

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 529 888

②1 N° d'enregistrement national :

83 11299

⑤1 Int Cl³ : C 07 C 172/00; A 61 K 31/59.

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 6 juillet 1983.

③0 Priorité US, 16 janvier 1978, n° 869.448, et 12 juin 1978, n° 914.796.

④3 Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 2 du 13 janvier 1984.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparus :
4^e demande divisionnaire bénéficiant de la date de dépôt du 16 janvier 1979 de la demande de brevet initiale n° 79 00990 (art. 14 de la loi du 2 janvier 1968 modifiée).

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : WISCONSIN ALUMNI RESEARCH FOUNDATION. — US.

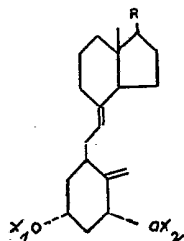
⑦2 Inventeur(s) : Hector F. De Luca, Heinrich K. Schnoes, David E. Hamer et Herbert E. Paaren.

⑦3 Titulaire(s) :

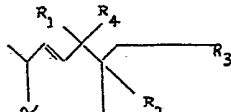
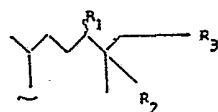
⑦4 Mandataire(s) : D. A. Casalonga, Josse et Petit.

⑤4 Composés 1 α -hydroxylés.

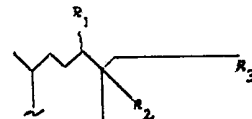
⑤7 L'invention est relative à des composés 1 α -hydroxylés répondant à la formule :



X₁ et X₂ sont choisis dans le groupe comprenant hydrogène et acyle et R est choisi parmi les groupements de formules :



dans lesquelles les groupements R₁, R₂, R₃ sont choisis parmi hydrogène, hydroxy, fluor, alkyle inférieur, O-alkyle inférieur, O-acyle inférieur, O-acyle aromatique et R₄ désigne hydrogène ou alkyle inférieur sous réserve que lorsque R est le groupement :



et R₁, R₂ désignent chacun indépendant l'un de l'autre hydrogène ou hydroxy, R₃ ne peut être hydrogène et lorsque R désigne le groupement :



et R₁ et R₃ sont sous deux hydrogène, R₄ étant un groupement méthyle ayant une orientation stérique qui existe dans une chaîne secondaire de l'ergostérol, R₂ ne peut être hydrogène ou hydroxy.

La présente invention se rapporte à un procédé de préparation de composés ayant une activité analogue à celle de la vitamine D et à des composés intervenant comme intermédiaires clés dans ce procédé.

5 On sait que les vitamines D exercent certains effets biologiques, comme la stimulation de l'absorption du calcium dans l'intestin, la stimulation de la résorption minérale osseuse et la prévention du rachitisme. On sait aussi que cette activité biologique dépend de l'altération in vivo de ces vi-
10 tamines, c'est-à-dire de leur métabolisme, en dérivés hydroxylés. Par exemple, on a pu établir que la $\alpha,25$ -dihydroxyvitamine D_3 est la forme active in vivo de la vitamine D_3 et est le composé qui exerce les effets biologiques précités.

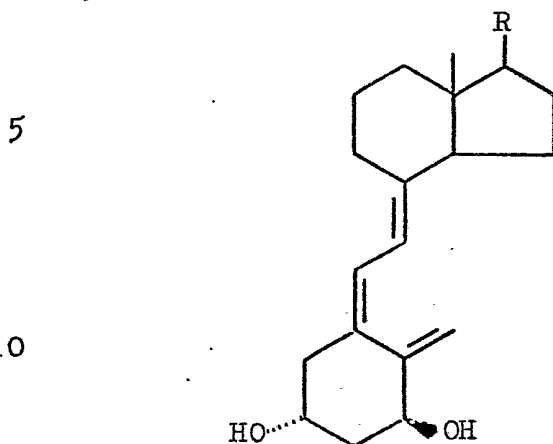
Les α -hydroxyvitamines D synthétiques analogues,
15 comme la α -hydroxyvitamine D_3 et la α -hydroxyvitamine D_2 , exercent aussi un effet biologique marqué et ces composés, de même que les métabolites naturels, offrent beaucoup d'intérêt comme agents pour le traitement de différents troubles des os et du métabolisme du calcium, tels que l'ostéodystrophie, l'os-
20 téomalacie et l'ostéoporose.

Du fait que la fonction hydroxyle en position α est essentielle pour conférer l'activité biologique aux vitamines D et à leurs dérivés, les procédés permettant d'effectuer chimiquement cette hydroxylation ont retenu un intérêt croissant.
25 Sauf un seul procédé suggéré pour la synthèse totale de la α -hydroxyvitamine D_3 [Lythgoe et al, J. Chem. Soc., Perkin Trans I, page 2654 (1974)], toutes les synthèses de vitamines D α -hydroxylées ont impliqué jusqu'à présent la préparation d'un stéroïde α -hydroxylé, à partir duquel, après conversion
30 en le stéroïde α -hydroxy-5,7-diénique correspondant, la vitamine D désirée est obtenue par des réactions photochimiques bien connues. Ces voies de synthèse comprennent de nombreux stades et sont le plus souvent inefficaces et difficiles.

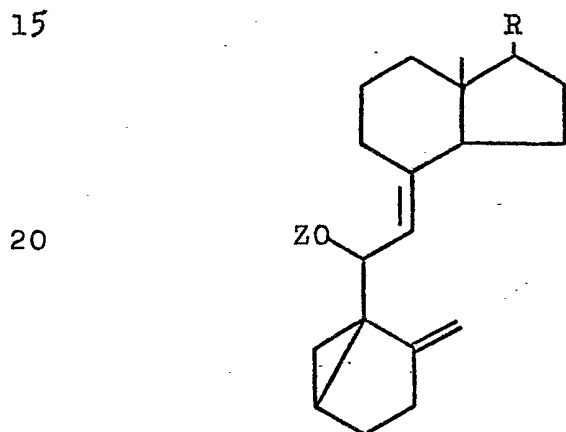
La Demanderesse a découvert à présent un nouveau pro-
35 cédé pour introduire un radical hydroxyle sur l'atome de carbone n°1 (position 1 ou C-1) de la vitamine D ou d'un dérivé de la vitamine D et conformément à l'invention une fonction oxygénée est fixée directement en position C-1 par oxydation allylique.

40 De façon générale, dans le procédé de l'invention, on

prépare des composés α -hydroxylés de formule:



en soumettant des composés (appelés ci-après de façon générale "cyclovitamines D") de formule:



25 à l'oxydation allylique, en acylant la cyclovitamine α -hydroxylée résultante, généralement après isolement, en soumettant le dérivé α -O-acylé résultant, généralement après isolement, à la solvolysé catalysée par un acide et en convertissant, généralement par hydrolyse (ou réduction au moyen d'hydrures) la α -O-acylvitamine D résultante, généralement après isolement, en la α -hydroxyvitamine D recherchée, mais l'invention ne concerne que le stade allylique.

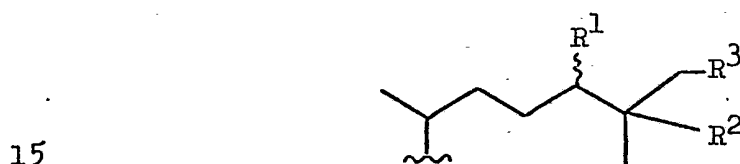
30

Dans les formules ci-dessus, R représente une chaîne latérale de stéroïde, qui est le plus habituellement une chaîne latérale de cholestérol substituée ou non substituée ou saturée ou non saturée ou substituée et non saturée (c'est-à-dire substituée et non saturée ou non substituée et non saturée ou non substituée et saturée) et Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur ou acyle inférieur ou acyle aromatique tel que par exemple benzoyle ou benzoyle substitué. De préférence,

40

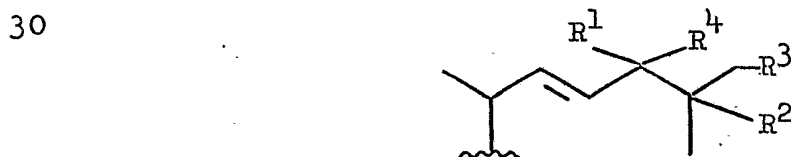
R représente une chaîne latérale de cholestérol ou d'ergostérol comprenant un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle sur l'atome de carbone qui occupera la position C-25 dans la molécule désirée.

- 5 Aux fins de l'invention, on qualifie d'"inférieur" un radical alkyle ou acyle de 1 à environ 4 atomes de carbone qui forment une chaîne hydrocarbonée droite ou ramifiée. Dans les formules, une ligne ondulée représentant la liaison d'un substituant indique que celui-ci occupe la position α ou β .
- 10 Plus spécifiquement, il est préférable que R représente une chaîne latérale de cholestérol de formule :



- où R^1 , R^2 et R^3 représentent chacun indépendamment un atome d'hydrogène ou de fluor ou un radical hydroxyle, alkyle inférieur, alkyle inférieur substitué, O-alkyle inférieur ou O-alkyle inférieur substitué. Dans la formule de la chaîne latérale que R représente avec une préférence spéciale, R^1 et R^3 représentent des atomes d'hydrogène et R^2 représente un radical hydroxyle. Dans la formule d'autres chaînes latérales préférées, R^1 , R^2 et R^3 représentent des atomes d'hydrogène ou bien R^1 représente un radical hydroxyle et R^2 et R^3 représentent des atomes d'hydrogène ou encore R^1 et R^2 représentent des radicaux hydroxyle et R^3 représente un atome d'hydrogène.

