1 α -Hydroxyvitamin D₃ およびその 関連化合物の合成研究

——活性型ビタミン D₃ : 1 α , 25-(OH)₂-D₃ の合成アナログを求めて——

金子 主 税*

Synthetic Studies of 1 α -Hydroxyvitamin D₃ and its Related Compounds

In Search of New Synthetic Analogues of the Active Metabolite of
Vitamin D₃ : 1 α , 25-(OH)₂-D₃

Chikara KANEKO*

I. はじめに

最近のビタミンD研究における最も重要な知見は1967年から1972年にかけて行なわれたビタミンDの代謝の研

らにいくつかの代謝産物に移行するが、そのうち現在までに構造決定されたものは 1, 25-(OH)₂-D₃^{4,5)}, 24, 25-(OH)₂-D₃^{6,7,*2)} および 25, 26-(OH)₂-D₃ である⁹⁾。

このうち、1, 25-(OH)₂-D₃ が現在知られているとこ

図 1 同定された D₃ の代謝産物の構造とその代謝経路。() 内はその構造決定がなされた年度

究とその結果として得られた代謝物質の発見である。すなわち、ビタミン D₃^{*1)} はまず肝でその25位の炭素が水酸化され 25-OH-D₃ となる¹⁻³⁾。この 25-OH-D₃ はさ

* 東京医科歯科大学医工器材研究所化学部()

* Research Institute for Medical and Dental Engineering, Tokyo Medical and Dental University, ()

*1) この総説では vitamin D₃ (cholecalciferol) を D₃ と略す。同様に tachysterol を T₃ と略す。したがってたとえば 1 α , 25-dihydroxycholecalciferol を 1 α , 25-(OH)₂-D₃, 25-hydroxycholecalciferol を 25-OH-D₃, dihydrotachysterol を DHT₃ などと表示する。

*2) 24, 25-(OH)₂-D₃ の生理作用として主に小腸におけるカルシウムの輸送を促進するが、骨からのカルシウムの溶出に対する作用はほとんどないことが報告されている⁹⁾。また低カルシウム血の動物に 24, 25-(OH)₂-D₃ を与えると 1, 24, 25-(OH)₃-D₃ となるが、しかし 24, 25-(OH)₂-D₃ は低カルシウム血の動物では実際には作られないことから⁹⁾, 1, 24, 25-(OH)₃-D₃ は現実には存在しない代謝産物といえよう。

ろでは最も生理活性の高い代謝産物であり現時点でビタミン D_3 の最終活性代謝産物と考えられている。この物質を生ずる過程つまり $25\text{-OH-}D_3$ の 1α 位の水酸化は腎で起ることが確められている^{10,11)}。そして、このものはさらに腎から標的器官である小腸と骨組織に移行していわゆるD作用を発現するわけである。

D_3 , $25\text{-OH-}D_3$ はもとより, $24, 25\text{-(OH)}_2\text{-}D_3$ と $25, 26\text{-(OH)}_2\text{-}D_3$ も腎摘動物においてはまったくD作用を示さない。したがって $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{-}D_3$ は人工腎臓を使用する患者に代表される腎不全患者におけるカルシウムの代謝異常の改善薬として臨床医学の立場からも多くの興味と期待を集めている。

この $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{-}D_3$ は発見当初小腸によるカルシウムの輸送を大きく促進する物質として注目されたが^{4,5,12-14)}、その後、骨のカルシウムの溶出も $25\text{-OH-}D_3$ より急速に促進することがわかってきた¹⁵⁾。さらにごく最近、このものは静注または腹腔内注射等の非経口投与によって長期間与え続けると持続的に作用を発現するが経口投与では連日投与すると一週間で活性を示さなくなることが報告されている^{*3),16,17)}。

生化学者にとって現在、ビタミンDはビタミンであると同時にホルモンとしてとらえられている。ホルモンの定義は細胞から分泌されてその分泌が product inhibition によって制御されていることである。したがって活性型ビタミンDはホルモンとしてその

分泌(生成)がどのように制御されているかを知ることが現在のもっとも重要な課題の一つとなっている。またこれらの D_3 がカルシウムイオンの吸収ばかりか、リン酸の輸送にも密接にかかわっていることも明らかとなっており¹⁸⁾ これらの機構も活発な研究の対象となっている。

ビタミンDの研究の究極の目的はもちろん臨床医学に役立つことである。そしてまず活性型ビタミン D_3 つまり $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{-}D_3$ の発見はこの目的の達成に大きく

貢献したわけで、今後もビタミンD代謝の機構に対するより詳細な研究は慢性腎不全患者、副甲状腺機能低下症⁴⁾などのビタミンDの代謝系路の障害に起因する骨の疾患の治療に大きく貢献するであろう。

合成化学者の立場からすれば、すでにいくつかのグループが成功している $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{-}D_3$ の化学合成¹⁹⁻²²⁾をさらに容易にするか、または生化学者との緊密な協力のもとに毒性が少なくかつ選択的に働く $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{-}D_3$ のアナログをより安価にできる合成法で作るうならば腎不全患者などへの応用をさらに効果的にすることができるといえる。

現在この種のアナログとして 図2 に示す化合物が開発されている^{*5)}。

これらのアナログは腎摘動物では D_3 自身や $25\text{-OH-}D_3$ がまったく作用を発現しないのに対し、程度の差は

図2 腎摘動物でD作用を発現できる $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{-}D_3$ とそのアナログ

あるもののいずれも $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{-}D_3$ と同様の活性を示す。

図2に示された構造を比較してわかるように、これらの活性アナログに共通した特徴はいずれも $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{-}D_3$ の1位の炭素に相当する場所に水酸基をもっていることである。

これらの活性 D_3 類の臨床への応用はまだ始まったばかりであるが、多くの症例では大きな効果をあげてい

*3) このことは、 $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{-}D_3$ を連続経口投与するとその吸収部位(小腸)において $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{-}D_3$ を分解する酵素の活性が高まり分解されてしまうためその活性が発現されなくなるのかもしれない。1回の投与では静注と同様の活性を発現することは、少なくともこのものが小腸から吸収されることを示している。

*4) 生体内でのカルシウムイオンの濃度は、ビタミンD、副甲状腺ホルモン(PTH)およびカルシトニンなどにより制御されている。

*5) 一般に $5,6\text{-cis}$ 類 ($1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{-}D_3$ と $1\alpha\text{-OH-}D_3$) にくらへ $5,6\text{-trans}$ 類 (DHT₃ や $\text{trans-}D_3$) は作用かはるかに弱い。また一般的に比較すると前者は骨塩動員作用より小腸からのCaの吸収作用の方が強いが、後者では逆に骨塩動員作用の方が強いことが知られている。

る*6)。

われわれ(東京医科歯科大学医材研・化学部)も1971年まで DeLuca 教授のもとで活性型ビタミンDの研究を行っていた本学歯学部須田助教授が帰国されたのを機として石川教授の全面的協力のもとに須田博士の属する佐々木教授をはじめとする生化学教室の人々と密接な協同研究を開始し、主に 1 α -OH-D₃ ならびに A環の水酸化されたD類の合成とその生理作用の検討を行ないつつ現在に至っている。

すでに活性型ビタミン D 類合成^{29~31)}や代謝^{17,27,32~38)}についてはいくつかの新しいすぐれた総説があるのでここではこの総説に独自性をもたせるためこの協同研究の推移(端緒, 発展および現状)を合成面に重点をおいて述べ、あわせて主に1972年以後の他のグループの合成研究も紹介したい。

われわれの研究は始めから活性代謝産物の本体である 1 α , 25-(OH)₂-D₃ を目標とせずそのアナログであり当時未知物質であった 1 α -OH-D₃ をめざしてはじめられた。したがって以下まず 1 α -OH-D₃ の合成について述べ順次 1 α , 25-(OH)₂-D₃, 側鎖の水酸化された D₃ 類, A環の水酸化された D₃ 類の合成についてのべることにする。

II. 1 α -OH-D₃ の合成

1. 1 α -OH-Cholesterol を中間体とする Choleste-

図 3 Windaus 法 (1935~)

rol からの部分合成 1972年われわれが実際に本研究に着手した当時 1 α , 25-(OH)₂-D₃ の発見者であるアメリカの DeLuca と英国の Kodicek の二つのグループを

