

立体選択的ケトン還元反応を触媒する人工金属酵素の創製

(阪府大生命¹・大阪公大院農²) ○松本航紀¹・松本隆聖²・森田能次²・藤枝伸宇²

Creation of artificial metalloenzymes for stereoselective asymmetric reduction of a ketone compound

(¹Graduate School of Life and Environmental Sciences, Osaka Prefecture University, ²Graduate School of Agriculture, Osaka Metropolitan University) ○Matsumoto Koki,¹ Ryusei Matsumoto,² Yoshitsugu Morita,² Nobutaka Fujieda²

Recently, artificial metalloenzymes which synthesized metal complexes are incorporated into biomolecules have attracted attention as a new approach to green chemistry. TM1459 protein from *Thermotoga maritima* has highly thermal stability and a metal binding site consisting of four histidines. In this study, we attempted to create an artificial ketone reductase with not only high reactivity but also high stereoselectivity by mutating three of the four histidines to alanine at this metal binding site. By combining these mutants with organometallic complexes, we screened the asymmetric hydrogenation of ketones and choose several mutants that showed high selectivity.

Keywords : Artificial Metalloenzyme; Macromolecular ligand; Asymmetric hydrogenation

近年、金属錯体をタンパク質に導入した人工金属酵素¹⁾が有機合成の新たなアプローチとして注目されている。当研究室では超高熱菌由来の TM1459 タンパク質を用い、このタンパク質が持つ4つのヒスチジン残基からなる金属結合部位に、直接、金属イオンや金属錯体を結合させることで、より簡便に人工金属酵素を構築する手法を開発してきた。²⁾本研究では、第一配位圏にある4つのヒスチジン残基のうち3つをアラニンに変異させた変異体を構築し、Ru(*p*-cym)錯体、Ir(Cp*)錯体、Rh(Cp*)錯体を導入することで、立体選択的なケトンの不斉水素化反応のスクリーニングを行った。モデル基質としては 2,2,2-trifluoroacetophenone を用いた(図1)。Ru(*p*-cym)錯体とともに H54A/H58A/H92A 変異体を添加した際にエナンチオ過剰率は52%を示し、立体選択性が見られた。さらに、活性中心近傍にカルボン酸を持つアミノ酸を導入することでさらなる活性向上が観測された。本発表では、これらの結晶構造解析の結果や配位圏周辺の残基にさらなる変異を導入した変異体について議論する。

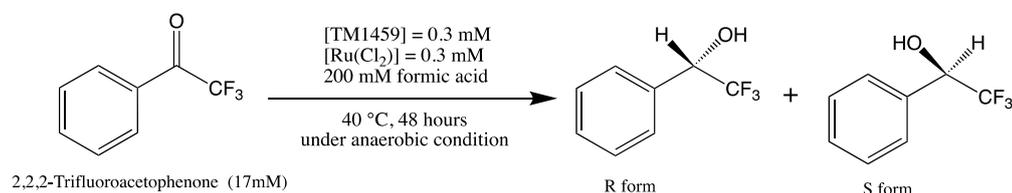


Fig 1. Aryl ketone reduction as a model reaction.

- 1) (a) F. Schwizer, T. R. Ward, *et al.*, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 142. (b) M. Hoarau, P. Faller, *et al.*, *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *308*, 445. 2) (a) N. Fujieda, S. Itoh, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 5149. (b) N. Fujieda, S. Itoh, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 7717.