

藤 井 浩 (准教授) (1998 年 3 月 1 日着任)

A-1) 専門領域：生物無機化学，物理化学

A-2) 研究課題：

- a) 高原子価ヘム酵素反応中間体の機能発現の分子機構の研究
- b) 不斉サレン錯体による不斉エポキシ化活性種の研究
- c) 白血球の抗菌に関わる酵素反応中間体の研究

A-3) 研究活動の概略と主な成果

- a) ヘムタンパク質の機能発現において軸配位子がどのような役割をもつかは，古くより興味をもたれ研究が行われているが，未だ明快な解答が得られていない問題の一つである。例えば，ペルオキシダーゼではヒスチジン由来のイミダゾレートが，カタラーゼではチロシン由来のフェノレート，さらにシトクロム P450 ではシステイン由来のチオレートが配位している。これらヘム酵素は，鉄 4 価オキソポルフィリン π - カチオンラジカル (Compound I) とよばれる共通の反応活性種を用いて反応することから，軸配位子は Compound I の電子構造や反応性を大きく変化させていると考えられていた。ところが，軸配位子がこういった機構で Compound I の反応性を制御しているのかという問題は，未解明のままであった。我々は Compound I モデル錯体を用いてこの問題の解決をめざした。反応速度論的手法や種々の分光学的手法を組み合わせることにより，軸配位子は Compound I 自体をより活性にすることにより反応性を高めているのではなく，反応後に生成する鉄 3 価状態 (resting state) の安定性を高めることにより Compound I の反応性を高めているというユニークな機構で制御していることを見いだした。
- b) 遷移金属錯体を用いた不斉酸化反応は，天然物合成，医薬品合成などさまざまな合成反応において極めて重要な反応である。そのため，多くの不斉酸化反応を行う遷移金属錯体が開発されている。それらの中で不斉マンガンサレン錯体 (Jacobsen 触媒) は，極めて有用性の高い錯体である。しかし，Jacobsen 触媒がどのような活性種を生成し，どのように不斉選択性を発現しているかは未解明の問題である。とりわけ，Jacobsen 触媒がほとんど平面的な構造であるにもかかわらずなぜ高い不斉選択性を示すのかは，多くの研究者が注目している点である。我々は，マンガン 4 価サレン錯体とヨードシリアルエンとの反応により，ヨードシリアルエン付加体の合成，単離に成功した。さらにこの錯体の構造解析にも成功した。結晶構造では，ヨードシリアルエンの配位によりサレン配位子が平面から階段状に大きく構造変化し不斉な環境を作り出していることが明らかとなった。さらにこの錯体と種々のオレフィンとの反応を行い，ヨードシリアルエン付加体が高原子価オキソ錯体を生成せず直接エポキシ化反応を行っていることを明らかにした。
- c) 生体内の白血球は，外部から細菌などが体内に侵入すると細菌を取り囲み，白血球中のミエロペルオキシダーゼという酵素が塩素イオンから次亜塩素酸を作り出し細菌を撃退している。ミエロペルオキシダーゼがどのようにして次亜塩素酸を作り出しているかは未解明である。これまでの研究で，酵素が過酸化水素と反応して，高原子価オキソヘム錯体を形成することが知られていて，これが塩素イオンを酸化して次亜塩素酸を合成していると考えられている。我々は 高原子価オキソヘム錯体のモデルとなるオキソ鉄 4 価ポルフィリン π カチオンラジカル錯体 (compound-I 錯体) を合成し，塩素イオンとの反応を研究した。プロトンの効果を解明するため，トリフルオロ酢酸存在下，compound-I 錯体と塩素イオンの反応を -90 度で行い，種々の分光法を用いて解析した。その結果，compound-I 錯体は塩素イオンと反応してメソクロロ鉄 3 価イソポルフィリン錯体に変化することを見いだした。さらにこの錯体は，

種々の有機化合物を塩素化することができることが明らかにした。これまでイソポルフィリンは不活性な錯体と考えられていたが、ポルフィリン環の置換基により活性化できることが証明された。

