

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

Die biologische Aktivität der in den letzten Jahren aufgefundenen Metaboliten von Vitamin D<sub>3</sub>, des 25-Hydroxy- und des  $1\alpha$ , 25-Dihydroxycholecalciferols, veranlasste uns, das bisher unbekannte  $1\alpha$ -Hydroxycholecalciferol (**7**) herzustellen<sup>1)</sup> und dessen biologische Wirksamkeit abzuklären.

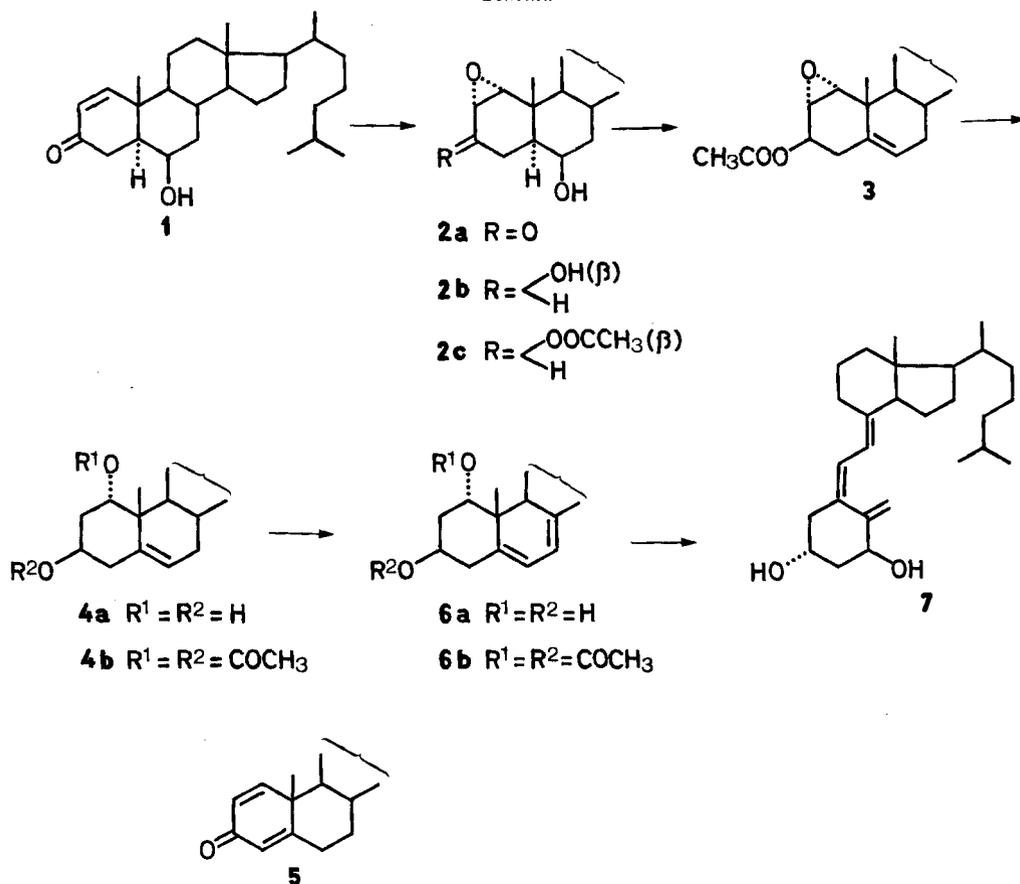
Das aus Cholesterinacetat in bekannter Weise [3] erhältliche Keton **1** wurde durch Behandlung mit alkalischem Wasserstoffperoxid in das Epoxid **2a** übergeführt; Smp. 183–184° (Methanol);  $[\alpha]_D = +90^{\circ 2)}$ . Reduktion von **2a** mittels Natriumborhydrid ergab das Diol **2b**; Smp. 171–175° (Äther/Aceton);  $[\alpha]_D = +8^{\circ}$ . Das dabei als Nebenprodukt gebildete  $3\alpha$ -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  $3\beta$ -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  $1\alpha$ -Hydroxycholesterin (**4a**) [2] [4] reduziert; Smp. 157–159° (Aceton);  $[\alpha]_D = -32^{\circ}$ . Diese Substanz ergab eine Fällung mit Digitonin, reagierte nicht mit Perjodsäure und lieferte nach *Oppenauer*-Oxydation das in

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

<sup>2)</sup> 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]<sup>3</sup>).

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<sup>5,7</sup>-Dien **6b**. Dieses wurde zwecks Reinigung mit Alkali zum noch unbekanntem Diol **6a** verseift<sup>4</sup>); 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

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

<sup>4</sup>) Die Verbindung wurde erst nach Sublimation bei 152°/10<sup>-3</sup> Torr völlig rein erhalten.

thermische Isomerisierung, alkalische Verseifung in Methanol und Chromatographie an Kieselgel ergab 1 $\alpha$ -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<sup>-1</sup>; UV.-Spektrum (Äthanol):  $\lambda_{\max}(\epsilon) = 264$  nm (17600) (Lit. [2]: 264 nm (20200) in Äther); NMR.-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ -Werte: 0,55, s, 18-CH<sub>3</sub>; 0,87, d,  $J \cong 7$  Hz, 26- und 27-CH<sub>3</sub>; 0,93, d,  $J \cong 5$  Hz, 21-CH<sub>3</sub>;  $\cong 4,22$ , m und  $\cong 4,45$ , m, >CH-OH; 5,02, m und 5,34, m, =CH<sub>2</sub>;  $\cong 6,01$ , 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 $\alpha$ -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-Dihydroderivate<sup>1)</sup>

von **Max Viscontini<sup>2)</sup>** 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].

<sup>1)</sup> Teil der geplanten Dissertation von *Y. Furuta*, Zürich 1973.

<sup>2)</sup> Herrn Prof. Dr. *F. Leuthardt* zum 70. Geburtstag gewidmet.