最近のビタミン D 誘導体の合成研究

安 藤 香 織*・高 山 浩 明*

Recent Advances in the Synthesis of Vitamin D Analogs

Kaori ANDO* and Hiroaki TAKAYAMA*

Recent advances in the methodology for the synthesis of vitamin D analogs are reviewed. The synthetic methods of vitamin D are classified into three types of the approaches; (1) conversions from steroid compounds (2) convergent synthesis (3) partial conversions from readily available vitamin D₂ or D₃. Their merits and demerits are discussed by using some examples from recent literatures (mainly after 1985). Modifications of vitamin D by fluorine atom(s) are also discussed briefly.

はじめに

ビタミンD誘導体は古くはくる病治療薬として、最近では骨粗鬆症や白血病、乾癬などの治療薬として注目を集め、多くのグループにより合成研究がさかんに行われている。特に代謝研究の進歩¹⁾により活性中心がD₃*¹の代謝産物1 α , 25(OH)₂D₃であることが示されて(1971年)からは、生化学者や医学者との協力のもと多数の代謝産物が単離・合成され、その生理作用の解明が行われてきた。現在の興味の中心は、より効率のよい限りなく実用的に近い合成法の開発と、作用の分離やさらに新しい作用の検討のための誘導体の合成^{2,3)}である。膨大な数の合成研究が報告されており、新しく研究を始めようとする者にはとまどいを感じることであろう。そこで本稿では、ビタミンD誘導体合成の方法論の現状について、客観的立場から整理を行うこととした。

1. 歴史的背景

ビタミンD誘導体の合成方法は大きく3つに分類される。

- (1) ステロイド化合物からの変換
 - (2) コンバージェント法によるA環、CD環、側鎖の合成とそれらのカップリング
 - (3) 入手容易なD₂やD₃からの部分変換
- の3つである。

(1)の方法は1930年代にWindausらにより確立された方法(図1)⁴⁾で、光反応によるB環の開環と熱異性化によりトリエン部を合成するという、皮膚におけるビタミンD₃の生成機構を模したものである。活性型D₃を得るための1 α 位への水酸基の導入や側鎖部分の変換などに種々工夫はされているものの、基本的にはそのままの形で現在でも使われている。工業的製造法で、誘導体合成に興味をもった研究者により実用的な方法として用いられている。図を見てわかるように側鎖以外での大幅な

Fig. 1

* 帝京大学薬学部 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University ()

*1) 文中次のような略語を使用する。

D₂=vitamin D₂; 1 α , 25(OH)₂D₃=1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃; D₃=vitamin D₃; 1 α F, 25(OH)D₃=1 α -fluoro-25-hydroxyvitamin D₃; 6FD₃=6-fluorovitamin D₃.

化学修飾には適さない。またB環開環の収率が高々30~35%と低いことも欠点といえよう。

(2)の最も古い方法は1958年報告されたInhoffen法^{5,6)}とLythgoe法⁶⁾である。1970年代になると、後者はLythgoe自身により改良され、Horner-Wittig反応を鍵反応とする現在でも最も信頼できる方法となった(図2)⁶⁾。Lythgoeらはさらにアセチレン化合物を用いるプレビタミン経路の方法(図3)⁷⁾も開発しており、この2つが現在のコンバージェント法の基となるものである。

最近ではこれらの改良法の他に新しいA環とCD環のカップリング方法がいくつか開発され、またA環、CD環、側鎖の立体選択的な合成法が多数報告されている。多くは現在のところまだ実用的とはいいがたいが、系統的誘導体合成には最適の方法と言えよう。

(3)としては不安定なトリエン部分の保護が合理的に行えるようになった1980年代初頭からの報告がほとんどである。少し意味は異なるが、酸化的開裂によりA環やCD環部分のみを取り出し、(2)のコンバージェント法での部品として用いることは古くから行われていた。マイナーな化学修飾には最短のルートとなりうる。

以下にそれぞれの方法を用いた最近のビタミンD誘導体の合成研究を紹介することにより、それぞれの長所・短所を実例に即して解説し、現在のビタミンD誘導体合成の実状を示したい。

