

УДК 577.161.2

СИНТЕЗ АКТИВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ И АНАЛОГОВ ВИТАМИНА D₃

Р. И. Яхимович

Дан обзор литературных данных по синтезу активных метаболитов и аналогов витамина D₃ (холекальциферола), играющих важную роль в регуляции гомеостаза кальция в организме.

Библиография — 150 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	706
II. Синтез холекальциферола	709
III. Синтез 25-оксихолекальциферола	710
IV. Синтез 1 α -оксихолекальциферола	718
V. Синтез 1 α , 25-диоксихолекальциферола	722
VI. Синтез 3-дезоксид-1 α -оксихолекальциферола	725
VII. Синтез 24R, 25-диоксихолекальциферола	726
VIII. Синтез 25,26-диоксихолекальциферола	728
IX. Синтез 1 α , 24R, 25-триоксихолекальциферола	729

I. ВВЕДЕНИЕ

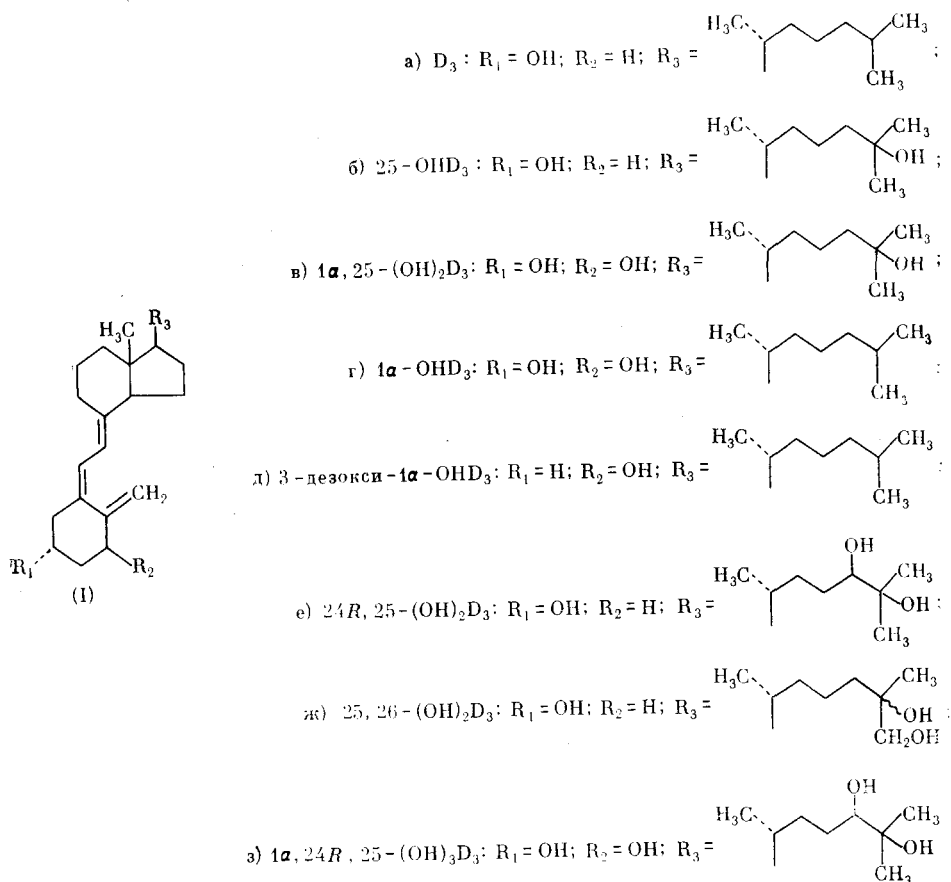
Для нормального функционирования живого организма необходима строго определенная концентрация кальция в крови. Ответственным за это постоянство являются паратиреоидный гормон, который при снижении концентрации кальция вызывает мобилизацию этого катиона из костей, а также кальцитонин, который за счет кальцификации костной ткани снижает уровень кальция при его повышении. Оба эти гормона регулируют постоянство уровня кальция в крови за счет внутренних резервов организма¹. Основным регулятором гомеостаза кальция, поступающего в организм, является витамин D₃ (холекальциферол) (Ia), который является природным и наиболее активным витамином группы D.

Витамины группы D контролируют процесс поступления в организм экзогенного кальция путем его всасывания из пищи в кишечнике; кроме того, они участвуют в мобилизации кальция из костей, способствуют кальцификации костной ткани и повышению концентрации фосфата в крови. Эти функции нарушаются при широко распространенном заболевании растущего организма — рахите, и витамины D являются практически единственными радикальными антирахитическими препаратами.

Длительное время считали, что витамин D₃ действует в организме, не претерпевая изменений. Сложность изучения механизма действия и метаболизма витамина D₃ состоит в том, что количества витамина, на которые реагируют животные, исчезающе малы, и для их обнаружения требуются чрезвычайно чувствительные методы. Лишь в конце 60-х годов после синтеза радиоактивных препаратов витамина D₃ с высокой удельной активностью разработкой новых эффективных методов тонкослойной и колоночной хроматографии и применения методов масс- и ЯМР-спектроскопии высокого разрешения удалось изучить превращения витамина D₃ в организме и выяснить механизм действия его метаболитов.

В 1966 г. американские исследователи^{2,3} обнаружили первый метаболит витамина D₃, который был выделен и идентифицирован как 25-оксихолекальциферол (25-OHD₃) (Iб)^{4,5}. Работами Де Люка с сотр.⁶ было установлено, что 25-гидроксилирование витамина D₃ происходит в печени и что образующийся в результате этого процесса метаболит в 1,4 раза активнее витамина D₃ в лечении рахита и действует в 3 раза быстрее^{7,8}.

Синтез радиоактивного 25-OHD₃ позволил проследить дальнейшие превращения этого метаболита в организме. В 1971 г. практически одновременно тремя группами исследователей, возглавляемых Кодичеком⁹, ДеЛюка^{10,11} и Норманом¹², был выделен новый метаболит 1α, 25-диоксихолекальциферол (1α, 25-(OH)₂D₃) (Iв). Биосинтез этого метаболита происходит в почках¹³, и у нефректомированных животных он не образуется¹⁴.



Метаболит 1α, 25-(OH)₂D₃—наиболее активная гормональная форма витамина D₃, которая в 10—15 раз активнее последнего^{1,15}. Он действует очень быстро на все известные системы, на которые действует витамин D₃,—стимулирует адсорбцию кальция в кишечнике, мобилизацию кальция из кости, кальцификацию костной ткани и повышает концентрацию фосфата в сыворотке крови. Очень важным свойством 1α, 25-(OH)₂D₃ является то, что он вызывает все эти процессы и в случае почечных заболеваний, когда ни витамин D₃, ни другие его метаболиты

не оказывают никакого действия. Поэтому $1\alpha, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ успешно применяется при лечении различных костных заболеваний, связанных с почечными нарушениями, таких, как остеопороз и др. Однако сложность синтеза $1\alpha, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ делает его пока малодоступным для широкого применения. Поиски синтетического аналога $1\alpha, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ привели ДеЛюка в 1973 г.¹⁶ к синтезу 1α -оксихолекальциферола ($1\alpha\text{-OHD}_3$) (Iг), который, как показали широкие исследования его биологической активности¹⁶⁻²⁰, может заменять $1\alpha, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ в терапевтической практике^{21, 22}.

Высоко биологически активным аналогом $1\alpha, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ оказался также синтезированный в 1974 г. в лабораториях Нормана²³ и ДеЛюка^{24, 25} 3-дезоксид- 1α -оксихолекальциферол (3-дезоксид- $1\alpha\text{-OHD}_3$) (Iд). Этот аналог почти так же активно стимулирует транспорт кальция в кишечнике, как и $1\alpha, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ ^{23, 24, 26}, и в то же время менее активно действует на костную систему. Такое специфическое свойство делает это соединение чрезвычайно важным при лечении костных заболеваний в тех случаях, когда необходимо стимулировать транспорт кальция в кишечнике, не вызывая его мобилизации из кости.

При изучении метаболизма витамина D_3 , кроме 25-OHD_3 и $1\alpha, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$, были выделены еще несколько метаболитов. В 1970 г. ДеЛюка с сотр.^{27, 28} выделили 24,25-диоксихолекальциферол ($24,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$) (Iе), который образуется в том случае, когда животные находятся на нормальной или гиперкальцемической диете²⁹. Синтез двух стереоизомеров и исследование биологической активности $24R$ - и $24S$, $25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ показали, что в организме образуется $24R$ -изомер и он почти так же активен, как 25-OHD_3 ^{30, 31}.

Из плазмы крови животных, получавших радиоактивный витамин D_3 , были выделены 25,26-диоксихолекальциферол ($25,26-(\text{OH})_2\text{D}_3$) (Iж)³² и $1\alpha, 24,25$ -триоксихолекальциферол ($1\alpha, 24,25-(\text{OH})_3\text{D}_3$) (Iз)³³. Эти метаболиты активны в транспорте кальция в кишечнике, но мало эффективны в лечении рахита и в мобилизации кальция из кости³³⁻³⁷. Однако не исключено, что, образуясь в организме, эти метаболиты играют важную физиологическую роль*.

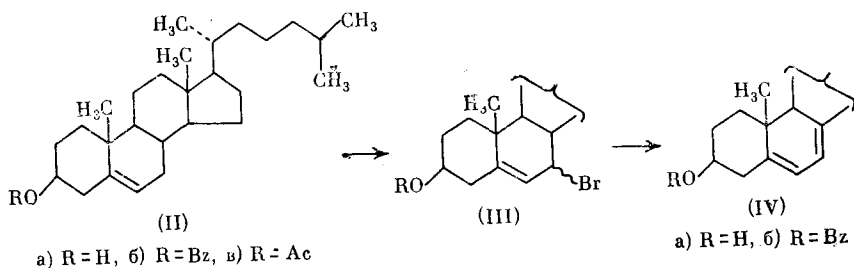
Высокая активность метаболитов витамина D_3 не только в лечении рахита, но и других тяжелых заболеваний, связанных с нарушением гомеостаза кальция в организме, побудила химиков многих стран подключиться к решению проблемы химического синтеза этих соединений. Поэтому за несколько последних лет были предложены различные варианты сложных химических синтезов активных метаболитов витамина D_3 и некоторых активных аналогов.

Биохимический синтез метаболитов в организме происходит с помощью соответствующей ферментативной системы в печени или почках и протекает таким образом, что осуществляется непосредственный переход от молекулы витамина D_3 к молекуле его оксипроизводного. Химические синтезы активных метаболитов и аналогов витамина D_3 связаны с многостадийными сложными преобразованиями всей структуры стероидной молекулы исходного вещества, и поэтому представляют в большинстве случаев в основном теоретический интерес. Пути практического получения этих важных биологически активных соединений, к сожалению, пока еще не найдены.

* Более подробно взаимосвязь между строением и биологической активностью витаминов D , их метаболитов и синтетических аналогов описана в монографии автора данного обзора³⁸.

II. СИНТЕЗ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА

Синтез витамина D₃, осуществленный еще в 1936 г. Виндаусом с сотр.^{39, 40}, включает два основных этапа: получение провитамина и его фотохимическую изомеризацию. Отличительной особенностью провитаминов D является наличие двух сопряженных двойных связей при атомах C(5)—C(6)—C(7)—C(8) кольца В стероидной молекулы. Провитамин холекальциферола — 7-дегидрохолестерин представляет собой дегидрированный при C(7)—C(8) холестерин (IIa). Введение дополнительной двойной связи в молекулу холестерина осуществляется различными методами: путем окисления эфира холестерина до 7-кетопроизводного, восстановления, бензоилирования и отщепления бензойной кислоты от 3,7-дibenzoата 7-оксихолестерина^{41, 42}; описано получение из 7-кетопроизводного по реакции Бамфорда и Стивенса тозилгидразона, который далее при взаимодействии с LiH превращается в провитамин⁴³. Наиболее широко применяется метод⁴⁴ аллильного бромирования эфира холестерина (IIб) с последующим дегидробромированием 7-бромпроизводного (III) и омылением эфира 7-дегидрохолестерина (IVб) до 7-дегидрохолестерина (IVa).



