

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 147178 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 4693/79

(51) Int.Cl.²: C 07 C 172/00

(22) Indleveringsdag: 06 nov 1979

(41) Alm. tilgængelig: 08 maj 1980

(44) Fremlagt: 07 maj 1984

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 07 nov 1978 GB 43458/78

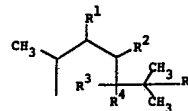
(71) Ansøger: *RESEARCH INSTITUTE FOR MEDICINE AND CHEMISTRY INC.; Cambridge, US.

(72) Opfinder: Robert Henry *Hesse; US, Graham *Johnson; GB.

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) Fremgangsmåde til 1-hydroxylering af 5,6-trans-vitamin D-forbindelser

(57) Sammendrag:

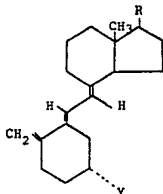


hvor R^1 og R^2 hver er H, halogen eller eventuelt beskyttet OH eller tilsammen en C-C-binding eller en epoxygruppe, R^3 og R^5 hver H, halogen eller eventuelt beskyttet OH og R^4 H, halogen, metyl eller etyl eller R^3 og R^4 tilsammen eventuelt beskyttet keto, med en selensyreester, især med formelen $R^1O-Se(O)-OR^2$, hvor R^1 og R^2 hver er H eller C_{1-9} alkyl, dog ikke begge H, eller tilsammen C_{2-9} alkyl. Selensyreesteren kan evt. dannes in situ af selensyrling eller selendioxyd og alkoholen. Oxydationen kan eventuelt ske i nærværelse af et metalsalt af en persyre, et alkylhydroperoxyd eller et ikke-aromatisk tertært aminoxyd som co-oxydant. Transudgangsforbindelsen kan eventuelt dannes in situ af den

tilsvarende cis-forbindelse under oxydationsbetingelserne, og den dannede trans-forbindelse kan isomeriseres til en 1a-hydroxy-5,6-cis-vitamin D forbindelse.

4693-79

Kendte 1-hydroxy-5,6-trans-vitamin D-forbindelser, bl.a. 1a,3 β - og 1 β ,3 β -dihydroxytransvitamin D₃, fremstilles ved oxydation af 1-usubstituerede 5,6-trans-vitamin D-forbindelser, især sådanne med formelen



hvor Y er H eller eventuelt beskyttet OH og R er en gruppe

DN 147178 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til 1-hydroxylering af 5,6-trans-vitamin D-forbindelser, eventuelt efterfulgt af omdannelse af den dannede 1-hydroxy-5,6-trans-vitamin D forbindelse til den tilsvarende 1 α -hydroxy-5,6-cis-vitamin D forbindelse.

1 α -Hydroxy-vitamin D-forbindelser, navnlig 1 α -hydroxyvitamin D₃, vides at være nyttige i medicinen til forskellige formål, har fx betydningsfulde profylaktiske terapeutiske anvendelser ved prævention eller behandling af sådanne forstyrrelser som engelsk syge og osteomalaci og er værdifulde til behandling af både vitamin D-følsomme og vitamin D-resistente sygdomme såsom hypoparathyreoidisme, hypofosfatæmi, hypokalcæmi og/eller tilknyttet knoglesygdomme, nyreforstyrrelser eller nyresvigt og hypokalcæmisk tetani. Desuden gør aktiviteten af disse forbindelser og den hurtige indsættelse og afslutning af aktiviteten dem værdifulde i tilfælde hvor man bør undgå vitamin D på grund af dets kumulative toxicitet, navnlig ved behandling af sådanne forstyrrelser som vitamin D-resistent raktitis, nyre-osteodystrofi, steatorrhoea, biliær cirrhose og andre absorptionsfejl, osteoporose, sekundær hypokalcæmi og/eller knoglesygdom stammende fra forkert funktion af lever, nyrer eller mave-tarmkanalen samt sekundær hypokalcæmi, osteoporose eller andre knoglesygdomme stammende fra behandling med stereoider såsom corticoider, difenylhydatoen, barbiturater såsom fenylbarbitone og beslægtede lægemidler, der viser sig modstandsdygtige mod konventionelle forbindelser såsom vitamin D₃.

