

氏 名	たか はし み の かず 高 橋 己 之 一
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 79 号
学位授与の日付	平成 7 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科・専 攻	工芸科学研究科機能科学専攻
学位論文題目	ビタミン D 誘導体の合成
審 査 委 員	(主査) 教 授 榎 原 保 正 教 授 荒 木 長 男 教 授 田 中 信 男 教 授 奥 彬

論 文 内 容 の 要 旨

1922 年に抗くる病因子として発見されたビタミン D (ビタミン D₂ およびビタミン D₃ の総称とする) の誘導体は、様々な有用な生理作用を有することが見出され、なかでもビタミン D₃ の活性代謝物として発見された 1 α , 25-ジヒドロキシビタミン D₃ およびそのプロドラッグとしてデザインされた 1 α -ヒドロキシビタミン D₃ は、近年、我が国においても重要な骨疾患治療薬として広く用いられている。一方、1981 年に 1 α , 25-ジヒドロキシビタミン D₃ が細胞の分化誘導作用を持つということが発見されて以来、新しい生理活性を求めて (例えば抗癌剤の開発を目指して) 数多くのビタミン D 誘導体の合成がなされ今日に至っている。しかしながら、これら多くのビタミン D 誘導体の合成法は、一般に反応工程が多くて収率が低く、しかも容易にスケールアップができないという問題を抱えている。本論文では、原料として入手しやすいビタミン D₂ および D₃ から、より実用的なビタミン D 誘導体の合成法の開発を検討したものであり、以下の 5 章から構成されている。

第一章では、ビタミン D 及びその誘導体 (特に活性型ビタミン D) の研究に関する発展の概要を述べ、本研究の位置付けを行っている。

第二章では、最初のターゲットとした 1 α -ヒドロキシビタミン D₃ の合成についての研究結果を述べている。その合成は、ビタミン D₃ から誘導される (6R)-6-ヒドロキシ-3, 5-シクロビタミン D₃ の 6-位のヒドロキシル基保護、アリル位 (1 α -位) の酸化、最後に加水分解でシクロ環を開裂する方法によっている。このヒドロキシル基保護とシクロ環開裂の条件についての検討では、6-位を 1, 3-ベンゾジチオール-2-イル基 (BDT 基) で保護し、12-モリブドリン酸を触媒とする加水分解でシクロ環の開裂を行うことによって良好な結果を得ている。本法は合成段階が少なく (5 段階)、かつ従来の 6-位をメトキシル基とした場合と異なり目的物の 1 α -ヒドロキシビタミン D₃ を選択的に与えるもので、製造法として一段と有利なものである。

第三章では、ビタミン D₂ から 1 α , 25-ジヒドロキシビタミン D₃ の合成についての研究結果をのべている。前章の知見を適用して、まずビタミン D₂ から 5 段階で (1S, 6R)-1-アセトキシ-6-(1, 3-ベンゾジチオール-2-イルオキシ)-3, 5-シクロビタミン D₂ を合成している。6-位を BDT 基で保護したこの新規化合物をオゾン分解すると、位置選択的に側鎖二重結合が切断されることを見出している。こうして得られた (7E)-(1S, 3S, 5R, 6R)-1-アセトキシ-6-(1, 3-ベンゾジチオール-2-イルオキシ)-3, 5-シクロ-9, 10-セコ-23, 24-ジノル-7, 10(19)-コラジエン-22-オールをトシル化し、ついでヨード化し、側鎖シントンである 2-メチル-4-フェニルスルホニル-2-(テトラヒドロピラニルオキシ)ブタンとカップリングさせ、このカップリング体から目的物の 1 α , 25-ジヒドロキシビタミン D₃ を誘導している。

第四章では、第三章の研究との関連において合成した (24*S*)-1 α -ヒドロキシビタミン D₂ の ¹H-NMR スペクトルの帰属について検討している。参照物質として、1 α -ヒドロキシビタミン D₂ ((24*R*)-体、前者のエピマー) と C-28 メチル基プロトンに重水素で置換した 24 ϵ -1 α -ヒドロキシビタミン D₂ を合成し、それらの ¹H-NMR スペクトルから、1) 従来の報告では C-21 と C-28 メチル基プロトンの帰属が逆になっていること、2) 上記のエピマー間の C-21 メチル基プロトンのシグナル (d) は明瞭に分かれており、両者の混合物の組成比を ¹H-NMR で容易に求めることができること、を明らかにしている。

第五章は、本論文の結論であり、第二～四章で得られた結果をまとめている。

論文審査の結果の要旨

本論文は、原料として入手しやすいビタミン D₂ および D₃ から、骨疾患の治療薬として広く用いられている活性型ビタミン D 誘導体のより実用的合成法の開発を行ったものである。申請者は、まず従来のビタミン D 誘導体の合成法を詳細に調査・検討し、それに基づいて優れた研究計画を立てるとともに巧みな実験手法を駆使することによって、本研究を見事に遂行している。この成功の鍵は、ビタミン D の共役トリエン系を保護する必要から、合成中間体としている 3,5-シクロビタミン D 体の 6-位ヒドロキシル基に対する保護基の重要性に着眼したことにある。保護基として新規な BDT 基を用いることによって、1) 加水分解によるシクロ環開裂において、5,6-トランス異性体の副生が抑圧され、目的のシス体が効率よく合成できる。2) シクロビタミン D₂ 誘導体の位置選択的オゾン分解が可能になり、従って新しい側鎖の導入が容易になる、という注目すべき結果を得ている。一方、加水分解によるシクロ環開裂に対して、通常の鉍酸に比べて 12-モリブドリン酸 (ヘテロポリ酸) が有効であることを見出し、BDT 基による副生物の抑制と相俟って、ビタミン D 誘導体の実用的合成法の開発に成功している。このように、BDT 基と 12-モリブドリン酸の有効性を見出したことは、ビタミン D 誘導体の合成法を大幅に進歩させるものである。さらに、活性型ビタミン (24*S*)-1 α -ヒドロキシビタミン D₂ の ¹H-NMR スペクトルの帰属を確定するとともに、エピマーとの混合比を ¹H-NMR によって容易に求める方法を確立している。以上のように、本論文は活性型ビタミン D 誘導体の有用な新規合成法を開発した研究に関するものであり、学術的かつ工学的に、その価値は高いものと認められる。

本論文の内容は、日本化学会の日化誌に 1 編、欧文誌に 1 編掲載され、1 編が日化誌に掲載予定である。いずれも申請者を筆頭著者とするものである。