はじめ、褐藻類から大量に得られる fucosterol を原料とし desmosterol を経てコレステロール側鎖に水酸基を導入する方法を開発しつつあった東工大の池川, 森崎のグループが 1 α , 25-(OH)₂-D₃ の合成を行ないつつあることが判明していたので, われわれは直接この物質の合成を行なうことをやめ, 生化グループと種々討論のすえ当時未知物質であった 1 α -OH-D₃*7) の合成を次の五点に要約される理由にもとづいて企画した:

- i) 当時, 1 α , 25-(OH)₂-D₃ のほか, 5, 6-*trans*-D₃ や DHT₃ が腎摘動物においてビタミンD作用を発現できることが判明していた。図2からもわかるようにこれら 5, 6-*trans* 型の二つのアナログのA環部は D₃ と比較した場合 5, 6-位の二重結合に対し180°回転しておりその 3 β 位の水酸基が D₃ (5, 6-*cis* 型) における 1 α 位をしめることになる。このことから 1 α -水酸基を作用発現の essential function と仮定した*8)。
- ii) 1 α -OH-D₃ を合成しその生理作用から i) の仮説を支持するデータを得ることは生化学的見地から重要な知見であると考えた。
- iii) 合成的見地から 1 α -OH-D₃ が腎摘動物にDとしての生理作用を示した場合安価な cholesterol を原料とし得るので工業的に有利と考えた。
- iv) 肝が正常な動物であれば生体(腎摘動物を含め)内で 1 α , 25-(OH)₂-D₃ に代謝される可能性が考え

*6) 1, 25-(OH)₂-D₃ の最初の臨床例は1972年 Norman らにより報告された²⁹⁾。彼らはビタミン D₃ の長期投与によってもまったく反応を示さなかった腎不全患者にニワトリの腎 (in vivo) で作った本品を与えて Ca 代謝異常の著しい改善効果を見しめた。

*7) D類における水酸基の配位は対応する *pro*-D に対してなされる(図3参照)。

*8) 代謝研究の初期 (1967~1969年) にはまず 25-OH-D₃ が発見されそれか D₃ よりも強くかつより速く効果を現わすことが示され, したがってこのものは活性 D₃ ではないかと考えられた^{1,39~41)}。そしてたとえば合成した 25-OH-DHT₃*40) やブタ (in vivo) で作られた 25-OH-D₃*41) などの有効性が示された。このような知見から 1 α , 25-(OH)₂-D₃ における25位の水酸基も作用発現に重要な官能基であるという考えが本研究開始当時 (1972年初め) から多くの研究者の間で非常につよかった。

図 4 Inhoffen 法 (1958)

図 5 Lythgoe 法 (1970)

られた^{*9)}。

v) 1α -OH- D_3 にもちいた合成法を $1\alpha, 25$ -(OH) $_2$ - D_3 およびその他のアナログの合成に利用できる。

D_3 自身の合成にはすでに 1960 年以前に一般に Windaus 法および Inhoffen 法と呼ばれる二つの基本的合成ルートが確立されており、さらに 1970 年には Lythgoe 法とよばれる第三の合成ルートが開発されていた。これら三つの方法を 図 3~5 に示す。

図 3 の方法は古く 1930 年代に Windaus らにより確立された方法⁴²⁾で ergosterol や 7-dehydrocholesterol の UV 照射による B 環の光開裂を含む方法であり、現在も D 類の工業的製造法に用いられている。図 4 のコース a の方法は 1958 年 Inhoffen ら⁴³⁾によって報告され、ほぼ同時に Harrison と Lythgoe がコース b に示すように *trans-cis* isomerization のちに末端メチレン基を導入する方法を発表した⁴⁴⁾。これら二つの方法はいずれもまず 5,6-*trans*- D_3 またはそのアナログを合成しつぎにその 5,6-*trans* 配位の二重結合を UV 照射により天然の D のもつ 5,6-*cis* 配位へ異性化させることを特徴としている。Inhoffen らは当初その fragment を D_3 の分解

によって得ていたが、後にその全合成にも成功した⁴⁵⁾。いずれにせよこれらの方法は Windaus の門下から輩出した Schenck や Havinga らの有機光化学者の D 関連化合物に対する詳細な光化学反応の結果と当時開発された Wittig 反応の応用のうに完成されたものといえよう。図 3 や図 4 の方法とは異なり光化学反応をまったく利用しない全合成ルートが 1970 年 Lythgoe らによって完成された^{46,47)}。このルートの特徴は直接 D_3 をめざさずその前駆物質である *pre*- D_3 の合成を目ざした点である (*pre*- D_3 から D_3 への変換は熱的な反応である)。また *pre*- D_3 は exocyclic methylene 基をもたないから Wittig 反応を使用する必要もないわけである。

以上三つのルートはいずれもそれぞれ合成法として見た場合偉大なものであるがわれわれの当初の目的の一つである大量安価な合成を目ざす場合にはやはり cholesterol $\rightarrow$ 7-dehydrocholesterol $\rightarrow D_3$ のコースを踏襲するのが最適であると考えた。したがって 1α -OH- D_3 を目ざす場合にはまず cholesterol の 1α 位への水酸基導入の方法が問題となった。

文献を調べると 1972 年当時, cholesterol からの 1α -hydroxycholesterol への変換が二つのグループによって報告されていることがわかった。これら二つの方法の概

*) この立場はたとえば D_3 から $1\alpha, 25$ -(OH) $_2$ - D_3 にいたる代謝中間体である 25-OH- D_3 における 25-OH 基の機能を D の肝から腎への輸送 function と考えることに相当する。

図 6 Pelc, Kodicek の方法 (1970)

図 7 CIBA-GEIGY 社の方法 (1971)

略を 図 6 と 7 に示す。

図 6 の方法は Pelc と Kodicek によって 1970 年に開発されたものであるが行程数が多い点、およびその報文の実験の部に 1 α -hydroxycholesterol が約 1 g 得られたと記載されてあったにもかかわらず、その後このグループが 1 α -OH-D₃ の合成を報告していなかったなどの点からわれわれはこの方法をもちいなかった^{*10), 48)}。これに対し図 7 に示す Kolvoda らの CIBA-GEIGY 社の方法は 5-hydroxycholestanol を原料として表示のようにきわめてユニークなものであり学問的立場から追試再検討するに値する興味あるルートではあったが、各行程の収率がきわめて悪くやはり合成法としては満足すべきものとは考えられなかった⁴⁹⁾。そこでわれわれは簡単かつ大量合成にたえる 1 α -hydroxycholesterol の合成法の確立を目ざして 1972 年 6 月実際の研究に着手した。そのルートは 図 8 に示すように cholesterol から容易に得られる cholesta-1,4-dien-3-one を出発原料とし a, b 二つの step からなっていた。

まず step a は cholesta-1,4-dien-3-one を deconju-

図 8 東医歯大グループの予定スキーム

gation により cholesta-1,5-dien-3-one となし、ついでそのケトン基を還元して cholesta-1,5-dien-3 β -ol を得るものであり、step b はこの 1,5-dienol の一位の二重結合に選択的に水和反応を行なうというものであった。

step a に示した deconjugation 反応は Ringold⁵⁰⁾, Shapiro⁵¹⁾ および Kruger⁵²⁾ により 図 9 に示すように各種のステロイド系エノンおよびジエノン類についてその成功例が報告されていた^{*11)}。またこれらの deconjugation されたエノン類が二重結合の移動なしに還元され

^{*10)} 1 α ,25-(OH)₂-D₃ は前述したように Kodicek らと DeLuca らのグループによりほぼ同時に生体より発見された。したかつてこのグループは当然 1 α ,25-(OH)₂-D₃ の合成とともに 1 α -OH-D₃ の合成にも大きな興味をもっている可能性が強かった。

^{*11)} これらの反応はいずれも強塩基条件下でエノン類をエノール化し、生じたエノレートを kinetic control の条件下で中和することを骨子としている。これに対しエノールアセテートを経て還元するという方法も当時やはり報告されていたが酸性条件の使用は応用範囲の点で難点があり (たとえば 図 9 中の cross conjugated dienone はエノールアセテート形成段階で dienone-phenol 転位により A 環の芳香化を起すであろうことなど) 採用しなかった。

図9 各種ステロイドエノン類のデコンジュゲーション反応
R=RCO, Alkyl など

図10 Cyclic allyl alcohol に対する光極性付加反応の一例

る反応もいくつか報告されていた^{51,52)}。

特に Shapiro ら⁵¹⁾は1966年に17位に水酸基をもつアンドロスタン系の1,4-dien-3-one が高収率で1,5-dien-3-one となることを報告していたがわれわれが知るかぎりではその後対応するcholesterol系ではこの種の反応

