13 α -取代-去-C-环-19-去亚甲基-1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 类似物的合成

蔡祖恂 Hector F. DeLuca*

(威斯康星-麦迪逊大学农业和生命科学学院生物化学系 麦迪逊 美国)

摘要 以维生素 D₃ 为起始原料, 经臭氧化, Baeyer-Villiger 氧化内酯化, 开裂六元环, 二氧化钌(RuO₂)引进 C-25 位羟基, 最后经 Horner-Wittig 反应偶合 D 环和 A 环得到 13-取代-去-C-环-19-去亚甲基-1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 类似物(12a, 12b).

关键词 13-取代; 去-C-环-19-去亚甲基-维生素 D₃ 类似物; 合成

Synthesis of 13 α -Substituted-des-C-ring-19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ Analogs

Cai, Zuyun DeLuca, Hector F.*

(Department of Biochemistry, College of Agricultural and Life Sciences, University of Wisconsin-Madison,
433 Babcock Drive, Madison, WI. 53706-1544 USA)

Abstract The syntheses of 13 α -substituted-des-C-ring-19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ analogs (12a, 12b) are described. The sequence involves using vitamin D₃ as a starting material, cleavage of the six-member ring by Baeyer Villiger reaction, introducing the C-25-hydroxy group by ruthenium oxide, and coupling the D-ring and A-ring by Horner-Wittig reaction.

Keyword 13 α -substituted; des-C-ring-19-nor-vitamin D₃; analogs; synthesis

1 α ,25-二羟基维生素 D₃ [1 α ,25(OH)₂ D₃]除了其能调节人体内钙和磷的平衡外, 还能促进细胞的分化. 抑制多种肿瘤细胞的增生^[1]. 它已经用于治疗骨质疏松 Osteoporosis^[2]、牛皮癣(Psoriasis)^[3]、艾滋病(Aids)^[4]、肾功能障碍(Renal dysfunction)、肿瘤等疾病. 但是作为治疗药物, 会产生一种不良的副反应, 即高钙血症(hypercalcemia)或软组织钙化, 从而限制了它的临床应用. 因此激发了化学家们的莫大兴趣去寻找新的维生素 D₃ 类似物, 希望它既具有促进细胞的分化活性和抑制肿瘤细胞增生的强活性, 也具有很低的高血钙反应. 从对它的结构与生物活性关系的研究出发, 迄今已合成有 3000 多个类似物^[5], 其中多数是在其边链上的改造^[6,7], 其次是在 A 环上的改造^[8~11], 很少在其 C 环上的改造, 因为改造 C 环有其一定的难度, 不易达到. 仅有少数报道合成了在 C-9 位^[12], C-11 位^[13], C-12 位^[14], C-18 位^[15~17]取代的类似物以及一族新的去-C,D 环(des-C,D)类似物^[18~22].

鉴于 19-去亚甲基-A 环类似物如 1 α ,25-二羟-19-去亚甲基维生素 D₃ 具有选择性生物活性的特点, 即它有很强的引导癌肿瘤细胞分化的功能, 但有很低或不显著

的钙化活性^[23]. 基于此, 我们希望在分子结构中除去 C 环后它仍能够引导细胞的分化及抑制癌肿瘤细胞的增生. 假设能达到这个目的, 则合成 1 α ,25-二羟-19-去亚甲基维生素 D₃ 类似物的步骤将被大大地简化, 本文将描述这一类型的去 C 环类似物的方法合成. 包括 13 α -(4-甲基-4-羟戊基)-去-C-环-19-去亚甲基-1 α ,25-二羟基维生素 D₃ (12a)及 13 α -(4-甲基戊基)-去-C-环-19-去亚甲基-1 α ,25-二羟基维生素 D₃ (12b).

2 结果与讨论

对目标化合物(12a R=OH)和(12b R=H)的合成, 我们采用维生素 D₃ 为原料, 先经臭氧化以及经氢化铝锂还原得到带有 8 个碳原子边链 CD 环片段化合物 (1R,3aR,4S,7aR)-1-[(1R)-(1,5-二甲基)己基]-7a-甲基-2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-1H-茚满-4-醇(1)^[24], 此化合物 1 再经三氧化铬在吡啶中氧化得到酮 2^[24]. 随后, 用三氟过醋酸^[25]经 Baeyer-Villiger 反应开裂 C 环, 将酮 2 转变为内酯 3. 用氧化钌氧化^[26~28]化合物 3 的边链, 从而在 C-5 位引入羟基. 接下来是用三甲基硅^[29]保护此叔羟基得到化合物(1R,2R,3R)-2-羧酸丙基-2 β -甲基-3-[(1R)-

* E-mail: deluca@biochem.wisc.edu; zuyun_cai@yahoo.com

Received February 13, 2014; revised March 27, 2014; published online May 5, 2014.

