活性型ビタミンDの合成(II)

— アナログの合成とその生理作用 —

池 川 信 夫*・竹 下 徹**

Synthesis of Active Forms of Vitamin D (II).

—Synthesis of Analogs and their Biological Activities.—

Nobuo IKEKAWA* and Toru TAKESHITA**

The recent developments in the synthesis of Vitamin D metabolites have been described in Part I of this series.

This review covers the recent advances in the synthesis of analogs of the metabolites including modifications in steroidal ring A and side chain. Biological activities of those analogs and structure-activity relationships are also discussed.

1. はじめに

ビタミンDの種々の代謝物——25-OH-D₃[†], 1, 25-(OH)₂-D₃, (24R)-24, 25-(OH)₂-D₃, (25R)-25, 26-(OH)₂-D₃, (24R)-1, 24, 25-(OH)₃-D₃等——が明らかにされると合成化学の分野では、その構造および立体配置を決定するために、また生化学的、医学的研究のための代謝物の供給という意味からもよりすぐれた合成法が追求されてきた。その成果として欧米では、すでに1, 25-(OH)₂-D₃, および1α-OH-D₃が市販されており、Ca代謝異常に基づく種々の疾患の重要な治療薬となっている。また、これらの代謝物の合成研究と同時に、より活性の強い化合物の合成、ビタミンD活性の作用を分離するための合成、構造と活性相関を明らかにするための種々のアナログの合成、アンチビタミン活性を有する化合物の合成等が多くの研究者により活発に研究されている。

代謝物の合成の進歩については総説(I)(9月号)での

べたので本稿では、特にそのアナログすなわち、代謝物のA環や triene 構造、側鎖の構造が変換された化合物、また水酸基以外の基が導入された化合物等の合成を中心にのべ、かつそれらの生理作用について述べようと思う。

2. A環のアナログ

2.1. 5, 6-*trans*類およびその誘導体 前号でのべたように、腎臓においてビタミンD骨格に導入される1α位水酸基は、Dの生理作用を発現するために必須であるので1, 25-(OH)₂-D₃ 1およびそのアナログの1α-OH-D₃ 2の合成が研究の中心であったが、この1α-OH基と立体的に類似な水酸基を持つ5, 6-*trans*-D₃が合成アナログとしてまず注目された(図1)。すなわち1972年

脚注 (I)は有化合, 37, 755 (1979) に掲載

† 文中次のように略語を用いる。

25-OH-D₃=25-hydroxyvitamin D₃, 24-OH-D₃=24-hydroxyvitamin D₃, 1α-OH-D₃=1α-hydroxyvitamin D₃, 1, 25-(OH)₂-D₃=1α, 25-dihydroxyvitamin D₃, 1, 24-(OH)₂-D₃=1α, 24-dihydroxyvitamin D₃, 24, 25-(OH)₂-D₃=24, 25-dihydroxyvitamin D₃, 25, 26-(OH)₂-D₃=25, 26-dihydroxyvitamin D₃, 1, 24, 25-(OH)₃-D₃=1α, 24, 25-trihydroxyvitamin D₃, 5, 6-*trans*-D=5, 6-*trans*-vitamin D, DHT=dihydrotachysterol, iso-T=isotachysterol, pre-D=previtamin D, 1β-OH-D₃=1β-hydroxyvitamin D₃, 1β, 25-(OH)₂-D₃=1β, 25-dihydroxyvitamin D₃, 25-F-D₃=25-fluorovitamin D₃, 24-OH-25-F-D₃=24-hydroxy-25-fluorovitamin D₃, 24, 24-diF-25-OH-D₃=24, 24-difluoro-25-hydroxyvitamin D₃, 24-F-25-OH-D₃=24-fluoro-25-hydroxyvitamin D₃等。

* 東京工業大学理学部天然物化学研究施設 ()

* Laboratory of Chemistry for Natural Products, Tokyo Institute of Technology ()

** 帝人株式会社医薬企画部 ()

** Medicals and Pharmaceuticals Division, Teijin Ltd., ()

Fig. 1

DeLuca らは¹⁾, 5,6-*trans*-D₃ **3** と 5,6-*trans*-25-OH-D₃ **5** を合成し 1,25-(OH)₂-D₃ や 1α-OH-D₃ と同様に腎摘出動物でも腸管からの Ca 吸収促進作用や骨塩溶解作用を示すことも報告した。これは 5,6-*trans*-D₃ の A 環が Δ⁵⁽⁶⁾ の二重結合に対して *trans* 型 (5E) に配位しているため, 3β 位の水酸基が 1,25-(OH)₂-D₃ や 1α-OH-D₃ (5,6-*cis* 型, 5Z) の 1α 位に相当する場所を占めるからだと考えられている。この **3** と同様に 5,6-*trans* 型を有している DHT₃ **4** も Sagar ら²⁾ により腎摘出動物で生理活性を発現することが報告されている。また **3** および **4** は 1α-OH-D₃ が生体内(肝臓)で 1α,25-(OH)₂-D₃ に代謝されてはじめて活性を示すのと同様に 25 位の水酸化を受けてから活性を発現することも確かめられている^{3,4)}。これらの *trans* 型 D₃ や DHT 類は, pseudo-1α-OH 化合物として活性型ビタミン D アナログの最初のものであるが, 後述するようにその活性は弱い。

5,6-*trans*-D₃ の合成は, 通常ビタミン D またはその水酸基の導入された誘導体を iodine 触媒を用いて異性化する古典的方法により合成することができる⁵⁾。DHT 類は通常 5,7-diene 体に紫外線を過剰に照射することによって得られる tachysterol の還元により合成される。

最近 Barton らは 5,6-*trans*-D₂ **6** の改良された合成法を発表している(図 2)⁶⁾。すなわちビタミン D₂ と diphenyl diselenide をシクロヘキサン中, tungsten lamp

で照射することにより 57% の収率で **6** を得ている。これは phenylselenenyl radical の C-19 への付加を経由して異性化が起ると推定している。

Okamura らは構造と活性相関を明らかにするために^{7,8)}, 5,6-*trans*-D₃ **3**, **6** の還元や後でのべる 3-deoxy-D₃ 類等の合成を精力的に進め数多くのアナログを合成し, それらの立体化学を論じている^{7,8)}。すなわち A 環の溶液中における conformation に注目し, receptor に結合しその生物活性を発現するのは A 環の二つの chair form のうち, 1α 位水酸基または pseudo-1α-水酸基が equatorial に配位する form が重要であると提唱した(図 A)。

図 A

これらのことは種々のアナログの 300 MHz ¹H-NMR のデータおよび lanthanide シフト試薬を利用した α, β-form の比をしらべ, それと生理活性とを比較して得た結論である。すなわち DHT₃ **4** の β 型対 α 型の比は 97/3 で 5,6-*trans*-D₃ **3** では 66/34, [10R(19)]-dihydro-(5E)-D₃ は 50/50 と報告しており, これらのうちで **4** の活性が高いとされている。

最近 Okamura らはこの構造-活性相関の仮説を確認するために種々の 10,19-dihydro 体の合成を行なっている。図 3 に示すようにビタミン D₂ または 5,6-*trans* D₂ **6** を [(C₆H₅)₃P]PhCl を用いて接触還元するとビタミン D₂ より [10S(19)]-dihydroxyvitamin D₂ **7** および [10R(19)]-dihydroxyvitamin D₂ **8** が 54% および 35% の収率で得られ, 5,6-*trans*-D₂ **6** より DHT₂ および [10R(19)]-dihydro-(5E)-vitamin D₂ **9** が 35% および 25% の収率で得られる。また vitamin D₂, 5,6-*trans*-D₂ および

Fig. 2 An improved synthesis of 5,6-*trans*-D₂.

Fig. 3 Synthesis of isotachysterol.