I litteraturen er der beskrevet fremgangsmåder til fremstilling af 1 α -hydroxyvitamin D₃ og analoger dertil, men det opnåede udbytte er lavt og i visse tilfælde vindes der en blanding af produkter fra hvilken det er meget vanskeligt at skille det ønskede produkt. De fleste offentliggjorte processer indebærer fremstilling af en passende substitueret steroid 5,7-dien efterfulgt af den kendte fotokemiske og termiske isomerisation til den ønskede 1-hydroxyvitamin D-analog. Disse processer har mange trin, er komplicerede og giver små udbytter hvilket gør dem uøkonomiske til kommerciel produktion. Den direkte allyliske hydroxylering af vitamin

D₃ med selendioxyd er beskrevet af B. Pelc (1977), Steroids 30, 193-201, men udbyttet af hydroxylerede produkter overstiger ikke 5% og det er meget vanskeligt at adskille blandings forskellige produkter. Lignende resultater blev opnået af H.F. Deluca et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, bind 75, nr. 5 ff. 2080-2081 (maj 1978), og den deri beskrevne fremstilling af 1 α -hydroxy vitamin D ud fra 3,5-cyklovitamin D indebærer også en mangetrinsproces med lavt udbytte.

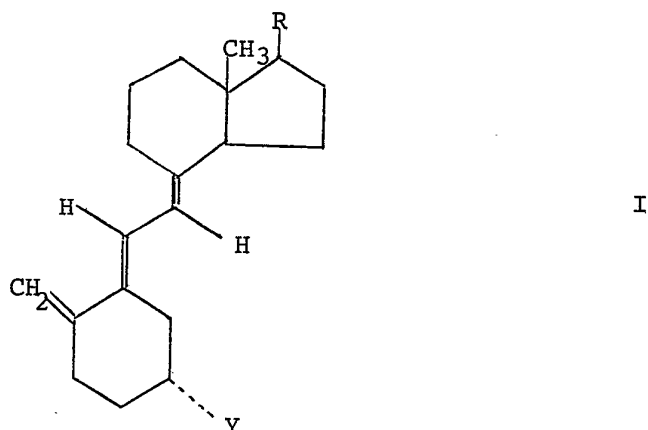
Selv om fremgangsmåder med forholdsvis lave udbytter, fx størrelsesordenen 15%, i betragtning af den meget høje aktivitet af 1 α -hydroxy vitamin D₃ og analogerne dertil kan være tilstrækkeligt økonomiske til kommerciel produktion, er kendte processer end ikke i stand til at give disse lave udbytter og er derfor ikke velegnede til kommerciel produktion.

Der foreligger derfor et behov for en fremgangsmåde som vil gøre det muligt at fremstille 1-hydroxyvitamin D-forbindelser simplere og/eller med højere udbytter end det hidtil har været muligt, således at der kan tilvejebringes en fremgangsmåde som ville være tilstrækkelig økonomisk til kommerciel produktion.

Den foreliggende opfindelse er baseret på den iagttagelse at 1-hydroxy-5,6-trans-vitamin D-forbindelser kan fremstilles i forholdsvis højt udbytte ved oxydation af 5,6-trans-vitamin D-forbindelser ved hjælp af en selenitester eller selendioxyd eller selensyring i nærværelse af en alkohol. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

Det formodes at oxydanten altid er en selenitester. Hvor det således ønskes at bevirke oxydationsreaktionen ved anvendelse af selendioxyd eller selensyring og en alkohol, formodes det at selenitester-oxydanten dannes ved reaktion in situ af selendioxydet eller selensyring med alkoholen.

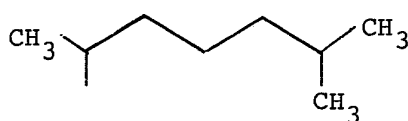
De 5,6-trans-vitamin D-forbindelser der bruges som udgangsmaterialer kan ifølge opfindelsen være sådanne med den almene formel



hvor R og Y har de i krav 2 angivne betydninger.

Selv om beskyttede former af de i krav 2 angivne typer i almindelighed er fysiologisk aktive, foretrækkes de frie hydroxyformer til medicinsk brug. Beskyttelsesgrupperne kan fjernes fra de beskyttede grupper, fx ved konventionelle metoder som er vel beskrevne i litteraturen. Således kan aycloxygrupper af estere fjernes ved basisk hydrolyse, fx med et alkalimetallalkoxyd i en alkanol. Ætergrupper såsom silyloxygrupper kan fjernes ved sur hydrolyse eller behandling med tetraalkylammoniumfluorider.

Der kan fx bruges en 5,6-trans-udgangsforbindelse med formel I hvor 17-sidekæden R udgøres af gruppen



som i vitamin D₃.

Ifølge opfindelsen er den som udgangsmateriale anvendte 5,6-trans-vitamin D forbindelse hensigtsmæssigt dannet ved isomerisation in situ af den tilsvarende naturlige 5,6-cis-forbindelse under oxydationsbetingelserne, fx ved konventionelle metoder såsom behandling med jod, en Lewis-syre såsom BF₃ eller difenyldiselenid.