Une autre chaîne latérale préférée représentée par R est la chaîne latérale d'ergostérol de formule:

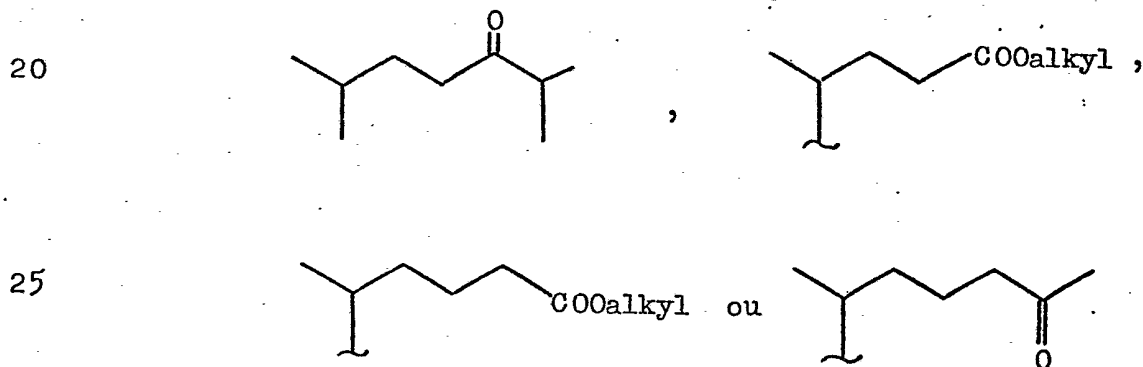


- 35 où R^1 , R^2 et R^3 ont chacun la signification qui leur a été donnée ci-dessus et R^4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur. Dans la formule de la chaîne latérale d'ergostérol que R représente avec une préférence spéciale, R^1 et R^3 représentent les atomes d'hydrogène, R^2 représente un radical hydroxyle et R^4 représente un radical méthyle ou bien R^1 ,
- 40

R^2 et R^3 représentent des atomes d'hydrogène et R^4 représente un radical méthyle, la configuration stéréochimique de R^4 étant celle de l'ergostérol.

Il convient de noter que lorsque des radicaux hydroxyle existent dans la chaîne latérale R de la cyclovitamine D de départ, ils peuvent être acylés, par exemple par des radicaux acyle inférieurs, comme acétyle, ou acyle inférieurs substitués, comme benzoyle ou benzoyle substitués, mais que cette acylation n'est pas nécessaire pour la bonne marche du procédé.

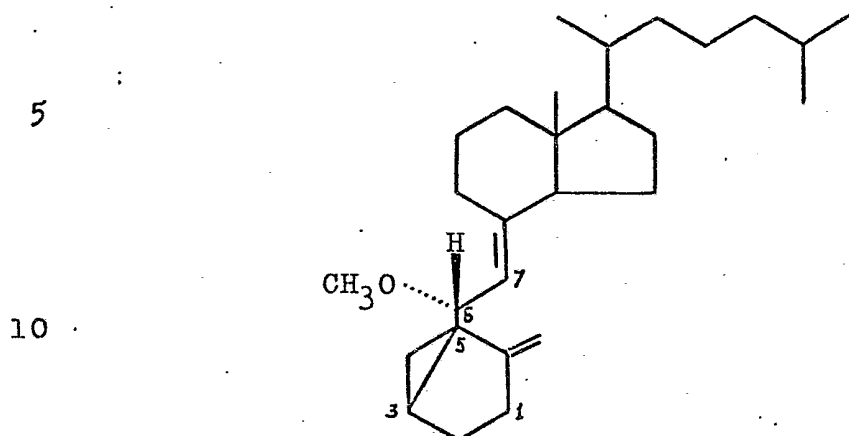
Il convient de noter en outre que la chaîne latérale R n'appartient pas limitativement aux types énumérés ci-dessus. Le procédé de l'invention est un procédé général applicable à des cyclovitamines D portant de nombreuses parmi les chaînes latérales courantes de stéroïdes, par exemple des chaînes latérales de prégnénolone, de desmostérol ou d'acide cholénique ou homocholénique, y compris les dérivés de ces acides comme leurs esters. Par conséquent, les cyclovitamines D dont la chaîne latérale R répond, par exemple, aux formules suivantes:



sont des composés de départ qui conviennent pour le procédé de l'invention.

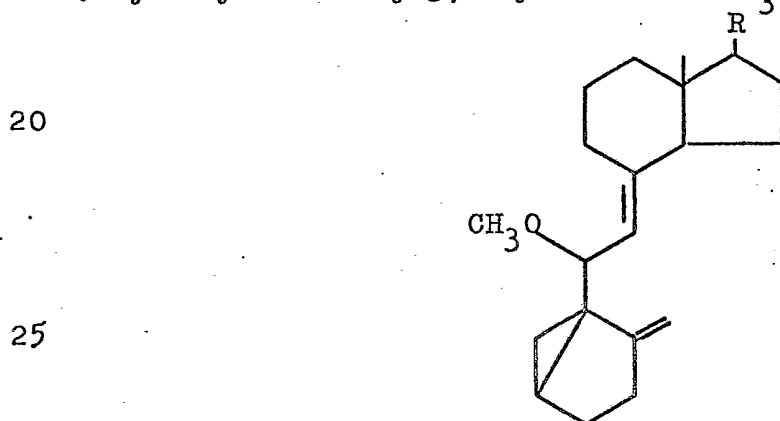
La cyclovitamine de départ pour le procédé d'oxydation est préparée avec avantage à partir d'une vitamine D suivant le procédé de Sheves et Mazur, J. Am. Chem. Soc. 97, 6249 (1975). Ce procédé consiste à convertir une vitamine D portant un radical hydroxyle en position 3β en le 3β -toluènesulfonate correspondant, puis à solvolysier ce toluènesulfonate dans un mélange solvant convenablement tamponné, par exemple dans un mélange de méthanol et d'acétone contenant de l'acétate de sodium, pour obtenir la cyclovitamine. Sheves et Mazur ont appliqué ce mode opératoire à la vitamine D_3 pour former comme produit prin-

cipal une cyclovitamine D_3 à laquelle ils attribuent la formule:



à savoir la $6R$ -méthoxy-3,5-cyclovitamine D_3 . Une cyclovitamine mineure formée a été identifiée comme étant le composé semblable dont le radical méthoxy est en configuration $6S$.

Au départ de la 25-hydroxyvitamine D_3 , on obtient la 25-hydroxy-6-méthoxy-3,5-cyclovitamine D_3 de formule :

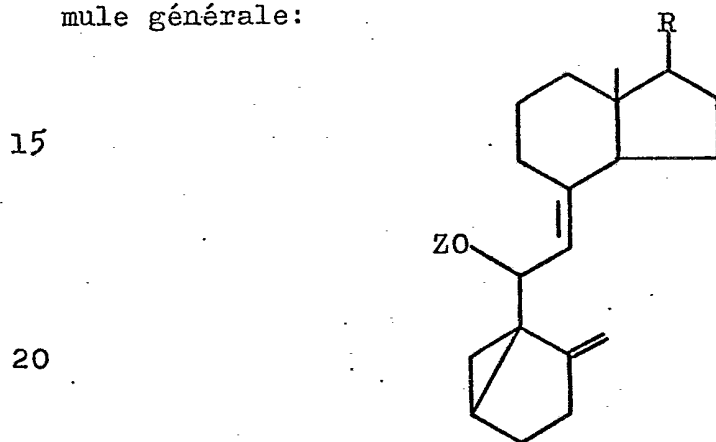


où R représente la chaîne latérale de 25-hydroxycholestérol et au départ de la vitamine D_2 , la même succession de réactions conduit à la cyclovitamine D_2 de même formule où R représente la chaîne latérale d'ergostérol. Ces cyclovitamines sont des composés nouveaux. Par analogie avec les résultats atteints par Sheves et Mazur (référence précitée), on peut attribuer à la cyclovitamine D formée comme produit majeur au cours de ces réactions la configuration stéréochimique $6R$ pour le radical méthoxy et à la cyclovitamine mineure (5 à 10%) la configuration stéréochimique $6S$ pour le radical méthoxy. Il n'est pas nécessaire de séparer ces isomères pour la conduite du procédé de l'invention, mais, si la chose est désirée, cette séparation peut être effectuée

de manière classique et l'un ou l'autre des épimères en C-6 peut être utilisé, mais pas nécessairement avec la même efficacité. Pour ces différentes raisons, la configuration stéréochimique en C-6 des cyclovitamines D n'est pas précisée.

5 Ces résultats prouvent qu'une vitamine D portant un radical hydroxyle en position 3 β et l'une des chaînes latérales spécifiées R peut être convertie en cyclovitamine D correspondante.

