



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8320153**

Nederland

⑱ NL

- ⑤④ **Werkwijze voor het bereiden van 26,26,26,27,27,27,hexafluor-1alfa,25-dihydroxycholesterol.**
- ⑤① Int.Cl<sup>3</sup>.: C07J 9/00, A61K 31/575.
- ⑦① Aanvrager: Wisconsin Alumni Research Foundation te Madison, Wisconsin, Ver.St.v.Am.
- ⑦④ Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.  
Octroobureau Vriesendorp & Gaade  
Dr. Kuiperstraat 6  
2514 BB 's-Gravenhage.

- ②① Aanvraag Nr. 8320153.
- ⑧⑥ Aanvraagnummer oorspronkelijke internationale aanvraag: PCT/ US83/00577
- ②② Ingediend 18 april 1983.
- ③② Voorrang vanaf 26 mei 1982.
- ③③ Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③① Nummer van de voorrangsaanvraag: 382055 .
- ⑥② - -

- ④③ Ter inzage gelegd 2 april 1984.
- ⑧⑦ Publicatiedatum oorspronkelijke internationale aanvraag 8 december 1983
- ⑧⑦ Publicatienummer oorspronkelijke internationale aanvraag. W083/04256

Deze octrooiaanvraag werd ingediend als internationale octrooiaanvraag onder de bepalingen van het Verdrag tot samenwerking inzake octrooien (PCT). De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van een Nederlandse vertaling van de oorspronkelijk in een andere taal ingediende beschrijving met conclusie(s) en tekening(en). De Nederlandse octrooiaanvraag wordt geacht te zijn ingediend op de indieningsdatum van de internationale octrooiaanvraag.

Werkwijze voor het bereiden van 26,26,26,  
27,27,27-hexafluor-1 $\alpha$ ,25-dihydroxycholes-  
terol.

5

Technisch terrein.

De uitvinding heeft betrekking op de berei-  
ding van een verbinding, die gemakkelijk kan worden omgezet  
10 in een verbinding met vitamine D-achtige werking.

De uitvinding heeft met name betrekking  
op een werkwijze voor het bereiden van 26,26,26,27,27,27-  
hexafluor-1 $\alpha$ ,25-dihydroxycholesterol.

Vitamine D<sub>3</sub> is een welbekend middel ter  
15 bestrijding van calcium- en fosforhomeostase. Het is bekend,  
dat deze verbinding in het normale dier of de mens intestinaal  
calciumtransport bevordert.

Het is nu ook welbekend, dat vitamine D<sub>3</sub>  
teneinde doeltreffend te zijn, in zijn gehydroxyleerde vormen  
20 moet worden omgezet. Zo wordt het vitamine bijvoorbeeld eerst  
in de lever gehydroxyleerd onder vorming van 25-hydroxy vitami-  
ne D<sub>3</sub> en verder gehydroxyleerd in de nier ter bereiding van  
1 $\alpha$ ,25-dihydroxy vitamine D<sub>3</sub> of 24,25-dihydroxy vitamine D<sub>3</sub>.  
De 1 $\alpha$ -gehydroxyleerde vorm van het vitamine wordt algemeen  
25 beschouwd als de fysiologische actieve of hormonale vorm van  
het vitamine en als verantwoordelijk voor wat wordt aangeduid  
als de vitamine D-achtige werkingen, zoals toeneming van in-  
testinaalabsorptie van calcium en fosfaat, mobilisatie van  
beendermineraal en calciumretentie in de nieren.

30

Technische achtergrond.

