

Advances on Synthesis of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ and Related Analogues

Chongyang Liu¹, Hui Yang², Qiu Wang^{1*}

¹College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University, Changsha

²Lixian Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lixian, Hunan

Email: *WangQA@hnu.edu.cn

Received: Dec. 16th, 2013; revised: Dec. 18th, 2013; accepted: Dec. 20th, 2013

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

An increasing number of synthetic Vitamin D analogues are now being used as new powerful drugs for treatment of various human diseases and also as sensitive molecular biology probes. This paper reviews the synthetic methods and advances in synthesis of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and related analogues.

Keywords

1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃; Analogues; Synthesis; Advances

1 α ,25-二羟基维生素D₃及其类似物的 合成研究进展

刘重阳¹, 杨 辉², 汪秋安^{1*}

¹湖南大学化学化工学院, 长沙

²澧县中医院, 湖南澧县

Email: *WangQA@hnu.edu.cn

收稿日期: 2013年12月16日; 修回日期: 2013年12月18日; 录用日期: 2013年12月20日

*通讯作者。

摘要

许多合成的维生素D类似物正在被应用当作新的治疗药物和灵敏的生物分子探针，本文综述了活性维生素D₃即1 α ,25-二羟基维生素D₃及其类似物的合成方法研究进展。

关键词

1 α ,25-二羟基维生素D₃; 类似物; 合成; 进展

1. 引言

维生素 D 的代谢研究证明：维生素 D 只有在人体内被转化为活性代谢物后才具有生理活性，代谢物的结构多为维生素 D 类的羟基衍生物，其中具有代表性的有：25-羟基维生素 D₃ (25-OH-VD₃)、活性更强的 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ (1 α ,25-(OH)₂-VD₃) **1** 等。1 α -羟基维生素 D₃ (1 α -OH-VD₃) **2** 虽不是维生素 D₃ 在人体内的直接代谢产物，但服用后即迅速转化为 **1**，特殊的维生素 D 受体已经在三十多种人体组织中发现。因此维生素 D 类化合物也被应用当作灵敏的生物分子探针，用于分子生物学研究。活性维生素 D₃ 主要是 1 α ,25-二羟基维生素 D₃，除了经典的体内钙磷调节功能外，近年来还发现它具有促进细胞分化和抑制细胞增殖的功能，可用于治疗恶性肿瘤如白血病、乳腺癌、子宫颈癌，皮肤增生性疾患如牛皮癣、脂溢性皮炎和免疫系统疾病如 AIDS 病等[1] [2]。表 1 列出了制药公司开发成药物或正在临床试验的活性维生素 D₃ 类化合物的结构和名称。

人们在合成维生素 D 活性代谢产物如 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 的同时，大量的类似物被合成。在这些合成的类似物中，有的表现出更强的生理活性。如氟代的 1 α ,25-二羟基维生素 D₃，其活性强度为原有母体分子的 5~10 倍，分子中含有环氧基团和过氧键侧链的化合物具有抑制骨髓白细胞增生的作用。1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 在治疗剂量时，其钙活性可引起高钙症，使其应用受到限制。1990 年 Deluca 等人[3]发现，当 **1** 中 A 环 19-亚甲基用两个氢取代时，形成的 19-失碳-1 α ,25-二羟基维生素 D₃ **3**(图 1)，其细胞分化活性明显增加，而钙活性仅是 **1** 的十分之一，这一良好结果引起人们对 **1** 及其类似化合物合成的极大的兴趣。本文将对 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 及其类似物的合成研究进展做一综述。

2. 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 的生物合成

天然维生素 D 类化合物是通过动物体或人体内的一些甾醇分子经脱氢和 B 环开裂转化而来的。如人体皮肤中含有的 7-脱氢胆固醇通过阳光中短紫外线的作用，发生周环反应，7-脱氢胆固醇分子中的环己二烯开环转变成开链共轭三烯结构(即原维生素 D₃)，第二步，在热的作用下，原维生素 D₃ 中相应的角甲基上一个 α -H 原子发生[1,7]迁移反应得维生素 D₃，无活性的维生素 D₃ 前体分子经肝脏转化为体内的主要循环形式 25-羟基维生素 D₃，再经过肾脏转化为 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ **1**，通过这一活性形式调节各种生理功能[4](Scheme 1)。

3. 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 及其类似物的合成研究进展

维生素 D 的一般合成策略是：首先合成由其分子中 C₅~C₆ 键，或 C₆~C₇ 键，或 C₇~C₈ 键断裂形成的 A 环和带侧链的 CD 环，然后通过会聚合成连接 A 环和 CD 环。

Table 1. Some active vitamin D₃ analogues as new drugs and new drug candidates
表 1. 一些已经被开发成药物或正在临床试验的活性维生素 D₃ 类化合物

