

1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 合成研究进展

阮以旻 胡文祥* 吕鉴泉# 李德有

(总装备部军事医学研究所 北京 100101 #湖北师范学院化学系 黄石 435002)

摘 要 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 是维生素 D 的体内代谢产物。本文对其近年来的合成研究进展作了比较详尽的综述, 包括天然甾体合成和全合成两部分。

关键词 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 天然甾体 全合成

Progress in the Synthesis of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃

RUAN Yimin, HU Wenxiang, LU Jianquan#, LI Deyou

(Institute of Military Medicine, Headquarter of General Equipment Beijing 100101)

(#Department of Chemistry, HuBei Normal University Huangshi 435002)

Abstract 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ is the metabolic product of vitamin D. This text introduced its recent progress in the synthesis. It includes two parts: conversion of natural steroid and total synthesis.

Key words 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃, Natural steroid, Total synthesis

1966 年狄路卡等证明维生素 D 是一个前体激素, 其活性型为 1 α ,25-二羟基维生素 D₃。

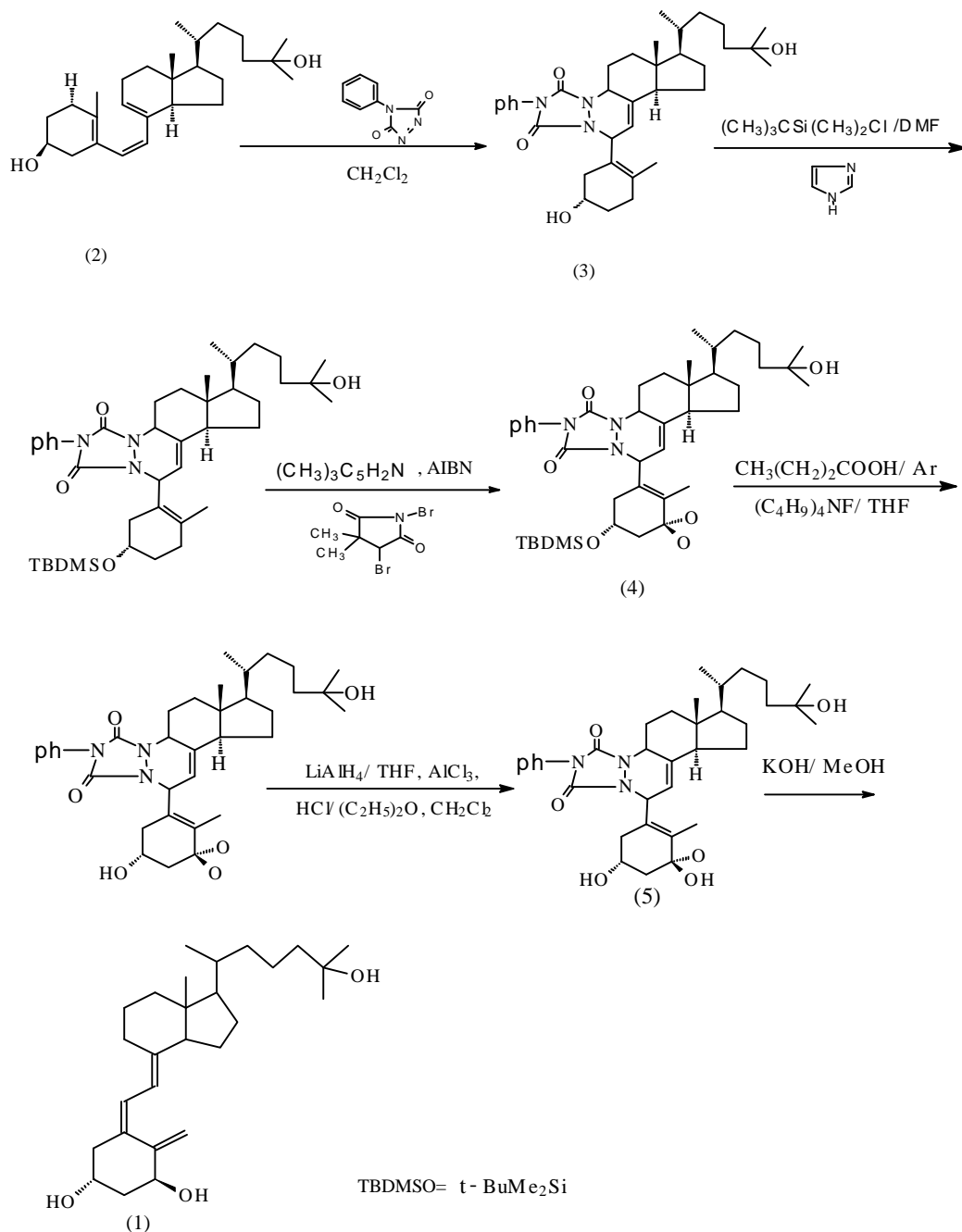
1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 的作用原理与经典类固醇激素一样, 涉及遗传信息的表达。关于存在 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 受体/结合蛋白的靶组织除传统的小肠、骨和肾脏外, 还有胰、脑垂体、甲状旁腺、乳腺、胎盘, 甚至还可存在于性腺、子宫、结肠、皮肤成纤维细胞、胸腺和腮腺等多种组织。近来, 发现 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 可抑制增生并降低白血病细胞分化, 它可将白血病细胞分化为单核细胞/巨嗜细胞^[1]。另外, 它还可抑制一系列其它恶性细胞增生, 包括胸腺、前列腺和结肠癌细胞^[2-5]。1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 还影响激素分泌。除了影响甲状旁腺和垂体腺激素分泌, 还报道有增加胰岛素分泌^[6-8]。此外, 它还影响免疫系统, 抑制 T-细胞增生和细胞分裂表达。因而可能有更广泛的作用。

1 α ,25-二羟基维生素 D₃(1)的合成主要有两大类途径。

1 由天然甾体合成

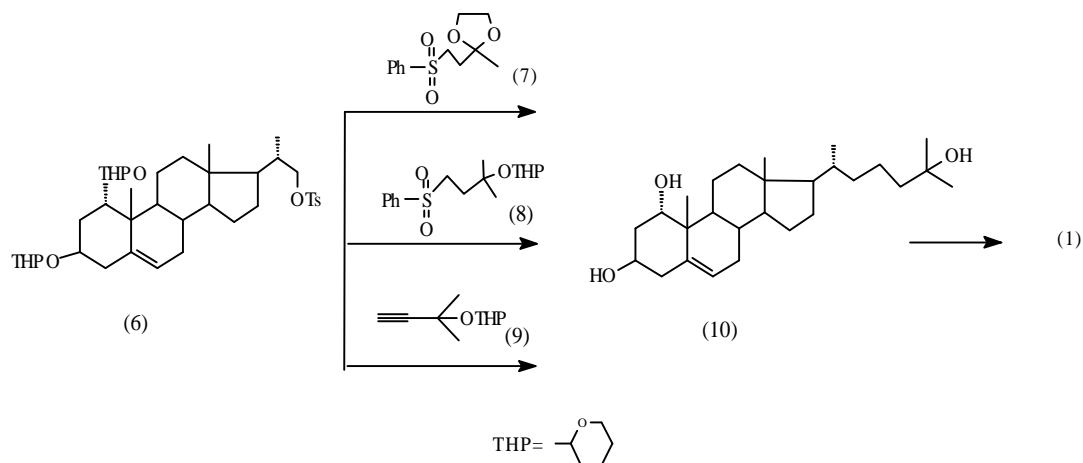
1.1 由胆固醇合成

1985 年, Vandewall 等基于 25-羟基维生素前体(2) (由 25-羟基胆固醇经高压汞灯转化而成) 出发合成 1 α ,25-二羟基维生素 D₃(1)。为保护不稳定的三烯系统, (2)与 4-苯基-1, 2, 4-三唑啉-3, 5-二酮立体选择性生成(3)。选择性保护(3)的 3-羟基官能团, 之后烯丙基溴化并用联四丁基胺重铬酸盐氧化生成 (4)。断开甲硅烷基醚, 还原, 生成三级醇(5), 然后转为(1)^[9]。