う点ばかりでなく合成化学の見地からも十分満足できる内容をもっていると考えた。

実際に step a の反応は deconjugation および還元とも Shapiro らの反応条件とほぼ同様の条件下に進行しcholesta-1,4-dien-3-one から通算して65~75%の収率

は行なわれておらず 図8-a に示した二つの化合物の合成例の報告はなかった。また Kruger⁵²⁾による同条件下の4,6-dien-3-one の5,7-dien-3-one への変換はこの種の反応が広い応用性をもつことを示唆するばかりでなく将来〔 〕内に示したような中間体を経る1 α -OH-D₃のより直接的な合成法にも応用しうる可能性を示しているように見えた。

step b に対しては当時 Marshall, Kropp および野崎らによって多くの成功例が報告されていた 図10に示すような cyclic allylic alcohol 系への光化学的水化反応⁵⁴⁾を第一に検討することを予定していた。なぜならこの種の反応を複雑な天然物分子に応用した例は当時皆無であったからである。

以上のようにこのスキーム(図8)

は単に1 α -OH-D₃を作りうるとい

図11 東医歯大グループの1 α -OH-cholesterol の合成法(旧法)とその1 α -OH-D₃への変換ルート(1973)

で cholesta-1,5-dien-3 β -ol を合成することができた。

また、同時に中間体である cholesta-1,5-dien-3-one が長期保存にたえる安定な物質であることも判明した。本品の還元は 0°C で MeOH 中 NaBH₄ で容易に進行しほぼ選択的に 3 β -ol をあたえる。この還元はエーテル中 LiAlH₄ で行なうこともできるが、EtOH 中 -10°C で Ca(BH₄)₂⁵⁵⁾ をもちいて行なうともっともよい結果が得られることが判明した。

次に step b にそう 1,2-二重結合への光水和反応を種々の条件下で行なったが、種々の生成物を生じ目的物の収率を 5% 以上にあげることができなかった。そこでただちに hydroboration およびそれに次ぐ酸化反応を行なうことにした。これは本反応に関する次の二つの知見に基づくものであった：

- (i) diborane の C-C 二重結合への付加反応の速度は一般にその二重結合への alkyl 置換基の数の増大につれて減少する。また、この結果得られる alkylborane はアルカリ条件下 H₂O₂ により酸化され対応するアルコールとなるが、その際その部位の配位は保持される⁵⁶⁾。
- (ii) A および B 環不飽和 cholestene(4^{1,2}, 4^{2,3}, 4^{3,4}, 4^{4,5} および 4^{5,6}) において、この方法による水和反応は常に立体障害の少ない方、つまり C-19 CH₃ 基の反対側 (α -side) から起ることが Sondheimer らによって確かめられていた。たとえば cholest-1-ene はほぼ等量の 1 α -および 2 α -hydroxycholestane を与える^{57,58)}。

図 12 東工大グループの合成ルート (1973)

この方法を実際に cholesta-1,5-dien-3 β -ol に行なったところ、予期したように 1 α -OH 体と 2 α -OH 体を得ることができた。収率は後者の方がやや高かった。このようにしてわれわれは 1 α -hydroxycholesterol の合成を 1972 年末に完成することができた。われわれは同時にこの反応を androsterone 系および pregnenolone 系にも応用しやはり対応する 1 α -および 2 α -hydroxy 体を合成し、この方法が広い応用範囲をもつことを実証⁵⁹⁾した。図 11 にこの方法の概要を示す。

この時点で活性代謝産物の本体である 1 α , 25-(OH)₂-D₃ の最初の合成例が *Tetrahedron Lett.* 紙上にその発見者の一人である DeLuca ら Wisconsin 大のグループにより発表された¹⁹⁾。

その報告における 1 α -OH 基の導入法は後述するように本質的には図 6 に示した Pelc, Kodicek の方法⁴⁹⁾の追試といえることができ、われわれの方法とは明らかに異なっていた。われわれの合成法については翌年(1973年)の薬学会で報告したが⁵⁹⁾、この時ほぼ同時に東工大グループもアメリカ化学会において Pelc と Kodicek の方法で合成した 6 β -acetoxy-5 α -cholest-1-ene-3-one を原料

とする 1 α -hydroxycholesterol の合成を発表した⁶⁰⁾。彼らの方法を図 12 に示す。

森崎博士の好意により両者のサンプルを直接混融することにより同定し、両者協議の上、それぞれの報告を同時に投稿した^{61,63)}。この結果、Pelc と Kodicek が合成したと報告した 1 α -hydroxycholesterol の融点はいわれわれのものと大きく異なることがわかり、したがってその構造には大きな疑問が持たれるに到った。このようにして得

*12) この場合 deconjugation step における分子間縮合を防ぐために、17 および 20 位のケトン基をエチレンケタール基として保護しておくことが望ましく、^{59,61,62)}。

図 13 Wisconsin 大グループの $1\alpha\text{-OH-D}_3$ の合成ルート (1973)

た $1\alpha\text{-hydroxycholesterol}$ の対応 D_3 への変換は図11に示したように $7\text{-dehydrocholesterol}$ の D_3 への変換(図3および11参照)と同様に行なった。当初、このスキームで $5,7\text{-diene}$ の光開裂が比較的低収率($1\alpha\text{-hydroxy-7-dehydrocholesterol} \rightarrow \text{pre-D}_3 \rightarrow 1\alpha\text{-OH-D}_3$ の通常は $\approx 15\%$)であったが、現在ではこの過程は $30\sim 35\%$ で進行するようになっている^{*13)}。この光反応の条件を吟味中に Wisconsin 大のグループは $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ の合成と同じ方法(図13)で $1\alpha\text{-水酸基}$ を cholesterol に導入することに成功し、これを $1\alpha\text{-OH-D}_3$ となし、正常および腎摘ラットに対するその生理作用とともに報告した⁶⁴⁾。

彼らの報告は $1\alpha\text{-OH-D}_3$ が腎摘ラットに対し $1\alpha, 25\text{-}$

($\text{OH})_2\text{-D}_3$ と同様の活性を示すことを述べており、この点でわれわれの協同研究の最初の着眼の正しさを実証するものではあったが、しかしわれわれはその合成はもとよりその生理作用のチェックにおいても遅れをとったこととなり、少なからぬ shock を受けた。われわれは独自の合成法と副甲状腺摘出ラットに対する $1\alpha\text{-OH-D}_3$ の効果^{*14)}という二つの新規性に重点を置き、その結果を1973年秋の天然物討論会に金子らが主に合成を⁶⁵⁾、内分泌学会東部々会に須田らがその生理作用⁶⁶⁾について発表し、同時に Steroids に原報として投稿した⁶⁷⁾。

この間にも $1\alpha\text{-OH-D}_3$ の合成は Barton⁶⁸⁾, Fürst⁶⁹⁾ および Lythgol⁷⁰⁾ らのグループによりつぎつぎと発表された。

図 14 Barton らの方法 (1973)

*13) これらの収率はいずれも消費された原料に対するものである。

*14) $1, 25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ を副甲状腺機能低下症の治療に適用した報告は未だない。しかし、腎の $1\alpha\text{-水酸化酵素}$ を活性化するのは副甲状腺ホルモンであることが判明しており⁷¹⁾、したがって須田らの得た10単位の $1\alpha\text{-OH-D}_3$ は甲状腺、副甲状腺摘出 (TPTX) 動物の十二指腸での Ca 輸送と骨組織からの骨塩動員を 100 単位の 25-OH-D_3 投与の場合よりもはるかに有効に促進したという結果は $1\alpha\text{-OH-D}_3$ が副甲状腺ホルモン低下症の治療薬としても期待されることを実証したものと見える^{66, 67)}。

図 15 Fürst らの方法

このようにして1973年末までに少なくとも6つのグループが1 α -hydroxycholesterolの合成を報じたわけであり、これらのグループはいずれもWisconsin大グループが同年初期にこれから1 α -OH-D₃への変換を報じた⁶⁴⁾時点でいずれも1 α -OH-D₃の形式的合成を完成したことになる。しかし、実際に対応する5,7-dieneに誘導し光開環により1 α -OH-D₃までの変換を報告したグループはわれわれを含め4つのグループにすぎない^{64, 67-69)}。われわれは前述(図11)したように1 α -hydroxy-7-dehydrocholesterolをただちに光開環して目的を達したが、他の3つのグループはいずれも前者をdiacetateのままで光開環し、その後、加水分解により最終物質を得ている。また、LythgoeらはD₃の合成に対し独自に開発した方法(図5)を用いて、やはり1973年に1 α -OH-D₃の合成に成功している⁷⁰⁾(この方法についてはII-3で述べる)。