それらの benzoate 体を 9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-BBN) で処理し塩基性下 H_2O_2 で酸化することにより 19 位に水酸基の導入されたアナログ 10 , 11 , 12 , 13 , およびそれらの 3β -benzoate 体を得ている。さらにその benzoate 体を p -TsCl により 19-tosylate に導いたのち $Li(CH_3CH_2)_3BH$ で還元し DHT_2 , 7 , または cyclization した 14 , 15 が得られることを報告している。ほぼ同様な結果がビタミン D_3 および 5,6-*trans*- D_3 series でも得られている¹¹⁾。

また 9-BBN による hydroboration のかわりに Schwartz 試薬による Hydrozirconation-protonation を行ない¹²⁾, ビタミン D_3 および 5,6-*trans*- D_3 3 より 10 , 19-dihydro 体を得ている。

19 位置換-dihydrovitamin D 類はビタミン D の antagonist として期待されている¹⁴⁾。あとでのべる Okamura の 3-deoxy- D_3 類の合成も equatorial- 1α -OH の

重要性を説明しようとするものであるが、現在のところ A 環構造と活性相関の明確な結果は出ておらずさらに進んだアナログの合成, 統一された系での活性比較, *in vivo*, *in vitro* での活性差の追求など, これからの研究にまたなければならない。

他の pseudo- 1α -OH 化合物として tachysterol 類があげられる。DeLuca らは¹⁵⁾ ビタミン D_3 および 25-OH- D_3 を BF_3 -etherate で処理することにより iso-T $_3$ 16

Fig. 4

Fig. 5 Isomerization of *cis*-isotachysterol₃.

および 25-OH-iso-T₃ 17 を合成しそれらが腎摘出動物でも活性を示すことを報告している(図4)。

また最近 DeLuca らは¹⁶⁾, ビタミン D₃ を SbCl₃ で処理し得られた iso T₃ 16 を光照射して得られる *cis*-iso-T₃ 18 の熱異性化を検討し, pre-D₃→D₃ の熱異性化とは異なり水素原子の C₁₅→C₁₀ への transfer (intramolecular[1,7] hydrogen transfer)により (3S,10R)-(Z,Z)-9,10-secocholesta-5,7,14-trien-3-ol 19 およびその 10S-epimer 20 を得ている(図5)。19 および 10S-epimer 20 の生物活性についての報告はまだない。

Barton らは^{17,18)}, ergosterol を pentacarbonyliron 存在下で, 光照射し, (α- および β-tachysterol₂)tricarbo-nyl iron 21, 22 (51%) および (α- および β-pre D₃) 25, 26 (7%) を得ている。さらに 21, 22 を Iron (III) chloride で demetallation し tachysterol₂ 29 を 96% の高収率で得るすぐれた方法を確立している。また上記の α, β-isomer は 3-benzoate, または 3,5-dinitrobenzoate 23, 24, 27, 28 体に導くことにより alumina の chromato-

graphy で単離することができ, α-isomer が優先して生成することを確認している。それぞれの ester を demetallation し tachysterol₃ ester および pre-D₂ ester を得ている。

また 23, 24, 27 および 28 を DDQ で酸化することにより (5E, 7Z, 22E)-9, 10-secoergosta-1, (10), 5, 7, 9(11), 22-pentaen-3β-ol 30 を合成している(図6)。

また Reisehl ら¹⁹⁾は, ビタミン D₃ と 4-phenyl-1, 2, 4-triazolin-3,5-dione との adduct を詳細に検討し, α-adduct と β-adduct との比は 2.9:1 であると報告している。さらに adduct を KOH/BuOH で処理することにより 5,6-*trans*-D₃ 3 を, また triphenylphosphine/diethylazodicarboxylate/HCOOH または NH₃ 系で処理することにより 3 および 3-epi-5,6-*trans*-D₃ の 3 位の水酸基の变りに N₃, NH₂, NHCOCH₃ 等の基の導入された新しいアナログを合成している。

2.2. 3-epivitamin D 類 3-epivitamin D₃ 31 は最初 Inhoffen ら²⁰⁾により vitamin D₃ の全合成中間体として合成された。その後 Aberhart²¹⁾, および Mazur ら²²⁾により別途合成がなされている。Aberhart らは, 7-dehydrocholesterol の 4-phenyl-1, 2, 4-triazoline-3,5-dione adduct を Jones 試薬により酸化し 3-oxo 体 32 としたのち NaBH₄ で還元し 3α-hydroxy 体 33 を主生成物として得た。このものを常法により LiAlH₄ で処理し cholesta-5,7-dien-3α-ol を得, 光照射ついで熱異性化により目的とする 3-epivitamin D₃ 31 を得ている。さらに iodine 触媒により 31 の異性化を行ない 5,6-*trans*-3-epivitamin D₃ 34 を合成した。一方 Mazur らは, vitamin D₃ tosylate 等の solvolysis を詳細に検討し, 3 位の epimer を得ている。

また Sheves ら²³⁾は, 1α,3β-dihydroxycholest-6-ene 35 を EtCO₂N=NCO₂Et-Ph₃P-p-nitrobenzoic acid の系で 3 位の水酸基をエピメリ化し 1α,3α-diol 3-p-nitrobenzoate 36 としたのち保護基を diacetate とし, 6,7 位への Br 化, 脱 HBr を行ない, 5,7-diene 体を得, さらに光照射, 熱異性化, 加水分解を行ない, diBr 体より 3% の収率で 1α-OH-3-epivitamin D₃ 37 を得た。equatorial-1α-OH 体と axial-1α-OH 体との比は CDCl₃ 中で 20:80 であると報告している (図B)。

図 B

Fig. 6 Chemistry of Tricarbonyl iron complexes of pre-D₂ and tachysterol₂. Fig. 7 Synthesis of 3-epivitamin D₃.

1978 年 Okamura ら²⁴⁾も別ルートで 1 α -OH-3-epivitamin D₃ **37** を合成し約 70% が axial-1 α -OH 体であると報告している。これら 3-epivitamin D₃ 類の詳しい生物活性の報告はない。

また Zbiral¹⁹⁾はビタミン D₂ を triphenylphosphane-diethyl azodicarboxylate-NH₃ で azido 体 **38** を得、それを LiAlH₄ で還元して 3-deoxy-3-epiamino-D₂ および D₃ **39** 等を得、さらに Ac₂O/Py で処理し acetamido 体 **40** を得ている(図 8)。

2.3. 3-deoxy 類 1,25-(OH)₂-D₃ の 3 個水酸基の内、1 α 位および 25 位の水酸基の重要性についてはよく議論されているが、3 位の水酸基が生理活性上必要なものか明らかでない。それを明らかにするために 1974 年、Okamura²⁵⁾および Lam ら²⁶⁾は、それぞれ図 9 に示す方法で 3-deoxy-1 α -OH-D₃ **41** を合成した。すなわち 1 α -OH-D₃ の合成中間体でありコレステロールより合成される 1 α -hydroxycholesterol **42** またはその diacetate 体²⁷⁾の部分加水分解により得られる 1 α -acetoxy-3 β -hydroxy-cholest-5-ene を 3 β -tosylate 体 **43**, **44** に導き、その LiAlH₄ 還元により 3-deoxysteroid **45**

Fig. 8

を得る方法と、DeLuca らの 1 α -OH-D₃ 合成の中間体である epoxyketone **46** を hydrazine hydrate で処理し、2 位の二重結合を接触還元することにより 3-deoxy 中間体 **47** を得る方法である。**45** または **47** は数工程を経て、5,7-diene 体に導かれ、さらに常法によりビタミン D₃ 骨

Fig. 9 Synthesis of 3-deoxy-1 α -OH-D₃.

