脂溶性ビタミンの合成

北 原 武

理化学研究所 (埼玉県和光市広沢 2-1)

The Synthesis of Lipid-soluble Vitamins

Takeshi KITAHARA

The Institute of the Physical and Chemical Research (2-1, Hirosawa, Wako, Saitama)

生体内で重要な役割を果たしている脂溶性ビタミン類は、次のように分類される。

- 1) ビタミン A
- 2) ビタミン D
- 3) ビタミン E
- 4) ビタミン K
- 5) 必要脂肪酸

以上の内 5) に関しては別章に詳述されているので、ここでは 1)~4) について述べる。脂溶性ビタミンの合成については既に多くの総説や成書が出版されているので、詳細はこれに譲り、ここでは概要および最近の進歩を中心に扱う。

1 ビタミン A の合成

ビタミン A (I) は淡黄色柱状の結晶 (mp 62~64°C) で、325 mμ に紫外吸収極大

を持つ分子式 $C_{20}H_{28}O$ の polyene alcohol であり、抗夜盲症および発育促進作用を有するビタミンである。二重結合は 5 個共役して存在し、天然には all-trans 体の他に数種の異性体が知られている。1929~1931 年に Karrer らにより構造決定が行われて以来その合成の試みが多く、研究者によりなされたが、中間体が油状のことが多いためもあり、純粋に得るのが困難であった。1947 年になり Isler・Huber ら、Cawley らおよび van Dorp・Arens によって独立に高純度ビタミン A の合成法が確立され、その後各種の変法・改良法が開発され工業化にも成功して現在に至っている。いずれの場合も大部分が β -ionone (II) を出発原料とし残る C_7 -単位をいかに組み立てるかに主眼を置いている。(II) の代

表的な合成法を 図-1 に示す²⁾。レモングラスの成分 citral (III) とアセトンの

図-1

縮合で pseudoionone (IV) とし酸接触閉環すれば II が得られる。IV は dehydrolinalool (VI) と isopropenyl ether あるいは diketene を酸接触転位反応させても得られる。

こうして得た β -ionone (II) に C_7 -側鎖を結合させてビタミン A に導く方法は主として i) アセチレンとの縮合, ii) Reformatsky 反応の利用, iii) 活性メチレンとの縮合, iv) Wittig 反応の利用, 以上のように分類されるので順を追って述べる。

1.1 acetylene 中間体を用いる方法

この方法は A の代表的合成法の一つで、Isler の工業的合成法もこれによっている³⁾。即ち (II) の Darzen 反応で得られる C_{14} -aldehyde (VII) を cis-3-methylpent-2-en-4-yn-1-ol (VIII) との Grignard 反応で diol (IX) とし、半還元後脱水・異性化により A を得る。VIII の trans 異性体使用により A 異性体の合成も可能である。propargyl bromide と (II) から得られる propargylionol (X)^{4), 5)} またはその脱水生成物 (XI)⁶⁾ と dimethoxybutanone (XII) の縮合による A-aldehyde 合成も各種知られている (図-2)。

図-2

図-3

図-4

図-5

(II) の Nef 反応生成物, ethynyl-ionol (XIV) も重要中間体であり, XIV と formyl crotonate と縮合で生成する diol (XV) から whiting 反応により A を得る^{7), 8)}。同様にして dihydroionone から A 酸が得られる⁹⁾ (図-3)。

(II) に C_7 -acetylene 誘導体を縮合させて A とする方法もある^{10), 11)} (図-4)。trimethylcyclohexanone を原料として acetylene 誘導体を用いる A 合成法もある¹¹⁾。また C_{18} -ketone (XVI) と ethoxyethyne を縮合後半還元脱水で A-aldehyde を得る¹²⁾ (図-5)。

1.2 Reformatsky 反応の利用

Reformatsky 反応も A 合成において重要な役割を果たしている。(II) と C_7 -halide (XVII) の縮合で一挙に骨格ができて上がる¹³⁾。

A 合成の重要中間体である β -ionylidene acetic acid (XVIII) は (II) と bromoacetate の Reformatsky 反