(1,5-二甲基-5-三甲硅氧基)己基]环戊-醇-1-内酯(**5**). 用甲基锂^[30]与化合物**5**反应得到化合物(1*R*,2*R*,3*R*)-2-(4-甲基-4-羟基)戊基-2β-甲基-3-[(1*R*)-(1,5-二甲基-5-三甲硅氧基)己基]环戊醇-1(**6**). 化合物**6**的仲羟基用PCC氧化得到酮**7**, 此后再经 Martin 硫化物脱水剂 $\text{Ph}_2\text{S}[\text{OC}(\text{CF}_3)_2\text{Ph}]_2$ 处理得到预料的双键异构体的混合物**8**, 再经氢化得中间体(2*R*,3*R*)-2-(4-甲基戊基)-2β-甲基-3-[(1*R*)-(1,5-二甲基-5-三甲硅氧基)己基]环戊-1-酮(**9**). 最后中间体**7**和**9**分别与化合物[3,5-二(叔丁基-二甲硅氧基)环己-亚乙基]二苯氧膦(**10**)进行 Horner-Wittig 偶合反应得 **11a** (*R*=OH)和 **11b** (*R*=H). 然后再分别用四正丁基氟化铵去硅醚保护得目标物 **12a** (*R*=OH)和 **12b** (*R*=H). **12a** 和 **12b** 都各自为 6*s-trans* 和 6*s-cis* 异构体

(6,7-单键顺反异构体)的混合物, 类似于 1*α*,25-(OH)₂D₃ 中存在的二种异构体^[31]. 基于 HPLC 峰面积计算, 化合物 **12a** (*R*=OH) *trans* : *cis* = 6.85 : 1; 基于 ¹H NMR, 化合物 **12b** (*R*=H) *trans* : *cis* = 5 : 1.

化合物**7**或化合物**9**进行 Horner Wittig 偶合反应的产率都不高 40%~45%. 我们考虑是因为在化合物**7**或化合物**9**中, C-14 位的酮基受到 C-17 位边链, C-13 位甲基和 C-13 位 α -取代基的前后空间障碍之故. 最后一步 **11a**, **11b**→**12a**, **12b** 产率也欠佳, 可能是因为化合物 **12a**, **12b** 的分子结构中有一个或两个叔羟基, 它们在此反应介质中都容易脱去水.

综上所述, 我们利用维生素 D₃ 为原料, 经 Baeyer-Villiger 反应开裂 C 环, 以及 Horner-Wittig 反应偶联 D

Reagents and conditions: (a) i) O₃, hexane, ii) LAH, ether 76%; (b) CrO₃-Py 88%; (c) CF₃CO₃H, CH₂Cl₂, 91%; (d) RuCl₃, NaIO₄, CH₃CN, CCl₄ 52%; (e) 1-trimethylsilylimidazol, CH₂Cl₂ 95%; (f) CH₃Li, ether, 0 °C, 69%; (g) PCC, CH₂Cl₂, NaOAc, 84%; (h) Ph₂S[OC(CF₃)₂Ph]₂, CCl₄, 79%; (i) 10% Pd/C, NaHCO₃, CH₃OH, 70%; (j) *n*-BuLi, THF, 45% for **11a**; 40% for **11b**; (k) (*n*-Bu)₄NF, THF, 59% for **12a**; 41% for **12b**

Scheme 1

环和 A 环, 合成去-C-环-19-去亚甲基-1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 类似物. 虽然经测试, 化合物 **12a** 和 **12b** 缺乏 1 α ,25-(OH)₂D₃ 的生物活性, 但其他生物活性, 如对 VDR 的拮抗活性等^[5]. 仍有待测试.

3 实验部份

3.1 仪器与试剂

紫外吸收光谱(UV)用 Perkin-Elmer Lambda 3B UV/Vis spectrophotometer; 核磁共振谱(NMR)以 CDCl₃ 为溶剂, 400 或 500 或 600 MHz 用 Bruker DMX spectrometer, 200 MHz 用 Bruker WP 200SY-PCNMR + Version 1.01, 化学位移(δ)用 Me₄Si (δ 0.00)为内标; 低分辨质谱用 70 eV 在 Kratos MS-50 TC 仪器备有 Kratos DS-55 数据系统; 快速层析纯化用“Baker”硅胶(40 μ m). 在 NMR 谱上的碳原子编号是按甾体命名时的习惯编号.