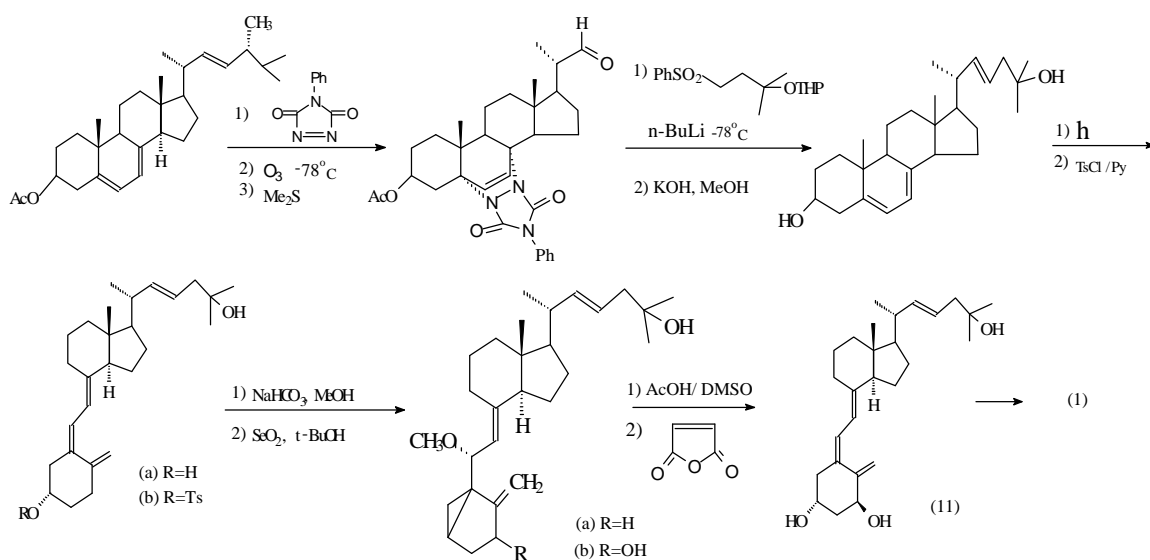
1.2 由甾醇合成

Fürst 等介绍了由甾醇衍生物(6)生成 (1) 的几种方法。(6) 作为 1α -羟基化 C_{22} 甾体与作为 C_4 -支链结构单元的甾(7)和(8)或作为 C_5 -支链结构单元的 2-丙炔醚(9)反应生成 $1\alpha,25$ -二羟基胆固醇(10)^[10], 然后可由(10)合成 (1)。



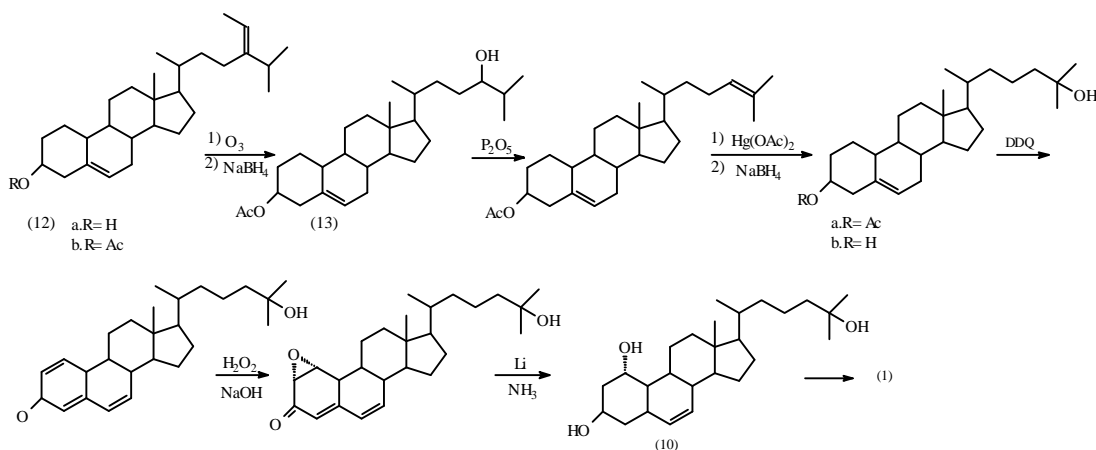
1.3 由麦角甾醇合成

用三唑啉保护它的共轭体系，改造侧链，将 3-羟基用对甲苯磺酸酯化，3,5-环化（目的是让羟基化只发生在 1α -位上）。用二氧化硒氧化生成 1α -羟基，环复原，得产物(11)^[11]，(11)经还原得产物(1)。



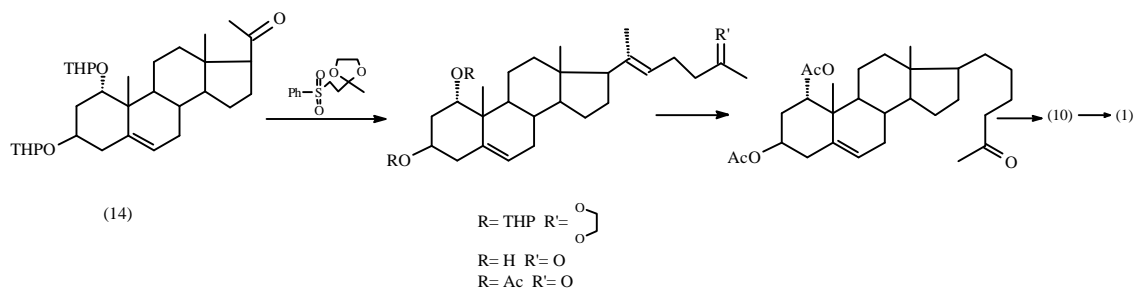
1.4 由岩藻甾醇合成

方法基于将(12)的改造变体转化为 24-脱氢胆固醇乙酸酯(13)，然后进一步改造侧链，得到(1)^[12]。由于褐藻中蕴含丰富的 (12a)，因而该方法简单实用。



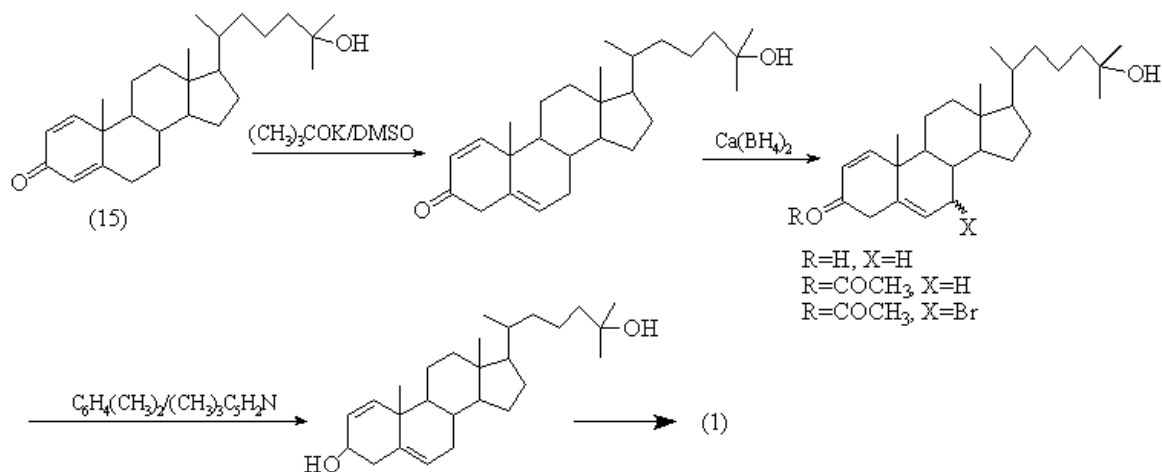
1.5 由孕（甾）烯醇酮合成

由 C_{21} -构件单元(14)与 C_5 -正膦结构单元经 Wittig 反应合成(1)^[10]。



1.6 由石胆酸合成

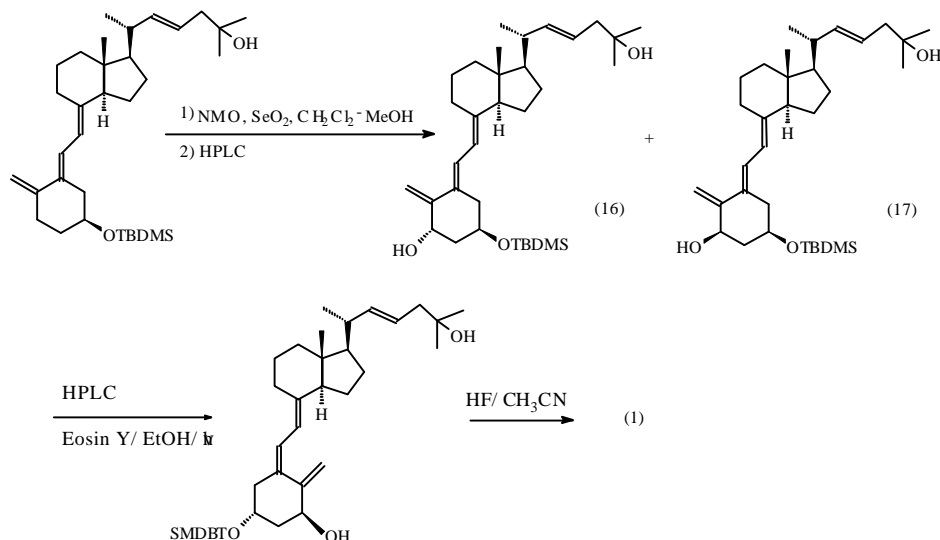
原料为 1, 4-二烯-3-石胆酸 (15)。由于该化合物已有羟基支链部分, 该合成方法只需引入 α -羟基和 5, 7-二烯官能团^[13]。



