



Title	Substituent-Driven Electronic Structure Modulation of Porphyrinoids: Synthesis, Characterization and Application to Artificial Metalloenzymes for C-H Bond Amination
Author(s)	苑田, 千央
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105423
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文内容の要旨

氏 名 (苑田 千央)	
論文題名	Substituent-Driven Electronic Structure Modulation of Porphyrinoids: Synthesis, Characterization and Application to Artificial Metalloenzymes for C–H Bond Amination (置換基効果による電子構造制御を用いた ポルフィリノイドの合成、物性評価とC–H結合アミノ化人工金属酵素への応用)
論文内容の要旨 本博士論文で記載した研究は、ポルフィリンおよびその構造異性体であるポルフィセンにおいて、周辺置換基の電子的性質が金属中心の電子構造や反応性に与える影響を体系的に検討し、得られた知見を人工金属酵素の補因子設計へと応用することを目的としている。ポルフィリンやポルフィセンを含むポルフィリノイドは、π共役系を有し、置換基導入や骨格修飾によって電子構造を精密に制御できることから、光機能性材料や触媒設計の基盤として重要視されてきた。また、これらの金属錯体は、中心金属の電子状態や配位環境を調整することで、酸化還元挙動や触媒特性を変化させることも可能である。 一方、ヘムと呼ばれるポルフィリン鉄錯体を含んだ天然のヘム酵素に学ぶ人工金属酵素の設計が進展し、非天然反応を生理的条件下で実現する試みが注目されている。天然のヘム酵素の反応は、ヘム補因子の電子的性質に加え、タンパク質構造によって厳密に制御されており、進化の過程で最適化された環境が高い反応選択性と効率をもたらしている。このような酵素反応の利点を活かした非天然反応を実現するために、近年「レドックスエンジニアリング」と呼ばれる、酸化還元電位の制御に基づく触媒設計の概念が注目されている。しかし、これらの研究はタンパク質への非天然アミノ酸の導入や複雑な人工補因子の合成が必要であり、特に人工補因子の導入はその合成の困難さから、補因子そのものの電子特性を分子設計の観点から最適化した体系的な研究は限られている。補因子の電子構造を自在に制御できれば、タンパク質環境との協奏により新しい触媒反応場を創出できる可能性がある。本博士論文では、置換基導入による電子構造制御に焦点をあて、新しいポルフィリノイドの合成、物性評価、そして酵素反応へ展開した研究内容を記した。 第一章では、電子供与性・求引性の異なる置換基を導入したπ共役拡張ポルフィセンを合成し、その物理化学的性質の評価について記述した。特に紫外可視光吸収スペクトル、電気化学測定、理論計算の結果をもとに、置換基の電子的性質に応じた系統的な吸収極大波長や酸化還元電位の変化を議論した。電子供与性基修飾ポルフィセンでは、最低エネルギー吸収極大波長の長波長化、酸化電位・還元電位の負方向へのシフト、電子求引性基修飾ポルフィセンでは最低エネルギー吸収極大波長の短波長化、酸化電位・還元電位の正方向へのシフトが観測されることを示した。さらに理論計算により得られた結果は実験の傾向と一致し、π共役拡張構造および置換基効果が電子構造を協奏的に変化させることを裏付けた。 第二章では、強力な電子求引基であるトリフルオロメチル基をポルフィリン環のメソ位およびβ位に導入した電子欠乏性補因子3つの設計・合成を示した。これらのポルフィリン鉄錯体では、ポルフィリンπ系の電子密度が著しく低下し、Fe(III)/Fe(II)酸化還元電位が正方向へ大きくシフトすることが見いだされている。この結果、置換基修飾のみで金属中心のレドックス特性を精密に調整できることを実証し、報告した。この合成した電子欠乏性補因子は実際にアポミオグロビンと複合化できることも示した。 第三章では、β位にCF₃基を2つ置換したポルフィリン鉄錯体を用いてミオグロビンを再構成し、アスコルビン酸を温和な還元剤とするベンゼンスルホンアジドのC–H結合のアミノ化反応を実施した。従来の系では強力な還元剤ジチオナイトが反応開始に必要であり、基質の非触媒的還元副反応を引き起こす課題があった。本研究では、CF₃基の導入が鉄3価へムの還元を容易にし、この副反応を抑制できる温和な環境下での触媒反応を可能にした。また、H64A変異によるタンパク質環境の改変が電子移動と基質のアクセスを促進し、高い選択性と活性を示した。 以上、本研究では、ポルフィリンおよびその構造異性体であるポルフィセンに対し、置換基導入による電子構造制御を行い、その光・電子物性への影響を体系的に明らかにした。さらに、得られた知見を応用し、電子欠乏性ポルフィリン鉄錯体を人工金属酵素の補因子として利用することで、温和な還元条件下で駆動する新しいC–H結合アミノ化反応を実現した。以上、本博士論文で記載した成果を通じて、分子の電子構造設計が光学特性・酸化還元挙動・触媒反応性を統合的に制御する鍵であることを示した。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (苑 田 千 央)			
論文審査担当者		(職)	氏 名
	主 査	教授	林 高史
	副 査	教授	南方 聖司
	副 査	教授	藤内 謙光
	副 査	教授	上松 太郎
	副 査	教授	櫻井 英博
	副 査	教授	菅 大介
	副 査	教授	宇山 浩
	副 査	教授	佐伯 昭紀
	副 査	教授	中山 健一
	副 査	教授	古川 森也
	副 査	教授	古澤 孝弘 (産業科学研究所)
	副 査	教授	能木 雅也 (産業科学研究所)

