含フッ素生理活性物質の合成

小林義郎*・熊懷稜丸*・田口武夫*

Synthesis of Biologically Active Fluorine Compounds.

Yoshiro KOBAYASHI*, Itsumaro KUMADAKI* and Takeo TAGUCHI*

First, characteristics of a carbon-fluorine bond from the biological point of view are summarized with some examples: mimic effect, protective fluorination, irreversible conjugation with enzyme, increased lipophilicity and so on are presented. Secondly, some approaches to biologically active compounds utilizing the above characteristics are shown by the examples of trifluoromethylated nucleoside derivatives and fluorinated vitamin D₃ analogues.

1. はじめに

本特集の題目を見ると他の執筆者のテーマは、各々特定の化合物ないし特定の生理作用が中心であるのに対して、筆者への注文は、“含フッ素生理活性物質の合成”ということで、フッ素を含むという条件はあるものの、非常に莫然としている。すなわち、フッ素を含む生理活性物質は医薬品をはじめ非常に多いので、これらを網羅することは不可能である。それにもかかわらず、このようなテーマが与えられた根拠は、おそらく一般には馴染みがうすくしかも特異な性質を有するフッ素化合物が、今後生理活性の面でいろいろと利用されるであろうという期待感があるためではないかと考えた。そこで本総説では、はじめに生理活性を考える上でのフッ素ないしフッ素化合物の特徴について述べ、次に筆者らの研究のうち、生理活性を念頭においた合成反応を紹介する。

2. 有機フッ素化合物の特性と生理活性¹⁾

有機化合物の性質がその構成元素によることは論を待たない。フッ素は周期律表において第一周期のハロゲン族元素であることから容易に推測されるように、立体的には他のハロゲンに比し非常に小さく、電気陰性度は全元素中最高の値を有する。さらに分子状フッ素のF-F結合エネルギーは非常に小さいが、C-F結合の結合エネルギーはC-H結合などに比べても格段に大きい。このような立体的因子、化学結合の電気的特性および安定性が巧妙に組み合わさって有機フッ素化合物の特性がき

まり、時にフッ素を含まないものからは類推できないような独特の生理作用を発揮する。以下に若干の例を挙げながら、これらの性質について述べる。

2.1. 偽似効果(Mimic Effect) 生理作用物質(薬に限らず、日常の食品なども含む)が作用を発現するためには、生体へ取り込まれねばならぬ。この生体への取り込みや、作用発現のためのreceptorとの相互作用における特徴は、しばしば鍵と鍵穴との関係と対比されるように、立体的因子が大きな影響力を有する。フッ素は水素とほとんど変わらぬほど立体的に小さいので、ある有機化合物中の水素をフッ素で置換しても立体的大きさはほとんど変わらず、もとの有機化合物と同様に取り込まれる。これがフッ素の偽似効果(mimic effect)と呼ばれるものである。この偽似効果により取り込まれたものは、i) その取り込まれ方が可逆的で、正常成分の吸収を阻害する、ii) 正常成分と同様な代謝を受けるが、一定の代謝回路以降の反応がC-F結合の安定性のために阻害される、iii) 化合物によってはC-F結合の強い極性と分子の周囲の環境により、一定の酵素と不可逆的に結合して正常成分の代謝を阻害する、などにより、種々の生理作用を発揮する。

他方、鍵と鍵穴の関係で次に重要なのは、水素結合である。フッ素はO-H基の酸素と電子的に等価(isoelectronic)であり、従って酸素の孤立電子対による水素結合が重要な因子となっている場合には、フッ素は酸素の“mimic”となりうる。たとえば、6-デオキシ-6-フルオログルコースを酵母細胞に与えると発酵が停止する。この場合、細胞膜を破壊して酵素を溶液中に分散したものでは発酵は阻害されないし、細胞のままでも多量のグルコースを与えると発酵力が回復するので、この発酵阻害

* 東京薬科大学 ()

* Tokyo College of Pharmacy ()

は i) で示した可逆的吸着により、細胞膜での能動輸送が阻害されたことによるものと解釈されている。ii) の例は、医薬ないし生理活性物質中に非常に多い。最も旧く、しかも顕著な作用の例は、モノフルオロ酢酸である。生体はこれと酢酸とを区別できずに吸収し、TCA 回路へと送り込み、その結果フルオロクエン酸を生成する(式(1))。このフルオロクエン酸はC-F結合の安定性のため正常なTCA回路の作動を阻止する。このような機構により、フルオロ酢酸は動物に対して強い毒性を発揮する。この場合、生体は自分の死を招く原因となるフル