図-6

応で得られるが, 中間体の oxyester (XIX) の脱水の際 *retro* 体 (XX) となってしまうことが多く, 正常な XVIII 型の化合物を得るために 図-6 に示すようなくふうがなされている^{14), 15)}。XVIII は β -ionylidene acetaldehyde (XXI) の原料となり得る¹⁶⁾。 C_{18} -ketone (XVI) と bromoacetate との縮合により, C_{20} -hydroxyester を経て脱水により, C_{20} -*retro* 体 (XXII) を与えるが,^{12), 15)} bromoacetonitrile を用いれば正常な A-nitrile を生成する¹⁴⁾。(XXI) と bromosenecioate との縮合では一挙に

図-7

C_{20} -hydroxyester を生成し, さらに A 酸エステルを得る¹⁴⁾ (図-6)。

1.3 活性メチレンとの縮合反応の利用

(XXI) を原料として β -methyl glutaconate と縮合後脱炭酸異性化により A 酸および 9-*cis*-A 酸が得られる^{13), 18)}。一方 (XXI) と senecioate の液体アンモニア中の縮合反応は好収率で A 酸を与える。この場合, 塩基の種類により非常に高い立体選択性でそれぞれの A 異性体を合成することができる¹⁶⁾ (図-7)。

1.4 Wittig 反応の利用

Wittig 反応は代表的な二重結合合成法であるので, ポリエン合成には応用範囲も広く A 合成においても重要な位置を占めている。 β -ionol (XXIII) と triphenylphosphine 塩酸塩から塩基処理で得た phosphorane (XXIV) と C_7 -aldehyde を縮合させて A 誘導体が生成するが 9-*cis* 体が主である^{13), 19)}。 β -ionone (II) と C_7 -Wittig 試薬 (XXV)¹³⁾, (XXVI)²⁰⁾ との反応による合成法もある (図-8)。

一方 vinyl- β -ionol から得た

図-8

図-9

C₁₃-dihydrophosphorane (XXVII) と各種 C₅-aldehyde 誘導体と反応させて、A誘導体¹³⁾および A 異性体²¹⁾を得る。逆に (XXI) と C₅-phosphorane (XXVIII), (XXIX), (XXX) とを反応させて A 骨格を合成する方法もある^{13), 22)} (図-9)。

1.5 その他

vinyl ether を用いた側鎖の延長による A 合成も行われ、(XXI) の合成²³⁾ および A-aldehyde の合成²⁴⁾ がある。

ビタミン A₂ の合成

ビタミン A₂ は淡水魚の肝油から発見された A 類似物質で A と同様に各種異性体が存在するが、all-trans 体 (XXXI) は mp 63~65°C の結晶で紫外吸収は 350, 286, 276 mμ に極大値を示す。A₂ の最初の合成は A 酸エステルのアリル位の臭素化、脱 HBr により行われた²⁵⁾。その後 A 合成と同様な方法で、出発原料に dehydro-β-ionylidene acetoaldehyde (XXXII)²⁶⁾, dehydro-β-ionone (XXXIII)²⁷⁾, ないしは phosphorane (XXXIV)^{28), 29)} を用いて A₂ の各種立体異性体の合成がなされている (図-10)。

図-10

2 ビタミン D の合成

ビタミン D 類は小腸における Ca の吸収を促進し、また二次的に P の吸収を促進することから骨の形成に関与しており、欠乏症としてクル病を、過剰症として食欲不振、便秘、多尿などの諸症状を併発する。実用的な D 類

には D₂(I), D₃(II) および tachysterol 誘導体などがある。D 類は生体内では、相当するステロイドから紫外線の働きにより合成されることが知られており、化学合成においても同様な方法が用いられている。従って dehydro chol* (V) の合成が問題となるが多くの場合天然物から誘導されている。D₃ および tachysterol₃ は全合成も行われている。近年ビタミン D 活性を示す本体が (I) や (II) ではなくその水酸化された化合物であることが明らかになり、生理学的な興味からも合成研究が精力的に行われ多くの成果が得られている。