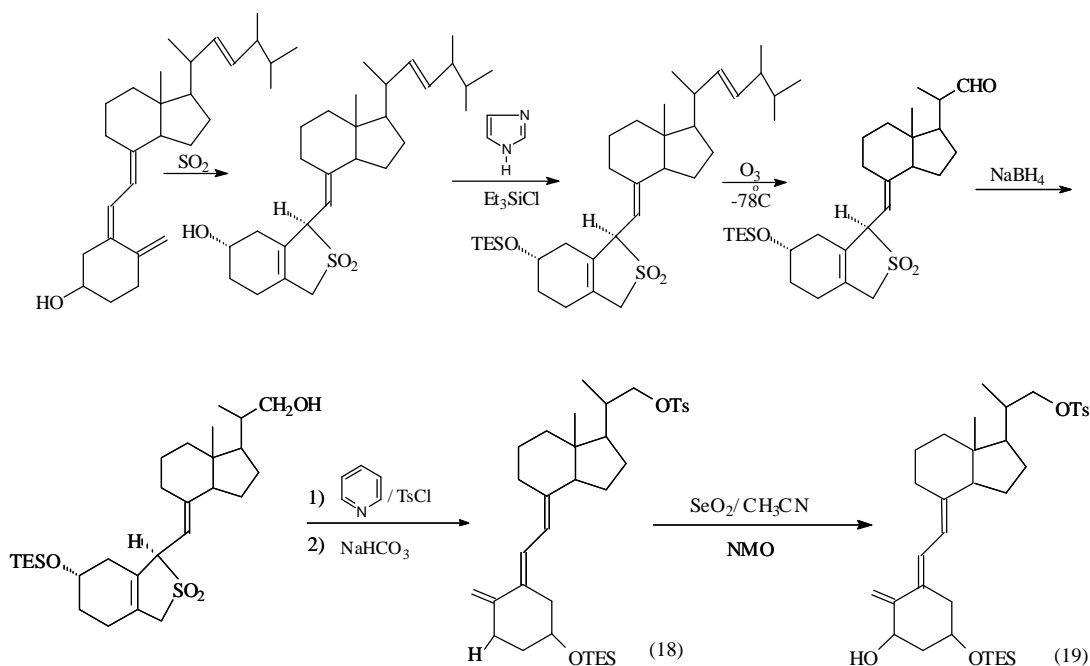
1.7 以反式 (5E)-25-OH-VD₃ 为原料合成

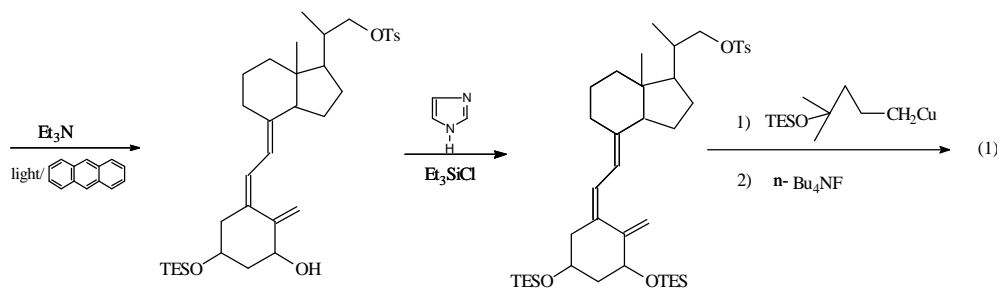
利用直接氧化法,在 N-甲基吗啉氮氧化物(NMO)存在下,在 C1 位引入羟基.用高压液相色谱分离掉 1 β -羟基异构体(17),在光敏剂四溴荧光素 Y(Eosin Y)参与下经汞灯照射(16),使反式异构体转化为顺式,除保护基得到(1) [14]。

1.8 以维生素 D₂ 为原料合成

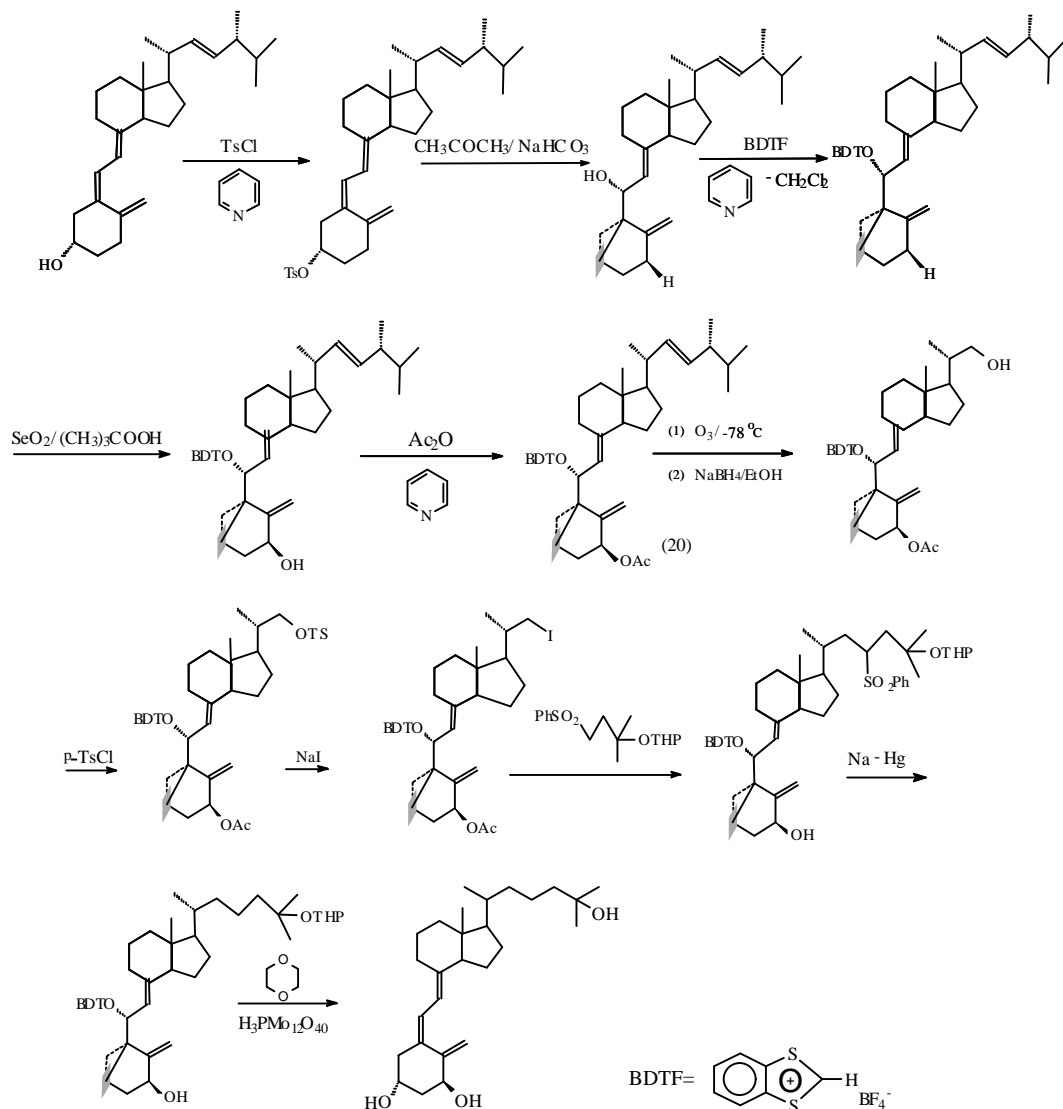


Andrews 等由区域选择性臭氧化裂解维生素 D₂-二氧化硫加成物制备(1)。在该方法中,加成物脱磺酰基作用得到 5, 6-反式维生素 D 衍生物 (18), 光照异构化得到 5, 6-顺式维生素 D 的衍生物 (19) [15]。





在由维生素 D₂ 合成(1)的过程中, 其支链部分双键的区域选择性裂解可认为是一关键步骤。为达到该目的, 需要保护维生素 D 的共轭三烯系统。前述 Andrews 的保护方法是使维生素 D 转



