

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

主 論 文 の 要 旨

論文題目 Synthesis and Reactivities of Highly Oxidized [Fe₄S₄] Clusters
(特異な高酸化状態を有する[Fe₄S₄]クラスターの合成と
反応性に関する研究)

氏 名 谷藤 一樹

論 文 内 容 の 要 旨

多数の鉄と硫黄からなる鉄-硫黄クラスター、中でも四つの鉄と四つの硫黄がキューバン型（立方体型）に配列した[Fe₄S₄]クラスターは、広く生物に存在し、主にタンパク中の活性中心として生体内の電子伝達や有機基質の物質変換を担い、さらには DNA の修復や遺伝子の発現制御など、生命維持の根幹にも一部関与する。生体内では、[Fe₄S₄]クラスターは[Fe₄S₄]^{1+,2+,3+}という三つの酸化状態をとり得る。最も安定な状態は[Fe₄S₄]²⁺であり、そのモデル化合物となるクラスター [Fe₄S₄(SR)₄]²⁻ (SR = チオラート, R は任意の有機基)は、1970 年代より化学合成されている。これまでに明らかにされたことは、[Fe₄S₄(SR)₄]²⁻が構造を変えることなく電子の授受を行うこと、また嫌気性条件下では比較的安定で反応性に乏しいことである。本研究では、[Fe₄S₄]クラスターの安定性や反応性と酸化状態の関係に着目し、最も安定な酸化状態である[Fe₄S₄(SR)₄]²⁻より 2 電子酸化された、例外的に高酸化状態の[Fe₄S₄]⁴⁺クラスター[Fe₄S₄{N(SiMe₃)₂]₄ (**1**) を用いて反応性を検討した。その結果、比較的安定と考えられてきた[Fe₄S₄]クラスターの周りを自在に修飾できる、あるいは[Fe₄S₄]骨格を分割もしくは融合させられるという、新しい現象を発見した。

タンパク中にある[Fe₄S₄]クラスターの多くは、四つの鉄にシステイン残基のチオラートを結合させている。一方で二種類の配位子を 3:1 比で結合させたものは、酵素反応に関するクラスターに見られ、例えば水素を代謝する酵素ヒドロゲナーゼには、三つのチオラートと一つのイミダゾールが結合した[Fe₄S₄]クラスターが存在する。通常、[Fe₄S₄]クラスターに含まれる四つの鉄は等価であるため、このうち一つを区別し異なる環境におくのは至難の業であったが、本研究ではこの問題に対して、クラスターの還元を用いた数選択的な配位子置換という解決策を示した。この方法は 3 ステップからなり、(i) 高酸化型クラスター**1** の安定化に寄与している強塩基性のアミ

ト配位子-N(SiMe₃)₂ を、チオールとの酸-塩基型反応によりチオラート(SR)へ置換する、(ii) 置換後は高酸化状態に耐えられなくなり、チオラートの一つが解離して鉄を還元する、(iii) 新たな配位子で、鉄の上に生じた空きを埋める、である。ここで達成した、高酸化状態の緩和(還元)を駆動力とする、数選択的なチオラートの導入手法は、[Fe₄S₄]骨格の周りにおける配位子の種類と数を制御できるだけでなく、長年の合成課題であった[Fe₄S₄]クラスターと金属錯体の連結にも応用できることを明らかにした。さらに、高酸化型クラスター**1**の一電子還元体[**1**⁻]を合成し、これと種々のかさ高いチオールとの反応から、四つのチオラートを持つ[Fe₄S₄]³⁺状態のクラスターを合成した。[Fe₄S₄]³⁺状態は、広く存在する高電位鉄硫黄タンパクに特徴的な高酸化状態だが、不安定さ故にこれまでこの酸化状態にあるモデルは一例のみであった。本研究で開発した[**1**⁻]とチオールの反応は、加えるチオールの種類を変えるだけで[Fe₄S₄]³⁺状態のクラスターを様々な手段を与え、また一連の[Fe₄S₄]³⁺クラスターの性質調査からは、クラスター周りの疎水環境と酸化還元電位の関係に対する系統的な解釈が導かれた。

[Fe₄S₄]クラスターの多くは熱力学的に安定であることから、骨格構造を変化させる化学反応は極めて困難と考えられてきた。一方で生化学者からは、[Fe₄S₄]骨格の分割あるいは融合を伴う、生体機能の発現あるいは巨大クラスターの生合成が提案されてきた。本研究では、クラスター**1**の骨格変換反応を通じて、従来信じられてきた[Fe₄S₄]骨格の安定性が、実際にはその酸化状態に大きく依存し、適切に酸化状態を選ぶことで骨格構造を変化させられることを新たに見出した。例えばクラスター**1**は、ピリジンを加えると二分割されて定量的に[Fe₂S₂]クラスターを与え、二分子の[Fe₂S₂]クラスターは、ピリジンを除去する、あるいは還元すると、会合して[Fe₄S₄]クラスターを与える。クラスター**1**と[Fe₂S₂]クラスターの電子状態の類似性に着目したこの反応は、遺伝子転写制御タンパク質の機能を再現する分子スイッチモデルと位置づけられる。また、クラスター**1**が還元され易いことを用いて、硫黄原子の引き抜きによるクラスターの融合反応を開発し、窒素固定化酵素ニトロゲナーゼに特有なP-クラスターの[Fe₈S₇]骨格を人工構築することにも成功した。

以上の通り、本研究では[Fe₄S₄]クラスターの酸化状態を変化させるシンプルな方法から、自在に[Fe₄S₄]クラスターの周囲や骨格を変換させるという、先例のない反応を開発した。特に、”[Fe₄S₄]骨格は安定である”という従来の常識を覆したインパクトは大きい。