* chol=cholesterol

2.1 プロビタミン D の合成

Pro-D₃(V) 合成の主要段階はアリル位のプロム化による 7-bromo 体の生成およびその脱 HBr 反応であり、これらの検討が多くなされた。Hunziker らは dibromantoin (DDH) で chol-acetate (VIII) を 7-bromo 体とし、P(OCH₃)₃ 処理で (V) を 40~50% の収率で得た³⁰⁾。ethylene oxide による脱 HBr は安価でかつ収率

図-11

良く進行する³¹⁾。Hameid らは(VIII) から図-11 のような方法で(V)を合成した³²⁾。(IX) を tosylhydrazone とし LiH 処理で (V) を得る方法もある³³⁾。

2.2 ビタミン D の合成

Pro-D から紫外線照射によって約 30% の収率で D が得られる³⁴⁾。D₃ は全合成もなしている。Inhoffen らは D₃ の分解産物のアルデヒド (X) を用いて 図-12 に示す方法で D₃ の部分合成を行った³⁵⁾。D₂ の分解で得られるアルデヒド (XI) からは同様に D₂ を得た³⁶⁾。アルデヒド (X) は 図-13 に示すルートで合成さ

図-12

図-13

図-14

図-15

図-16

図-17

図-18

れ、D₃の全合成が完成した³⁷⁾。

2.3 tachysterol₃の合成

tachysterol₃は異性化によりD₃から変換することも可能であるがDavidsonらは図-14のようにして合成した³⁸⁾。phosphonium塩(XII)はシトラコン酸から得られるケト酸(XIV)から図-15に示す方法で合成され、一方アルデヒド(XIII)は(XII)から14段階で得られた³⁹⁾。

2.4 活性型ビタミンDの合成

既述のようにD活性発現の本体はD自身ではなく、代謝された物質で

図-19

あることが近年明示された。即ち、D₃は活性発現前にまず肝臓で25位の炭素が、続いてじん臓で1位の炭素が水酸化されねばならぬ⁴⁰⁾。その結果じん臓で作られる1α,25-dihydroxyvitamin D₃[1,25-(OH)₂-D₃](XV)はじん臓摘出動物においてもD活性を示すことが明らかにされた⁴¹⁾。その後これと類似構造を有する5,6-trans D₃(XVI)⁴²⁾や dihydrotachysterol (DHT₃)(XVII)⁴³⁾がじん臓摘出動物やじん臓不全患者でも有効なことが判明し、生理作用発現に1位の水酸基の存在が最も重要であることが、示唆された。発見のいきさつおよび生理学的研究の発展の経過については詳細な総説⁴⁴⁾を参照された。

図-15にこれらの活性型D類の構造を示す。

活性型D₃類の構造解明と同時にこれらのD代謝物の合成が精力的に行われ、ビタミンDの合成は新しい時代を迎えた。ここではXV, XVI, XIXの合成について述べる。合成法は大部分が1α-hydroxysteroidを経由して光照射による方法に頼

図-20

図-21

図-22

ており、中間体の 1α -hydroxy 体の合成のために様々な工夫が行われている。

2・4・1 25-hydroxy vitamin D_3 (XIX) の合成

最初に単離同定されたのは肝臓で代謝された 25-OH- D_3 (XIX) であるが、この合成は発見者の Deluca ら⁴⁵⁾および Halkes ら⁴⁶⁾によりほとんど同時に同じ方法で合成された。これらは Chol の分解産物である 27-nor-25-one 体 (XX) から既に合成されていた 25-hydroxy chol-acetate (XXI) を原料として図-16 のルートにより合成した。

その後 Cambell らはやはり chol の酸化分解物の (24-hydroxy-acid (XXII) から (XIX) を合成した⁴⁷⁾。最近森崎らはかつ藻から大量に得られる fucosterol (XXIII) を原料として図-17 の方法で (XXI) を合成した⁴⁸⁾。これは原料が大量に得やすい利点がある。

