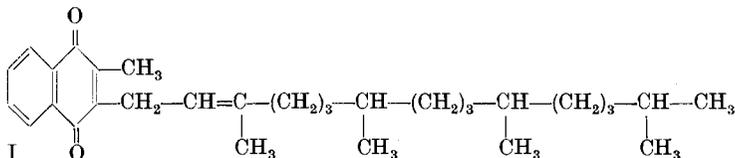


## 27. Synthesen in der Vitamin-K-Reihe I. Über totalsynthetisches Vitamin K<sub>1</sub><sup>1)</sup>

von O. Isler und K. Doebel.

(14. XII. 53.)

Nachdem *Dam*<sup>2)</sup> in jahrelanger Arbeit die Grundlagen zur Erforschung des Vitamins K gelegt hatte, gelang 1939 *Dam & Karrer*<sup>3)</sup> die erste Darstellung von reinem Vitamin K<sub>1</sub> aus Alfalfa. Kurz darauf wurde dieser Wirkstoff, das 2-Methyl-3-phytyl-1,4-naphthochinon (I), in den Laboratorien von *Almquist*<sup>5)</sup>, *Doisy*<sup>6)</sup>, *Fieser*<sup>7)</sup> und von uns<sup>8)</sup> synthetisiert. Als Ausgangsmaterial diente in allen diesen Synthesen der in der Natur vorkommende Alkohol Phytol, welcher entweder als solcher oder in Form eines Esters oder Halogenids mit 2-Methyl-1,4-naphthohydrochinon (II) oder 2-Methyl-1,4-naphthochinon umgesetzt wurde. Das aus Phytol solcherart dargestellte Vitamin K<sub>1</sub> besitzt eine geringe optische Aktivität<sup>9)</sup>, und es gibt wie das Naturprodukt bei der reduzierenden Acetylierung ein leicht kristallisierendes Dihydro-vitamin-K<sub>1</sub>-diacetat vom Smp. 61–62°<sup>10)</sup>.



Wir haben nun, ausgehend von synthetischem Isophytol (III), das Vitamin K<sub>1</sub> mit racemischer Seitenkette dargestellt. 2-Methyl-1,4-naphthohydrochinon (II) und Isophytol (III) (3,7,11,15-Tetramethylhexadecen-(1)-ol-(3)) werden bei 50° mittels Bortrifluoridätherat in Dioxan oder Acetylglykolmonomethyläther kondensiert. Die Reaktionsdauer beträgt nur 20–30 Min. Das gebildete Dihydro-vitamin K<sub>1</sub> (IV) wird auf Grund seiner Unlöslichkeit in Lauge und Petroläther gereinigt und darauf oxydiert. Das so gewonnene totalsynthetische

<sup>1)</sup> Vorgetragen am Chemietreffen in Innsbruck (31. 3. 1953); *Angew. Ch.* **65**, 264 (1953).

<sup>2)</sup> *H. Dam*, *Biochem. Z.* **215**, 475 (1929); **220**, 158 (1930); *Angew. Ch.* **50**, 618, 807 (1937).

<sup>3)</sup> *H. Dam*, *A. Geiger*, *J. Glavind*, *P. Karrer*, *W. Karrer*, *E. Rothschild & H. Salomon*, *Helv.* **22**, 310 (1939).

<sup>4)</sup> *P. Karrer & A. Geiger*, *Helv.* **22**, 945 (1939).

<sup>5)</sup> *H. J. Almquist & A. A. Klose*, *Am. Soc.* **61**, 2557 (1939).

<sup>6)</sup> *S. B. Binkley*, *L. C. Cheney*, *W. F. Holcomb*, *R. W. McKee*, *S. A. Thayer*, *D. W. McCorquodale & E. A. Doisy*, *Am. Soc.* **61**, 2558 (1939).

