

シトクロム P450 BM3 を活用した 8,12-guainolide 類の合成研究

(東農工大院工¹・富山県大院工²) ○坂本 良太¹・岡本 侑樹²・安田 佳織²・
 榊 利之²・長澤 和夫¹

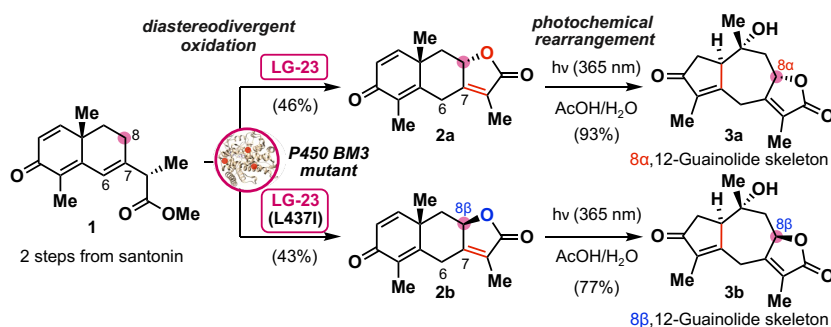
Synthetic Studies of 8,12-Guainolide Using Cytochrome P450 BM3 (¹*Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology*, ²*Department of Pharmaceutical Engineering, Faculty of Engineering, Toyama Prefectural University*) ○Ryota Sakamoto,¹ Yuki Okamoto,² Kaori Yasuda,² Toshiyuki Sakaki,² Kazuo Nagasawa¹

8,12-Guainolides are sesquiterpenes isolated from plants of Asteraceae and Apiaceae families, characterized by a tricyclic 5/7/5 ring system. Their biological activity varies depending on the stereochemistry of the hydroxyl group at C8. We have developed an efficient synthesis of 8 α ,12- and 8 β ,12-guainolides using diastereodivergent C8-hydroxylation of dienone **1**, prepared in two steps from santonin, with P450 BM3 followed by photorearrangement reaction of **2**. Using LG-23 which is P450 BM3 mutant to **1**, **2a** was obtained by C8 α hydroxylation, followed by lactonization and C6-C7 olefin isomerization (yield 46%, α : β = 7:1). On the other hand, **2b** with C8 β stereochemistry was selectively obtained using LG-23(L437I) (43%, α : β = 1:5). The photorearrangement reaction proceeded upon irradiation of **2a** and **2b** with 365 nm light in AcOH/H₂O, obtaining **3a** and **3b** in 93% and 77% yields, respectively.

Keywords : P450 BM3; Guainolide; Chemoenzymatic Synthesis; C-H functionalization

【目的】 8,12-Guainolide 類は、キク科およびセリ科の植物から単離されるセスキテルペンである。これらは、5/7/5 員環が縮環した 3 環性骨格を有し、C8 位の水酸基の立体化学の違いにより、それぞれ特異な生物活性を示す。我々は、キラル原料である santonin から 2 工程で得られるジエノン **1** を共通中間体として、P450 BM3 (CYP102A1) によるジアステレオダイバージェントな C8 位の水酸化および続く光転位反応により、8 α ,12-guainolide および 8 β ,12-guainolide 類の効率的な合成法の開発を検討した。

【実験・結果】 セスキテルペン、ジテルペン、ステロイド類に対する水酸化の実績がある P450 BM3 変異体 7 種を用いて、ジエノン **1** に対する水酸化反応を検討した。その結果、testosterone の C7 位を水酸化することで知られる変異体 LG-23¹⁾を用いた場合、**1** の C8 α 位が水酸化され、さらにラクトン化まで進行し、C6-7 位間のオレフィンが異性化した **2a** が主生成物として得られた (収率 46%, α : β = 7:1)。次に 8 β 位の水酸化体 **2b** の取得を目的に、基質の結合ポケット周辺の 17 種のアミノ酸残基に対し、飽和変異導入を行った。その結果、L437I 変異体で水酸化の立体選択性が逆転し、**2b** が選択的に得られることを見出した (収率 43%, α : β = 1:5)。得られた **2a**, **2b** に対し、AcOH/H₂O 溶媒中、365 nm の光を照射することで光転位反応が進行し、guainolide 骨格を有する **3a**, **3b** がそれぞれ 93%、77%の収率で得られることを見出した。本発表では、本手法を応用した天然物 8,12-guainolide の合成についても述べる。



1) M. T. Reetz *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, 59, 12499–12505.