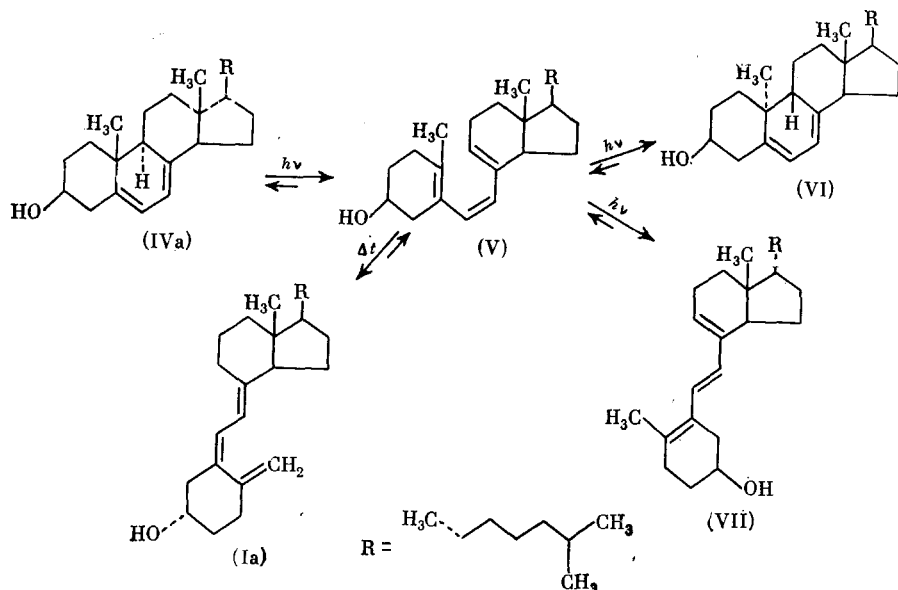
Аллильное бромирование эфиров холестерина (обычно бензоата) проводят 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоином в смеси бензин — петролейный эфир⁴⁵ или в CCl_4 в присутствии радикальных инициаторов^{46, 47}. Выход (III) достигает 92—94%⁴⁷. При дегидробромировании (III) в зависимости от применяемых дегидробромирующих агентов и условий проведения реакции могут образовываться, кроме желаемого $\Delta^{5,7}$ -диена (IVб), другие холесталоиды ($\Delta^{4,6}$ -, $\Delta^{5,8(9)}$ -, $\Delta^{6,8(14)}$ -, $\Delta^{8,14}$ -) и холестератриены ($\Delta^{2,4,6}$ -, $\Delta^{4,6,8(14)}$ -). Максимальный выход $\Delta^{5,7}$ -диена (до 60%) получен при дегидробромировании в кипящем ксилоле различными фосфорорганическими соединениями (триалкилфосфиты, диоксафосфоланы)^{45, 48-50}, а также NaHCO_3 в присутствии каталитических количеств α -пиколина^{46, 51}. Основным побочным продуктом в этих условиях является $\Delta^{4,6}$ -диен.

Синтез провитаминов производных холекальциферола обычно проводят по приведенной выше схеме, однако в некоторых случаях описанными методами не удастся ввести двойную связь при С(7)—С(8) или выход провитаминов бывает очень низкий^{23, 52, 53}. Поэтому в последнее время предложены некоторые новые методы введения сопряженных двойных связей в кольцо В, которые будут рассмотрены непосредственно при синтезе гидроксильированных холекальциферолов^{54–56}.

Фотохимическая изомеризация провитаминов D сопровождается разрывом связи C(9)—C(10) и размыканием кольца В с образованием непосредственного предшественника витаминов D — превитамина D(V). При облучении превитамина УФ-светом образуется два фотоизомера —

люмистерин (VI) и тахистерин (VII), тогда как термическая изомеризация приводит к получению витаминов D (I). Общепринятая в настоящее время схема этих обратимых превращений была установлена многими исследованиями Велюза с сотр.⁵⁷ и Хавинга с сотр.⁵⁸⁻⁶⁰

Фотохимическую изомеризацию провитаминов D проводят обычно в растворе этилового спирта, эфира, бензола и других растворителей не более чем до 50%-ной конверсии, чтобы уменьшить накопление побочных продуктов — тахистерина и люмистерина. Выход превитамина максимален при использовании профильтрованного УФ-света с $\lambda = 295 \text{ нм}$ ⁶¹ или эритемных ламп с люминофором Э-3 (максимум испускания при 302—305 нм)⁶².



III. СИНТЕЗ 25-ОКСИХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА

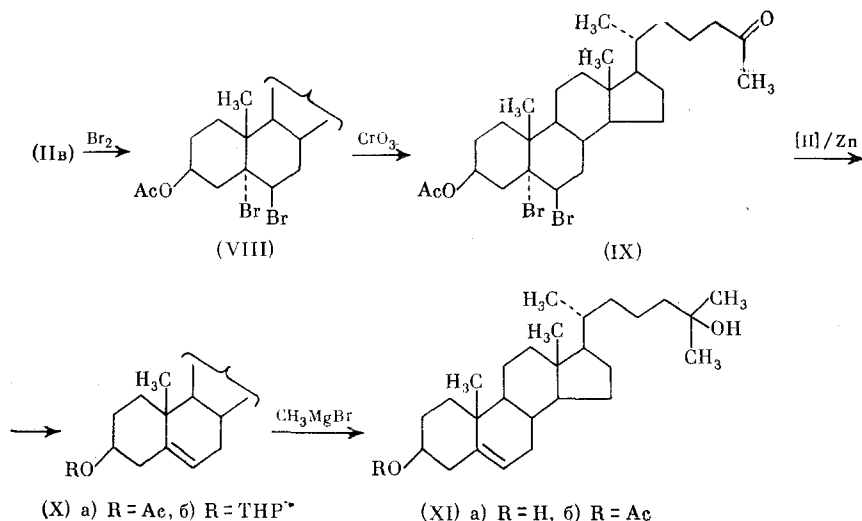
Химический синтез 25-оксихолекальциферола (25-OHD₃) (Iб) осуществили Блант и ДеЛюка^{63, 64} для подтверждения структуры выделенного из плазмы крови активного метаболита витамина D₃, а в⁶⁵ впервые был получен кристаллический 25-OHD₃ в виде моногидрата.

Основную сложность в синтезе 25-OHD₃ представляет получение ключевого соединения — 25-оксихолестерина. Поэтому в последние годы опубликовано большое количество работ по его синтезу, отличающихся главным образом исходным продуктом. Превращение 25-оксихолестерина в 25-OHD₃ проводят, как описано в гл. II.

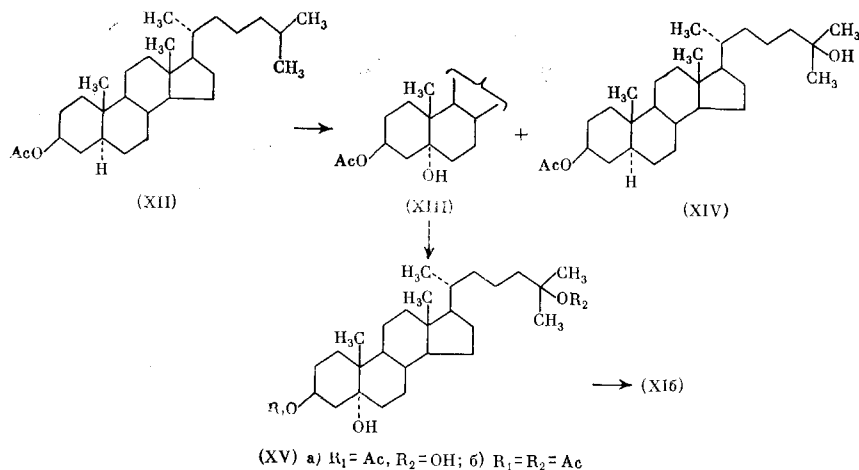
1. Синтез из холестерина и холестанола

25-Оксихолестерин образуется в небольшом количестве при аутоокислении или фотолизе холестерина наряду с другими гидроксильными производными^{66, 67}. ДеЛюка и др.^{63, 64} и Халкес и др.⁶⁵ синтезировали 25-оксихолестерин из холестерина по методу, описанному еще в 1950 г.⁶⁸⁻⁷⁰. Бромирование ацетата холестерина (IIв), окисление дибромидом (VIII) CrO₃ в уксусной кислоте в 27-нор-25-кетопроизводное (IX) и обработка последнего Zn-пылью в уксусной кислоте приводит к

3 β -ацетату 27-норхолест-5-ен-3 β -ол-25-она (Ха). При реакции с метилмагнийбромидом получается 3 β -ацетат 25-оксистерина (XIб). Однако выходы (Ха) и (XIб) весьма незначительны.



Ротман и Мазур⁷⁴ при облучении УФ-светом с $\lambda = 300$ нм 3 β -ацетата холестан-3 β -ола (XII) в растворе $\text{AcOH} + \text{H}_2\text{O}_2$ получили с выходом 37,5% 25-оксипроизводное (XIV) и с 30%-ным выходом 5 α -оксипроизводное (XIII). При дальнейшем облучении (XIII) образуется 3 β -ацетат холеста-3 β , 5 α , 25-триола (XVa), который после ацетилирования, обработки диацетата (XVб) смесью AcOH и TsOH и гидролиза дает 3 β -ацетат (XIб).

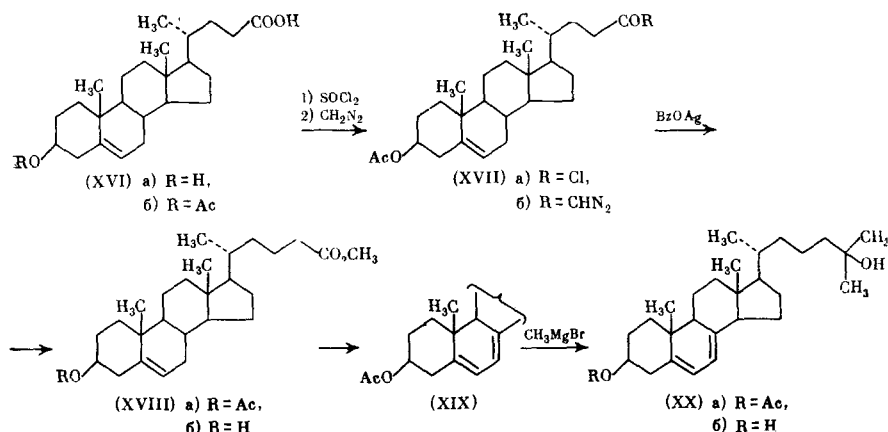


2. Синтез из 3 β -оксистерин-5-еновой кислоты

Авторы работ^{72, 73} использовали для синтеза провитамина 25-OHD₃ 3 β -оксистерин-5-еновую кислоту (XVIa), относительно доступное вещество, образующееся при окислении боковой цепи холестерина. Кислота (XVIa) была превращена через 3 β -ацетат (XVIб) и хлорангидрид

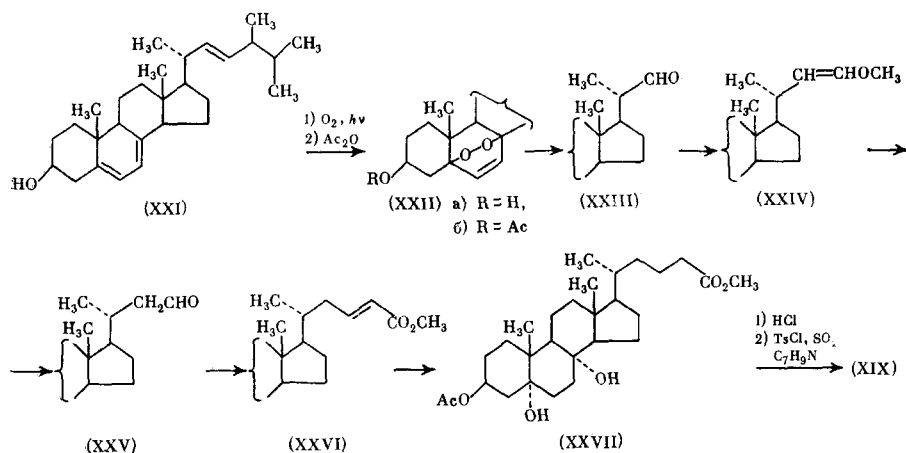
* THP — тетрагидропириловый эфир.

(XVIIa) в диазокетон (XVIIб), а затем при взаимодействии с бензоатом серебра в 25-гомоэфир (XVIIIa). После этих преобразований в боковой цепи был получен 5,7-диен (XIX) обычным методом путем аллильного бромирования и дегидробромирования. Завершает синтез провитамина — холеста-5,7-диен-3 β , 25-диола (XXб) — реакция с метилмагнийбромидом и омыление.