格に変換された。Okamura らは^{25,29)} chick を用いた系で、Onisko ら²⁸⁾ は、rat を用いた系でそれぞれ bioassay を行なっている。Onisko らによれば 3-deoxy-1 α -OH-D₃ 41 の生物活性は、1 α -OH-D₃ の 1/20~1/50 であるという。すなわち低カルシウム食で飼育した rat に、1 α -OH-D₃ 2 または 41 を投与(i. p.)した時、half-maximal response を示す投与量は、腸管からのカルシウム吸収促進作用を見た場合、それぞれ 2~3 ng/day, 60 ng/day である。また 41 の経時的 response は、1 α -OH-D₃ と同じであることなどから 41 は 3-deoxy-1 α ,25-(OH)₂-D₃ 48 に代謝されて(1 α -OH-D₃ と同様に)活性を発現すると予想された。

Okamura ら³⁰⁾ は、さらに 1 α ,25-dihydroxycholesterol より 41 の合成と同様な手法により 3-deoxy-1 α ,25-(OH)₂-D₃ 48 の合成に成功し、その腸管からのカルシウム吸収促進作用は、1 α ,25-(OH)₂-D₃ に近い活性であり骨塩溶解作用は弱いと報告し注目された³¹⁾。

また生理活性の項で総括的に述べるが、intestinal receptor assay において、48 の結合性は、1 α ,25-(OH)₂-D₃ の 1/8 であると報告している。

またさらに Okamura ら²⁴⁾ は、3 位にメチル基の導入された 3-deoxy 類を合成している。図 10 に示すように 1 α -hydroxycholesterol の 3 β -tosylate 49 に Lithium dimethylcuprate を作用させ、80% の収率で 3 α -methyl-1 α -hydroxycholesterol-5-ene 50 を得た。この acetate 体から 5,7-diene 体を得ることは失敗したので(4,6-diene 体が主成分) Jones 試薬により 1-oxo 体 51 としてから 5,7-diene 体 52 に導いている。さらに 52 を NaBH₄

で還元し 1 α -OH 体 53 を分離し、光照射、および熱異性化により目的とする 3-deoxy-3 α -methyl-1 α -OH-D₃ 54 を 49 より約 2% の収率で得た。

また 3 α -メチル基の導入は、keto-benzoate 体 55 または、dienone 体 56 と Lithium dimethylcuprate との反応でも収率よく得られる。また別ルートとして 1 α -hydroxycholesterol より diacetate 体およびその 7-oxo 体 57 を経由し、さらに 57 を *p*-TsOH と反応させ 86% の収率で 1 α -acetoxy-cholesta-3,5-dien-7-one 58 を得、これと Lithium dimethylcuprate と反応させ 80% の収率で 1 α -acetoxy-3 α -methylcholesta-5-ene 59 を、7% の収率でその 3 β -methyl 体を得ている。以下、4,6-diene の副生しない Dauben の方法に³²⁾ より、5,7-diene 体 60 に導いている。このルートによれば、1 α -hydroxycholesterol より高収率で 53 が得られるという。

さらに出発原料として 25-OH 体を選ぶことにより先ののべた方法で 3-deoxy-3 α -methyl-1 α ,25-(OH)₂-D₃ 61 が得られる。

300 MHz の ¹H-NMR での分析結果 54 の 1 α -OH および 3 α -methyl 基は diequatorial に固定されていることを明らかにしている。また 54 および 61 は chick を用いた系で、腸管からのカルシウム吸収促進作用および骨塩溶解作用を示すが、活性の最大値を示す時間は投与後 54 で 50~70 時間、61 で 20 時間であると報告している。

最近、Okamura らは、vinylallene の sigmatropic rearrangement を詳細に研究し 1 α -OH-D₃ アナログを合成するユニークな方法を発表している^{33,34)}。すなわち *cis*-alkyl vinylallene の (1,5)-sigmatropic rearrange-

図 C

ment により (3Z)-1,3,5-hexatriene が得られる (図C) ことの知見を基に図 11 に示す方法で 3-deoxy-1 α -OH-D₃ およびその epimer 類を合成した。

2-methyl-1,3-cyclohexanedione **62** より得られる cu-

prate **63** とビタミン D₃ のオゾン分解 (O₃/CH₃CH₂CHO, 75–92%) で得られる Grundmann's ketone の ethynyl acetate 体 **64** とのカップリング反応ついで tetrabutyl ammonium fluoride による脱保護基をおこない 37% の収率で 1R-**65** および 1S-allene **66** の混合を得た。それぞれの allene は、Z $\rightleftharpoons$ E 光異性化により **67** および **68** を与える。isooctane 中、8時間加熱することにより **65** から 52% の収率で、3-deoxy-1 β -OH-D₃ **69** と副生物として少量の 5,7,14-triene 体を、**68** より 31% の収率で 3-deoxy-1 α -OH-D₃ **41** と少量の 5,7,14-triene を得ている。また 1S,7R 体である **66** から、主生成物として **70** が 41% で得られ、また 1R,7S

Fig. 11 Novel route to 1-hydroxyvitamin D system by Okamura et.al.

体である67からは71が45%で得られている。5,7,14-triene体の生成は、(1,5)-sigmatropic shiftによって得られた5Z, 7Z-ビタミンの(1,7)-sigmatropic shiftにより *cis*-iso-Tを経由して合成されると推定している。この方法によればビタミンD₃より約0.7%の収率で3-deoxy-1 α -OH-D₃ 41を、また3-deoxy-1 β -OH-D₃ 69を3%の収率で得ることができる。

さらに Okamuraら³⁴⁾は、改良された方法として vinyl-allenone を得る方法も発表している。これらの方法を応用すれば種々のアナログ、すなわちA-nor, A-home, 3-thia, 3-oxa, 3-aza, や他の3位置換1 α -OH-D₃さらには側鎖のアナログを合成することが可能であり、これからの研究がまたれる。

また、他の3-deoxy類として Edelsteinら³⁵⁾により3-deoxy-D₃, 3-deoxy-25-OH-D₃が合成されている。

2.4. 1 β -hydroxy類 1 α 位水酸基の重要性を明確にするために1 α -OH-D₃, 1,25-(OH)₂-D₃と逆の配位

をもった1 β -OH-D₃ 72や1 β ,25-(OH)₂-D₃ 73が合成され生理作用がしらべられている。1977年 Parren³⁵⁾および Sheves³⁶⁾らは1 α -OH-D₃をMnO₂で酸化し、1-oxo-pre-D₃ 74を得、LiAlH₄またはNaBH₄で還元し1 β -OH-pre-D₃ 75に変換したのち、熱異性化により目的とする1 β -OH-D₃ 72を収率よく得ている。1 α -OH-pre-D₃ 76をMnO₂で酸化すればより高収率で74が得られることも報告している。また74および75をiodine触媒存在下、光照射しZ $\rightleftharpoons$ E異性化を行ない tachysterol誘導体77, 78にも導いている。

1,25-(OH)₂-D₃から出発することにより1 β ,25-(OH)₂-D₃ 73が得られる。これらの1 β -OH-D₃の活性はほとんど無く、ビタミンD₃そのものの1%以下であり³⁷⁾、小腸の cytosyl binding assay によれば73は1 α ,25-(OH)₂-D₃の3 $\times$ 10³ less potentであると報告されており、1位の水酸基は1 α 位であることが生理活性発現に重要であることが示された。

Fig. 12 Synthesis of 1 β -OH-D₃.

3. 側鎖のアナログ

3.1. 側鎖の炭素数 ビタミンDの側鎖の構造とその生理活性については古くから研究されている。cholesterol 側鎖をもつ D_3 と ergosterol 側鎖をもつ D_2 は、ラットではほぼ同等の抗クル病活性を示し、トリでは D_2 は D_3 の1~3%の活性しかないが、ヒトでは若干 D_2 が弱い程度である。 D_2 の二重結合を還元した 22,23-dihydro- D_2 (D_4) では25%に活性が減少し、これと24位のメチル基の配置の異なる campesterol から合成したビタミン D_7 は D_2 の活性の1/10である。また24位にエチル基をもつ stigmasterol 側鎖 (D_6) および sitosterol 側鎖 (D_5) をもつものは D_3 の5~10%しか活性を示さない。また胆汁酸側鎖の C_{24} -カルボン酸では全く活性がない。これらのことはすでに1940年以前に研究されているものである。

Fig. 13 Side chain of Vitamin D.