Il est par ailleurs évident que par un choix judi-
10 cieux de réactifs ou de conditions convenables, le procédé de l'invention conduit à des cyclovitamines D analogues de la formule générale:

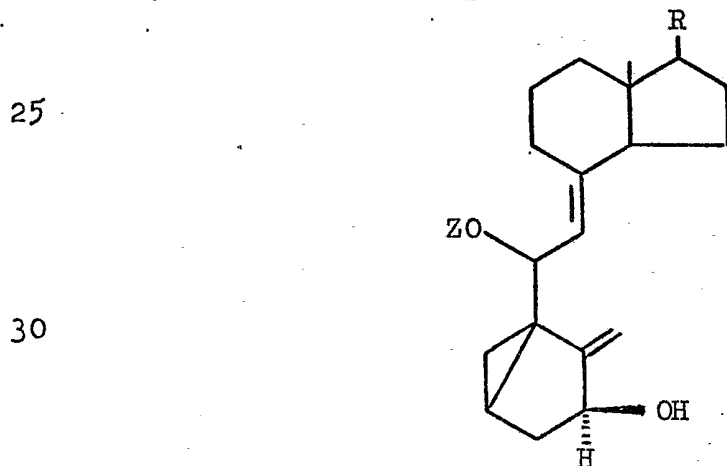


où Z représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou
25 acyle et R a la signification qui lui a été donnée ci-dessus.

Par conséquent, lorsque l'éthanol remplace le méthanol comme milieu de solvolysé, il se forme une cyclovitamine dans la formule de laquelle Z représente un radical éthyle. De même, d'autres cyclovitamines O-alkylées peuvent être obtenues au moyen
30 de l'alcool approprié dans le mélange de réaction. De même encore, un milieu de solvolysé formé par de l'eau contenant un solvant organique, par exemple un mélange d'acétone et d'eau ou de dioxanne et d'eau, en présence d'un acétate salin conduit à la cyclovitamine D de formule ci-dessus où Z représente un atome
35 d'hydrogène. Ce produit, si la chose est désirée, peut être converti en le dérivé acylé correspondant (c'est-à-dire dans la formule duquel Z représente un radical acyle, par exemple acétyle) par acylation dans des conditions classiques (par exemple dans un mélange d'anhydride acétique et de pyridine). La cyclo-
40 vitamine D acylée dans la formule de laquelle Z représente un ra-

dical acétyle peut aussi apparaître comme produit mineur lorsque la solvolysé est exécutée dans le méthanol anhydre contenant de l'acétate de sodium. La cyclovitamine D dans la formule de laquelle Z représente un radical méthyle est un composé de départ 5 préféré.

Dans le procédé de l'invention, l'oxydation allylique est normalement exécutée dans un solvant approprié, par exemple le dichlorométhane, le trichlorométhane, le dioxanne ou le tétrahydrofuranne, au moyen de dioxyde de sélénium comme oxydant. En 10 raison de la nature de cette oxydation, il est hautement préférable de l'exécuter à une température égale ou inférieure à la température ambiante. L'oxydation est le plus avantageusement effectuée en présence d'un hydroperoxyde, comme le peroxyde d'hydrogène ou un hydroperoxyde d'alkyle tel que l'hydroperoxyde de 15 t-butyle. Le produit d'oxydation, à savoir la α -hydroxycyclovitamine D, est aisément isolée du mélange de réaction par extraction et est utilement davantage purifiée par chromatographie. Si la chose est désirée, d'autres oxydants allyliques peuvent être utilisés, mais il convient de noter que le rendement en produit 20 peut être différent et qu'il peut être nécessaire d'ajuster les conditions opératoires. Les produits de l'oxydation allylique des cyclovitamines D répondent à la formule:

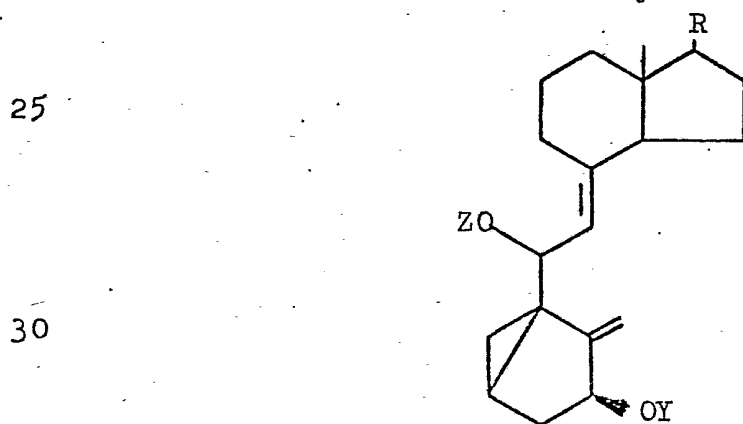


où R et Z ont la signification qui leur a été donnée ci-dessus. 35 avec des quantités mineures du dérivé oxo correspondant.

L'oxydation des cyclovitamines conduit à des 1-hydroxycyclovitamines ayant la configuration stéréochimique α désirée parce que cette dernière est la configuration stéréochimique des 40 métabolites 1-hydroxylés biologiquement actifs de la vitamine D.

La sélectivité de position et de configuration stéréochimique, de même que l'efficacité remarquable de l'oxydation constituent une découverte surprenante. Toutes les α -hydroxycyclovitamines décrites dans le présent mémoire sont des composés nouveaux.

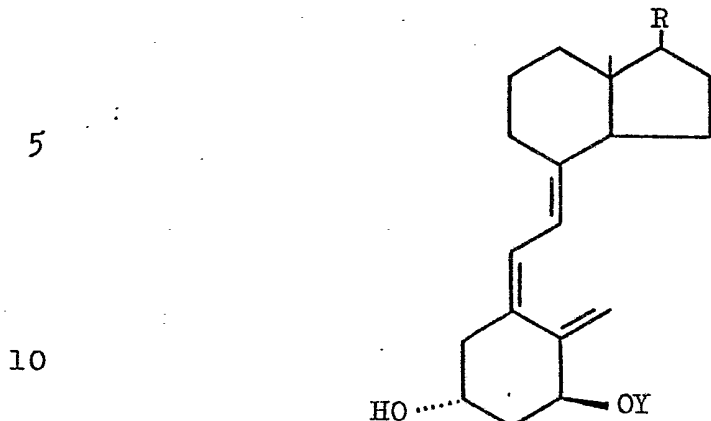
5 L'acylation de la α -hydroxycyclovitamine D ainsi recueillie est avantageusement exécutée de manière connue à l'aide de réactifs d'acylation classiques, comme l'anhydride acétique, dans un solvant approprié, comme la pyridine, normalement en quelques heures, par exemple une nuit, à la température ambian-
10 te. Le produit de l'acylation est la α -O-acylcyclovitamine D correspondante, que l'extraction à partir du milieu, puis l'évapo-
ration des solvants donnent sous une forme d'une pureté suffisante pour les réactions ultérieures. Il est à prévoir que les
15 radicaux hydroxyle primaires ou secondaires éventuels de la chaî-
ne latérale R de la α -hydroxycyclovitamine D soient acylés dans ces conditions. Lorsque l'acylation complète des radicaux hydroxyle tertiaires (par exemple du radical hydroxyle en posi-
tion 25) est désirée, des conditions d'acylation plus rigoureuses sont normalement requises, par exemple une température élevée
20 (75 à 100°C). Il est alors recommandable d'exécuter la réaction en atmosphère d'azote pour éviter une décomposition des composés labiles. Les produits de ces acylations sont de formule:



où Y représente un radical acyle inférieur (par exemple acétyle) ou acyle aromatique (par exemple benzoyle)
35 et Z représente un radical alkyle inférieur (par exemple méthyle) ou acyle inférieur et R a la signification qui lui a été donnée ci-dessus, étant entendu que les radicaux hydroxyle secondaires ou primaires existant initialement se présentent sous forme de radicaux O-acyle correspondants et que les radicaux hydroxyle
40 tertiaires existant initialement se présentent sous forme de ra-

dicaux hydroxyle ou de radicaux O-acyle suivant les conditions choisies.

La conversion de la α -O-acylcyclovitamine en α -O-acylvitamine D peut être effectuée par solvolysé de la cyclovitamine sous l'effet catalytique d'un acide. Ainsi, le chauffage de la α -O-acylcyclovitamine D avec de l'acide p-toluènesulfonique dans un solvant convenable (comme un mélange de dioxanne et d'eau) donne la α -O-acylvitamine D. Sheves et Mazur ont appliqué cette réaction à la conversion de la cyclovitamine D₃ en vitamine D₃ [J. Am. Chem. Soc. 97, 6249 (1975)]. Une nouvelle découverte surprenante qu'aucune indication antérieure ne permettait de prévoir est que les α -O-acylcyclovitamines D sont converties par solvolysé acide convenablement en α -O-acylvitamines correspondantes. Ce résultat est inattendu parce qu'il était à prévoir que la fonction α -oxygénée allylique d'une α -hydroxycyclovitamine D serait labile dans les conditions de la solvolysé. En effet, la solvolysé de la α -hydroxycyclovitamine D est inapplicable parce qu'elle conduit à un mélange compliqué de produits et qu'il est nécessaire de protéger la fonction hydroxyle sous forme de fonction α -O-acyle; cette protection constitue un élément important de la découverte. Il est important aussi que les fonctions alcooliques tertiaires ou allyliques pouvant exister en chaîne latérale peuvent être protégées sous forme de fonction acylées correspondantes ou d'autres fonctions protectrices appropriées résistant aux acides. La α -O-acylvitamine D obtenue peut être isolée aisément du mélange de solvolysé par extraction en solvant, puis purifiée davantage par chromatographie. La solvolysé donne non seulement la α -O-acylvitamine D dont la double liaison présente la géométrie naturelle 5,6-cis, mais aussi la α -O-acylvitamine D correspondante dont la double liaison présente la géométrie 5,6 trans, dans un rapport d'environ 5:1. Ces composés peuvent être séparés aisément par extraction en solvant et chromatographie pour l'isolement de la α -O-acylvitamine D pure de la formule générale ci-après (et aussi, de façon évidente, de l'isomère 5,6-trans),



où Y représente un radical acyle inférieur (par exemple acétyle) ou acyle aromatique (par exemple benzoyle) et R a la signification qui lui a été donnée ci-dessus, étant entendu que toutes les fonctions hydroxyle se présentent sous forme de fonctions O-acyle correspondantes.