B-1) 学術論文

- Z. CONG, S. YANAGISAWA, T. KURAHASHI, T. OGURA, S. NAKASHIMA and H. FUJII**, “Synthesis, Characterization, and Reactivity of Hypochlorito-Iron(III) Porphyrin Complexes,” *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 20617–20620 (2012).
- Z. CONG, T. KURAHASHI and H. FUJII**, “Formation of Iron(III) *Meso*-Chloro-Isoporphyrin as a Reactive Chlorinating Agent from Oxoiron(IV) Porphyrin π -Cation Radical,” *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 4469–4472 (2012).
- T. KURAHASHI and H. FUJII**, “Comparative Spectroscopic Studies of Iron(III) and Manganese(III) Salen Complexes Having a Weakly-Coordinating Triflate Axial Ligand,” *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **85**, 940–947 (2012).
- C. WANG, T. KURAHASHI and H. FUJII**, “Structure and Reactivity of Iodosylarene Adduct of Manganese(IV) Salen Complex,” *Angew. Chem., Int. Ed.* **51**, 7809–7811 (2012).
- A. TAKAHASHI, D. YAMAKI, K. IKEMURA, T. KURAHASHI, T. OGURA, M. HADA and H. FUJII**, “The Effect of the Axial Ligand on the Reactivity of the Oxoiron(IV) Porphyrin π -Cation Radical Complex: Higher Stabilization of the Product State Relative to the Reactant State,” *Inorg. Chem.* **51**, 7296–7305 (2012).
- T. SATO, S. NOZAWA, A. TOMITA, M. HOSHINO, S. KOSHIHARA, H. FUJII and S. ADACHI**, “Coordination and Electronic Structure of Ruthenium(II)-*tris*-2,2'-Bipyridine in the Triplet Metal-to-Ligand Charge Transfer Excited State Observed by Picosecond Time-Resolved Ru K-Edge XAFS,” *J. Phys. Chem. C* **116**, 14232–14236 (2012).
- J. ZHU, T. KURAHASHI, H. FUJII and G. WU**, “Solid-State ^{17}O NMR and Computational Studies of Terminal Transition Metal Oxo Compounds,” *Chem. Sci.* **3**, 391–397 (2012).

B-4) 招待講演

- H. FUJII**, “Reactions of Oxoiron(IV) Porphyrin π -Cation Radicals with Chloride Ion,” 40th International Conference on Coordination Chemistry, Valencia (Spain), September 2012.
- H. FUJII**, “ ^{13}C and ^{15}N NMR Spectroscopy of Heme-Bound Cyanide ($^{13}\text{C}^{15}\text{N}$) in Ferric Heme Peroxidases,” 7th International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines, Jeju (Korea), July 2012.
- H. FUJII**, “Control of Regioselectivity of Heme Oxygenase by Reconstruction of Active Site,” Japan-Korea Seminars on Biomolecular Sciences-Experiments and Simulations, Nara (Japan), January 2012.
- 藤井 浩, 「生体内における常磁性金属イオンと有機ラジカルとの磁氣的相互作用について」分子研研究会「レーザー分光および磁気測定による分子構造探求の新展開」岡崎, 2012年7月.
- 倉橋拓也, 「不斉マンガンサレン触媒から生成する高原子価錯体の分光・磁気測定研究」分子研研究会「レーザー分光および磁気測定による分子構造探求の新展開」岡崎, 2012年7月.
- 藤井 浩, 「鉄イオン含有酵素の反応中間体の電子構造と反応性について」北陸先端大, 能美市, 2012年3月.
- 藤井 浩, 「金属酵素による酸素活性化機構と酵素機能の関わり」筑波大学, つくば市, 2012年1月.

B-6) 受賞, 表彰

高橋昭博, 日本化学会学生講演賞 (2007).

高橋昭博, 第41回酸化反応討論会ポスター賞 (2008).

王 春蘭, 第44回酸化反応討論会ポスター賞 (2011).

T. KURAHASHI and H. FUJII, BCSJ Award Article (2012).

B-7) 学会および社会的活動

学協会役員等

酸化反応討論会幹事 (2011-).

学会の組織委員等

14th International Conference on Bioinorganic Chemistry, Local Committee (2009).

B-8) 大学での講義, 客員

筑波大学大学院理学専攻化学研究科, 集中講義「無機分析化学特論」2012年1月24日-25日.

B-10) 競争的資金

科研費基盤研究(C), 「合成ヘムとミオグロビン変異体による亜硝酸還元酵素モデルの構築と反応機構の研究」藤井 浩 (2000年-2002年).

科研費基盤研究(B), 「単核非ヘム酵素反応中間体としての高酸化オキソ錯体の合成と反応性の研究」藤井 浩 (2002年-2004年).

科研費基盤研究(B), 「立体構造にもとづく基質結合サイトの再構築による酵素反応選択性の制御」藤井 浩 (2004年-2007年).

大幸財団海外学術交流助成金, 「第3回ポルフィリンとフタロシアニンに関する国際会議での研究発表」藤井 浩 (2004年).

科研費特定領域研究「配位空間」(公募研究), 「金属酵素のナノ反応空間における基質の配向および反応選択性の制御」藤井 浩 (2005年-2006年).

科研費基盤研究(B), 「高原子価オキソ金属錯体の反応性と反応選択性を制御する分子機構の解明」藤井 浩 (2010年-2013年).

科研費基盤研究(C), 「高原子価マンガンオキソ錯体の精密反応制御」倉橋拓也 (2011年-2015年).

C) 研究活動の課題と展望

生体内の金属酵素の構造と機能の関わりを, 酵素反応中間体の電子構造から研究している。金属酵素の機能をより深く理解するためには, 反応中間体の電子状態だけでなく, それを取り囲むタンパク質の反応場の機能を解明することも重要であると考え。これまでの基礎研究で取得した知見や手法をさらに発展させて, 酵素, タンパクのつくる反応場の特質と反応性の関係を解明していきたいと考える。また, これらの研究を通して得られた知見を基に, 酵素機能変換法の新概念を確立できるよう研究を進めたいと考える。