近年ビタミンD活性を発現するためにはまず25位の水酸化が必要であるということが発見されて以来、側鎖の持つ重要性が再び認識され、活性発現に必要な側鎖の構造が活性-構造相関の一つの興味を中心となっている。すなわち cholesterol の C_{26} または C_{27} のメチル基が果して必要かどうか、また側鎖の長さが活性にどのように影響するかなどについてまず、DeLuca らによって検討された³⁸⁾。合成された側鎖アナログは図14に示す8種で、25-OH- D_3 の27-nor体、26,27-bisnor体、24-nor体および pregnane 側鎖を持つものと、それらの5,6-*trans*体である。これらの合成は C_{24} -カルボン酸または C_{26} -ケト体を原料として比較的簡単に合成できる。また、5,6-*trans*体は先にのべたように5,6-*cis*体と iodine の反応でできる。生理活性の比較は正常なラットの腸管でのCa吸収促進作用および骨のCa溶出作用で行なっている。それによれば、27-nor体および26,27-bisnor体の小腸のCa吸収促進作用は25-OH- D_3 の1/10にまた骨のCa溶出作用は1/100に減少する。しか

Fig. 14

し腎摘出動物には25 μ gでも作用を示さないが、それらの5,6-*trans*体は腎摘出動物でも若干の作用を示す。これらのことからnor体は腎の25-OH- D_3 -1-hydroxylaseによって認識されていることを示唆している。

pregcalciferol は5,6-*trans*体でも全く生理作用がない。このことから、ビタミンD活性を示すためにはある程度の側鎖の長さが必要である。また小腸より骨の方が側鎖の構造により選択的である。たとえば2.5 μ gの27-nor-および26,27-bisnor-25-OH- D_3 は小腸に対して0.25 μ gの25-OH- D_3 とほぼ同じ活性を示すが、骨に対してはさらに10倍量が必要である。これらのnor体がどうして活性が少ないかは、いまのところ明確にされていないが、plasmaの25-OH- D_3 binding proteinにうまく結合しないので、腎に運ばれにくいとか、または速やかに代謝されてしまうことなどが考えられる。

これらの結果を総合すると次のようにまとめることができる。(a) ビタミン D_3 の5,6-*cis*-trieneと C_{19} -メチレン構造は、必ずしも絶対に必要なものではない。(b) 3位の水酸基はいったん1 α -hydroxylationが行なわれてしまえば必ずしも必要ではない。なぜならば

5,6-*trans*-D₃ も DHT もビタミン D₂, D₃ の 3 位に相当する所に水酸基はなく, しかもある程度の活性を示すからである。(c) ビタミン D₃ の 27 個の炭素が全部揃っている必要はないが側鎖の炭素が 1 または 2 個減少すると, 活性は著しく下りその生理活性を示すためには少なくとも側鎖の一部は必要である。

Bontekoe ら³⁹⁾ も 27-nor-25-OH-D₃ および 26,27-bisnor-25-OH-D₃ の抗クル病活性はないと報告している。その後 Norman ら⁴⁰⁾ は 24-nor-25-OH-D₃ は生理活性はないが D₃ と一緒に与えると D₃ の活性もなくなるので anti-vitamin 作用があると報告している。その他に 79~82 を合成(図 15)してその活性をテストしているが, それによれば 80~82 はいずれも不活性であるが,

Fig. 15

homo-25-OH-D₃ 79 のみは D₃ に比較してほぼ同等の骨の Ca 溶出作用を示し, 約 50% の Ca 吸収促進作用を示すと報告している⁴¹⁾。

Okamura ら⁴²⁾ は 24-nor-25-hydroxycholesterol から Barton の反応によって 24-nor-1,25-(OH)₂-D₃ を合成し, その腸管の Ca 吸収促進作用は 1,25-(OH)₂-D₃ の 0.02% しかないので側鎖の構造が活性発現に重要であると指摘している。

前号において 24,25-(OH)₂-D₃ はさらに代謝され, その代謝物の一つとして最近 24-COOH 体が同定されたことを述べたが, 著者ら⁴³⁾ は 24-COOH 体を想定して 1 α -hydroxy-24-ketocholesterol の Baeyer-Villiger 反応によって対応する cholenoate を得, それから 1 α -OH-24-COOH-trisnor-D₃ (1 α -hydroxy-25,26,27-trisnor-vitamin D₃ 24-oic acid) を合成した⁴³⁾。この化合物は小腸の Ca 吸収促進は示すが, 骨塩溶出作用はほとんど見られなかった。

3.2. 側鎖の水酸基の位置と配置 側鎖の水酸基の位置と配置がビタミンD活性とどう関係にあるかは

はなはだ興味ある問題である。肝での 25 位の水酸化は腎で 1 α 位が水酸化されるために必要なステップであるが 24 位あるいは 26 位の水酸化の意義はまだ明らかでない。種々の異性体を合成しそれらの活性と代謝を調べることによってこの問題が解決される。

著者らがビタミンDの合成にとりかかって最初に合成した化合物は (24R) および (24S)-24-OH-D₃ 83, 84 で

Fig. 16

ある。この両者の活性に著しい差があり, 表 1 に示すように両者共小腸の Ca 吸収促進作用は 25-OH-D₃ とほぼ同等であるが骨の Ca 溶出作用および石灰化作用は 24R 体のみに示され, 24S 体には全く見られない⁴⁴⁾。次いで合成した (24R) および (24S)-24,25-(OH)₂-D₃ 85, 86 にも同様な差が見られた⁴⁵⁾。また ³H-ラベルした 24-OH-D₃ を合成してその代謝を調べたところ 24R 体は 25 位が水酸化された後, 1,24,25-(OH)₃-D₃ に代謝されるが, 24S 体は 25 位の水酸化は受けるが, 1 位の水酸化は受けないことがわかった⁴⁶⁾。これが活性の差となって表われているわけで, 事実化学的に合成された [24R]-1,24,25-(OH)₃-D₃ (天然体) と [24S]-1,24,25-(OH)₃-D₃ では活性に大差ない⁴⁷⁾。

(25R)-25,26-(OH)₂-D₃ (天然体) 87 と (25S)-25,26-(OH)₂-D₃ 88 の合成についても前号で述べたが, 25R 体と 25S 体では最初後者の方がやや活性が高いと報告されたが⁴⁸⁾、これは有意の差ではない。後に小腸での Ca-binding protein の合成作用はほぼ同等で, 骨の Ca の溶出作用は以前に不活性と報告されているが high dose では活性を示し R 体の方が若干高いと報告されている⁴⁹⁾。

Table 1 Biological Activity of 24-Hydroxyvitamin D₃ Compounds in Rats.

Compound	Activity (units/ μ g)		
	Calcium Transport in Intestine	Mobilization of Bone Ca ⁺⁺	Calcification
Vitamin D ₃	40	40	40
25-OH-D ₃	150	150	150
(24R)-24-OH-D ₃	150	150	150
(24S)-24-OH-D ₃	120	<1	<1
(24R)-24, 25-(OH) ₂ -D ₃	140	140	140
(24S)-24, 25-(OH) ₂ -D ₃	120	<1	<1

Log dose curves were determined for each compound in each system. Graded doses of each were given daily for 7 days. The parameters were measured 9 hours after the last dose. The activity of Vitamin D₃ was arbitrarily set at 40 units/ μ g and was used as a basis for calculation of units of activity for the other compounds.

いずれにしてもこの化合物が活性を示すためには 24, 25-(OH)₂-D₃ と同様に 1 α 位の水酸化が必要であるが, 24, 25-(OH)₂-D₃ よりも活性は低い。

また (25R) および (25S)-26-OH-D₃ **89, 90** が Redel らによって合成され活性が比較されている⁹⁰⁾。すなわち 26-hydroxycholesterol の diacetate の 25R 体と 25S 体を HPLC で分離し, それを D 型に導いている。小腸での Ca 吸収促進作用は R 体のみ 25, 26-(OH)₂-D₃ とほぼ同程度の活性を示すが, ビタミン D およびリン酸欠乏ラットでは, R 体のみ血清リン上昇と Ca 溶出作用を示すが, D および Ca 欠乏ラットでは R 体も S 体も活性はないと報告されている⁹¹⁾。

Williams ら⁹²⁾ は ergosterol の 23, 24-epoxide を還元して 24-methyl-22S-OH-D₃ **91** を合成しているが, この化合物には顕著な抗クル病作用は見られなかったと報告している。

著者らは withanolide 類, ecdysone 類の合成の目的

で 22R-水酸基を持つ側鎖の合成を種々検討しているが⁹³⁾, 22 位の水酸基の配置は KO₂ によって収率よく相互変換でき (図 D), この反応は 24 位の水酸基にも応用できることがわかった⁹⁴⁾。

先に, NMR のデータから 22 位の水酸基の配置によって側鎖のコンホメーションが著しく異なることを知ったので⁹⁵⁾, 側鎖のコンホメーションの差が D 活性に如何に影響するかを見るために (22R) および (22S)-22, 25-(OH)₂-D₃ **92, 93** を合成した⁹⁶⁾ (図 17)。すなわち 22-アルデヒド **94** に 2-methyl-3-butyn-2-ol THP ether の lithium acetylide を反応させると, ほぼ 1:1 の混合物 **95, 96** ができる。

図 D

Fig. 17 Synthesis of (22R)- and (22S)-22, 25-(OH)₂-D₃.