3.2 实验方法

3.2.1 (1R,3aR,4S,7aR)-1-[(1R)-(1,5-二甲基)己基]-7a-甲基-2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-1H-茚满-4-醇(**1**)的合成

维生素 D₃ (1.02 g, 2.6 mmol)溶于无水正己烷(60 mL), 在 -30 °C 进行臭氧氧化 1 h. 然后通过一根管子将反应物转移到已冷的含有氢化铝锂(1 g)在 70 mL 的无水乙醚中. 此反应混合物在室温搅拌过夜. 加入乙酸乙酯(10 mL)及 1 mol/L 硫酸到此冷的混合物中直到其变为澄清溶液. 之后乙酸乙酯提取, 合并提取液, 经水洗、盐水洗及无水硫酸钠干燥后, 除去溶剂得粗产品, 再经快速层析(5%乙酸乙酯-正己烷)纯化得产物 **1**^[24] 535.7 mg, 76%产率. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0.85 (s, 3H, C₁₈-CH₃), 0.88 (6H, C_{26,27}-CH₃), 0.92 (d, J =4 Hz, 3H, C₂₁-CH₃), 4.08 (s, 1H, C₈-H); MS m/z : 266 (M⁺, 20.9), 152 (9.3), 135 (16.56), 111(100).

3.2.2 (1R,3aR,7aR)-1-[(1R)-(1,5-二甲基)己基]-7a-甲基-2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-1H-茚满-4-酮(Grundmann's 酮)(**2**)的合成

在 5 °C 加三氧化铬(1.4 g)于 7 mL 的无水吡啶中, 得到橘黄色的浆状物. 然后将化合物 **1** (535.7 mg, 2.014 mmole)溶于 7 mL 的无水吡啶所得的溶液, 在 5 °C 加入到上述浆状物中. 此混合物在 5 °C 搅拌 1 h, 再在室温搅拌过夜. 加水后, 用乙醚提取, 合并的乙醚提取液经 6 mol/L 盐酸、10%的碳酸氢钠洗, 再经无水硫酸钠干燥, 除去溶剂得粗品, 后经快速层析(5%乙酸乙酯-正己烷)纯化得产物 **2**^[24] 471.6 mg, 88.7%产率. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0.64 (s, 3H, C₁₈-CH₃), 0.88 (d, J =8 Hz, 6H, C_{26,27}-CH₃), 0.94 (d, J =6 Hz, C₂₁-CH₃), 2.4~2.5 (m, 2H, CH₂CO); MS m/z : 264 (M⁺, 16.67), 249 (15.28), 221 (19.44), 152 (33.33), 125 (84.72), 111 (100).

3.2.3 (1R,2R,3R)-2-羧酸丙基-2 β -甲基-3-[(1R)-(1,5-二甲基)己基]环戊醇-1-内酯(**3**)的合成

从滴液漏斗慢慢加入三氟醋酐(2.25 mL)于冷到 0 °C 的 30%过氧化氢(0.4 mL)的二氯甲烷(2.0 mL)溶液中, 历时 1 h. 加完后, 再在 0 °C 继续搅拌 15 min. 然后加入化合物 **2** (471.6 mg, 1.79 mmol)溶于二氯甲烷(2.0 mL)的溶液, 在室温搅拌 1.5 h. 之后在 5~10 °C 逐渐加入 20% 碳酸钠溶液(14 mL)直到溶液的 pH 值在 8 左右. 用二氯甲烷提取, 合并提取液, 用水、盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 除去溶剂, 粗产物经快速层析(15%乙酸乙酯-正己烷)纯化后得产物 **3** 459.3 mg, 92%产率. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0.86 (d, J =4 Hz, 6H, C_{26,27}-CH₃), 0.89 (s, 3H, C₁₈-CH₃), 0.94 (d, J =6 Hz, 3H, C₂₁-CH₃), 2.58~2.69 (m, 2H, CH₂CO), 4.45 (t, J =8 Hz, 1H, C₁₄-H); MS m/z : 280 (M⁺, 1.38), 265 (1.38), 237 (1.15), 167 (19.44), 149 (8.33), 123 (13.88), 107 (9.72), 98 (100).

