

芳香族ケトンの立体選択的不斉水素化反応を触媒する人工金属酵素の開発

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

Development of artificial metalloenzymes for stereoselective asymmetric hydrogenation of an aryl ketone

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

Recently, artificial metalloenzymes in which metal complexes are incorporated into biomolecules have attracted attention as a new approach to organic synthesis. TM1459 protein from *Thermotoga maritima* has high thermal stability and a metal binding site consisting of four histidines. In this study, we attempted to create an artificial keton reductase with high reactivity and high stereoselectivity by mutating three of the four histidines to alanine at this metal binding site. By combining these mutants with metal complexes, we screened the asymmetric hydrogenation of ketones and choose several mutants that showed high selectivity.

Keywords : Artificial Metalloenzymes; Macromolecular Ligands; 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*)錯体をそれぞれ導入することで、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。モデル反応として、還元剤としてギ酸、芳香族ケトンとして 2,2,2-Trifluoroacetophenone を用いて反応 (図 1) を行なった。野生型を用いた場合には選択性を示さなかった。一方で、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 83%を示し、立体選択性が見られた。本発表ではこれらの詳細に加え、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。

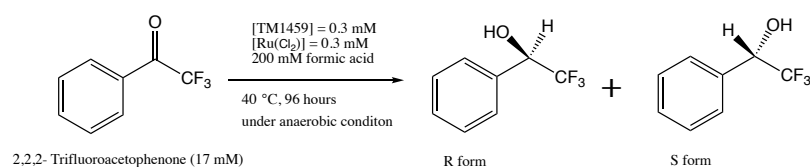


Fig 1. Aryl ketone reduction as a model reaction.

- 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.