表示した方法を比較してわかるようにWisconsin大、東工大およびHoffmann-RaRocheのグループは1 α -OH基の導入に関していずれもPelcとKodicekの方法を本質的には踏襲しているといえる。いずれにせよ、われわれの方法を含めてこれらの1 α -OH-cholesterolを経る合成法の優劣は1 α -OH-cholesterolの合成法自身の問題となるわけで、この点で比較した場合その収率と行程数^{*15)}のいずれで判定してもBarton法が最もすぐれているといえよう。

2. 1 α -OH-cholesterolを経ないcholesterolからの部分合成法 II-1で紹介した1 α -OH-D₃の合成はいずれも1 α -OH-cholesterolをその共通の合成中間体としている。しかしこの方法は次の二つの難点をもっている：

- (i) この物質から1 α -OH-D₃を得るためには、まずこれを1 α -OH-7-dehydrocholesterolに変換しなければならない。そしてその際、アシル化、Br化、

-HBr化および加水分解によるOH基の複元^{*16)}の四行程が必須となる。

- (ii) 少なくともわれわれの実験結果からは、1 α -OH-cholesterolからの1 α -OH-7-dehydrocholesterolの通算収率は約20%にすぎず^{*17)}、対応するcholesterolから7-dehydrocholesterolのそれ⁷²⁾

(40~50%)と比較してかなり低い。

われわれは1973年5月前述した方法(図11、これ以後旧法と呼ぶ)で1 α -OH-D₃を合成した時点から、ただちにこの欠点を除くため1 α -OH-cholesterolを経ないcholesterolからの別途部分合成を企画し、旧法による生理および臨床試験のための試料の補給と平行して実験を開始した。

この方法は1,4,6-trien-3-oneを1,5,7-trien-3-oneとし、還元して1,5,7-triene-3 β -olとなし、このものを選択的に1位で水合してただちに1 α -hydroxy-7-dehydrocholesterolを得ようというものであり、われわれの旧法の当然の展開といえた。

前述したようにKrugerは19-norおよび19-hydroxysteroidal-4,6-dien-3-oneから対応する5,7-diene体を得ていた⁵²⁾のでこのルートの成功の可能性はかなり高いものと予想できた。

われわれは旧法の知見に基いてまずdeconjugationおよびそれに次ぐ還元反応の条件を種々吟味した結果、まず1,5,7-trien-3 β -olの合成に成功した。このルートの隘路は中間体の1,5,7-trien-3-oneの異常な不安定性にあったが、この中間体を単離精製することなく、ただちにCa(BH₄)₂で還元し約25%の収率で対応する1,5,7-trien-3 β -olを得ることに成功した。この場合、還元剤としてNaBH₄を使用した場合には条件の如何にかかわらず目的物は得られず、生成物はheteroannular dieneのUV吸収を示すmixtureにすぎなかった。われわれ

*16) 1 α -OH-D₃を合成する際、この加水分解は光開環の後であってもかまわない。

*17) われわれはこの低収率の原因の1つか脱HBr化の際に1位のOAc基(axial配位)が離脱するためと考えている。しかしこの反応の際

またはそのOH体の生成の確認には成功

していない。もう1つの可能性としてはOAc基(axial配位)の加水分解が起りにくいためとも考えられる。Bartonらは1 α -hydroxy-cholesterolから1 α -hydroxy-7-dehydrocholesterol 1,3-diacetateまでの通算収率を36%と報告している⁶⁸⁾。

*15) 東医歯大の旧報(図11)とBarton法は行程数は同じであるが、われわれの方法の収率はBarton法の1/4~1/5にすぎない。

図 16 東医歯大グループの新法 (1974)

図 17 Barton, Shioiri らの ergosterol と 4-phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dione の cyclic adduct の反応例

は少量のアルカリにより 1,5,7-trien-3-one が一瞬に分解することを確めたので $NaBH_4$ による還元が目的物を与えない理由もその塩基性のためと考えている。これに対し $Ca(BH_4)_2$ はほぼ中性であり⁷³⁾ しかもその溶解度が高いため非常に低温下で還元反応を行なうことができるわけである。このようにして原料 trienone より中間体を分離精製することなく cholesta-1,5,7-trien-3 β -ol が合成できたわけであるが、このものの水和反応を旧法に準じ hydroboration およびそれに次ぐ酸化反応により行なったが、種々の生成物を生じ目的物の収率は数%に過ぎなかった。

そこで、1971年 Barton, Shioiri ら⁷⁴⁾によって報告されていたジエン基の保護基としての 4-フェニル-1,2,4-トリアズリン-3,5-ジオンの使用により 図16 に示すコースにより当初のスキームを完成することができた⁷⁵⁾。

Barton, Shioiri らは 図 17 に示すように ergosterol とこの試薬から 1,4-付加体を作りこの付加体が $LiAlH_4$ によって再び ergosterol を生成すること、そしてこの両反応が共にきわめて高い収率で進行することを明らかにしたばかりか、この付加体により保護されたB環の不

飽和系が一般の酸化剤に対し不活性であることを明らかにしていた⁷⁴⁾。

実際の反応においては 1,4,6-trien-3-one を前述のように deconjugation および還元に付し得られた生成物をそのまま $CHCl_3$ 中で 4-phenyl-1,2,4-triazoline-3,5-dione を加えて目的物のみ選択的に 1,4-付加体としてからカラムクロマトで分離する。したがってこの反応は実際には一行程といえることができ、原料からの通算収率も約 30% にあげることができた。この付加体を次に m -Cl-Ph-COOH で酸化し、 α -と β -monoepoxide となし、30%の収率で得られる前者をさらに $LiAlH_4$ で還元して 1α -hydroxy-7-dehydrocholesterol を得た⁷⁵⁾。

この方法は II-1 に示したいずれの方法よりも行程数が短くその点で特色のある方法であると自負している^{*18)}。けれども 1α -OH- D_3 の合成に用いた場合、その収率の点では未だわずかではあるが Barton 法に及ばない。しかし 図18に示すようにこの方法が androstandienedione のエチレンケタールからその保護基をもった

*18) この方法で 1α -OH- D_3 を合成する場合、どの過程にも OH 基の保護を必要としない。

図 18 Hydroxy-17-nor-17-ethylenedioxy D 類の合成に対する東医歯大グループ新法的应用例 (1974)

図 19 Lythgoe グループの 1 α -OH-D₃ の全合成ルート (1973)

ままだ対応する 17-nor-17-keto-D の合成にも全く同様に
応用できる⁷⁶⁾ことからわかるように、この行程のすべ
ての段階に酸または pyrolysis の条件を使用しない点も
本法の大きな特色としてあげることができる。

3. 1 α -OH-D₃ の全合成 前述したように光化学
反応を使用しないきわめてユニークな D₃ の全合成法を
確立した Lythgoe らはその方法を応用して 1973 年に
1 α -OH-D₃ の全合成に成功した⁷⁶⁾。彼らの方法を 図19
に示す。この方法は 1 α -OH-D₃ に限定すれば、明らか
に製造的には cholesterol からの変換には及ばないが、
将来生物試験を目的とする各種関連アナログの合成には
大きな力を発揮する可能性を内蔵している。

III. 1 α , 25-(OH)₂-D₃ ならびにその他の D₃ の代謝産物とその関連化合物の合成

1. 25-OH-D₃ の合成研究 1969年以前の D₃ の代

謝の研究により、その活性化はまず肝により 25-OH-D₃
となることが判明した¹⁻³⁾。そしてこの 25-OH-D₃ の生
理作用はビタミン D₃ 自身のそれよりもかなり早く発現
することがわかり、その効果も強いことが確められた。
この時点で、25-OH-D₃ が活性代謝産物の本体ではない
かと考えられた時期 (1967~1969年) があり、当然本化
合物の活発な合成研究が行なわれ、1969年に三つのグル
ープによりその合成が完成された。

まず、Blunt ら (Wisconsin 大グループ) は choleste-
nyl acetate の dibromide をクロム酸酸化した後、脱ブ
ロム化して得られる 3 β -hydroxy-27-norcholest-5-ene-
25-one-3-acetate を原料とし 図 20 に示す二つの経路で
25-OH-D₃ を合成した²⁾。彼らはいずれのコースにおい
ても脱 HBr 化の際に trimethyl phosphite をもちいて
いる。これに対して Halkers らはこの step で s-collidine
を用いて同様の合成を行なっている⁷⁷⁾。