オロクエン酸を合成しているので“致死合成 (lethal synthesis)”と呼ばれている。

近年制がん剤として多用されている5-フルオロウラシルの作用機構もこの範疇に入る。この場合、正常のウラシルは式(2)に示すようにデオキシリボヌクレオシドになった後、葉酸の付加により、チミジンとなりDNAの合成に使われるが、5-フルオロ体ではこのチミジン合成が阻害されるので生理作用を発現するとされている。

また特別の生理作用を期待するほかに、生理作用の研究や病気の診断にフッ素のこの偽似効果を利用する立場がある。すなわち、フッ素化合物を生体に投与し、その運命を観測するわけであるが、観測法としては ^{19}F -NMRが威力を発揮するし、また ^{18}F は半減期が110分と短かいので被曝時間の短い診断用放射性同位元素として今後大いに利用されるであろう。

2.2. 保護的フッ素化 (Protective Fluorination)

ある生理活性化合物中の酸化されやすい位置にフッ素を導入すると、上記の偽似効果により取り込まれたフッ素化合物は、C-F結合の安定性のために酸化その他の代謝反応が著しく阻害される。たとえば、フェニルアラニンのベンゼン環の4位へフッ素を導入すると、チロシンへの変換速度が6分の1になる(式(3))。

このような代謝阻害は、場合によっては種々の生理作用を発現するので、医薬品としての利用が考えられるほか、ビタミンD₃に関して後述するように、代謝反応の生理的意義の解明などにも利用される。

本項で述べた protective fluorination は、代謝を block することから、blocking effect といわれることもあるが、要は2.1.で述べた偽似効果の特殊な例である。特に項を改めたのは、必らずしも特定の“効果”がないことも多く、それを生体反応の解明に利用しようという利用面での特殊性もあるからである。

2.3. 不可逆的代謝拮抗阻害

2.2.で述べたのは、C-F結合の安定性の効果であった。これに対して、フッ素は特異であるとはいえ、ハロゲンであるので、適当な立体的、電子的環境におかれると、求核置換反応を受けることを筆者らはすでに明らかにしている。生体内の酵素でこの置換反応が生起すると酵素は次の基質を取り込めなくなり、いわゆる不可逆的酵素阻害に基づく生理作用を発揮する。

この中で注目すべきものは自殺酵素阻害剤 (suicide enzyme inhibitor)²⁾と呼ばれる一連の酵素阻害剤の中に α -ジフルオロメチル- α -アミノ酸のような含フッ素化合物があることである(式(4))。

(4)式で脱炭酸酵素の阻害の例を示したが、この場合 α -ジフルオロメチルアミノ酸そのものは酵素に対して反応性はない。しかし、脱炭酸酵素により脱炭酸を受けたイミノ体では、フルオロメチル基のフッ素がイミノ基で活性化されるので、ただちに脱炭酸酵素のSH基などの求核活性中心と反応する。このため酵素は次の基質を取り込めなくなり失活する。すなわち、酵素は第一段の反応を行なうことにより、自分を不活性化物質を合成するので自殺にたとえられている。この種の反応は酵素の基質特異性に合致したものでしか生起しないので、酵素反応の機構や活性部位の構造に関して重要な知見を与える。

2.4. 脂溶性の増大 ある化合物にフッ素置換基、

特にトリフルオロメチル(CF₃)基のようなペルフルオロアルキル(Rf)基を導入すると、もとの化合物に比して著しく脂溶性が増大する。そのため、医薬品にそのような置換基を導入することにより、吸収効果の増大や生体内の脂質部分への偏在などによる効果の増強などが見られることがある。

2.5. 極性効果 C-F結合が強い双極子モーメントを持つことは、フッ素の強い電気陰性度から期待されることであり、アドレナリンのような生体関連アミンにフッ素を導入するとその塩基性が極度に下る。また、酵素の活性中心となるヒスチジンにフッ素を導入することによる活性の変化なども、極性効果によるとされている。また抗炎症剤としての9 α -フルオロステロイド類の活性にはC-F結合に対して *trans*-diaxial の関係にある11 β -OH基の酸性がフッ素の影響により増大することが関与しているという説もある。

2.6. 多フッ化物の特異性 今まで述べたのは、分子中に1個ないし数個のフッ素を含むものについてであった。ここでは化合物中のC-H結合を全部ないしほとんど全部C-F結合にした場合の特徴について述べる。

このような多フッ化物は、hard なフッ素原子で包まれた形をしているので、van der Waals 力が弱く、従って、揮発性が異常に大きく、また当然のことながら不燃性である。さらにC-F結合の安定性の故に反応性に乏しく、従って生体への作用も化学的にはほとんどない。これらの特性を医薬の分野に応用した例としては、ハロセンなどの麻酔剤としての応用とペルフルオロカーボンの人工血液としての応用がある。前者は従来多用されたエーテルに比較すると不燃性であるので利用上の安全性が高い。この場合1個のC-H基が必須とされ、麻酔効果にはC-F結合の極性に基づく、生体内アミンの水素結合の切断が関与するという説がある。後者については最近の本誌の総説を参照されたい。