变为二氧化硫加成物, 但由于一个外亚甲基部分的存在, 使 A 环部分易于氧化, 从而降低了环维生素 D 衍生物臭氧分解的区域选择性。在 Takahashi 的操作中, 由于有相对亚甲基更大分子的 BDT 基团的存在, 使 (20) 的外亚甲基团氧化被抑制^[16]。

由天然甾体为原料合成 (1) 主要是甾体骨架的结构改造, 方法较简单。但大多需由甾体光照开环或异构化转化为 VD_3 前体, 这一步收率较低, 不易控制, 因而存在局限性。

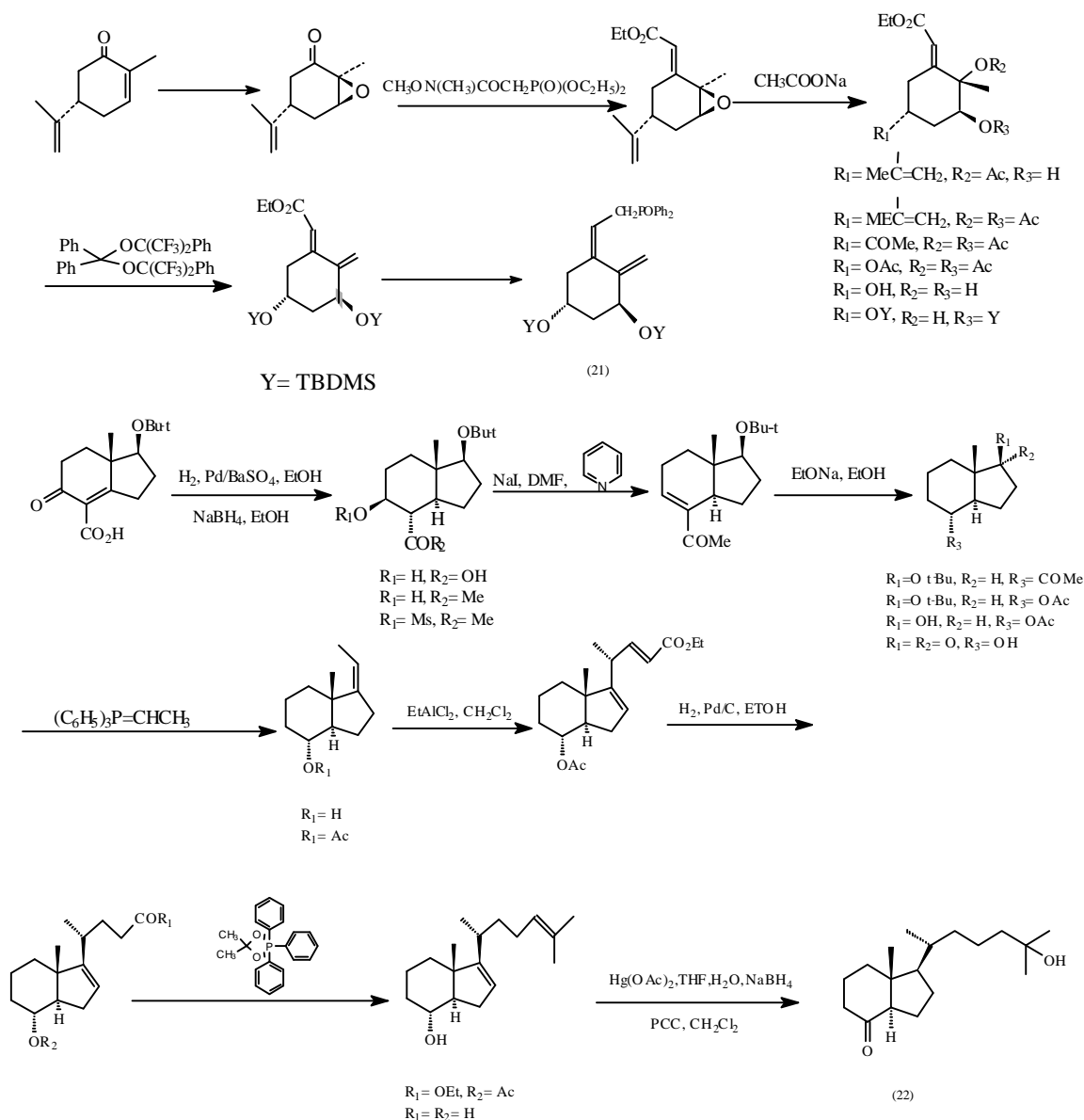
2 全合成

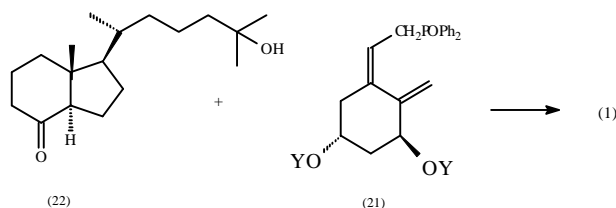
1982 年, Baggolini 等首次完整的由 1α -羟基磷氧化物 (21) 与 25-羟基酮 (22) 缩合手性合成 (1)^[17]。

A 环部分 (21) 以 (D)-香芹酮为原料, 过程包括异丙烯基支链在保持构型情况下在 C-3 位氧化降解, 及 C-5 位外 Z-双键二碳支链的构造。

CD 环部分 (22) 则由酮酸不对称合成。

(21) 再与 (22) 在较低温度下进行 Wittig-Horner 反应, 得到的三甲基硅烷基醚, 在去掉硅烷基基团后得到 (1)。

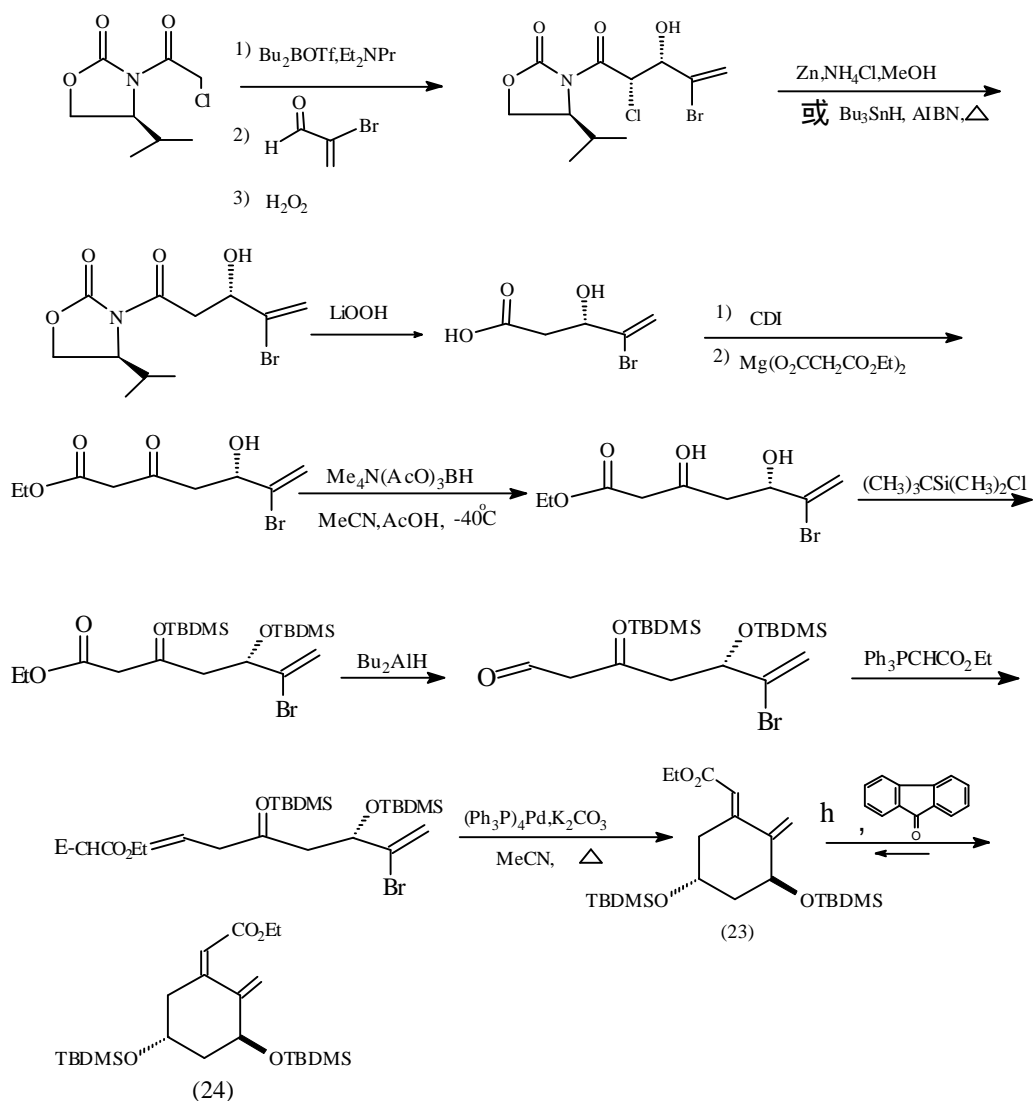




在 Baggiolini 之后, 以会聚成为代表的全合成方法层出不穷。会聚成形似于将维生素 D 的共轭链切开, 形成 A 环和 C/D 环两部分, 用适当的原料分别合成或改造两个独立的部分, 再通过 Wittig 反应等将之联结起来。其优点是利用高度立体选择性反应生成 A 环上的 1α -羟基。因此它有一定的灵活性, 侧链易于改造, 而且有利于合成 VD_3 的各种衍生物。在诸合成方法中, 尤其以 A 环部分的复杂性和灵敏性吸引了较多注意, 成为寻找新奇有效合成方法的焦点。