Fig. 18 Synthesis of (24R)- and (24S)-1,24-(OH)₂-D₃.

それを再結晶で分離し、NMRで22位の配置を決定後、還元しさらに3,22-diacetate体97,98に導き、それをD型に変換して(22R)および(22S)-22,25-(OH)₂-D₃92,93を合成した。この2つの化合物は予備テストによればビタミンD活性はないという結果が得られている。また22-CH₃O-25-OH-D₃も合成した⁵⁶⁾がその活性はまだ明らかでない。

先に述べた如く著者らの研究室では24位の水酸基の生理的意義を検討すべく、配置の異なる24-水酸化体の合成から研究を始めたのであるが、24位の水酸基の配置によって生理活性が異なることから24位水酸基は何らかの生理的役割を持つに違いないと考え1974年(24R)および(24S)-1,24-(OH)₂-D₃102,103を合成した⁵⁷⁾。合成ルートは図18に示す通りである。fucosterolから得られた24-keto体99をDDQ-dioxanでtrienone100とし、そのepoxide101を液体アンモニア中Li-NH₄Clで還元すると24位のketoneも同時に還元され、1,3,24-triolの24位の混合物(約1:1)が得られる。この3,24-

-dibenzoateをシリカゲルカラムで分離し、それぞれの24位の配置の決定はNMRによった。D型に導いた(24R)-1,24-(OH)₂-D₃102と(24S)-1,24-(OH)₂-D₃103は共に小腸でのCa吸収促進作用、骨のCa溶出作用、抗クル病作用等を示すが24S体の方が若干活性が劣っている⁵⁸⁾。これらの化合物は腎疾患、骨粗鬆症などの治療薬として期待がもたれ目下医薬品としての開発研究が行なわれている。この化合物は体内で25位に水酸基が導入され1,24,25-(OH)₃-D₃として作用すると予想されていたが、肝摘出動物でも1,24-(OH)₂-D₃は活性を有しているというデータも得られている⁵⁸⁾。これは後述するようにF-化合物の25位がFでブロックされていると24位が25位の代用をするという実験事実と24,25-(OH)₂-D₃が骨形成、胚発生等に重要な役割をしているという報告などを考え合せると、1,24-(OH)₂-D₃は临床上、1,25-(OH)₂-D₃に匹敵する重要な化合物と思われる。後に越智らはlithocholic acidから24-keto体を合成し、それから1,24-(OH)₂-D₃を合成している⁵⁹⁾。

Fig. 19 Synthesis of side chain analogs.

3.3. フッ素誘導体 dexamethasone に代表される如く、ステロイドの modification は時に画期的生理活性の発現が期待される。ビタミンDの場合にも生体から発見された代謝物の合成が一段落したので、F等を導入した化合物の合成に興味の中心が移りつつある。すなわち最近研究されているアナログの合成として、(1) 作用の増強または作用の分離を目的としてF等を導入する、(2) hydroxylation をブロックしてさらに強力な作用を期待する、(3) 逆に hydroxylation をブロックして anti-vitamin D を合成することなどがあげられる。

まず25位の水酸化をブロックしてビタミンD antagonist を合成する目的で数種のアナログの合成が DeLuca らによって報告されている(図19)⁶⁰⁾。tosylate 104とLi-Brで得た22-bromide 105をdimethylacetamidのenolateと反応させてamide 106とし、5,7-diene 107にした後triazoline誘導体108にして精製してから、LiAlH₄で還元して25-aza-7-dehydrocholesterol 109を好収率で得、それから25-aza-D₃ 110を得ている。

25-F-D₃ 112は25-OH-D₃の3-acetate 111をdiethylaminosulfur trifluorideと反応させた後加水分解して

92%収率で25-F-D₃ 112を合成している。

また25-OH-D₃をPOCl₃-pyridineで処理し、生成物をAgNO₃-シリカゲルで分離すると²⁴113と²⁵114が2:1で得られる。これらの生理活性についてはまだ報告がない。Yangら⁶¹⁾も同じく25-OHのFへの置換反応によって7-dehydro-25-hydroxycholesterolから25-F-D₃ 112を合成している。

C-F結合は生体内で切れないし、FはHとほぼ同じ大きさであるから水酸化のブロック剤としてF化合物がよく合成されている。ビタミンD₃の場合にも側鎖の水酸化の生理的意義を解明するためにF化合物が合成され興味あるデータが報告されている。

1 α -OH-D₃は肝で速やかに25-OHが導入されて作用しているので1,25-(OH)₂-D₃とほぼ同じ活性をもっていることはよく知られているが、25位の水酸基が活性発現に必須であるか否か興味がある点であり、また1,25-(OH)₂-D₃は側鎖が分解されることがわかっているがこの場合にも25-OHが中心的役割を果たしているであろうと推測される。そこで25位の水酸基は1 α -hydroxylationを促進し、1,25-(OH)₂-D₃とreceptorとの相互

作用を高め、さらに $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ の代謝を助長している3つの可能性がある。そこで25位をF-でブロックした化合物はこれらのことを明らかにする上に重要である。

DeLuca ら⁶²⁾は $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ の水酸基のフッ素への変換によってその合成に成功している。すなわち 1,3-diacetate **115** を diethylaminosulfur trifluoride で処理して 25 F 体を得、acetate を加水分解すると 25 F 体 **116** と **124**, **125** 体 (65 : 35) が得られる (図 20)。

Competitive protein binding assay では $1\alpha\text{-OH-}25\text{-F-D}_3$ **116** は $1\alpha\text{-OH-D}_3$ とほぼ同じで $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ の 1/315 である (**124**, **125** もほぼ同じ activity を示している)。25-F は $1\alpha\text{-OH-D}_3$ の 25 位の水素とほぼ同じ役割で、F は生理活性を特に増強しているとは考えられない。しかし、*in vivo* では *in vitro* の結果から考えられる以上に活性があった⁶³⁾。すなわち、小腸での Ca 吸収促進作用、骨の Ca 溶出作用は $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ の 1/50 で抗クル病作用は 1/40 であった。この原因の一つは $1\text{-OH-}25\text{-F-D}_3$ **116** がもっと活性な代謝物に変化することが考えられる。すなわち 24R-OH-D_3 と 25-OH-D_3 の活性は competitive protein binding assay では同じであるし、また $1,24,25-(\text{OH})_3\text{-D}_3$ は $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ のわずか 1/10 しか less active でなく、 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ に次いで活性が高い。また $1,24-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ は活性が高いことはわかっているので、24位が水酸化され $1,24-(\text{OH})_2\text{-}25\text{-F-D}_3$ **120** に代謝されるためと考えられる。もう一つの原因として F-化合物は対応する H-化合物より lipophilic であるから pharmacokinetic な性質が $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ と違うのかも知れない。

いずれにしても 25 位が F でブロックされていても $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ と同じような活性を示す事実から 25-OH は活性に必須のものとは考えにくい。ある場合にはたとえば 24-水酸化が重要な代りになり得ると考えられる。