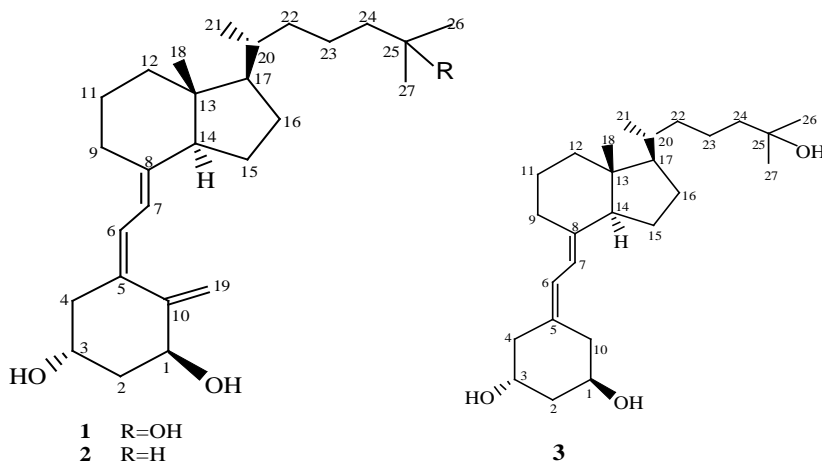
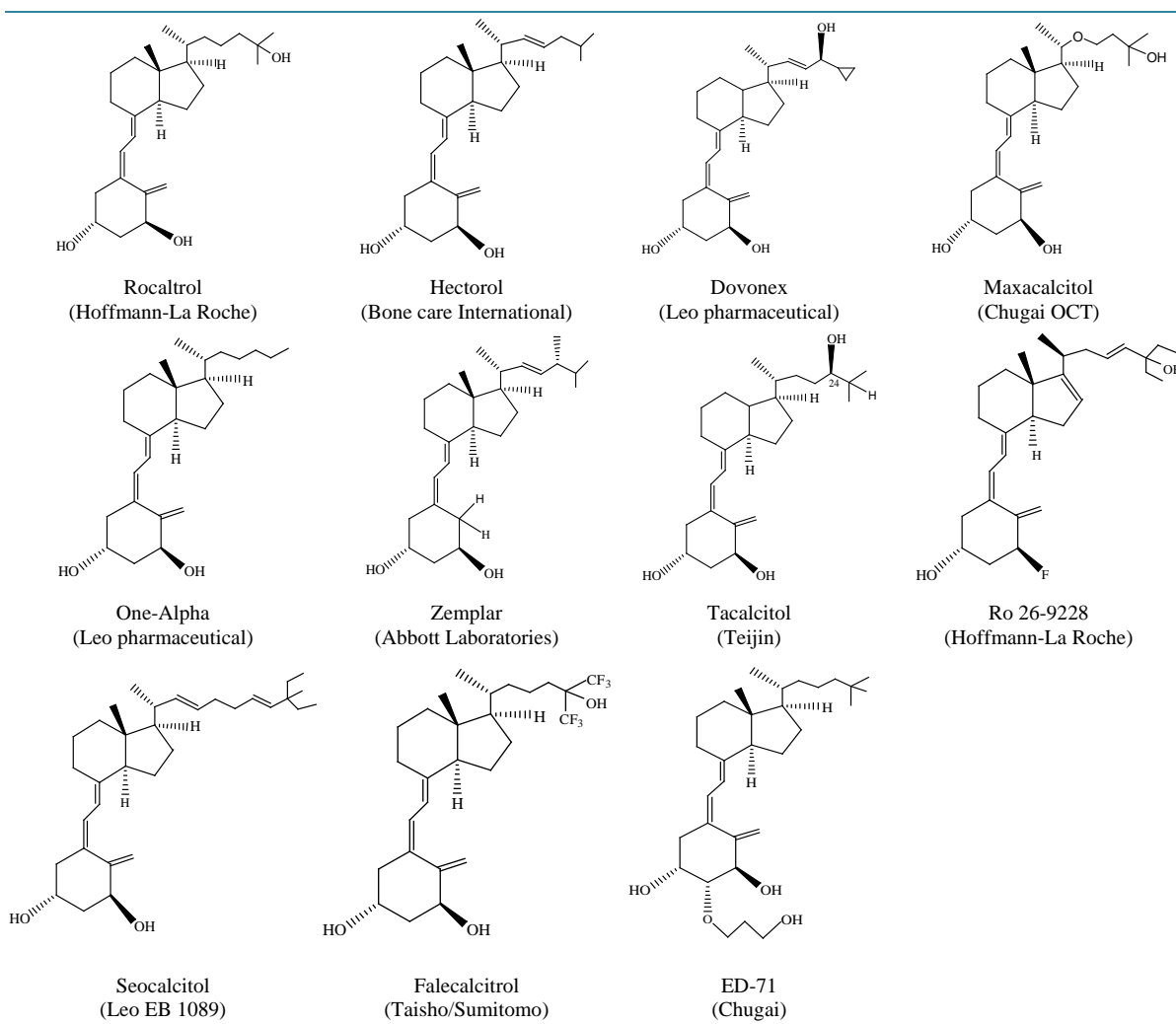
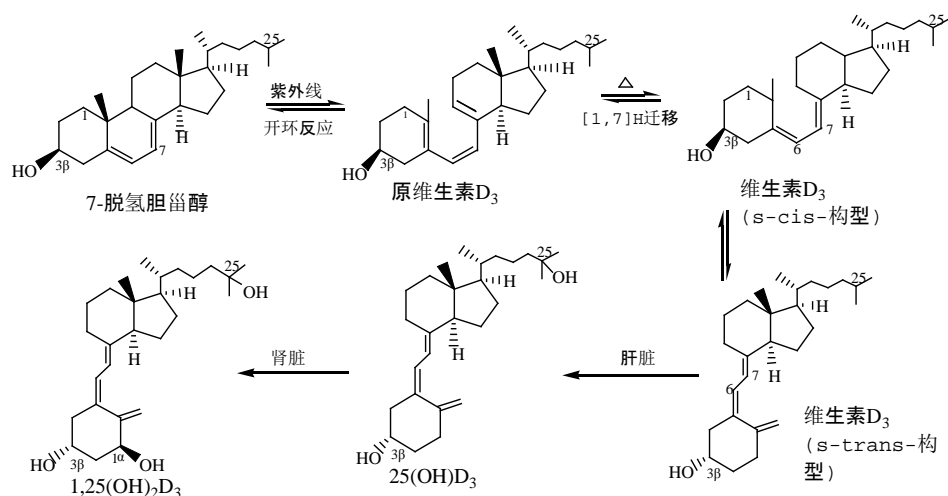


Figure 1. The chemical structures of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ **1** and 19-nor 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ **3**

图 1. 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ **1** 的和 19-失碳-1 α ,25-二羟基维生素 D₃ **3** 的化学结构



Scheme 1. Biosynthesis of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃
Scheme 1. 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 的生物合成途径

3.1. 通过 C7~C8 键连接 A 环和 CD 环的合成策略

3.1.1. Wittig-Horner 法

1975 年, Lythgoe 等^[5]通过此方法, 完成了维生素 D 的模型试验, 反应中 A 环连接的双键未发生迁移, 新产生的 C₇~C₈ 双键构型符合要求。此法成功地应用于 1 α ,25-二羟基 VD₃ 的合成(Scheme 2)。

A 环中间体 **4** 是维生素 D 全合成中使用频率最高的中间体。A 环中间体 **4** 及其类似物可以通过不对称反应合成, 也可以利用手性合成原料进行合成。Posner^[6]通过不对称的 Diels-Alder 反应以高收率和高 e. e. 值合成得到环加成产物 **8**, **8** 再经过开环、除砷基团、双键异构化、脱保护基和羟基保护以 82% 的总收率给出环己烯基羧酸酯 **10**, **10** 经 DIBAL 还原、[3,3] σ 迁移和异构化反应以约 80% 的收率给出 **12**, 然后被转化为 **4** (Scheme 3)。