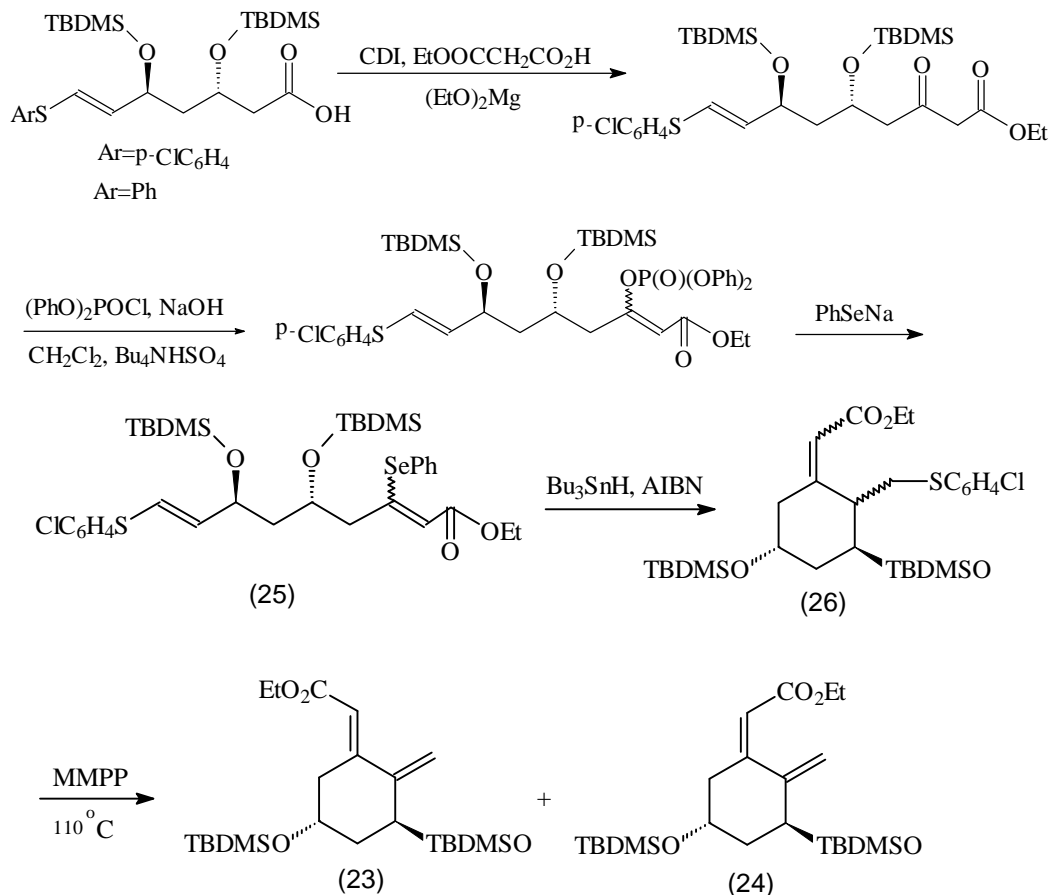
2.1 由 3-氯乙酰-4 (S)-异丙基恶唑烷合成

3-氯乙酰-4 (S)-异丙基恶唑烷和 α -溴代丙烯醛不对称 3-羟基丁醛反应, 经 10 步 (包括 α -, β -不饱和酯的 Heck 关环反应) 不对称合成 A 环部分 (24) [18]。