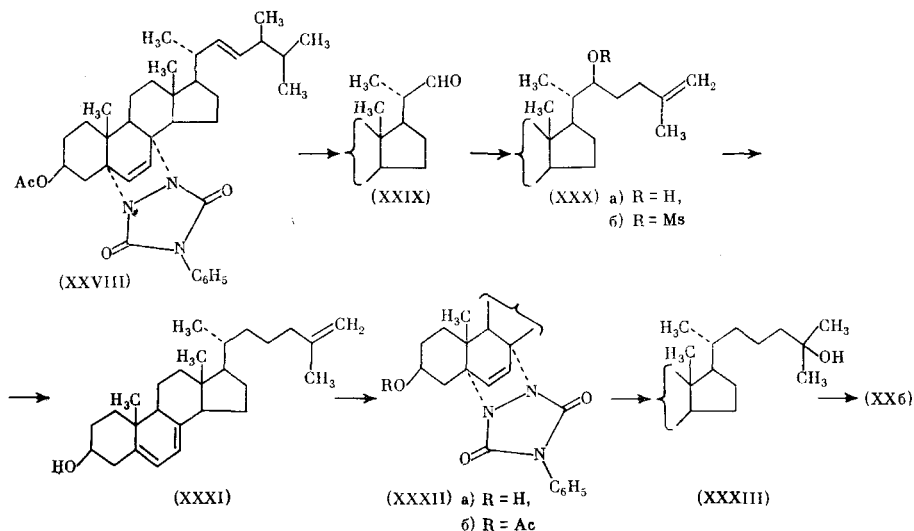


3. Синтез из эргостерина

5,7-Диен (XIX) был получен в ⁷⁴⁻⁷⁷ путем трансформации боковой цепи эргостерина. Фотосенсиблизированное присоединение кислорода к эргостерину (XXI) приводит к перекиси (XXIIa), а расщепление двойной связи в боковой цепи озонлизом ацетата (XXIIб) дает альдегид (XXIII). Нарастание боковой цепи осуществлено путем конденсации с трифенилметоксиметиленфосфораном с выходом к метиловому эфиру (XXIV), который после гидролиза муравьиной кислотой дает альдегид (XXV). Последний при действии трифенилметоксикарбонилметиленифосфорана превращается в смесь *транс*- и *цис*-изомеров метиловых эфиров 3 β -ацетата 5,8-эпидиокси гомохол-6,23-диен-25-овой кислоты (XXVI). Метиловый эфир *транс*-кислоты гидрировали в присутствии палладия и без выделения ацетата триола (XXVII) проводили дегидратацию, ведущую к образованию (XIX). Превращение этого эфира в 25-OHD₃ описано выше ^{72, 73}.

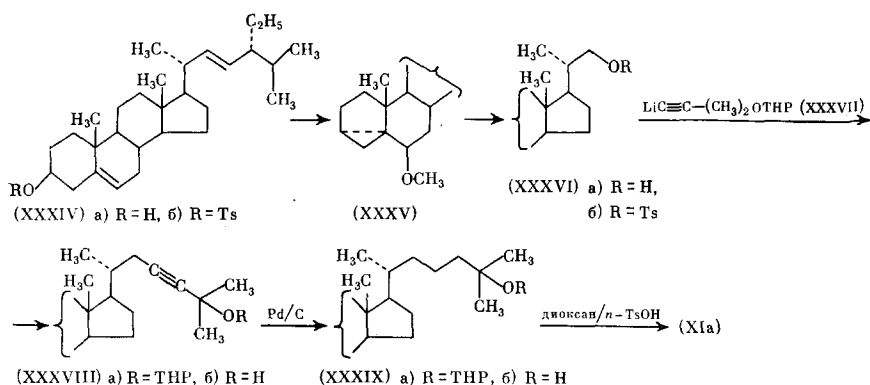


Более удобный путь от эргостерина к 25-оксипровитамину (XX6) предложен в ^{56, 78}. По Бартову и др.⁷⁹ получен аддукт ацетата эргостерина с 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дионом (XXVIII), а затем озонолитом альдегид (XXIX). Реакция (XXIX) с реагентом Гриньяра, полученным из 4-хлор-2-метил-бут-1-ена, в тетрагидрофуране при 30° дала спирт (XXXa), который после превращения в мезилат (XXXб) и восстановления LiAlH₄ дал триенол (XXXI). Снова проведена защита 5,7-двойных связей через аддукт (XXXIIa), и после его ацетилирования, окисления диена (XXXIIб) действием Hg(OAc)₂ до 25-ола (XXXIII) и восстановления LiAlH₄ получен (XX6).

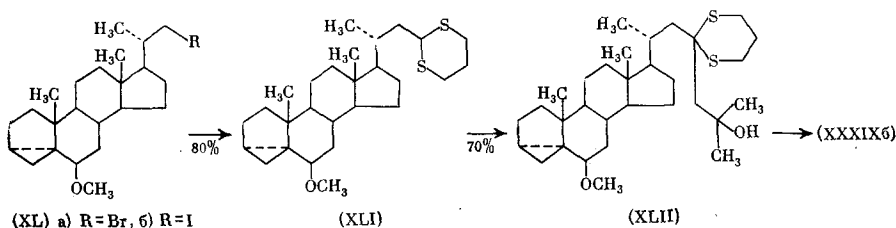


4. Синтез из стигмастерина

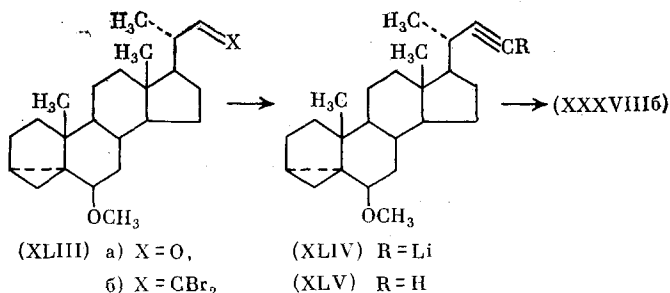
На расщеплении двойной связи боковой цепи основан также синтез (XIa), исходя из стигмастерина (XXXIVa), который является довольно доступным растительным стеринном и получается из соевых бобов. Партридж и др.^{80, 81} осуществили этот синтез следующим образом. Сначала была проведена защита 5,6-двойных связей стигмастерина получением изо-метилового эфира (XXXV), для чего тозилат (XXXIVб) был обработан метанолом и пиридином. *i*-Метилловый эфир (XXXV) озонировали при -78°, а затем восстанавливали натрий-*бис*-(2-метоксиэтокси)алюминий гидридом до спирта (XXXVIa), который превращали в кристаллический тозилат (XXXVIб). При алкилировании тозилата Li-ацетиленидом (XXXVII) (полученным из *n*-бутиллития и 3-метил-1-бутин-3-ил тетрагидропиранилового эфира) с 90%-ным выходом выделен (XXXVIIIa). Ацетиленовую связь (XXXVIIIa) гидрировали на PtO₂ или Pd/C и с количественным выходом выделяли (XXXIXa). Далее авторы предложили несколько вариантов получения (XIa). Один из них состоит в превращении (XXXIXa) в спирт (XXXIXб), который при обработке водным диоксидом в присутствии каталитических количеств *n*-TsOH давал (XIa). Общий выход (XIa) равен 30%, считая на стигмастерин.



Салмонд и др.⁸² при реакции бромида (XLa) или иодида (XLб), полученных Партридж и др.⁸⁰, из спирта (XXXVIa), с 2-литоидитианом получили дитиоацеталь (XLI), который после действия *n*-бутиллития и последующей конденсации с 2-метил-1,2-эпоксипропанолом дает спирт (XLII). Кипячение спирта (XLII) с $\text{LiAlH}_4 + \text{TiCl}_4$ в ТГФ приводит к (XXXIXб).

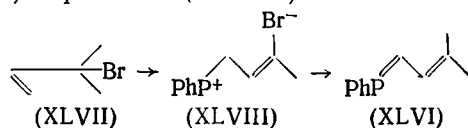


Салмонд и др.⁸³ использовали также альдегид (XLIIIa), полученный озонлизом (XXXV), который при реакции с дибромметилентрифенилфосфораном даст с высоким выходом 20 *R*-дибромвинилпрегнан (XLIIIб). Обработка дибромолефина *n*-бутиллитием при -68° приводит к Li-производному (XLIV), из которого гидролизом получен 20 *R*-этинилпрегнан (XLV). При взаимодействии его с 1,2-эпокси-2-пропанолом в присутствии гексаметилфосфортриамида образуется спирт (XXXVIIIб) с выходом 70%. Гидрирование ацетиленовой связи над PtO_2 приводит к спирту (XXXIXб).

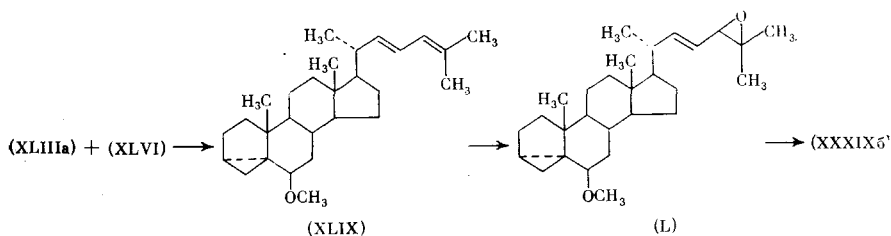


Недавно Салмонд и др.⁸⁴ предложили еще более простой путь получения (XXXIXб) из стигмастерина с общим выходом выше 50%. Хотя общее количество стадий, как у Партридж и др.⁸⁰, также равно семи, однако лишь трижды необходимо проводить выделение и кристаллиза-

цию продуктов реакции, что значительно упрощает синтез. Первые три стадии описаны выше — это превращение стигмастерина в тозилат (XXXIVб), *i*-метилвый эфир (XXXV) и озонирование до альдегида (XLIIIa). Для введения боковой цепи был синтезирован диен (XLVI) из бромида (XLVII) через соль (XLVIII).



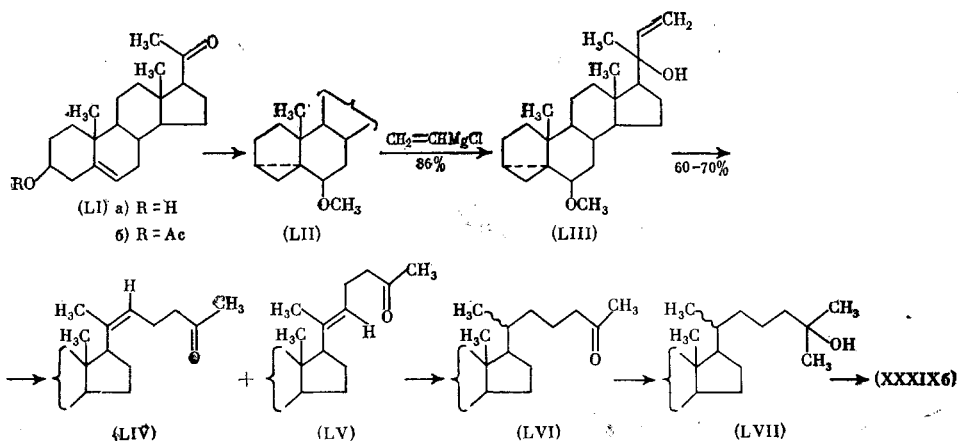
Конденсация альдегида (XLIIIa) с (XLVI) дает диен (XLIX).



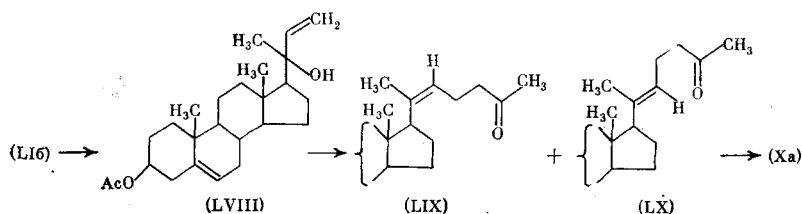
Далее было проведено селективное эпексидирование Δ²⁴-двойной связи надуксусной кислотой и получен эпексид (L), который восстановлен над Pd/C до (XXXIXб) (выход 56% на (XXXIVб)). Кипячение *i*-эфира (XXXIXб) в уксусной кислоте приводит к (XIб) с выходом 94%.

5. Синтез из прегненолона

Авторы работ^{85, 86} в качестве исходных веществ для синтеза 25-оксистерина использовали продажный продукт — прегненолон (LIa) и его ацетат (LIб). Как и в случае стигмастерина, сначала проводили защиту 5,6-двойных связей (LIa) превращением его в *i*-стероид (LII), который после взаимодействия с винилмагнийхлоридом дает аллильный спирт (LIII). Далее удлиняли боковую цепь до семи углеродных атомов обработкой спирта (LIII) избытком diketena и получали смесь *цис*- и *транс*-кетонизомеров (LIV) и (LV) (состава 1:2), которую восстанавливали над PtO₂ до смеси насыщенных кетонов (LVI). После обработки последней CH₃MgI получалась смесь спиртов (LVII). Природный 20*R*-изомер (XXXIXб) был отделен кристаллизацией и получен с общим выходом 26% из аллильного спирта (LIII). Общий выход 25-оксистерина на прегненолон составил 17%.



Исходя из ацетата прегненолона (LI6), возможен синтез (XIa) без предварительной защиты 5,6-двойной связи; для этого из ацетата (LI6) и винилмагнийхлорида получали спирт (LVIII)⁸⁵. Удлинение боковой цепи проводилось взаимодействием с diketеном; с общим выходом 72% получена смесь *цис*- и *транс*-кетолефинов (LIX) и (LX). Каталитическое гидрирование этой смеси над PtO_2 приводит к 20 *R*-кетону (Xa). Превращение (Xa) в (XIa) с 88%-ным выходом проведено по реакции Гриньяра с последующим омылением эфира. Общий выход (XI), считая на (LI6), составляет 25—28%.