Kabat^[7]从吡喃酮通过不对称的 Ene 反应经过 16 步反应以 7% 的总收率完成了 **18** 的合成(Scheme 4)。**18** 是合成化合物 **4** 的前体。

Roumen 等^[8]以(S)-香芹酮为原料, 以合成路线合成了 **4**(Scheme 5)。

另一个构建 A 环合成子的方法是由 Takahashi^[9]开发的钯催化下的 Heck 反应, 可用于合成 1 α ,25-二羟基 VD₃ 的 2-羟基衍生物 A 环合成子。它可由 D-mannitol **21** 的三丙酮缩酮衍生物为原料合成。其合成路线如 Scheme 6。

Kobayashi 等^[10]以手性单酯 **27** 为原料, 通过酶法在区域选择性和立体选择性的控制下合成了 A 环合成子 **4** 的前体 **31**(Scheme 7)。

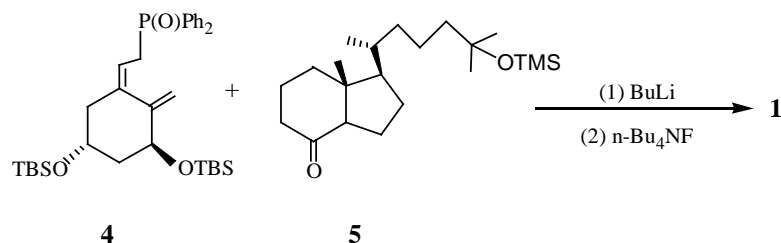
Ogasawara 及其合作者^[11]发现了一个合成两种对映异构体形式的光学纯的三环二烯酮 **34**, 通过应用脂肪酶催化不对称合成内消旋前体, 然后经过钯类催化剂对手性的单乙酰产物进行消除而得到。通过这个方法, 他们又发现了一个新的合成 A 环合成子的方法。这样以(-)-**34** 为原料经过 10 步反应, 可以得到 A 环合成前体 **37**, 总收率为 25%(Scheme 8)。

在合成 1 α ,25-二羟基 VD₃ 类似物时, Deluca 等^[12] [13]以(-)-奎尼酸为原料利用 Wittig-Horner 法合成了一系列新的 2 α 或 2 β -羟基, 2-甲基、2-亚甲基的 1 α ,25-二羟基-19-失碳 VD₃ 的类似物。Yagamare^[14]Sarandeses 等^[15]采用 Wittig-Horner 法合成了 CD 环上带环状侧链结构的新的 1 α ,25-二羟基 VD₃ 类似物。2010 年 Gleason 等^[16]采用类似方法设计合成了双重官能团的邻氨基酰苯胺 1 α ,25-二羟基维生素 D₃

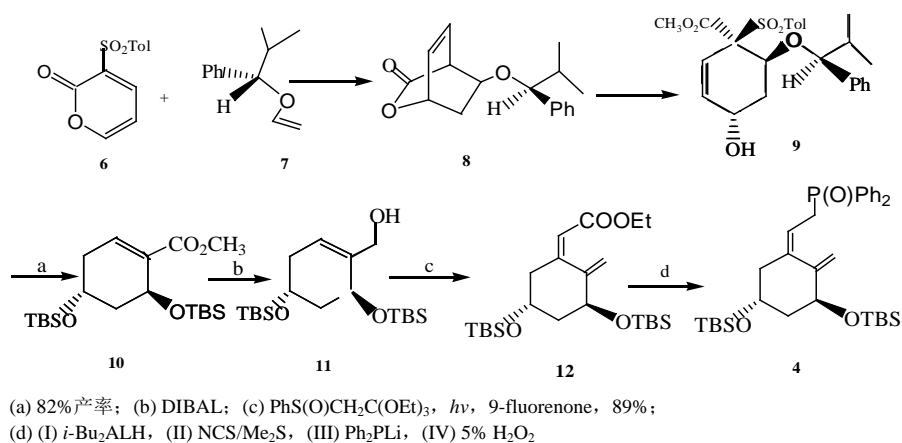
类似物。它是一个强 VDR 拮抗剂。2013 年 Maehr 等[17]合成了重氢同位素标记的 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 类似物，以研究其抗肿瘤活性及其体内代谢机理。

3.1.2. Cross-Coupling 法

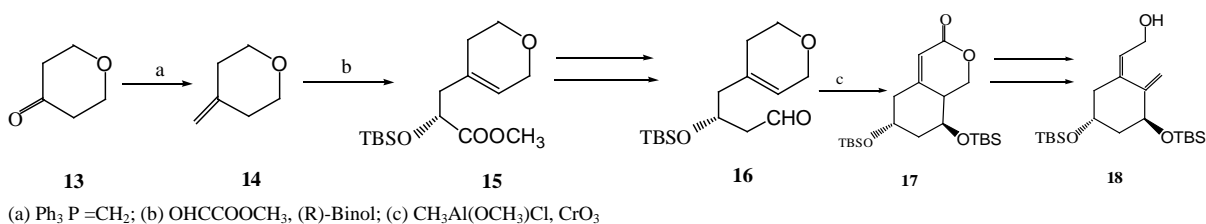
此法是利用金属试剂的偶联反应以 C₇~C₈ 键连接方式构成维生素 D 类化合物，最早由 Mourino 和



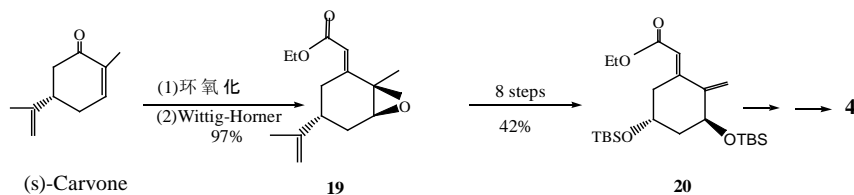
Scheme 2. Synthesis of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ by Wittig-Horner reaction
Scheme 2. 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 的 Wittig-Horner 法合成



