活性型ビタミン D 誘導体の合成研究

橘 陽 二*・辻 政 弘**・横 山 信 二*・手 島 剛*

Synthetic Studies on Active Forms of Vitamin D and Their Analogues

Yoji TACHIBANA*, Masahiro TSUJI**, Shinji YOKOYAMA* and Tsuyoshi TEJIMA*

Active forms of vitamin D derivatives in addition to the traditional role in calcium homeostasis play an role in cellular differentiation. The hydroxylation at C-1 α position of vitamin D molecule is essential to elicit the physiological activities. We have developed a new method for the selective 1 α -hydroxylation process in the steroidal molecule via enol esterification rearrangement of the 1,4,6-trien-3-ones. This review deals with the syntheses of important intermediates for the preparation of active forms of vitamin D and their conversion into the active forms of vitamin D. The steroidal synthon, 1 α , 3 β -dihydroxy-5,7-choladiene derivatives obtained from ergosterol or stigmasterol was converted into the various active forms of vitamin D compounds by coupling with phenylsulfonyl derivatives. Similar treatment of pregnenolone afforded (20 R and 20 S)-1 α , 3 β -dihydroxy-5,7-pregnadiene derivatives.

According to the procedure described here, 1 α -hydroxy and 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₂, D₃, D₄, and D₇, 24-epi-1 α , 25-dihydroxyvitamin D₂, 1 α , 24-dihydroxyvitamin D₃, 24,24-dihomo-1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃, and 1 α , 25-dihydroxy-2 β -(3-hydroxypropoxy) vitamin D₃ were synthesized.

Key words : Active form of vitamin D; 1 α -Hydroxylation; Stigmasterol; Enol esterification; Pregnenolone; Ergosterol; Cholenic acid; Cell differentiation; Osteoporosis.

1. はじめに

ビタミン D₃ が生体内で、まず肝臓においてその 25 位が、次いで腎臓で 1 α 位がそれぞれ水酸化されて生成する 1 α , 25-ジヒドロキシビタミン D₃ (1 α , 25-(OH)₂D₃) (1), いわゆる活性型ビタミン D₃¹⁾ は、本来の作用であるカルシウム代謝調節作用の他に、近年では分化誘導作用をも有することが見だされ²⁾、ビタミン D の生物学的研究は飛躍的に進歩した。現在でも、これらの作用の分離あるいは作用の増強を目指して、種々の活性型ビ

タミン D 誘導体が合成され、生物活性の検討が行われている。その生理作用は細胞質受容体を介するものであることが証明され、活性型ビタミン D₃ は現在ではステロイドホルモンの一種であることが明らかとなっている。また、その受容体タンパクおよびそれをコードする遺伝子の構造も明らかにされている³⁾。

活性型ビタミン D₃ (1) および合成アナログである 1 α -ヒドロキシビタミン D₃ (1 α -(OH)D₃) (2)⁴⁾ は、近年社会的に問題になっている骨粗鬆症に広く用いられている⁵⁾。活性型ビタミン D 誘導体はカルシウム代謝に関する疾患以外に、乾癬症や白血病の治療薬としても臨床で検討されている⁶⁾。その他、免疫調節剤⁷⁾、抗ガン剤⁸⁾、糖尿病治療薬⁹⁾としての可能性も検討されている。以上述べてきたように、活性型ビタミン D 誘導体は種々の疾患の治療薬として大いなる可能性を秘めている。構造活性相関もかなり明らかにされており¹⁰⁾、近い将来種々の有望な薬剤として開発されることが期待される。

活性型ビタミン D 誘導体合成においては A 環への 1 α 位水酸基導入が鍵ステップになる。その方法としてビタ

* 日清製粉 (株) 医薬研究所 ()

** 日清製粉 (株) 医薬品事業室 ()

* Pharmaceutical Research Center, Nisshin Flour Milling Co., Ltd. ()

** Division of Medicine and Pharmacy, Nisshin Flour Milling Co., Ltd. ()

ミンD骨格合成後、選択的なアリール位酸化反応を用いて導入する方法¹¹⁾を除いては、一般的にはステロイド骨格の1 α 位に水酸基を導入後、Windaus法¹²⁾により対応するビタミンDに変換する方法が用いられている。その方法として、Birch還元を鍵反応に用いたBartonらの方法がよく知られている(1 α -(OH)D₃(2)の合成を図1に示した)¹³⁾。しかし、Bartonらの方法はZiegler法¹⁴⁾により、5,7-ジエン部を構築する際、異性体である4,6-ジエン体がかかなり副生し、5,7-ジエン体との分離も困難であるという欠点を有している。

以上の問題点を克服する目的で、種々の方法が検討されている。金子らは2の合成においてトリエノン(3)をdeconjugation, 次いで生成した1,5,7-トリエノン(7)を還元し、1,5,7-トリエノール(8)を一挙に形成し、次いで数工程を経て1 α 位に水酸基を導入している(図2)¹⁵⁾。金子らの方法は4,6-ジエン体を副生しない長所もあるが、中間体(7)が不安定なため収率は高くない。その改良法も報告されているが、満足できるものではない¹⁶⁾。一方、Emkeらはやや特殊な原料であるが1,4,7-トリエノン(9)を用いてエノールエステル(10)を合成し8に変換している(図3)¹⁷⁾。以上の合成法については、本誌をはじめ多くの総説が報告されているので参照されたい。¹⁸⁻²⁴⁾