2・4・2 $1\alpha, 25$ -dihydroxy-vitamin D_3 (XV) の合成

D 活性発現の本体である $1,25$ -(OH) $_2$ - D_3 (XV) の合成はまず Semmler らにより iso homo cholan acid methyl ether (XXIV) を原料として 21 段階で達成された⁴⁹⁾。経路の概要を図-18 に示すが、この方法は段階数が多い難点がある。

森崎らは先に述べた 25-OH- D_3 (XIX) 合成の中間体 25-OH-cholesterol (XXV) から 21 段階を要して合成に成功した⁵⁰⁾。

2・4・3 1 -hydroxy-vitamin D_3 (XVⅢ) の合成

既述のようにじん臓における 1 位の水酸化が活性発現の重要な step であり、Deluca らにより合成された 1α -OH- D_3 ⁵¹⁾ が $1,25$ -(OH) $_2$ - D_3 とほぼ同等の活性および即効性を有することが明確にされた⁵²⁾ ことにより、 $1,25$ -(OH) $_2$ - D_3 に比較して合成の容易な 1α -OH- D_3 の合成研究が主対象となりつつある。Deluca らの合成は原料を chol として $1,25$ -(OH) $_2$ - D_3 と全く同様なルートで行った。森崎ら⁵³⁾および Fürst ら⁵⁴⁾ は chol から得られる 6β-acetoxy (hydroxy)-5α-cholest-1-en-3 one (XXVI) から図-19 の方法で 1α -OH- D_3 の合成を行った。

Barton らは非常に巧みな方法で 1α -OH および 4^5 -二重結合の導入に成功した⁵⁵⁾。すなわち chol から図-20 のようにして得られる epoxydienone (XXIX) を NH_4Cl 存在下 $Li-NH_3$ で還元すると一挙に 1α -OH-cholesterol (XXVII) が chol より 27% の好収率で得られる。

金子らは先に 3-keto- 4^{14} -steroid (XXX) から図-21 に示すルートで (XXVII) を合成しているが、最近 trienone を原料として $4^{5,7}$ -diene を残したまま 1α -水酸化に成功した⁵⁶⁾。これは従来法に比較して diene 導入の際の低収率を除ける点で意義深い。が 1β -OH 体の副生が多いのが欠点である (図-21 下段)。

Harrison らは D_3 合成にも用いられた B, C 環と A 環との coupling 法により全合成を達成した⁵⁷⁾。収率はかなり良く両 fragment から最終生成物まで 22% である (図-22)。

以上に述べたように D 合成の分野では真の活性化化合物の発見と共にその生理的な意義の観点からも誘導体も含めての合成研究が現在も多く、研究者の興味を引いており、収率の改良、合成法の簡略化、新しい誘導体の開発等さらに今後の発展が期待される。

3 ビタミン E の合成

抗不妊因子である E は生体内でも抗酸化作用、酵素作用への関与などの働きを有すとされており重要なビタミンである。ベンゼン環のメチル基の置換形式により 16 種の同族体が可能であるが、天然には $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -tocol および $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -tocotrienol の八種類が存在する。多くの合成研究がなされているが、ここでは最も活性が高い代表的な E である α -tocol を中心に扱うことにする。E 合成に関しては詳細な総説があるので¹⁾、参照された

α -Tocopherol	5,7,8-Trimethyl (I)
β - "	5,8- "
γ - "	7,8- "
δ - "	8- "
α -Tocotrienol	5,7,8-Trimethyl (II)
β - "	5,8- "
γ - "	7,8- "
δ - "	8- "

図-23

い。

3.1 α -トコフェロールおよびその誘導体

α -toc は Karrer の合成 (1938) 以来各種の方法が開発されているが特に工業的合成法の研究が主体である。本質的には trimethyl hydroquinone (TMHQ) と側鎖の phytol 部分との Friedel-Crafts 型縮合によるものであり、原料合成の方法がかぎとなっている。

3.1.1 1,2,4-trimethyl hydroquinone (TMHQ)