図 20 Blunt ら および Halkes らによる 25-OH-D₃ の合成

図 21 Campbell らの合成法

図 22 Wisconsin 大グループの 24,25-(OH)₂-D₃ の合成ルート

一方, Campbell らは 3 β -hydroxycholesterol-5-enic acid を原料として 図 21 に示す方法で 25-OH-D₃ を合成した⁷⁸⁾。ごく最近 Hoffmann-LaRoche のグループは stigmasterol⁷⁹⁾や pregnenolone⁸⁰⁾を原料としての 25-OH-cholesterol の合成を報告している。

前述のように 1970 年から 1971 年にかけて 25-OH-D₃ よりも polar な metabolite が活性 D₃ の本体であるこ

とが判明し, 1 α , 25-(OH)₂-D₃, 24, 25-(OH)₂-D₃, 25, 26-(OH)₂-D₃ などの代謝産物の構造が相次いで決定された。活性代謝産物の本体である 1 α , 25-(OH)₂-D₃ の合成は次項にゆずるとして, ここではその他の 2 つの代謝産物の合成研究を紹介する。

1973 年に H.-Y. Lam ら (Wisconsin 大グループ) は 3 β -hydroxy-27-norcholesterol-5-ene-25-one 3-acetate を原

料として 図 22 に示すルートで 24, 25-(OH)₂-D₃ の合成に成功した⁸¹⁾。この際、彼らはまず 24, 25-(OH)₂-cholesterol を合成し、これを Br 化、脱 HBr 化により対応する 5, 7-diene 体 (*pro*-D) に導いているが、この三行程の収率は 14% という低収率であると記載されている。

東工大グループは desmosterol acetate から 25-OH-cholesterol を上述の方法のいずれに比べてもはるかによい通算収率で得ることに成功し⁸²⁾、あわせて 24, 25-(OH)₂-cholesterol と 25, 26-(OH)₂-cholesterol をも合成した⁸³⁾。彼らの方法を 図 23 に示す。当然、前二者の合成は 25-OH-D₃ および 24, 25-(OH)₂-D₃ の形式的合成 (formal synthesis) となるわけである。ごく最近、

25, 26-(OH)₂-D₃ の合成が Kodicek らにより報告された⁸⁴⁾。

2. 1 α , 25-(OH)₂-D₃ の合成 D₃ の活性代謝産物の本体である 1 α , 25-(OH)₂-D₃ の合成には現在 4 つのグループが成功している。最初の合成は 1972 年に Wisconsin 大のグループによってなされた。すなわち、Semmler らは 図 24 に示すように *i*-homocholanic acid methylether から出発して 21 行程でこの化合物の合成に成功した¹⁹⁾。この合成は行程数が多く、収率の記載もなくそれ程良いとは思えない。しかしこのルートを短時日に完成した熱意と努力には感嘆の他はない。

彼らの合成は 1 α , 25-(OH)₂-cholesterol を中間体としていたのでこの時点でこの物質の合成が 1 α , 25-(OH)₂-

図 23 東工大グループの desmosterol を原料とする側鎖水酸化 cholesterol 類の合成ルート

図 24 Wisconsin 大グループの 1 α , 25-(OH)₂-D₃ の合成ルート

図 25 東工大グループの $1\alpha,25-(OH)_2-D_3$ の合成法 図 26 Barton 法による $1\alpha,25-(OH)_2-D_3$ の合成ルート

D_3 自身の formal な合成を意味することとなったわけである。東工大グループは 25-OH-cholesterol を原料としすでに彼らが 1α -OH-cholesterol の合成にもちいた方法 (図12) によりこのものを合成した²⁰⁾。このルートを図 25 に示す。

さらに1973年後半には東工大・帝人グループはBarton法を応用し、この dihydroxycholesterol の合成ステップをいちじるしく短縮することおよび fucosterol から 25-OH-cholesterol をもっとも効率よく合成するルートを確立することに成功した²²⁾。1974年初め Barton らは彼らの方法で得た $1\alpha,26-(OH)_2$ -cholesterol から対応する $1\alpha,25-(OH)_2-D_3$ を合成し、これをはじめて結晶として単離することに成功した²¹⁾。ごく最近、Hoffmann-LaRoche のグループは、 $1\alpha,25-(OH)_2$ -cholesterol を合成し、あわせてその X-ray 解析を報告している⁸⁵⁾。

3. 代謝産物以外のDのアナログの合成 現在この例に属するものは非常に多く合成されているが、ここでは tachysterol や *trans*-D 類をのぞきD骨格 (5,6-*cis* 構造をもつ) をもつものだけについて紹介する。

Bontekoe らは図 27 に示す5種の側鎖の加工されたDアナログを合成しているがこれらはいずれもD作用を発現しない⁸⁶⁾。

Crump, Pelc らは 22S-OH- D_4 を ergosterol acetate から合成したが、やはり作用がなかったことを報告している⁸⁷⁾。

われわれも現在までにこの範疇にはいる六種のA環水酸化D類の合成に成功しているので、以下これらの合成とそのいくつかについて行なった予報的な生理テストの結果について述べる。

まず、図11の方法で得られる 2α -OH-cholesterol から常法の4行程により 7-dehydro 体となし、次にこれを光開環することによって 2α -OH- D_3 を合成した⁸⁸⁾。この場合 2α -OH-cholesterol からの 7-dehydro 体の収率は約40%と 1α -OH 体のそれに比し高く、ほぼ cholesterol acetate からの 7-dehydrocholesterol の収率と変わらない⁷²⁾。この結果は前述した 1α -OH-cholesterol の対応する 7-dehydro 体への変換収率がほぼ 20% にすぎなかったことと比較して興味ぶかい。この理由の一つは

図 27 側鎖の酸化された非天然型のDアナログ

図 28 2 α -OH-D₃ および 1 α ,2 α -(OH)₂-D₃ の合成法

2 α -OH 体におけるその OH 基がA環に対し equatorial 配位をもつためと考えられる。われわれはさらに cholesta-1,5-dien-3 β -ol の hydroboration を diborane の代りに 9BBN⁸⁹⁾で行なうと対応する 1 α -OH 体は得られ

ず 2 α -OH 体のみが 70~80% の収率でほぼ選択的に得られることを見出した⁸⁸⁾。これらの結果を図 28 に示す。

須田、佐々木らの生化学グループの予報的な生理テストによると本品は非常に弱いながらも正常ならびに腎摘ラットにおいて共に小腸からの Ca イオンの吸収を促進することが明らかにされている⁸⁸⁾。この結果はその 2 α -OH 基が生体酵素系において 1 α -OH 基の機能を多少とも mimic するためではないかと考えられるが、この点に関してはより詳細な生理テストの結果を待ちたい。われわれはごく最近図 28 下段に示すように 4¹-cholesterol を OsO₄ で酸化することによって得られる 1 α ,2 α -(OH)₂-cholesterol から出発して常法により 1 α ,2 α -(OH)₂-D₃ の合成にも成功した⁹¹⁾。一方、新法(図 16)に

よって得られる 2 β -OH-7-dehydrocholesterol から光照射によって 2 β -OH-D₃ が合成できた⁹⁰⁾。

さらに、東医歯大、盛進グループは協同して図18の方法で得た二つの OH 化された 17-nor-17-ethylendioxy

図 29 A環の水酸化されたDアナログ

*19) 本品の生理試験は須田、佐々木らの生化学グループにより行なわれつつある。本品の合成および生理作用については1974年 11 月の“反応と合成の進歩シンポジウム-ライフサイエンスを志向した理論、反応および合成”で発表の予定である⁹²⁾。

図 30 $1\alpha, 2\beta, 2\alpha-(\text{OH})-\text{D}_3$ および $1\alpha, 2\alpha-(\text{OH})_2-\text{D}_3$ の nmr(CDCl_3) と mass スペクトル

androsta-5,7-dien-3 β -ol から光開環により 1α -および 2β -OH-17-nor-17-ethylendioxy D の合成に成功している⁹¹⁾。ここにおいてもやはり 1α -体に弱いけれども小腸からの Ca 吸収促進作用が見出されている⁹¹⁾。けれどもその効果は 1α -OH- D_3 にくらべて約 1/200 であり、17位の側鎖がD作用発現に必要であるという定説をくつがえすよりむしろ裏づけている。図 29 にこれらのアナログの構造を、また 図 30 にそのいくつかの nmr スペクトルを 1α -OH- D_3 と対比して表示する。

