

# 31-1020

2MD 骨格をもつ新規ビタミン D アンタゴニストの設計と合成

○五十嵐 美晴<sup>1,2</sup>, 吉本 暢子<sup>1,2</sup>, 田中 崇<sup>1</sup>, 山本 恵子<sup>1</sup>, 清水 正人<sup>2</sup>, 山田 幸子<sup>1,2</sup> ( <sup>1</sup>東京医歯大・生材研, <sup>2</sup>東京医歯大・疾患生命研 )

「目的」新しいビタミン D 受容体 (VDR) アンタゴニスト **8 種 (1 a,b-4 a,b)** を設計合成した。側鎖末端のアダマンタン環は活性型 VDR のヘリックス 12 (H12) と衝突し、転写を阻害すると考えた。A 環部には VDR 結合性が高く、安定で合成容易な 19-ノル-2-メチレン骨格を選択した。

「方法・結果」側鎖部 (**7 a,b**) は市販のアダマンタンメタノール、アダマンタンエタノールから総収率 27% で合成した。CD 環ケトン (**5**) はビタミン D<sub>2</sub> より既知の方法で合成した。A 環ホスフィンオキシド (**6**) は市販のキナ酸から総収率 33% で合成した。A 環部と CD 環部を結合し **8** を得 (Wittig-Horner, 81%)、2 位を官能基変換し 2-メチレン体 (**9**) を得た (Wittig, 85%)。次いで、アルデヒド **9** を側鎖スルホン体 (**7 a,b**) と Julia 法でカップリングした後 (93%)、保護基を除去し、25 位エピマーを HPLC にて分離し、目的物 (**1a,b ; 2a,b**) を得た。20 位の立体異性体である **3a,b;4a,b** は化合物 **9** の段階で 20 位を異性化し、同様に合成した。