出発原料からの分類に従い代表的合成法を述べる。

A) pseudocumene を原料とする方法

pseudocumene (III) は石油化学製品として高純度で得られ工業的に重要な TMHQ 原料である。Pongratz ら⁵⁶⁾は (III) を濃硫酸でスルホン化後、ニトロ化、還元により diamine (IV) とし、酸化および還元で TMHQ を得た (図-24)。

図-24

途中の工程の改良法の研究もある⁵⁹⁾。

一方 Grinbery は⁶⁰⁾保護基として Br を用い同様なルートで TMHQ を収率良く得ているが、Smith の古典的方法では中間体の bromo 体 (VI) から trimethyl phenol (VII) を得、これにアゾカップリング、還元で aminophenol を経て TMHQ に導いている (図-25)。

図-25

B) mesitylene を原料とする方法

Kraft らは mesitylene をニトロ化、還元でヒドロキシルアミンとし、Bamberger 転位でキノール中間体を経て好収率で TMHQ を合成した⁶¹⁾。同じ方法が (III) に対しても試みられたが低収率で利用できなかった (図-26)。

C) phenol を原料とする方法

Caldwell らは 3,5-xenol から Mannich 反応の利用により trimethyl phenol (VII) を得 TMHQ へ導いた (図-27)。

(VII) から TMHQ への変換は最近は Fremy 塩 $[\text{NO}(\text{SO}_3\text{K})_2]$ による酸化でほとんど定量的に行うことが可能なため (VII) も重要中間体である。乙益らは 2,5-xenol から 図-28 のルートで TMHQ を合成している⁶³⁾。

D) hydroquinone を原料とする方法

低置換の hydroquinone に chloromethyl 化、Mannich 反応などによりメチル基を導入する方法があり、佐藤らは Mannich 反応を利用して図のルートで合成した⁶⁴⁾ (図-29)。

3.1.2 側鎖 (phytol 相当物質) の合成

phytol は葉緑素の構成成分として天然に広く存在しており抽出により得られる。原料としてはムラサキウマゴヤシ、イラクサ、ハッカ、クロレラなどがある。わが国においてはカイコのふんが重要原料ともなっているがいずれにしても天然品だけでは生産量にも限りがあり合成による供給も重要である。原料的にはモノテルペン類 (linalool, citral, geraniol など) からの半合成法とアセトン、アセチレンなどからの全合成法があり、最終的

図-26

図-27

図-28

図-29

Blaha ら⁷³⁾, 松井ら⁷⁴⁾は TMHQ と phytan-diol を BF_3 または ZnCl_2 で縮合させて α -toc を合成した。diol は phytone (X) と Bromoacetate の Reformatsky 反応後 LiAlH_4 還元で得られる (図-36)。

Mayer らは天然フィトールから誘導した光学活性 phosphorane (XI) と光学分割後誘導された formylchromane (XII) との Wittig 反応により二種の光学活性 α -toc (2*R*, 4'*R*, 8'*R*-および 2*S*, 4'*R*, 8'*R*-体) の合成を行った⁷⁵⁾ (図-37)。

他にも α -toc 合成法は種々^{76), 77)}しられているが, 現在 α -toc は TMHQ と phytol もしくは isophytol との縮合により工業的に合成されており収率はほぼ定量的で, 精製は主として分子蒸留によっている。遊離の toc 以外に工業的には acetate, acid succinate, Ca-succinate などが合成されている。 α -toc 類縁体として他の tocol 類, tocotrienol 類の合成も報告されているがここでは扱わぬこととする。

4 ビタミン K の合成

血液凝固促進因子として必要不可欠のKには図-38に示すように多くの同族体があるが, 天然から見いだされたのは K_1 , K_2 系列であり $\text{K}_3 \sim \text{K}_7$ は合成された物質である。

4.1 K_1 系

アルファルファから分離された K_1 は 1939 年構造が決定されるとほとんど同時に 3 つのグループにより合成された。いずれも phytyl bromide (or alcohol) と menadiol (or menadione) との縮合によっており収率は高々 20% 程度のものであった。Isler らは BF_3 触媒を用いての改良法により収率を 30~37% に上昇させた⁷⁸⁾。Hirschmann らは menadiol の代わりに menadiol-1-monoester を使用して合成した結果これまでの方法