そこで Napoli, DeLuca らはさらに $24\text{-OH-}25\text{-F-D}_3$

119 を合成して、その活性を比較している⁶⁴⁾。それによれば competitive binding assay での binding affinity は $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ の 1/530 で 25-OH-D_3 とか 24R-OH-D_3 とほぼ同じである。このことは F は水素と同じ役割としか考えられない。*in vivo* のテストではリン酸代謝および Ca 代謝に対する作用は 25-OH-D_3 と同じである。骨の Ca 溶出作用のタイムコースも、また腎摘出動物では不活性であることも同様である。そこで多分、 $1,24-(\text{OH})_2\text{-}25\text{-F-D}_3$ に代謝されて作用していると推定される。これらの結果は 25-OH は必須のものでなく、明らかに 24R-OH で代り得るものであり、 $1,24-(\text{OH})_2\text{-}25\text{-F-D}_3$ **120** を合成すれば $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ と同じ活性を示すであろうと述べている。

最近 Partridge らは $1,24,25-(\text{OH})_3\text{-D}_3$ の $1,3,24\text{-triacetate}$ **118** から $1,24-(\text{OH})_2\text{-}25\text{-F-D}_3$ **120** を合成しその活性を発表している⁶⁸⁾。すなわちこの化合物は骨 Ca 溶出作用は $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ とほぼ同等で、 $(24\text{R})\text{-}1,24,25-(\text{OH})_3\text{-D}_3$ より 2 倍高く、石灰化作用は $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ の 1/5、 $(24\text{R})\text{-}1,24,25-(\text{OH})_3\text{-D}_3$ の 100 倍、tibia ash weight による活性は $(24\text{R})\text{-}1,24,25-(\text{OH})_3\text{-D}_3$ の 1/2 であるという。また抗クル病活性は $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ の 1/20、 $24\text{-OH-}25\text{-F-D}_3$ **119** の約 5 倍であると報告している。このように見てくるとある程度の作用の分離が行なわれているのかも知れない。

25-F 体は 25-OH 体から簡単に合成できるが、24-F 体の合成は簡単ではない。前に述べたように腎における 24-hydroxylation は $1\alpha\text{-hydroxylation}$ ほど重要なものではなく、むしろ不活性化ではないかと考えられるが、また前述のように 24 位は 25 位の代りをする場合も考えられ、生理的に重要であるということのデータも発表されている。そこで 24 位を F でブロックした化合物の合成が重要になったが数研究室の努力にもかかわらず合成に成功しなかった。小林、田口と著者らは acetoxydifluoro-

Fig. 20 Synthesis of F-analogs.

Fig. 21 Synthesis of 24,24-F₂-25-OH-D₃.

cyclopropaneをLiOHで処理してdifluoroketoneを得る反応を種々検討して、24,24-F₂-25-OH-D₃ 121の合成に成功した⁶⁵⁾(図21)。すなわち24-ketoneのenol acetate 122にdifluorocarbeneを付加して化合物123を得、それをLiOHで処理するとdifluoroketone 124と23-F-conjugated ketone 125が得られる。124のGrignard反応によって24-difluoro-25-hydroxy体126を得、これから24,24-F₂-25-OH-D₃ 121を合成した。さらに図22に示すルートでcholenic acidから25-carboxylic acid

127を得、それを24-Fに変換して24-F-25-OH-D₃ 128を合成した⁶⁵⁾。この化合物の生理活性のデータはまだ得られていないが、24,24-F₂-25-OH-D₃ 121のbioassayは早速昨年8月以来DeLucaの研究室でテストされ本年2月の第4回Workshop on Vitamin D (Berlin)で発表された⁶⁷⁾。25-OH-D₃と種々の活性を比較したところ、小腸でのCa吸収作用、その作用持続時間、骨Ca溶出、骨形成、抗クル病作用等ほとんど25-OH-D₃と同じか、あるいは若干24-F₂体の方が高かった。このことから少

Fig. 22 Synthesis of 24-F-25-OH-D₃.

Fig. 23 Synthesis of F-analog.

なくとも 1, 25-(OH)₂-D₃ の 24-hydroxylation は活性化のステップとは考えられない。この 24, 24-F₂-25-OH-D₃ の合成は山田、高山ら⁶⁶⁾によっても報告されている。その方法は α -ketoester を diethylaminosulfur trifluoride(DAST)によって difluoro 体にする方法を利用したもので図23のようなルートで行なっている。

DeLuca らは 1-fluoro-D₃ を 1 α -OH-D₃ の 3 β -acetate 体より DAST を用いて合成し、1-fluoro-D₃ の生物活性はビタミン D₃ より弱いと報告している⁸⁴⁾。Mazur らは (6R)-hydroxy-cyclovitamin D 129 を HF, HCl, または HBr で処理することによって 3-F, 3-Cl, 3-Br 体^{131, 132, 133}を合成している⁶⁹⁾(図24)。この際約 10% の 5, 6-*trans* 体ができる。また ZnCl₂ と NaI によって 3-I 体¹³⁴を合成している。同じ方法によって 1 α -OH-D₃ の diacetate 体から¹³⁰を経由して 1 α -OH-3 β -F-D₃¹³⁵を合成しているがこの化合物は Ca binding protein の形成および小腸の Ca 吸収促進作用に活性を示すと報

告している。

4. その他のアナログ

Mazur ら⁷⁰⁾は 4, 4-dimethylcholesta-5, 7-dien-3 β -ol⁷¹⁾ 136 および 4, 4-dimethylcholesta-1, 5, 7-trien-3-one 137 よりビタミン D₃ 骨格の 4 位に methyl 基の導入された 4, 4-dimethyl-D₃ 138, 4, 4-dimethyl-1 α -OH-D₃ 139, 4, 4-dimethyl-1 α -OH-3-epivitamin D₃ 140 およびそれらの 3-oxo 体^{141, 142}を合成し、A 環の conformation を ¹H, ¹³C-NMR 等を用い、詳細に検討している。

また cholesterol より 3 工程を経て合成される 6-oxo-cyclovitamin D₃ 143⁷²⁾より 6-methyl alcohol を得、その solvolysis で (dioxane/*p*-TsOH) 6 位に methyl 基の導入された 6-methyl-D₃ 144 およびその *trans* 体を合成し、6-methyl-pre-D₃ 145, 6-methyl-tachysterol₃ 146 との熱および iodine による平衡を論じている⁷²⁾。これらの化合物は、生物活性に興味を持たれるが、詳細な報告は出されていない(図25)。

19 位に水酸基の導入されたアナログは先に述べたように Okamura ら¹⁰⁾によって合成されているが Moriarty ら⁷³⁾は、19-acetoxy steroid より 7-ketocholest-5-en-3 β -19-diol diacetate の tosylhydrazone を得、LiH で処理することにより高収率(7-keto 体より 80%)で 5, 7-diene 体を得、ついで光照射、熱異性化により下記構造を有すると思われる 19 位 isomer⁷³⁾ 147 を得ている。

山田ら⁷⁴⁾はビタミン D₂ およびその benzoate 体の singlet oxygen による酸化を行ない 6, 19-epidioxy-9, 19-secoergosta-5 (10), 7, 22-trien-3 β -ol benzoate 148 を得、6 位の epimer の分離を行なっている。

また Sine ら⁷⁵⁾は、5 α -cholest-6-en-3-one より A-homo-5 α -cholest-6-ene を経由し、通算収率約 3% で 3-deoxy-A-homovitamin D₃ 149 を合成した(図E)。

129 R=H

130 R=OAc

131 R₁=F, R₂=H

132 R₁=Cl, R₂=H

133 R₁=Br, R₂=H

134 R₁=I, R₂=H

135 R₁=F, R₂=OH

Fig. 24

Fig. 25

図 E

A環の1位, 3位以外に水酸基の導入されたものとして 4α -OH- D_3 ⁷⁶⁾, 2β -OH- D_3 ⁷⁷⁾, 2α -OH- D_3 , $1\alpha, 2\alpha$ -(OH)₂- D_3 , 2β -OH-17-nor-ethylendioxy D ⁷⁸⁾ などが合成されているが, 生理活性は弱いかほとんどない。