2. ステロイド化合物からの変換

序でも述べたとおり最近“新しい”と言える方法の報告はなく、基本的にWindaus法を用いたものばかりである。現在、この方法は我々も含めた医薬品開発や代謝研究のための誘導体合成を行っている研究者により積極的に用いられており、興味は方法論よりも化合物自体にあるといえる。この中に池川ら、DeLucaら、および中外グループの精力的な誘導体合成がある。池川らの研究は最近の総説²⁾に詳しい。

DeLucaら⁸⁾は側鎖の導入にのみコンバージェント法を

Fig. 5

用いる次のような方法を開発している(図4)。即ち、入手容易な3 β -acetoxy-22,23-bisnor-5-cholenic acid 2 から出発し、Wittig法によりトリエン部を合成、1 α 位水酸化を経てアルコール体3を得、別ルートより得られる側鎖と結合させることにより、4~7のような誘導体を合成している。従来の方法が側鎖導入後にそれぞれ光開環、熱異性化によりトリエンに変換していたことを考えると、効率の良さは画期的といえよう。

我々のグループでは出発物質として、dehydroepiandrosteroneの微生物による1 α 位水酸化で容易に得られる8を用いた合成法を開発した⁹⁾。8は、活性のために必須とされる1 α -OHを備えたステロイド化合物であり、側鎖部分がないために自由に新しい側鎖を導入できるという利点をもっている。誘導体合成には効率のよい出発物質となりうる。後に中外グループは、8を用いた22-oxa-1 α , 25(OH)₂D₃ 9の合成¹⁰⁾を報告した。側鎖導入の後に光反応、熱異性化、脱保護により9が得られている。中外グループの研究の特徴はビタミンDの生理作用の分離をねらった点にある。活性型ビタミンDである1 α , 25(OH)₂D₃は従来のカルシウム調節作用だけでなく、細胞の分化誘導作用や増殖抑制作用をもっている。9は*in vitro*における骨髄性白血病に対する分化誘導作用は1 α , 25(OH)₂D₃の10~100倍強力で、かつ血中カルシウムを上昇させる効果は1/50~1/100であり、receptor bindingも低く、医薬品としての期待が大きい。

3. コンバージェント法

コンバージェント法とは、大きな化合物を合成する際にいくつかのフラグメントに分け、それぞれを別々に合成した後に結合させる方法である。出発物質からのステップ数はその分少なくなり、効率のよい方法といえる。ビタミンDの場合、A環、CD環、側鎖に分けることができる。誘導体合成を行なう際には、いくつかのフラグメントを合成しておき、それらを自由に組み合わせるこ

とにより一挙に多くの誘導体を合成することが可能である。以下にそれぞれのフラグメントの合成とカップリング方法について記す。

3.1. A環合成 A環の合成には天然物からの誘導、光学分割による方法、不斉合成が用いられている。

天然物からの誘導では、最も古くから行われていたのがD₂やD₃の酸化開裂による方法である。図6に最近の改良法¹¹⁾を示す。A環アルコール11とともにCD環アルコール10も3段階でしかも高収率で得られている。最近最も多くの報告が出されているのが(S)-(+)-carvoneからの誘導である^{12,35,36)}。高野らはより安価な(R)-(-)-carvoneを用いる方法¹³⁾を開発し(図7)、1 α -OH体合成に有用な代表的A環等価体13と14を高収率で合成している。またアセチレン体15も14から合成できるので応用範囲はさらに広がっている。この他には(-)-quinic acidからの合成¹⁴⁾が1例報告されている。

光学分割を用いるA環等価体合成は福本ら¹⁵⁾の方法がまずあげられる。methyl 2-oxobicyclo[3.1.0]hexane-1-carboxylateを(-)-mentholでトランスエステル化し

Fig. 6

Fig. 7

Fig. 8

Fig. 9

て分割し、Wittig 反応とセレン酸化の後アルデヒド 16 に変換している (図 8)。他にキニンを用いた分割により光学純品のラクトン 17 を得て、アルデヒド 14 へ変換しているものもある (図 9)¹⁶⁾。