我々は、不安定な中間体7を10のように補足・単離

Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

できれば、収率良く8が得られるのではないかと考えた。化合物3を

-トルエンスルホン酸存在下に酢酸イソプロペニルと反応させると、期待通り収率良く10を結晶として単離することができた(図3)²⁵⁾。

活性型ビタミンD誘導体(その代謝物を含めて)は、側鎖の違いにより生物活性が大きく異なることが知られている。したがって、活性型ビタミンD骨格を有するステロイドビルディングブロックおよびそのプロ体は、活性型ビタミンD誘導体の側鎖部の影響を検討する上で重要な合成中間体となり得る。ここでは、大量に存在しかつ安価な天然ステロイドから容易に得られる、種々の1,4,6-トリエノン誘導体を用いた活性型ビタミンD誘導体の合成中間体の合成、およびそれらを用いた活性型ビタミンD誘導体の変換について報告する。

2. 1 α -ヒドロキシビタミンD₂

活性型ビタミンD₃の詳細な合成研究に比して、活性型ビタミンD₂についての研究は少ない²⁶⁾。我々は1 α -ヒドロキシビタミンD₂(17)の合成を次の目標とした。17は生物活性(骨塩量増加作用)が1 α -(OH)D₃(2)とほぼ同等であるにもかかわらず毒性が1/5~1/10と報告されており²⁷⁾、骨粗鬆症薬として有望であると同時に、そのプロ体(15および16)のC22-C23結合を切断して得られるC20-アルデヒドおよびC22-アルコール体が種々の活性型ビタミンD誘導体のプロ体合成のステロイドビルディングブロックとして有用であると考えられたからである。

エルゴステロールより得られた1,4,6,22-テトラエノ

ン(11)を、3の場合と同様に処理して12を得た。12を過剰の *m*-CPBA で酸化し、ジエポキシ体(13)を得た(*m*-CPBA を等量用いると、選択的にC 22-C 23の二重結合がエポキシ化された)。エポキシアルコール(13)の水素化アルミニウムリチウム処理により、エポキシドの還元を行うと共に5,7-ジエンの保護基 PTAD を除去し、生成したジオールをアセチル化して14を得た。13の水素化アルミニウムリチウム還元で全く変化しなかったC 22-C 23のエポキシドは、無水トリフルオロ酢酸-ヨウ化ナトリウムを用いてトランスオレフィン(15)に再生することができた。アセチル基を除去して得た5,7-ジエン体(16)に対し、光照射・熱異性化を行い17に変換した(図4)²⁸⁾。

Fig. 4

次に、もう1つの目的であった1α位に水酸基が導入されたステロイドビルディングブロックの合成を検討した。化合物15をPTAD基で再度保護し、次いでオゾン酸化を行い18とした。18は還元および水酸基の保護基の変換を行うことにより、ステロイドビルディングブロック(19~23)に変換された(図5)。しかし、この方法は後でオレフィン(C 22-C 23)を再生する必要がある、また工程数もかなり長いため、他の方法を検討した。そして、スチグマステロールより誘導されたトリエン

(24)を用いて、同様の合成中間体(25および26)を得ることができた²⁹⁾。また、コレン酸を出発原料に用いて同様の処理を行うと、炭素数が2つ伸長した化合物(28および29)が得られる(図6)^{30,31)}。ここで得られた合成中間体は活性型ビタミンD誘導体のプロ体合成用ビルディングブロックとして用いることができるし、5,7-ジエン構造を有する化合物は対応するビタミンD骨格に変換後、同様に利用することが可能である(後述)³²⁾。

Fig. 5

Fig. 6

3. 24, 24-ジホモ-1α, 25-ジヒドロキシビタミンD₃, 1α, 25-ジヒドロキシビタミンD₃および1α, 24-ジヒドロキシビタミンD₃

我々の方法を、側鎖に水酸基を有する活性型ビタミンD₃誘導体の合成に応用した。36は血清カルシウム上昇作用が1と比較して弱いにもかかわらず、強い分化誘導

Fig. 7

Fig. 8

作用を示す誘導体である³³⁾。コレン酸から誘導されるC 24-ヨード体(31)と、イソブチレンオキシドをメチルフェニルスルホンで開環したスルホン誘導体(30)、またはスチグマステロールから得たC 22-ヨード体(37)とスルホン誘導体(38)³³⁾との Julia カップリングで得られた 33 を 5,7-ジエン体(35)に変換し、光照射・熱異性化を行い 36 を得た(図 7)³⁴⁾。1, 45 および 46 は、25-ヒドロキシコレステロールおよび 24-ヒドロキシコレステロールより誘導されたトリエン(39 および 41)を用いて同様の反応工程で合成された(図 8)^{35,36)}。45 は乾癬症に有効であることが示され、現在治療薬として用いられている。側鎖に水酸基を有するステロイド誘導体のエノールエステル化は酸性条件で行うため、収率は必ずしも高い。