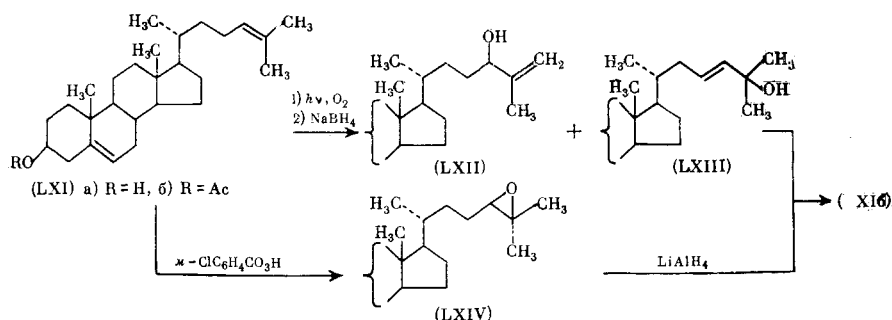
6. Синтез из 3 β -оксиандрост-5-ен-17-она

В⁸⁷ описан стереоспецифический синтез 25-оксихолекальциферола из 3 β -оксиандрост-5-ен-17-она. Хотя общий выход составляет 42%, авторы провели более десяти преобразований для введения боковой цепи холестерина с 25-гидроксильной группой.

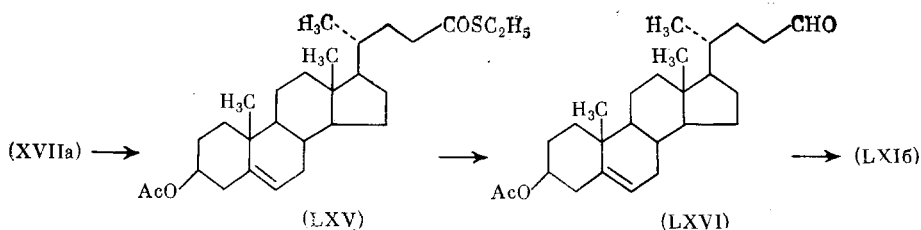
7. Синтез из десмостерина

В 1973 г. опубликована серия работ японских авторов по синтезу активных форм витамина D⁸⁸⁻⁹². Исходным продуктом был выбран десмостерин (LXIa), структура которого очень удобна для введения гидроксильной группы при C(25) различными методами.

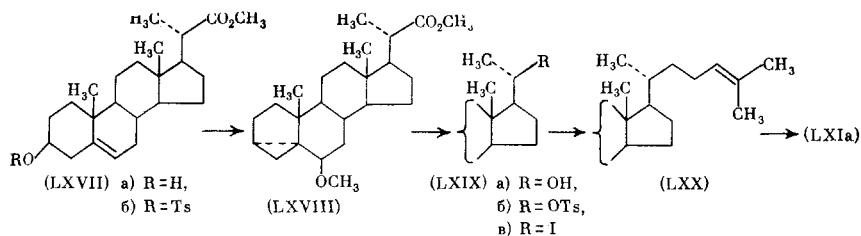
При облучении раствора ацетата десмостерина⁸⁸ (LXI6) в изопропиловом спирте солнечным светом в присутствии сенсibilизатора и восстановления неочищенного продукта действием NaBH_4 было получено два вещества — 3 β -ацетаты холеста-5,25-диен-3 β , 24-диола (LXII) (25%) и холеста-5,23-диен-3 β ,25-диола (LXIII) (35%). Каталитическое гидрирование последнего над Pd/C дает (XI6) (60%). Другой путь получения (XI6) из (LXI6) состоит в селективном эпексидировании двойной связи при C(24) — C(25) *m*-хлорнадбензойной кислотой с образованием 24,25-моноэпоксида (LXIV), который затем восстанавливали LiAlH_4 до (XI6) с общим выходом 50%. И, наконец, третий и наиболее удобный метод синтеза (XI) состоит в обработке (LXI6) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ или HgBr_2 с последующим восстановлением NaBH_4 . После хроматографической очистки на силикагеле получали (XI6) с выходом 85%. Это, по-видимому, наиболее простой и эффективный метод получения 25-оксихолестерина из всех описанных.



Поскольку десмостерин оказался очень удобным исходным продуктом для синтеза не только 25-OH D₃, но и других активных метаболитов витамина D₃, в настоящее время его получению посвящается много работ⁹⁴⁻⁹⁹. Описано получение десмостерина по Виттигу, исходя из ацетата 3 β -оксисхол-5-еновой кислоты (XVI6)¹⁰⁰. Кислоту переводили в хлорангидрид (XVIIa); последний при конденсации с этилмеркаптаном дал этиловый эфир тиохоленовой кислоты (LXV), который действием никеля Ренея превращали в альдегид (LXVI) и, наконец, при взаимодействии с реактивом Виттига получали (LXI6).



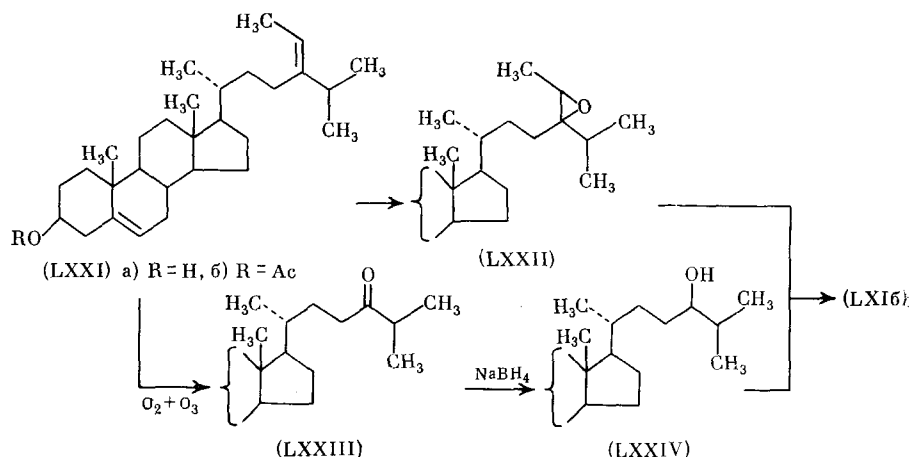
3 β -Оксибиснорхол-5-еновая и 3 β -оксинорхол-5-еновая кислота также могут служить исходными продуктами для синтеза (LXIa)⁹⁴. Метилловый эфир (LXVIIa) переводили в тозилат (LXVIII), а затем в *i*-эфир (LXIX), который восстанавливали $LiAlH_4$ и без выделения спирта (LXIXa) превращали его в 22-тозилат (LXIX6). Реакция последнего с NaI дает соответствующий иодид (LXIXв).



Далее иодид обработкой π -(диметилалил)никельбромидом превращали в *i*-эфир десмостерина (LXX), который при действии $HClO_4$ давал десмостерин (LXIa). Общий выход 20%. Бергман и др.⁹⁸ получали десмостерин из 25-кетохолестерина.

Японские авторы⁹⁷⁻⁹⁹ разработали несколько методов получения десмостерина из фукостерина (LXXIa), главного стерина бурых водорослей¹⁰¹⁻¹⁰². Ацетат фукостерина (LXXI6) окисляли *m*-хлорнадбензойной кислотой до 24,28-эпоксида (LXXII) и после обработки его $BF_3 \cdot (SnCl_4, AlCl_3)$ получали ацетат десмостерина с выходом 30%. При

обработке 24,28-эпоксида силикагелем, цеолитом и другими кислотами Льюиса выход (LXIб) составляет 40%⁹⁹. Ацетат фукостерина был превращен в (LXIб) через кетон, полученный при озоноллизе (LXXIб) смесью $O_3 + O_2$ в CH_2Cl_2 при -78° , после его восстановления в спирт (LXXIV) и дегидратации последнего действием P_2O_5 в бензоле.

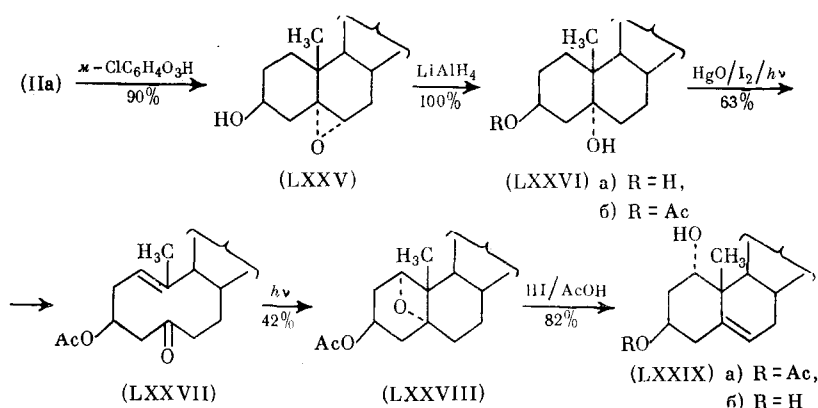


Известны также другие способы введения гидроксильной группы С(25)¹⁰³⁻¹⁰⁵, но, к сожалению, все они включают много стадий и дают довольно низкие выходы.

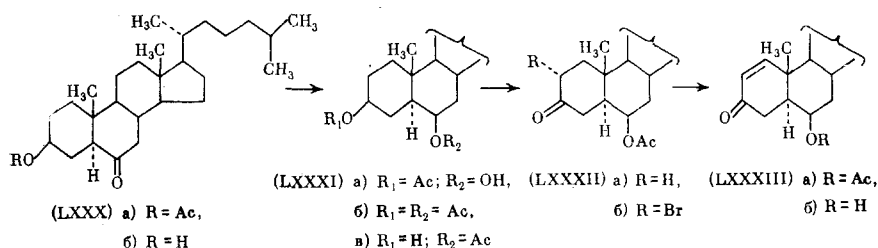
IV. СИНТЕЗ 1 α -ОКСИХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА

Высокая биологическая активность 1 α -оксихолекальциферола (1 α -ОНD₃) (Iг), сравнимая с активностью 1 α , 25-(ОН)₂D₃¹⁶⁻²², и более простой синтез, связанный с трансформацией только кольца А, делают это соединение наиболее перспективным синтетическим аналогом — 1 α , 25-(ОН)₂D₃ — активной гормональной формы витамина D₃. Поэтому за последние несколько лет опубликовано большое количество сообщений по синтезу 1 α -ОНD₃.

Как и в случае 25-ОНD₃, наиболее сложным в синтезе 1 α -ОНD₃ является получение 1 α -гидроксированного производного холестерина, превращение которого в 1 α -ОНD₃ проводят обычными методами. 1 α -Оксихолестерин получен в¹⁰⁶ при изучении реакции фотохимической циклизации 5,10-секостероидов наряду с другими продуктами с довольно низким общим выходом. В то время авторы не ставили своей целью разработку метода 1 α -гидроксирования, так необходимого для синтеза 1 α , 25-(ОН)₂D₃ и 1 α -ОНD₃. В 1977 г. Михайлович и др.¹⁰⁷ усовершенствовали способ получения 1 α -оксихолестерина через секопроизводное и предложили довольно простой метод с общим выходом ~20%. Холестерин (IIа) окисляли *m*-хлорнадбензойной кислотой и с 90%-ным выходом получали 5 α , 6 α -эпоксид (LXXV), который количественно восстанавливали LiAlH₄ до 3 β , 5 α -диола (LXXVIa) и превращали в 3 β -ацетат (LXXVIб). При обработке последнего HgO, I₂ и УФ-облучении с 63%-ным выходом получается 3 β -ацетат 5,10-секохолест-1(10)-ен-5-она (LXXVII), фотохимическая циклизация которого дает (LXXVIII) (42%). При обработке (LXXVIII) HI с выходом 82% получен 3 β -ацетат 1 α -оксихолестерина (LXXIXa).



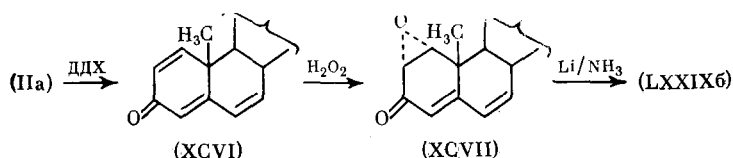
Первая работа по направленному синтезу 1 α -оксистерина (LXXIXб) была проведена в 1970 г. Пелком и Кодичеком¹⁰⁸, которые при изучении метаболизма 1³H-витамина D₃ обнаружили метаболит с дефицитом радиоактивного водорода и более полярный, чем 25-OHD₃, вероятно, за счет включения дополнительного атома кислорода при C(1)^{109, 110}, и поэтому попытались синтезировать 1 α -гидроксильированный аналог витамина D₃. Эти авторы исходили из 3 β -ацетата 5 α -холестан-3 β -ол-6-она (LXXXa), который может быть легко получен из ацетата холестерина нитрованием с последующим восстановлением нитросоединения и гидролизом. 6-Кетон (LXXXa) восстанавливался NaBH₄ в 6 β -оксипроизводное (LXXXIa) с высоким выходом, а затем ацетилировался до 3 β , 6 β -диацетата (LXXXIб) и мягким щелочным гидролизом превращался в 6 β -ацетат (LXXXIв).