いずれにせよこれらのジエン類の pre-D を経るDへの変換率は 7-dehydrocholesterol からの D_3 へのそれとあまり変らないことから、これらの二つの step に対しては pro-D における 1α -OH 基の存在は以後の反応になんの障害にもならないといえる。ごく最近、DeLuca らおよび Norman らはそれぞれ別個に 3-deoxy- 1α -OH- D_3 の合成に成功し、これが 1α -OH- D_3 様の生理作用を示すことを明らかにした⁹³⁾。

IV. 標識された D_3 類の合成

vitamin D_2 または D_3 の一単位 (1U) は $0.025 \mu\text{g}$ (τ) という少量であり体重 100~200 g のラットやマウスに対する生理的な vitamin D 量は 4~100 IU ($0.1 \sim 2.5 \mu\text{g}$)/day である。したがって、活性ビタミンDの代謝実験においてはかなり比放射能の高い放射性 vitamin

D が用いられた。

いままで、Wisconsin 大グループは ^{14}C -vitamin D_2 (30,000 dpm/IU)⁹⁴⁾, $1, 2\text{-}^3\text{H}-\text{D}_3$ (26,000 dpm/IU)⁹⁵⁾, $22, 23\text{-}^3\text{H}-\text{D}_3$ (100,000 dpm/IU)⁹⁶⁾, $26, 27\text{-}^3\text{H}-25\text{-OH}-\text{D}_3$ (180,000 dpm/IU [$1, 3 \text{ ci/mM}$])⁹⁷⁾ などの合成に成功している。

Kodicek らも $1\alpha\text{-}^3\text{H}-\text{D}_3$ ⁹⁸⁾ や $4\text{-}^{14}\text{C}-\text{D}_3$ ⁹⁹⁾ などの合成に成功している。DeLuca や Kodicek らが前述した D_3 の代謝研究に主導的役割を演じた大きな理由の一つは彼らがこれらの標識化合物を有効に使ったことにあるといえる^{33~35)}。

これから $1\alpha, 25-(\text{OH})_2-\text{D}_3$ ^{*20)} や $1\alpha\text{-OH}-\text{D}_3$ の代謝研究 (臨床テストを含めて) のためには比放射能の高いサンプルを合成し生化学者に供給することも合成化学者の

の一つの課題となろう^{*21)}。

V. D_3 の代謝産物の合成に利用できるいくつかの最近の知見

1966年池川、津田らは褐藻類に fucosterol が多量に含まれていることを見出した¹⁰¹⁾。池川・森崎らの東工大グループはここ数年この fucosterol の利用研究を活発に行なっているが、最近これを簡単かつ高収率で desmosterol に変換する方法を見出し、側鎖の水酸化された D_3 類の合成中間体の製造にまったく新しいルートを開拓した^{22, 102)}。現在までに報告された fucosterol から desmosterol への変換ルートを 図 31 に示す。

したがって、fucosterol が工業的に大量製造されるならば、 1α 位への水酸基導入法の一層の改良と相まって $1\alpha, 25-(\text{OH})_2-\text{D}_3$ の大量合成がより容易になることはいがいがいい。

これと関連して Weismann Institute の Mazur らはごく最近図32に示すように 5α -cholestanolが CH_3COOOH 中で光照射することにより比較的よい収率でその25位が水酸化されることを見出している¹⁰³⁾。ステロイドにおいては3位の OH 基を手がかりとして 1,4-dienone や

*20) 現在代謝実験に供されている標識 $1\alpha, 25-(\text{OH})_2-\text{D}_3$ は上記の標識 D_3 または $25\text{-OH}-\text{D}_3$ を生体に与えることにより代謝産物として得られたもののみである。

*21) 最近、放射線同位元素標識体のかわりに 安定同位元素標識体を臨床薬理や薬物代謝研究に応用する方法も発達してきつつある¹⁰⁰⁾。

図 31 東工大グループの fucosterol から desmosterol への変換ルート

図 32 Weizmann Institute の cholesterol 類の光酸化反応

1, 4, 6-trienone に容易に誘導できるので現在開発されている 1 α -OH 化の方法と併用すれば cholesterol から 1 α , 25-(OH)₂-D₃ が合成できることになる。

ステロイド類の微生物酸化による 1 α 位ならびに 1 β 位の水酸基導入もいくつか報告されている^{104, 105)}。またやはり微生物酸化により cholesterol から androsta-1, 4-dien-3, 17-dione が高収率で得られている¹⁰⁶⁾。cholesterol 類の側鎖を変えずにその A 環に対しこの種の修飾を行なうことを目的とした微生物酸化の研究も今後の課題ではなかろうか。

VI. 今後の合成研究

現在、合成的に非常に安価に得られるようになった 1 α -OH-D₃ を試験段階ではあるがラットに対して経口投与した場合、1 α , 25-(OH)₂-D₃ よりもより有効である

という事実^{16, 27, 107)}は合成が安価である点と共に 1 α -OH-D₃ の薬剤としての価値を著しく高めたようにみえる。さらに、1 α -OH-D₃ の静注による臨床試験の結果もすでにいくつか報告されており、多くの場合、顕著な治療効果が認められている¹⁰⁷⁻¹¹⁰⁾。しかし、これらの事実は正常代謝産物である 1 α , 25-(OH)₂-D₃ の価値を下げることににならない。

しかし、非天然物的な 1 α -OH-D₃ が 1 α , 25-(OH)₂-D₃ と同程度の活性を示すという事実は合成化学者にとっては非常に大きな知見と思われる。この事実は D₂ から D₇ まで知られている一連の D 類の 1 α -OH 体をもし合成できれば、これらがやはり腎不全患者において活性を有する可能性が高いことを示唆するものだからである。同じ意味で 1 α -位に水酸基をもち、側鎖に水酸基をもつ D アナログの合成は代謝型の側鎖をもつものの合成と共

に興味があり、今後も 1α -OH 基の導入法の改良を含めて、合成化学者のよい課題と思われる。

薬剤としてD類, $1\alpha, 25$ -(OH)₂-D₃ はもとよりそれらの合成アナログを適用する場合には図1の経路からもわかるように、それらの化学修飾がまず生体に吸収される過程(径口の場合)にどう影響するかと、作用発現の部位(標的器官)である小腸および骨組織への親和性がどのように変わるかも問題となろう。ごく最近、HausslerらはD₃, DHT₃, 1α -OH-D₃, 25 -OH-D₃, $1\alpha, 25$ -(OH)₂-D₃ などと小腸の上皮組織のクロマチンの間の親和性を比較し、OH 基が増える程その親和性が著しく増すことを報告している^{*22)},¹¹¹⁾。

VII. おわりに

DeLuca 教授のもとで $1, 25$ -(OH)₂-D₃, $24, 25$ -(OH)₂-D₃, $25, 26$ -(OH)₂-D₃ などの単離とそれらの構造決定を行なった須田助教授が1971年帰国されたのを機に、本研究は同博士の所属する東京医科歯科大学歯学部生化学教室(佐々木哲教授)のグループと同大医工部材研究所化学部(石川正幸教授)のグループとの協同研究として始められ今日に至っている。

合成実験の大部分は化学部山田幸子および杉本昭子の二人によって行なわれた。また新法には江口征夫も協力した。これらの人々の熱心かつ確実な実験によって、上述の合成が生み出されたものである。また、これらスタッフを本研究にまわしていただき、かつ全般にわたりご援助、ご協力いただいた石川教授に厚く感謝する。

また、1972年当初本研究を始めるにあたり大量の各種ステロイド原料を提供下さった盛進製薬の加藤彦博士、各種の試薬を提供された第一化学の長谷川賢博士にも厚く感謝したい。 17 -nor- 17 -keto-D 類の合成は盛進製薬の坂本治雄君との協同研究である。また、新法を開発するに当たり 4 -phenyl- $1, 2, 4$ -triazoline- $3, 5$ -dione にまつわる問題点を種々ご教示いただいた東大薬学部塩入孝之博士にも感謝したい。

生化学に馴染みのうすいわれわれと常に対等に discussion して下さった佐々木、須田両博士の熱意、激励とこれら先輩、友人の好意の結果がこの合成研究であるといえる。

1α -OH-D₃ は今や大量合成、臨床試験を含む製剤化という新しい段階を迎えている。われわれのグループも一層拡大されることとなろう。

*22) この順序は 1α -OH-D₃ を除けば生理効果とはほぼパラレルである点は興味深い。したがって Haussler らのデータは、 1α -OH-D₃ がまず $1\alpha, 25$ -(OH)₂-D₃ に変換してから作用を発現するという可能性を示唆している。