以上、フッ素化合物の特徴を生理作用の面から分類して示したが、これはあくまで理解を助けるための便宜的なもので、実際にはこれらが相互に関連し合っており、すばらしい生理活性物質が生まれている場合が多い。

次に筆者らの研究室における上記のことを念頭においた合成面でのアプローチについて述べる。

3. CF₃基を有する核酸関連化合物の合成

筆者らは2.で述べた興味ある特徴を有するフッ素化合物の基礎的研究を始めるにあたり、テーマの一つとしてCF₃基を有する化合物の新合成法の開発と反応性の研究を探りあげた。これは、当時CF₃基を有する化合物が医

薬として利用されはじめていたが、その合成にはあまり良い方法が無かった。他方CF₃基は反応性のきわめて低い安定な置換基とされ、その反応性はほとんど未検討であった。しかし、以後の多方面でのCF₃化合物の応用が考えられたので、生体内反応の解釈の基礎としても反応性の研究が重要であると考えた。

3.1. CF₃化合物の反応性の検討³⁾ 上記合成法の開発と反応性の検討の両面からの研究はほとんど同時に行なったものであるが、ここでは反応性の研究のうち核酸関連化合物に関係のある部分を簡単に紹介する。

筆者らは複素環上のCF₃基の求核試薬との反応を系統的に研究して、従来ほとんど反応性がないとされていたCF₃基が複素環の電子効果により、多様な反応性を示すことを見出した。そのなかで、 π 電子過剰系複素環であるインドール環上のCF₃基のフッ素は式(5)に示す

ようなSN1的C-F結合の開裂により開始すると考えられる置換反応が生起すること、また π 電子不足系のキノリン環上のCF₃基でも、その置換位置が3位であると、4位への求核試薬の付加が起った後、環窒素上の不對電子対の効果による全く類似の置換反応が生起することを明らかにした(式(6))。

すなわち、式(5)におけるCF₃インドールと式(6)におけるキノリン体よりの中間体は、ともに部分構造としてエナミンの β 位にCF₃基を有している。他方生理活性の認められているトリフルオロチミジンも同じ部分構造を有しており、その生理活性の発現の機構として、Santiらは同様にC-F結合の開裂に始まる酵素との不可逆的結合を提案した(式(7))。

このC-F結合の開裂は著者らのものと酷似しており、このことは著者らの基礎的研究が、医薬の作用機構を考えたり、drug designをする上で役に立つことを示している。

3.2. 合成法の開発と応用 このようなCF₃-ピリジンヌクレオチドの反応性の興味もあってCF₃基を有する核酸関連化合物の合成を企画したが、当時知られていた合成法はCF₃基を有する原料を用いた閉環反応によるか、対応するカルボン酸化合物を四フッ化イオウ(SF₄)を用いてCF₃体に変換するしかなかった(式(8))⁴⁾。前者は工程が長いことが多く、後者はSF₄が毒性の強い気体である点が欠点であった。

他方、普通のCF₃化合物の合成には上記のほかに、メチル基を塩素化してトリクロロメチル基とした後、HFやフッ化アンチモンでCF₃基にする方法が古くから利用されていたが、この場合も塩素化がラジカル反応で応用できる化合物に限られ、HFの腐蝕性などから扱いにくい反応である(式(9))。

そこで筆者らの研究室では銅粉とヨウ化トリフルオロメチル(CF₃I)を用いて、芳香族ハロゲン化合物をCF₃化合物に導く方法を開発した(式(10))⁹⁾。

この方法は従来法に較べると、CF₃Iが常温で気体であるほかは比較的難点の少ない方法である。さらに、この方法は、HF法やSF₄法が既存の炭素置換基上の変換反応であるのに対して、C-C結合の生成も一挙に行う点で特徴があり、生理活性化合物などへのCF₃基の導入には、本方法は特に優れていると思われる。すなわち、複雑な化合物に炭素置換基を導入するには、いろいろな困難が伴うのに対して、ハロゲン化は比較的容易であり、これを一工程でCF₃基に変換できるからである。

そこで本方法を5-ヨードウラシル誘導体に応用したところ、すでに生理作用の認められている5-CF₃-ウラシル類が一工程で比較的好収率で得られた(式(11))⁶⁾。

次にアデノシン誘導体の8位へのCF₃基の導入を企画

した。これは、アデニンの8位はウラシルの5位同様核酸の二重らせん構造のbase pairing siteから離れた位置であり、またイミダゾール環はπ電子過剰系芳香環であり、C-F結合のSN1的開裂に伴う酵素との反応による生理活性も期待したからである。ちなみに、5-フルオロウラシルとの対比を目的として、筆者らは8-フルオロアデノシンアセタートを合成したが、これには弱いながら、制がん効果が認められた(式(12))⁷⁾。