不斉合成による方法は 2 例ある。1 つは (−)-dimenthyl fumarate とブタジエンの不斉 Diels-Alder 反応 (78% *e.e.*, *y.* 80%) により得られる光学活性ジアシッド 18 から出発するもので (図 10)¹⁷⁾, Lythgoe らにより開発された。最近、大野らはジエステルのビッグリバーエステラーゼによる不斉加水分解 (96% *e.e.*, *y.* 98%) により得られるモノエステル 19 を用いる 20 の合成を報告している (図 11)¹⁸⁾。両者の比較は興味深いものがある。

以上の他に、ラセミ体ではあるがアセト酢酸エチルから出発する合成の報告がある¹⁹⁾。

3.2. CD 環部分の合成 CD 環部分の合成研究もかなりの量に及ぶ。しかし残念なことに、現在でも最も効率の良い方法は D₂ や D₃ の酸化的開裂によるものであると言わざるを得ない。既に A 環合成で述べた図 6 の方法により CD 環アルコール 10 を得るものの他に、1930 年代より行われている直接のオゾン分解によりジオール 21 やケトン 22 を 1 段階で得る方法がある (図 12)^{20, 21)}。

Fig. 12

Fig. 10

Fig. 11

次に目につくのが Robinson Annulation を鍵反応とするものである。その中で、Michael 反応と (–)-proline を用いた触媒的不斉 Robinson Annulation により効率よく得られる 23 を用いる方法がいくつか報告されている。Hoffmann-LaRoche グループは 13 ステップで 24 を合成し、アルコール 21 へ導いている (図 13)²²⁾。後になって Daniewski らにより 6 ステップでの 24 の合成が報告された (図 14)²³⁾。福本らは (+)-proline から得られる 23 のエナンチオマーからの変換²⁴⁾を報告しているが、ステップ数は多い。亀谷らは (S)-2,3-O-isopropylidene-glyceraldehyde 25 から出発し、シクロペンタノン体 26 の Michael 反応, Robinson Annulation により 27 を得ている (図 15)²⁵⁾。Haynes らもラセミ体ではあるが類似の方法での合成を報告している²⁶⁾。

分子内 Diels-Alder 反応を用いる方法²⁷⁾の検討も行われている。Parker らはトリエン 28 を合成し、その閉環の立体化学に対する置換基効果を研究し、最高 *trans/cis* = 3.6 を得ている (X=Me) (図 16)。X=H ではシス体が優先する。また Grieco らはカルボン酸のナトリウム塩 29 の Diels-Alder 反応を用いる 30 の合成を報告した (図 17)²⁸⁾。

Fig. 13

Fig. 14

Fig. 15

Fig. 16

Fig. 17

Fig. 18

他には、ポリエンの環化による合成が Johnson ら²⁹⁾および高野ら³⁰⁾ (図 18) により報告されている。Sharpless の不斉エポキシ化により得られる 31 を –95°C で四塩化スズ処理すると瞬時に環化がおり、環化体は 21' に変換できる。また Claisen 転位を用いる Lythgoe らの研究⁶⁾、Trost らの研究³¹⁾、(R)-camphor からの誘導³²⁾、O-acetylpodocarpic acid からの誘導³³⁾、コレステロールからの誘導³⁴⁾がある。

3.3. A 環と CD 環のカップリング A 環部分と CD 環部分のカップリングの方法は 4 つに分類することができる。まず第一にあげられるのが冒頭でも述べた図 2 の Lythgoe 法であろう。現在も誘導体合成に広く用いられ、収率的にも信頼のおける方法である。図 19 に最近の 1α, 25(OH)₂D₃ の合成例³⁵⁾を示す。

次にあげられるのが、やはり冒頭で述べた図 3 の A 環アセチレン化合物を用いるプレビタミン経路の方法である。最近では、CD 環部分は入手容易なケトン体をエノールトリフラートとして用い、Pd 触媒を用いたカップリングを行うことにより、高収率、高能率な反応へ改良さ

