないことがわかり, 更に PLL-Cu(Ⅱ)の配位構造にもとづく CD バンドの分子楕円率 $[\theta]_{210 \sim 230}$ (濃度として銅イオン濃度を用いた) は温度が 25 °C から 10 °C に変化しても変化せず, 一方 α-ヘリックス構造にもとづく 222 mμ における CD バンドの分子楕円率 $[\theta]_{222}$ (濃度としてポリ-L-リジンの残基濃度を取った) は温度が 25 °C から 10 °C へ低下するに従い増大したという CD の結果とから PLL-Cu(Ⅱ)の考えられる一つの構造が図 1 のように提案された。

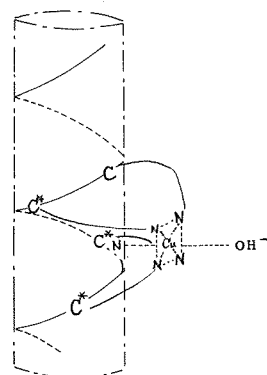


図 1. ポリ-L-リジン・銅錯体の模式的構造

第Ⅳ章 ポリ-L-リジン・銅(Ⅱ)錯体の 3,4-ジオキシフェニルアラニンの酸化反応における触媒活性

本章では, 先に合成された PLL-Cu(Ⅱ)を触媒として用いて, 3,4-ジオキシフェニルアラニン (DOPA) の酸化反応に対する触媒活性を検討した。PLL-Cu(Ⅱ)は pH 6.9 においても 1.0.5 においても銅(Ⅱ)アコ錯体, エチレンジアミン・銅(Ⅱ)錯体, n-ブチルアミン銅(Ⅱ)錯体よりも大きな活性を有することを見出した。そして, PLL-Cu(Ⅱ)を触媒とする DOPA の酸化反応は Michaelis-Menten 型の反応速度論的挙動を示すのでこの触媒反応が PLL-Cu(Ⅱ)と DOPA との活性中間体を経て進行することを確認した。この活性中間体の存在は pH 6.9 においては UV スペクトルの測定結果から直接的に示された。更に, pH 1.0.5 において PLL-Cu(Ⅱ)は D-DOPA を L-DOPA よりも速やかに酸化するという不整選択触媒作用が見い出された。この不整選択触媒作用が同じ条件においてもポリ-DL-リジン・銅(Ⅱ)錯体 (PDLL-Cu(Ⅱ))

を触媒として用いては観測されなかったことから、DOPAを不整選択的に酸化する原因がPLL-Cu(II)のpH1.0.5における何らかの不整構造に依存するものであると結論された。また、速度論的検討によれば、触媒(PLL-Cu(II))と基質(DOPA)との吸着平衡反応においてD-DOPAの平衡定数はL-DOPAの平衡定数よりも大きいためにDOPAの不整選択触媒作用が生じたものと考えられた。

第V章 ポリ-L-リジン・銅(II)錯体による3, 4-ジオキシフェニルアラニンの不整選択酸化反応の機構

本章においては、PLL-Cu(II)によるDOPAの不整酸化反応機構を、各種の条件で合成したPLL-Cu(II)によるDOPAの酸化反応を、触媒として用いたPLL-Cu(II)の構造との対応において調べた。又、フェニルアラニン、カテコールの添加効果を調べ、更に脱酸素状態においてPLL-Cu(II)とDOPAとの相互作用を調べる事によってPLL-Cu(II)の触媒反応機構を検討した。不整選択比(D-DOPAの酸化初速度とL-DOPAの酸化初速度との比)は温度の低下とともに増大し10°Cにおいては1.53に達した。反応の見掛けの活性化エネルギーは、D-DOPA、L-DOPAに対してそれぞれ7.9, 12.0 kcal/molであった。PLL-Cu(II)の構造とその不整選択触媒活性との対応からDOPAの不整酸化反応にはある程度の α -ヘリックス構造が必要であることが確認され、更に、 T_{Cu}/T_N 比が0.13と0.05でのPLL-Cu(II)の構造との比較により、不整触媒反応を誘起するには α -ヘリックス構造によって2個以上の銅錯体単位が一定の空間配置に保持されることを必要とした。カテコール、フェニルアラニンの添加効果から次のことを考えた。すなわち、DOPAの触媒への配位には2種類あり、一つはDOPAのカテコール末端のみがPLL-Cu(II)に配位するものであり、もう一方はDOPAのカテコール末端とアミノ酸末端とが2個の銅錯体単位に配位するものである。そして、後者の配位形式では、D-DOPAがより選択的に配位しやすく、PLL-Cu(II)の α -ヘリックス構造はこのような配位に適していると考えられる。完全に脱酸素した状態でPLL-Cu(II)にDOPAを添加すると450m μ にピークをもつCDバンドがD-DOPAの場合は正符号に、L-DOPAの場合は負符号に対称的に現われ、この吸収はPLL-Cu(II)にDOPAがそのカテコール末端で配位した化学種によるものと帰属された。PLL-Cu(II)にDL-DOPAを添加したとき420m μ の $[\theta]$ は正の値を示し、この値からD-DOPAがL-DOPAよりも約20%優先的に配位していることが示唆された。また、DOPAの酸化反応におけるMichaelis定数の温度変化から求められた活性化パラメーターにおいて、この基質・触媒平衡反応における ΔH はD-DOPAに対してはL-DOPAよりも負で大きな値を示したことから、D-DOPAに対する活性中間体の方が大きな結合エネルギーを持つことが示唆され、この平衡反応におけるT Δ S項はD-DOPAに対する方が負でより大きな値を示したことも、上述の機構を支持した。