Les α -O-acylvitamines D sont converties aisément en α -hydroxyvitamines D recherchées par élimination hydrolytique ou réductrice du radical acyle protecteur. Le mode opératoire spécifique choisi dépend de la nature du composé et en particulier de la nature de la chaîne latérale R et de ses substituants. Par exemple, il est évident que la réduction par les hydrures n'est pas applicable lorsque la réduction simultanée d'une autre fonction susceptible de réduction, comme une fonction cétone ou ester, doit être évitée, sauf si ces fonctions sont convenablement modifiées avant l'élimination des radicaux acyle par réduction. Par conséquent, la réaction du composé acylé avec un hydrure réducteur convenable (comme l'hydrure de lithiumaluminium) conduit à la α -hydroxyvitamine D correspondante. De même, l'hydrolyse alcaline modérée (par exemple dans l'hydroxyde de potassium méthanolique) convertit le composé acylé en dérivé α -hydroxylé recherché, étant entendu que lorsque la chaîne latérale porte des radicaux θ -acyle à empêchement stérique (par exemple des radicaux tertiaires), des conditions plus vives peuvent être nécessaires (températures plus élevées et plus grande durée de réaction). La α -hydroxyvitamine D préparée de l'une ou l'autre façon est recueillie aisément à l'état de pureté par extraction et chromatographie et/ou cristallisation dans un solvant convenable.

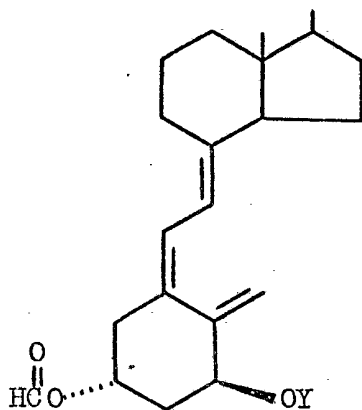
Un procédé nouveau et différent pour la conversion des α -O-acylcyclovitamines D en vitamines D correspondantes consiste à soumettre à la solvolysé catalysée par un acide la cy-

clovitamine dans un milieu consistant en un acide organique (comme l'acide acétique ou formique) ou en un acide organique et en un cosolvant tel que l'acétone ou le dioxanne, si la chose est nécessaire pour la solubilisation de la cyclovitamine. Un 5 avantage particulier de ce mode opératoire est que si la chaîne latérale R contient des radicaux hydroxyle tertiaires (par exemple le radical hydroxyle en position 25), la protection de ces fonctions, par exemple par acylation, n'est pas nécessaire. Dès lors, par exemple, la solvolysé de la α -O-acétoxyvitamine D₃ dans 10 l'acide acétique glacial donne le 3β -acétate de α -acétoxyvitamine D₃ et une certaine quantité du dérivé 5,6-trans correspondant (dans un rapport d'environ 3:1). Ces composés peuvent être séparés par chromatographie ou bien leur mélange peut être hydrolysé en milieu alcalin (par exemple dans l'hydroxyde de potassium 15 méthanolique) pour donner la α -hydroxyvitamine D₃ et la α -hydroxy-5,6-trans-vitamine D₃ correspondante, lesquelles vitamines peuvent alors être séparées par chromatographie. Ce mode opératoire est applicable à toute α -O-acylcyclovitamine D portant l'une quelconque des chaînes latérales R définies.

20 De façon encore plus avantageuse, la solvolysé des α -O-acylcyclovitamines peut être exécutée dans l'acide formique ou dans l'acide formique additionné d'un cosolvant convenable tel que le dioxanne. Ce mode opératoire conduit au 3β -formiate de α -O-acylvitamine D de formule:

25

30



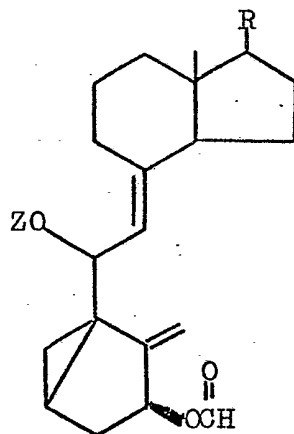
35

où Y représente un radical acyle inférieur (mais de préférence par le radical formyle ou un radical acyle aromatique), et R a la signification qui lui a été donnée ci-dessus. A nouveau, le composé 5,6-trans se forme comme produit mineur. Du fait que le radical 3β -O-formyle est très aisément 40 hydrolysé dans des conditions où le radical α -O-acyle n'est pas

affecté (par exemple par traitement de quelques minutes avec du carbonate de potassium comme illustré par les exemples), le mélange des composés 3-O-formylés ci-dessus est aisément converti en α -O-acylvitamine D et en l'isomère 5,6-trans correspondant.

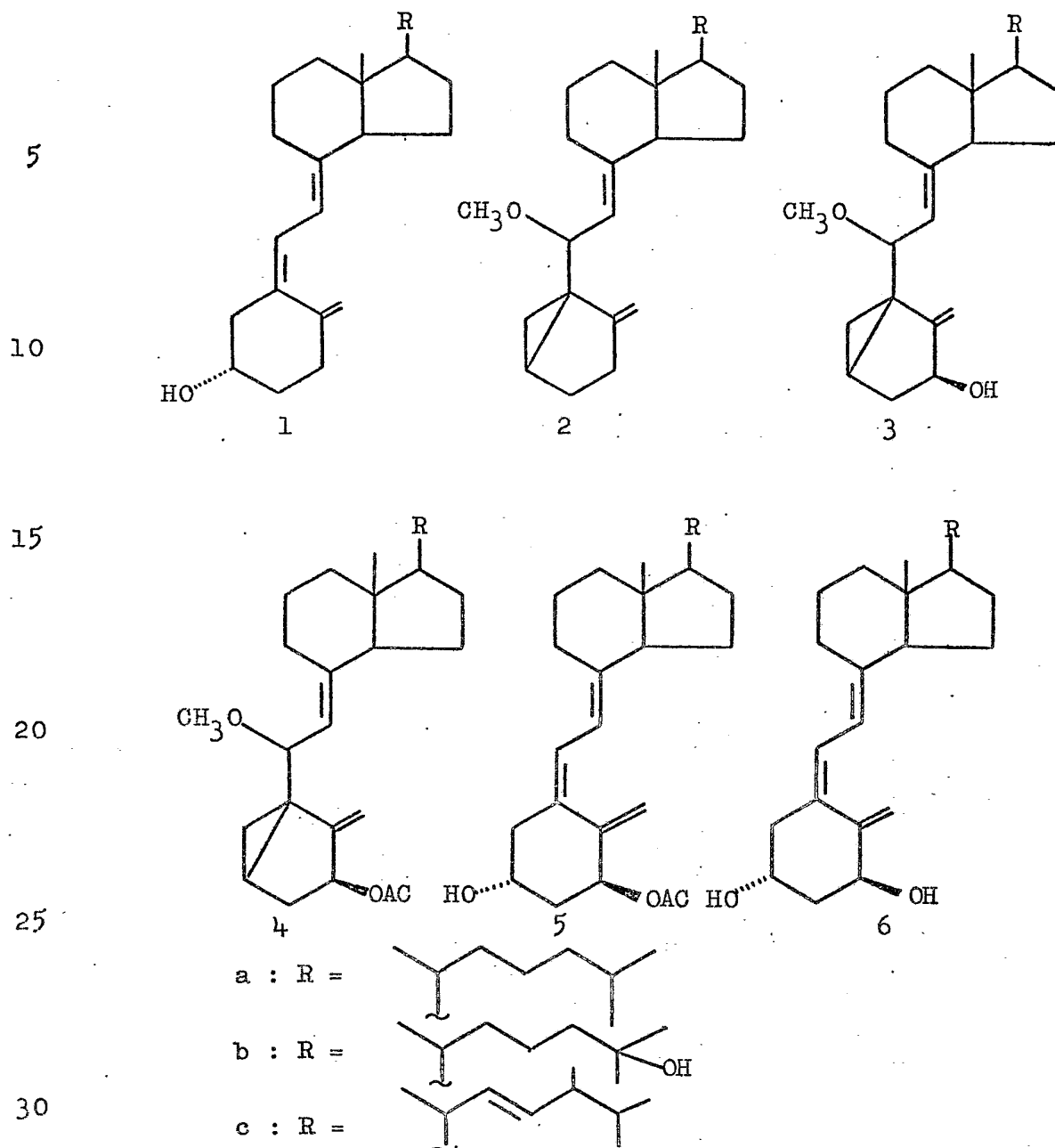
5 Ce mélange peut être fractionné aisément à ce stade par chromatographie pour donner la α -O-acylvitamine D pure et la 5,6-trans- α -O-acylvitamine D correspondante qui peuvent être soumises alors séparément à l'hydrolyse alcaline ou à l'élimination réductrice du radical acyle pour la formation de la α -hydroxyvitamine D et de la 5,6-trans- α -hydroxyvitamine D.