論文審査の結果の要旨

本博士論文で記載した研究は、ポルフィリンおよびその構造異性体であるポルフィセンにおいて、周辺置換基の電子的性質が金属中心の電子構造や反応性に与える影響を体系的に検討し、得られた知見を人工金属酵素の補因子設計へと応用することを目的としている。ポルフィリンやポルフィセンを含むポルフィリノイドは、 π 共役系を有し、置換基導入や骨格修飾を施すことにより、その電子構造を精密に制御可能なことから、光機能性材料や触媒材料のツールとして報告されている。また、これらの金属錯体は、中心金属の電子状態や配位環境を調整することで、酸化還元挙動や触媒特性の制御も可能であることが期待される。一方、ポルフィリン鉄錯体を補因子として有するヘム酵素を基盤とした人工金属酵素の設計も発展し、非天然反応を生理的条件下で実現する試みが注目されている。天然の酵素反応は、ヘム補因子の電子的性質に加え、タンパク質構造によって厳密に制御されており、進化の過程で最適化された環境が高い反応選択性と効率をもたらしている。特に酵素反応の利点を応用した非天然反応を実現するために、「レドックスエンジニアリング」と呼ばれる酸化還元電位の制御に基づく触媒設計の概念が近年注目されている。しかし、これらの研究はタンパク質への非天然アミノ酸の導入や複雑な人工補因子の合成が必要であり、特に人工補因子の導入はその合成の困難さから、補因子そのものの電子特性を分子設計の観点から最適化する体系的な研究は限られている。補因子の電子構造を自在に制御できれば、タンパク質環境との協奏により新しい触媒反応系の開発に繋がる可能性を秘めている。以上の課題をもとに、本博士論文の著者は、置換基導入による電子構造制御に焦点をあて、新しいポルフィリノイドの合成、物性評価、そして酵素反応へ展開した研究を実施し、その成果を以下のようにまとめている。

第一章では、電子供与性・求引性の異なる置換基を導入した π 共役拡張ポルフィセンの合成と、その物理化学的性質の評価が記述されている。特に紫外可視光吸収スペクトル、電気化学測定、理論計算の結果をもとに、置換基の電子的性質に応じた系統的な吸収極大波長や酸化還元電位の変化が議論されている。特に、電子供与性基修飾ポルフィセンでは、最低エネルギー吸収極大波長の長波長化、酸化電位・還元電位の負方向へのシフト、電子求引性基修飾ポルフィセンでは最低エネルギー吸収極大波長の短波長化、酸化電位・還元電位の正方向へのシフトの観測が明確に示されている。さらに理論計算により得られた結果は実験の傾向と一致し、 π 共役拡張構造および置換基効果が電子構造を協奏的に変化させることを裏付けている。

第二章では、強力な電子求引基であるトリフルオロメチル基をポルフィリン環のメソ位および β 位に導入した電子欠乏性補因子3つの設計・合成が記述されている。これらのポルフィリン鉄錯体では、ポルフィリン π 系の電子

密度が著しく低下し、Fe(III)/Fe(II)酸化還元電位が正方向へ大きくシフトすることが見いだされている。この結果は、置換基修飾のみで金属中心のレドックス特性を精密に調整できることを実証している。これらの新しい電子欠乏性補因子は実際にアポミオグロビンと複合化できることも本章では報告されている。

第三章では、 β 位に CF_3 基を2つ置換したポルフィリン鉄錯体を補因子に含むミオグロビンを用いることにより、温和な還元剤であるアスコルビン酸存在下で、ベンゼンスルホニルアジドのC-H結合アミノ化反応が円滑に進行する興味深い知見が記述されている。従来の系では強力な還元剤ジチオナイトが反応開始に必要であり、基質の非触媒的還元副反応を引き起こす課題が報告されている。一方、本研究では、 CF_3 基の導入が鉄3価ポルフィリンの還元を容易にし、この副反応を抑制できる温和な環境下での触媒反応を可能にしている。さらに、H64A変異によるタンパク質環境の改変が電子移動と基質のアクセスを促進し、高い選択性と活性を示すことが報告されている。

以上のように、本博士論文は、ポルフィリンおよびその構造異性体であるポルフィセンに対して、置換基導入による電子構造制御を行うことにより、その光・電子物性への影響を体系的に明らかにしている。さらに、得られた知見を応用し、電子欠乏性ポルフィリンを人工金属酵素の補因子として利用することで、温和な還元条件下で駆動する新しいC-H結合アミノ化反応系の開発に展開可能であることを実証している。このように本博士論文で記載した成果を通じて、分子の電子構造設計が、光学特性・酸化還元挙動・触媒反応性を統合的に制御する鍵であることを明確に示している。よって本論文は博士論文として高い価値があるものと認める。