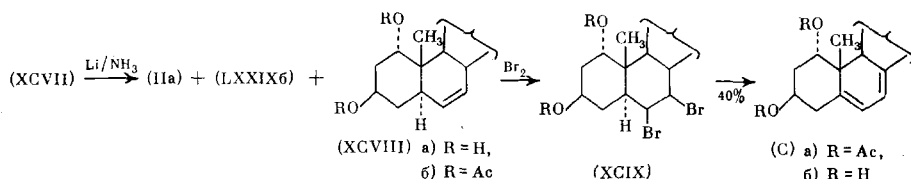
Окисление 3 β -оксигруппы до карбонильной дихроматом натрия в уксусной кислоте, а затем бромирование кетона (LXXXIIa) бромом и обработка 2 α -бромпроизводного (LXXXIIб) CaCO₃ в ДМФА дают 6 β -ацетат (LXXXIIIa). Омылением 6 β -ацетата получен 5 α -холест-1-ен-3-он-6 β -ол (LXXXIIIб). Пелк и Кодичек не смогли завершить синтез 1 α -оксистерина¹¹¹, но синтезированный ими кетон (LXXXIIIб) был использован другими исследователями как исходное вещество при получении (LXXIXб). В 1973 г. Морисаки и др.^{89, 112} при окислении (LXXXIIIa) 35%-ной H₂O₂ получили 1 α , 2 α -эпоксид (LXXXIV). Восстановление кетогруппы NaBH₄ привело к смеси эпимерных 3 β - и 3 α -спиртов (4:1) (LXXXVa), а после омыления — к смеси эпимерных диолов (LXXXVб). При хроматографическом разделении и ацетилировании 1/2 эквивалента Ac₂O выделен 3 β -ацетат (LXXXVв) с общим выходом 24%, считая на исходный (LXXXIIIa). Дегидратация 3 β -ацетата (LXXXVв) POCl₃ дает с 75%-ным выходом Δ^5 -олефин (LXXXVI), при восстановлении которого LiAlH₄ образуется (LXXIXб).

Довольно простой способ получения 1 α -ОНD₃ предложили Бартон и др.^{17, 117}. При дегидратации холестерина (IIa) дихлордидецилбензохиноном (ДДХ)¹¹⁸ авторы получили триенон (XCVI)¹¹⁹, который превращали действием щелочной H₂O₂¹²⁰ в 1 α , 2 α -эпоксихолеста-4,6-диен-3-он (XCVII) с общим выходом 45%. Обработка эпоксида (XCVII) большим избытком металлического лития в смеси NH₃ — ТГФ (1 : 1) или Na в NH₃¹²¹ приводит к 1 α -оксихолестерину с 60%-ным выходом. Общий выход, считая на холестерин, равен 27%.

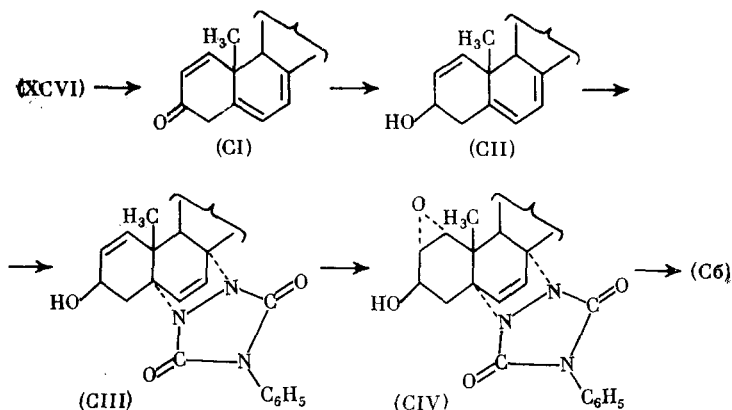
Превращение 1 α -оксихолестерина в провитамин 1 α -ОНD₃



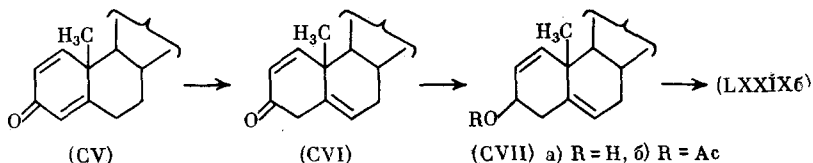
Превращение 1 α -оксихолестерина в провитамин 1 α -ОНD₃ обычными методами (бромирование-дегидробромирование) связано с низкими методами $\Delta^5, 7$ -диена. Поэтому разработаны методы синтеза непосредственного провитамина 1 α -ОНD₃. Несколько модифицировав метод Бартон и др.¹⁷, Мазур с сотр.⁵⁴ при восстановлении эпоксидиенона (XCVII) литием в жидком аммиаке получили смесь трех продуктов — холестерина (IIa) (15%), 1 α -оксихолестерина (LXXIXb) (20%) и 5 α -холест-6-ен-1 α , 3 β -диола (XCVIIIa). Последний ацетилировали и диацетат (XCVIIIb) бромировали бромом до диаксиального дибромид (XCIX) и дегидробромировали до провитамина (Ca).



Провитамин (C6) получили Канеко и др.^{55, 122, 123}, которые, используя известную реакцию деконъюгации, изомеризовали 1,4,6-триенон (XCVI), полученный по методу Бартон и др.¹⁷, в 1,5,7-триенон (CI) трет-бутилатом калия в диметилсульфоксиде, а затем восстанавливали действием кетон Ca(BH₄)₂ в 3 β -ол (CII). После защиты 5,7-двойных связей путем образования 1,4-циклоаддукта (CIII) с 4-фенил-1,2,4-триазилин-3,5-дионом⁷⁹ и окисления *m*-хлорнадбензойной кислотой получен эпоксид (CIV). Восстановление LiAlH₄ приводит к (C6).



Реакция изомеризации использована Канеко и др.¹²⁴ для превращения холеста-1,4-диен-3-она (CV) в 1,5-диенон (CVI), который далее восстанавливали NaBH_4 или (лучше) $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ до 3 β -ола (CVIIa). Гидроборирование B_2H_6 и окисление действием щелочной H_2O_2 дает с невысоким выходом (10—15%) (LXXIXб). Несколько выше выход (LXXIXб) получен при обработке 3 β -ацетата (CVIIб) HgO в присутствии трифторуксусной кислоты и последующем восстановлении NaBH_4 ^{125, 126}.

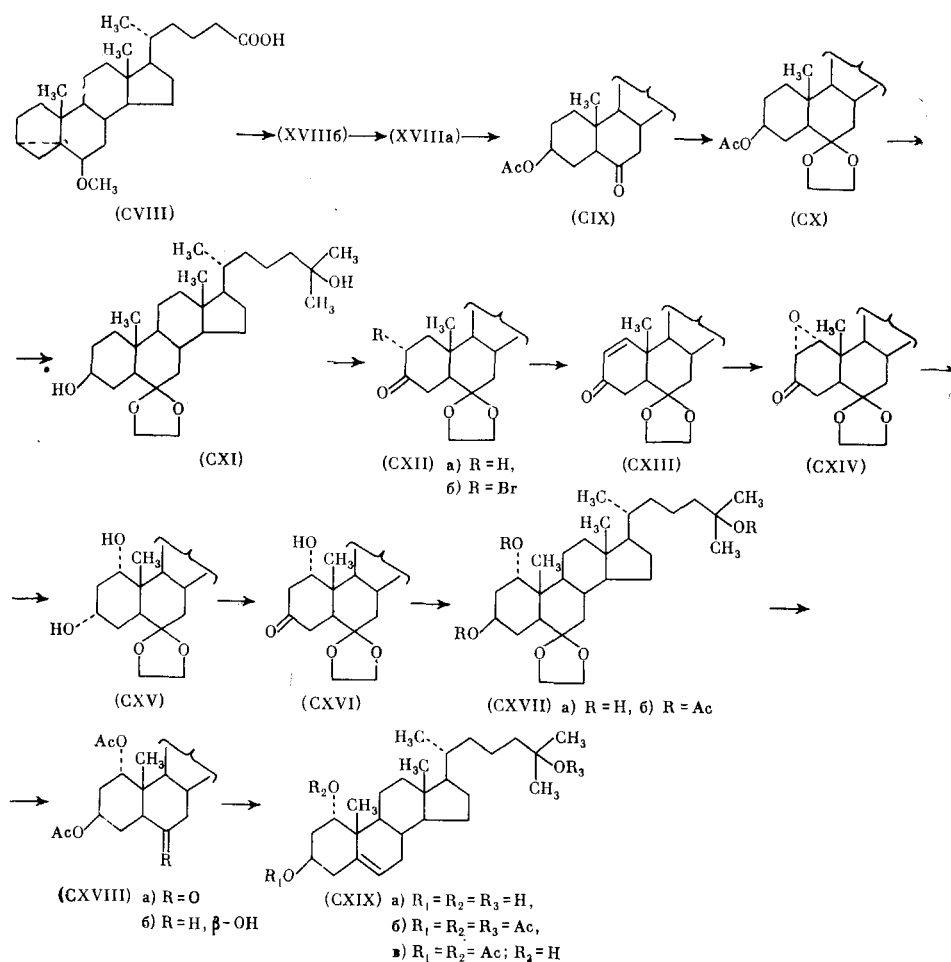


Авторы работ^{127, 128} в 1973 г. осуществили полный синтез 1 α -ОНД₃.

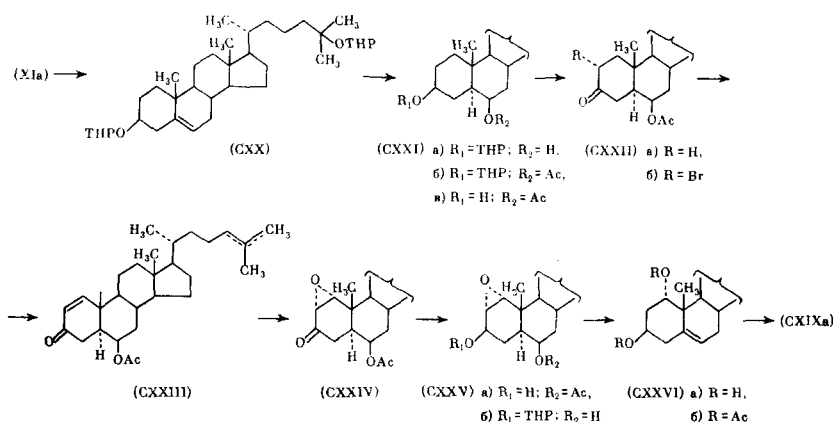
V. СИНТЕЗ 1 α , 25-ДИОКСИХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА

Синтез 1 α , 25-(ОН)₂D₃ (Iв) — гормональной активной формы витамина D₃, связанный с введением двух гидроксильных групп в молекулу витамина D₃, до настоящего времени остается довольно сложным. При синтезе 1 α , 25-(ОН)₂D₃ могут быть использованы все описанные выше методы введения 1 α - и 25-гидроксильных групп. Однако не всегда введение гидроксильных групп проводят последовательно; чаще это связано с одновременными преобразованиями в кольцах А и В и в боковой цепи, что приводит к синтезу новых неописанных промежуточных соединений.

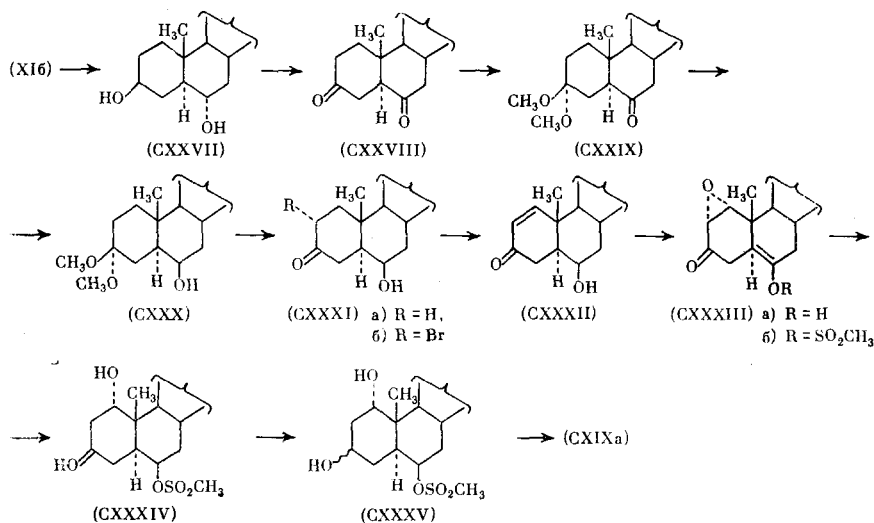
Синтез 1 α , 25-(ОН)₂D₃, проведенный ДеЛюка с сотр.¹⁴⁵, которые впервые получили этот метаболит в 1971 г., был основан на превращении метилового эфира *i*-гомохолановой кислоты (CVIII) в производное холеновой кислоты (XVIIIб) путем этерификации диазометаном и последующего кислотного гидролиза. Ацетат (XVIIIa) после нитрования, восстановления и кислотного гидролиза переведен в кетон (CIX), а после защиты кето-группы через кеталь (CX) по реакции Гриньяра получен 25-спирт (CXI). Окисление последнего CrO_3 дает 3-кетон (CXIIa), который через 2 α -бромпроизводное (CXIIб) превращается в Δ^1 -соединение (CXIII). Обработка его H_2O_2 приводит к 1 α , 2 α -эпоксиду (CXIV), который при восстановлении LiAlH_4 дает 1 α , 3 α -диол (CXV). Чтобы получить желаемый 1 α , 3 β -диол, было проведено избирательное окисление (CXV) *N*-бромсукцинимидом и получен 3-кетон (CXVI), который при восстановлении NaBH_4 дал 1 α , 3 β -изомер (CXVIIa), превращенный затем в триацетат (CXVIIб) и далее мягким кислотным гидролизом — в 6-кетон (CXVIIIa). Восстановление NaBH_4 до (CXVIIIб) и дегидратация 6-спирта POCl_3 привели к триацетату 1 α , 25-диоксихолестерина (CXIXб), который обычным путем превращали в 1 α , 25-(ОН)₂D₃.