Fig. 19

Fig. 20

れている。例を図 20 に示す³⁶⁾。

新しい方法としてシクロビタミン経由の方法が福本ら¹⁵⁾により検討された。即ち 32 より得られるビニルリチウムとアルデヒド 16' とから 3,5-シクロビタミン D₃ を得た後、加水分解することにより 1α(OH)D₃ の合成を行った(図 21)。Wilson らも類似のアプローチによる D₃ の合成をほぼ同時期に報告している。図 22³⁷⁾に示すように、Pirkle のカルバメートにより光学分割した 33 を用い、A 環アニオンと CD 環アルデヒドのカップリングを行っている。カップリングの収率はこちらの方が良いようである。

Fig. 21

Fig. 22

Fig. 23

Fig. 24

最後は Julia のオレフィン合成を利用するものである。即ち、スルホンの α 位カルバニオンとアルデヒドの反応により得られる β-アルコキシスルホンの還元的脱離により、トリエンの合成を行おうというものである。結合させるボンドの位置により 2 種類の方法が報告されている。図 23¹⁶⁾、図 24²⁴⁾に例を示す。

4. D₂ や D₃ からの変換

入手容易な D₂ や D₃ からの部分変換ができれば、安価で効率のよい合成が可能と考えられる。Hesse らは D₂ の不安定なトリエン部分の保護の後、側鎖を切断し、任意の側鎖の導入により誘導体合成が可能と考え、図 25³⁸⁾のような結果を得た。即ちフトラジン-1,4-ジオンとの反応によって付加体を得、側鎖のオゾン分解でアルデヒドとしてから、Wittig 反応により新しい側鎖を導入、脱保護と光異性化により 25(OH)D₃ を得ている。

SO₂ によるトリエン部の保護も行われている。D₂ や

Fig. 25

Fig. 26

Fig. 27

D_3 が SO_2 と定量的に付加体を形成し、加熱による脱 SO_2 でトランスビタミンを与え、光異性化により D_2 や D_3 を高収率で再生できることは我々の研究室で報告した³⁹⁾。これを利用し、Hesse らはビタミン D 誘導体の直接の位置および立体選択的な 1α 位水酸化の方法を開発した(図 26)⁴⁰⁾。即ち、 D_3 または D_2 を SO_2 の付加、脱離により (5E)-ビタミンとし、水酸基をシリル基で保護した後セレン酸化、光異性化により $1\alpha(OH)D_3$ などの合

成を報告している。Calverley はさらにこれを発展させ、図 26 の方法で D_2 より得た 35 の SO_2 付加体をオゾン分解に付しアルデヒドとした。脱 SO_2 と Wittig 反応、還元、光異性化により 36 の合成を行っている(図 27)⁴¹⁾。 36 は乾癬の治療薬として現在開発途上にある。また Hesse らも SO_2 付加体を用いた同様の方法により $1\alpha, 25(OH)_2D_3$ の合成を報告している³⁸⁾。

5. ビタミン D アナログの合成

最近の著しい代謝研究により、非常に多くの代謝産物が単離・同定されている。そうした代謝産物の合成が以前は中心であった。その中で、特に活性の中心とされる $1\alpha(OH)D_3$, $1\alpha, 25(OH)_2D_3$ は、医薬品として今も多くの改良合成法の報告が行われている。また、その生理作用に強い関心が寄せられている $25R(OH)D_3$, $23S$ -lactone⁴²⁾, $1\alpha, 25R(OH)_2D_3$, $23S$ -lactone⁴⁴⁾ および $24R, 25(OH)_2D_3$ ⁴³⁾ などは合成研究とともに活発な活性試験も行われている。現在のアナログ合成の中心は、構造活性相関をにらんだ骨格の変換やヘテロ原子の導入とフッ素原子による化学修飾などであろう。