以上の理由から、今後の活性型ビタミン D 誘導体の合成には、先に合成した 1 α 位に水酸基が導入された合成中間体を用いて行うことにした。なお、無水酢酸-ピリジン-塩化アセチルの系でも同様のエノールエステル化が起こるという報告もあるが³⁷⁾、我々の経験では、目的物は得られず副生成物のみが得られた。

4. 1 α , 25-ジヒドロキシビタミン D₂ および 24-エピ-1 α , 25-ジヒドロキシビタミン D₂

ビタミン D₂ もビタミン D₃ と同様の生体内代謝を受けて、1 α , 25-ジヒドロキシビタミン D₂(56 a)になることが知られている³⁸⁾。ビタミン D レセプター(VDR)との結合性から、活性型ビタミン D₃(1)とほぼ同等の活性を示すと考えられている。一方、その C 24-エピ体(56 b)については、最近 DeLuca らにより 56 b は 56 a より血中カルシウム上昇作用が低いにもかかわらず、ほぼ同等の骨塩量増加作用を示すことが示され、現在開発が進められている³⁹⁾。

合成中間体 C 20-アルデヒド誘導体(18)を利用して 56 a および C 24-エピマー 56 b を合成した。側鎖部を構成するスルホン誘導体(52 a および 52 b)は、それぞれの立体配置を持つヒドロキシプロピオン酸エステル誘導体(47 およびその鏡像体)から図 9 に示す方法で合成した。18 と 52 a を -78°C でカップリング、生成した β -ヒドロキシスルホン(53)の 5% ナトリウムアマルガムによる還元的脱離、水酸基の脱保護、PTAD 基の除去を順次行い 55 を得た。光照射後、生成したプロ体の熱異性化を経て 56 a を合成した(図 10)⁴⁰⁾。同様にして、

Fig. 9

Fig. 10

52bを用いることによってC24-エピ体(56b)を得た。

5. 1 α , 25-ジヒドロキシビタミン D₄(22, 23-ジヒドロ-1 α , 25-ジヒドロキシビタミン D₂)および1 α , 25-ジヒドロキシビタミン D₇(22, 23-ジヒドロ-24-エピ-1 α , 25-ジヒドロキシビタミン D₂)

ビタミン D₃については、その活性型も含めて詳細な研究があるが、ビタミン D₄およびD₇についての研究は少なく⁴¹⁾、その活性型と考えられる62aおよび62bの生理作用については全く知られていない。我々は活性型ビタミン D₂(56a)およびC24-エピマー(56b)の生物活性に及ぼす二重結合の影響を比較検討するために、合成中間体C22-アルコール(19)を用いて62aおよび62bを合成した(図11)⁴²⁾。19より得られたC22-ヨード体(23)(図5参照)とスルホン誘導体(52a)とのカップリング、あるいは49から誘導した58aと57をカップリング、それぞれ生成した59, 60の23位もしくは22位の

フェニルスルホン基の還元的脱離(5%ナトリウムアマルガム)、水酸基の脱保護、PTAD基の除去を経て5,7-ジエン体(61)を得た。61は常法により対応するビタミン D(62a)に変換した。同様にして、C24-エピ体(62b)を得た。また、図12, 図13, 図14に示した方法によっても62aおよび62bの別途合成が可能である^{43,44)}。

Fig. 11

Fig. 12

Fig. 13

Fig. 14

62a および 62b の生物活性を検討した結果、血中カルシウム上昇作用が弱いにもかかわらず、活性型ビタミン D₃(1) と同等の分化誘導作用を示した⁴⁵⁾。このことは、骨形成作用が示されれば副作用の少ない骨粗鬆症薬となり得ることを示しており、現在薬理試験を計画中である。

6. 1 α -ヒドロキシビタミン D₄ および 1 α -ヒドロキシビタミン D₇

1 α -(OH)D₃(2) は生体内で 25 位が水酸化され、1 α , 25-(OH)₂D₃(1) に代謝されてその作用を発揮することが知られている。しかし、実際の体内における薬物動態は両者の間でかなり異なる⁴⁶⁾。71a(および 71b) も 62a(および 62b) と異なる体内動態を示す可能性が考えられるため、それを確認する目的で 71a および 71b を合成した。側鎖部を構成するスルホン誘導体 70a はスルホン誘導体(51a)を脱水して得たオレフィン(69)を水素添加して得た⁴⁷⁾。同様に、51b から鏡像体 70b を得た。71a(および 70b) を合成中間体 23 と図 15 に示す方法で処理して 62a(および 62b) の 25-デオキシ体 71a(および 71b) を得た。以上示したように、合成中間体 23 は種々の活性型ビタミン D 誘導体合成に重要な化合物であり、1 のプロ体合成にも利用することができる。