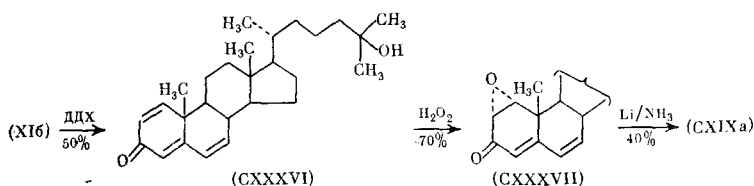
Таковыми же многостадийными являются синтезы 1 α , 25-диоксистерина, описанные японскими авторами^{90, 120, 130}. Один из них состоит в последовательной обработке дигидропиранилового эфира (CXX), приготовленного из 25-оксистерина (XIa), B₂H₆ и H₂O₂ с образованием 6-спирта (CXXIa), а затем ацетата (CXXIб), гидролиз которого приводил к 3 β , 25-диолу (CXXIв). Окисление его CrO₃ давало 6 β -ацетат 5 α -холестан-6 β , 25-диол-3-она (CXXIIa) с общим выходом 52%, считая на (XIa). Для введения 1 α -гидроксильной группы (CXXIIa) бромировали до 2 α -бромпроизводного (CXXIIб) и дегидробромировали в смесь диенов $\Delta^1, 24(25)$ и $\Delta^1, 25(26)$ (CXXIII). Превращение в 1 α -оксипроизводное осуществляли через эпикетон (CXXIV), спирт (CXXVa) и тетрагидропираниловый эфир (CXXVб). Дегидратация последнего и щелочной гидролиз дали 1 α , 3 β -диол (CXXVIa). 25-Гидроксильная группа введена при обработке диацетата (CXXVIб) Hg(OAc)₂ и восстановлений NaBH₄. При гидролизе 1 α , 3 β -диацетата (CXIXв) получен 1 α , 25-диоксистерин (CXIXa).



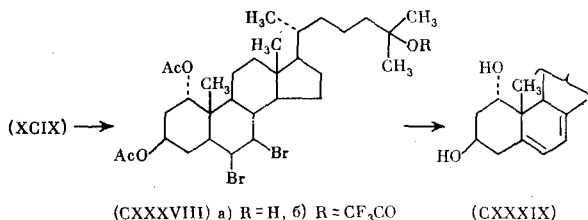
Синтез 1α , 25-диоксистерина из 25-оксистерина, включающий преобразования только в кольцах А и В с общим выходом 18% на ацетат 25-оксистерина (XIб) проведен в ¹³¹⁻¹³³. Гидроборирование (XIб) дибораном с последующей обработкой щелочной H_2O_2 дает смесь спиртов, из которых основным является триол (CXXVII). Неочищенную смесь спиртов окисляли реагентом Джонса ($\text{CrO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4 + \text{H}_2\text{O}$) в дикетон (CXXVIII) с общим выходом 74%. Чтобы превратить кето-группу С(6) в β -гидроксильную, необходимую для последующего введения Δ^5 -двойной связи, 3-кето-группу (CXXVIII) превращали в диметоксипроизводное (CXXIX), а затем (CXXIX) восстанавливали NaBH_4 в β -спирт (CXXX) и после гидролиза получали кетоспирт (CXXXIа). Бромированием последнего в 2α -бромкетон (CXXXIб) и дегидробромированием вводили Δ^1 -двойную связь. Обработка (CXXXII) щелочной H_2O_2 дала эпоксикетон (CXXXIIIа). Далее были проведены защита β -гидроксильной группы превращением ее в мезилат (CXXXIIIб) и расщепление эпоксисоединения амальгамой алюминия до 1α -оксикетона (CXXXIV). Восстановление этого кетона NaBH_4 в смесь эпимерных 3-спиртов (CXXXV), обработка смеси LiCO_3 в ДМФА и хроматографическое разделение эпимеров позволили выделить чистый (CXIXa).



Используя описанные выше методы введения 1 α - и 25-гидроксильных групп, японские авторы⁹¹ осуществили синтез 1 α , 25-(ОН)₂D₃ исходя из фукостерина. Фукостерин (LXXI) был превращен в десмостерин (LXIb) через кетон (LXXIII) с выходом 45%. Из десмостерина после обработки Hg(OAc)₂ и затем NaBH₄ получен 3 β -ацетат 25-оксихолестерина (XIb) (выход 85%); общий выход (XIb) в расчете на (LXXI) равен 38%. Далее синтез проведен по Бартону и др.^{17, 134}. Дегидрирование (XIb) с помощью ДДХ ведет к получению 25-окси-1,4,6-триен-3-она (CXXXVI). Превращением триенона через эпоксид (CXXXVII) в триол (CXIXa) завершается синтез 1 α , 25-диоксихолестерина. Общий выход, считая на фукостерин, не более 5%. Бартон и др.¹³⁴ впервые получили кристаллический 1 α , 25-(ОН)₂D₃.



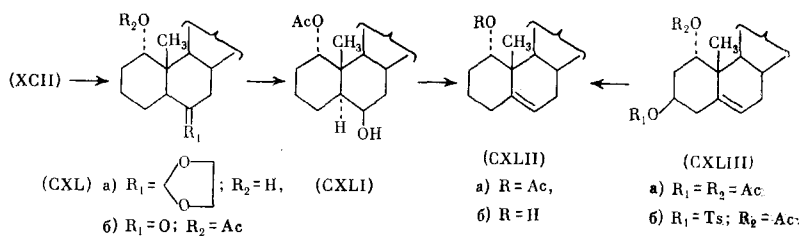
Относительно простой способ получения 1 α , 25-(ОН)₂D₃ разработали Мазур с сотр.¹⁰⁵. Описанный ранее дибромид (XCIX) адсорбировали на силикагеле и насыщали озоном при -78°, и затем смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Хроматографическое разделение смеси дало 51% (CXXXVIIIa) при 11%-ной конверсии (XCIX). Гидроксильную группу при С(25) защищали получением трифторацетата (CXXXVIIIб). Дегидробромирование (CXXXVIIIб) в провитамин (CXXXIX) проведено, как описано выше⁵⁴. Синтез 1 α , 25-(ОН)₂D₃ из холестерина включает всего семь стадий.



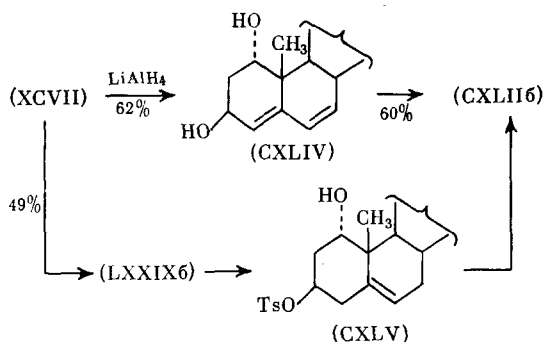
VI. СИНТЕЗ 3-ДЕЗОКСИ-1 α -ОКСИХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА

Наличие в молекуле 1 α , 25-(ОН)₂D₃ — наиболее активного метаболита витамина D₃ — трех гидроксильных групп при С(1), С(3) и С(25) побуждает выяснить функциональную роль каждой из них. Синтез 1 α -ОНD₃ и изучение его биологической активности показало, что отсутствие гидроксильной группы при С(25) почти не приводит к снижению биологической активности. Синтез 3-дезоксид-1 α -ОНD₃ (Id) и высокая биологическая активность этого соединения позволили впервые показать исключительно малую роль 3 β -гидроксила для проявления биологической активности.

Синтез 3-дезоксид-1 α -ОНD₃ осуществили в 1974 г. Норман с сотр.^{22, 135} и ДеЛюка с сотр.^{24, 25}. ДеЛюка с сотр. синтезировали 3-дезоксид-1 α -ОНD₃ из эпосикетона (XCII), полученного при синтезе 1 α -ОНD₃^{16, 25}.



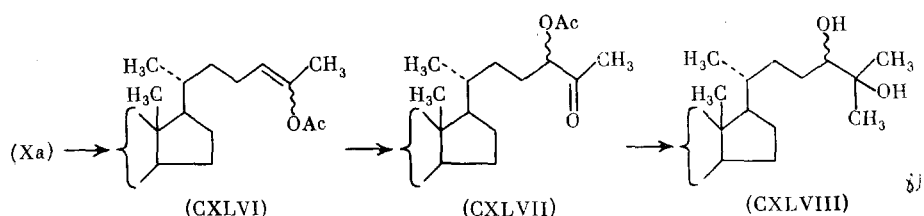
При обработке эпосикетона гидразингидратом с последующим каталитическим гидрированием получено 1 α -производное (CXLa). Гидролиз кетала в мягких условиях и последующее ацетилирование дали 6-кетон (CXLb), который после восстановления NaBH_4 был превращен в 6 β -спирт (CXLI), а после дегидратации POCl_3 — в ацетат холест-5-ен-1 α -ола (CXLIa). Второй путь синтеза (CXLI) возможен, исходя из диацетата холест-5-ен-1 α , 3 β -диола (CXLIa). Частичное омыление ацетатной группы при C(3), получение тозилата (CXLIb) и восстановление LiAlH_4 приводит к (CXLIb). Норман с сотр.^{23, 135} получали (CXLIb) из холестерина через эпосикетон (XCVII) при восстановлении (XCVII) LiAlH_4 в диол (CXLI), а затем Li/NH_3 — в (CXLIb). Если сначала провести восстановление (XCVII) по Бартону и др.¹⁷ Li/NH_3 в 1 α -оксихолестерин (LXXIXb), то далее его 3 β -тозилат (CXLV) при обработке LiAlH_4 образует (CXLIb).



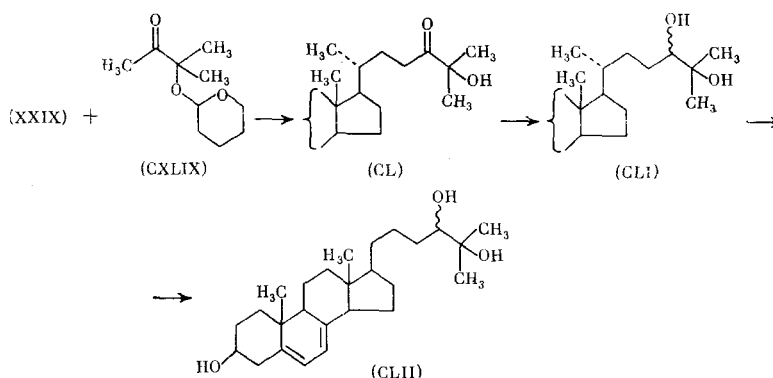
Последовательное бромирование (CXLIa), дегидробромирование, фотохимическая и термическая изомеризация с очень низкими выходами (8—10%) на каждой стадии приводят к 3-дезоксид-1 α -ОНД₃.

VII. СИНТЕЗ 24, 25-ДИОКСИХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА

Синтетический 24,25(OH)₂D₃ (Ie) был получен ДеЛюка с сотр.^{136, 137} в 1973 г. из 3 β -ацетона 27-норхолест-5-ен-3 β -ол-25-она (Ха). Кипячение (Ха) с Ac_2O в присутствии *n*-TsOH приводит к смеси *цис*- и *транс*-ацетатов Δ^{24} -енолов (CXLI). Из этой смеси был получен 24-ацетат 25-кетона (CXLVII) через промежуточные бром- и йодпроизводные по методу¹³⁸. Реакция с реактивом Гриньяра ведет к 24 ξ , 25-диоксихолестерину (CXLVIII). Триацетат последнего превращали в провитамин и далее в 24,25-(OH)₂D₃ известными методами.



Эйли и Вильямс⁵⁶, исходя из эргостерина получили непосредственно провитамин 24,25-(OH)₂D₃. Альдегид (XXIX), полученный при озоноллизе аддукта эргостерина с 4-фенил-1,2,4-триазаолин-3,5-дионом, при альдольной конденсации с енолятом 3-метил-3-тетрагидропиранилоксибутан-2-она (который образуется при обработке кетона (CXLIX) литийди-изопропиламидом) дает 24-кетон (CL).