図-39

では不可避であった副生物 (VIII) の生成をほとんど抑制できたため高収率で高純度 K_1 を得た⁷⁹⁾ (図-39)。

この方法は Lindlar ら⁸⁰⁾の開発により K_1 の工業的合成の重要な一方法となっている。Kvita らは同様なルートで触媒に Lewis 酸を用いて 66% の収率で K_1 を得た⁸¹⁾。

Isler ら⁷⁸⁾の合成では原料として天然 phytol および合成 isophytol を用いており, 双方の K_1 ともに旋光度を除いては物性にも生物活性にもほとんど差異のないことが明確になった。またその後の Isler らの研究により天然型 K_1 の立体構造と合成条件などとの関連などが明確にされた⁸²⁾。

松井らは E 合成と同様に phytandiol と menadiol を BF_3 で縮合後酸化・脱水で K_1 を合成した⁸³⁾。

側鎖単位の異なる K_1 系列の合成も行われ $\text{K}_{1(5)}$, $\text{K}_{1(10)}$, $\text{K}_{1(15)}$, $\text{K}_{1(25)}$, $\text{K}_{1(30)}$ が得られている^{84), 85)}。現在 K_1 は医薬的用途に使用するため工業的に合成されているが, それには合成法の進歩とともに, 分子蒸留, クロマトグラフィーなどの精製技術の発達も大きな役割を果たしている。

4.2 K_2 系

K_2 同族体は合成により側鎖の イソプレン単位が決定されたが, 天然品は鎖の二重結合が all-*trans* であることが特徴である。合成法は K_1 系列と同等で isoprenyl alcohol (*trans* 体) を原料として行えば良いが, 側鎖の二重結合の存在のため強い酸性条件では環化や異性化が起こるので温和に行うことが必要である。Isler らはこうして $\text{K}_{2(10)}$, $\text{K}_{2(15)}$, $\text{K}_{2(20)}$, $\text{K}_{2(25)}$, $\text{K}_{2(30)}$, $\text{K}_{2(35)}$ の合

図-40

成を行った⁸⁶⁾。鎖原料の第三アルコールは図-40のようにしてアリル転位の利用により合成された。

さらに高級 K_2 系列の合成 [$\text{K}_{2(45)}$, $\text{K}_{2(50)}$] も結核菌より見いだされた同族体のイソプレン単位数の決定の際合成された^{87), 88)}。

4.3 ビタミン K_3 (menadione)

すでに 1925 年に 2-methylnaphthalene のクロム酸酸化により K_3 が得られているが毒性の面で医薬としての利用は減少しつつあり現在は配合飼料用などとされて

図-41

いる。一般的合成法としては上に述べた酸化法(酸化剤としては FeCl_3 , H_2O_2 , CrO_3 など)および図-41 に示す Diels-Alder 反応を利用する方法の二経路が代表的である。その他の K 同族体についても合成法が報告されている。

(昭和 49 年 月 5 日 16 受理)