Oxydationen af 5,6-trans-vitamin D-forbindelserne kan finde sted i nærværelse af de tilsvarende 5,6-cis-isomerer, fx en blanding stammende fra en ufuldstændig isomerisation af 5,6-cis-udgangsforbindelsen. Selv om direkte oxydation

af 5,6-cis-isomerer med selendioxyd har tilbøjelighed til at give store mængder uønskede biprodukter, som det ses af de dårlige resultater der er gengivet i den kendte teknik (hvor ingen alkohol har været til stede), er denne reaktion langt langsommere end den allyliske oxydation af trans-isomerer; cis-isomerer efterlades således i hovedsagen uoxyderet eller den isomeriseres.

Det har i denne forbindelse vist sig at hvis udgangsvitamin D-forbindelserne ikke har nogen voluminøs gruppe til stede i 3-stillingen, fx har en 3-hydroxylgruppe eller en 3-hydroxylgruppe beskyttet med kortkædet (fx C_{1-6}) ester eller æter såsom en acetatester en metylæter, isomeriseres de oprindelige 5,6-cis-vitamin D-forbindelser in situ i oxydationsreaktionen, og følgelig kan det eventuelt ikke være nødvendigt at gennemføre isomerisationen i særskilte trin før oxydationen.

Det har imidlertid også vist sig at når en voluminøs gruppe, fx en voluminøs estergruppe såsom en pivalyloxy-, isobutyryloxy-, benzoyloxy eller 4-fenylazobenzoyloxygruppe er til stede i 3-stillingen, isomeriseres 5,6-cis-vitamin D-forbindelser ikke tilfredsstillende under oxydationsbetingelserne.

Selv om 5,6-trans-udgangsmateriale i disse tilfælde må fremstilles ved isomerisation i et særskilt trin før oxydationen, har det vist sig at sådanne 5,6-cis-vitamin D-forbindelser med voluminøse grupper i 3-stillingen oxyderes overordentligt langsomt af selendioxyd. Det er således muligt at fremstille en blanding, fx en ligevægtsblanding, af 5,6-cis- og 5,6-trans-isomerer og at fortsætte oxydationen med selendioxyd indtil en væsentlig mængde, fx mindst 60% fortrinsvis ca. 80% af 5,6-trans-isomerer er blevet oxyderet. I denne forbindelse kan reaktionens forløb overvåges ved fx tyndlagskromatografi. Den uomsatte 5,6-cis-vitamin D-analog kan derefter eventuelt underkastes et yderligere isomerisationstrin og bruges på ny i oxydationsreaktionen. Under disse omstændigheder er det unødvendigt at adskille blandinger af cis- og trans-isomerer før oxydationen. Det er særligt fordelagtigt at det ikke behøves at adskille cis- og trans-isomerer før oxydationsreaktionen fordi isomerisation af cis-

til trans-isomeren uundgåeligt resulterer i en ligevægtsblanding hvor mængdeforholdet mellem trans- og cis-isomer er 3:2.

Den alkohol der bruges i forbindelse med selendioxyd eller selensyring er en kortkædet alkanol med 1 til 9 kulstofatomer indeholdende en eller to hydroxygrupper. Når den kortkædede alkanol er substitueret med to hydroxygrupper befinder hydroxygrupperne sig fortrinsvis på nabostillede kulstofatomer (vicinale dioler) eller er på forskellige kulstofatomer som er adskilt af et yderligere kulstofatom, fx 1,2-ætandiol, 1,3-propandiol eller 1,2-dihydroxy-3-metylbutan. Foretrukne lavtkogende alkanoler er blandt andet ætanol og især metanol. Særlig fordelagtigt går man således ifølge opfindelsen frem som angivet i krav 5.

Når det ønskes at gennemføre oxydationsreaktionen ved hjælp af en selenitester har esteren formlen



hvor R^1 og R^2 , der er ens eller forskellige, hver er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 9 kulstofatomer, dog således at mindst et af symbolerne R^1 og R^2 er en alkylgruppe; eller hvor R^1 og R^2 tilsammen er en alkylengruppe med 2 til 9 kulstofatomer.

Der kan således fx bruges en ester med den almene formel II, hvor R^1 og R^2 tilsammen er en ætylen- eller n-propylenkæde. Det foretrækkes imidlertid i særlig grad at bruge en forbindelse med formel II, hvor et af symbolerne R^1 og R^2 er en alkylgruppe med 1 til 4 kulstofatomer. Når R^1 og R^2 hver er en alkylgruppe er R^1 og R^2 normalt ens, fx metyl eller ætyl. Diestere foretrækkes og R^1 og R^2 er fortrinsvis begge alkylgrupper eller tilsammen en alkylenkæde.