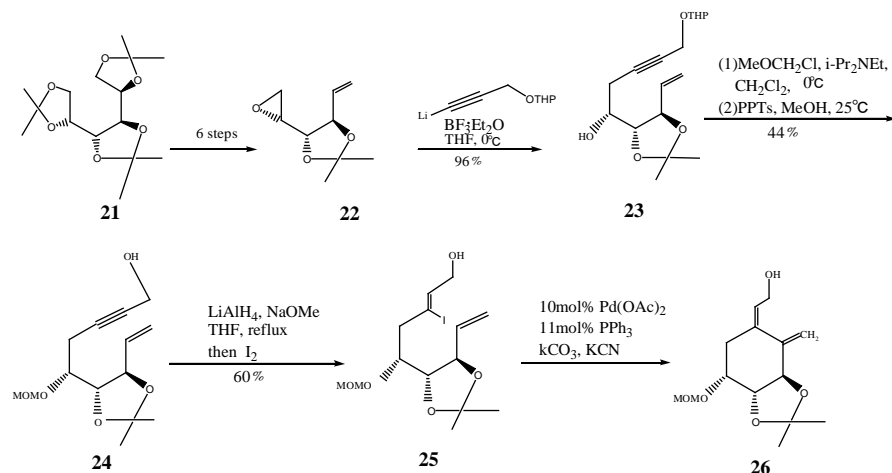
Scheme 3. Synthesis of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ A ring synthon 4
Scheme 3. 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ A 环合成子 4 的合成



Scheme 4. Synthesis of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ A ring synthon 18
Scheme 4. 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ A 环合成子 18 的合成

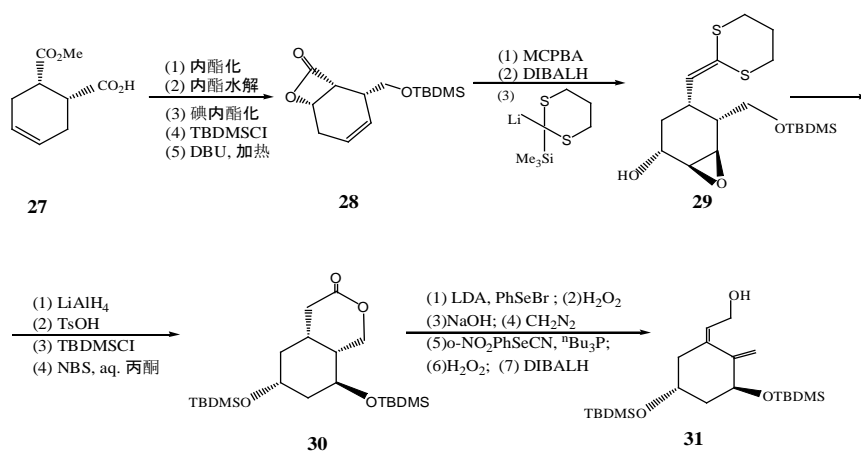


Scheme 5. Another synthesis of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ A ring synthon 4
Scheme 5. 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ A 环合成子 4 的另法合成



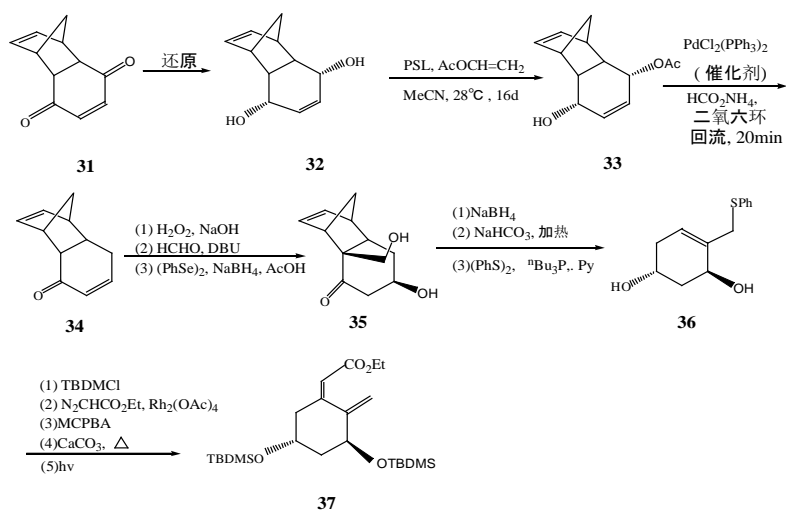
Scheme 6. Synthesis of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ A ring synthon **26**

Scheme 6. 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ A 环合分子 **26** 的另法合成



Scheme 7. Synthesis of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ A ring synthon **31**

Scheme 7. 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ A 环合分子 **31** 的另法合成



Scheme 8. Synthesis of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ A ring synthon **37**

Scheme 8. 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ A 环合分子 **37** 的另法合成

Okamura 提出。它是通过 A 环炔烃与 CD 环烯三氟甲基磺酸酯的钯催化偶联反应制备。其中 A 环炔烃和 CD 环烯三氟甲基磺酸酯分别由(S)-香芹酮(S-Carvone)和 Grundmann's 酮为起始原料, Grundmann's 酮通常由 VD₃ 或 VD₂ 臭氧化降解产物二醇 **38** 制得。

其合成路线如[18](Scheme 9)。

莽草酸和奎尼酸是一种廉价的手性原料, 它们也被用于维生素 D 类化合物 A 环的合成。Scheme 10 给出的是 Desmaele[19]用莽草酸合成 A 环中间体 **47** 的路线。