Une autre variante consiste à convertir la α -hydroxycyclovitamine D en le dérivé α -O-formylé correspondant (par exemple au moyen d'anhydride acétique-formique dans la pyridine) de la formule:



25 où R a la signification qui lui a été donnée ci-dessus et Z représente un radical alkyle inférieur ou acyle inférieur (y compris formyle) puis à soumettre ce composé intermédiaire à la solvolysé dans l'acide acétique glacial conduisant au 3 β -acétate de α -formyloxyvitamine D et comme produit mineur à l'isomère 5,6-trans correspondant. L'élimination du radical formyle conduit au 3-acétate de α -hydroxyvitamine D et à l'isomère 5,6-trans correspondant qui sont séparés aisément à ce stade par chromatographie, puis soumis séparément à l'hydrolyse ou à l'élimination réductrice du radical acétate pour la formation de la α -hydroxyvitamine D et de son isomère 5,6-trans.

Dans les exemples ci-après qui illustrent davantage l'invention, les numéros d'identification des composés particuliers, par exemple 3a pour la α -hydroxycyclovitamine D₃, correspondent aux indications données ci-après:



Il est à remarquer que les produits peuvent être obtenus sous forme cristalline.

EXEMPLE 1 -

1 α -Hydroxycyclovitamine D₃ (3a)

On ajoute 7 μ litres, soit $5,1 \times 10^{-5}$ mole, d'une solution à 70% d'hydroperoxyde de t-butyle à une suspension agitée de 1,4 mg, soit $1,2 \times 10^{-5}$ mole, de dioxyde de sélénium dans 1,0 ml de dichlorométhane sec. Après 25 minutes d'agitation, on ajoute goutte à goutte une solution de 9 mg, soit $2,3 \times 10^{-5}$ mole, de 3,5-cyclovitamine D₃ [composé 2a préparé à partir de vitamine D₃ (1a) par le procédé de Sheves et Mazur, J. Am. Chem. Soc.

22, 6249 (1975)] dans 0,5 ml de dichlorométhane. On agite le mélange à la température ambiante pendant encore 25 minutes. On y ajoute ensuite 2,0 ml d'hydroxyde de sodium à 10%, puis on dilue le nouveau mélange avec 15 ml d'éther diéthylique. On sépare la phase organique et on la lave successivement deux fois avec 10 ml d'hydroxyde de sodium à 10% à chaque reprise, deux fois avec 10 ml d'eau à chaque reprise, 3 fois avec 10 ml de sulfate ferreux saturé à chaque reprise et 1 fois avec 15 ml de chlorure de sodium saturé, après quoi on la sèche sur du sulfate de magnésium. Par élimination du solvant sous vide, on obtient un produit huileux brut donnant, après chromatographie sur plaque mince de gel de silice (10 cm x 20 cm, 750 μ) éluée avec 30% d'acétate d'éthyle dans du Skellysolve B, en quantité de 4,5 mg, soit avec un rendement de 43%, la α -hydroxy-3,5-cyclovitamine D₃ (3a) dont le spectre de masse comprend des signaux pour des valeurs de m/e de 414(30), 382(70), 341(35), 269(20), 247(45), 174(25), 165(30), 135(65) et dont le spectre de résonance magnétique nucléaire comprend des signaux δ à 0,53 (3H, s, 18-H₃), 0,61 (2H, m, 4-H₂), 0,87 (6H, d, 26-H₃ et 27-H₃), 0,92 (3H, d, 21-H₃), 3,26 (3H, s, 6-OCH₃), 4,18 (1H, d, J=9,0 Hz, 6-H), 4,22 (1H, m, 1-H), 4,95 (1H, d, J=9 Hz, 7-H), 5,17 (1H, d, J=2,2 Hz, 19(Z)-H), 5,25 (1H, d, J=2,2 Hz, 19(E)-H) et 2 mg de 1-oxocyclovitamine D₃ (M/E à 412) ont été également isolés.

EXEMPLE 2

α -Acétoxycyclovitamine D₃ (4a)

25 On dissout 1,5 mg du composé 3a dans 200 μ l de pyridine sèche et 50 μ l d'anhydride acétique. On conserve le mélange de réaction à la température ambiante jusqu'au lendemain, puis on le dilue avec 5 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. On extrait la nouvelle solution trois fois avec 5 ml d'éther à chaque reprise, puis on lave le mélange des extraits organiques 2 fois avec 10 ml d'eau à chaque reprise et on le sèche sur du sulfate de magnésium avant d'en chasser le solvant sous vide pour obtenir le composé 4a dont le spectre de résonance magnétique nucléaire comprend des signaux δ à 0,53 (3H, s, 18-H₃), 0,69 (2H, m, 4-H₂), 0,87 (6H, d, 26-H₃ et 27-H₃), 0,92 (3H, d, 21-H₃), 2,10 (3H, s, 1-OAc), 3,26 (3H, s, 6-OCH₃), 4,18 (1H, d, J=9,2 Hz, 6-H), 4,98 (1H, d, J=9,2 Hz, 7-H), 4,98 (1H, d, J=2,1 Hz, 19(Z)-H), 5,23 (1H, m, 1-H), 5,25 (1H, d, J=2,1 Hz, 19(E)-H).

EXEMPLE 3 -1 α -Hydroxyvitamine D₃ (6a)

On chauffe à 55°C une solution de 1,3 mg du composé (4a) dans 0,5 ml d'un mélange 3:1 de 1,4-dioxanne et d'eau, puis on y ajoute 0,2 mg d'acide p-toluènesulfonique dans 4 µl d'eau et on poursuit le chauffage du nouveau mélange pendant 30 minutes. On arrête la réaction au moyen de 2 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis on extrait le mélange deux fois avec 10 ml d'éther à chaque reprise. On sèche les extraits organiques sur du sulfate de magnésium et on chasse le solvant sous vide. On chromatographie le produit brut ensuite sur une plaque de gel de silice de 10 cm x 20 cm qu'on développe avec un mélange de 30% d'acétate d'éthyle dans du Skellysolve B pour obtenir 400 µg du composé 5a dont le spectre ultraviolet comprend un $\lambda_{\max}$ à 264 nanomètres, dont le spectre de masse comprend des signaux pour des valeurs de m/e de 442 (M⁺, 75), 382(70), 269(15), 134(100), et dont le spectre de résonance magnétique nucléaire comprend des signaux à 0,52 (3H, s, 18-H₃), 0,86 (6H, d, J=5,5 Hz, 26-H₃ et 27-H₃), 0,91 (3H, d, J=5,9 Hz, 21-H₃), 2,03 (3H, c, 1-OCOCH₃), 4,19 (1H, m, 3-H), 5,04 (1H, d, J=1,5 Hz, 19(Z)-H), 5,31 (1H, m(fin), 19(E)-H), 5,49 (1H, m, 1-H), 5,93 (1H, d, J=11,1 Hz, 7-H), 6,37 (1H, d, J=11,4 Hz, 6-H).

On reprend le produit 5a dans 0,5 ml d'éther et on ajoute un excès d'hydruure de lithiualuminium à la solution. On arrête la réaction au moyen d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis on isole le produit par filtration et évaporation du solvant du filtrat sous vide. La chromatographie simultanée du produit unique 6a et d'un échantillon authentique de 1 α -hydroxyvitamine D₃ dans un mélange 97:3 de trichlorométhane et de méthanol permet d'observer que le produit de réaction 6a a un R_f de 0,10, tandis que la 1 α -hydroxyvitamine D₃ a un R_f de 0,10 et que la 1 β -hydroxyvitamine D₃ a un R_f de 0,15. Ce produit présente dans le spectre ultraviolet un $\lambda_{\max}$ à 264 nanomètres et a un spectre de masse et un spectre de résonance magnétique nucléaire qui sont identiques à ceux de la 1 α -hydroxyvitamine D₃ authentique.