Selvom det ikke er afgørende er det fordelagtigt at gennemføre oxydationsreaktionen med en selenitester i nærværelse af en alkohol, fortrinsvis den alkohol hvorefter selenit-

esteren er dannet.

Uanset om oxydationen udføres med selendioxyd eller selensyring i nærværelse af en alkohol eller med en selenit-ester, kan oxydationsreaktionen eventuelt udføres under yderligere tilstedeværelse af co-opløsningsmiddel, fx en æter såsom diätylater eller en kloreret kulbrinte såsom klorbenzen. Det kan også være fordelagtigt at udføre oxydationen i nærværelse af acetonitril, der letter opløsning af udgangsmaterialerne. Der kan også være vand til stede i små mængder, men det er fortrinsvis fraværende.

Oxydationsreaktionen udføres i almindelighed hensigtsmæssigt ved en temperatur fra ca. stuetemperatur (fx 10-25°C) op til reaktionsblandingens kogetemperatur.

Fremgangsmåden som beskrevet foran uden tilstedeværelse af en cooxydant har vist sig at resultere i udbytter på omkring 15-20%, hvilke udbytter er tilstrækkelig høje til at gøre sådanne processer økonomiske til kommerciel produktion under hensyn til den høje aktivitet af 1 α -hydroxyvitamin D-forbindelser. Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen har det vist sig muligt yderligere at forøge udbyttet af 1-hydroxyvitamin D-forbindelser ved at udføre oxydationen i nærværelse af en co-oxydant med evne til at oxydere Se(II)-forbindelser til Se(IV)-forbindelser, fortrinsvis et metalsalt af en persyre. Der er faktisk opnået så høje udbytter som 60% ved anvendelse af sådanne co-oxydanter. Eksempler på co-oxydanter er blandt andet metalsalte af perjodsyre og fortrinsvis alkalimetalsalte af perjodsyre, især natriummeta-perjodat. Visse alkylhydroperoxyder og tertiære aminoxyder har vist sig at være særligt fordelagtige til anvendelse som co-oxydanter i betragtning af den forholdsvis rene oxydationsreaktion som kan udføres under milde betingelser, fx ved stuetemperatur og normalt tryk, idet der kun dannes få forurenende biprodukter.

Således kan man ifølge opfindelsen særlig fordelagtigt gå frem som angivet i krav 7. Såfremt der bruges et aminoxyd har det fortrinsvis 3-15 kulstofatomer.

Der bruges hensigtsmæssigt 1 til 2,5, fortrinsvis ca. 2 molækvivalenter af co-oxydanten pr. molækvivalent anvendt 5,6-trans-udgangsmateriale.

Selendioxydet bruges hensigtsmæssigt i en mængde fra 0,3 til 1,5, fortrinsvis ca. 1,0 molækvivalent pr. molækvivalent 5,6-trans-udgangsmateriale. Hvor der ikke bruges nogen co-oxydant er mængdeforholdet mellem selendioxyd og 5,6-trans-udgangsmateriale fortrinsvis 1:1. Selensyrting bruges hensigtsmæssigt i samme mængdeforhold.

Oxydationsreaktionen vil normalt overvejende give en 1α -hydroxy-5,6-transvitamin D-forbindelse, men der kan dannes mindre mængder af dens β -isomer, og hvor der er en lille gruppe til stede i 3-stillingen kan der også dannes mindre mængder 1α -og 1β -hydroxyvitamin D_3 -cis-isomer. Der er opnået udbytter af 1α -hydroxy-5,6-transvitamin D_3 af størrelsesordenen 44% ved anvendelse af 5,6-transvitamin D-derivater med en forholdsvis voluminøs estergruppe i 3-stillingen, og ved anvendelse af natriummetaperjodat som co-oxydant dannes der samtidig yderligere 18% 1β -hydroxy-5,6-transvitamin D.

Selenitestere er fx beskrevet i "Comprehensive Organic Chemistry", Pergamon, 1. udgave, bind 3, side 525 ff (redaktør: D. Neville Jones).

Således kan de ovenfor beskrevne selenitestere fx fremstilles ved omsætning af selendioxyd eller selensyrting med vedkommende alkohol, fx enten a) med formel R^1OH eller R^2OH , hvor R^1 og R^2 har de foran angivne betydninger, i hvilke tilfælde der normalt vindes en forbindelse med formel II hvor R^1 og R^2 er ens; eller b) en diol hvori alkyldelen har den foran for R^1 eller R^2 tilsammen angivne betydning.