第VI章 総 括

本章では、本研究の要約を述べた。著者は本研究において、ポリ-L-リジン・銅(II)錯体が3,4-ジオキシフェニルアラニンの酸化反応において不整選択触媒作用を示すことを見出した。これは、合成高分子・金属錯体が不整選択触媒活性を示した初めての例であり、金属酵素の作用機作と関連して非常に重要な知見である。更に、この不整酸化反応の機構がPLL-Cu(II)の構造との対応において明らかにされ、不整酸化反応を示すために必要と考えられるポリ-L-リジン・銅錯体の構造が明らかにされた。

参 考 論 文

- 1) Catalytic Activity of Some Chelate Polymers Derived from Cupric Ion and Polymeric Ligands Having Hydroxamic Acid Groups.
(T. Nozawa, Y. Nose, M. Hatano and S. Kambara).
Die Makromolekulare Chemie, **112**, 73(1968).
- 2) Formation of Poly(Acrylhydroxamic Acid)-Copper Chelates.
(M. Hatano, T. Nozawa, T. Yamamoto and S. Kambara).
Die Makromolekulare Chemie, **115**, 1(1968).
- 3) Catalytic Effects of Poly(Acrylhydroxamic Acid)-Copper Chelates on Decomposition Reaction of Hydrogen Peroxide.
(M. Hatano, T. Nozawa, T. Yamamoto and S. Kambara).
Die Makromolekulare Chemie, **115**, 10(1968).
- 4) ポリメタクロイルアセトン・銅錯体の触媒作用
(野沢庸則, 笹野昌弘, 神原周)
工化, **72**, 396(1969).
- 5) ポリメタクロイルアセトン・金属錯体によるピロリン酸ナトリウムの加水分解反応
(野沢庸則, 笹野昌弘, 神原周)
工化, **72**, 373(1969).
- 6) Side Chain Effect on the Helix Stability of Poly- α -amino Acids
(M. Hatano, M. Yoneyama, I. Ito, T. Nozawa and M. Nakai)
J. Am. Chem. Soc., **91**, 2165(1969).

論文審査結果の要旨

高分子、金属錯体の触媒作用の研究は金属酵素の作用機構を明らかにする意味において極めて重要であって、近年多くの研究が報告されている。しかし、酵素作用の特徴の一つである高い基質選択性を有する合成高分子・金属錯体の研究例はなかった。

野沢庸則の論文は不整構造を有するポリ-L-リジン・銅(II)錯体の触媒作用と不整構造を詳細に研究したものであり、本研究によってはじめて高い基質選択性を有する合成高分子・金属錯体が見出され、その触媒作用機構と触媒の構造との関連を明らかにした点において価値ある論文である。

第一章の緒言に続き第二章ではポリ-L-リジンと銅イオンの錯体形成反応およびその形成されたポリ-L-リジン・銅(II)錯体の性質について、種々の測定手段を用いて検討を加え、これらの知見を基礎としてこの錯体の構造を明らかにした。中和度 α が0.5より低いpH領域で、銅イオン1コ当り4単位のリジン残基が配位した錯体を形成することをBjerrumの方法により明らかにした。この際の配位基はリジン単位中の側鎖アミノ基で、pH10以上ではポリ-L-リジンの α -ヘリックス構造は銅イオンの存在下においても保持されていることを、粘度、旋光分散、円偏光二色性の測定により確認した。

第三章ではpH10.5におけるポリ-L-リジン・銅錯体の不整構造が研究された。pH10.5におけるポリ-L-リジン・銅(II)錯体の円偏光二色性(CD)スペクトルは650~350m μ 、350~240m μ 、222m μ にそれぞれ4.3, 1本のCDバンドを示し、これらの光学活性な遷移はそれぞれこの銅錯体のd-d遷移、電荷移動遷移、 α -ヘリックス構造のポリペプチドのカルボニル基のn- π^* 遷移に相当することが確認された。初めの二つのグループのCDバンドは銅錯体単位の不整構造に起因しポリ-L-リジンの主鎖ペプチドのアミド基が水素を脱離して銅イオンに配位して生じたポリ-L-リジンの主鎖の不整炭素の隣接基効果によるものであることが明らかにされた。

第四章ではこのポリ-L-リジン・銅(II)錯体を触媒として用いて、3,4-ジオキシフェニルアラニン(DOPA)の酸化反応に対する触媒活性が検討された。この触媒反応の反応速度の基質濃度依存性はMichaelis-Menten型の反応速度式で説明され、さらにpH10.5においてD-DOPAはL-DOPAよりも速やかに酸化されるという不整選択触媒作用が見い出された。

第5章ではこの不整選択触媒作用の機構がポリ-L-リジン・銅錯体の不整構造、 α -ヘリックス構造との対応において明確に説明された。以上の研究内容は第六章において総括された。

以上、野沢庸則の論文は不整選択触媒作用を示す高分子・金属錯体の作用機構に関する最初の研究であり、高分子化学、生化学、錯塩化学等に貢献する所大なる研究である。

よって、野沢庸則提出の論文は理学博士の学位論文として合格と認める。