3.2.4 (1R,2R,3R)-2-羧酸丙基-2 β -甲基-3-[(1R)-(1,5-二甲基-5-羟基)己基]环戊醇-1-内酯(**4**)的合成

将内酯化合物 **3** (293.1 mg 1.047 mmol)溶于 4.5 mL 的乙腈和四氯化碳(1:1)的溶液, 加入到搅拌的混合物中[三氯化钨水合物(62.5 mg, 0.3 mmol), 过碘酸钠(1.25 g, 5.9 mmol)和蒸馏水(4 mL)]. 在室温剧烈搅拌几分钟后, 黑色溶液变为带有白色沉淀的淡棕色悬浮液, 然后再变为淡黄色悬浮液. 继续搅拌 72 h 后, 加几滴 2-丙醇终止反应, 加水溶解固体后, 用乙酸乙酯提取, 合并提取液用水洗, 无水硫酸钠干燥后, 除去溶剂, 得黑色粗品. 产物经快速层析(40%乙酸乙酯-正己烷)纯化得油状产品 **4** 160.3 mg, 52%产率. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.84 (s, 3H, C₁₈-CH₃), 0.94 (d, J =6 Hz, 3H, C₂₁-CH₃), 1.22 (s, 6H, C_{26,27}-CH₃), 2.59~2.66 (m, 2H, CH₂CO), 4.43 (t, J =8.8 Hz, 1H, C₁₄-H); MS m/z : 297 (M⁺+1, 9.88), 278 (100), 263 (28.49), 245 (14.53), 238 (30).

3.2.5 (1R,2R,3R)-2-羧酸丙基-2 β -甲基-3-[(1R)-(1,5-二甲基-5-三甲硅氧基)己基]环戊醇-1-内酯(**5**)的合成

通氩气下, 在含有 25-羟基-内酯(**4**) (22.5 mg, 0.076 mmol)的无水二氯甲烷(4 mL)溶液中, 加入 1-三甲基硅咪唑(70 μ L), 在室温搅拌过夜. 加入 3 mL 水终止反应. 再在室温搅拌 30 min, 用乙酸乙酯提取, 合并提取液用水洗, 无水硫酸钠干燥后, 除去溶剂, 得粗产物. 用快速层析(15%乙酸乙酯-正己烷)纯化得油状产物 **5** 26.6 mg, 95%产率. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 0.1 [s, 9H, Si(CH₃)₃], 0.85 (s, 3H, C₁₈-CH₃), 0.95 (d, J =6 Hz, 3H, C₂₁-CH₃), 1.2 (s, 6H, C_{26,27}-CH₃), 2.52~2.54 (m, 2H, CH₂CO), 4.32 (t, J =8 Hz, 1H, C₁₄-H); MS m/z : 369

($M^+ + 1$, 16.9), 353 (12.5), 310 (9.7), 239 (22.22), 149 (8.3), 131 (100).

3.2.6 (1*R*,2*R*,3*R*)-2-(4-甲基-4-羟基)戊基-2β-甲基-3-[(1*R*)-(1,5-二甲基-5-三甲硅氧基)己基]环戊醇-1 (**6**)的合成

通氩气下, $-5\text{ }^\circ\text{C}$, 加甲基锂(3 mL 1 mol/L THF)于含有化合物 **25**-三甲硅氧基内酯(**5**) (217 mg, 0.59 mmol)的无水乙醚(1.5 mL, 经用钠蒸馏过)溶液中, 历时 10 分钟. 在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 2 h, 然后在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 加入水(1 mL), 用乙酸乙酯提取, 合并提取液经盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 除去溶剂, 得粗产物. 再经快速层析(50%乙酸乙酯-己烷)纯化得结晶产物 **6** 163.8 mg, 69.4%产率. m.p. $77\sim 78\text{ }^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.15 [s, 9H, $\text{C}_{25}\text{-Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.83 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-CH}_3$), 0.99 (d, $J=6\text{ Hz}$, 3H, $\text{C}_{21}\text{-CH}_3$), 1.25, 1.27 (2s, 12H, 4CH₃), 3.84 (t, $J=6\text{ Hz}$, 1H, $\text{C}_{14}\text{-H}$); MS m/z : 399 ($M^+ - 1$, 11.11), 382 (19.44), 367 (34.72), 353 (4.86), 342 (13.880), 324 (14.58), 310 (33.33), 131 (100).