しかし、実際に上記のCF₃化法を8-ヨードアデノシンアセタートに応用したところ、目的のCF₃体は得られず、8位のヨードが還元的に脱離したアデノシンアセタートのみが得られた(式(13))。

これは未反応の金属銅による還元反応が生じたものと考えられるので、種々反応条件の検討を行い、以下の改良法に到達した。HMPA(またはピリジン)中、銅粉とCF₃Iのみを加熱反応させ、銅粉をろ去して得られる[CF₃-Cu]錯体溶液にヨード化合物を反応させ目的物が好収率で得られた(式(14))⁸⁾。

この改良法の特徴は、1) 従来法では[CF₃-Cu]を作るに必要な110°前後の温度でハロゲン化合物と銅粉が共

存することによる副反応が生じやすい、2) CF_3I が気体であるため、反応が封管中となり、反応の進行を check しにくく、不要に高温、長時間の反応を行う、などの欠点を除かれる。すなわち、 $[\text{CF}_3-\text{Cu}]$ 溶液はガラス容器で反応に供されるので、反応の進行状態の確認も容易である。この改良法により、上記の CF_3 化法の用途は大いに拡大され、ほとんどすべての芳香族ハライドの CF_3 化、さらには脂肪族ハライドの CF_3 化にも応用可能となった⁹⁾。ここでは核酸関連化合物への応用について述べる⁸⁾。

アデノシンの 8- CF_3 化は式 (14) で示したが、同様にプリン塩基であるグアノシンやイノシンの 8- CF_3 化にも成功した。また、6-置換プリン類のなかには代謝阻害に基づく生理活性化合物が多いことに着目し、6- CF_3 -プリンヌクレオシドの合成を行った (式 (15))。

さらに式 (11) で得られる CF_3 -ウリジン類のアセタートは、脱アセチル化の条件により、 CF_3 基も加水分解されるので、弱酸性ではずせる保護基であるトリチル基を保護基として用い、5- CF_3 ウリジン類の合成に成功した (式 (16))。

さらに、本方法の応用により、シチジン、デオキシシチジン、シトシノアラビノシドなどの CF_3 化にも成功した (式 (17))。

3.3. 生理活性 トリフルオロチミジン類の薬理作用はよく知られているので、著者はその簡易合成法を確立したことになる。

その他の化合物の生理活性試験の結果を表 1~3 に示す。

in vitro における L5178 Y を用いた抗腫瘍試験では、5- CF_3 -デオキシシチジンと 6- CF_3 -プリンリボシドがかなりの活性を示したので、*in vivo* における L1210 を用いた試験を行ったところ、前者は延命率 119% という弱い活性しかなく、後者は毒性を示した。今後は後者の無毒化が一つの課題である。

他方、抗ウイルス試験においては、5- CF_3 -デオキシシチジンと 5- CF_3 -アラビノシルシトシンに強い活性が認められた。

Table 1 Antitumor effects against L 5178y.
(*in vitro* antitumour activity)

Compd.	ED ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)
1. 5-(Trifluoromethyl) deoxycytidine	2.5
2. 5-(Trifluoromethyl) cytidine	>200
3. 5-(Trifluoromethyl) arabinosyl cytosine	>200
4. 6-(Trifluoromethyl) purineriboside	0.9
5. 8-(Trifluoromethyl) deoxyadenosine	>200
6. 8-(Trifluoromethyl) adenosine	>200

Table 2 Antitumor effects against L 1210.

Compd.	Dosage (mg/kg/ day x 5)	Percent of control (%)
3',5'-di-O-acetyl-5-(trifluoromethyl)-2'-deoxyuridine	100	132
2',3',5'-tri-O-acetyl-8-(trifluoromethyl) adenosine	100	99
8-(trifluoromethyl) adenosine	30	93
2',3',5'-tri-O-acetyl-8-(trifluoromethyl) inosine	100	94
6-(trifluoromethyl) purine-riboside	200	56 (toxic)
5-(trifluoromethyl) cytidine	250	112
5-(trifluoromethyl) deoxycytidine	150	119
5-(trifluoromethyl) arabinosyl cytosine	60	100

4. 含フッ素ビタミン D₃ アナログの合成

4.1. ここ十数年来ビタミン D の代謝と機能につ

Table 3 Antiviral activity.

