

リモート金属結合部位を最適化した立体選択的マイケル付加反応を触媒する人工金属酵素の創製

(阪公大院農¹⁾) ○森川 才翔¹・松本 隆聖¹・森田 能次¹・藤枝 伸宇¹

Development of artificial metalloenzymes catalyzing stereoselective Michael addition reactions with optimized remote metal binding sites (¹ *Graduate School of Agriculture, Osaka Metropolitan Univ.*) ○Saito Morikawa,¹ Ryusei Matsumoto,¹ Yoshitsugu Morita,¹ Nobutaka Fujieda¹

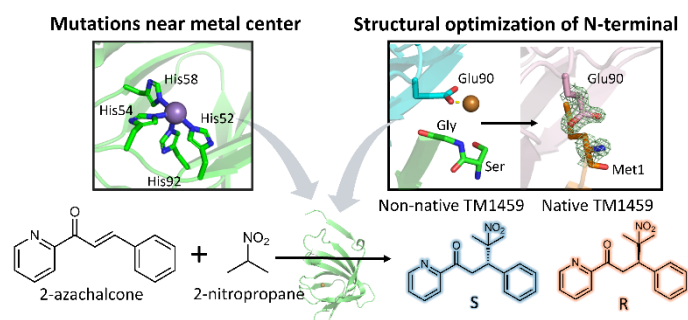
Since chalcones are useful as a building block for pharmaceutical ingredients, a variety of reaction systems are required. One of them is enantioselective Michael addition reaction. In the previous study, 90 % enantiomeric excess of the *S*-enantiomer was achieved in Michael addition reactions using 2-nitropropane and 2-azachalcone as substrates by using inorganic catalysts. In this reaction, however, a large amount of catalyst was required. To reduce the catalyst amount and invert the enantioselectivity, another reaction system is needed.

In this study, we used artificial metalloenzymes, catalysts that combine a protein with a metal ion. As a result, we achieved to improve enantioselectivity in the Michael addition reaction by introducing mutations near the metal center and optimization strategy for the N-terminal region. In this presentation, we will discuss the details of the results and the mechanism.

Keywords : Artificial metalloenzyme; Macromolecular ligand; X-ray crystallography; SUMO

カルコン骨格は医薬品原料のビルディングブロックとして有用であることが知られている。そのため、様々な反応系が必要とされ、そのひとつがエナンチオ選択的マイケル付加反応である。先行研究では無機触媒を用いることで、2-ニトロプロパンと2-アザカルコンを基質としたマイケル付加反応において、*S* 体のエナンチオマー過剰率 90 %を達成している。¹しかし、多量の触媒が必要であり、*R* 体の選択性が未報告であることから、より効率的な反応系が必要とされている。

本研究では、タンパク質と金属イオンを組み合わせた触媒である人工金属酵素を触媒として用いた。また、金属中心近傍への変異導入と N 末端領域に対する配列最適化を行うことで、マイケル付加反応におけるエナンチオ選択性の向上を達成した。本発表では、その結果の詳細とメカニズムについて議論する予定である。



1) Yirong Zhou, Qiang Liu and Yuefa Gong, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 7618–7627

2) Nobutaka Fujieda and co-workers, *Angew. Chem.*, **2020**, 132, 7791–7794