Sedert de ontdekking van biologisch actieve  
metaboliëten van vitamine D is er meer belangstelling gekomen  
35 voor de bereiding van structuuranalogen van deze metaboliëten,

8320153

omdat dergelijke verbindingen bruikbare therapeutische midde-  
len kunnen vertegenwoordigen voor de behandeling van ziekten,  
die het gevolg zijn van calciummetabolismestoringen. Men heeft  
een verscheidenheid van vitamine D-achtige verbindingen ge-  
5 synthetiseerd. Zie bijvoorbeeld de Amerikaanse octrooischrif-  
ten 3.741.996, dat gericht is op  $1\alpha$ -hydroxycholecalciferol,  
3.907.843, dat gericht is op  $1\alpha$ -hydroxyergocalciferol,  
3.786.062, dat gericht is op 22-dehydro-25-hydroxycholecalci-  
ferol, 3.906.014, dat gericht is op 3-deoxy- $1\alpha$ -hydroxychole-  
10 calciferol en 4.069.321, dat gericht is op de bereiding van  
verschillende aan de zijketen gefluoreerde vitamine  $D_3$ -deri-  
vaten en aan de zijketen gefluoreerde dihydrotachysterolana-  
logen.

Een fluorderivaat van de aanvaarde hormo-  
15 nale vorm van het vitamine, 1,25-dihydroxycholecalciferol  
( $1,25-(OH)_2D_3$ ), van bijzondere betekenis is 24,24-difluor-  
1,25- $(OH)_2D_3$ , omdat het wordt gekenmerkt door een tenminste  
even grote, zoniet grotere werking dan  $1,25-(OH)_2D_3$ . (Zie het  
Amerikaanse octrooischrift 4.201.881.)

Ook van belang is het 26,26,26,27,27,27-  
20 hexafluorderivaat van 25-hydroxycholecalciferol (zie het Ame-  
rikaanse octrooischrift 4.248.791) en het 26,26,26,27,27,27-  
hexafluorderivaat van  $1\alpha,25$ -dihydroxycholecalciferol (Ameri-  
kaanse octrooiaanvraag volgnummer 286.798, ingediend 27 juli  
25 1981), dat wordt gekenmerkt door een aanzienlijk grotere vi-  
tamine D-achtige werking dan de hormonale vorm van het vita-  
mine, 1,25-dihydroxycholecalciferol, in zijn vermogen tot be-  
vordering van calciumtransport in het darmkanaal, tot mobili-  
satie van calcium uit been en in zijn antirachitiswerking  
30 ten opzichte van de ratlijnproef.

#### Beschrijving van de uitvinding.

Er werd een nieuwe werkwijze voor het be-  
35 reiden van 26,26,26,27,27,27-hexafluor- $1\alpha,25$ -dihydroxycholes-

8320153

terol ontwikkeld. Deze verbinding leent zichzelf voor gemakkelijke omzetting in het sterk actieve 26,26,26,27,27,27-hexafluor-1 $\alpha$ ,25-dihydroxycholecalciferol.

5 Bij deze werkwijze, die wordt toegelicht in bijgaand reactieschema, werd in de handel verkrijgbaar choleenzuur omgezet in de ester (1), die met dichloordicyaanbenzochinon (DDC) werd geoxydeerd tot het trienon (2). Behandeling van het trienon (2) met alkalisch waterstofperoxyde leverde het 1,2-epoxyde (3) op, dat met metalliek lithium en  
10 ammoniumchloride in vloeibare ammoniak-tetrahydrofuran werd gereduceerd onder verkrijging van de triol (4) (65% opbrengst). Na tritylering gevolgd door acetylering en hydrolyse werd 1,3-diacetaat (5) in 72% opbrengst verkregen. De 24-ol (5) werd via 24-tosylaat omgezet in het bromide en daarna in het  
15 fenylsulfon (7). Na omzetting in het 1,3-ditriethylsilylderivaat (9), werd het sulfon met hexafluoraceton behandeld onder verkrijging van het hexafluorfenylsulfon (10). Hydrolyse met HCl tot de overeenkomstige triol en daarna reductie met natriumamalgaam leverde de hexafluor-1,25-dihydroxycholesterol (11)  
20 op in 72% opbrengst.

Beste manier voor het uitvoeren van de uitvinding.

25 De volgende gedetailleerde beschrijving van de werkwijze van de uitvinding moet in combinatie met het reactieschema worden beschouwd.

De omzetting van choleenzuur in de ester (1) kan gemakkelijk op bekende wijzen geschieden zoals voor  
30 de deskundigen duidelijk zal zijn.

25,26,27-trinorcholesta-1,4-6-trien-3- $\alpha$ -24-zuur methylester (2)

35 Een oplossing van de ester (1) (110 g,

8320153

0,28 mol) en dichloordicyaanbenzochinon (212 g, 3,3 eq) in dioxan (850 ml) werd 14 uur onder stikstof aan een terugvloei-koeler verwarmd. Na afkoeling werd het resulterende precipitaat afgefiltreerd en met enige porties  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewassen. Het filtraat werd drooggedampt en het residu werd gechromatografeerd over aluminiumoxyde (2 kg). Eluering met benzeen-AcOEt (50:1) gaf het trienon (2) (60 g, 55%). Smpt 134-136° (uit methanol);  $[\alpha]_D^{30} = -42,5^\circ$  (C = 1,  $\text{CHCl}_3$ ); UV (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}$  299 ( $\epsilon$  13.000), 258 ( $\epsilon$  9.200); 223 nm ( $\epsilon$  12.000); IR ( $\text{CHCl}_3$ ), 1730, 1655  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ ,  $\delta$  0,80 (3H, s, 18- $\text{H}_3$ ), 0,93 (3H, d, J=6Hz, 21- $\text{H}_3$ ), 1,2 (3H, s, 19- $\text{H}_3$ ), 3,68 (3H, s,  $-\text{CO}_2\text{Me}$ ), 5,90-6,30 (4H, m, 2-,4-,6- en 7-H), 7,05 (1H, d, J=10Hz, 1H), (Gev.:  $\text{M}^+$ , 382,2494,  $\text{CH}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_3$  vereist M, 382,2505).

15 25,26,27-trinor-1 $\alpha$ ,2 $\beta$ -epoxycholesta-4,6-dien-3-on-24-zuur methylester (3)

Een oplossing van het trienon (2) (30 g, 0,0785 mol) in methanol (550 ml) werd toegevoegd aan een mengsel van 5% NaOH-MeOH (15 ml) en 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (42 ml). Het reactiemengsel werd 18 uur bij kamertemperatuur met rust gelaten en werd met AcOEt geextraheerd en het extract werd met pekkel gewassen, op  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  gedroogd en ingedampt. Chromotografie over silicagel (400 g), eluering met benzeen-AcOEt (100:1) gaf het epoxyde (3) (24,8 g, 80%). Smpt 166-168° (uit methanol),  $[\alpha]_D^{27} = +187,3^\circ$  (C = 1,  $\text{CHCl}_3$ ), UV (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}$  290 nm ( $\epsilon$  22.000); IR ( $\text{CHCl}_3$ ), 1730, 1660  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ , 0,78 (3H, s, 18-H), 0,95 (3H, d, J=6Hz, 21- $\text{H}_3$ ) 1,18 (3H, s, 19- $\text{H}_3$ ), 3,42 (1H, dd, J=4 en 1,5 Hz, 1-H), 3,58 (1H, d, J=4 Hz; 2 $\beta$ -H), 3,67 (3H, s,  $-\text{CO}_2\text{Me}$ ); 5,61 (1H, d, J=1,5 Hz, 4-H), 6,04 (2H, brs, 6- en 7-H), (Gev.: C 75,27, H 8,61,  $\text{CH}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_4$  vereist C 75,34, H 8,60).

25,26,27-trinorcholest-5- $\alpha$ ,3 $\beta$ ,24-  
triol (4)

Een vierhalskolf werd voorzien van een  
5 afgedichte mechanische roerder, een druppeltrechter, een met  
droogijs gevulde koude vinger en een inlaat, die met een bron  
van water vrije ammoniak was verbonden. Er werd stikstof door  
het systeem gedreven en daarna werd er water vrije ammoniak  
(1000 ml) in de kolf gevangen met koelbad (droogijs-methanol).  
10 Lithiumdraad (30,5 g) werd in korte stukjes gesneden en in  
30 minuten toegevoegd. Na 1 uur roeren werd het epoxyde (3)  
(21,7 g, 0,054 mol) in droog THF (1000 ml) druppelsgewijze  
in 1,5 uur toegevoegd. Daarna werd er gedurende 2 uur water-  
vrij  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (350 g) toegevoegd en het mengsel werd wit en pas-  
15 tachtig. Het koelbad werd verwijderd en de meeste ammoniak  
werd in een stikstofstroom verwijderd. Er werd zorgvuldig  
water toegevoegd en het mengsel werd met AcOEt geextraheerd.  
Het extract werd gewassen met verdund HCl, verzadigd  $\text{NaHCO}_3$   
en pekkel, op  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  gedroogd en drooggedampt. Chromatografie  
20 over silicagel (350 g), eluering met benzeen-aceton (3:1)  
leverde het produkt (13,5 g, 65%). Smp 210-211 (uit methanol-  
aceton);  $[\alpha]_D^{26} = -17,4^\circ$  (C,1, methanol); IR (KBR)  $3400 \text{ cm}^{-1}$ ;  
 $^1\text{H-NMR}$  (py- $d_5$   $\text{CDCl}_3$ , 1:1),  $\delta$  0,67 (3H, s, 18- $\text{H}_3$ ), 1,02 (3H,  
s, 21- $\text{H}_3$ ), 3,69 (2H, m, 24- $\text{H}_2$ ), 3,95 (1H, m, 1 $\alpha$ -H), 4,40  
25 (1H, m, 3-H), 5,50 (1H, m, 6-H), (Gevonden:  $M^+$  376,2956,  
 $\text{CH}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_3$  vereist M, 376,2974).

25,26,27-trinorcholest-5- $\alpha$ ,3 $\beta$ ,24-  
triol-1,3-diacetaat (5)

30 Een oplossing van de triol (4) (1,0 g) en  
tritylchloride (2,2 g) in pyridine (10 ml) werd bij kamer-  
temperatuur een nacht geroerd. Bij dit reactiemengsel werden  
azijnzuuranhydride (2 ml) en een katalytische hoeveelheid  
35 dimethylaminopyridine gevoegd en het mengsel werd 4 uur bij

8320153

40°C geroerd. De gebruikelijke opwerking leverde 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -di-  
acetoxychol-5-en-24-yltritylaat op. (Bij gebruik van eventuele  
acylerende reagentia, teweten de overeenkomstige zuuranhydri-  
den of acylchloriden (bijvoorbeeld benzoylchloride, propion-  
5 zuuranhydride, enzovoort) in overeenstemming met in de tech-  
niek welbekende methoden, kunnen gemakkelijk 1,3-diacylver-  
bindingen worden verkregen, die overeenkomen met (5), maar  
waarin de acylgroep, bijvoorbeeld, benzoyl of propionyl is.)  
De ruwe tritylether werd 3 uur bij 90-100°C behandeld met wa-  
10 terige dioxan (50 ml), die een katalytische hoeveelheid p-  
TsOH bevatte. Na de gebruikelijke opwerking met AcOEt voor  
extraktie, werd het ruwe produkt gechromatografeerd over sili-  
cagel (50 g). De met benzeen-AcOEt (10:1) geelueerde fractie  
gaf het gewenste diacetaat (5) (880 mg) als een amorf poeder.  
15  $[\alpha]_D^{26}$  -16,4° (C 1,05); NMR,  $\delta$  0,68 (3H, s, 13-Me), 0,92  
(3H, d, J=6Hz, 20-Me), 1,10 (3H, s, 10-Me), 2,02, 2,06 (6H,  
elk s, acetyl) 3,59 (2H, t, J=6Hz, 24-H<sub>2</sub>), 4,90 (1H, m, 3 $\alpha$ -H),  
5,04 (1H, m, 1 $\beta$ -H), 5,51 (1H, m, 6H);  $\lambda$  max (CHCl<sub>3</sub>) 3450,  
1730 en 1250 cm<sup>-1</sup>; (Gevonden: M<sup>+</sup> -2AcOH, 340,2765, C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O  
20 vereist M, 340,2765).

Behandeling van het 1,3-diacetaat (5) met  
azijnzuuranhydride/pyridine levert het overeenkomstige 1,3,25-  
triacetoxyderivaat op. Andere C-24-acylaten (bijvoorbeeld  
propionaten, benzoaten, enzovoort) kunnen gemakkelijk worden  
25 verkregen door behandeling van (5) met het overeenkomstige  
zuuranhydride of zuurchloride onder standaardomstandigheden  
als in de techniek welbekend is.

25,26,27-trinorcholest-24-broom-5- $\alpha$ ,  
30 3 $\beta$ -dioldiacetaat (6)

Bij een oplossing van (5) (177 mg) in py-  
ridine (3 ml) werd bij 0°C tosylchloride (96,8 mg) gevoegd  
en het mengsel werd bij 0° een nacht geroerd. Er werden ver-  
35 schillende stukken ijs toegevoegd en het geheel werd 1 uur

8320153

geroerd. De gebruikelijke opwerking met AcOEt voor extractie gaf een kleurloze olie van het tosylaat (149 mg). Bij een oplossing van het tosylaat (149 mg) in DMF (5 ml), werd LiBr (42,2 mg) gevoegd en het mengsel werd 2 uur onder argon-  
5 atmosfeer aan een terugvloeiakoeler verwarmd. Het reactiemengsel werd afgekoeld, er werd water en AcOEt toegevoegd en de organische fase werd achtereenvolgens gewassen met 2N-HCl, verdund NaHCO<sub>3</sub> en verzadigde NaCl en gedroogd (MgSO<sub>4</sub>). Het bij afdamping van het oplosmiddel verkregen residu werd ge-  
10 zuiverd door kolomchromatografie over silicagel (4 g). Eluering met benzeen gaf het bromide (6) (107 mg), smeltpunt 127-129° (uit benzeen);  $[\alpha]_D^{26}$  -16,9° (C 1,00).

15 25,26,27-trinor-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diacetoxycholest-5-  
een-24-ylfenylsulfon (7)

Bij een oplossing van het bromide (6) (164 mg) in DMF (8 ml) werd PhSO<sub>2</sub>Na (260 mg) gevoegd en de suspensie werd 4 uur bij 70-80°C geroerd. Het reactiemengsel werd  
20 gekoeld en met ether geextraheerd. De organische fase werd gewassen met 2N-HCl, verdund NaHCO<sub>3</sub> en pekelen op MgSO<sub>4</sub> gedroogd. Het bij verdamping van het oplosmiddel verkregen residu werd gechromatografeerd over silicagel (20 g). Eluering met benzeen gaf het sulfon (7) (169 mg) als een amorf poeder;  
25  $[\alpha]_D^{28}$  -16,9° (C 0,66); NMR,  $\delta$  0,64 (3H, s, 13-Me), 0,86 (3H, d, J=6Hz, 20-Me), 1,08 (3H, s, 10-Me), 2,02, 2,05 (6H, elk s, acetyl), 3,04 (2H, t, J=7Hz, 24-H<sub>2</sub>), 4,91 (1H, m, 3 $\alpha$ -H), 5,04 (1H, m, 1 $\alpha$ -H), 5,50 (1H, m, 6H), 7,50-(5H, Ar-).

30 25,26,27-trinorcholest-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diol-5-enyl-  
fenylsulfon (8)

Een oplossing van het diacetaat (7) (42,8 mg) in 5% KOH-MeOH (3 ml) en THF (2 ml) werd 18 uur bij kamertemperatuur geroerd. Na de gebruikelijke opwerking werd het  
35

8320153

produkt gezuiverd door kolomchromatografie over silicagel (8 g). Eluering met hexaan-AcOEt (1:1) gaf de gewenste diol (8) (31,2 mg), smeltpunt 110-111°C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexaan).

5 25,26,27-trinor-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -bistriethylsiloxo-cholesterylphenylsulfon (9)

Na reactie van 75 mg (150 mol) (8) met triethylsilylchloride (0,3 ml) en triethylamine (0,5 ml) in pyridine (3 ml) bij kamertemperatuur gedurende 15 uur, werd het reactiemengsel in ijswater uitgegoten en met ether geextraheerd. De organische laag werd achtereenvolgens gewassen met 0,5 N-HCl en pekkel en daarna op MgSO<sub>4</sub> gedroogd. De extracten werden onderworpen aan kolomchromatografie (SiO<sub>2</sub>) onder verkrijging van 61,8 mg (85 mol, 57%) (9); olie, MS m/e 728, 596 (M<sup>+</sup> -HOSiEt<sub>3</sub>), 567, 464, 301; NMR,  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 0,44-0,70 (15H, m, C-18 en SiCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,07 (2H, t, J=7Hz, C-24), 3,83 (1H, m, C-1), 4,00 (1H, m, C-3), 5,50 (1H, m, C-6), 7,50-7,80 (3H, m) 7,95-8,10 (2H, m).

20 1,25-dihydroxy-26,26,26,27,27,27-hexafluor-cholesteryl-24-fenylsulfon-1,3-ditriethylsilylether (10)

Bij een oplossing van diisopropylamine (28 liter, 200 ml) in THF (2 ml) werd bij -78°C onder argonatmosfeer n-BuLi (190 mol) gevoegd en de resulterende oplossing werd 5 minuten geroerd. Bij deze LDA-oplossing werd 9 (58 mg, 80 mol) in THF (3 ml) gevoegd en het reactiemengsel werd 20 minuten bij 0°C geroerd. Het werd weer afgekoeld tot -78°C (doogijs-acetonbad) en 3 minuten bij dezelfde temperatuur met een overmaat hexafluoracetongas behandeld. Het reactiemengsel werd afgeschrikt door toevoeging van NH<sub>4</sub>Cl-oplossing en met ether geextraheerd. De organische laag werd met pekkel gewassen, op MgSO<sub>4</sub> gedroogd en daarna door silicagelchromatografie gezuiverd. De met benzeen geelueerdefractie

8320153

leverde 53 mg (74% van het adduct (10) op als stereoisomeer mengsel; NMR,  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>), 3,53 (1H, m, C-24), 3,81 (1H, m, C-1), 3,98 (1H, m, C-3), 5,47 (1H, m, C-6), 6,80 (1H, breed, 25-OH), 7,67-7,87 (3H, m), 8,00-8,13 (2H, m); <sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  +7,8 en +1,08 ppm.

1 $\alpha$ ,25-dihydroxy-26,26,26,27,27,27-hexafluorcholesterol (11)

10 Een oplossing van 45 mg (10) in een mengsel van dimethoxyethaan (1 ml), MeOH (1 ml) en 1 N-HCl (1 ml) werd 1 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd met pekkel verdund en met ethylacetaat geextraheerd. Na-  
15 dat de organische extracten in vacuüm waren geconcentreerd, werd het residu gechromatografeerd over silicagel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt 2:3 v/v) onder verkrijging van 34,0 mg (100%) van de triol; NMR,  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>), 0,60 (s, C-18), 0,77 (d, J=6Hz, C-21), 1,00 (s, C-19), 1,70 (1-OH en 3-OH), 3,50 (1H, m, C-24), 3,83 (1H, m, C-1), 4,00 (1H, m, C-3), 5,60 (1H, m, C-6), 6,77 (1H, breed, 25-OH), 7,43-7,87 (3H, m), 8,00-8,10 (2H, m); <sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  +7,7 en + 10,8 ppm. (Desgewenst kan de 1,3-triol worden geacyleerd tot de 1,3-di-O-acyl of 1,3,25-tri-O-acyl, bijvoorbeeld acetyl, benzoylproducten met standaardacyleermiddelen, zoals zuuranhydriden of zuurchloriden onder bij  
25 de deskundigen welbekende omstandigheden.) Bij een mengsel van 31 mg van de triol en 50 ml Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> in THF (2 ml) en MeOH (2 ml) werd 800 mg 5%-Na-(Hg) gevoegd en het geheel werd 45 minuten bij kamertemperatuur geroerd. Hierbij werd nog 300 mg 5% Na(Hg) gevoegd en het reactiemengsel werd 1,5 uur  
30 bij kamertemperatuur geroerd. Het reactiemengsel werd met pekkel verdund en met AcOEt geextraheerd. De extracten werden gechromatografeerd over silicagel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt 1:2) onder verkrijging van 17,6 mg (72%) van het gewenste hexafluoride (11); smeltpunt 201-202°C (uit CHCl<sub>3</sub>). De spektrumgegevens  
35 (NMR en massaspektrum) van (11) waren identiek met die van een

8320153

authentiek monster.

Het 26,26,26,27,27,27-hexafluor-1 $\alpha$ ,25-dihydroxycholesterol kan volgens de werkwijze, die uiteen-  
gezet wordt in de Amerikaanse octrooiaanvraag volgnummer 286.  
5 790, ingediend 27 juli 1981, worden omgezet in 26,26,26,27,27,  
27-hexafluor-1 $\alpha$ ,25-dihydroxycholecalciferol.

10

8320153

C O N C L U S I E S.

1. Werkwijze voor het bereiden van  
26,26,26,27,27,27-hexafluor-1 $\alpha$ ,25-dihydroxycholesterol,  
waarbij men

5 een ester van choleenzuur met DDC oxydeert  
ter verkrijging van 25,26,27-trinorcholesta-1,4,6-trien-3-  
on-24-zuur ester,

dit trienon met alkalisch waterstofperoxyde  
behandelt en 25,26,27-trinor-1 $\alpha$ ,2 $\beta$ -epoxycholesta-4,6-dien-  
3-on-24-zuur ester wint,

10 dit epoxyde reduceert ter verkrijging van  
25,26,27-trinorcholest-5- $\alpha$ ,3 $\beta$ ,24-triol,

deze triol onderwerpt aan tritylering en  
vervolgens acetylering en hydrolyse en 25,26,27-trinorcholest-  
5- $\alpha$ ,3 $\beta$ ,24-triol-1,3-diacetaat wint,

15 dit diacetaat in het overeenkomstige 24-  
tosylaet omzet, gevolgd door bromering ter verkrijging van  
25,26,27-trinorcholest-24-broom-5- $\alpha$ ,3 $\beta$ -dioldiacetaat,

dit 24-broomdiacetaat met fenylsulfonyl-  
natrium laat reageren teneinde het in het overeenkomstige  
20 24-fenylsulfon om te zetten en dit sulfon hydrolyseert ter  
verkrijging van 25,26,27-trinorcholest-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diol-5-enyl-  
fenylsulfon,

dit 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diolfenylsulfon in 25,26,27-  
trinor-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -bistriethylsiloxylesterylphenylsulfon omzet  
25 door reactie met triethylsilylchloride en triethylamine,

dit 1 $\alpha$ ,3 $\beta$ -triethylsilylderivaat met hexa-  
fluoraceton behandelt en 1,25-dihydroxy-26,26,26,27,27,27-  
hexafluorcholesteryl-24-fenylsulfon-1,3-ditriethylsilylether  
wint,

30 deze ether hydrolyseert, het resulterende  
produkt met natriumamalgaam reduceert en 1 $\alpha$ ,25-dihydroxy-26,  
26,26,27,27,27-hexafluorcholesterol wint.

8320153

2. Verbindingen met de formule 12, waarin  
R waterstof, acyl of alkylsilyl is en

X is geselecteerd uit de groep, bestaande  
uit hydroxyl, O-acyl, O-trityl, *p*-tolueensulfonyloxy, halo-  
5 geen of fenylsulfonyl.

3. 25,26,27-trinor-1 $\alpha$ ,2 $\beta$ -epoxycholesta-  
4,6-dien-3-on-24 zuur methylester.

4. Verbindingen met de formule 13, waarin  
R waterstof, acyl of alkylsilyl is.

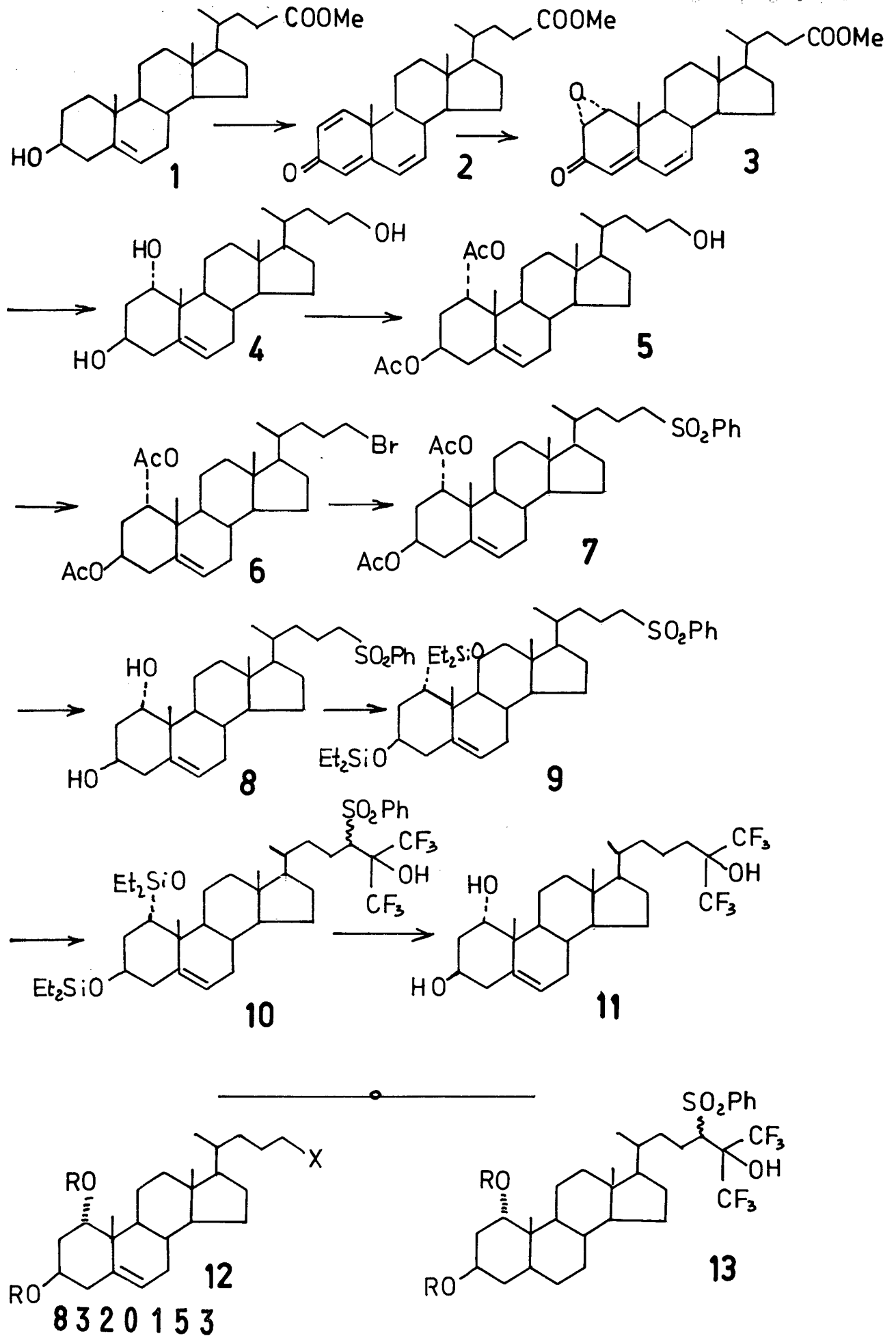
10

8320153

*alle,*

**— Reactieschema —**

8320153



8320153