System; Cells : Human embryonic fibroblasts
 Virus : HSV-1; HSV-2
 Compd.; 1. 5-(Trifluoromethyl) deoxycytidine
 2. 5-(Trifluoromethyl) cytidine
 3. 5-(Trifluoromethyl) arabinosyl cytosine
 4. 6-(Trifluoromethyl) purineriboside
 5. 8-(Trifluoromethyl) deoxyadenosine
 6. 8-(Trifluoromethyl) adenosine

Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	CPE Score (Days after infection)						Left : HSV-1 Right : HSV-2
	1	2	3	4	5	6	IDU
1,000	0, 0	2, 4	0, 0	3, 3	3, 0	3, 0	—
320	0, 0	3, 4	0, 0	4, 4	3, 0	4, 3	—
100	0, 0	3, 4	0, 0	4, 4	3, 0	4, 3	—
32	0, 0	4, 4	0, 2	4, 4	4, 4	4, 4	—
10	0, 0	4, 4	1, 4	4, 4	4, 4	4, 4	—
3.2	1, 1	4, 4	3, 4	4, 4	4, 4	4, 4	—
1.0	3, 3	4, 4	4, 4	4, 4	4, 4	4, 4	—
0.32	4, 4	4, 4	4, 4	4, 4	4, 4	4, 4	—
0	4, 4	4, 4	4, 4	4, 4	4, 4	4, 4	—

HSV-2							
MIC ($\mu\text{g/ml}$)	3.2	>1,000	32	>1,000	320	1,000	3.2
Virus rating	2.4	0	0.8	0	0.7	0.3	2.4

HSV-1							
MIC ($\mu\text{g/ml}$)	3.2	1,000	10	>1,000	>1,000	>1,000	3.2
Virus rating	2.4	0.4	1.4	0	0.1	0.1	2.2
Toxicity	—	—	1,000+	1,000±	1,000±	1,000±	—
	—	—	320±	—	—	—	—
Remarks HSV-1	++	—	+	—	—	—	++
activity HSV-2	++	—	±	—	±	—	++

いての研究は急速に発展を遂げつつあり、1,25-(OH)₂-D₃*の腎より分泌されるホルモンとしての位置付けと、その代謝調節機構や、また、代謝産物が腎疾患等の医薬として重要であることが明確になってきた¹⁰⁻¹²⁾。合成の分野では、代謝産物の構造決定を目的とし、またそれらのより簡便な合成法の開発、さらに最近の動向としては、

* 文中次のような略語を使用する。

25-OH-D₃=25-hydroxyvitamin D₃, 24,25-(OH)₂-D₃=24,25-dihydroxyvitamin D₃, 1,25-(OH)₂-D₃=1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃, 25,26-(OH)₂-D₃=25,26-dihydroxyvitamin D₃, 1,24,25-(OH)₃-D₃=1 α ,24,25-trihydroxyvitamin D₃, 24-F₂-25-OH-D₃=24,24-difluoro-25-hydroxyvitamin D₃, 24-F-25-OH-D₃=24-fluoro-25-hydroxyvitamin D₃, 26,27-F₂-25-OH-D₃=26,26,27,27-tetrafluoro-25-hydroxyvitamin D₃, 26-F₃-25-OH-D₃=26,26,26-trifluoro-25-hydroxyvitamin D₃, 27-nor-26-F₃-25-OH-D₃=27-nor-26,26,26-trifluoro-25-hydroxyvitamin D₃

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D活性を示す化合物の合成を目的とした研究が活発に行われている¹³⁻¹⁵⁾。著者らは、池川ら(東工大)およびDeLucaら(Wisconsin大)のグループとの日米共同研究のもとに、含フッ素D₃アナログの合成と生理作用についての研究も行っているが、ここでは、フッ素原子導入の考え方を示しながら、これまでの結果をまとめて紹介する。

D₃の代謝に関しては、すでに多くの総説もあり¹⁰⁻¹²⁾、詳細については、それらを参照されたいが、著者らの行っている含フッ素アナログ合成との関連からその概略を記す。D₃が生体内において活性を発現するためには、肝において、まず25位が水酸化されて、25-OH-D₃となる。

25-OH-D₃は腎において1位あるいは24位が水酸化されて、1,25-(OH)₂-D₃あるいは、24,25-(OH)₂-D₃となる。1位あるいは24位のいずれが酸化されるかは生理的条件によって厳密に調節されている。1,25-(OH)₂-D₃は現在知られている代謝産物のうちで、最も活性が強く、腸管においてCaおよびPの吸収促進作用を示し、骨においては骨塩溶解作用を示して、血中のCaおよびPの濃度を上昇させ、骨形成に関与している。

24位の水酸化については、その立体配置の決定、また立体配置の相違による生理活性の差に関しては明確にされているが¹²⁾、この代謝産物の生体内における生理的意義(機能)については必ずしも明確ではない。最近、24,25-(OH)₂-D₃が骨形成に関与しているという報告もあるが、結論的なところまでには到っていない^{16,17)}。