追記 本総説は1974年6月末に完成した。また粗原稿の段階で協同研究者である須田博士に生化学面での内容のチェックをふくめて通読していただき種々有益かつ的確な訂正や助言をいただいた。また、本総説は大部分1974年6月の東大薬学部合成系連合セミナーおよび日本薬学会北海道支部会特別講演における著者の講演にもとづいている。

(昭和49年9月26日受理)

文 献

- 1) J.W. Blunt, H.F. DeLuca, H.K. Schnoes, *Biochem.* **7** 3317 (1968)
- 2) J.W. Blunt, H.F. DeLuca, *Biochem.* **8** 671 (1969)
- 3) T. Suda, H.F. DeLuca, H.K. Schnoes, J.W. Blunt, *Biochem.* **8** 3515 (1969)
- 4) M.F. Holick, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca, T. Suda, R.J. Cousins, *Biochem.* **10** 2799 (1971)
- 5) D.E.M. Lauson, D.R. Fraser, E. Kodicek, H. R. Morris, D.H. Williams, *Nature* **230** 228 (1971)
- 6) M.F. Holick, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca, R.W. Gray, I.J. Boyle, T. Suda, *Biochem.* **11** 425 (1972)
- 7) I.J. Boyle, J.L. Omdahl, R.W. Gray, H.F. DeLuca, *J. Biol. Chem.* **248** 4174 (1973)
- 8) I.J. Boyle, R.W. Gray, H.F. DeLuca, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **68** 2131 (1971)
- 9) T. Suda, H.F. DeLuca, H.K. Schnoes, Y. Tanaka, H.F. Holick, *Biochem.* **9** 4776 (1970)
- 10) D.R. Fraser, E. Kodicek, *Nature* **228** 764 (1970)
- 11) R.W. Gray, I.T. Boyle, H.F. DeLuca, *Science* **172** 1232 (1970)
- 12) M.R. Haussler, D.W. Boyle, E.T. Littledike, H. Rasmussen, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **68** 171 (1971)
- 13) J.L. Omdahl, H.F. Holick, T. Suda, Y. Tanaka, H.F. DeLuca, *Biochem.* **10** 2935 (1971)
- 14) M.F. Holick, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **68** 803 (1971)
- 15) Y. Tanaka, H.F. DeLuca, *Arch. Biochem. Biophys.* **146** 574 (1971)
- 16) Y. Tanaka, H. Frank, H.F. DeLuca, *Endocrinology* **92** 417 (1973)
- 17) J.M. Omdahl, H.F. DeLuca, *Physiological Reviews* **53** 352 (1973)
- 18) R.H. Wasserman, A.N. Taylor, *J. Nutrition* **103** 586 (1973)
- 19) E.J. Semmler, M.F. Holick, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca, *Tetrahedron Lett.* **1972** 4147
- 20) J. R-Lightbourn, M. Morisaki, N. Ikekawa, *Chem. Pharm. Bull.* **21** 1854 (1973)
- 21) D.H.R. Barton, R.H. Hesse, M.M. Pechet, E.

- Rizzardo, *Chem. Commun.* **1974** 203
- 22) M. Morisaki, J. R-Lightbourn, N. Ikekawa, T. Takeshita, *Chem. Pharm. Bull.* **21** 2568 (1973)
- 23) S. Sagar, R.L. Estrada, M. Kaye, *Arch. Intern. Med.* **130** 768 (1972)
- 24) T. Suda, R.B. Hallick, H.F. DeLuca, H.K. Schnoes, *Biochem.* **9** 1651 (1970)
- 25) M.F. Holick, M. Garabedian, H.F. DeLuca, *Biochem.* **11** 2715 (1972)
- 26) M.F. Holick, M. Garabedian, H.F. DeLuca, *Science* **176** 1146 (1972)
- 27) 田中洋子, *ファルマシア* **10** 319 (1974)
- 28) A.S. Brickman, J.W. Coburn, A.W. Norman, *New Eng. J. Med.* **287** 891 (1972)
- 29) 小林正, *化学と生物* **10** 70 (1972)
- 30) 小林正, *ビタミン* **47** 381 (1973)
- 31) 池川信夫, 森崎益雄, *ファルマシア* **10** 319 (1974)
- 32) H.F. DeLuca, *New Eng. J. Med.* **289** 359 (1973)
- 33) 須田立雄, H.F. DeLuca, 蛋白・核酸・酵素 **17** 176 (1972)
- 34) 須田立雄, *ビタミン* **45** 175 (1972)
- 35) 須田立雄, 堀内登, 代謝 **10** 21 (1973)
- 36) 須田立雄, 鈴木ミチ子, 角田佐武郎, 佐々木哲, *内科* **32** 1010 (1973)
- 37) 須田立雄, 上田奏編, “腎臓学の進歩” 医学書院 (1974)
- 38) 佐々木哲, 須田立雄, 吉本周作, 日本歯科医師会雑誌 **27** 22-135 (1974)
- 39) J.W. Blunt, H.F. DeLuca, H.K. Schnoes, *Chem. Commun.* **1968** 801
- 40) J.W. Blunt, Y. Tanaka, H.F. DeLuca, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **61** 717 (1968)
- 41) C. Trummel, L.G. Raiz, J.W. Blunt, H.F. DeLuca, *Science* **163** 1450 (1969)
- 42) A. Windaus, M. Deppe, W. Wunderlich, *Ann.* **533** 118 (1938); see also, L.F. Fieser, “*Steroids. Reinhold N.Y.*” p. 130 (1959)
- 43) H.H. Inhoffen, K. Irmscher, H. Hirschfeld, U. Stache, A. Kreuzer, *Chem. Ber.* **91** 2309 (1958); *J. Chem. Soc.* **1959** 385
- 44) I.T. Harrison, B. Lythgoe, *J. Chem. Soc.* **1958** 837, 847
- 45) H.H. Inhoffen, *Angew. Chem.* **72** 875 (1960)
- 46) J. Dixon, P.S. Littlewood, B. Lythgoe, A.K. Saksena, *Chem. Commun.* **1970** 993
- 47) T.M. Dowson, J. Dixon, P.S. Littlewood, B. Lythgoe, A.K. Saksena, *J. Chem. Soc. (C)* **1971** 2960
- 48) B. Pelc, E. Kodicek, *J. Chem. Soc. (C)* **1970** 1624
- 49) M.L. Mihailovic, L. Lorence, N. Popov, J. Kolvoda, *Helv. Chim. Acta* **54** 2281 (1971)
- 50) J. Ringold, S.K. Malhotra, *Tetrahedron Lett.* **1962** 669; *J. Amer. Chem. Soc.* **84** 3402 (1962)
- 51) E. Shapiro, L. Weber, E.P. Oliveto, H.L. Herzog, R. Neri, S. Tolksdorf, M. Tanabe, D.F. Crowe, *Steroids* **8** 461 (1966), see also E.L. Shapiro, T. Legatt, L. Weber, E.P. Oliveto, M. Tanabe, D.F. Crowe, *Steroids* **3** 183 (1964)
- 52) G. Kruger, *J. Org. Chem.* **33** 1750 (1968)
- 53) R. Wiechert, O. Engelfried, U. Kerb, H. Lauent, H. Muller, G. Schlz, *Ber.* **99** 1118 (1966); M. Tanabe, D.F. Crowe, *Tetrahedron* **23** 2115 (1967)
- 54) たとえば, 野崎一, 有機光化学(“化学の領域・増刊, 93”) 松浦, 野崎編, p. 175 (1970)
- 55) A. Hajos, O. Fuchs, *Acta Chim. Scand. Sci. Hung.* **21** 137 (1959)
- 56) H.C. Brown, “Hydroboration” Benjamin, N.Y. (1962); H.C. Brown, G. Zweifel, *Org. Reactions* **13** 1 (1963)
- 57) S. Wolfe, M. Nussin, Y. Mazur, F. Sondheimer, *J. Org. Chem.* **24** 1034 (1959)
- 58) F. Sondheimer, M. Nussim, *J. Org. Chem.* **26** 630 (1961)
- 59) 金子主税, 山田幸子, 杉本昭子, 石川正幸, 須田立雄, 佐々木哲, 日本薬学会93年会 (1973年4月東京), 要旨集II-76
- 60) J. Rubio-Lightbourn, 森崎益夫, 池川信夫, 第165アメリカ化学会 (1973年4月 Dallas)
- 61) C. Kaneko, S. Yamada, A. Sugimoto, M. Ishikawa, S. Sasaki, T. Suda, *Tetrahedron Lett.* **1973** 2339
- 62) C. Kaneko, A. Sugimoto, S. Yamada, M. Ishikawa, S. Sasaki, T. Suda, *Chem. Pharm. Bull.* **22** 2101 (1974)
- 63) M. Morisaki, K. Bannai, N. Ikekawa, *Chem. Pharm. Bull.* **21** 1853 (1973)
- 64) M.F. Holick, E.J. Semmler, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca, *Science* **180** 190 (1973)
- 65) 金子主税, 山田幸子, 杉本昭子, 江口征夫, 石川正幸, 須田立雄, 鈴木ミチ子, 角田佐武郎, 佐々木哲, 第17回天然有機化合物討論会 (1973年, 10月, 東京)
- 66) 須田立雄, 鈴木ミチ子, 角田佐武郎, 佐々木哲, 金子主税, 山田幸子, 杉本昭子, 江口征夫, 石川正幸, 第21回日本内分泌学会東部部会総会 (1973年11月, 東京)
- 67) C. Kaneko, S. Yamada, A. Sugimoto, Y. Eguchi, M. Ishikawa, T. Suda, M. Suzuki, S. Kakuta, S. Sasaki, *Steroids* **23** 75 (1974)
- 68) D.H.R. Barton, R.H. Hesse, M.M. Pechet, E. Rizzardo, *J. Amer. Chem. Soc.* **95** 2748 (1973); See for physiological activity of 1 α -OH-D₃; M.R. Haussler, J.E. Zerwech, R.H. Hesse, E. Rizzardo, M.M. Pechet, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **70** 2248 (1973)
- 69) A. Fürst, L. Labler, W. Meier, K.-H. Pfeortner, *Helv. Chim. Acta* **56** 1708 (1973)
- 70) G. Harrison, B. Lythgoe, P.W. Wright, *Te-*