5. アナログの生理活性の比較

以上種々のアナログの合成および生理活性について述べたが, *in vivo* でのテストでの強弱の比較は容易でない。しかし, *in vitro* では比較ができる。たとえばトリの小腸の cytosyl receptor に対する結合性を比較した DeLuca らのデータおよびその後報告されたデータをまとめて図26に示す⁷⁹⁾。 [3H]-1,25-(OH)₂- D_3 の50%を置換するに必要な D_3 アナログの mole/l の比を log で示している。*in vivo* における活性と平行ではないが活性の目安になる。すなわち *in vivo* では代謝されるために若干順序が異なってくる。たとえば 1α -OH- D_3

は 1α -25-(OH)₂- D_3 に代謝されるので *in vivo* では3-deoxy- $1\alpha, 25$ -(OH)₂- D_3 よりも高く, もっと $1, 25$ -(OH)₂- D_3 に近くなる⁸²⁾。

Wecksler ら⁸⁰⁾ は同じような方法で *in vitro* での活性を relative competitive index (RCI) として示し, $1\alpha, 25$ -(OH)₂- D_3 を 100 とした場合 24-nor- $1\alpha, 25$ -(OH)₂- D_3 , 46; (24R)-1, 24, 25-(OH)₃- D_3 , 41; (24S)-1, 24, 25-(OH)₃- D_3 , 33; 1α -OH- D_3 , 0.4; 25-OH- D_3 , 0.5; (24R)-24, 25-(OH)₂- D_3 および (24S)-24, 25-(OH)₂- D_3 , 0.03; 24-nor-25-OH- D_3 および 24-homo-25-OH- D_3 , 0.012; 3-deoxy- $1\alpha, 25$ -(OH)₂- D_3 , 5.7; 25-OH-DHT₃, 0.64; 25-OH-5, 6-*trans*- D_3 , 0.51; 3-deoxy- 1α -OH- D_3 , 0.03; 1α -OH-3-*epi*-vitamin D_3 , 0.01 等と報告している。また Boris⁸¹⁾ はこれらアナログの小腸における Ca 吸収の作用発現時間および作用持続時間を表2のように報告している。

Fig. 26 Ability of vitamin D metabolites and analogs to compete with $1,25-(\text{OH})_2-[^{23}, 24-^3\text{H}]\text{D}_3$ for the intestinal $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ receptor. The log of the ratio of moles/liter of analog over the moles/liter of $1,25-(\text{OH})_2-[^3\text{H}]\text{D}_3$ required for 50% displacement of the ^3H from the receptor is plotted.

Table 2 Onset Duration of Stimulation of Intestinal Calcium Absorption by Metabolites and Analogues of Vitamin D in Chicks.

Compound	Onset (hr)	Duration (hr)
D_3	12	144
25-OH-D_3	12	192
$1\alpha\text{-OH-D}_3$	1.5	96
$1\alpha, 25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$	1.5	72
$24\text{R}, 25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$	12	48
$24\text{S}, 25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$	Inactive at 24 hours at $1\text{ }\mu\text{g}$ dose	
$1\alpha, 24\text{R}, 25-(\text{OH})_3\text{-D}_3$	1.5	24
$1\alpha, 24\text{S}, 25-(\text{OH})_3\text{-D}_3$	3	24
$5, 6\text{-trans-D}_3$	Inactive at 24 hours at $1\text{ }\mu\text{g}$ dose	
$5, 6\text{-trans-}25\text{-OH-D}_3$	24	96

One day old male chicks were fed a vitamin D deficient diet for 21 days. A single oral dose of $1\text{ }\mu\text{g}$ of compound was given, and intestinal absorption of ^{45}Ca was determined.

6. おわりに

ビタミンDの分野では、現在もなお新しい代謝物が発見されており、また $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 以外の代謝物の生

理的意義も深く解明されようとしている。そして医薬品としてよりすぐれたアナログの追求も精力的に行なわれている。近い将来、これらの研究成果としてビタミンDの化学、生化学、医学の面で新しい進歩が期待される。

(昭和54年6月25日受理)

文 献

- 1) M. F. Holick, M. Garabedian, H. F. DeLuca, *Biochemistry*, **11**, 2715 (1972); M. F. Holick, M. Garabedian, H. F. DeLuca, *Science*, **176**, 1247 (1972)
- 2) S. Sagar, R. L. Estarada, M. Kaye, *Arch. Intern. Med.*, **130**, 768 (1972); **12**, 2563 (1975)
- 3) R. B. Hallick, H. F. DeLuca, *J. Biol. Chem.*, **247**, 91 (1972)
- 4) D. E. M. Lawson, P. A. Bell, *Biochem. J.*, **142**, 37 (1974)
- 5) A. Verloop, A. L. Koevoet, E. Havinga, *Rect. Trav. Chim. Pays-Bas*, **74**, 1125 (1955)
- 6) A. G. M. Barrett, D. H. R. Barton, G. Hohnson, S. Nagusandi, *Synthesis*, **10**, 748 (1978)
- 7) A. W. Norman, D. A. Procsal, W. H. Okamura,

- R. M. Wing, *J. Steroid Biochem.*, **6**, 461 (1975)
- 8) W. H. Okamura, M. L. Hammond, D. Condran Jr., A. Mourino, "Vitamin D. Biochem. Chem. Clin." ed. Norman et al., Walter de Gruyter, Berlin 1977, p-33
- 9) A. W. Norman, D. A. Procsal, W. H. Okamura, R. M. Wing, *J. Steroid Biochem.*, **6**, 461 (1975)
- 10) A. Mourino, W. H. Okamura, *J. Org. Chem.*, **43**, 1653 (1978)
- 11) W. H. Okamura, M. L. Hammond, A. Rego, A. W. Norman, R. M. Wing, *J. Org. Chem.*, **42**, 2284 (1977)
- 12) A. W. Messing, F. P. Ross, A. W. Norman, W. H. Okamura, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3635
- 13) J. Schwartz, J. A. Labinger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **15**, 333 (1976)
- 14) M. L. Hammond, A. Mourino, P. Blair, W. Wecksler, R. L. Johnson, A. W. Norman, W. H. Okamura, "Vitamin D, Biochem. Chem. Clin." ed. Norman et al., Walter de Gruyter, Berlin 1977, p-1
- 15) M. F. Holick, H. F. DeLuca, P. M. Kasten, M. B. Korycka, *Science*, **180**, 994 (1973)
- 16) B. L. Onisko, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, *J. Org. Chem.*, **43**, 3441 (1978)
- 17) A. G. M. Barrett, D. H. R. Barton, G. Hohnson, *J. Chem. Soc.*, **1977**, 1014
- 18) D. H. R. Barton, A. A. L. Gunatilaka, T. Nakanishi, H. Patin, D. A. Widdowson, B. R. Worth, *J. Chem. Soc.*, **1976**, 821
- 19) W. Reischl, E. Zbiral, *Ann. Chem.*, **5**, 745 (1978);
H. Loibner, E. Zbiral, *Tetrahedron*, **34**, 713 (1978)
- 20) H. H. Inhoffen, K. Irmscher, H. Hirschfeld, U. Stache, K. Krentzer, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7317 (1974)
- 21) D. J. Aberhart, J. Y.-R. Chu, A. C.-T. Hsu, *J. Org. Chem.*, **41**, 1067 (1976)
- 22) M. Sheves, Y. Mazur, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1913,
- 23) M. Sheves, E. Berman, D. Freeman, Y. Mazur, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1975**, 643
- 24) W. H. Okamura, M. N. Mitra, M. R. Pirio, A. Mourino, S. C. Carey, A. W. Norman, *J. Org. Chem.*, **43**, 574 (1978)
- 25) W. H. Okamura, M. N. Mitra, R. M. Wing, A. W. Norman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **60**, 179 (1974)
- 26) H. Y. Lam, B. L. Oniski, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **59**, 845 (1974)
- 27) D. H. R. Barton, R. H. Hesse, M. M. Pechet, E. Rizzardo, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2748 (1973)
- 28) B. L. Oniski, H. -Y. Lam, L. E. Reeve, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, *Bioorganic Chem.*, **6**, 203 (1977)
- 29) A. W. Norman, M. N. Mitra, W. H. Okamura, R. M. Wing, *Science*, **188**, 1013 (1975)
- 30) W. H. Okamura, M. N. Mitra, D. A. Procsal, A. W. Norman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **65**, 24 (1975)
- 31) A. W. Norman, R. L. Johnson, T. W. Osborn, D. A. Procsal, S. C. Carey, M. L. Hamond, M. N. Mitra, M. P. Pivio, A. Rego, R. M. Wing, W. H. Okamura, *Clin. Endocrinol. (Oxford)*, **5**, 121s (1976)
- 32) W. G. Dauben, D. S. Fullerton, *J. Org. Chem.*, **36**, 3277 (1971); R. M. Moriarty, H. Paaren, J. Gilmore, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 927
- 33) M. L. Hammond, A. Mourino, W. H. Okamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 4907 (1978)
- 34) W. H. Okamura, P. Condran, M. L. Hammond, A. Mourino, A. W. Messing, IVth Workshop on Vitamin D, Berlin, Feb. 1979
- 35) H. E. Paaren, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 890
- 36) M. Sheves, N. Friedman, Y. Mazur, *J. Org. Chem.*, **42**, 3597 (1977)
- 37) D. E. M. Lawson, N. Friedman, S. Y. Mazur, *FEBS Letters*, **80**, 137 (1977)
- 38) M. F. Holick, M. Garabedian, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, *J. Biol. Chem.* **250**, 226 (1975)
- 39) J. S. Bontekoe, A. Wignall, M. P. Rappoldt, J. R. Roborgh, *Int. J. Vitamin Res.*, **40**, 589 (1970)
- 40) R. L. Johnson, W. H. Okamura, A. W. Norman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **67**, 797 (1975)
- 41) R. L. Johnson, S. C. Carey, A. W. Norman, W. H. Okamura, *J. Med. Chem.*, **20**, 5 (1977)
- 42) A. Mourino, P. Blair, W. Wecksler, R. L. Johnson, A. W. Norman, W. H. Okamura, *J. Med. Chem.*, **21**, 1025 (1978)
- 43) N. Koizumi, M. Morisaki, N. Ikekawa, Y. Tanaka, H. F. DeLuca, *J. Steroid Biochem.*, **10**, 261 (1979)
- 44) N. Ikekawa, M. Morisaki, N. Koizumi, M. Sawamura, Y. Tanaka, H. F. DeLuca, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **62**, 485 (1975)
Y. Tanaka, H. F. DeLuca, N. Koizumi, N. Ikekawa, *Biochem.*, **14**, 3293 (1975)
- 45) Y. Tanaka, H. F. DeLuca, N. Ikekawa, M. Morisaki, N. Koizumi, *Arch. Biochem. Biophys.*, **170**, 620 (1975)
- 46) Y. Tanaka, H. F. DeLuca, A. Akaiwa, M. Morisaki, N. Ikekawa, *ibid.*, **177**, 615 (1976)
- 47) L. Castillo, Y. Tanaka, H. F. DeLuca, N. Ikekawa, *Mineral Elect. Metab.*, **1**, 198 (1978)