1-Hydroxytransvitamin D-forbindelser kan eventuelt omdannes til de tilsvarende cis-forbindelser ved isomerisationsmetoder der er velkendte fra litteraturen, fx ved behandling med jod, en Lewis-syre eller difenyldiselenid.

1α -Hydroxyforbindelserne er af særlig interesse i kraft af at 1α -hydroxyvitamin D_3 (cis-isomeren) og mange af dets analoger er meget værdifulde i medicinen, mens 1α -hydroxy-5,6-transvitamin D-forbindelser enten kan omdannes til deres 5,6-

cis-isomerer som beskrevet i nærværende beskrivelse eller bruges som mellemprodukt ved fremstilling af 1α -hydroxy-dihydro-tachysteroler ved konventionelle metoder der er velkendte fra litteraturen. 1β -hydroxymaterialet kan skilles fra 1α -hydroxymaterialet ved konventionelle metoder såsom kromatografi eller endog ved direkte krystallisation. Den uønskede 1β -isomer kan eventuelt efterfølgende omdannes til 1α -isomeren ved kendt isomerisationsteknik, fx direkte eller fortrinsvis ved oxydation med et allylisk oxydationsmiddel, fx mangandioxyd, til det tilsvarende 1-oxosteroid, efterfulgt af sterospecifik reduktion med et metalhydrid som fx litiumaluminiumhydrid eller natriumborhydrid.

Isomerisation af 1β -hydroxy-5,6-transvitamin D-forbindelser til de ønskede 1α -hydroxy-5,6-cis-vitamin D-forbindelser fordrer således to isomerisationstrins; isomerisationen i 1-stillingen udføres fortrinsvis først.

Produktet af fremgangsmåden ifølge opfindelsen, fx 1α -hydroxyvitamin D-forbindelser, dvs. 5,6-cis-isomerer, navnlig 1α -hydroxyvitamin D_3 kan oparbejdes til farmaceutiske præparater på den konventionelle måde.

Der kan således tilvejebringes farmaceutiske præparater indeholdende en 1α -hydroxyvitamin D-forbindelse, navnlig 1α -hydroxyvitamin D_3 , fremstillet ved den foran beskrevne fremgangsmåde, som virksom bestanddel sammen med en farmaceutisk bærer eller excipient.

I efterfølgende eksempler, der tjener til belysning af fremgangsmåden ifølge opfindelsen, viste variation af koncentrationen sig at have mærkbar virkning på reaktionshastigheden. Udbytterne viste sig i almindelighed at være i området 30-35%, regnet på det genudvundne udgangsmateriale. Højtryksvæskrokromatografibetingelserne (HPLC) var som følger:

Bæremateriale - "Porasil" A (ikke registreret som varemærke i Danmark)

Opløsningsmidler

for dihydroxyvitaminer	ætylacetat	75%
	benzen	25%
	triætylamin	0,1%
for hydroxyacetoxyvitaminer	benzen	88%
	ætylacetat	12%
	triætylamin	0,1%

Eksempel 1

Omsætning af transvitamin D₃ med selendioxyd

1 g transvitamin D₃ opløstes i 30 ml tør metanol under en atmosfære af argon. Der tilsattes 280 mg fast selendioxyd og 800 mg fast natriummetaperjodat til den omrørte opløsning og blandingen bragtes hurtigt til tilbagesvaling under kraftig omrøring. Tilsynekomsten af produkt efterfulgtes af tyndlagskromatografi (TLC). Da reaktionen var fuldført, sædvanligvis efter 10-20 minutter, afkølede reaktionsblandingen i et vandbad og fortyndedes derefter med æter, vaskedes to gange med 5% natriumbikarbonatopløsning, tørredes over MgSO₄, filtreredes og indampedes i vakuum. Remanensen blev optaget i hexan/benzen og kromatograferedes over 10 g silikagel (middeltryks-hurtigkromatografi) til frembringelse af 330 mg blanding af 1-hydroxylerede vitaminer. Vitaminblandingen blev optaget i hexaner og filtreredes, hvorved der fremkom 120 mg 1 α ,3 β -dihydroxytransvitamin D₃. Moderluden blev kromatograferet ved højtryksvæskeskromatografi og gav, i elueringsrækkefølge:

- 1 α ,3 β -dihydroxytransvitamin D₃
- 1 α ,3 β -dihydroxycisvitamin D₃
- 1 β ,3 β -dihydroxycisvitamin D₃
- 1 β ,3 β -dihydroxytransvitamin D₃

sidstnævnte vandtes som den mest rigeligt forekommende isomer.