从香芹酮出发, Mourin[20]通过 11 步反应以 10% 的总收率合成了 **50**(Scheme 11)。

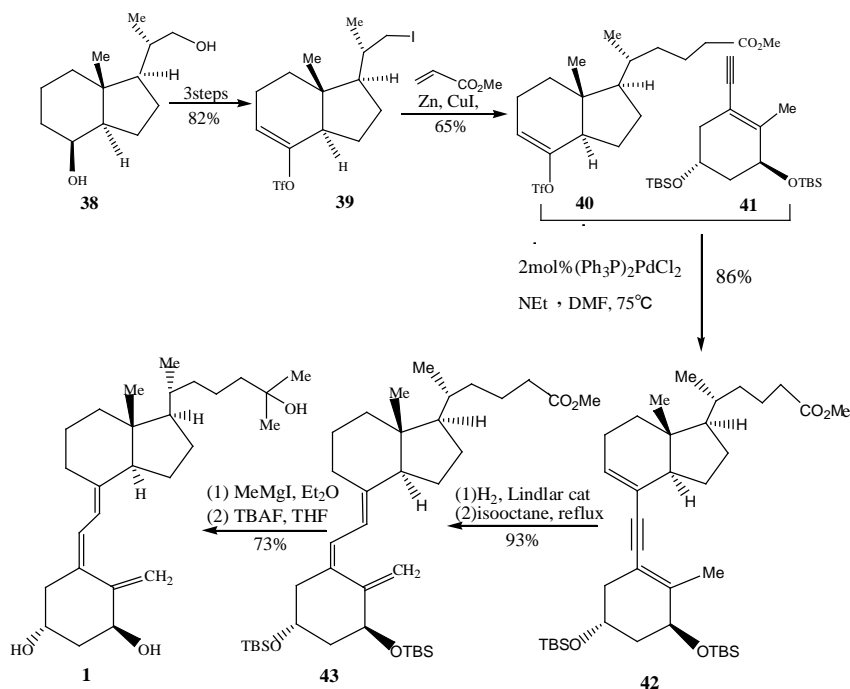
Stepanenko 和 Wicha[21]报道了(24S), 25-二羟基维生素 D 的 CD 环合成子的对映体选择性合成。二酮 **51** 很容易通过酵母还原得到光学活性羟基酮(S)-**52**[22], 因此羟基酮(S)-**52** 用 MCPBA 氧化得到内酯(S)-**53**。内酯 **53** 开环, 并制备亚丙基化合物 **54**。**54** 和 LDA 反应, 得到相应的烯醇化物, 然后用三甲基硅氯来终止反应。产物 **55** 进行两次 Mukaiyama-Michael 共轭加成, 反应是 **55** 和 **56** 在 TrSbCl₆ 存在下, 其后再和 **57** 反应, 得到大部分组分是 **58** 的混合物, 重结晶, 用 DIBALH 处理, 得到差向异构体二醇混合物, 然后伯羟基用对甲苯磺酰氯酯化, 硫醚氧化为砒, 这个砒接着用过量 LiAlH₄ 处理得到反式茛菪烷, 然后脱掉保护基得到所需要的二醇(24S)-**60**(Scheme 12)。

3.2. 通过 C₆-C₇ 键连接 A 环和 CD 环的合成策略

通过 C₆-C₇ 键连接 A 环和 CD 环的合成策略如图 2。

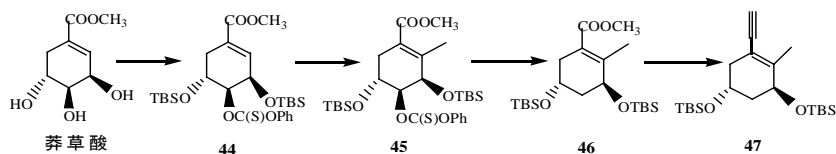
Vandewalle[23]小组以环丙烷醛衍生物作为 A 环合成子, 以烯溴衍生物作为 CD 环合成子, 完成了临床治疗牛皮癣药物的 TX522 **70** 的合成(Scheme 13)。

Vandewalle 小组[24]报道了 19-失碳-1 α ,25-二羟基 VD₃ **3** 的合成, 它是由 25-羟基 Grundmann's 酮衍生物 **66** 和一个顺式 1,3,5-环己三醇 **71** 通过化学酶方法合成的 A 环前体合成子来完成的, 其合成路线如



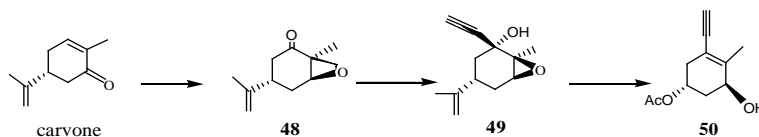
Scheme 9. Palladium catalyzed coupling united into 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ by A ring alkyne and CD cycloolefin three fluorinated methyl sulfonic acid ester

Scheme 9. A 环炔烃与 CD 环烯三氟甲基磺酸酯的钯催化偶联合成 1 α ,25-二羟基 VD₃



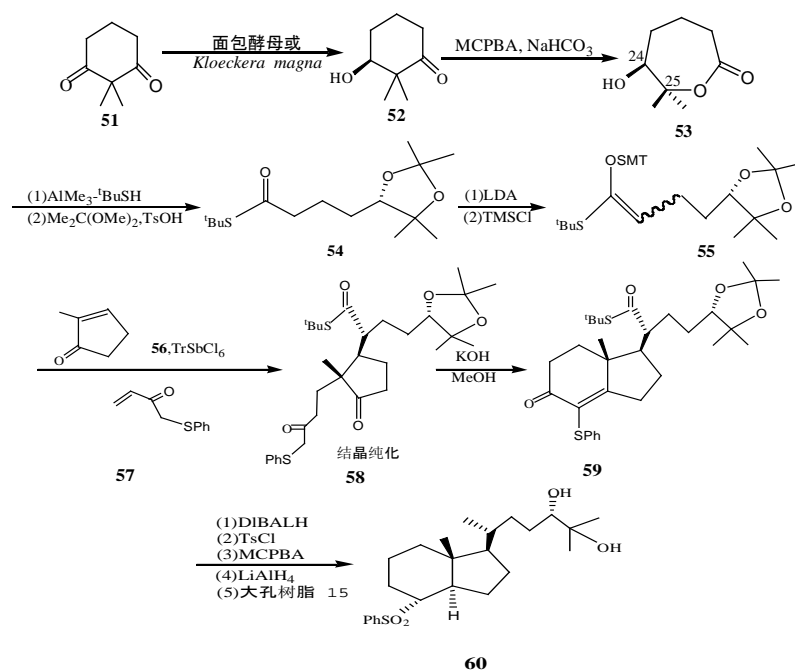
Scheme 10. Synthetic route from shikimic acid to A ring synthon 47

Scheme 10. 由莽草酸合成 A 环中间体 47 的路线



Scheme 11. Synthetic route from carvone to A ring synthon 50

Scheme 11. 由香芹酮合成 A 环中间体 50 的路线



Scheme 12. Synthesis of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ CD ring synthon