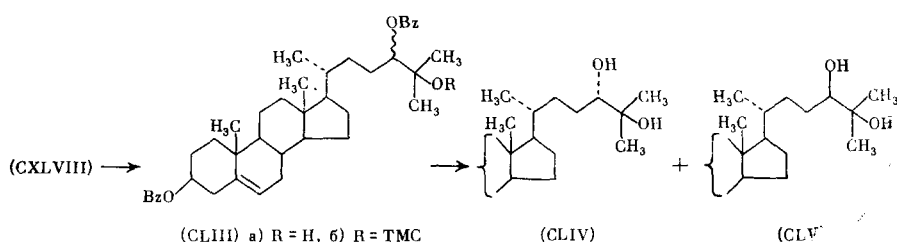


Восстановление этого кетона NaBH₄ приводит к аддукту 3β, 24ξ, 25-триола (CLI). При обработке аддукта LiAlH₄ получается провитамин (CLII). Общий выход (CLII), считая на альдегид (XXIX), равен 38%.

Японские авторы разработали простой метод синтеза 24,25-диоксистерина из десмостерина. Ацетат десмостерина (LXI6) окисляли *m*-хлорнадбензойной кислотой в 24,25-эпоксид (LXIV), который при обработке H₂SO₄ давал (CXLVIII)⁹².

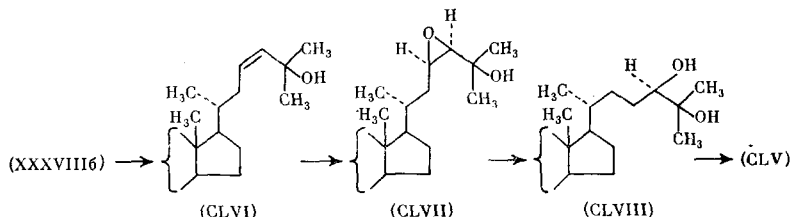


Еще более простой метод синтеза (CXLVIII) состоит в окислении (LXI6) OsO₄ в безводном эфире¹³⁹; выход почти количественный. Как установил Кодичек и др.^{140, 141} при окислении (LXI6) осмиевой кислотой в бензоле образуется смесь эпимеров при C(24) (*R* и *S*). Далее авторы получили смесь эпимеров 24 (*R*, *S*), 25-(OH)₂D₃, один из которых был активным метаболитом, выделенным Суда и др.²⁷ из организма. В 1975 г. японские авторы^{142, 143} провели разделение смеси 24 (*R*, *S*), 25-диоксистерина на эписмеры. Для этого смесь (CXLVIII) превращали в 3β, 24ξ-дibenzoат (CLIIIa), который давал 25-триметилсилиловый эфир (CLIIIb). Последний разделяли на колонке с силикагелем и после омыления получали два эписмера — 24 *S*, 25- и 24 *R*, 25-диоксистерины — (CLIV) и (CLV).



Превращение их в 24 S, 25-(OH)₂D₃ и 24 R, 25-(OH)₂D₃ и изучение биологической активности показало, что природным и активным является 24 R, 25-(OH)₂D₃.

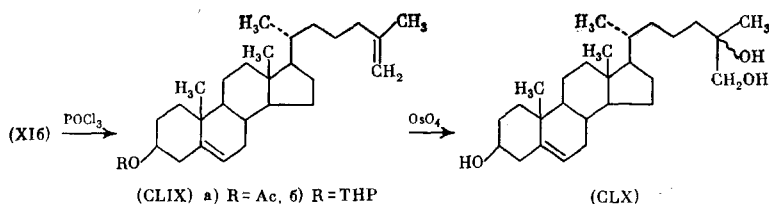
Стереоспецифический синтез 24 R, 25-диоксистерина осуществили Партридж и сотр.^{144, 145}. Гидрирование над катализатором Линдлара непредельного спирта (XXXVIIIб) с 90%-ным выходом дает Z-аллильный спирт (CLVI). Окисление (CLVI) надкислотой или лучше перекисью трет-бутила дает 23 R, 24 R-эпоксиспирт (CLVII), восстановление которого LiAlH₄ приводит к 24 R, 25-диолу (CLVIII). После обработки последнего кислым диоксаном получен 24 R, 25-диоксистерин (CLV).



VIII. СИНТЕЗ 25, 26-ДИОКСИХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА

25,26-Диоксистерин (Iж) был выделен и идентифицирован ДеЛюка с сотр. в 1970 г.³². Им же¹⁴⁶ запатентован биохимический способ получения этого метаболита из плазмы крови животных, получавших меченный витамин D₃. Конфигурация гидроксильной группы при C(25) пока не установлена, но биологические испытания синтетического препарата показали, что только один из диастериомеров при C(25) биологически активен.

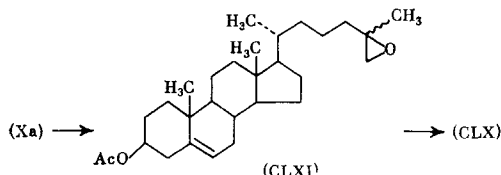
Синтез 25,26-диоксистерина осуществлен^{92, 139} из ацетата 25-оксистерина (XIб), который при дегидратации POCl₃ дал Δ^{5, 25}-диен (CLIXа); последний при окислении OsO₄ с высоким выходом образует 25(R, S), 26-диол (CLX).



Химический синтез 25,26-(OH)₂D₃ провели Кодичек и др.^{147, 148} в 1973 г. Тетрагидропираниловый эфир 27-норхолест-5-ен-3β-ол-25-она (Xб) по реакции Виттига превращали в ТНР-эфир Δ^{5, 25}-диена (CLIXб). После гидролиза (HCl/MeOH) и ацетилирования ацетат (CLIXа) окис-

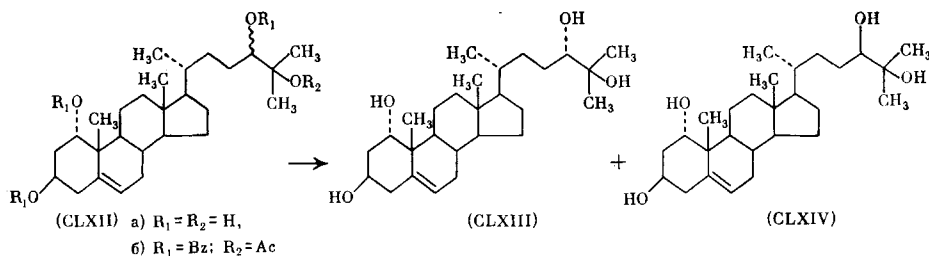
дляли как описано выше OsO₄ в (CLX). Обычными методами получены провитамин и 25,26-(OH)₂D₃.

Лам и др.³⁴ разработали другой путь от (Ха) к 25,26-(OH)₂D₃. При обработке (Ха) смесью гидрида натрия и триметилсульфоний иодида в ДМФА получен 25,26-эпоксид (CLXI), который после щелочной обработки превращен в кристаллический 3β, 25,26-триол (CLX).



IX. СИНТЕЗ 1α, 24R, 25-ТРИОКСИХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА

Икекава и др.¹⁴⁹ провели синтез двух эпимеров 24R- и 24S-1α, 24,25-(OH)₂D₃ с целью выяснения конфигурации природного метаболита. Синтез 1α, 24,25-триоксистерина был осуществлен по описанным выше схемам: 24,25-диоксистерин получен по методу Секи и др.⁹², далее была введена 1α-гидроксильная группа по методу Бартона и др.¹⁷ и получена смесь эпимеров 1α, 24 (R, S), 25-триоксистерина (CLXIIa). Затем проведена этерификация и смесь трибензоатов-ацетатов (CLXIIb) хроматографически разделена на два эписмера. С помощью ЯМР-спектроскопии установлено, что более полярный продукт (CLXIII) является 24 R-эписмером, а менее полярный (CLXIV) — 24 R-эписмером.



Превращение этих производных холестерина в 1α, 24 R, 25-(OH)₃D₃ и 1α, 24 R, 25-(OH)₃D₃¹⁵⁰ и изучение их биологических свойств показало, что природным метаболитом является 1α, 24 R, 25-(OH)₃D₃.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. К. Бауман, Прикл. биохим. микробиол., 12, 805 (1976).
2. J. Lund, H. F. DeLuca J. Lipid Res., 7, 739 (1966).
3. H. Morii, J. Lund, P. F. Neville, H. F. DeLuca, Arch. Biochem. Biophys., 120, 508 (1967).
4. J. W. Blunt, H. F. DeLuca, H. K. Schnoes, Chem. Commun., 1968, 801.
5. J. W. Blunt, H. F. DeLuca, H. K. Schnoes, Biochemistry, 7, 3317 (1968).
6. G. Ponchon, H. F. DeLuca, J. Nutrition, 99, № 2, 157 (1969).
7. J. W. Blunt, Y. Tanaka, H. F. DeLuca, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 61, 717 (1968).
8. J. W. Blunt, Y. Tanaka, H. F. DeLuca, Там же, 61, 1503 (1968).
9. D. E. M. Lawson, D. R. Fraser, E. Kodicek, H. R. Morris, D. H. Williams, Nature, 230, 228 (1971).
10. M. F. Holick, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 68, 803 (1971).
11. M. F. Holick, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, T. Suda, R. J. Cousins, Biochemistry, 10, 2799 (1971).

12. A. W. Norman, J. F. Myrtle, R. J. Midgett, H. G. Nowicki, V. Williams, G. Popjak, *Science*, **173**, 51 (1971).
13. D. R. Fraser, E. Kodicek, *Nature*, **228**, 764 (1970).
14. R. Gray, I. Boyle, H. F. DeLuca, *Science*, **172**, 1232 (1971).
15. H. F. DeLuca, *Federation Proceeding*, **33**, 2211 (1974).
16. M. F. Holick, E. I. Semmler, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, *Science*, **180**, 190 (1973).
17. D. H. R. Barton, R. H. Hesse, M. M. Pechet, E. Rizzardo, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2748 (1973).
18. M. R. Haussler, J. E. Zerwekh, R. H. Hesse, E. Rizzardo, M. M. Pechet, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **70**, 2248 (1973).
19. C. Kaneko, S. Yamada, A. Sugimoto, Y. Eguchi, M. Ishikawa, T. Suda, M. Suzuki, S. Kakuta, S. Sasaki, *Steroids*, **23**, 75 (1974).
20. M. F. Holick, P. Kasten-Schraufrogel, T. Tavela, H. F. DeLuca, *Arch. Biochem. Biophys.*, **166**, 63 (1975).
21. Ph. Bordier, M. M. Pechet, R. Hesse, P. Marie, H. Rasmussen, *N. Engl. J. Med.*, **291**, 866 (1974).
22. T. M. Chalmers, M. W. Davie, J. O. Hunter, K. F. Szaz, B. Pelc, E. Kodicek, *Lancet* II, 1973, 696.
23. W. H. Okamura, M. N. Mitra, R. M. Wing, A. W. Norman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **60**, 179 (1974).
24. H. Y. Lam, B. L. Onisko, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, *Там же*, **59**, 845 (1974).
25. Пат. США 3906014 (1975); *РЖХим.*, 1976, 140234.
26. A. W. Norman, M. N. Mitra, W. H. Okamura, R. M. Wing, *Science*, **188**, 1013 (1975).
27. T. Suda, H. F. DeLuca, H. K. Schnoes, G. Ponchon, Y. Tanaka, M. F. Holick, *Biochemistry*, **9**, 2917 (1970).
28. M. F. Holick, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, R. W. Gray, I. T. Boyle, T. Suda, *Там же*, **11**, 4251 (1972).
29. I. T. Boyle, R. W. Gray, H. F. DeLuca, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A.*, **68**, 2131 (1971).
30. Y. Tanaka, H. F. DeLuca, N. Ikekawa, M. Morisaki, N. Koizumi, *Arch. Biochem. Biophys.*, **170**, 620 (1975).
31. I. T. Boyle, J. L. Omdahl, R. W. Gray, H. F. DeLuca, *J. Biol. Chem.*, **248**, 4174 (1973).
32. T. Suda, H. F. DeLuca, H. K. Schnoes, Y. Tanaka, M. F. Holick, *Biochemistry*, **9**, 4776 (1970).
33. M. F. Holick, A. Kleiner-Bossaller, H. K. Schnoes, P. M. Kasten, I. T. Boyle, H. F. DeLuca, *J. Biol. Chem.*, **248**, 6691 (1973).
34. H. Y. Lam, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, *Steroids*, **25**, 247 (1975).
35. M. Peacock, G. A. Taylor, J. Redel, *FEBS Letters*, **62**, 248 (1976).
36. A. Kleiner-Bossaller, H. F. DeLuca, *Biochem. Biophys. Acta*, **338**, 489 (1974).
37. D. A. Procsal, H. L. Henry, E. J. Friedlander, A. W. Norman, *Arch. Biochem. Biophys.*, **179**, 229 (1977).
38. Р. И. Яхимович, *Химия витаминов D*, «Наукова думка», Киев, 1978, стр. 27.
39. A. Windaus, F. Schnek, F. Werder, *Hoppe-Seiler's Z. physiol. Chem.*, **241**, 100 (1936).
40. F. Schenk, *Naturwissenschaften*, **25**, 159 (1937).
41. A. Windaus, H. Lettre, F. Schenk, *Ann.*, **520**, 98 (1935).
42. Л. Физер, М. Физер, *Стероиды*, «Мир», М., 1964, стр. 158.
43. Е. В. Яблонская, Г. М. Сегаль, *Химия природн. соед.*, 1973, 739.
44. H. B. Henbest, E. R. Jones, E. A. Bide, R. W. Peevers, P. A. Wilkinson, *Nature*, **158**, 169 (1946).
45. F. Hunziker, F. X. Mullner, *Helv. Chim. Acta*, **41**, 70 (1958).
46. Р. И. Яхимович, Н. С. Недашкова, Л. К. Курченко, Г. Г. Гируштин, *Авт. свид. СССР* № 328087 (1972); *Бюлл. изобр.*, 1972, № 6, 63.
47. Р. И. Яхимович, Э. С. Котляр, Л. К. Курченко, В. А. Богуславский, *Хим. фарм. ж.*, **7**, № 6, 33 (1973).
48. Пат. ВНР 151690 (1964); *С. А.*, **62**, 7846 (1965).
49. Пат. ВНР 148480 (1961); *С. А.*, **58**, 8021 (1963).
50. Швейц. пат. 351960 (1956); *С. А.*, **56**, 14376 (1962).
51. Р. И. Яхимович, Л. К. Курченко, *Хим. фарм. ж.*, **8**, № 9, 22 (1974).
52. R. M. Moriarty, H. Paaren, J. Gilmore, *Chem. Commun.*, 1974, 927.
53. Р. И. Яхимович, Н. Ф. Фурсаева, Г. М. Сегаль, *Биоорган. химия*, **2**, 1526 (1976).
54. D. Freeman, A. Acher, Y. Mazur, *Tetrahedron Letters*, 1975, 261.
55. C. Kaneko, A. Sugimoto, Y. Eguchi, S. Yamada, M. Ishikawa, S. Sasaki, T. Suda, *Tetrahedron*, **30**, 2701 (1974).
56. S. C. Eyley, D. H. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1976, 727.
57. L. Velluz, G. Amiard, B. Goffinet, *Bull. soc. chim. France*, 1955, 1341.
58. E. Havinga, *Chimia*, **16**, № 5, 145 (1962).
59. G. M. Sanders, J. Pot, E. Havinga, *Fortschr. Chem. Organ. Naturstoffe*, **27**, 131 (1969).
60. E. Havinga, *Experientia*, **29**, 1181 (1973).