3.2.7 (2*R*,3*R*)-2-(4-甲基-4-羟基)戊基-2β-甲基-3-[(1*R*)-(1,5-二甲基-5-三甲硅氧基)己基]环戊-1-酮(**7**)的合成

在吡啶氯铬酸盐(PCC, 179.7 mg)溶于无水二氯甲烷(1.8 mL)的溶液中, 加入醋酸钠(135.4 mg), 搅拌 15 min 后得深橘黄色悬浮液. 然后将羟基化合物 **6** (163.8 mg, 0.41 mmol)溶于无水二氯甲烷(2 mL)加入到上述悬浮液中. 在室温搅拌 2 h 后, 加入乙醚便有许多沉淀物生成, 滤去固体, 固体用乙醚洗涤, 合并的乙醚提取液除去乙醚后得粗产物(250 mg). 此再经快速层析(25%乙酸乙酯-己烷)纯化得油状产物 **7** 136.7 mg, 84%产率. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.11 [s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.90 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-CH}_3$), 0.99 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, $\text{C}_{21}\text{-CH}_3$), 1.19 [s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1.21 [s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$]; MS m/z : 398 (M^+ , 19.44), 383 (11.11), 365 (48.61), 293 (6.94), 274 (5.5), 208 (54.16), 131 (100).

3.2.8 (2*R*,3*R*)-2-(4-甲基戊-4-烯基)-2β-甲基-3-[(1*R*)-(1,5-二甲基-5-三甲硅氧基)己基]环戊-1-酮和(2*R*,3*R*)-2β-(4-甲基戊-3-烯基)-2β-甲基-3-[(1*R*)-(1,5-二甲基-5-三甲硅氧基)己基]环戊-1-酮(**8**)的合成

羟酮化合物 **7** (10.8 mg, 0.027 mmol)溶于 0.2 mL 的无水四氯化碳. 通氩气下, 在 $0\text{ }^\circ\text{C}$, 加上述溶液于含有 Martin 硫化物脱水剂(50 mg)溶于 0.1 mL 的无水四氯化碳的溶液中. 室温搅拌 1.5 h, 除去溶剂后, 粗产物经快速层析(3%乙酸乙酯-己烷)纯化得混合物产物 **8** 8.1 mg, 79%产率. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.11~0.12 [m, 18H, 2-OSi(CH_3)], 0.902 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-CH}_3$), 0.907 (s, 3H,

$\text{C}_{18}\text{-CH}_3$), 1.00 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H, $\text{C}_{21}\text{-CH}_3$), 1.02 (d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H, $\text{C}_{21}\text{-CH}_3$), 1.22 (s, 6H, $\text{C}_{26,27}\text{-CH}_3$), 1.24 (s, 6H, $\text{C}_{26,27}\text{-CH}_3$), 1.584, 1.67 [2s, 6H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1.69~1.70 [m, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$], 4.65~4.66, 4.70~4.71 (m, 2H, $=\text{CH}_2$), 5.05 [t, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$]; MS m/z : 365 ($M^+ - 15$, 4.2), 322 (1.39), 298 (1.11), 208 (54.16), 131 (86.11), 97 (100).

3.2.9 (2*R*,3*R*)-2-(4-甲基戊基)-2β-甲基-3-[(1*R*)-(1,5-二甲基-5-三甲硅氧基)己基]环戊-1-酮(**9**)的合成

将化合物 **8** (125 mg, 0.328 mmol)溶于甲醇(5 mL), 加碳酸氢钠(42.5 mg)于此溶液中. 搅拌 2~3 min 后, 加入 10% Pd/C (42 mg), 常压氢化且搅拌. 5 h 之后 过滤, 残渣用甲醇洗涤数次, 合并的滤液加以浓缩. 粗品经快速层析(2%乙酸乙酯-己烷)纯化得产物 **9** 88 mg, 70%产率. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 0.11 [s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 0.85 [d, $J=3.5\text{ Hz}$, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 0.86 [d, $J=3.5\text{ Hz}$, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 0.91 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-CH}_3$), 1.01 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H, $\text{C}_{21}\text{-CH}_3$), 1.23 (s, 6H, $\text{C}_{26,27}\text{-CH}_3$), 2.32~2.35 (m, 2H, CH_2CO); MS m/z : 382 (M^+ , 0.86), 367 (47.35), 324 (100), 309 (25.43).

3.2.10 13α-(4-甲基-4-羟基)戊基-去-C-环-19-去亚甲基-25-三甲硅氧基-1α-二-(叔-丁基二甲基硅氧基)维生素 D₃ (**11a**)的合成