Scheme 12. 1 α ,25-二羟基 VD₃ 的 CD 环合成子的合成

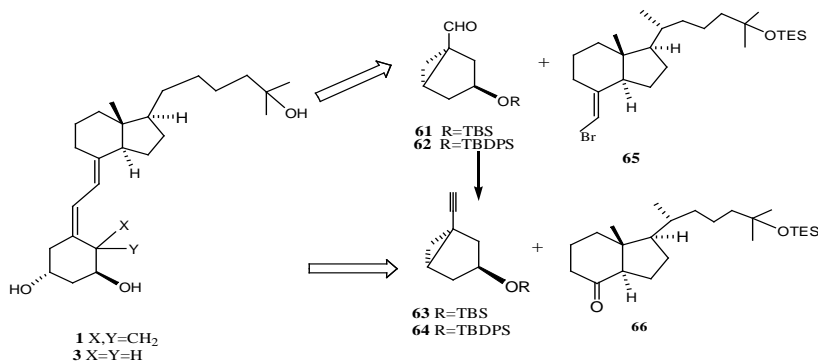


Figure 2. The retrosynthesis analysis of 1 α ,25-dihydroxy VD₃ 1 and 19-nor-1 α ,25-dihydroxy VD₃ 3 by C₆~C₇ link

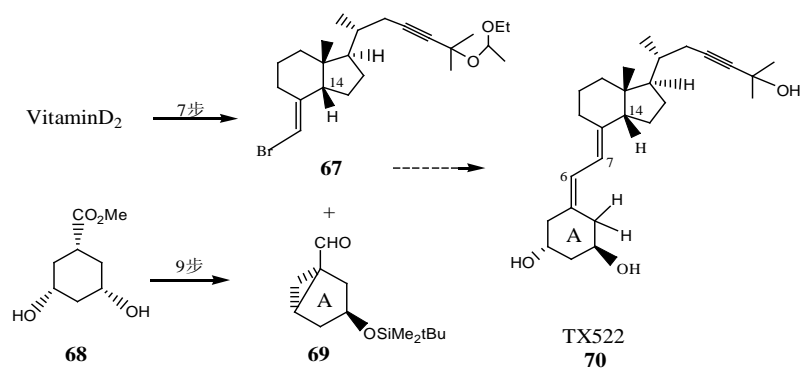
图 2. 1 α ,25-二羟基 VD₃ 1 和 19-失碳-1 α ,25-二羟基 VD₃ 3 通过 C₆~C₇ 键连接的逆合成分析

图(Scheme 14)。

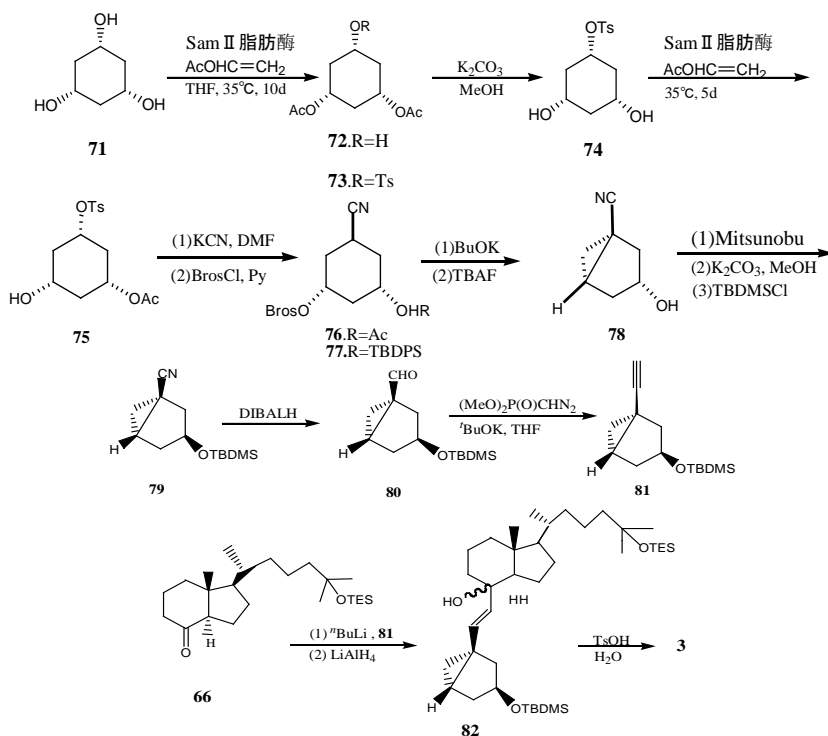
吴勇[25]以廉价易得的 D-(-)奎尼酸为手性源,通过 9 步反应,有效合成 19-失碳-1 α ,25-二羟基 VD₃ A 环合成子炔 **64**。作者[26]以顺,顺,顺-(3,5-二羟基-4-乙基)环己基甲酸酯为原料,通过脂酶催化的不对称水解等 8 步完成了 2-乙基取代的 A 环合成子 **83** 和 **84** 的合成,并与 CD 环的烯溴 **85** 反应完成了两种新的 2-乙基 19-失碳-1 α ,25-二羟基 VD₃ 类似物 **86** 和 **87** 的合成(Scheme 15)。陆群[27]采用化学与生物转化相结合的方法合成了帕立骨化醇。