Fig. 15

Fig. 16

(図 16)⁴⁸⁾。

以上示した活性型ビタミン D₄ および D₇(62a, 62b, 71a および 71b) は 25-ヒドロキシビタミン D₄(77a), D₇(77b) およびビタミン D₄(77c), D₇(77d) を中間体として経る方法によっても合成することができる。エルゴステロールの 3 位水酸基および 5,7-ジエンをそれぞれ保護して得た 74 をオゾン酸化、次いで還元して得た C 22-アルコールを C 22-ヨード体(75)に変換後、それぞれの側鎖部を構成するスルホン誘導体(52a, 52b, 70a および 70b)と縮合、水酸基の脱保護、5% ナトリウムアマルガムによる 23-フェニルスルホニル基の脱離、水素化アルミニウムリチウムによる PTAD 基の除去を順次行いプロ体(76a, b, c, d)を合成した。次いで対応するビタミン D(77a, b, c, d)に変換後、DeLuca らの方法¹¹⁾に準じて合成を行った(図 17: 図の収率は 62a の場合を示す)。本方法は、水酸基導入時および酢酸との反応時に副生する 1 β -体(81a, b, c, d)および 5,6-トランス体(82a, b, c, d)が抑制できれば有効な方法となるであろう。

7. その他の活性型ビタミン D 誘導体

活性型ビタミン D₃(1) のレセプターは、今のところ一種類であり、サブタイプはないと考えられている。しかし、ビタミン D 結合蛋白(DBP)との結合の強さ等の代謝の影響も大きいと考えられ⁴⁹⁾、今後興味ある誘導体の出現が期待される。これまでに述べてきた我々の方法を用いれば、他の新規なステロイドビルディングブロックの合成、ならびにそれらを用いた活性型ビタミン D 誘導体の合成が可能である。ここでは、合成中間体 25 のヒドロキシメチル基がヒドロキシル基に置換されたビルディングブロック(89a および 89b)の合成と、A 環の 2 β 位に 3-ヒドロキシプロポキシが導入された合成中間体(94)、およびそれらを用いた活性型ビタミン D 誘

Fig. 17

導体(84, 98)の合成について述べる。

7.1. 1 α , 3 β -ジヒドロキシ-5,7-プレグナジエン誘導体

プレグネノロン(85)を還元して得られるジオールでは R 体, S 体の分離が困難であったため, 3,5-シクロ体(86)に変換後, 還元しそれぞれの異性体に分離した(R/S は約 3/1)。87a を加水分解して得たジオール(88)(図 18 では S 体の例を示しているが, R 体(87b)も同

Fig. 18

様の収率で反応が進行する)をエノールエステルに変換し, 次いで還元, 5,7-ジエン, 3位水酸基の保護を順次行った。後のプロセスで生成する 1 α , 3 β -ジオールと区別するため 22 位のアセチル基を THP 基に変換し, これまでの方法と同様に処理し 89a および 89b を得た⁵⁰⁾。アンドロスタ-5-エン-3 β ,17 β -ジオール(90)は同様に 91 および 92 に変換された⁵¹⁾。活性型ビタミン D 誘導体の分化誘導作用を利用して制癌剤, 乾癬症等の治療薬として開発しようとした場合, 本来の作用であるカルシウム調節作用が逆に副作用(高カルシウム血症, 高カルシウム尿症)となる。活性型ビタミン D 誘導体(83)は血清カルシウム上昇作用が活性型ビタミン D₃(1)に比して弱く, かつ分化誘導作用が高い化合物であり, 作用の分離に成功している⁵²⁾。また, 20 位のメチル基が非天然型の化合物も合成され, 強い活性を有することが知られている⁵³⁾。合成中間体(89a および 89b)はこれらの化合物の合成に用いることができる⁵⁴⁾。

7.2. 1 α , 25-ジヒドロキシ-2 β -(3-ヒドロキシプロポキシ)ビタミン D₃

スチグマステロールより得られた 1,6-コラジエン誘導体(93)を α -エポキシ化後, シリル基を除去して得たエポキシアルコールを酸性条件下, プロパン-1,3-ジオールで開環, 生成したトリオールを THP 基で保護した後, ベンゾエートを加水分離し 94 を得た。94 を C 22-ヨード体(95)に変換後, 例えばフェニルスルホン誘導体(30)と反応させることにより, 5,7-ジエン体を経て活性型ビタミン D₃ 誘導体(84)に誘導することができる(図 19)(84 は DBP との結合が強く, 生体内で長時間作用し骨

Fig. 19

Fig. 20

形成作用が強い化合物である)⁵⁵⁾。96の構造は図20に示した別途合成により確認している。94を酸化して得られる97を同様に処理することにより、C22-C23に二重結合を有する誘導体98を得ることもできる⁵⁶⁾。合成中間体95および97は、側鎖部を構成する種々のフェニルスルホン誘導体と反応させることにより、対応する活性型ビタミンD誘導体への変換が可能である。