骨格変換については主に側鎖について行われ、側鎖の炭素数の増減^{2,8)}や炭素の $S^{45)}$, $P^{46)}$, $N^{47)}$, $O^{10,48)}$ などの原子での置換など膨大な研究が行われている。これら化合物の合成には、既に述べた合成方法、特にコンバージェント法が有効であろう。

最近特に注目されているのがフッ素原子の導入である。C-F 結合は C-H 結合よりも強く、代謝過程における水酸化などを受けにくい。またフッ素の高い電気陰性度のために特異な作用の発現も期待される。さらにフッ素は van der Waals 半径が小さく、H を F で置換しても立体的大きさはほとんど変わらない。このような理由や、池川・小林らにより合成された $37^{49)}$ および我々のグループで化学合成された $38^{50,51)}$ が強い活性と長い持続時間をもっていることが示されたことにより、さらに活発な研究が行われるようになった。小林らの総説³⁾が 1985 年の本誌にあるので参照してほしい。ここでは、最近の合成例によりフッ素の導入方法を示したい。

一番多用されているのが、水酸基を DAST によりフッ素にかえる方法である。コンバージェント法による $1\alpha F, 25(OH)D_3$ および $1\alpha F, 25(OH)D_2$ の合成が行われている(図 28)⁵²⁾。反応は一般に立体的反転で進行する。ケトンをビニルフルオリドに変換する際にも DAST は有効である。図 29 の例⁵³⁾では操作の簡便さの理由から piperidinosulfur trifluoride を用い $6FD_3$ が合成されている。また、我々が 38 の合成で初めて用いた α -ケト

Fig. 28

Fig. 29

Fig. 30

エステルをDASTによるジフルオロ化反応は収率がよく、類似化合物の合成にはしばしば使われている。図30⁵⁴⁾には最近合成された38のホモログ体の合成ルートを示す。DAST以外にも多くのフッ素化剤があり、それぞれ特徴をもっているが、扱いやすさなどから最近ではDASTが多用されている。

含フッ素化合物を得るもう一つの方法は、フッ素化合物を building block として用いるものである。例えば入

Fig. 31

Fig. 32

Fig. 32

手容易なプロモジフルオロ酢酸エチルやヘキサフルオロアセトンなどを利用し、骨格の構築と同時にフッ素を導入することが行われている。図31⁵⁵⁾にはプロモジフルオロ酢酸エチルとアルデヒドのReformatsky反応による方法を示す。得られる付加体の水酸基の除去とエステルの3級アルコールへの変換の後、常法により39が合成されている。ヘキサフルオロアセトンより得られるスルホン体40とアルデヒドによるJuliaのオレフィン合成により41,42のような化合物も合成された(図32)⁵⁶⁾。

6. おわりに

以上、おおまかにビタミンD合成の方法論を中心に見てきた。この分野は、医薬品としての重要性から創薬をめざした精力的な誘導体づくりが行われている分野の一つである。それと同時に、ビタミンDのその特異な構造は有機合成化学者の興味をかきたて、多くの基礎的な合成法の開発をめざした研究も行われている。その結果この2つの流れが互いに刺激あい、多くの成果があげられてきた。今後は、現在まだ実用的とは言えないコンバージェント法が、実用的なレベルまで発展し、系統的誘導

体合成に威力を発揮するものと確信している。その中から新しい作用をもつ医薬品の開発も夢ではないだろう。

本稿ではできるだけ多くの方法を紹介したいと考えたため、個々の方法について充分説明できなかった。詳細については個々の文献を参照していただきたい。また、合成法にのみ重きをおいたため、重要な化合物の合成報告が紹介できなかったかもしれない。誤りや見落としなど、読者諸賢のご指摘をこう次第である。この小論がビタミンD誘導体合成をめざしている読者に少しでもお役に立てれば望外の幸せである。

(平成2年9月17日受理)

