

シトクロム P450 BM3 を用いたビタミン D₃ の C 環部の水酸化反応

(東農工大院工¹・富山県立大学²) ○吉村草太¹・坂本良太¹・岡本侑樹²・安田佳織²・榑 利之²・長澤和夫¹

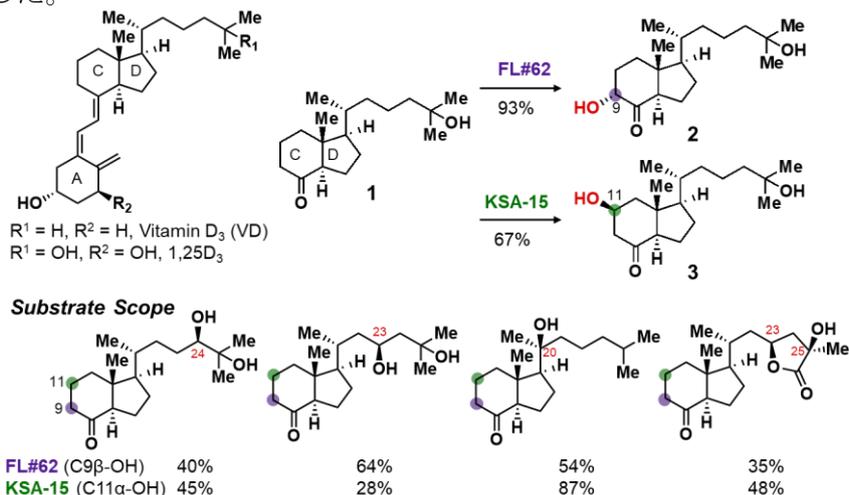
Cytochrome P450 BM3 Catalyzed Hydroxylation of the C-ring of Vitamin D₃ (¹Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology, ²Toyama Prefectural University) ○Sota Yoshimura,¹ Ryota Sakamoto,¹ Yuki Okamoto,² Kaori Yasuda,² Toshiyuki Sakaki,² Kazuo Nagasawa¹

Vitamin D₃ (VD) metabolites have various biological activities, but many of the mechanisms remain unclear. In this study, we investigated to synthesize probe molecules by introducing a hydroxyl group, which is the non-metabolized position of VD, and examined the regioselective hydroxylation of the CD ring using P450.

Keywords : P450 BM3, vitamin D₃, vitamin D₃ metabolites, C-H functionalization

【目的】 ビタミン D₃ (VD) 代謝物は、活性型ビタミン D₃ (1,25D₃) に代表されるように、多様な生理活性を有する。中には、作用機序が未解明な活性もある。本研究では、これら活性メカニズムを解明するためのプローブ分子の合成を目的とし、VD の非代謝部位である C 環部にプローブ合成の足場となる水酸基の導入を目的とし、CD 環シントン **1** を用いたシトクロム P450 による酸化反応を検討した。

【実験・結果】 P450 BM3 (CYP102A1) は、その安定性と P450 の活性化に必要な還元酵素が融合していることから反応効率が高い P450 である。本研究では、セスキテルペン、ジテルペン、ステロイド類に対し水酸化反応が進行することが報告されている P450 BM3 変異体 7 種を用いて、VD の CD 環シントン **1** に対する水酸化反応を検討した。その結果、変異体 FL#62¹⁾ を用いた場合、C 環部の 9 α 位が選択的に水酸化された化合物 **2** が得られることがわかった (収率 95%)。一方、変異体 KSA-15²⁾ を用いた場合、C 環部の 11 β 位が水酸化された化合物 **3** が得られることを見出した (収率 67%)。本反応の基質一般性について検討を行った。その結果、側鎖に水酸基が導入された四種の代謝物に相当する CD 環について、同様の位置及び立体選択性で反応が進行することを見出した。



- 1) Fasan *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18695–18704. 2) M. T. Reetz *et al.*, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 738–743.