Oxydation af vitamin D₃ under identiske betingelser gav et lignende resultat.

Eksempel 2

Omsætning af vitamin D₃ med selendioxyd

2,4 g vitamin D₃ opløstes i 70 mg tør metanol under en strøm af argon. Til den omrørte opløsning sattes der 672 mg selendioxyd og 1,92 g natriummetaperjodat. Opløsningen bragtes hurtigt til tilbagesvaling under kraftig omrøring. Reaktionen overvågedes ved TLC. Da reaktionen var fuldført oparbejdedes blandingen som beskrevet foran og kromatograferedes på 10 g silikagel, hvorved der vandtes en blanding af 1-hydroxyvita-

miner. Filtrering fra hexaner gav som et hvidt krystallinsk fast stof 251 mg $1\alpha,3\beta$ -dihydroxytransvitamin D_3 . Adskillelse af remanensen ved højtryksvæskerkromatografi (HPLC) gav 49 mg $1\alpha,3\beta$ -dihydroxytransvitamin D_3 , 38 mg $1\alpha,3\beta$ -dihydroxycisvitamin D_3 , 32 mg $1\beta,3\beta$ -dihydroxycisvitamin D_3 og som det mest polære vitamin 83 mg $1\beta,3\beta$ -dihydroxytransvitamin D_3 .

Eksempel 3

Omsætning af transvitamin D_3 -acetat med selendioxyd

0,75 g transvitamin D_3 -acetat opløstes i 21 ml tør metanol under en atmosfære af argon (krævede opvarmning for at opnå opløselighed). Til opløsningen sattes der 155 mg selendioxyd og 409 g natriummetaperjodat. Opløsningen bragtes hurtigt til tilbagesvaling under kraftig omrøring, og der overvågedes ved TLC. Da reaktionen bedømtes til at være fuldført (efter ca. 17 minutter) oparbejdedes blandingen som beskrevet foran og kromatograferedes til frembringelse af udgangsmateriale (72 mg) (cis til trans forhold 2:3:4) og 1-hydroxylerede vitaminer (345 mg; 49%). Blandingen kromatograferedes ved HPLC og gav 34 mg 1β -hydroxy- 3β -acetoxycisvitamin D_3 , 64,2 mg 1α -hydroxy- 3β -acetoxycisvitamin D_3 og 206 mg af en blanding af 1α - og 1β -hydroxy- 3β -acetoxxytransvitamin D_3 . Adskillelse af 1α - og 1β -hydroxy- 3β -acetoxxytransvitamin D_3 er blevet opnået ved middeltryks-hurtigsøjlekromatografi.

Eksempel 4

Omsætning af transvitamin D_3 - 3β -pivalat med selendioxyd

Under lignende betingelser som angivet i de foregående eksempler omsattes 445 mg 3β -pivaloyltransvitamin D_3 med 105 mg selendioxyd og 420 mg natriummetaperjodat i 15 ml tør metanol, hvorved der efter søjlekromatografi opnåedes 131 mg genvundet udgangsmateriale efterfulgt af 61,2 mg (18%) 1β -hydroxy- 3β -pivaloyltransvitamin D_3 og 143 mg (44%) 1α -hydroxy- 3β -pivaloyltransvitamin D_3 som de eneste hydroxylerede produkter.

Eksempel 5

Omsætning af 4-fenylazobenzoyltransvitamin D₃ med selendioxyd

500 mg 4-fenylazobenzoyltransvitamin D₃ omsattes med selendioxyd og natriummetaperjodat i tør metanol/kloroform og gav 64 mg genvundet udgangsmateriale, 70 mg 1β-hydroxy-3β-(4-fenylazobenzoyl)-transvitamin D₃ og 157 mg 1α-hydroxy-3β-(4-fenylazobenzoyl)-transvitamin D₃.

Eksempel 6

Oxydation af transvitamin D₃-benzoat med det cykliske selenit af 1,2-dihydroxy-3-metylbutan

495 mg transvitamin D₃-benzoat i 12 ml tør æter behandles ved stuetemperatur med t-butylhydroperoxyd i æter (170 μ l) og det i overskriften angivne selenit (60 μ l) under en atmosfære af argon. Efter 1 time tilsættes der yderligere t-butylhydroperoxyd og selenit som ovenfor. Efter 4 timer gav oparbejdning som beskrevet i eksempel 1 132 mg uomsat udgangsmateriale og 170 mg af det hydroxylerede produkt.