文 献

- 1) 山田幸子, 高山浩明, 化学と生物, 27, 542 (1989)
- 2) 池川信夫, 藤本善徳, 有合化, 46, 455 (1988)
- 3) 小林義郎, 田口武夫, 有合化, 43, 1073 (1985)
- 4) A. Windaus, M. Deppe, W. Wunderlich, *Ann.*, 533, 118 (1938)
- 5) H.H. Inhoffen, K. Irmsher, H. Hirschfeld, U. Stache, A. Kreuzer, *Chem. Ber.*, 91, 2309 (1958)
- 6) I.T. Harrison, B. Lythgoe, *J. Chem. Soc.*, 1958, 837, 843; B. Lythgoe, *Chem. Soc. Rev.*, 1980, 449
- 7) J. Diwon, P.S. Littlewood, B. Lythgoe, A.K. Saksena, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1970, 993
- 8) A. Kutner, K.L. Perlman, A. Lago, R.R. Sicinski, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca, *J. Org. Chem.*, 53, 3450 (1988); K.L. Perlman, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1113
- 9) (a) M. Ohmori, S. Yamada, H. Takayama, *Tetrahedron Lett.*, 23, 4709 (1982) (b) M. Ohmori, Y. Takano, S. Yamada, H. Takayama, *ibid.*, 27, 71 (1986)
- 10) E. Murayama, K. Miyamoto, N. Kubodera, T. Mori, I. Matsunaga, *Chem. Pharm. Bull.*, 34, 4410 (1986)
- 11) J.L. Mascarenas, A. Mourino, L. Castedo, *J. Org. Chem.*, 51, 1269 (1986)
- 12) E.G. Baggiolini, B.M. Hennessy, J.A. Iacobelli, M.R. Uskokovic, *Tetrahedron Lett.*, 28, 2095 (1987); L. Castedo, J. L. Mascarenas, A. Mourino, *ibid.*, 28, 2099 (1987); J.M. Aurrecoechea, W.H. Okamura, *ibid.*, 28, 4947 (1987)
- 13) S. Hatakeyama, H. Numata, K. Osanai, S. Takano, *J. Org. Chem.*, 54, 3515 (1989)
- 14) D. Desmaele, S. Tanier, *Tetrahedron Lett.*, 26, 4941 (1985)
- 15) H. Nemoto, T. Kimura, H. Kurobe, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1986, 1777
- 16) P.J. Kocienski, B. Lythgoe, *ibid.*, 1980, 1400
- 17) B. Lythgoe, R. Manwaring, J.R. Milner, T.A. Moran, M.E.N. Nambudiry, J. Tideswell, *ibid.*, 1978, 387
- 18) S. Kobayashi, J. Shibata, M. Shimada, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, 31, 1577 (1990)
- 19) D. Batty, D. Crich, S.M. Fortt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1366
- 20) F.J. Sardina, A. Mourino, L. Castedo, *J. Org. Chem.*, 51, 1264 (1986)
- 21) G. Solladie, J. Hutt, *ibid.*, 52, 3560 (1987)
- 22) P.M. Wovkulich, F. Barcelos, A.D. Batcho, J.F. Sereno, E.G. Baggiolini, B.M. Hennessy, M.R. Uskokovic, *Tetrahedron*, 40, 2283 (1984)
- 23) A.R. Daniewski, J. Kiegiel, *J. Org. Chem.*, 53, 5534 (1988)
- 24) H. Nemoto, H. Kurobe, K. Fukumoto, T. Kametani, *ibid.*, 51, 5311 (1986)
- 25) T. Suzuki, E. Sato, K. Unno, T. Kametani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 724
- 26) R.K. Haynes, S.C. Vonwiller, T.W. Hambley, *J. Org. Chem.*, 54, 5162 (1989)
- 27) K.A. Parker, T. Iqbal, *ibid.*, 52, 4369 (1987) and references therein
- 28) E. Brandes, P.A. Grieco, P. Garner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 500
- 29) W.S. Johnson, J.D. Elliott, G.J. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 1138 (1984)
- 30) S. Hatakeyama, H. Numata, K. Osanai, S. Takano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 1893
- 31) B.M. Trost, P.R. Bernstein, P.C. Funfshilling, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 4378 (1979)
- 32) R.V. Stevens, D.S. Lawrence, *Tetrahedron*, 41, 93 (1985)
- 33) E.J. Cochrane, S.W. Lazer, J.T. Pinhey, J.D. Whitby, *Tetrahedron Lett.*, 30, 7111 (1989)
- 34) P.J. Kocienski, B. Lythgoe, D.A. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1980, 897
- 35) E.G. Baggiolini, J.A. Iacobelli, B.M. Hennessy, A.D. Batcho, J.F. Sereno, M.R. Uskokovic, *J. Org. Chem.*, 51, 3098 (1986)
- 36) L. Castedo, J.L. Mascarenas, A. Mourino, L.A. Sarandeses, *Tetrahedron Lett.*, 29, 1203 (1988)
- 37) S.R. Wilson, M.S. Haque, A.M. Venkatesan, P.A. Zucker, *ibid.*, 25, 3151 (1984)
- 38) D.R. Andrews, D.H.R. Barton, R.H. Hesse, M.M. Pechet, *J. Org. Chem.*, 51, 4819 (1986)
- 39) S. Yamada, T. Suzuki, H. Takayama, *ibid.*, 48, 3483 (1983)
- 40) D.R. Andrews, D.H.R. Barton, K.P. Cheng, J.P. Finet, R.H. Hesse, G. Johnson, M.M. Pechet, *ibid.*, 51, 1635 (1986)
- 41) M.J. Calverley, *Tetrahedron*, 43, 4609 (1987)