EXEMPLE 4 -25-Hydroxycyclovitamine D₃ (2b)

On fait réagir pendant 24 heures à 3°C une solution de 100 mg de 25-hydroxyvitamine D₃ (1b) et de 150 mg de chlorure

de p-toluènesulfonyle dans 0,5 ml de pyridine sèche, puis on arrête la réaction au moyen de 5 ml de bicarbonate de sodium saturé. On extrait la phase aqueuse deux fois avec 10 ml d'éther à chaque reprise, puis on lave l'extrait étheré 3 fois avec 10 ml de bicarbonate de sodium saturé à chaque reprise, 2 fois avec 10 ml d'acide chlorhydrique à 3% à chaque reprise et deux fois avec 10 ml d'eau à chaque reprise, après quoi on le sèche sur du sulfate de magnésium. On chasse le solvant sous vide et on reprend le 3-toluènesulfonate de 25-hydroxyvitamine D₃ brut résiduel dans 1,5 ml de méthanol anhydre et 0,3 ml d'acétone anhydre, après quoi on ajoute au mélange 170 mg, soit 8 équivalents, d'acétate de sodium et on chauffe la solution pendant 20 heures à 55°C. On refroidit le mélange, on le dilue avec 10 ml d'eau et on l'extrait 3 fois avec 10 ml d'éther à chaque reprise. On lave les extraits organiques trois fois avec 10 ml d'eau à chaque reprise, puis on les sèche sur du sulfate de magnésium et on évapore le solvant sous vide. On soumet le résidu brut à la chromatographie en couche mince sur une plaque de gel de silice de 20 cm x 20 cm d'une épaisseur de 750 μ qu'on développe une fois dans un mélange 8:2 de Skellysolve B et d'acétate d'éthyle pour obtenir en quantité de 48 mg, soit avec un rendement d'ensemble de 45% sur la base du composé 1b, le composé 2b dont le spectre de masse présente des signaux pour les valeurs de m/e de 414 (M⁺, 40), 399(10), 382(80), 253(50), 59(100) et dont le spectre de résonance magnétique nucléaire présente des signaux δ à 0,53 (3H, s, 18-H₃), 0,74 (2H, m, 4-H₂), 0,94 (3H, d, J=6,2 Hz, 21-H₃), 1,21 (6H, s, 26-H₃ et 27-H₃), 3,25 (3H, s, 6-OCH₃), 4,16 (1H, d, J=9,2 Hz, 6-H), 4,89 (1H, m(fin), 19(Z)-H), 4,99 (1H, d, J=9,3 Hz, 7-H), 5,04 (1H, m(fin), 19(E)-H).

30 EXEMPLE 5 -

1 α .25-Dihydroxycyclovitamine D₃ (3b)

On fait réagir à la température ambiante pendant 30 minutes un mélange de 2,45 mg, soit 0,5 équivalent, de dioxyde de sélénium, de 14 μ l, soit 2 équivalents, d'hydroperoxyde de t-butyle et de 1,2 ml de dichlorométhane sec. On ajoute goutte à goutte au mélange oxydant la cyclovitamine 2b dissoute dans 0,5 ml de dichlorométhane et on poursuit la réaction pendant 15 minutes. On arrête la réaction ensuite au moyen de 2,0 ml d'hydroxyde de sodium à 10%, puis on dilue le mélange avec 20 ml d'éther diéthylique. On sépare la phase organique qu'on lave successivement

avec de l'hydroxyde de sodium à 10%, de l'eau, une solution saturée de sulfate ferreux, une solution saturée de bicarbonate de sodium et à nouveau de l'eau, puis qu'on sèche sur du sulfate de magnésium. On chasse le solvant sous vide et on soumet le résidu du brut à la chromatographie en couche mince sur une plaque de gel de silice (20 cm x 20 cm, épaisseur de 750 μ) qu'on développe au moyen d'un mélange 6:4 de Skellysolve B et d'acétate d'éthyle pour obtenir en quantité de 11 mg, soit avec un rendement de 53%, le composé 3b dont le spectre de masse comprend des signaux pour des valeurs de m/e de 430(M^+ , 15), 412(12), 380(35), 269(10), 59(100) et dont le spectre de résonance magnétique nucléaire comprend des signaux δ à 0,53 (3H, s, 18- H_3), 0,61 (2H, m, 4- H_2), 0,93 (3H, d, J=6,2 Hz, 21- H_3), 1,21 (6H, s, 26- H_3 et 27- H_3), 3,25 (3H, s, 6-OCH₃), 4,17 (1H, d, J=9,2 Hz, 6-H), 4,20 (1H, m, 1-H), 4,95 (1H, d, J=9,2 Hz, 7-H), 5,19 (1H, d, J=1,9 Hz, 19(Z)-H), 5,22 (1H, d, J=1,9 Hz, 19(E)-H), la 1-oxo-25-hydroxycyclovitamine D₃ (M/E à 428) a également été isolé (15%)

EXEMPLE 6

1,25-Diacétate de 1 α ,25-dihydroxycyclovitamine D₃ (25-Oacétyl-4b)

On ajoute 10 μ litres d'anhydride acétique à une solution de 7 mg du composé 3b dans 200 μ litres de pyridine sèche. On purge le système à l'azote, puis on le chauffe à 97°C pendant 16,0 heures. Après refroidissement, on dilue le mélange avec 5 ml de bicarbonate de sodium saturé. On extrait le mélange aqueux deux fois avec 10 ml d'éther à chaque reprise, puis on lave la phase organique successivement deux fois avec 10 ml de bicarbonate de sodium saturé à chaque reprise et avec 10 ml d'eau. Après séchage sur du sulfate de magnésium, on chasse le solvant et le résidu de pyridine sous vide par distillation azéotropique avec du benzène. On soumet le produit brut à la chromatographie en couche mince sur une plaque de gel de silice (10 cm x 20 cm, épaisseur de 750 μ) qu'on développe avec un mélange 8:2 de Skellysolve B et d'acétate d'éthyle pour obtenir en quantité de 6 mg, soit avec un rendement de 72%, le diacétate (25-Oacétyl-4b) et en quantité de 1,2 mg le dérivé 3-acétoxy-25-hydroxylé correspondant.

EXEMPLE 7 -

1,25-Diacétate de 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ (25-Oacétyl-5b)

On ajoute 8 μ litres d'une solution d'acide p-toluène-sulfonique dans de l'eau à 3,8 mg du diacétate ci-dessus (25-O-

acétyl-4b) en solution dans 400 μ litres d'un mélange 3:1 de dioxanne et d'eau qu'on a chauffé au préalable à 55°C, puis on poursuit le chauffage pendant 10 minutes. On arrête la réaction au moyen de bicarbonate de sodium saturé, puis on extrait le mélange deux fois avec 10 ml d'éther à chaque reprise. On lave la solution étherée avec deux fractions de 10 ml d'eau à chaque reprise, puis on la sèche sur du sulfate de magnésium. On chasse le solvant sous vide, puis on soumet le résidu à la chromatographie en couche sur une plaque de gel de silice (5 cm x 20 cm, épaisseur 250 μ) qu'on développe avec un mélange 8:2 de Skellysolve B et d'acétate d'éthyle pour obtenir en quantité de 1,8 mg, soit avec un rendement de 45%, le composé recherché dont le spectre ultraviolet comprend un $\lambda_{\max}$ à 265 nanomètres dont le spectre de masse comprend des signaux pour des valeurs de m/e de 500(M⁺, 25), 440(55), 422(15), 398(10), 380(45), 134(100) et dont le spectre de résonance magnétique nucléaire comprend des signaux δ à 0,52 (3H, s, 18-H₃), 0,92 (3H, d, J=6,2 Hz, 21-H₃), 1,42 (6H, s, 26-H₃ et 27-H₃), 1,97 (3H, s, 25-OCOCH₃), 2,03 (3H, s, 1-OCOCH₃), 4,18 (1H, m, 3-H), 5,03 (1H, d, J=1,1 Hz, 19(Z)-H), 5,31 (1H, m(fin), 19(E)-H), 5,49 (1H, m, 1-H), 5,93 (1H, d, J=10,7 Hz, 7-H), 6,37 (1H, d, J=11,4 Hz, 6-H).

EXEMPLE 8 -

1 α ,25-Dihydroxyvitamine D₃ (6b)

On ajoute 0,5 ml d'une solution étherée saturée d'hydrate de lithiumaluminium à une solution agitée de 1,0 mg de 1,25-diacétate de 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ dans 1,5 ml d'éther. Après 10 minutes à la température ambiante, on arrête la réaction au moyen d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis on dissout les sels par addition d'acide chlorhydrique à 3%. On extrait la phase aqueuse à l'éther, puis on lave les extraits étherés avec de l'eau et on les sèche sur du sulfate de magnésium. Par chromatographie en couche mince sur des plaques de gel de silice (5 cm x 20 cm, épaisseur de 250 μ) au moyen de 5% de méthanol dans du trichlorométhane, on obtient en quantité de 0,6 mg, soit avec un rendement de 70%, la 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ (6b) dont le spectre ultraviolet comprend un $\lambda_{\max}$ à 265 nanomètres. On établit l'identité du composé 6b comme étant la 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ par comparaison directe du spectre de masse et du spectre de résonance magnétique nucléaire avec ceux d'un échantillon authentique, de même que par chromatographie simultanée du

composé 6b et d'un échantillon authentique de 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃.