3.3. 烯炔的钌催化环化反应法——Trost 法

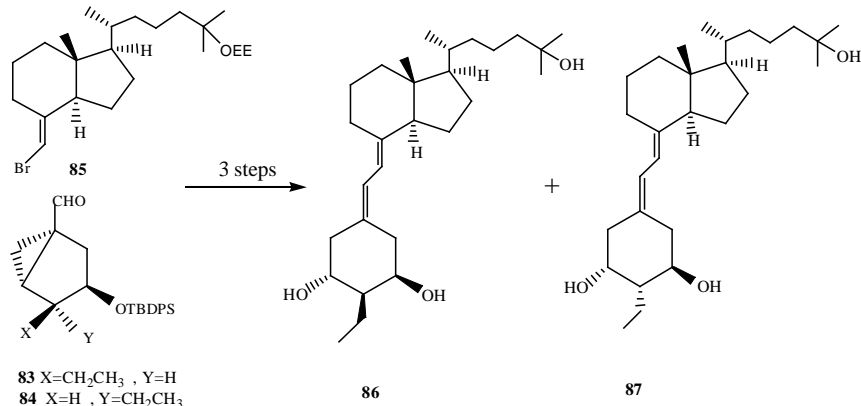
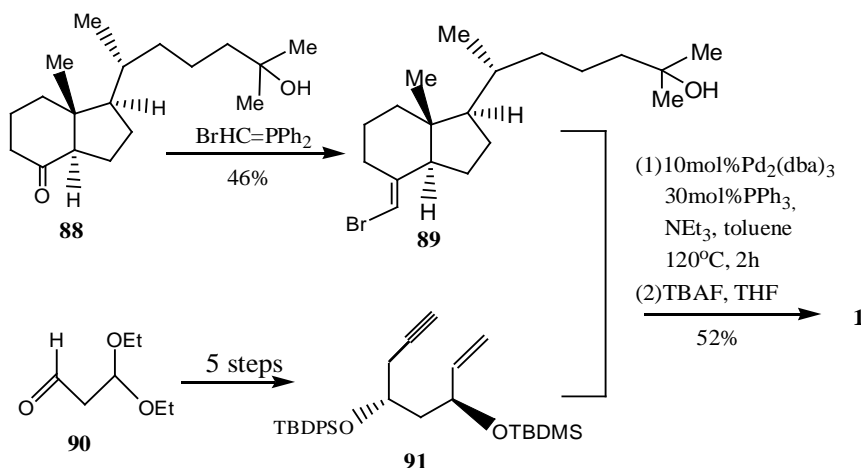
Trost[28]发展了一个利用烯炔的钌催化环化反应合成 VD₃ 的方法,其特点是通过 CD 环与烯炔反应,同时连接 C₆~C₇ 键和 C₁₀~C₁₅ 键从而实现 1 α ,25-二羟基 VD₃ 的合成。其合成路线如下(Scheme 16)。最近,



Scheme 13. Synthesis of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ analogue **70** by Vandewalle
Scheme 13. Vandewalle 合成 1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 法类似物 **70** 的方法



Scheme 14. Synthesis of 19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ **3**
Scheme 14. 19-失碳-1 α ,25-二羟基 VD₃ **3** 的合成

Scheme 15. Synthesis of 2-ethyl-19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ analoguesScheme 15. 2-乙基-19-失碳-1 α ,25-二羟基 VD₃ 类似物的合成Scheme 16. Synthesis of VD₃ by Palladium catalyzed olefin cyclization reactionScheme 16. 利用烯炔的钯催化环化反应合成 VD₃

Yoshitomo 等[29]用 Torst 策略合成了各种 2 α -取代的 1 α ,25-二羟基 VD₃ 类似物。

4. 结语

自从 1922 年麦克勒姆(McCilum)发现维生素 D, 1927 年温道斯(Windaus)推导出麦角甾醇是食物中维生素 D 的前体以后, 早期人们仅仅将其视为一种维生素类物质, 后来生物学表明: 维生素 D 也是一种内源性激素物质。以往人们仅仅把维生素 D 作为钙和磷的调节剂, 用其治疗小儿佝偻病、软骨病和骨质疏松症。1971 年德卢卡(Deluca)、诺曼(Norman)和科迪塞克(Kodicek)三个小组几乎同时确认维生素 D 最终活性形式为 1 α ,25-二羟基 VD₃。随后的研究表明, 活性维生素 D 类化合物具有细胞诱导分化作用和阻止肿瘤细胞增生作用, 可用于治疗肿瘤、牛皮癣和自身免疫疾病等。活性维生素 D 类化合物的化学和生物学研究引起人们高度重视。有机化学家通过各种方法合成了 1 α ,25-二羟基 VD₃ 及其大量类似物。对活性 VD₃ 的合成至今仍以传统的液相反应为主。由于活性 VD₃ 的合成往往要经历很长的反应路线、多步操作及纯化等不足。目前, 合成化学家们利用固相合成的高转化率、简单的洗涤式纯化过程等特点, 开发出了用固相方式合成活性 VD₃ 的方法。如维生素 D₃ 衍生物 Calcitriol 的合成, 可对 A、C 及 D 环进行完全方式的固相组装, 而且 A 环增加了结构多样性修饰。例如, Xu 等[30]采用固相有机硒树脂并通过[2,3] σ 迁移合成了 Vitamin D 类似物 Deltanoid。近年来由于不对称合成的发展, 使用新反应和新试剂, 提高立

体选择性和专一性，人们的注意力更多的转移到会聚合成的方法上。为了发展新型的老年疾病药物和抗肿瘤药物，人们除了继续寻找更经济、更实用的合成已知活性维生素 D₃ 类化合物的方法外，还需设计合成出更多更新的活性维生素 D₃ 类化合物。

参考文献 (References)