前節で述べたように、フッ素原子は水素原子に次いで立体的に小さな原子であること、また、炭素-フッ素結合は、その結合エネルギーが大きく、生体内では通常代謝を受けないことを考えあわせれば、D₃の24位の水素原子をフッ素原子で置換することにより、生体内では24位の水酸化がブロックされるものと考えられ、このものの生理作用を調べることにより、D₃の24位の水酸化の生理的意義を解明する手がかりが得られるものと期待される¹⁸⁾。

一方、25-OH-D₃は、前述した代謝経路に加えて、側

鎖末端が代謝された25,26-(OH)₂-D₃や25-OH-26,23-ラクトン(calcidiol lactone)になることも見出されている¹⁹⁾。さらに、1,25-(OH)₂-D₃は、側鎖末端26位および27位がCO₂の形で失われて1-OH-23-COOHを、24,25-(OH)₂-D₃は24-COOHに代謝されることも最近報告されている²⁰⁾。これら側鎖末端の水酸化や酸化的切断の生理的意義に関しても明確ではなく、この点に関する研究は現在活発に行われているところである。著者らは、側鎖末端26位、27位の水素原子をフッ素原子で置換して、酸化をブロックしたD₃アナログの合成を行い、その生理作用の検討を行うことにより、これらの代謝過程の生理的意義を解明する手がかりが得られるものと考えた。以上述べたように、著者らの含フッ素D₃アナログの合成は、代謝過程において水酸化を受ける位置にフッ素原子を導入した抗代謝アナログを目標化合物に設定し、さらには、これらの生理作用を検討することにより、代謝の生理的意義の解明を行うことを目的の一つとしたものである。また、他の生理活性物質にもみられるように、D₃においてもフッ素原子の導入が、生理活性の増強や、選択性を発現することも期待される場所である。合成化学的にとらえてみると、これら含フッ素同族体の合成のためには、従来知られている反応の組合せのみでは、達し得ない場合もあり、新規な有機フッ素化合物合成法

Functional metabolism of vitamin D₃ (18)

の開拓が必要となってきた。

4.2. 24位フッ素アナログの合成

4.2.1. 24-F₂-25-OH-D₃の合成 D₃の代謝における24位の水酸化の生理的意義の解明との関連から、本化合物はいくつかのグループにより合成が検討されていたようである。ジフルオロメチレン化合物の一般的な合成法の一つとして、対応するカルボニル化合物とSF₄²¹⁾, Et₃NSF₃²²⁾あるいはMoF₆等²³⁾の試薬との反応によるものが知られている。しかしながら、24-ケトコレステロール誘導体とSF₄との反応では、24-F₂体は得られなかった。一方、著者らは、ジフルオロシクロプロパン誘導体を用いる合成反応の開発を検討しているが、エノールアセートと:CF₂との反応により得られるシクロプロパン体の塩基性条件下での加水分解反応により、対応するα,α-ジフルオロケトン体および(あるいは)α-フルオロエノン体が得られる^{24,25)}。そこで、本反応を用い24-F₂-25-OH-D₃の合成を検討した。式(19)に示した合成ルートに従って、まず、コレン酸よりエノールアセートとした後、:CF₂との反応により、ジフルオロシクロプロパン体を得た。ここで得られたジフルオロシクロプロパン体を水酸化リチウムで処理すると、ジフルオロケトン体とフルオロエノン体が得られる。ジフルオロケトン体のGrignard反応により27位メチル基を導入してコレステロール誘導体とした後、常法により対応する24-F₂-25-OH-D₃の合成に成功した²⁶⁾。

24-F₂-25-OH-D₃の生理活性は、早速DeLucaらのグループにより検討がなされた。その結果、D欠ラットを用い、24-F₂-25-OH-D₃と25-OH-D₃の生理活性を比較

したところ、小腸からのCaの吸収促進作用、骨からのCaおよびPの溶出作用、くる病治癒効果およびくる病予防効果は、両者ともほぼ同等か、24-F₂-25-OH-D₃の方が若干高い活性を示した²⁷⁾。さらに、24-F₂-25-OH-D₃は、25-OH-D₃と同様に、腎摘出ラットでは活性を示さないことから、活性発現には1位水酸化が必要であることが示唆された。このことは、24-F₂-25-OH-D₃をD欠トリの腎ホモジネートとインキュベートして、1位が水酸化された24-F₂-1,25-(OH)₂-D₃が得られることより確かめられた。24-F₂-1,25-(OH)₂-D₃の生理活性については現

在詳細に検討されているが、1,25-(OH)₂-D₃と比較して、小腸からのCaの吸収作用および、血中Caの上昇作用はほぼ同等であった²⁸⁾。以上の結果から、24位へのフッ素原子の導入は、25-OH-D₃-1α-hydroxylaseを阻害しないこと、1,25-(OH)₂-D₃のこれらの生理活性発現に、24位の水酸化は必要ないものと考えられる。