61. Т. Kobayashi, Vitamins, 47, № 5, 187 (1973).
62. Р. И. Яхимович, В. П. Вендт, В. А. Богуславский, Прикл. биохим. микробиол., 11, № 2, 254 (1975).
63. J. W. Blunt, H. F. DeLuca, Biochemistry, 8, 671 (1969).
64. Заявка ФРГ 1933375 (1969); С. А., 72, 125058 (1970).
65. S. J. Halkes, N. P. Van Vliet, Rec. trav. chim. Pays-Bas, 88, 1080 (1969).
66. J. E. Van Lier, L. L. Smith, J. Org. Chem., 35, 2627 (1970).
67. G. R. Claude, G. L. Peaumont, Compt. rend., 260, 3204 (1965).
68. L. Ruzicka, W. H. Fischer, Helv. Chim. Acta, 20, 1291 (1937).
69. A. I. Ryer, W. H. Gebert, V. M. Murrill, J. Am. Chem. Soc., 72, 4247 (1950).
70. W. G. Dauben, H. L. Brandlow, Там же, 72, 4248 (1950).
71. A. Rotman, Y. Mazur, Chem. Commun., 1974, 15.
72. J. A. Campbell, D. M. Squires, J. C. Babcock, Steroids, 13, 567 (1969).
73. Пат. США 3833622 (1974); РЖХим., 1975, 120298.
74. Ш. С. Леви, Н. А. Богословский, Р. П. Евстигнеева, Г. И. Самохвалов, Ж. общ. химии, 44, 2596 (1974).
75. Н. А. Богословский, Ш. С. Леви, Авт. свид. СССР № 341311 (1974); РЖХим., 1975, 40132.
76. Н. А. Богословский, Ш. С. Леви, Р. П. Евстигнеева, Н. П. Лазарева, Э. А. Петрова, Хим. фарм. ж., 8, № 6, 44 (1974).
77. Н. А. Богословский, Ш. С. Леви, Р. П. Евстигнеева, Г. И. Самохвалов, Ж. общ. химии, 45, 925 (1975).
78. S. C. Eyley, D. H. Williams, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1976, 731.
79. D. H. R. Barton, T. Shioiri, D. A. Widdowson, J. Chem. Soc. (C), 1971, 1968.
80. J. J. Partridge, S. Faber, M. R. Uskokovic, Helv. chim. acta, 57, 764 (1974).
81. Пат. США 3822254 (1974); РЖХим., 1975, 100258.
82. W. G. Salmond, K. D. Maisto, Tetrahedron Letters, 1977, 987.
83. W. G. Salmond, M. C. Sobala, K. D. Maisto, Там же, 1977, 1237.
84. W. G. Salmond, M. C. Sobala, Там же, 1977, 1695.
85. T. A. Narwid, K. E. Cooney, M. R. Uskoković, Helv. chim. acta, 57, 771 (1974).
86. T. A. Narwid, M. R. Uskoković, Пат. США 3856780 (1974); РЖХим., 1975, 180241.
87. J. Wicha, K. Bal, Chem. Commun., 1975, 968.
88. M. Morisaki, J. Rubio-Lightbourn, N. Ikekawa, Chem. Pharm. Bull., Tokyo, 21, 457 (1973).
89. M. Morisaki, K. Bannai, N. Ikekawa, Там же, 21, 1853 (1973).
90. J. Rubio-Lightbourn, M. Morisaki, N. Ikekawa, Там же, 21, 1854 (1973).
91. M. Morisaki, J. Rubio-Lightbourn, N. Ikekawa, T. Takeshita, Там же, 21, 2568 (1973).
92. M. Seki, J. Rubio-Lightbourn, M. Morisaki, M. Ikekawa, Там же, 21, 2783 (1973).
93. N. Ikekawa, M. Morisaki, J. Rubio-Lightbourn, Пат. США 3868396 (1975); РЖХим., 1976, 10235.
94. S. K. Dasgupta, D. R. Crump, M. Gut, J. Org. Chem., 39, 1658 (1974).
95. Франц пат. 2149796 (1973); РЖХим., 1974, 7Н347.
96. W. Bergmann, J. P. Duszka, J. Org. Chem., 23, 459 (1958).
97. N. Ikekawa, M. Morisaki, H. Ohtaka, Y. Chiyoda, Chem. Commun., 1971, 1498.
98. S. M. L. Chen, K. Nakanishi, N. Awata, M. Morisaki, N. Ikekawa, Y. Shimizu J. Amer. Chem. Soc., 97, 5297 (1975).
99. T. Takeshita, S. Ishimoto, N. Ikekawa, Chem. Pharm. Bull., 24, 1928. (1976).
100. См.⁴², стр. 375.
101. N. Ikekawa, K. Tsuda, M. Morisaki, Chem. Ind., 1966, 1179.
102. N. Ikekawa, N. Morisaki, K. Tsuda, T. Yoshida, Steroids, 12, 41 (1968).
103. J. P. Moreau, D. J. Aberhart, E. Caspi, J. Org. Chem., 39, 2018 (1974).
104. R. K. Varma, M. Koreeda, B. Jagen, K. Nakanishi, E. Caspi, Там же, 40, 3680 (1975).
105. Z. Cohen, E. Keinan, Y. Mazur, A. Ulman, Там же, 41, 2651 (1976).
106. M. Lj. Mihailović, Lj. Lorenc, N. Popov, J. Kalvoda, Helv. Chim. Acta, 54, 2281 (1971).
107. M. Lj. Mihailović, Lj. Lorenc, V. Pavlovic, J. Kalvoda, Tetrahedron, 33, 441 (1977).
108. B. Pelc, E. Kodicek, J. Chem. Soc., (C), 1970, 1624.
109. D. E. M. Lawson, P. W. Wilson, E. Kodicek, Nature, 222, 171, (1969).
110. D. E. M. Lawson, P. W. Wilson, E. Kodicek, Biochem. J., 115, 269 (1969).
111. B. Pelc, E. Kodicek, J. Chem. Soc., (C) 1971, 1568.
112. N. Ikekawa, M. Morisaki, K. Bannai, Japan Kokai 75 64263 (1975); С. А., 83, 114758 (1975).
113. A. Furst, L. Labler, W. Meier, K. H. Pfoertner, Helv. Chim. Acta, 56, 1708 (1973).
114. M. Morisaki, A. Saika, K. Bannai, M. Sawamura, J. Rubio-Lightbourn N. Ikekawa, Chem. Pharm. Bull., 23, 3272 (1975).
115. E. J. Semmler, M. F. Holick, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, Tetrahedron Letters, 1972, 4147.

116. Пат. США 3741996 (1973); РЖХим., 1974, 9Н292.
117. Пат. США 3901928 (1975); РЖХим., 1976, 11О211.
118. A. B. Turner, J. Chem. Soc., (C), 1968, 2568.
119. C. Djerassi, G. Rosenkranz, J. Romo, S. Kaufmann, J. Pataki, J. Am. Chem. Soc., 72, 4534 (1950).
120. E. Glotter, M. Weissenberg, D. Lavie, Tetrahedron, 26, 3857 (1970).
121. Заявка ФРГ 2400189 (1975); РЖХим., 1975, 6О208.
122. M. Ishikawa, C. Kaneko, S. Sasaki, T. Suda, S. Yamada, Y. Eguchi, A. Sugimoto, Japan Kokai, 75, 84560 (1975); C. A., 83, 179412 (1975).
123. M. Ishikawa, C. Kaneko, S. Sasaki, T. Suda, S. Yamada, Y. Eguchi, A. Sugimoto, Japan Kokai 75, 84555 (1975); C. A., 83, 206483 (1975).
124. C. Kaneko, S. Yamada, A. Sugimoto, M. Ishikawa, S. Sasaki, T. Suda, Tetrahedron Letters, 1973, 2339.
125. M. Morisaki, K. Bannai, N. Ikekawa, Chem. Pharm. Bull., 24, 1948 (1976).
126. N. Ikekawa, M. Morisaki, K. Bannai, Японск. пат. 75 69059 (1975); C. A., 83, 114757 (1975).
127. R. G. Harrison, B. Lythgoe, P. W. Wright, Tetrahedron Letters, 1973, 3649.
128. R. G. Harrison, B. Lythgoe, P. W. Wright, J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 1974, 2654.
129. N. Ikekawa, M. Morisaki, F. Rubio, Японск. пат. 7564264 (1975); C. A., 83, 114759 (1975).
130. I. Matsunaga, K. Ochi, H. Nagano, M. Shindo et al., Японск. пат. 76100056 (1976); C. A. 86, 90143 (1977).
131. T. A. Narwid, J. F. Blount, J. A. Iacobelli, M. R. Uskoković, Helv. Chim. Acta, 57, 781 (1974).
132. Пат. США 3887545; РЖХим., 1976, 70247.
133. Пат. США 3993675 (1976); РЖХим., 1977, 14О158.
134. D. H. R. Barton, R. H. Hesse, M. M. Pechet, E. Rizzardo, Chem. Commun., 1974, 203.
135. M. N. Mitra, A. W. Norman, W. H. Okamura, J. Org. Chem., 39, 2931 (1974).
136. H. Y. Lam, H. K. Schnoes, H. F. DeLuca, T. C. Chen, Biochemistry, 12, 4851 (1973).
137. Пат. США 3715374 (1973); РЖХим., 1973, 24Н432.
138. R. B. Moffett, D. I. Weisblat, J. Am. Chem. Soc., 74, 2183 (1952).
139. Заявка ФРГ 2409971 (1974); C. A., 82, 4480 (1975).
140. J. Redel, P. Bell, F. Delbarre, E. Kodicek, Compt. rend. D, 278, 529 (1974).
141. J. Redel, N. Bazely, Y. Calando, F. Delbarre, P. A. Bell, E. Kodicek, J. Steroid Biochem., 6, № 2, 117 (1975).
142. N. Koizumi, M. Morisaki, N. Ikekawa, A. Suzuki, T. Takeshita, Tetrahedron Letters, 1975, 2203.
143. M. Seki, N. Koizumi, M. Morisaki, N. Ikekawa, Там же, 1975, 15.
144. J. J. Partridge, V. Toome, M. R. Uskoković, J. Am. Chem. Soc., 98, 3739 (1976).
145. Пат. США 3994878 (1976); РЖХим., 1977, 15О175.
146. Пат. США 3739001 (1973); РЖХим., 1974, 7Н345.
147. J. Redel, P. Bell, F. Delbarre, E. Kodicek, Compt. rend. D, 276, 2907 (1973).
148. J. Redel, P. A. Bell, N. Bazely, Y. Calando, F. Delbarre, E. Kodicek, Steroids, 24, 463 (1974).
149. N. Ikekawa, M. Morisaki, N. Koizumi, Y. Kato, T. Takeshita, Chem. Pharm. Bull., 23, 695 (1975).
150. Y. Kato и др., Японск. пат. 76108046, 108047, 108048, 108049; C. A., 86, 73009—73012 (1977).

Институт биохимии АН УССР, Киев