8. おわりに

我々はステロイドの1α位に選択的に水酸基を導入する方法を開発し、種々の活性型ビタミンD誘導体およびその合成中間体の合成を行った。ここで用いた出発原

料はいずれも入手容易なものであり、工業的な製法にも応用可能である。

活性型ビタミンD誘導体は、当初考えられていた以上に様々な生物活性を示すことが明らかにされており、作用機序の解明と相まってますますその研究は発展すると思われる。

最近、活性型ビタミンD₃と結合したVDRは核内に運ばれ、9-シス-ビタミンA酸のレセプター(RXR)とヘテロダイマーを形成しDNA認識領域(VDRE)に結合することが報告されている。ビタミンA酸もビタミンAの活性型とも考えられ、体内でレチノイド結合タンパク(RBP)と結合して輸送される等、活性型ビタミンD₃と類似の挙動を示し、その関連性に興味を持たれる。事実、活性型ビタミンD₃とビタミンA酸との相乗作用も最近報告されている⁵⁸⁾。我々もその相乗効果を期待してビタミンDとビタミンA酸誘導体とのエステル化合物を合成しており⁵⁹⁾、その薬理作用に期待している。また、活性型ビタミンD誘導体のアンタゴニスト作用を示す1β体の作用も興味を持たれる⁶⁰⁾。

活性型ビタミンD誘導体の研究を進めるためには、まとまった量のサンプル供給が必要であり、本研究が何らかの役に立てば幸いである。

最後に、我々の研究に深い理解を示された府川秀明所長、豊田 仁副所長はじめ、医薬研究所の皆様深く感謝いたします。

(平成7年5月26日受理)

文 献

- (a) M.F. Holick, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca, *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.* 88, 803 (1971); (b) D.E.M. Lawson, D.R. Fraser, E. Kodicek, H.R. Morris, D.H. Williams, *Nature*, 230, 228 (1971); (c) E.J. Semmler, M.F. Holick, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca, *Tetrahedron Lett.*, 1972, 4147; (d) E. Kodicek, *Lancet*, 1974, 325; (e) H.F. DeLuca, H.E. Paaren, H.K. Schnoes, *Top. Curr. Rep. Med. Chem.*, 19, 179 (1984); (f) H.F. DeLuca, *Biochem. Soc. Trans.*, 10, 147 (1981); (g) H.F. DeLuca, H.K. Schnoes, *Ann. Rev. Biochem.*, 52, 4111 (1983); (h) H.F. DeLuca, *J. Lab. Clin. Medicine*, 87, 7 (1976); (i) A.W. Norman, D.A. Procasal, W.A. Okamura, R.M. Wing, *J. Steroid Biochem.*, 1975, 461
- (a) E. Abe, C. Miyaura, H. Sakagami, M. Takeda, K. Kanno, T. Yamazaki, T. Suda, *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, 78, 9990 (1981); (b) H. Tanaka, E. Abe, C. Miyaura, T. Kuribayashi, K. Kanno, Y. Nishii, T. Suda, *Biochem. J.*, 204, 713