文 献

- 1) 日本ビタミン学会編“新ビタミン学”(1969), p. 9~129 およびその引用文献参照
- 2) a) 奥田治著“香料化学総覧”[Ⅱ] p. 945~950 (1968) 広川書店
b) D.J. Faulkner, *Synthesis*, **1971**, 175
- 3) O. Isler *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, **30**, 1911 (1947)
- 4) W.J. Humphlet, *Brit.*, 717,095 (1954); *Chem. Abstr.*, **49**, 15955 c
- 5) 阿部: 特許公告 昭 37-4876
- 6) K. Eiter, E. Truscheit, *U.S.* 3,060,229 (1962)
- 7) 実戸: 特許公告 昭 39-3678
- 8) D.A. Sharrygina *et al.*, *Zh. Organ. Khim.*, **2**, 1586 (1966); *Chem. Abstr.*, **67**, 43949 s (1968)
- 9) 実戸: 特許公告 昭 39-12314
- 10) D.M. Burness, C.D. Robeson, *U.S.* 2,676,994 (1954); *Chem. Abstr.*, **50**, 408 d
- 11) E.R.H. Jones, R. Evans, *Brit* 696,235 (1953); *Chem. Abstr.*, **50**, 406 i
- 12) J.F. Arens, D.A. vanDorp, *Rec. trav. Chim.*, **68**, 604 (1949)
- 13) H. Pommer, *Angew. Chem.*, **72**, 811 (1960)
- 14) K. Eiter *et al.*, *Angew. Chem.*, **72**, 948 (1960)
- 15) H.O. Huisman *et al.*, *Rec. trav. Chim.*, **75**, 977 (1956)
- 16) M. Matsui *et al.*, *J. Vitaminol.*, **4**, 178 (1958)
- 17) N.L. Wendler *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, **73**, 719 (1951)
- 18) C.D. Rebeson *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, **77**, 41 20 (1955)
- 19) S.M. Makin *et al.*, *Biol. Aktivn. Soedin. Akad. Nauk SSSR*, 224 (1965); *Chem. Abstr.*, **49**, 15955 c
- 20) W. Stilz, H. Pommer, *G.P. Appl.*, 1109671 (1968)
- 21) C.F. Garbers *et al.*, *J. Chem. Soc.*, (C) **1968**, 1982
- 22) S.M. Makin, *Zh. Obshch. Khim.*, **32**, 3159 (1962); *Chem. Abstr.*, **58**, 10066 e
- 23) H. Pommer, *Ger.* 1,031,301 (1958); *Chem. Abstr.*, **54**, 22712 d
- 24) Zh. A. Krasnaya, V.F. Kucherov, *Chem. Abstr.*, **60**, 8067 a
- 25) K.R. Farrer *et al.*, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 2657
- 26) U. Schweiter *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, **45**, 528 (1962)
- 27) U. Schweiter *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, **45**, 517 (1962)
- 28) U. Schweiter *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, **45**, 541 (1962)
- 29) K. Eiter *et al.*, *G.P. Appl.*, 1,110,633 (1961)
- 30) F. Hunziker, F.X. Muller, *Helv. Chim. Acta*, **41**, 70 (1958)
- 31) R. Jaworska *et al.*, *Pol.*, 50,166 (1966); *Chem. Abstr.*, **65**, 20197 b (1966)
- 32) K.A. Hameid, V.M. Bakshi, *Indian J. Pharm.*, **26**, 52 (1963)
- 33) L. Caglioti *et al.*, *Chim. Ind. (Milan)* **45**, 559 (1963)
- 34) M. Akter, C.J. Gibbons, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 5964
- 35) H.H. Inhoffen *et al.*, *Chem. Ber.*, **91**, 2309 (1958)
- 36) H.H. Inhoffen *et al.*, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 385
- 37) H.H. Inhoffen *et al.*, *Chem. Ber.*, **90**, 664 (1957); **91**, 781, 2626 (1958); **92**, 1564, 1772 (1959)
- 38) R.S. Davidson *et al.*, *Tetrahedron letters*, **1963**, 1413
- 39) R.S. Davidson *et al.*, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 4907
- 40) D.R. Fraser, E. Kodicek, *Nature*, **228**, 764 (1970)
- 41) M.F. Holick *et al.*, *Biochemistry*, **10**, 2799 (1971)
- 42) M.F. Holick *et al.*, *Biochemistry*, 2715 (1972)
- 43) S. Sagar *et al.*, *Arch. Internal. Med.*, **130**, 768 (1972)
- 44) 須田, ビタミン, **45**, 175 (1972)
- 45) J.W. Blunt, H.F. Deluca, *Biochemistry*, **8**, 671 (1969)
- 46) S.J. Halkes, N.P. Van Vliet, *Rec. Trav. Chim.*, **88**, 1080 (1969)
- 47) J.A. Campbell *et al.*, *Steroids*, **13**, 567 (1969)
- 48) M. Morisaki *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 457 (1973)
- 49) E.J. Semmler *et al.*, *Tetrahedron Letters*, **1972**, 4147
- 50) J. Rubio-Lightbourn *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 1854 (1973)
- 51) H.F. Duluca *et al.*, 日本公開特公, 特開昭 48-62750 (1973)
- 52) M.F. Holick *et al.*, *Science*, **180**, 190 (1973)
- 53) M. Morisaki *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 1853 (1973)
- 54) A. Fürst *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, **56**, 1708 (1973)
- 55) D.H.R. Barton *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, **95**, 2748 (1973)
- 56) a) C. Kaneko *et al.*, *Tetrahedron Letters*, **1973**, 2339
b) C. Kaneko *et al.*, *Tetrahedron*, in press
- 57) R.G. Harrison *et al.*, *Tetrahedron Letters*, **1973**, 3649
- 58) A. Pongratz, K.L. Zirm, *Monat. Chem.*, **83**, 13 (1952)
- 59) G. Leuschner, K. Pfordte, *J. prak. Chem.*, **4**, 340 (1960)
- 60) F.L. Grinberg, A.A. Svishchuk, *Ukrain. Khim Zhur.*, **23**, 79 (1957)
- 61) M. Ya. Kraft, A.M. Tsyzunova, *Med. Prom. SSSR*, **14**, 27 (1960)
- 62) 佐藤, 藤間, 有合化, **25**, 252 (1967)
- 63) H. Otomasu, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 378 (1968)
- 64) K. Sato, S. Abe, *J. Org. Chem.*, **28**, 1928 (1963)
- 65) I.K. Saricheva, *Zhur. Obsh. Khim.*, **31**, 2190 (1961)
- 66) 佐藤, 宮本, 阿部, 特許公告昭 38-26656-7
- 67) J. Weicht *et al.*, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, **22**, 1180 (1957)
- 68) K. Sato *et al.*, *J. Org. Chem.*, **32**, 177 (1967)
- 69) K. Sato *et al.*, *J. Org. Chem.*, **28**, 45 (1963)
- 70) R. Lukes, A. Zobacova, *Chem. Listy*, **51**, 330 (1957)
- 71) I.N. Nazarov *et al.*, *Zhur. Obsh. Khim.*, **23**, 1900 (1953); *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **114**, 333, 1242 (1957)
- 72) J.W.K. Burrell *et al.*, *Proc. Chem. Soc.*, **1959**, 263
- 73) L. Blaha *et al.*, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, **24**, 2023 (1959)