通氩气下, $-20\sim -30\text{ }^\circ\text{C}$ 之间, 滴加 $n\text{-BuLi}$ 的正己烷溶液(1.5 mol/L, 0.2 mL)到含有 19 去亚甲基-A-环化合物 **10** (55.2 mg, 0.097 mmol)溶于无水 THF (0.3 mL)的溶液中, 得到深红色溶液. 搅拌 20 min 后, 在 $-75\text{ }^\circ\text{C}$ 加入羟酮(**7**) (13.3 mg, 0.0334 mmol)溶于无水四氢呋喃(THF) (0.1 mL)的溶液, 5 min. 再在 $-75\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 2 h, 及升温至 $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 1 h. 让反应混合物逐渐升到室温, 过夜, 有许多沉淀产生. 再冷却淡棕色的反应液到 $-30\text{ }^\circ\text{C}$, 加入 10% 的碳酸氢钠(2 mL)及乙酸乙酯(2 mL), 用乙酸乙酯提取, 合并的提取液用盐水洗, 无水硫酸钠干燥. 粗产物经快速层析(16%乙酸乙酯-己烷)纯化得油状产物 **11a** 11.2 mg, 45%产率. UV λ_{max} ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 308.6 nm; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 0.04~0.10 [m, 21H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, 2Si(CH_3)₂], 0.82 (s, 9H, SiC_4H_9), 0.86 (s, 9H, SiC_4H_9), 0.96 (s, 3H, $\text{C}_{18}\text{-CH}_3$), 1.00 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H, $\text{C}_{21}\text{-CH}_3$), 1.16 [s, 3H, $\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$], 1.17 [s, 3H, $\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$], 1.20 [s, 6H, $\text{C}_{26,27}\text{-(CH}_3)_2$], 4.10 (t, $J=3.6\text{ Hz}$, 2H, $\text{C}_{1,3}\text{-H}$), 6.05, 7.20 (2d, $J=12$, 12 Hz, 2H, $\text{C}_{6,7}\text{-H}$); MS m/z : 750 (M^+ , 4.16), 731 (5.56), 707 (8.33), 664 (38.89), 599 (18.05), 574 (62.5), 532 (13.88), 467 (5.55), 442 (20.83), 393 (9.72), 331 (13.88), 301 (8.33), 199 (25), 173 (12.5), 131 (44.44), 73 (100).

3.2.11 13 α -(4-甲基戊基)-去-C-环-19-去亚甲基-25-三甲基硅氧基-1 α -二-(叔丁基-二甲基硅氧基)维生素 D₃ (**11b**)的合成

通氩气下, -30 °C 加正丁基锂的己烷溶液(1.5 mol/L, 0.08 mL)入含有 19-去亚甲基-A-环化合物 **10** (64 mg, 0.112 mmol)溶于无水 THF (0.3 mL)的冷溶液中, 历时 5 min. 所得的深红色溶液在 -30 °C. 搅拌 20 min. 然后在 -78 °C, 加入三甲硅氧基酮(**9**) (17 mg, 0.0445 mmol)的无水 THF (0.1 mL)溶液, -75 °C 搅拌 2 h, 然后在 -40 °C 搅拌 1 h. 让反应液逐渐升到室温过夜, 以下处理如 **11a**, 快速层析(3%乙酸乙酯-正己烷)纯化得产物 **11b** 13.2 mg, 40.4%产率以及回收的原料 **9** 4 mg. UV $\lambda_{\max}$ (C₂H₅OH): 308.5 nm; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.04~0.06 (m, 12H, 2-OSi(CH₃)₂), 0.10~0.11 [m, 9H, OSi(CH₃)₃], 0.82 [s 9H, Si-C(CH₃)₃], 0.87 [s, 9H, Si-C(CH₃)₃], 0.826, 0.845 [2d, J = 3.2, 3.2 Hz, 6H, CH(CH₃)₂], 0.95 (s, 3H, C₁₈-CH₃), 1.01 (d, 7.3 Hz, 3H, C₂₁-CH₃), 1.21 (s, 6H, C_{26,27}-CH₃), 4.08~4.13 (m, 2H, C_{1,3}-H), 6.05, 7.19 (2d, J = 12, 12 Hz, 2H, C_{6,7}-H), 6.65, 7.45 (2d, J = 12, 12 Hz, C_{6,7}-H, isomer); MS m/z : 733 (M^+ - 1, 20.83), 691 (37.5), 664 (33.33), 601 (55.56), 559 (50), 532 (38.89), 469 (22.22), 131 (75), 73 (100).