Eksempel 7

Oxydation af transvitamin D₃-benzoat med det cykliske selenit af ætylenglykol

220 mg transvitamin D₃-benzoat i 5 ml æter behandles ved stuetemperatur med 124 μ l t-butylhydroperoxyd og 33 μ l af det i overskriften angivne selenit under en atmosfære af argon. Efter 2 timer gav oparbejdningen som beskrevet i eksempel 1 70 mg uomsat udgangsmateriale og 57 ml hydroxyleret produkt.

Eksempel 8

Oxydation af transvitamin D₃-benzoata) Oxydation med natriummetaperjodat og diætylselenit i metanol

320 mg transvitamin D₃ i 12 ml af en 3:1 blanding af metanol og hexan opvarmedes til tilbagesvaling. Der tilsættes 40 μ l diætylselenit og 280 mg natriummetaperjodat. Efter til-

bagesvaling i 20 minutter afkøledes reaktionsblandingen hurtigt, udhældtes i æter og fordeltes mellem æter og fortyndet vand i natriumbikarbonatopløsning. Det vandige lag ekstrahe-
redes to gange med æter. De forenede æteriske lag vaskedes med vand til neutralitet og tørredes og æter afdampedes til tilve-
jebringelse af en olie som kromatograferedes, hvorved der frem-
kom 75 mg udgangsmateriale, 15 mg 1 β -hydroxytransvitamin D₃-
3 β -benzoat (A) som en olie og 80 mg 1 α -hydroxytransvitamin
D₃-3 β -benzoat (B) som en olie.

NMR af (A): 0,46(3H,s), 0,80, 0,90 (metyler), 4,29(1H,m),
5,10(1H,br.s.) 5,20(1H, br.s.), 5,23(1H,m),
5,86(1H,d,J 11,5Hz), 6,68(1H,d, J 11,5Hz),
7,53(3H,m), 8,06(2H,m).

NMR af (B): 0,40(3H,s), 0,80 0,90 (metyler), 4,57(1H,m),
5,03(1H,br.s) 5,13(1H, br.s.), 5,50(1H,m),
5,80(1H, d, J 11,5Hz), 6,60(1H,d, J 11,5Hz),
7,43(3H,m), 8,00(2H,m).

b) Oxydation med diætylselenit i metanol og t-butylhydroperoxyd

En opløsning af 370 mg transvitamin D₃ i 8 ml af en
1:3 blanding af metanol og æter oxyderedes ved stuetemperatur
under anvendelse af diætylselenit (95 μ l) og 70% vandigt
t-butylhydroperoxyd (tørret over 3 Å molekylsigte; 230 μ l)
ved stuetemperatur. Den under a) beskrevne oparbejdning og
kromatografi gav 124 mg udgangsmateriale og 137 mg (A) og (B).

c) Oxydation med diætylselenit og N-metylmorfolin-N-oxyd

En opløsning af 950 mg transvitamin D₃-benzoat, 250 μ l
diætylselenit og 500 mg N-metylmorfolin-N-oxyd i 16 ml af en 1:3
blanding af metanol og æter henstod natten over ved 22°C. Reak-
tionsblandingen oparbejdedes på den sædvanlige måde. Efter søj-
lekromatografi vandtes der 190 mg udgangsmateriale, 50 mg rent
(A) og 55 mg af en tilnærmelsesvis 1:1 blanding af (A) og (B)
samt 260 mg rent (B).

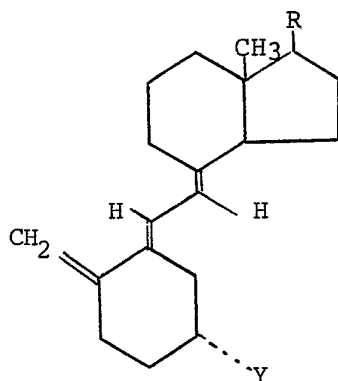
P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåde til l-hydroxylering af 5,6-trans-vitamin D forbindelser, eventuelt efterfulgt af omdannelse af den dannede l-hydroxy-5,6-trans-vitamin D forbindelse til den tilsvarende l α -hydroxy-5,6-cis-vitamin D forbindelse, k e n d e t e g n e t ved at en l-usubstitueret 5,6-trans-vitamin D forbindelse oxyderes under anvendelse af en selenitester med formlen



hvor R¹ og R², der er ens eller forskellige, hver betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1-9 kulstofatomer, dog således at mindst èt af symbolerne R¹ og R² i så fald betegner en alkylgruppe som anført, eller hvor R¹ og R² tilsammen betegner en alkylengruppe med 2-9 kulstofatomer, hvilken ester kan være dannet in situ ved omsætning af selendioxyd eller selensyring med en tilsvarende alkohol, idet oxydationen udføres i nærværelse af en co-oxydant og om ønsket efterfølges af isomerisation af den dannede l-hydroxy-5,6-transforbindelse til den tilsvarende l α -hydroxy-5,6-cisforbindelse.