- 74) M. Matsui, S. Kitamura, *Agr. Biol. Chem.*, **29**, 978 (1965)
- 75) H. Mayer *et al.*, *Chimia*, **16**, 367 (1962); *Helv. Chim. Acta*, **46**, 650 (1963)
- 76) A. Miller, H.C.S. Wood, *J. Chem. Soc.*, (C), **1968**, 1838
- 77) 市川, 加藤, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **41**, 1224 (1968)
- 78) O. Isler, K. Doebel, *Helv. Chim. Acta*, **37**, 225 (1954)
- 79) R. Hirschmann *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, **76**, 4592 (1954)
- 80) H. Lindlar, *Schwz.* 320,582 (1953)
- 81) V. Kvita *et al.*, *Collect. Czech. Chem. Comm.*, **22**, 583 (1957)
- 82) L.M. Jackmann *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, **48**, 1332 (1965)
- 83) M. Matsui, S. Kitamura, *Agr. Biol. Chem.*, **29**, 978 (1965)
- 84) O. Isler *et al.*, *Z. physiol. Chem.*, **295**, 290 (1953)
- 85) O. Isler, *Angew. Chem.*, **71**, 7 (1959)
- 86) O. Isler *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, **41**, 786 (1958)
- 87) C.H. Shunk, R.E. Erickson *et al.*, *J. Amer. Chem. Soc.*, **81**, 4999, 5000 (1959)
- 88) H. Noll *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, **54**, 433 (1960)
-