3.2.12 13 α -(4-甲基-4-羟基)戊基-去-C-环-19-去亚甲基-1 α ,25-二羟维生素 D₃ (**12a**)的合成

在通氩气下, 加入 四正丁基氟化铵(0.3 mL, 1 mol/L THF)于含有化合物 **11a** (10.2 mg, 0.0136 mmol)的无水 THF (0.2 mL)中, 室温搅拌过夜, 除去溶剂得到深棕色产物. 经快速层析(50%丙酮-正己烷)纯化得产物 **12a** 3.6 mg, 59%产率. $Trans : cis = 6.85 : 1$ (基于 HPLC 峰面积; 柱: Zorbax R Sil 4.6 mm $\times$ 25 cm P.N.850952701). UV $\lambda_{\max}$ (C₂H₅OH): 308.2 nm, $\epsilon = 18498$; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 0.96 (s, 6H, C₁₈-CH₃), 1.02 (d, J = 5.5 Hz, 6H, C₂₁-CH₃), 1.18 (s, 12H, C₁₃-2CH₃ in 2-methylpentyl), 1.23 (s, 12H, C_{26,27}-CH₃), 4.19 (s, 2H, C_{1,3}-CHOH), 6.19 (d, J = 12 Hz, 1H, C₇-H), 7.23 (d, J = 12 Hz, 1H, C₆-H), 6.70 (d, J = 12 Hz, 1H, C₇-H, isomer), 7.52 (d, J = 12 Hz, 1H, C₆-H, isomer); MS m/z : 449 (M^+ - 1, 0.29), 364 (M^+ + 1 - 87 [CH₂CH₂C(CH₃)₂OH], 14.45), 346 (42.77), 328 (8.09), 235 (100), 217 (17.34).

3.2.13 13 α -(4-甲基戊基)-去-C-环-19-去亚甲基-1 α ,25-二羟维生素 D₃ (**12b**, R=H)的合成

通氩气下, 加入四正丁基氟化铵(0.3 mL, 1 mol/L THF)于含有化合物 **11b** (R=H) (10.7 mg, 0.015 mmol)的无水 THF (0.4 mL)溶液中, 之后在室温搅拌过夜. 此黑色溶液直接用快速层析纯化, 先用 100%的乙酸乙酯,

然后用 33%的丙酮-乙酸乙酯冲洗, 得到 5.5 mg 棕色固体. 此再经第二次快速层析得到产物 **12b** (2.6 mg, 41%). UV $\lambda_{\max}$ (C₂H₅OH): 308.3 nm. $trans : cis = 5 : 1$ (基于 ¹H NMR); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ : 0.76 [d, J = 4.2 Hz, 6H, (CH₃)₂CH], 0.77 [d, J = 4.2 Hz 6H, (CH₃)₂CH], 0.86 (s, 3H, C₁₈-CH₃), 0.87 (s, 3H, C₁₈-CH₃), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H, C₂₁-CH₃), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H C₂₁-CH₃), 1.16 (s, 6H, C_{26,27}-CH₃), 1.19 (s, 6H, C_{26,27}-CH₃), 4.10~4.12 (m, 2H, CHOH), 6.11 (d, J = 12 Hz, 1H, C₇-H), 7.15 (d, J = 12 Hz, 1H, C₆-H), 6.68 (d, J = 12 Hz, 1H C₇-H isomer), 7.48 (d, J = 12 Hz, 1H C₆-H isomer); MS m/z : 434 (M^+ , 2.08), 415 (9.72), 364 (13.88), 346 (50), 328 (50), 235 (100), 217 (25).

致谢 本文蒙受中国科学院上海有机化学研究所吴毓林教授和陈巍先生的支持和热忱帮助, 特此致谢.