- (1982); (c) B. Figadere, A.W. Norman, H.L. Henry, H.P. Koeffer, J.-Y. Zhou, W.H. Okamura, *J. Med. Chem.*, **34**, 2452 (1991); (d) T. Eguchi, N. Ikekawa, S. Sumitani, M. Kumegawa, S. Higuchi, S. Otomo, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1246 (1990); (e) V.K. Ostern, W.F. Lau, S.H. Lee, K. Perlman, J. Prahl, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca, N. Ikekawa, *J. Biol. Chem.*, **1987**, 14164; (f) M. Chodynski, A. Kutner, *Steroids*, **56**, 311 (1991); (g) A. Kistler, B. Galli, R. Horst, G.A. Truitt, M.R. Uskokovic, *Arch. Toxicol.*, **63**, 394 (1989)
- 3) (a) 尾形悦郎, 須田立雄, 小椋陽介編, “ビタミンDのすべて”, 東京講談社サイエンティフィック, 東京, 1993; (b) 田中弘幸, 清野佳紀, *Osteoporosis Japan*, **2**, 21 (1994); (c) 須田立雄, *ビタミン*, **69**, 1 (1995)
- 4) M.F. Holick, E.J. Semmler, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca, *Science*, **180**, 190 (1973)
- 5) (a) 藤田拓男編 “オステオポロ-シス”, ライフサイエンス社, 東京, 1992; (b) 藤田拓男, “骨粗鬆症”, 主婦の友社, 東京, 1990
- 6) (a) 岡野登志夫, *ビタミン*, **68**, 67 (1994); (b) T.C. Chen, K. Persons, M.R. Uskoković, R.L. Horst, M.F. Holick, *J. Nutr. Biochem.*, **4**, 49 (1993)
- 7) 阿部純子, 西井易穂, *Clin. Calcium*, **2**, 816 (1992)
- 8) 田中紀子, *Oncologia*, **27**, 34 (1994)
- 9) 野田光彦, *Clin. Calcium*, **3**, 1150 (1993)
- 10) (a) R. Bouillon, M. Thomasset, “Vitamin D, Gene Regulation, Structure-Function, Analysis and Clinical Application”, ed. by A.W. Norman, Walter de Gruyter, New York, 1991, p.129; (b) N. Ikekawa, S. Ishizuka, “Molecular Structure and Biological Activity of Steroids”, ed. by M. Bohl, W.L. Duax, CRC Press, Boca Raton, 1992, p.293; (c) M.J. Calverley, G. Jones, “Antitumor Steroids”, ed. by R.T. Blickenstaff, Academic Press, Sandiego, 1992, p.193; (d) N. Ikekawa, *Med. Res. Rev.*, **7**, 333 (1987); (e) T. Kametani, H. Furuyama, *ibid.*, **7**, 147 (1987)
- 11) (a) H.E. Paaren, H.F. DeLuca, H.K. Schnoes, *J. Org. Chem.*, **45**, 3253 (1980); (b) L.J. Vanmaele, D.J. DeClercq, M. Vanderwalle, *Tetrahedron*, **41**, 141 (1985); (c) L.J. Vanmaele, D.J. DeClercq, M. Vanderwalle, S.J. Halkes, W.R.M. Overbeek, *ibid.*, **40**, 1179 (1984)
- 12) (a) A. Windaus, H. Lettre, F. Schenk, *Ann. Chem.*, **520**, 98 (1935); (b) A. Windaus, F. Schenk, F. Werder, *Z. Physiol. Chem.*, **241**, 100 (1936)
- 13) (a) D.H.R. Barton, R.H. Hesse, M.M. Pechet, E. Rizzardo, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2748 (1973); (b) *idem*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 103
- 14) (a) R. Ziegler, A. Spath, E. Schaaf, W. Schumann, E.M. Winkelmann, *Ann. Chem.*, **551**, 80 (1942); (b) M.P. Lappoldt, O. Hoogendoon, L.F. Pauli, “Vitamin D. Chemical and Clinical Endocrinology of Calcium Metabolism”, ed. by A.W. Norman, K. Schaefer, D.V. Herrath, H.G. Grigeleit, Walter de Gruyter, New York, 1982, p.1133
- 15) (a) C. Kaneko, S. Yamada, A. Sugimoto, M. Ishikawa, S. Sasaki, T. Suda, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 2339; (b) C. Kaneko, A. Sugimoto, Y. Eguchi, S. Yamada, M. Ishikawa, *Tetrahedron*, **30**, 2701 (1974); (c) C. Kaneko, S. Yamada, A. Sugimoto, Y. Eguchi, M. Ishikawa, T. Suda, M. Suzuki, S. Kakuta, S. Sasaki, *Steroids*, **23**, 75 (1974); (d) C. Kaneko, A. Sugimoto, S. Yamada, M. Ishikawa, S. Sasaki, T. Suda, *Chem. Pharm. Bull.*, **22**, 2101 (1974); (e) K. Ochi, I. Matsunaga, N. Nagao, M. Fukushima, M. Shindo, C. Kaneko, M. Ishikawa, H.F. DeLuca, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 165
- 16) D.W. Guest, D.H. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 1695
- 17) (a) A. Emke, D. Hands, J.M. Midgley, W.B. Whalley, R. Ahmad, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1977**, 820; (b) B.R. de Casta, N. Mark, J.M. Midgley, N.T. Modi, R.A. Watt, W.B. Whalley, *ibid.*, **1985**, 1331
- 18) 金子主悦, 有合化, **33**, 75 (1975)
- 19) 池川信男, 竹下徹, 有合化, **37**, 755, 809 (1979)
- 20) 小林義郎, 田口武夫, 有合化, **43**, 1073 (1985)
- 21) 池川信夫, 藤本義徳, 有合化, **46**, 455 (1988)
- 22) 山田幸子, 高山浩明, 化学と生物, **27**, 542 (1989)
- 23) 安藤香織, 高山浩明, 有合化, **48**, 1082 (1990)
- 24) 山田幸子, 高山浩明, *ビタミン*, **68**, 135 (1994)
- 25) (a) Y. Tachibana, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 3702 (1986); (b) *idem*, 特開昭 62-181293, 特開昭 62-181294; (c) N. Kobayashi, J. Kitahori, H. Mano, K. Shimada, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 1809
- 26) (a) H.-Y. Lam, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca, *Steroids*, **30**, 2181 (1977); (b) *idem*, *Science*, **1974**, 186
- 27) (a) G. Sjöden, C. Smith, U. Lindgren, H.F. DeLuca, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **178**, 432 (1985); (b) Y. Tanaka, R.R. Sicinski, H.F. DeLuca, H. Sai, N. Ikekawa, *Biochemistry*, **25**, 5512 (1986); (c) J.W. Clark, G.S. Reddy, A.S. Moore, K.F. Wankadiya, G.P. Reddy, C. Eil, S. Lasky, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **3**, 1873 (1993); (d) S.C. Chaudhry, R.S. Belica, D.L. Coffen, A. Focelle, H. Maehr, P.S. Manchard, L. Serico, R.T. Yong, *J. Org. Chem.*, **58**, 1496 (1993); (e) R.J. Horst,

