重水素標識化ビタミン D_3 代謝産物群の網羅的合成法の開発

（東農工大工[1]・東農工大院工[2]・日本電子[3]）○飯島 一翔[1]、永田 亜希子[2]、坂本 良太[2]、水本 結花[2]、岩城 海帆[2]、滝脇 正貴[3]、菊谷 善國[3]、福沢 世傑[3]、小田木 陽[2]、寺 正行[2]、長澤 和夫[2]

Development of a comprehensive synthetic method for deuterium-labeled vitamin D_3 metabolites.

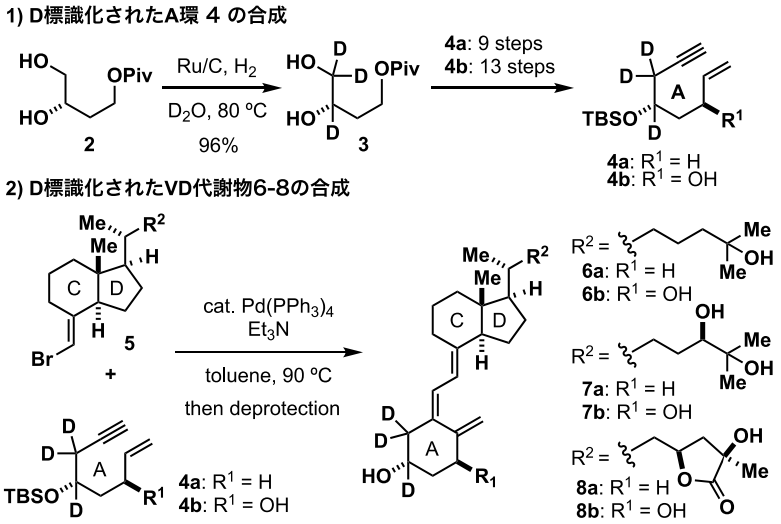
([1]*School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology,* [2]*Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology,* [3]*JEOL Ltd.*)
Kazuto Iijima,[1] Akiko Nagata,[2] Ryota Sakamoto,[2] Yuka Mizumoto,[2] Miho Iwaki,[2] Masaki Takiwaki,[3] Yoshikuni Kikutani,[3] Seketsu Fukuzawa,[3] Minami Odagi,[2] Masayuki Tera,[2] Kazuo Nagasawa[2]

Vitamin D_3 (VD) is a steroid hormone that is known to associate with a wide range of biological activities including maintaining calcium concentration homeostasis. Although the blood level of 25(OH)D_3 (**1**), one of the VD metabolites, has been measured as an indicator of some diseases related to its biological function, the other metabolites are also considered to be significantly involved in the diseases. In this study, we have synthesized deuterium-labeled VD metabolites **6**-**8**-d_3 (six in total), where three deuterium are introduced into the A-ring, a common skeleton of VD metabolites, in order to measure their blood levels of them by LC-MS/MS.

Keywords : Vitamin D_3; Deuterium labeling; LC-MS/MS; Measurement of plasma levels

【目的】 ビタミン D_3 (VD) は Ca 濃度恒常性維持や骨・筋等様々な活性に関与するステロイドホモンである。これまで、これらの活性に関連する疾患の指標として VD 代謝物の一つである 25(OH)D_3 (**1**) の血中濃度測定が行われているが、**1** 以外の代謝物も疾患に関与していると考えられる。本研究では、LC-MS/MS 法による **1** 以外の VD 代謝物の血中濃度測定を行うことを目的に、VD 代謝物の共通骨格である A 環に重水素が導入された重水素標識化代謝物 **6**–**8**-d_3（計 6 種）の合成を検討した。

【実験・結果】 L-(-)-リンゴ酸誘導体 **2** に対し、重水（D_2O）溶媒中、H_2 雰囲気下で Ru/C 触媒を作用させることで、水酸基 α 位の位置選択的な H/D 交換反応を行い、93%以上の高い重水素交換率でジオール **3**-d_3 を得た。ついで当研究室で開発した手法を基盤に *D* 標識化された A 環 **4a**, **4b** を合成した。さらに **4a**,**4b** と CD 環 **5**（各代謝物の側鎖を持つ）を、Pd 触媒によるカップリング反応を行い、*D* 標識化 VD 代謝物 **6**–**8**-d_3（計 6 種）の合成に成功した。



© The Chemical Society of Japan