EXEMPLE 9 -

Cyclovitamine D₂ (2c)

- 5 On fait réagir pendant 24 heures à 3°C une solution de 100 mg de vitamine D₂ (1c) et de 100 mg de chlorure de p-toluènesulfonyle dans 0,3 ml de pyridine, puis on arrête la réaction au moyen de 10 ml de bicarbonate de sodium saturé. On extrait le mélange aqueux deux fois avec 10 ml d'éther à chaque reprise,
- 10 après quoi on lave l'extrait éthéré successivement trois fois avec 10 ml de bicarbonate de sodium saturé à chaque reprise, deux fois avec 10 ml d'acide chlorhydrique à 3% à chaque reprise et 2 fois avec 10 ml d'eau à chaque reprise, puis on le sèche sur du sulfate de magnésium. On chasse le solvant sous vide
- 15 et on reprend le 3-p-toluènesulfonate de vitamine D₂ brut dans 1,5 ml de méthanol anhydre et 0,3 ml d'acétone anhydre. Après addition de 170 mg d'acétate de sodium, on chauffe la solution pendant 20 heures à 55°C. Après refroidissement, on dilue la solution avec 10 ml d'eau et on l'extrait trois fois avec 10 ml
- 20 d'éther à chaque reprise. On lave les extraits organiques trois fois avec 10 ml d'eau à chaque reprise, puis on les sèche sur du sulfate de magnésium et on en chasse le solvant sous vide. On soumet le résidu à la chromatographie en couche sur des plaques de gel de silice (20 cm x 20 cm, épaisseur de 750 μ) qu'on élue
- 25 avec un mélange 8:2 de Skellysolve B et d'acétate d'éthyle pour obtenir en quantité de 60 mg, soit avec un rendement de 59%, la cyclovitamine D₂ dont le spectre de masse comprend des signaux pour des valeurs de m/e de 410(M⁺, 15), 378(40), 253(40), 119 (60) et dont le spectre de résonance magnétique nucléaire comprend
- 30 des signaux δ à 0,55 (3H, s, 18-H₃), 0,74 (2H, m, 4-H₂), 0,82 et 0,84 (6H, dd, J=4,1 Hz, 26-H₃ et 27-H₃), 0,91 (3H, d, J=7,0 Hz, 21-H₃), 1,02 (3H, d, J=6,6 Hz, 28-H₃), 3,26 (3H, s, 6-OCH₃), 4,13 (1H, d, J=9,6 Hz, 6-H), 4,89 (1H, m, 19(Z)-H), 5,00 (1H, d, J=9,4 Hz, 7-H), 5,04 (1H, m(fin), 19(E)-H), 5,20 (2H, m, 22-H et 23-H).

35 EXEMPLE 10 -

1 α -Hydroxycyclovitamine D₂ (3c)

- On fait réagir pendant 30 minutes un mélange de 2,7 mg de dioxyde de sélénium et de 13,4 μ litres d'hydroperoxyde de t-butyle à 70% dans 1,5 ml de dichlorométhane sec. On ajoute alors
- 40 goutte à goutte une solution de 20 mg du composé 2c dans 0,5 ml

de dichlorométhane et on poursuit la réaction pendant 15 minutes, puis on l'arrête au moyen de 2,0 ml d'hydroxyde de sodium à 10%. On dilue la solution avec 15 ml d'éther, puis on sépare la phase étherée et on la lave successivement avec de l'hydroxyde de sodium à 10%, avec de l'eau, avec une solution saturée de sulfate ferreux, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium et à nouveau avec de l'eau. Après séchage sur du sulfate de magnésium, on chasse le solvant sous vide, puis on soumet le résidu à une chromatographie en couche mince sur une plaque de gel de silice (20 cm x 20 cm, épaisseur 750 μ) qu'on élue une fois avec un mélange 8:2 de Skellysolve B et d'acétate d'éthyle pour obtenir en quantité de 9,5 mg, soit avec un rendement de 45%, le composé 3c dont le spectre de masse comprend des signaux pour des valeurs de m/e de 426(M^+ , 55), 394(75), 353(30), 269(40), 135 (95) et dont le spectre de résonance magnétique nucléaire comprend des signaux δ à 0,53 (3H, s, 18- H_3), 0,63 (2H, m, 4- H_2), 0,82 et 0,84 (6H, dd, 26- H_3 et 27- H_3), 0,92 (3H, d, J=6,0 Hz, 21- H_3), 1,02 (3H, d, J=6,4 Hz, 28- H_3), 3,26 (3H, s, 6-OCH₃), 4,18 (1H, d, J=9,6 Hz, 6-H), 4,21 (1H, m, 1-H), 4,94 (1H, d, J=9,6 Hz, 7-H), 5,17 (1H, m(fin), 19(Z)-H), 5,19 (2H, m, 22-H et 23-H), 5,24 (1H, m(fin), 19(E)-H).

EXEMPLE 11 -

1-Acétate de 1 α -hydroxycyclovitamine D₂ (4c)

On ajoute 150 μ l d'anhydride acétique à un mélange de 6,5 mg du composé 3c et de 300 μ l de pyridine sèche. On chauffe la solution à 55°C pendant 90 minutes, puis on la dilue avec 5 ml de bicarbonate de sodium saturé, après quoi on extrait le mélange deux fois avec 10 ml d'éther à chaque reprise. On lave les extraits organiques avec du bicarbonate de sodium saturé et de l'eau, après quoi on les sèche sur du sulfate de magnésium et on chasse le solvant et le résidu de pyridine sous vide par distillation azéotropique avec du benzène afin d'obtenir le composé 4c dont le spectre de masse comprend des signaux pour des valeurs de m/e de 468(M^+ , 40), 408(20), 376(65), 251(60), 135(100).

EXEMPLE 12 -

1-Acétate de 1 α -hydroxyvitamine D₂ (5c)

On chauffe à 55°C une solution de 5,0 mg de 1-acétate de 1 α -hydroxycyclovitamine D₂ dans 400 μ l d'un mélange 3:1 de dioxanne et d'eau, puis on ajoute 12 μ l d'une solution

aqueuse d'acide p-toluènesulfonique à 50 $\mu\text{g}/\mu\text{litre}$ et on poursuit le chauffage pendant 10 minutes. On arrête la réaction ensuite au moyen de bicarbonate de sodium saturé et on extrait le mélange deux fois avec 10 ml d'éther à chaque reprise. On lave
 5 la phase étherée séparée avec 10 ml de bicarbonate de sodium saturé et deux fois avec 10 ml d'eau à chaque reprise, puis on la sèche sur du sulfate de magnésium et on en chasse le solvant sous vide. Par chromatographie en couche mince préparative sur gel de silice avec élution au moyen d'un mélange 8:2 de Skelly-
 10 solve et d'acétate d'éthyle, on obtient en quantité de 1,6 mg, soit avec un rendement de 32%, le composé 5c dont le spectre ultraviolet comprend un λ_{max} à 265 nanomètres, dont le spectre de masse comprend des signaux pour des valeurs de m/e de 454(M^+ , 80), 394(80), 376(20), 269(40), 135(100) et dont le spectre de réso-
 15 nance magnétique nucléaire comprend des signaux δ à 0,53 (3H, s, 18- H_3), 0,81 et 0,84 (6H, d, $J=4,4$ Hz, 26- H_3 et 27- H_3), 0,91 (3H, d, $J=7,0$ Hz, 21- H_3), 1,01 (3H, d, $J=6,7$ Hz, 28- H_3), 2,03 (3H, s, 3- OCOCH_3), 4,18 (1H, m, 3-H), 5,03 (1H, d, $J=1,5$ Hz, 19(Z)-H), 5,19 (2H, m, 22-H et 23-H), 5,3 (1H, m(fin), 19(E)-H), 5,48 (1H,
 20 m, 1-H), 5,92 (1H, d, $J=11,0$ Hz, 7-H), 6,37 (1H, d, $J=11,0$ Hz, 6-H).

EXEMPLE 13 -

1 α -Hydroxyvitamine D₂ (6c)

On ajoute 0,5 ml d'une solution saturée d'hydruide de
 25 lithiualuminium dans l'éther à une solution de 1,1 mg de 1-acétate de 1 α -hydroxyvitamine D₂ dans 1,5 ml d'éther. Après 10 minutes à la température ambiante, on arrête la réaction au moyen de chlorure de sodium saturé, puis on dissout les sels dans de l'acide chlorhydrique à 3%. On extrait la solution aqueuse à
 30 l'éther, puis on lave les extraits organiques à l'eau et on les sèche sur du sulfate de magnésium. Par chromatographie en couche mince sur des plaques de gel de silice (5 cm x 20 cm, épaisseur de 250 μ) qu'on élue avec 5% de méthanol dans du chloroforme, on obtient en quantité de 0,8 mg, soit avec un rendement de 75%,
 35 la 1 α -hydroxyvitamine D₂ dont le spectre ultraviolet comprend un λ_{max} à 265 nanomètres, dont le spectre de masse comprend des signaux pour les valeurs de m/e de 412(M^+), 394, 376, 287, 269, 251, 152, 134 (pic de base) et dont le spectre de résonance magnétique nucléaire comprend les signaux δ à 0,56 (3H, s, 18- H_3),
 40 0,82 et 0,84 (6H, dd, $J=4,4$ Hz, 26- H_3 et 27- H_3), 0,92 (3H, d,

$J=6,6$ Hz, $21-H_3$), $1,02$ (3H, d, $J=6,6$ Hz, $28-H_3$), $4,23$ (1H, m, $3-H$), $4,42$ (1H, m, $1-H$), $5,00$ (1H, m(fin), $19(Z)-H$), $5,20$ (2H, m, $22-H$ et $23-H$), $5,32$ (1H, dd, $J=1,4$ Hz, $19(E)-H$), $6,02$ (1H, d, $J=10,7$ Hz, $7-H$), $6,38$ (1H, d, $J=11,1$ Hz, $6-H$). Ces résultats de spectro-

5 scopie sont en parfait accord avec ceux relevés sur la α -hydroxyvitamine D_2 préparée par une voie entièrement différente [Lam et al. Science, 186, 1038-1040 (1974)].