24, 24-F₂-25-OH-D₃は、高山、山田らによって、式(21)に示したルートにより、著者らとほぼ同じ頃合成されている²⁹⁾。

(19)

4.2.2. 24-F-25-OH-D₃の合成 24-F-D₃の合成を目的として、24-OH-コレステロール誘導体と PhPF₄との反応を検討したところ、転位生成物である 25-F 体と des-mosterol が得られた。

24-F-25-OH-D₃の合成は、式(23)に示すルートでコレステレン酸から、一炭素伸長して 25-カルボン酸を得、対応する 24-トシレートとした後、KF-18-crown-6 との反応により、フッ素原子の導入を行い、24-F-25-OH-D₃の合成を行った²⁶⁾。

4.3. 側鎖末端Fアナログの合成 26, 27-F₆-25-OH-D₃, 26-F₃-25-OH-D₃および 27-nor-26-F₃-25-OH-D₃。

これらの D₃ アナログの合成は、25, 26, 27-トリノルコレステロール誘導体の 24 位炭素陰イオンと対応する carbonyl component との反応により行った。コレステレン酸より合成した 24 位臭化物を THF 中、MgCl₂ と K より調製した活性 Mg で処理し、次いでヘキサフルオロアセトンに作用させた場合には、付加体は低収率でしか得られなかった(式(24))³⁰⁾。一方、24 位フェニルスルホン誘導体を LDA で処理して、そのリチウム塩とし、ヘキサフルオロアセトンとの反応を行ったところ、付加体が好収率で得られた。ここで得られた付加体の Na-Hg による脱硫還元反応は、水酸基の脱離を伴うことなく進行して、ビストリフルオロメチルカルビノールが収率よく得られている。この反応は、フッ素原子に代り水素置換体の場合には、β 位の水酸基の脱離を伴うことが知られており³¹⁾、フッ素化合物の特異的な性質によるものである。脱硫還元体から D₃ 型へは、常法により達せられた(式(24))³⁰⁾。

26-F₃-25-OH-D₃ および 27-nor-26-F₃-25-OH-D₃ の合成は式(25)に示すルートに従い、スルホン誘導体をトリフルオロアセチル化後、Al-Hg により脱硫還元して、27-nor-26-F₃-25-keto コレステロール誘導体を得、さらに Grignard 反応による 27 位メチル基の導入あるいは NaBH₄ 還元を行って、各々対応する D₃ 型への変換を行った。スルホン誘導体を用いた、これら D₃ アナログの合成は、各段階とも比較的収率よく進行し、このような含フッ素化合物の一般的合成法としても有用なものである。

26, 27-F₃-25-OH-D₃ の生理活性試験の結果、25-OH-D₃ と比較して、小腸からの Ca 吸収作用およびくる病治癒効果は両者ほぼ同等であった。血中 Ca 濃度上昇作用は、26, 27-F₃-25-OH-D₃ の方が高い活性を示し、さらに作用持続時間も長いことが見い出されているが、詳細は、今後の検討に持たれるところである。

5. おわりに

現在含フッ素天然生理活性物質といえるのは、抗生物質の nucleocidin のみであり、他の含フッ素天然有機化合物はモノフルオロ酢酸に関連する毒性物質のみである。しかし、フッ素化合物の特異性が明らかになるにつれ、生理活性物質へのフッ素導入の意義も次第に解明され、フッ素化合物の医薬品としての開発も急速に進みはじめた。一方、最近のフッ素化合物合成法の進歩も著しく、本稿では筆者の研究室で手がけている二例を示したにすぎないが、特許文献を眺めるとステロイド、核酸以外にもプロスタグランジン、β-ラクタム、アミノ酸等へのフッ素導入例はぼう大な数に上っており、今後この分野の大きな展開が期待されるところである。

(昭和 55 年 7 月 31 日受理)

文 献

- 以下の文献を参考されたい。
 - A Ciba Foundation Symposium, "Carbon-Fluorine Compounds; Chemistry, Biochemistry, and Biological Activities". (1972), Elsevier
 - R. Filler, Ed., "ACS Symposium Series No. 28. Biochemistry Involving Carbon-Fluorine Bonds", (1976) American Chemical Society
 - R. Filler, "Organofluorine Chemicals and Their Industrial Applications", Edited by R.E. Banks, p. 123 (1973), Ellis Horwood Ltd.
 - 石川延男, 小林義郎, "フッ素の化合物", p. 203 講談社
- B. W. Metcalf, P. Bey, C. Danzin, M. J. Jung, P. Casara, J.-P. Veuert, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 2551 (1978)
- Y. Kobayashi, I. Kumadaki, *Accounts Chem. Research*, **11**, 197 (1978)
- M. P. Mertes, S. E. Saheb, *J. Med. Chem.*, **9**, 876 (1966)
- Y. Kobayashi, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4095
- Y. Kobayashi, I. Kumadaki, S. Sato, N. Hara, E. Chikami, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 2334 (1970)
- Y. Kobayashi, I. Kumadaki, K. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1977**, 536
- Y. Kobayashi, I. Kumadaki, A. Ohsawa, S. Murakami, *ibid.*, **1976**, 430
- Y. Kobayashi, K. Yamamoto, I. Kumadaki, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1980** in press
- Y. Kobayashi, K. Yamamoto, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4071
- H. F. DeLuca, H. K. Schnoes, *Ann. Rev. Biochem.*, **45**, 631 (1976)