- T.A. Reinhardt, C.F. Ramberg, N.J. Koszewski, J.L. Napoli, *J. Biol. Chem.*, **261**, 9250 (1986); (f) K.L. Perlman, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1113
- 28) (a) Y. Tachibana, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 3915 (1988); (b) *idem* 特開昭 63-126862, 特開昭 63-126891
- 29) (a) Y. Tachibana, S. Yokoyama, M. Tsuji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 2579 (1989); (b) 橘陽二, 日化誌, **1992**, 53; (c) *idem*, 特開平 3-141293, 特開平 4-74195, 特開平 4-74196
- 30) H. Sai, S. Takatsuto, N. Nara, N. Ishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 878 (1985)
- 31) (a) H. Sai, S. Takatsuto, N. Ikekawa, Y. Tanaka, H.F. DeLuca, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4508 (1986); (b) H. Sai, S. Takatsuto, N. Ikekawa, *ibid.*, **33**, 4815 (1985)
- 32) (a) A. Kutner, K.L. Perlman, A. Lago, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca, *J. Org. Chem.*, **53**, 3450 (1988); (b) M. Takahashi, Y. Sakakibara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 2494 (1994)
- 33) (a) K. Perlman, A. Kutner, J. Prahl, C. Smith, M. Inaba, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca, *Biochemistry*, **29**, 190 (1990); (b) K.L. Perlman, H.F. DeLuca, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 2937 (1992)
- 34) (a) Y. Tachibana, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 2349 (1994); (b) N. Koizumi, M. Ishiguro, M. Yasuda, N. Ikekawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 1401; (c) H.S. Gill, J.M. Londowski, R.A. Corrodino, A.R. Zinsmeister, A. Kumer, *J. Steroid Biochem.*, **31**, 1471 (1988); (d) 橘陽二, 特開平 4-300865
- 35) 橘陽二, 特開平 1-261397, 特開平 3-118392
- 36) 橘陽二, 特開平 2-178300
- 37) (a) S.S. Toh, T.L. Ngiam, L.S.C. Wan, S.L. Leung, *Steroids*, **56**, 30 (1991); (b) W.H. Klausmeier, R.L. Johnson, A.L. Hirsch, *USP*, **4**, 287, 129 (1981)
- 38) (a) G. Jones, H.K. Schnoes, H.F. DeLuca, *Biochemistry*, **14**, 1250 (1975); (b) T.A. Reinhardt, C.F. Ramberg, R.L. Horst, *Arch. Biochem. Biophys.*, **273**, 64 (1989); (c) A. Kutner, R.C. Perlman, R.R. Sicinski, M.F. Phelps, H.F. DeLuca, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6129 (1987)
- 39) (a) H.F. DeLuca, R.R. Sicinski, Y. Tanaka, P.H. Stern, C.M. Smith, *Amer. Phys. Soc.*, **1988**, E402; (b) Y. Tanaka, R.R. Sicinski, H.F. DeLuca, H. Sai, N. Ikekawa, *Biochemistry*, **25**, 5512 (1980)
- 40) (a) M. Tsuji, S. Yokoyama, Y. Tachibana, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 3132 (1989); (b) 橘陽二, 横山信二, 手島剛, 特開平 5-339230, (c) 辻政弘, 橘陽二, 横山信二, 特開平 2-36166
- 41) (a) A. Windaus, G. Trautmann, *Z. Physiol. Chem.*, **247**, 185 (1937); (b) W.L. Ruigh, *J. Am. Chem. Soc.*, **64**, 1900 (1940); (c) H.F. DeLuca, M. Weller, J.W. Blunt, P.F. Neville, *Arch. Biochem. Biophys.*, **124**, 122 (1968); (d) P.J. Kocienski, B. Lythgoe, S. Ruston, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 1290
- 42) (a) M. Tsuji, S. Yokoyama, Y. Tachibana, N. Ikekawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 2233 (1990); (b) *idem*, 特開平 2-258761; (c) J.C. Knutson, C.W. Bishop, C.V. Okanogen, R.M. Moriarty, *PCT. Int. Appl.*, W092/05130 (1992); (d) C.E. Gulbrandsen, R.L. Mass, *ibid.*, W094/16711 (1994)
- 43) 橘陽二, 横山信二, 手島剛, 特開平 7-112966
- 44) 橘陽二, 特開平 7-112967
- 45) F. Sato, Y. Okamoto, Y. Ouchi, M. Kaneki, T. Nakamura, N. Ikekawa, H. Orimo, *Biochem. Biophys. Acta*, **1091**, 186 (1991)
- 46) Y. Seino, H. Tanaka, Y. Yamaoka, H. Yabuchi, *Bone and Mineral*, **2**, 479 (1987)
- 47) (a) 橘陽二, 横山信二, 手島剛, 日化誌, **1994**, 345; (b) *idem*, 特開平 5-163238, 特開平 5-320127, 特開平 5-221955.
- 48) 辻政弘, 橘陽二, 横山信二, 特開平 3-118391
- 49) (a) T.A. Reinhardt, C.F. Ramberg, R.L. Horst, *Arch. Biochem. Biophys.*, **273**, 64 (1989); (b) 岡野登志夫, ビタミン, **66**, 65 (1992)
- 50) (a) Y. Tachibana, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 2215 (1994); (b) *idem*, 特開平 4-169596, 特開平 4-300893
- 51) (a) E. Maruyama, K. Miyamoto, N. Kubodera, T. Mori, I. Matsunaga, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4410 (1986); (b) N. Kubodera, K. Miyamoto, K. Ochi, I. Matsunaga, *ibid.*, **34**, 2286 (1986); (c) N. Kubodera, K. Miyamoto, M. Akiyama, M. Matsumoto, T. Mori, *ibid.*, **39**, 3221 (1991)
- 52) (a) K. Miyamoto, E. Maruyama, K. Ochi, W. Watanabe, N. Kubodera, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1659 (1993); (b) N. Kubodera, H. Watanabe, T. Kawanishi, M. Matsumoto, *ibid.*, **40**, 1494 (1992); (c) N. Kubodera, K. Miyamoto, M. Matsumoto, T. Kawanishi, H. Ohkawa, T. Mori, *ibid.*, **40**, 648 (1992); (d) N. Kubodera, H. Watanabe, S. Hatakeyama, K. Tazumi, S. Takano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 753 (1994)
- 53) (a) T. Kobayashi, N. Tsugawa, T. Okano, S. Masuda, A. Takeuchi, N. Kubodera, Y. Nishii, *J. Biochem.*, **115**, 373 (1994); (b) K. Sato, Y. Nishii, F.N. Woodiel, L.G. Raisz, *Bone*, **14**, 47 (1993)
- 54) (a) M.J. Calverley, K. Hansen, L. Binderup, *PCT. Int. Appl.*, W090/09991 (1990); (b) L. Binderup, S. Latini, E. Binderup, C. Bretting, M. Calverley, K. Hansen, *Biochem. Pharmacol.*, **42**, 1569 (1991)