EXEMPLE 14 -

Solvolyse de la α -acétoxycyclovitamine D dans l'acide acétique

10 On chauffe à $55^\circ C$ pendant 15 minutes une solution de 3,0 mg de 1-acétate de α -hydroxycyclovitamine D_3 (composé 4a) dans 200 μ litres d'acide acétique glacé, puis on arrête la réaction au moyen d'une solution saturée glacée de bicarbonate de sodium. On extrait le mélange aqueux à l'éther diéthylique,

15 puis on lave la phase organique avec du bicarbonate de sodium saturé et de l'eau, après quoi on la sèche sur du sulfate de magnésium qu'on élimine par filtration pour recueillir une solution de 3-acétate de 5,6-cis- α -acétoxyvitamine D_3 et de 3-acé-

20 let révèle un λ_{max} à 267-269 nanomètres. A la solution éthérée séchée, on ajoute une petite quantité, à savoir 1,0 mg, d'hydru- de lithium aluminium, puis on arrête la réaction au moyen de chlo-

25 chromatographie en couche mince sur une plaque de gel de silice (5 cm x 20 cm, épaisseur de 250 μ) qu'on développe avec 5% de méthanol dans du chloroforme pour recueillir en quantité de 1,6 mg un mélange (dont le spectre ultraviolet comprend un λ_{max} à 267-

30 5,6-trans correspondant ou 5,6-trans- α -hydroxyvitamine D_3 dans un rapport de 3:1, comme l'indique l'examen du spectre de réso-

35 nance magnétique nucléaire. Les résonances caractéristiques en unités δ sont les suivantes pour l'isomère cis (6a) : 6,38 et 6,01 (d, $J=11,4$ Hz, $6-H$ et $7-H$), 5,33 (dd, $J=1,5$ Hz, $19(E)-H$), 5,01 (fin m, $19(Z)-H$), 0,54 (s, $18-H_3$) et pour l'isomère 5,6-trans: 6,58 et 5,88 (d, $J=11,4$ Hz, $6-H$ et $7-H$), 5,13 (d, $J=1,4$ Hz, $19(E)-H$), 4,98 (fin m, $19(Z)-H$), 0,56 (s, $18-H_3$).

On peut appliquer le même mode opératoire pour ouvrir le cycle de cyclopropane (cycloconversion) d'autres cyclovitami-

40 nes ou de leurs composés analogues oxygénés en position 1. Ainsi,

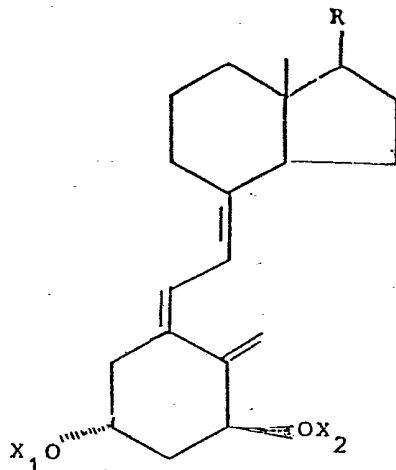
le chauffage de la α -acétoxy-25-hydroxyvitamine D_3 (composé 4b ne requérant pas de protection du radical hydroxyle en position 25) dans l'acide acétique glacial dans les conditions décrites ci-dessus donne comme produit majeur le 3-acétate de α -acétoxy-25-hydroxyvitamine D_3 (contenant un peu de l'isomère 5,6-trans correspondant comme produit mineur) et ce mélange peut être hydrolysé directement au moyen d'hydroxyde de potassium méthanolique ou soumis à la réduction par un hydrure comme décrit ci-dessus pour donner comme produit principal la α -25-dihydroxyvitamine D_3 et comme produit mineur la 5,6-trans- α ,25-dihydroxyvitamine D_3 .

EXEMPLE 15 -

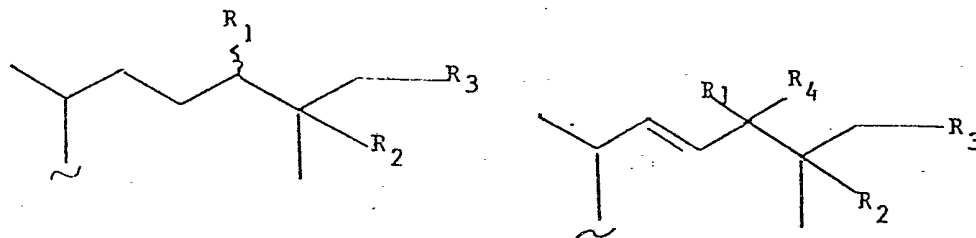
Solvolyse de la α -acétoxycyclovitamine D_3 sous l'effet catalytique de l'acide formique

On chauffe à 55°C une solution de α -acétoxycyclovitamine D_3 (composé 4a) dans du dioxanne sec et on la fait réagir pendant 15 minutes avec un mélange 1:1 d'acide formique à 98% et de dioxanne, pris à raison de 50 μ litres/mg de la cyclovitamine. On arrête la réaction au moyen d'eau glacée et on extrait le mélange à l'éther. On lave les extraits étherés avec de l'eau, avec du bicarbonate de sodium saturé et avec du chlorure de sodium saturé, puis on les sèche sur du sulfate de magnésium et on en chasse le solvant sous vide. On dissout le produit brut, à savoir la α -acétoxy-3 β -formylvitamine D_3 et son isomère 5,6-trans, dans un mélange 1:1 de dioxanne et de méthanol, puis on ajoute une quantité équivalente de carbonate de potassium aqueux à 10 mg/100 μ litres. Après 5 minutes à la température ambiante, on dilue la solution avec de l'eau et on l'extrait à plusieurs reprises à l'éther. On lave les extraits étherés à l'eau et on les sèche sur du sulfate de magnésium, puis on en chasse le solvant sous vide. On chromatographie ensuite le mélange brut des isomères cis et trans de la α -acétoxy-3-hydroxyvitamine sur une plaque de gel de silice (10 cm x 20 cm, épaisseur de 750 μ) qu'on élue avec un mélange 1:3 d'acétate d'éthyle et de Skellysolve B pour obtenir la cis- α -acétoxyvitamine D_3 pure. Par hydrolyse alcaline au moyen d'hydroxyde de sodium méthanolique, on obtient un produit qu'on chromatographie et dont on établit par spectroscopie l'identité avec un échantillon authentique de α -hydroxyvitamine D_3 .

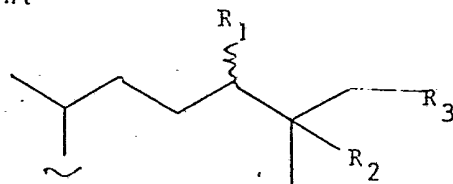
1. Composé 1- α -hydroxylé caractérisé par le fait qu'il répond à la formule



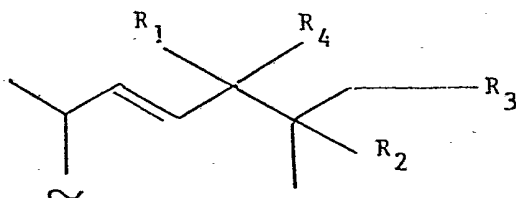
X_1 et X_2 sont choisis dans le groupe comprenant hydrogène et acyle et R est choisi parmi les groupements de formule



dans lesquelles les groupements R_1 , R_2 , R_3 sont choisis parmi hydrogène, hydroxy, fluor, alkyle inférieur, O-alkyle inférieur, O-acyle inférieur, O-acyle aromatique et R_4 désigne hydrogène ou alkyle inférieur sous réserve que lorsque R est le groupement

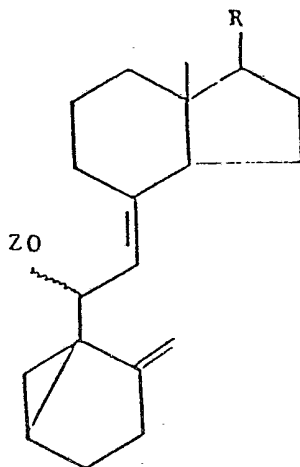


et R_1 , R_2 désignent chacun indépendamment l'un de l'autre, hydrogène ou hydroxy, R_3 ne peut être hydrogène et lorsque R désigne le groupement

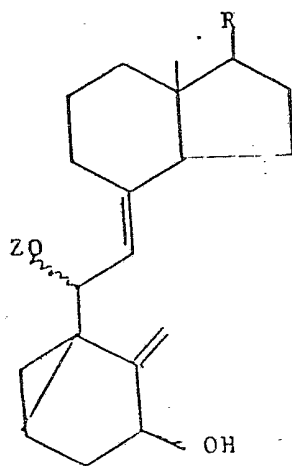


et R1 et R3 sont tous deux hydrogène, R4 étant un groupement méthyle ayant une orientation stérique qui existe dans une chaîne secondaire de l'ergostérol, R2 ne peut être hydrogène ou hydroxy.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il résulte d'un procédé consistant à soumettre un composé de formule



dans laquelle Z désigne hydrogène, alkyle inférieur, acyle inférieur ou acyle aromatique, R a la signification indiquée ci-dessous, a une oxydation allylique suivie d'une acylation du composé 1- α -hydroxylé résultant de formule



puis de la solvolysse du composé 1- α -O-acylé suivie éventuellement de la conversion du produit solvolysé correspondant dans le composé hydroxylé.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait que lorsque R1 désigne hydrogène R2 et R3 sont tous les deux hydroxy.

4. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait que R1 et R2 désignent hydrogène et R3 hydroxy. ;