- 11) H. F. DeLuca, *Clinical Endocrinology*, **7**, 1 s (1977); *Arch. Intern. Med.*, **138**, 836 (1978)
- 12) 池川信夫, 化学と生物, **16**, 287 (1978)
- 13) 金子主税, 有合化, **33**, 75 (1975)
- 14) P. E. Georgiou, *Chem. Soc. Review*, **1977**, 83
- 15) 池川信夫, 竹下 徹, 有合化, **37**, 755, 809 (1979)
- 16) D. Goodwin, D. Noff, S. Edelstein, *Nature*, **1978**, 517
- 17) H. L. Henry, A. W. Norman, *Science*, **201**, 835 (1978)
- 18) J. L. Napoli, W. S. Mellon, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, *Arch. Biochem. Biophys.*, **197**, 193 (1979)
- 19) J. K. Wichmann, H. F. DeLuca, H. K. Schnoes, R. L. Horst, R. M. Shepard, N. A. Jorgensen, *Biochemistry*, **18**, 4775 (1979)
- 20) R. P. Esvelt, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, *Biochemistry*, **18**, 3977 (1979)
- 21) G. A. Boswell, Jr., W. C. Ripka, R. M. Scribner, C. W. Tullock, "Org. Reactions", **21**, 20 (1974)
- 22) W. Middleton, *J. Org. Chem.*, **40**, 574 (1975)
- 23) F. Mathey, J. Bensoam, *Tetrahedron*, **27**, 3965 (1971)
- 24) Y. Kobayashi, T. Taguchi, M. Mamada, H. Shimizu, H. Murohashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 3123 (1979)
- 25) P. Crabbe, J.-L. Luche, J.-C. Damiano, M.-J. Luche, A. Cruz, *J. Org. Chem.*, **44**, 2929 (1979)
- 26) Y. Kobayashi, T. Taguchi, T. Terada, J. Oshida, M. Morisaki, N. Ikekawa, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2023
- 27) Y. Tanaka, H. F. DeLuca, Y. Kobayashi, T. Taguchi, N. Ikekawa, M. Morisaki, *J. Biol. Chem.*, **254**, 7163 (1979)
- 28) Y. Tanaka, H. F. DeLuca, H. K. Schnoes, N. Ikekawa, Y. Kobayashi, *Arch. Biochem. Biophys.*, **199**, 483 (1980)
- 29) S. Yamada, A. Yamada, M. Ohmori, H. Takayama, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1859
- 30) Y. Kobayashi, T. Taguchi, N. Kanuma, N. Ikekawa, J. Oshida, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 459
- 31) たとえば, M. Julia, J.-C. Paris, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4833; B. M. Trost, Y. Matsumura, *J. Org. Chem.*, **42**, 2036 (1977)

『有機合成化学協会誌』合本用ファイル

「有機合成化学協会誌」合本ファイル1部に1カ年分(12冊)がとじられるようになっています。

合本ファイル 1部 500円 (送料実費下表参照) の上, 前金にてお申込み下さい。

小 包 料 金 表

(昭和55年10月1日送料改訂実施)

地 帯 別	地 帯 別 都 道 府 県 名	1 ~ 4 部 1 kg まで	5 ~ 9 部 2 kg まで	10~14 部 3 kg まで	15~19 部 4 kg まで
第 1 地帯	東京都23区内	400 円	460 円	520 円	580 円
	東京都下, 山形, 宮城, 福島, 栃木, 茨城, 群馬, 埼玉, 千葉, 神奈川, 新潟, 長野, 山梨, 静岡, 富山, 石川, 岐阜, 愛知, 滋賀, 三重	500 円	580 円	660 円	740 円
第 2 地帯	青森, 岩手, 秋田, 福井, 京都, 奈良, 兵庫, 大阪, 和歌山, 鳥取, 島根, 岡山, 広島, 四国4県	650 円	730 円	810 円	890 円
第 3 地帯	北海道, 山口, 九州7県, 沖縄	800 円	880 円	960 円	1,040 円