- 55) (a) K. Miyamoto, E. Maruyama, K. Ochi, H. Watanabe, N. Kubodera, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 1111 (1993); (b) T. Okano, N. Tsugawa, S. Masuda, A. Takeuchi, T. Kobayashi, Y. Tanaka, Y. Nishii, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **163**, 1444 (1989); (c) 佐藤克彦, *Clin. Calcium*, **4**, 968 (1994)
- 56) (a) 橘陽二, 横山信二, 手島剛, 日本化学会第69春季年会講演予稿集, 2G507, 京都, 1995; (b) *idem*, 特開平7-112998
- 57) (a) J. Nishikawa, M. Kitauro, M. Matsumoto, M. Imagawa, T. Nishihara, *Nucl. Acids Res.*, **22**, 2902 (1994); (b) 加藤茂明, “核内レセプターと情報伝達”, 羊土社, 東京, 1994
- 58) (a) S. Murray, C. Glackin, E. Murray, *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, **46**, 227 (1993); (b) H. Defacque, T. Commes, C. Sevilla, J. Marti, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **203**, 1272 (1994)
- 59) 橘陽二, 特開平5-39261, 特開平5-92952, 特開平6-9547
- 60) (a) A.W. Norman, R. Bouillon, M.C.F. Carson, J.E. Bishop, L.X. Zhou, N. Nemere, Z. Zhao, K.R. Muralidharan, W.H. Okamura, *J. Biol. Chem.*, **268**, 20022 (1993); (b) Y. Ono, H. Watanabe, A. Kawase, N. Kubodera, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 1523 (1994); (c) K.R. Muralidharan, A.R. de Lera, S.D. Isaef, A.W. Norman, W.H. Okamura, *J. Org. Chem.*, **58**, 1895 (1993); (d) A.W. Norman, I. Nemere, K.R. Muralidharan, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **189**, 1450 (1992); (e) R.R. Sicinski, H.F. DeLuca, H.K. Schnoes, Y. Tanaka, C.M. Smith, *Bioorg. Chem.*, **15**, 152 (1987); (f) Y. Tachibana, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 2090 (1989); (g) *idem*, 特開平2-11563

第53巻第10号予定

巻頭言

“夢”と“ロジック”と“アート”とを.....日野 亨

総説および総合論文

多官能複素環骨格新規合成法の開発.....大城 芳樹
 アルドヘキソース類を出発原料としたシクロヘキサンユニットを有する天然物の合成.....千田 憲孝ら
 カルコゲン原子化合物の炭素-炭素不飽和結合へのラジカル付加.....小川 昭弥
 α 位にヘテロ原子団を有するホスホン酸誘導体合成の最近の進展.....横松 力ら
 高反応性有機ヨウ素(Ⅲ)反応剤の開発.....北村 二雄
 有機合成反応に関連したサマリウムおよびイッテルビウム錯体.....侯 召民ら

ラウンジ

神経ガス“サリン”をめぐる

サリン事件と私.....森 謙治
 マスコミ関係者の反省と化学者への期待.....四方田 隆
 サリン事件に関わって—捜査は新型犯罪に対応しうるか.....加藤 博
 サリン事件に関わって—有機合成化学者育成の在り方を考える.....田坂 興亜
 科学者と妄想.....畠中 康夫
 自分のやりたいことを明確にすること.....常石 敬一

十字路

PQQ.....大城 芳樹
 Ferrier 環化反応.....千田 憲孝
 ケチルラジカル }
 HMPA 配位子 }.....若槻 康雄

REVINDEX, 新しい合成ほか