References

- [1] Bouillon, R.; Okamura, W. H.; Norman, A. W. *Endocr. Rev.* **1995**, *16*, 200.
- [2] Nishii, Y.; Okano, T. *Steroids* **2001**, *66*, 137.
- [3] Yamada, S.; Shimizu, M.; Yamamoto, K. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 89.
- [4] Connor, R. I.; Rigby, W. F. C.; Chen, T. C.; Persons, K.; Uskokovic, M. R.; Horst, R. L.; Holick, M. F. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1991**, *176*, 852.
- [5] Cai, Z. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2244 (in Chinese). (蔡祖恽, 有机化学, **2013**, *33*, 2244.)
- [6] Ikekawa, N. *Med. Res. Rev.* **1987**, *7*, 333.
- [7] (a) Norman, A. W.; Manchand, P. S.; Uskokovic, M. R.; Okamura, W. H.; Takeuchi, J. A.; Bishop, J. E.; Hisatake, J.-I.; Koeffler, H. P.; Peleg, S. J. *Med. Chem.* **2000**, *43*, 2719.
(b) Saito, N.; Masuda, M.; Saito, H.; Takenouchi, K.; Ishizuka, S.; Namekawa, J.-I.; Takimoto-Kamimura, M.; Kittaka, A. *Synthesis* **2005**, 2533.
(c) Flores, A.; Sicinski, R. R.; Grzywacz, P.; Thoden, J. B.; Plum, L. A.; Clagett-Dame, M.; DeLuca, H. F. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4352.
(d) Fraga, R.; Zaccaroni, F.; Sussman, F.; Ordonez-Moran, P.; Munoz, A.; Huet, T.; Molnar, F.; Moras, D.; Rochel, N.; Maestro, M.; Mourino, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 603.
(e) Lu, Y.; Chen, J.; Janjetovic, Z.; Michaels, P.; Tang, E. K. Y.; Wang, J.; Tuckey, R. C.; Slominski, A. T.; Li, W.; Miller, D. D. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3573.
- [8] Posner, G. H.; Nelson T. D.; Guyton, K. Z.; Kensler, T. W. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3280.
- [9] Posner, G. H.; Dai, H.; Afarinkia, K.; Murthy, N. N.; Guyton, K. Z.; Kensler, T. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7209.
- [10] Posner, G. H.; Lee, J. K.; White, M. C.; Hutchings, R. H.; Dai, H.; Kachinski, J. L.; Dolan, P.; Kensler, T. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3299.
- [11] (a) Ono, K.; Yoshida, A.; Saito, N.; Fujishima, T.; Honzawa, S.; Suhara, Y.; Kishimoto, S.; Sugiura, T.; Waku, K.; Takayama, H.; Kittaka, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7407.
(b) Fujishima, T.; Nozaki, T.; Suenaga, T. *Bioorg. Med. Chem.*

- 2013, 21, 5209.
- [12] (a) Daiben, W. G.; Greenfield, L. J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1597.
(b) Kulesza, U.; Siqueiro, R.; Mourino, A.; Sicinski, R. R. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1444.
- [13] Torneiro, M.; Fall, Y.; Castedo, L.; Mourino, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 105.
- [14] Carballa, D. M.; Seoane, S.; Zacconi, F.; Perez, X.; Rumbo, A.; Alvarez-Diaz, S.; Larriba, M. J.; Perez-Fernandez, R.; Munoz, A.; Maestro, M.; Mourino, A. and Torneiro, M. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 8642.
- [15] Valles, M. J.; Castedo, L.; Mourino, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1503.
- [16] Maynard, D. F.; Norman, A. W.; Okamura, W. H. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3214.
- [17] (a) Nilsson, K.; Valles, M. J.; Castedo, L.; Mourino, A.; Halkes, S. J.; van de Velde, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 1855.
(b) Moman, E.; Nicoletti, D.; and Mourino, A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4615.
- [18] Sabbe, K.; D'Hallewyn, C.; De Clercq, P.; Vandewalle, M.; Bouillon, R.; Verstuyf, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1697.
- [19] Kutner, A.; Zhao, H.; Fitak, H.; Wilson, S. R. *Bioorg. Chem.* **1995**, 23, 22.
- [20] (a) Gabriels, S.; Van Haver, D.; Vandewalle, M.; De Clercq, P.; Verstuyf, A.; Bouillon, R. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 520.
(b) De Clercq, P.; De Buysser, F.; Minne, G.; Schepens, W.; Vrielynck, F.; Van Haver, D.; Vandewalle, M.; Verstuyf, A.; Bouillon, R. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2007**, 103, 206.
- [21] Hans, H.; Beat, W. *EP 1094060*, **2001** [*Chem. Abstr.* **2001**, 134, 295994m].
- [22] Plonska-Ocypa, K.; Grzywacz, P.; Sicinski, R. R.; Plum, L. A.; DeLuca, H. F. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2007**, 103, 298.
- [23] Sicinski, R. R.; Rotkiewicz, P.; Kolinski, A.; Sicinska, W.; Prahl, J. M.; Smith, C. M.; DeLuca, H. F. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3366.
- [24] Peterson, P. E.; Leffew, R. L. B.; Jensen, B. L. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1948.
- [25] Anastasia, M.; Allevi, P.; Ciuffreda, P.; Fiecchi, A.; Scala, A. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 321.
- [26] Kiegiel, J.; Wovkulich, P. M.; Uskokovic, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6057.
- [27] Sicinski, R. R.; DeLuca, H. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 159.
- [28] Carlsen, Per H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936.
- [29] Baggiolini, E. G.; Iacobelli, J. A.; Hennessy, B. M.; Batcho, A. D.; Sereno, J. F.; Uskokovic, M. R. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3098.
- [30] Hatakeyama, S.; Numata, H.; Takano, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3617.
- [31] Diaz, M.; Ferrero, M.; Fernandez, S.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5647.

(Qin, X.)