- 48) J. Redel, L. Miravet, N. Bazely, Y. Calando, M. Carre, F. Delbarre, *C. R. Acad. Sc. Paris*, **285**, 443 (1977)
- 49) M. Thomasset, J. Redel, P. Marche, K. Laborde, P. Cuisier-Gleizes, *Steroids*, **32**, 577 (1978); *Fourth Workshop on Vitamin D*, Berlin, Feb. 1979, Abstracts p.14
- 50) J. Redel, C. Rebut-Bonneton, F. Delrarre, *J. Steroid Biochem.*, **9**, 1179 (1978)
- 51) J. Redel, L. Miravet, Y. Calando, M. Carre, *FEBS Letters*, **96**, 216 (1978)
- 52) D. R. Crump, D. H. Williams, B. Pelc, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1973**, 2731
- 53) M. Ishiguro, N. Ikekawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 2860 (1975)
- 54) M. Ishiguro, H. Saito, A. Sakamoto, N. Ikekawa, *ibid.*, **26**, 3715 (1978)
- 55) M. Nakane, N. Ikekawa, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1977**, 1426
- 56) N. Ikekawa, M. Morisaki, N. Koizumi, Y. Hirono, *Fourth Workshop on Vitamin D*, Berlin, Feb. 1979, Abstracts p.3
- 57) M. Morisaki, N. Koizumi, N. Ikekawa, T. Takeshita, S. Ishimoto, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1975**, 1421
- 58) H. Kawashima, K. Hoshina, Y. Hashimoto, T. Takeshita, S. Ishimoto, T. Noguchi, N. Ikekawa, M. Morisaki, H. Orimo, *FEBS Letters*, **76**, 177 (1977); 川島, 保科, 斉藤, 橋本, 石本, 折茂, 骨代謝, **10**, 138 (1977)
- 59) K. Ochi, I. Matsunaga, M. Sindo, C. Kaneko, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2386 (1976), *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1979**, 161; K. Ochi, I. Matsunaga, H. Nagano, M. Fukushima, M. Sindo, M. Ishikawa, H. F. DeLuca, *ibid.*, **1979**, 165
- 60) B. L. Onisko, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1107
- 61) S. S. Yang, C. P. Dorn, H. Jones, *ibid.*, **1977**, 2315
- 62) J. L. Napoli, M. A. Fivizzani, A. H. Hamstra, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, P. H. Stern, *Steroids*, **32**, 453 (1978)
- 63) J. L. Napoli, M. A. Fivizzani, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, *Biochem.* **17**, 2387 (1978)
- 64) J. L. Napoli, W. S. Mellon, M. A. Fivizzani, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, *J. Biol. Chem.*, **254**, 2017 (1979), *Fourth Workshop on Vitamin D*, Berlin, Feb. 1979, Abstracts p.8
- 65)* Y. Kobayashi, T. Taguchi, T. Terada, J. Oshida, M. Morisaki, N. Ikekawa, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2023
- 66) S. Yamada, A. Yamada, M. Ohmori, H. Takayama, *ibid.*, **1979**, 1859
- 67) Y. Tanaka, H. F. DeLuca, Y. Kobayashi, T. Taguchi, N. Ikekawa, M. Morisaki, *J. Biol. Chem.* in press. *Fourth Workshop on Vitamin D*, Feb. 1979, Berlin, Abstracts p.137
- 68) J. J. Partridge, S. J. Shuey, A. Boris, J. P. Mallon, M. R. Uskokovic, *IV th Workshop on Vitamin D*, Berlin, Feb. 1979, Abstract p.7
- 69) M. Sheves, B. Sialom, Y. Mazur, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 554
- 70) E. Berman, N. Friedman, Y. Mazur, M. Sheves, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 5626 (1978)
- 71) E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, **8**, 46 (1960), G. Cooley, B. Ellis, V. Petrow, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 2998
- 72) M. Sheves, Y. Mazur, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 21
- 73) R. M. Moriarty, H. Paaren, J. Gilmore, *ibid.*, **1974**, 927
- 74) S. Yamada, K. Nakayama, H. Takayama, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4895
- 75) S. M. Sine, T. E. Conklin, W. H. Okamura, *J. Org. Chem.*, **39**, 3797 (1974)
- 76) B. Pelc, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1974**, 1436
- 77) C. Kaneko, S. Yamada, A. Sugimoto, M. Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1616 (1975)
- 78) 金子主税, 有合化, **33**, 75 (1975)
- 79) J. A. Eisman, H. F. DeLuca, *Steroids*, **30**, 245 (1977)
- 80) W. R. Wecksler, W. H. Okamura, A. W. Norman, *J. Steroid Biochem.*, **9**, 929 (1978)
- 81) A. Boris, *Am. J. Medicine*, **62**, 543 (1977)
- 82) 池川信夫, 化学と生物, **16**, 287 (1978)
- 83) S. Edelstein, M. Sheves, Y. Mazur, A. Bar, S. Hurwitz, *FEBS Letters*, **97**, 241 (1979)
- 84) J. L. Napoli, M. A. Fivizzani, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, *Biochemistry*, **18**, 1641 (1979)
- * 本論文(65)は、文献(66)と *Tetrahedron Lett.* に同時掲載される予定であったが、印刷上の手違いにより先に受理された論文(65)が一号あとに印刷されたものである。