- [1] Zhu, G.D. and Okamura, W.H. (1995) Synthesis of vitamin D (Calciferol). *Chemical Reviews*, **95**, 1877-1952.
- [2] Posner, G.H. and Kahraman, M. (2003) Organic chemistry of vitamin D analogues (Deltanoids). *European Journal of Organic Chemistry*, **2013**, 3889-3895.
- [3] Perlman, K.L., Sicinski, R.R., Schnoes, H.K. and Deluce, H.F. (1990) 1 α ,25-Dihydroxy-19-nor vitamin D₃, a novel vitamin D-related compound with potential therapeutic activity. *Tetrahedron Letters*, **31**, 1823-1824.
- [4] 蔡祖恽 (2013) 近年来活性维生素 D 类似物的合成进展概述. *有机化学*, **33**, 2244-2258.
- [5] Lythgoe, B., Moran, T.A., Nambudiry, M.E.N., Rustern, S., Tideswell, J. and Wright, P.W. (1975) A practical synthesis of 1 α ,25-dihydroxy-vitamin D₃ by Wittig-Horner reaction. *Tetrahedron Letters*, **16**, 3863-3867.
- [6] Posner, G.H., Gouch, R.D. and Kinter, C. (1991) One-flask, regiospecific conversion of allylic alcohols into two-carbon-extended, conjugated dienoate esters. Use of a new sulfinyl orthoester. *The Journal of Organic Chemistry*, **56**, 6981-6986.
- [7] Kabat, M.M., Lange, M., Wovkulich, P.M. and Uskokovic, M.R. (1992) Asymmetric synthesis of a key 1 α , 25-dihydroxy-vitamin D₃ ring A synthon. *Tetrahedron Letters*, **33**, 7701-7705.
- [8] Andrzej, R.D., Lisa, M.G., Stanley, D.H., Marek, M.K., Liu, W., Masami, O., Roumen, R. and George, P.Y. (2002) Efficient synthesis of the A-ring phosphine oxide building block useful for 1 α ,25-dihydroxy-vitamin D₃ and analogues. *The Journal of Organic Chemistry*, **67**, 1580-1587.
- [9] Takahashi, T. and Nakazawa, M. (1993) Synthesis of 2-hydroxyl 1 α ,25-dihydroxy-vitamin D₃ ring A synthon by Heck reaction. *Synlett*, 37-40.
- [10] Kobayashi, S., Shibata, J., Shimada, M. and Ohno, M. (1990) An enantioselective synthesis of the A-ring synthon for Vitamin D₃ metabolites by chemicoenzymatic approach. *Tetrahedron Letters*, **31**, 1577-1580.
- [11] Kamikubo, T. and Ogasawara, K. (1995) Concise enantiocontrolled synthesis of the A-ring precursor of calcitriol from the chiral cyclohexadienone synthon. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **19**, 1951-1954.
- [12] Sicinski, R.R., Perlman, K.L. and Deluca, H.F. (1994) Synthesis and biological activity of 2-hydroxy and 2-alkoxy analogs of 1,25-dihydroxy-19-norvitamin D₃. *Journal of Medicinal Chemistry*, **37**, 3730-3738.
- [13] Sicinski, R.R., Prah, J.M., Smith, C.M. and Deluca, H.F. (1998) New 1 α , 25-dihydroxy-19-nor vitamin D₃ compounds of high biological activity: Synthesis and biological evaluation of 2-hydroxymethyl, 2-methyl, and methylene analogues. *Journal of Medicinal Chemistry*, **41**, 4662-4674.
- [14] Yagamare, F., Carlos, F., Cristian, V. and Antonio, M. (2000) Stereoselective synthesis of vitamin D₃ analogues with cyclic side chains. *Tetrahedron Letters*, **41**, 7323-7326.
- [15] Cornella, I., Sestelo, J.P., Mourino and Sarandeses, L.A. (2002) Synthesis of new 18-substituted analogues of calcitriol using a photochemical remote functionalization. *The Journal of Organic Chemistry*, **67**, 4707-4714.
- [16] Maehr, H., Rochel, N., Lee, H.J., Suh, N. and Uskokovic, M.R. (2013) Diastereotopic and deuterium effects in Gemini. *Journal of Medicinal Chemistry*, **56**, 3878-3888.
- [17] Lamblin, M., Spingarn, R., Wang, T.T., Burger, M.C., Dabbas, B., Moitessier, N., White, J.H. and Gleason, J.L. (2010) An o-aminoaniline analogue of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ functions as a strong vitamin D receptor antagonist. *Journal of Medicinal Chemistry*, **53**, 7461-7465.
- [18] Sestelo, J.P., Mascarenas, J.L., Lastedo, L. and Mourino, A. (1993) Ultrasonically induced conjugate addition of iodides to electron-deficient olefins and its application to the synthesis of side-chain analogs of the hormone 1 α , 25-dihydroxylvitamin. *Journal of Organic Chemistry*, **58**, 118-123.
- [19] Desmaele, D. and Tanler, S. (1985) Nouvelle synthèse du cycle A du 1s-hydroxycholecalciferol a partir DE L'acide quinone. *Tetrahedron Letters*, **26**, 4941-4946.
- [20] Castedo, L., Mascarenas, J.L. and Mourino, A. (1987) An improved synthesis of 1 α ,25-dihydroxy-vitamin D A synthons. *Tetrahedron Letters*, **28**, 2099-2102.
- [21] Stepanenko, W. and Wicha, J. (1998) Enantioselective synthesis of 24, 25-dihydroxy vitamin D₃ northern portion from (s)-3-hydroxy-2,2-dimethylcyclohexane-1-one. Remote asymmetric induction in an acid-catalysed conjugate addition. *Tetrahedron Letters*, **39**, 885-889.

- [22] Lu, Y., Barth, G., Kieslich, K., Strong, P.D., Duax, W.L. and Djerassi, C. (1983) Optical rotatory dispersion studies: Enzymatic reduction of 2-methyl-2-(trideuteriomethyl) cyclohexane-1,3-dione, unusual conformation of 2,2-dimethyl-3-hydroxycyclohexanone. *Journal of Organic Chemistry*, **48**, 4549-4552.
- [23] Wu, Y., Zhao, Y., Tian, H., Clercq, P.D., Vandewalle, M., Berthier, M., Pellegrino, G., Maillos, P. and Pascal, J.-C. (2001) A practical synthesis of A-ring precursors for 19-nor-1 α ,25-dihydroxy vitamin D₃ analogues. *European Journal of Organic Chemistry*, 3779-3783.
- [24] Huang, P.Q., Sabbe, K., Pottie, M. and Vandewalle, M. (1995) A novel synthesis of 19-nor 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and related analogues. *Tetrahedron Letters*, **36**, 8299-8302.
- [25] 吴勇 (1999) 19-去碳-1 α , 25-二羟基维生素 D₃A 环合成子的合成. *有机化学*, **19**, 374-378.
- [26] Wang, Q.A. and Zhao, Y.R. (2003) Efficient synthesis of 2-ethyl-A-ring analogues of 19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *Chemical Research in Chinese Universities*, **19**, 165-173.
- [27] 万阳, 文鹏, 张攀, 陆群 (2012) 化学与生物转化法合成帕立骨化醇. *有机化学*, **10**, 1988-1992.
- [28] Trost, B.M., Dumas, J. and Villa, M. (1992) New strategies for the synthesis of vitamin D metabolites via Pd-catalyzed reactions. *Journal of the American Chemical Society*, **114**, 9836-9845.
- [29] Yoshitomo, S., Kenichi, N., Masaaki, K., Atsushi, K., Kentaro, Y., Toshie, F., Katsuhiro, K., Naoki, M. and Hiroaki, T. (2001) Efficient and versatile synthesis of novel 2 α -substituted 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ analogues and their clocking to vitamin D receptors. *The Journal of Organic Chemistry*, **66**, 8760-8771.
- [30] Xu, W.M.; He, J., Yu, M.Q. and Shen, G.X. (2010) Site-selective modification of vitamin D analogue (Deltanoid) through a resin-based version of organoselenium 2,3-sigmatropic rearrangement. *Organic Letters*, **12**, 4431-4433.