- 42) 23 位, 25 位での立体の決定は我々のグループによる立体選択的な合成により決められた。S. Yamada, K. Nakayama, H. Takayama, *Chem. Pharm. Bull.*, 29, 2393 (1981)
- 43) 不活性型の不活性代謝物なのか, 重要で不可欠な代謝物なのか未だに未解決であり, 重要なテーマの一つである。24 R, 25(OH)₂D₃ および 1 α, 24 R, 25(OH)₂D₃ の立体選択的な合成は我々も報告している。H. Takayama, M. Ohmori, S. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, 21, 5027 (1980) and 9b)
- 44) W.S. Johnson, M.F. Chan, *J. Org. Chem.*, 50, 2598 (1985)
- 45) A. Haces, W.H. Okamura, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 6105 (1982)
- 46) W.G. Dauben, R.R. Ollmann, A.S. Funhoff, R. Neidlein, *Tetrahedron Lett.*, 30, 677 (1989)
- 47) K. Matoba, K. Kondo, T. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 1416 (1984)
- 48) S.A. Barrack, R.A. Gibbs, W.H. Okamura, *J. Org. Chem.*, 53, 1790 (1988)
- 49) Y. Kobayashi, T. Taguchi, S. Mitsunashi, T. Eguchi, E. Ohshima, N. Ikekawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 4297 (1982)
- 50) S. Yamada, M. Ohmori, H. Takayama, *ibid.*, 27, 3196 (1979); S. Okamoto, Y. Tanaka, H.F. DeLuca, S. Yamada, H. Takayama, *Arch. Biochem. Biophys.*, 206, 8 (1981)
- 51) Y. Tanaka, H.F. DeLuca, H.K. Schnoes, N. Ikekawa, Y. Kobayashi, *ibid.*, 199, 483 (1980)
- 52) S. Shiuey, I. Kulesha, E.G. Baggiolini, M.R. Uskokovic, *J. Org. Chem.*, 55, 243 (1990)
- 53) W.G. Dauben, B. Kohler, A. Roesle, *ibid.*, 50, 2007 (1985)
- 54) N. Ikekawa, T. Eguchi, N. Hara, S. Takatsuto, A. Honda, Y. Mori, S. Otomo, *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 4362 (1987)
- 55) H.S. Gill, J.M. Londowski, R.A. Corradino, A.R. Zinsmeister, R. Kumar, *J. Med. Chem.*, 33, 480 (1990)
- 56) T. Taguchi, R. Namba, M. Nakazawa, M. Nakajima, Y. Nakama, Y. Kobayashi, N. Hara, N. Ikekawa, *Tetrahedron Lett.*, 29, 227 (1988)