

31-1024

立体選択的な1,4-付加を利用した1 α -methyl-2 α -hydroxypropyl-25-hydroxyvitamin D₃の合成

本澤 忍¹, ○高橋 尚志¹, 栗原 正明², 橘高 敦史¹ (¹帝京大薬,²国立衛研)

【目的】ビタミンD受容体(VDR)のリガンド結合領域のArg274がLeuに変異した変異VDRに対しアゴニストとなる活性型ビタミンD₃誘導体の開発を目指す。変異VDRに生じた疎水的空間への相互作用を期待して1 α 位にメチル基を導入した。さらに、当研究室で結合親和性が上昇することが見出されている2 α -ヒドロキシプロピル基を導入し、変異VDRに対する結合親和性の回復を狙う。

【方法・結果】*cis*-エポキシド(1)を合成したのち2 α 位に相当する位置にアリル基を導入した(2)。1 α 位に相当する位置に立体選択的な1,4-付加によってメチル基を導入した。次に、ヒドロホウ素化によりアリル基をヒドロキシプロピル基とし、数工程を経て合成したA環前駆体エンイン(3)を別途合成したCD環ブロモオレフィン(4)とパラジウム触媒存在下カップリングし、脱保護して目的物(5)を得ることができた。