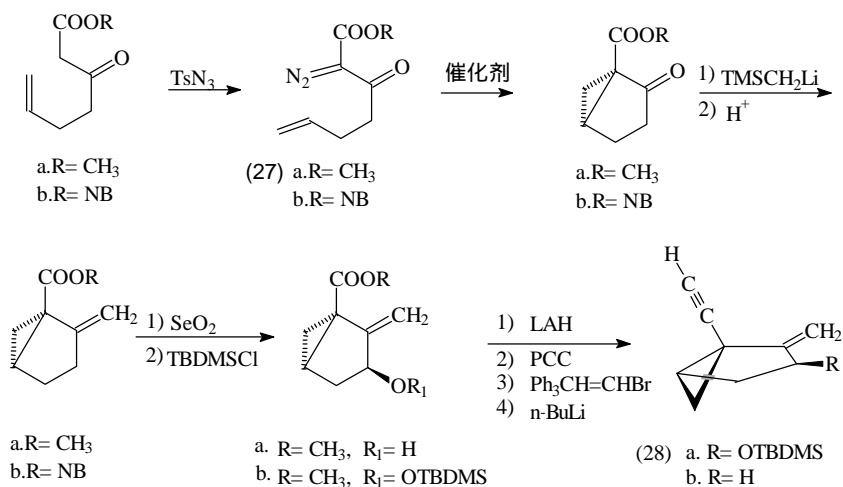
2.2 由乙烯基硒化物合成

乙烯基硒化物(25)与三丁基锡氢化物反应环化生成(26), 后者生成(1)A 环部分(24)和(23)^[19]。



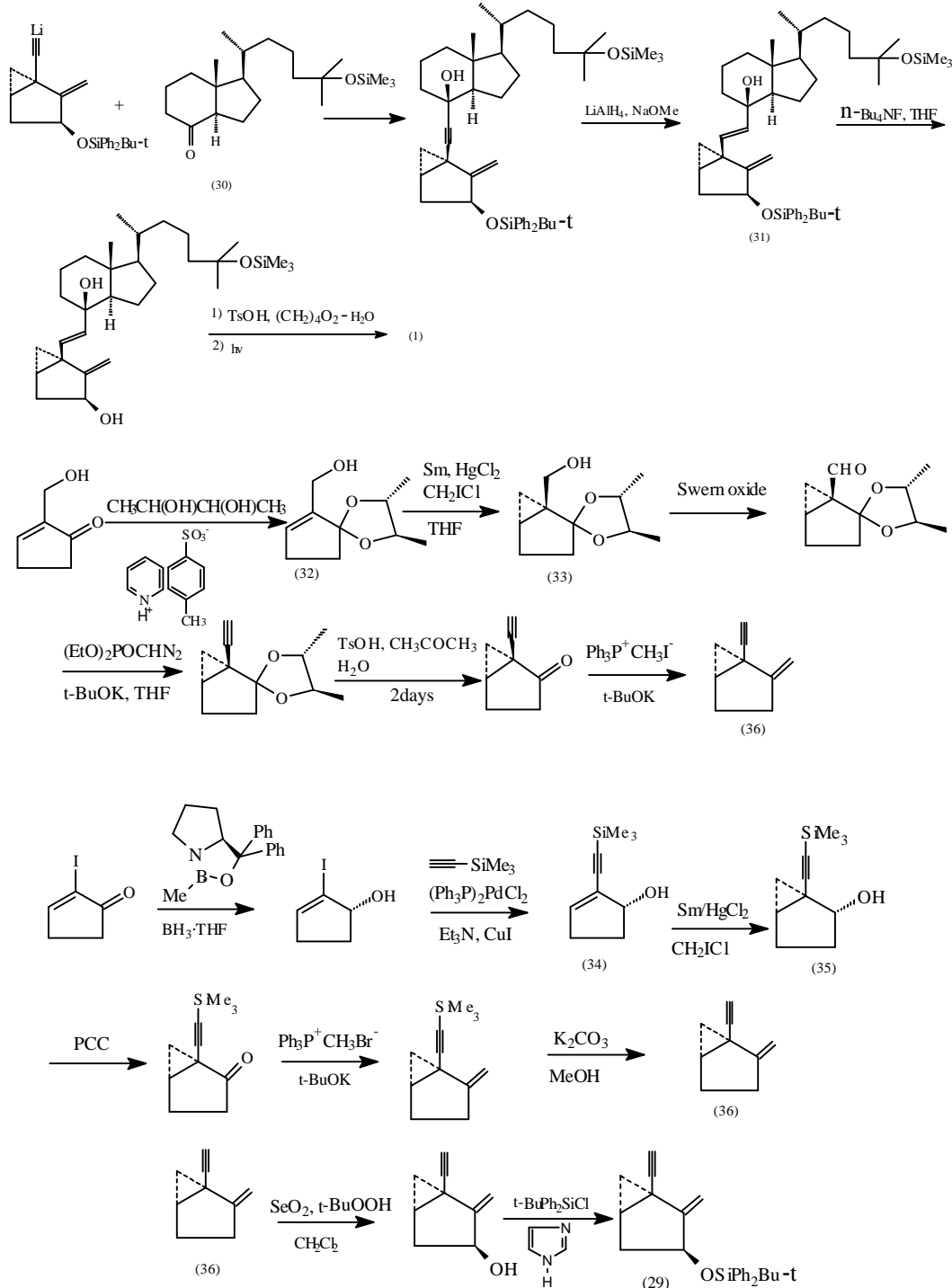
2.3 由重氮酯合成

由非对映选择性重氮酯关环以同手性形式合成一新的 A 环前体炔化物 (28a) 和 (28b)。其中, (27b) 可通过几种催化剂选择性环化^[20]。



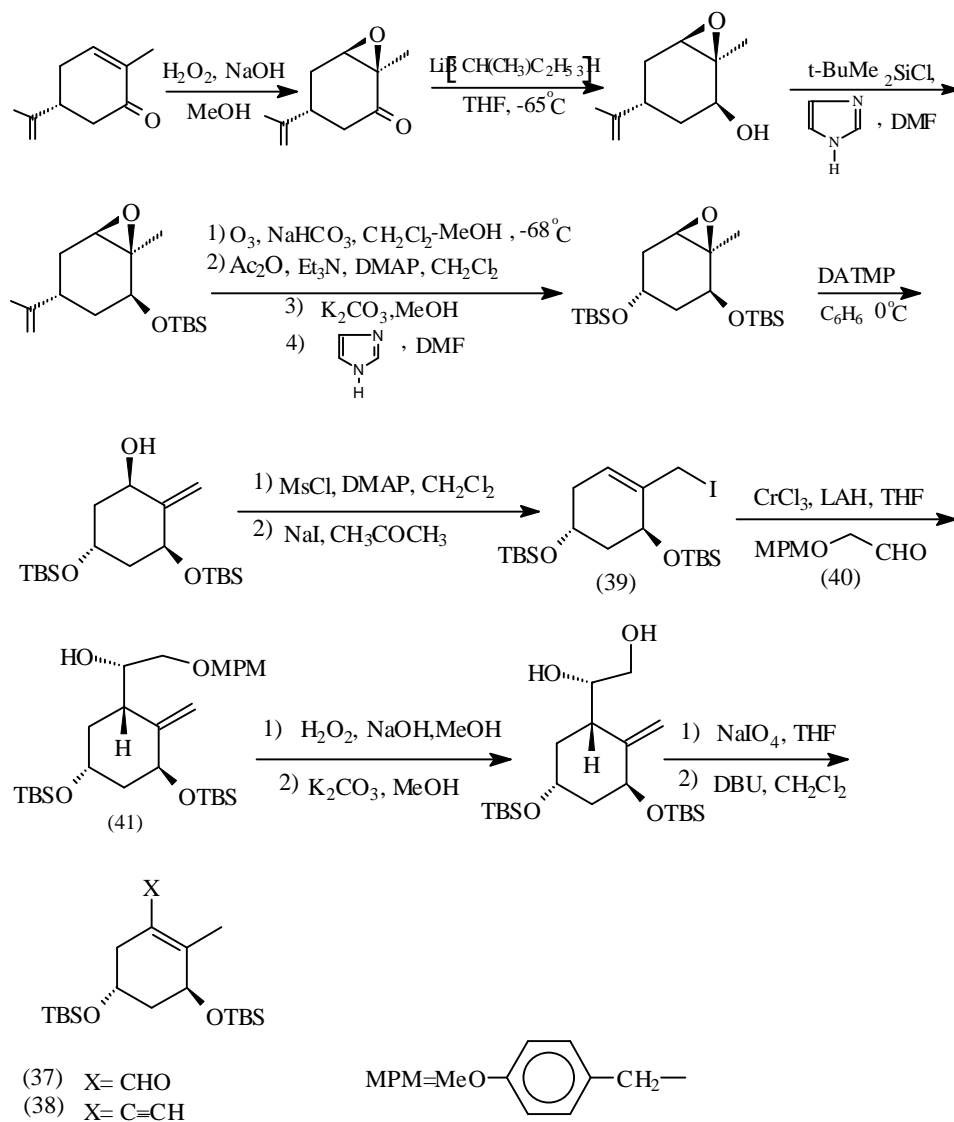
2.4 由钐金属 (Sm) 诱导环丙化合成

两种方法合成 1 α -脱氧 A 环前体 (36), 都是由钐金属 (Sm) 诱导环丙化 (32-33, 34-35)。之后合成 A 环前体(29) [21]。(29) 可用于和 Windaus-Grundmann 酮 (30) 经由环维生素 D (31) 合成(1)。