- tetrahedron Lett.* **1973** 3649
- 71) M. Garabedian, M.F. Holick, H.F. DeLuca, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **69** 1673 (1972)
- 72) F. Hunziker, N.L. Mulner, *Helv. Chim. Acta* **41** 70 (1958)
- 73) M. Fieser, L. Fieser, "Reagents for Org. Syn." **Vol. 2** p. 57 (1969), John Wiley & Sons, N.Y.
- 74) D.H.R. Barton, T. Shioiri, D.A. Widdowson, *J. Chem. Soc. (C)* **1971** 1968
- 75) 金子主税, 杉本昭子, 江口征夫, 山田幸子, 石川正幸, 佐々木哲, 須田立雄, 日本薬学会第94年会(1974年4月, 仙台), II-174: C. Kaneko, A. Sugimoto, Y. Eguchi, S. Yamada, M. Ishikawa, S. Sasaki, T. Suda, *Tetrahedron* **30** 2701 (1974)
- 76) 坂本治雄, 杉本昭子, 金子主税, 日本薬学会第94年会(1974年4月仙台), 要旨集 II-71: H. Sakamoto, A. Sugimoto, C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.* **22** 2903 (1974)
- 77) S.J. Halkes, N.P. van Vliet, *Rec. Trav. Chim.* **88** 1080 (1969)
- 78) J.A. Campbell, D.M. Squires, J.C. Babcock, *Steroids* **13** 567 (1969)
- 79) J.J. Partridge, S. Faber, M.R. Uskokovic, *Helv. Chim. Acta* **57** 764 (1974)
- 80) T.A. Norwid, K.E. Cooney, M.R. Uskokovic, *Helv. Chim. Acta* **57** 771 (1974)
- 81) H.Y. Lam, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca, *Biochem.* **12** 4851 (1973)
- 82) M. Morisaki, J. R-Lightbourn, N. Ikekawa, *Chem. Pharm. Bull.* **21** 457 (1973)
- 83) M. Seki, J. R-Lightbourn, M. Morisaki, N. Ikekawa, *Chem. Pharm. Bull.* **21** 2783 (1973)
- 84) J. Redel, P. Bell, F. Delbarre, E. Kodicek, *C.R. Acad. Sc. Paris*, t. 276, D-2907 (1973)
- 85) T.A. Norwid, J.F. Blount, J.A. Iacobelli, M.R. Uskokovic, *Helv. Chim. Acta* **57** 781 (1974)
- 86) J.C. Bontekoe, A. Wignall, M.P. Rappoldt, J.R. Roborgh, *Int. Z. Vitaminforsch.* **40** 589 (1970); *C.A.* **74** 54078c
- 87) D.R. Crump, D.H. Williams, B. Pelc, *J. Chem. Soc., Perkin I* **1973** 2731
- 88) 金子主税, 山田幸子, 杉本昭子, 石川正幸, 佐々木哲, 須田立雄, 日本薬学会第94年会(1974年, 4月仙台), 要旨集, II-174
- 89) M. Fieser, L.F. Fieser, "Reagents for Org. Syn." **Vol. 3** p. 24, Wiley, N.Y. (1972)
- 90) 実験担当. 山田幸子, 杉本昭子, 金子主税
- 91) 坂本治雄, 杉本昭子, 金子主税, 佐々木哲, 須田立雄, 未発表データ
- 92) 金子主税, 杉本昭子, 山田幸子, 江口征夫, 石川正幸, 須田立雄, 鈴木ミチ子, 佐々木哲, 反応と合成の進歩シンポジウム-ライフサイエンスを志向した理論, 反応および合成, 1974年11月, 発表予定(予稿集, P-47)
- 93a) H.Y. Lam, B.L. Onisko, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **59** 845 (1974)
- b) A.W. Norman (Dept. of Biochem., Univ. of California), 私信
- 94) M.H. Imrie, P.F. Neville, A.W. Snellgrove, H.F. DeLuca, *Arch. Biochem. Biophys.* **120** 525 (1967)
- 95) P.F. Neville, H.F. DeLuca, *Biochemistry* **5** 2201 (1966)
- 96) H.F. DeLuca, M. Weller, J.W. Blunt, P.F. Neville, *Arch. Biochem. Biophys.* **124** 122(1968)
- 97) T. Suda, R.B. Hallick, H.F. DeLuca, *Analytical Biochem.* **43** 139 (1971)
- 98) P.A. Bell, E. Kodicek, *Biochem. J.* **116** 755 (1970)
- 99) D.E.M. Lawson, R.W. Wilson, E. Kodicek, *Biochem. J.* **115** 269 (1969)
- 100) 長谷川賢, 臨床薬理 **4** 310 (1973); P.D. Klein, 薬物代謝 **5** 59 (1974)
- 101) N. Ikekawa, M. Morisaki, K. Tsuda, T. Yoshida, *Steroids* **12** 41 (1968); N. Ikekawa, K. Tsuda, M. Morisaki, *Chem. Ind.* **1966** 1179
- 102) N. Ikekawa, M. Morisaki, H. Ohtaka, Y. Chiyoda, *Chem. Commun.* **1971** 1498; H. Ohtaka, M. Morisaki, N. Ikekawa, *J. Org. Chem.* **38** 1688 (1973)
- 103) A. Rotman, Y. Mazur, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974** 15
- 104) R.M. Dodson, A.H. Goldkamp, R.D. Muir, *J. Amer. Chem. Soc.* **82** 4026 (1960); **79** 3921 (1957)
- 105) A.S. Clegg, W.A. Denny, E.R.H. Jones, G.D. Meakins, J.J. Pinhey, *J. Chem. Soc. Perkin trans* **1973** 2137
- 106) M. Nagasawa, M. Bae, G. Tamura, K. Arima, *Agr. Biol. Chem.* **33** 1644 (1969)
- 107) T.M. Chalmers, M.W. Davie, J.O. Hunter, K.F. Szaz, B. Pelc, E. Kodicek, *The Lancet.* **1973** 696
- 108) M. Peacock, J.C. Gallagler, B.E. C. Nordin, *The Lancet.* **1974** 385
- 109) 若生宏, 谷口繁, 鈴木潤, 広岡豊, 広田正子, 佐々木卓, 金子主税, 石川正幸, 佐々木哲, 須田立雄, 阿部実, 第8回骨代謝研究会, 1974年6月(東京), 要旨集 p-17
- 110) 広岡豊, 佐々木卓, 広田正子, 金子主税, 石川正幸, 佐々木哲, 須田立雄, 若生宏, 第8回骨代謝研究会, 1974年6月(東京), 要旨集 p-18
- 111) P.F. Brumbaugh, M.R. Haussler, *J. Biol. Chem.* **249** 1251 (1974)