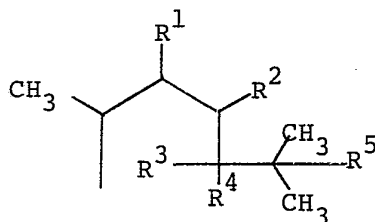
2. Fremgangsmåde ifølge krav 1 k e n d e t e g n e t ved at den som udgangsmateriale anvendte 5,6-transvitamin D forbindelse har den almene formel.



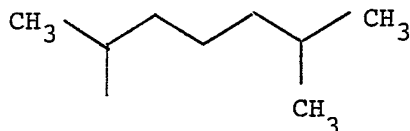
I

hvor Y er et hydrogenatom eller en hydroxyl- eller beskyttet hydroxylgruppe, i sidstnævnte tilfælde fortrinsvis en alkoxy- eller alkanoyloxygruppe med 1-6 kulstofatomer, en aroyloxygruppe

med 7-15 kulstofatomer, en tetrahydropyranoyloxygruppe eller en trihydrokarbylsilyloxygruppe, navnlig en acetoxy-, propionyloxy-, isobutyryloxy-, pivaloxy-, benzoyloxy-, 4-fenylazobenzoyloxy-, metoxy-, metoxymetoxi- eller trimetylsilyloxygruppe, og R er en gruppe med formlen



hvor R^1 og R^2 , der er ens eller forskellige, hver er et hydrogen- eller halogenatom eller en hydroxy- eller beskyttet hydroxygruppe eller tilsammen danner en kulstof-kulstofbinding eller en epoxygruppe, R^3 og R^5 , der kan være ens eller forskellige, hver er et hydrogen- eller halogenatom eller en hydroxy- eller beskyttet hydroxygruppe og R^4 er et hydrogen- eller halogenatom eller en metyl- eller ætylgruppe, eller hvor R^3 og R^4 tilsammen er en keto- eller beskyttet ketogruppe, idet R fortrinvis er gruppen

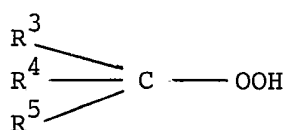


3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved at den som udgangsmateriale anvendte 5,6-transvitamin D forbindelse er en sådan fremstillet ved isomerisation in situ af den tilsvarende 5,6-cis-vitamin D forbindelse under oxydationsbetingelserne.
4. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved at oxydationen udføres i nærværelse af en co-oxydant med evne til at oxydere Se(II) forbindelser til Se(IV) forbindelser, fortrinsvis et metalsalt af en persyre.

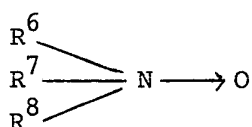
5. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-4, k e n d e t e g n e t ved at oxydationen udføres ved hjælp af selendioxyd i nærværelse af en alkanol med 1-9 kulstofatomer, fortrinsvis metanol, en vicinal diol eller en diol hvori hydroxygrupperne er bundet til kulstofatomer som er adskilt af et enkelt kulstofatom, navnlig 1,2-ætandiol, 1,3-propandiol eller 1,2-dihydroxy-3-metylbutan.

6. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved at oxydationen udføres i nærværelse af et alkylhydroperoxyd, hvis alkylgruppe eventuelt er substitueret med en arylgruppe, eller et ikke-aromatisk tertiært aminoxyd som co-oxydant.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved at oxydationen udføres i nærværelse af et alkalimetalsalt af perjodsyre, et alkylhydroperoxyd med 4-16 kulstofatomer og den almene formel



hvor R^3 , R^4 og R^5 , der er ens eller forskellige, hver er en alkyl- eller aralkylgruppe, eller et tertiært aminoxyd med den almene formel



hvor R^6 , R^7 og R^8 , der kan være ens eller forskellige, hver er en alkyl- eller aralkylgruppe, idet dog to af grupperne R^6 , R^7 og R^8 sammen med det nitrogenatom, hvortil de er bundet, kan udgøre en mættet heterocyklisk gruppe der kan indeholde et eller flere yderligere heteroatomer, fortrinsvis i nærværelse af et alkalimetallmetaperjodat, t-butylhydroperoxyd eller N-metylmorfolin-N-oxyd.

Fremdragne publikationer:
