

- [8] J. Chatt, G. A. Gamlen & L. E. Orgel, J. chem. Soc. 1958, 486.
 [9] L. E. Ericson, J. W. McDonald, J. K. Howie & R. P. Clow, J. Amer. chem. Soc. 90, 6371 (1968).
 [10] F. Aprile & D. S. Martin, Jr., Inorg. Chem. 1, 552 (1962).
 [11] L. I. Elding, Acta chem. scand. 24, 2546 (1970).
 [12] C. K. Jørgensen, Contract Nr. Da-91-508-EUC-247, European Research Office US-Dep of Army, ASTIA document Nr. 157158 (1956).
 [13] B. Corain & A. J. Poe, J. chem. Soc. (A) 1967, 1318.
 [14] L. I. Elding, Substitution reactions and stabilities of chloro aquo and bromo aquo platinum(II) complexes, Dissertation Lund 1970; idem, Acta chem. scand. 24, 1527, 2557 (1970).
 [15] C. Jaccoud, Dissertation Nr. 4022 ETH (1967).
 [16] G. A. Shagisultanova, Russ. J. inorg. Chem. 6, 904 (1961).
 [17] Gmelins Handbuch der anorg. Chemie, 68C, 201 und 210.
 [18] P. Henderson, Z. phys. Chem. 59, 118 (1907).
 [19] R. Näsänen & P. Meriläinen, Suomen Kem. 33B, 197 (1960).

168. Synthese von 1α -Hydroxycholecalciferol

Vorläufige Mitteilung

von **Andor Fürst, Ludvik Labler, Werner Meier und Karl-Heinz Pfoertner**

Chemische Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel

(18. VI. 73)

Summary. 1α -hydroxycholesterol (**4a**) was synthesized from cholesterol and transformed *via* its diacetyl derivative **4b** into 1α , 3β -diacetoxycholesta-5,7-diene (**6b**). Irradiation of the ring-B-diene **6b** followed by thermal isomerization and saponification gave 1α -hydroxycholecalciferol (**7**).

Die biologische Aktivität der in den letzten Jahren aufgefundenen Metaboliten von Vitamin D₃, des 25-Hydroxy- und des 1α , 25-Dihydroxycholecalciferols, veranlasste uns, das bisher unbekannte 1α -Hydroxycholecalciferol (**7**) herzustellen¹⁾ und dessen biologische Wirksamkeit abzuklären.

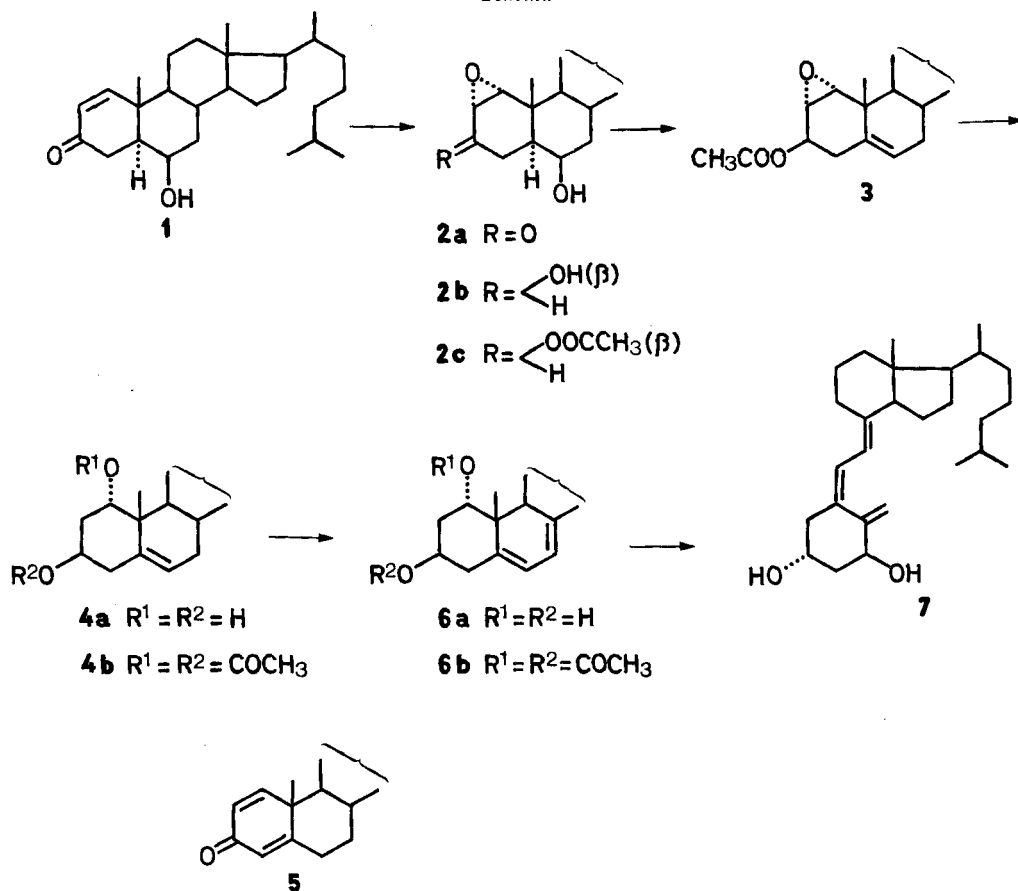
Das aus Cholesterinacetat in bekannter Weise [3] erhältliche Keton **1** wurde durch Behandlung mit alkalischem Wasserstoffperoxid in das Epoxid **2a** übergeführt; Smp. 183–184° (Methanol); $[\alpha]_D = +90^{\circ 2)}$. Reduktion von **2a** mittels Natriumborhydrid ergab das Diol **2b**; Smp. 171–175° (Äther/Aceton); $[\alpha]_D = +8^{\circ}$. Das dabei als Nebenprodukt gebildete 3α -Epimere von **2b** wurde isoliert und als Diacetat charakterisiert; Smp. 139–141° (Äther/Hexan); $[\alpha]_D = -67^{\circ}$. Partielle Acetylierung des Diols **2b** führte zum 3β -Monoacetyl-Derivat **2c**; Smp. 161–163° (Äther/Hexan); $[\alpha]_D = -9^{\circ}$. Behandlung von **2c** mit Phosphoroxychlorid in Pyridin ergab das ungesättigte Produkt **3**; Smp. 115–116° (Äthanol); $[\alpha]_D = -21^{\circ}$. **3** wurde mittels Lithiumaluminiumhydrid zum bekannten 1α -Hydroxycholesterin (**4a**) [2] [4] reduziert; Smp. 157–159° (Aceton); $[\alpha]_D = -32^{\circ}$. Diese Substanz ergab eine Fällung mit Digintonin, reagierte nicht mit Perjodsäure und lieferte nach *Oppenauer*-Oxydation das in

¹⁾ Nach Abschluss dieser Arbeit sind zwei Veröffentlichungen über die Synthese der gleichen Verbindung erschienen [1] [2].

²⁾ Alle Schmelzpunkte sind in Kapillaren bestimmt und nicht korrigiert. Die $[\alpha]_D$ -Werte sind ORD-Messungen in Dioxan entnommen. Alle hier erwähnten Präparate ergaben richtige Elementaranalysen und entsprechende Spektren (UV-, IR-, NMR- und Massenspektrum).

der Literatur [4] [5] [6] beschriebene Dienon **5**. Acetylierung von **4a** mit Acetanhydrid in Pyridin führte zum Diacetat **4b**; Smp. 98–99° (Äthanol); $[\alpha]_D = -14^\circ$. Die Substanz war aufgrund des Misch-Smp., des NMR.-Spektrums und der Rf-Werte (DS.) identisch mit einem auf anderem Wege hergestellten Produkt [4]³).

Schema



Bromierung von **4b** mit N-Bromsuccinimid in Hexan und Abspaltung von Bromwasserstoff aus dem Zwischenprodukt mit *s*-Collidin in *o*-Xylol ergab rohes Δ^{5,7}-Dien **6b**. Dieses wurde zwecks Reinigung mit Alkali zum noch unbekanntem Diol **6a** verseift⁴); Smp. (unter Argon) 172–173°; $[\alpha]_D = -80^\circ$. Behandlung des Diols **6a** mit Acetanhydrid in Pyridin ergab reines Diacetyl-Derivat **6b**; Smp. 112–114° (Äthanol); $[\alpha]_D = -19^\circ$ (Lit. [2]; Smp. 118–119°, $[\alpha]_D = -31^\circ$). Die Bestrahlung von **6b** erfolgte in *n*-Pentan-Lösung mit einer Hg-Hochdrucklampe (TQ 150 Z2, Hanau). Nachfolgende

³) Herrn Dr. J. Kalvoda, Forschungslaboratorien der CIBA-GEIGY AG., Basel, danken wir bestens für die Überlassung einer Probe von 1 α , 3 β -Diacetoxycholest-5-en und dessen NMR.-Spektrums.

⁴) Die Verbindung wurde erst nach Sublimation bei 152°/10⁻³ Torr völlig rein erhalten.

thermische Isomerisierung, alkalische Verseifung in Methanol und Chromatographie an Kieselgel ergab 1 α -Hydroxycholecalciferol (7); Smp. 138–139,5° (Ameisensäuremethylester); $[\alpha]_D = +29^\circ$ (Lit. [2]: Smp. 132–133°, $[\alpha]_D$ in Äther = +26°); IR.-Spektrum (KBr): 3434, 1648, 1630, 1060, 897 cm⁻¹; UV.-Spektrum (Äthanol): $\lambda_{\max}(\epsilon) = 264$ nm (17600) (Lit. [2]: 264 nm (20200) in Äther); NMR.-Spektrum (CDCl₃) δ -Werte: 0,55, s, 18-CH₃; 0,87, d, $J \cong 7$ Hz, 26- und 27-CH₃; 0,93, d, $J \cong 5$ Hz, 21-CH₃; $\cong 4,22$, m und $\cong 4,45$, m, >CH-OH; 5,02, m und 5,34, m, =CH₂; $\cong 6,01$, d und $\cong 6,39$, d (durch Fernkopplung verbreitert, $J = 11$ Hz), =CH-CH=; MS.: M⁺ 400, m/e 382, 364, 287, 269, 152, 134 (Lit. [1]: M⁺ 400, m/e 287, 152, 134).

1 α -Hydroxycholecalciferol (7) ist biologisch aktiv [1] [2]; über eigene biologische Befunde wird später berichtet.

Für die Spektralaufnahmen und Elementaranalysen möchten wir Frl. Dr. M. Grosjean und den Herren Dres. W. Arnold, A. Dirscherl, G. Englert, K. Noack und W. Vetter aus unserer physikalisch-chemischen Abteilung unseren Dank aussprechen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. F. Holick, E. J. Semmler, H. K. Schnoes & H. F. DeLuca, *Science* 180, 190 (1973).
 [2] D. H. R. Barton, R. H. Hesse, M. M. Pechel & E. Rizzardo, *J. Amer. chem. Soc.* 95, 2748 (1973).
 [3] B. Pelc & E. Kodicek, *J. chem. Soc. (C)* 1970, 1624.
 [4] M. Lj. Mihailović, Lj. Lorenc, N. Popov & J. Kalvoda, *Helv.* 54, 2281 (1971).
 [5] H. H. Inhoffen & Huang-Minlon, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 71, 1720 (1938).
 [6] A. L. Wilds & C. Djerassi, *J. Amer. chem. Soc.* 68, 1712 (1946).

169. Über Pterinchemie

42. Mitteilung [1]

Synthese von 6-Hydroxymethyl-mono-, di- und triphosphat sowie deren 7,8-Dihydroderivate¹⁾

von Max Viscontini²⁾ und Yoshiteru Furuta

Organisch-chemisches Institut der Universität
 CH-8001 Zürich, Rämistrasse 76

(10. V. 73)

Zusammenfassung. Die Behandlung des 6-Hydroxymethylpterins mit Polyphosphorsäure führt zur Bildung der Mono-, Di- und Triphosphorsäureester. Durch Chromatographie mittels Ionenaustauscher wurden die einzelnen Ester rein erhalten und konnten charakterisiert werden. Die Reduktion des Mono- und des Diphosphates mit Natriumdithionit ergibt die entsprechenden 7,8-Dihydroderivate.

Das 6-Hydroxymethyl-pterin (I), sein 7,8-Dihydroderivat und deren Phosphate II, III, IV, V und VI sind wichtige Vorstufen der Folsäure-Biosynthese [2].

¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von Y. Furuta, Zürich 1973.

²⁾ Herrn Prof. Dr. F. Leuthardt zum 70. Geburtstag gewidmet.