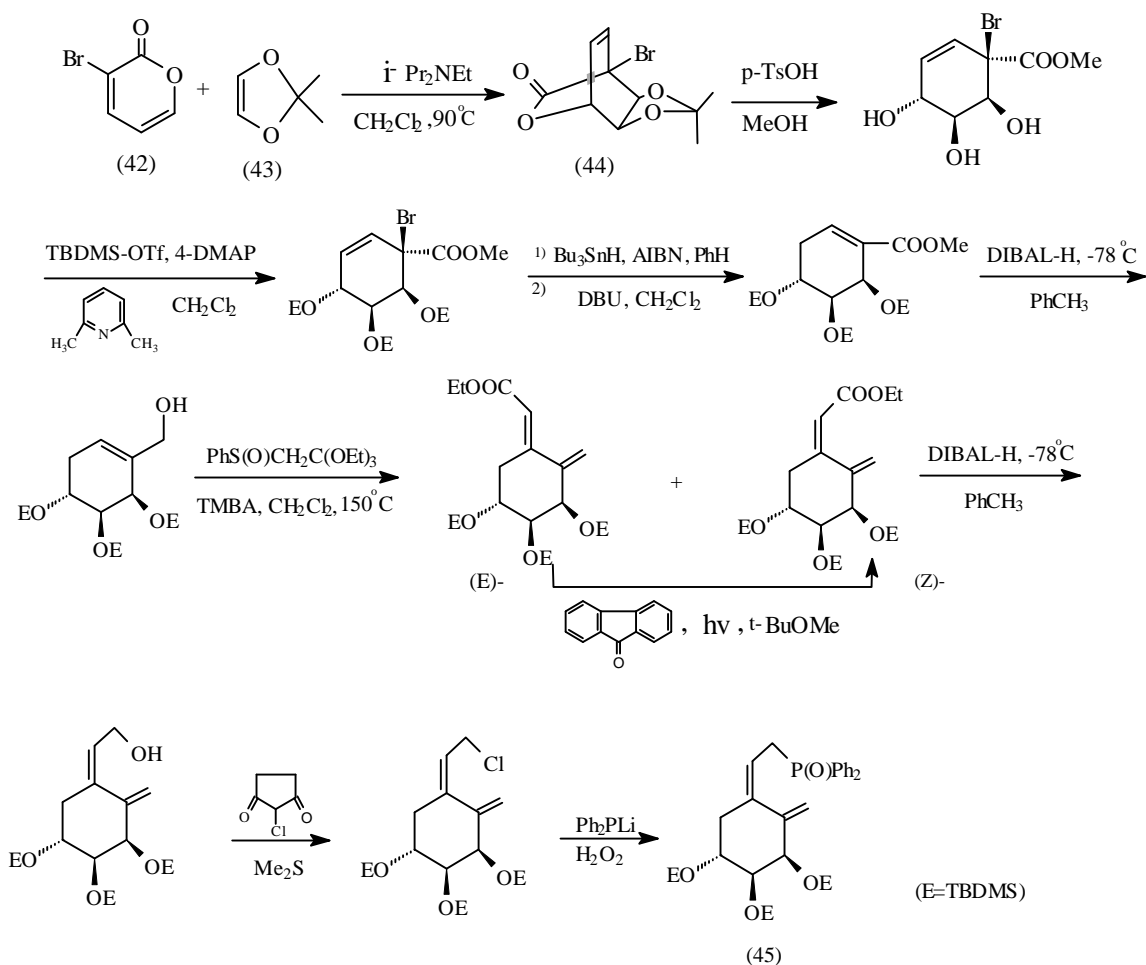
2.5 由香芹酮合成

由香芹酮合成 A 环部分 (37), (38)。其中烯丙基氯化物 (39) 在二价铬作用下与醛 (40) 非对映选择性的生成醇 (41) [22]。



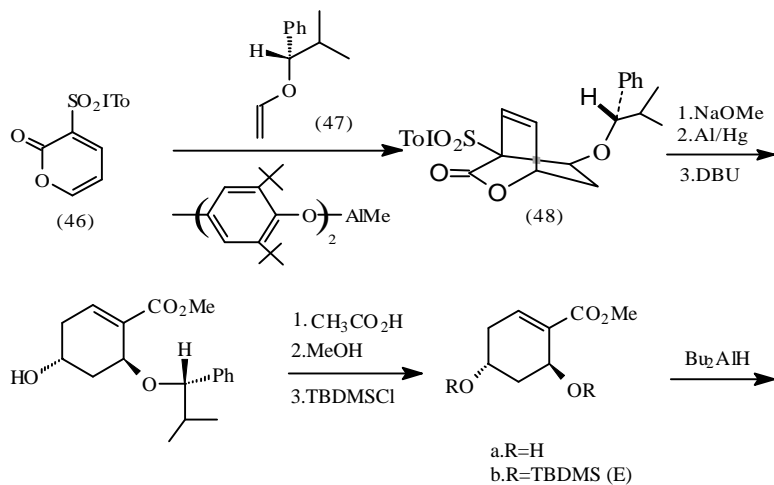
2.6 由 3-溴-2-吡喃酮合成

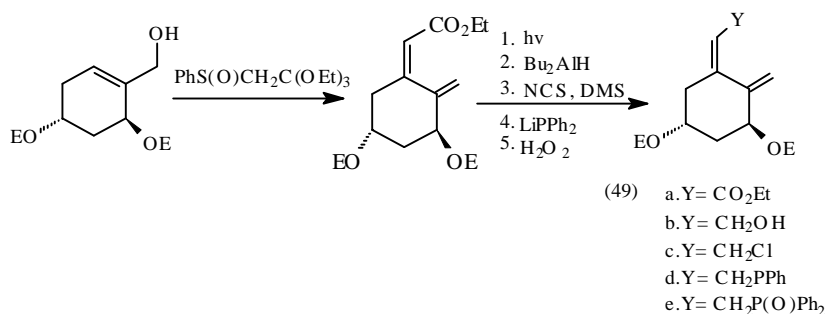
3-溴-2-吡喃酮 (42) 与二乙双酮 (43) 在较弱的热量条件下缓慢进行狄阿环加成反应, 立体选择性的分离出大量双环产物 (44)。它再转化为 (1) 的直接前体——三羟基 A 环烯丙基膦氧化物 (45) [23]。



2.7 由吡喃酮磺合成

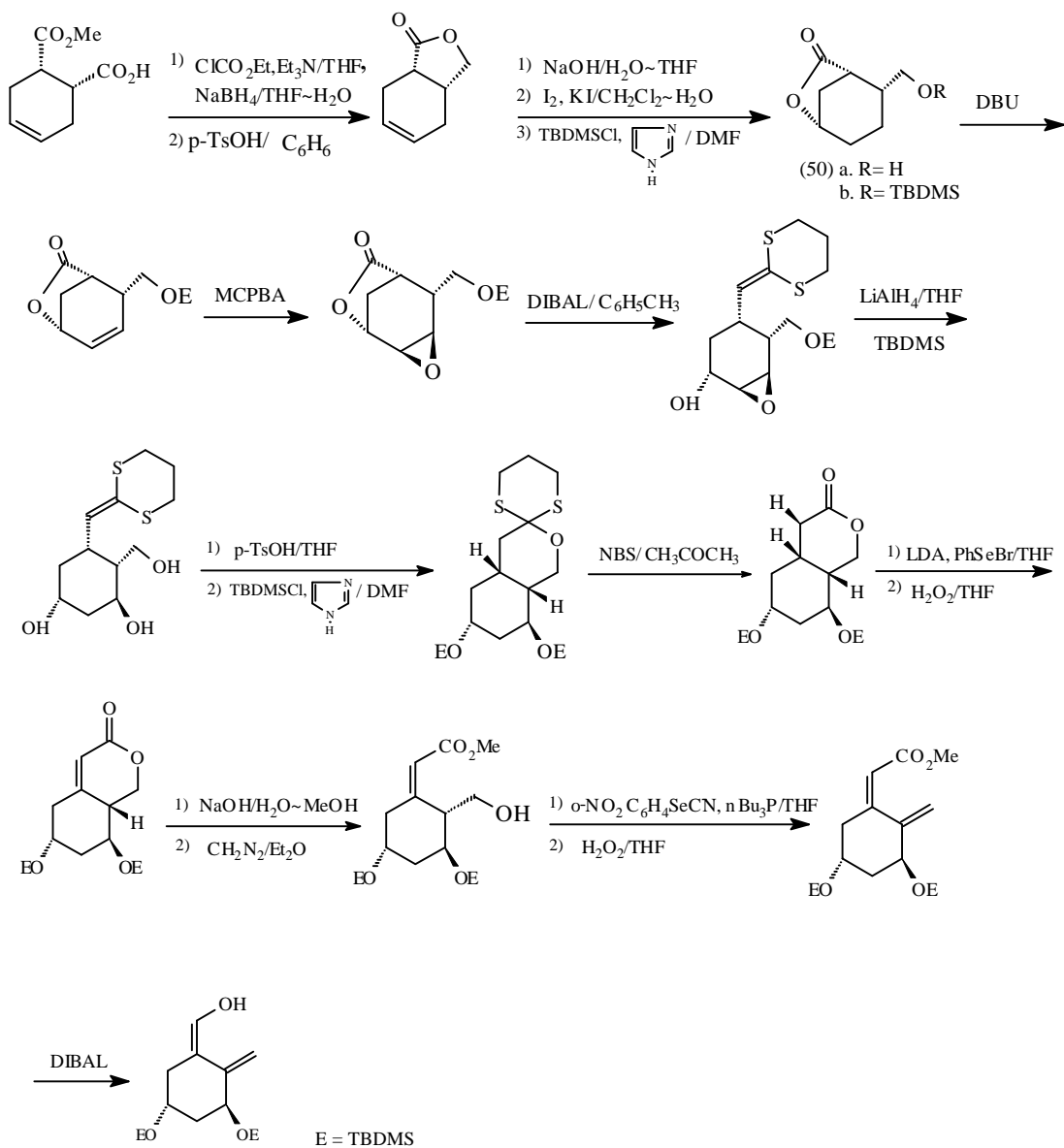
吡喃酮磺 (46) 与乙烯基醚 (47) 经高度立体控制[2+4]-环加成合成 (48), 然后不对称合成 A 环前体 (49e) [24]。





