

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

主 論 文 の 要 旨

論文題目

Synthesis of [3:1] Site-Differentiated [4Fe-4S] Clusters Having Tridentate Thiolate and Carboxylate/Imidazole Ligands : Models of Unusual [4Fe-4S] Clusters in Metalloproteins
(三座チオラート配位子とカルボキシラート/イミダゾールを有する四鉄四硫黄クラスタの合成: 生体内に存在する特異な四鉄四硫黄クラスタのモデル)

氏 名 寺 田 玲 季

論 文 内 容 の 要 旨

生体内には遷移金属を含むタンパクが数多く存在し、さまざまな重要な役割を果たしている。4つの鉄と4つの硫黄からなる[4Fe-4S]クラスタは、電子伝達を担うフェレドキシンやクエン酸回路中で基質変換を触媒するアコニターゼをはじめ生体内に広く存在する化合物で、多くの[4Fe-4S]クラスタではすべての鉄上にシステイン残基のチオラートが1つずつ結合した構造を有する。一方、近年1つの鉄上のシステインチオラートが異なる配位子に置換された[3:1]不均等配位[4Fe-4S]クラスタがいくつか報告され注目を集めている。例えば、光非依存性プロトクロロフィリド酸化還元酵素や *Dg*[NiFe]ヒドロゲナーゼには、アスパラギン酸カルボキシラートやヒスチジンイミダゾールが配位したクラスタが存在する。これらのタンパクに不均等配位クラスタが存在する意義は未解明で興味もたれるが、タンパクを用いた研究ではクラスタ単体の性質を調べるのが困難である。そこで重要となるのがモデル化合物を用いた研究である。生体内[4Fe-4S]クラスタのモデルとなる化合物を合成し、その性質を明らかにすることによって、生体機能発現のメカニズム解明をめざすものである。[4Fe-4S]クラスタは1965年に4つのシクロペンタジエニルが配位したものが初めて合成されて以来、さまざまな配位子やさまざまな酸化状態のクラスタが合成されてきた。[3:1]不均等配位クラスタもその合成ターゲットとなり、3つのシステインの代わりに三座チオラート配位子を導入することによって、3つのチオラートと1つのカルボキシラートやイミダゾールなどが配位したクラスタの合成が報告されている。しかし、不均等配位型[4Fe-4S]クラスタのほとんどは核磁気共鳴スペクトルによって同定されているのみで、分子構造は明らかになっていない。詳細な分子構造を明らかにすることは生体内での役割を理解する上で重要であり、本研究では、[3:1]不均等配位[4Fe-4S]クラスタの結晶性を向上させ、かつ比較的簡便に合成できる新たな三座チオラート配位子を設計し、これを用いて生体内に存在する[3:1]不均等配位[4Fe-4S]クラスタのモデル合成を検討した。

まず、三座チオラート配位子 TempS_3^{3-} および TefpS_3^{3-} を有する[4Fe-4S]クラスタ $(\text{PPh}_4)_2[\text{Fe}_4\text{S}_4(\text{SEt})(\text{TempS}_3)]$ と $(\text{PPh}_4)_2[\text{Fe}_4\text{S}_4(\text{SEt})(\text{TefpS}_3)]$ を合成した。これらのクラスタは、以前合成されていた類似クラスタよりも結晶性が大きく向上し、X線構造解析に適した黒色結晶と

して単離できた。これを出発物質に用い、位置選択的な置換反応を検討した。硫化水素を5当量作用させたところ、三座チオラートが解離することなく、エタンチオラートのみがヒドロスルフィドに置換された。ヒドロスルフィド基をもつクラスターは生体内にも存在することが最近明らかになっており、そのモデル化合物として興味深い。

次に、生体内に存在するカルボキシラートが配位した[3:1]不均等配位[4Fe-4S]クラスターのモデル研究をおこなった。(PPh₄)₂[Fe₄S₄(SEt)(TempS₃)]に酢酸、安息香酸、サリチル酸などのカルボン酸を作用させることで、1つのカルボキシラートと三座チオラートが配位したクラスターを合成した。合成したカルボキシラート配位クラスターのX線構造解析の結果、カルボキシラート配位子は鉄上にη¹配位していることが明らかになった。また、酸化還元挙動を調べた結果、カルボキシラートが配位したクラスターの酸化還元電位は、チオラートを4つもつクラスター(PPh₄)₂[Fe₄S₄(SEt)(TempS₃)]に比べ60-100mV正側にシフトしていることがわかり、生体内に存在するカルボキシラート配位[4Fe-4S]クラスターは4つのチオラートをもつものに比べてやや電子を受け取りやすい性質であることが示唆される。

一方、[NiFe]ヒドロゲナーゼなどに存在する3つのチオラートと1つのイミダゾールが配位した[3:1]不均等配位[4Fe-4S]クラスターのモデル合成も検討した。(PPh₄)₂[Fe₄S₄(SEt)(TempS₃)]に(NEt₃H)(OTf)を作用させた後、テトラメチルイミダゾールや4-メチルイミダゾールなどのイミダゾール類と作用させることで、1つのイミダゾールと三座チオラートが配位したクラスターを合成し、X線構造解析によって構造を明らかにした。また、酸化還元挙動を調べたところ、還元に伴ってイミダゾール配位子がクラスター上から解離する性質をもつことが明らかになった。イミダゾールが配位した状態のクラスターの酸化還元電位を明らかにするため、120mMのイミダゾール存在下でCVを測定したところ、一電子還元波が観測され、この値は(PPh₄)₂[Fe₄S₄(SEt)(TempS₃)]に比べて正側に260mV-340mVシフトしていた。この結果より生体内に存在するイミダゾールが配位した[4Fe-4S]クラスターは、4つのチオラートをもつものより電子を受け取りやすいことが示唆される。また、還元に伴ってイミダゾール配位子が鉄上から解離したことから、生体内でもイミダゾールの脱着によって酸化還元電位の制御や酵素反応基質のクラスターへの配位などが進行しうることが示唆される。

さらに、生体内に存在する[4Fe-4S]クラスターは[Fe₄S₄]²⁺と[Fe₄S₄]⁺の酸化状態を可逆にかつ容易にとることが知られている。そこで、三座チオラートをもつ還元型[Fe₄S₄]⁺クラスターの合成を検討した。(PPh₄)₂[Fe₄S₄(SEt)(TefpS₃)]にベンゾイルクロリドを作用させ、ユニークな鉄上をクロリドに変換した後、水素化ホウ素ナトリウムを反応させたところ、クロリド配位子の脱離と還元反応が進行し、2つの[4Fe-4S]クラスターが鉄硫黄結合部分で連結したクラスター(PPh₄)₄[{Fe₄S₄(TefpS₃)}₂]が得られることが明らかになった。このクラスターにベンゼンチオラートを作用させたところ、[Fe₄S₄]⁺クラスター(PPh₄)₃[Fe₄S₄(SPh)(TefpS₃)]が得られ、その分子構造や磁氣的性質を明らかにした。