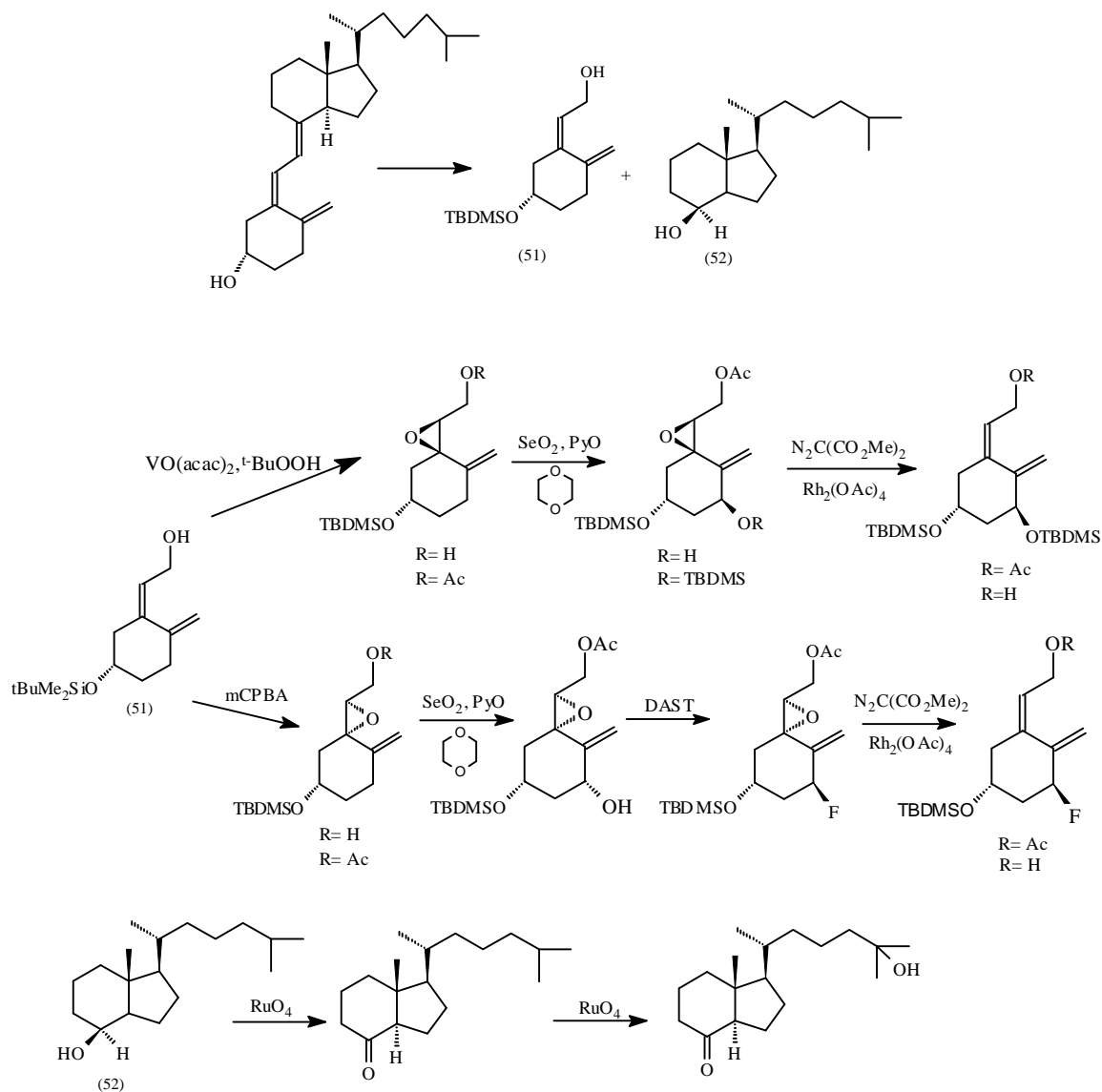
2.8 由手性单酯合成

由手性单酯 (50a) 化学辅酶方法对映选择合成一含 1 α羟基的 A 环前体^[25]。



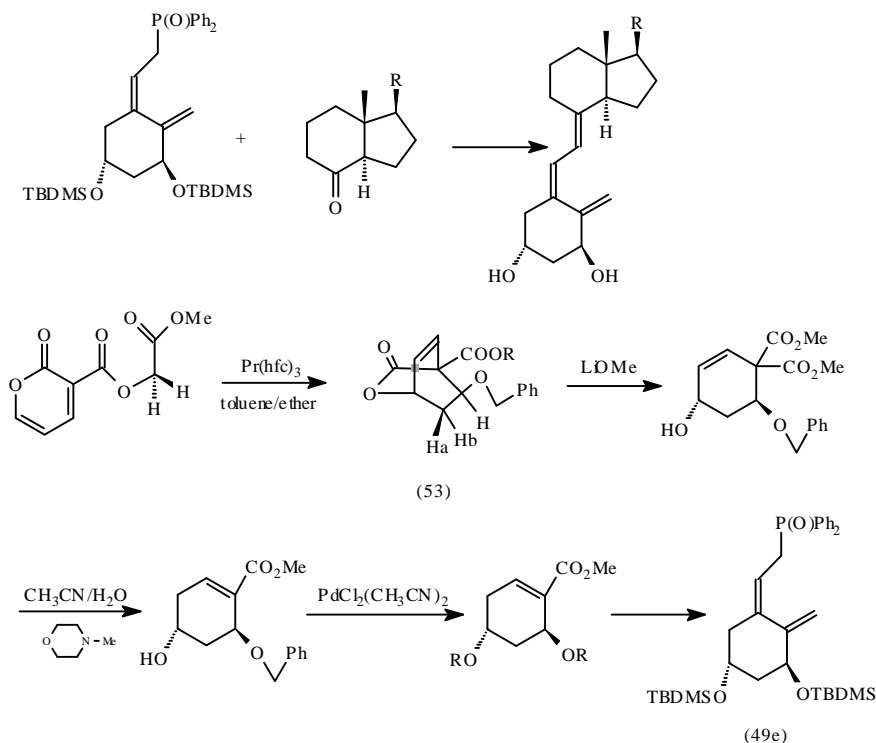
2.9 由 VD_3 断裂合成

VD_3 断裂成 A 环 (51) 与 CD 环 (52) 部分。然后各自修饰生成 A 及 CD 环前体^[26]。



2.10 由吡喃酮 (S)-乳酸合成

立体化学匹配的吡喃酮 (S)-乳酸和 Lewis 酸 (-)-Pr 经一高度立体控制的缓慢的狄阿环加成反应生成双二环内酯 (53)。(53) 高产量得到 A 环前体磷氧化物 (49e)^[27]。



由以上各 A 环的合成可以看出, 膦氧化物 (21) 或等效的二烯醇 (54) 由于和 CD 环部分耦合的有效性, 受到较多关注。

近年, 对 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素 D_3 又不断有新的发现。如其对神经系统发展的作用^[28], 用于癌症的治疗^[29], 对尿毒症患者白细胞功能的改善等。相信, 对它的研究热情还将持续下去。

参考文献

- [1] Liu M, Lee M H, Cohen M et al. Genes. Dev., 1996, 10:142.
- [2] Frampton R J, Osmond S A, Eisman J A. Cancer Res., 1973, 43:4443.
- [3] Peel D M, Skowronski R J, Leung G K et al. Cancer Res., 1994, 54:805.
- [4] Shabahany M, Buras R R, Davoodi F et al. Cancer Res., 1994, 54:4057.
- [5] Zhou J Y, Norman A W, Lubbert M et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA, 1990, 87:3929.
- [6] Normal A W, Frankel B J, Heldt A M et al. Science, 1980, 209:823.
- [7] Chertow B S, Sivitz W I, Baranetsky N G et al. Endocrinology (Baltimore), 1983, 113:1511.
- [8] Clark S A, Stumpf W E, Sar M. Diabetes, 1981, 30: 382.
- [9] Vanmaele L D E, Clercq P J, Vandewalle M. Tetrahedron, 1985, 41:141.
- [10] Fürst A, Labler L, Meier W. Hel. Chim. Acta., 1982, 65:1499.
- [11] Moriarty R M, Kim J, Penmasta R. Tetrahedron Lett., 1992, 33:3741.
- [12] Morisaki M, Rubio-Lightbourn J, Ikekawa N et al. Chem. Pharm. Bull., 1973, 21:2568.
- [13] Ochi K, Matsunaga I, Nagano H et al. J. Chem. Soc. Perkin I, 1979:165.
- [14] Rahul R, Domenick V, Alfred Y et al. Steroids, 1992, 57:142.
- [15] Andrews D R, Barton D H R, Hesse R H et al. J. Org. Chem., 1986, 51:4819.
- [16] Minokazu T, Yasumass S. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1994, 67:2494.
- [17] Baggolini E G, Iacobelli J A, Hennessy B M et al. J. Am. Chem. Soc., 1982, 104:2945.
- [18] Chen C, Crich D. Tetrahedron, 1993, 49:7943.
- [19] Batty D, Crich D. J. Chem. Soc. Perkin I, 1991:2894.
- [20] Wilson S R, Venkatesan A M, Augelli-Szafran et al. Tetrahedron Lett., 1991, 32:2339.
- [21] Kabat M, Kiegiel J, Cohen N et al. Tetrahedron Lett., 1991, 32:2343.

- [22] Hatakeyama S, Numata H, Osanai K et al. *J. Org. Chem.*, 1989, 54:3515.
- [23] Posner G H, Nelson T D. *J. Org. Chem.*, 1991, 56:4339.
- [24] Posner G H, Kinter C M. *J. Org. Chem.*, 1990, 55:3967.
- [25] Kobayashi S, Shibata J, Shimada M et al. *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31:1577.
- [26] Kiegiel J, Wovkulich P M, Uskokovic M R. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32:6057.
- [27] Posner G H, Carry J C, Anjeh T E et al. *J. Org. Chem.*, 1992, 57:7012.
- [28] Veenstra T D, Fahnestock M, Kumar R. *Biochemistry*, 1998, 37:5988.
- [29] Sanma R, Tiina J et al. *J. Cell Biochem.*, 1998, 70:414.