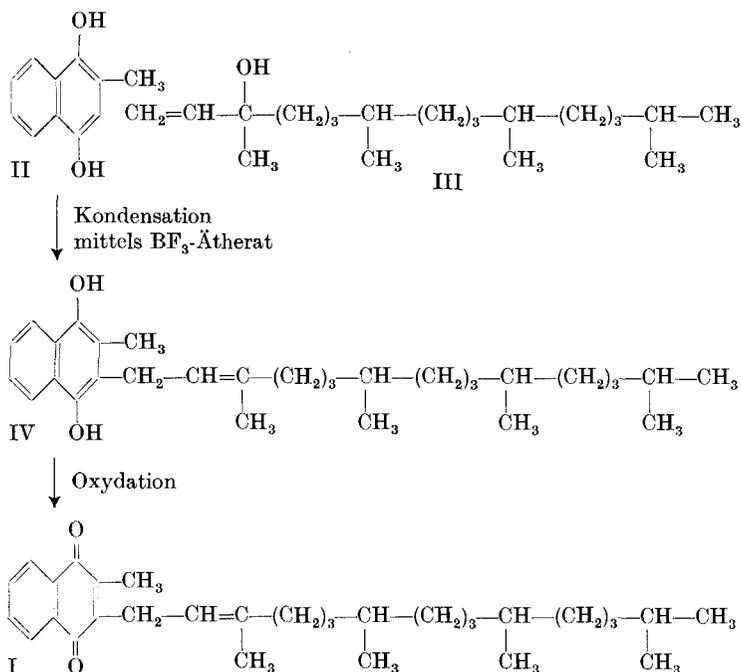
<sup>7)</sup> *L. F. Fieser*, *Am. Soc.* **61**, 2559, 2561, 3467 (1939); *L. F. Fieser*, *M. Tishler & N. L. Wendler*, *Am. Soc.* **62**, 2861 (1940).

<sup>8)</sup> *O. Isler*, *Amer. Patent* 2,325,681 (30. 8. 1939); *Chim.* **5**, 255 (1951).

<sup>9)</sup> *P. Karrer*, *H. Simon & E. Zbinden*, *Helv.* **27**, 317 (1944).

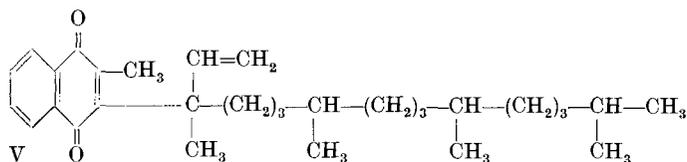
<sup>10)</sup> *D. W. McCorquodale*, *S. B. Binkley*, *S. A. Thayer & E. A. Doisy*, *Am. Soc.* **61**, 1928 (1939); *E. A. Doisy*, *S. B. Binkley & S. A. Thayer*, *Chem. Rev.* **28**, 477 (1941).

Vitamin K<sub>1</sub> mit racemischer Phytylseitenkette unterscheidet sich vom Naturprodukt durch das Fehlen der geringen Linksdrehung und durch schlechtes Kristallisationsvermögen des daraus hergestellten Dihydrovitamin-K<sub>1</sub>-diacetates.

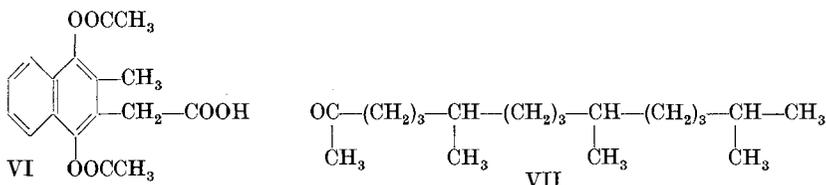


Bortrifluoridätherat erwies sich auch als vorteilhaftes Kondensationsmittel von 2-Methyl-1,4-naphthohydrochinon mit Phytol, Phytylacetat und Phytylmethyläther. Die Oxydation des hierbei entstehenden Dihydrovitamins K<sub>1</sub> führt zum Vitamin K<sub>1</sub>, das ohne Lösungsmittel die spezifische Drehung  $0,71^\circ \pm 0,02^\circ$  besitzt und bei der reduzierenden Acetylierung das leicht kristallisierende Dihydrovitamin-K<sub>1</sub>-diacetat vom Smp. 61–62° liefert.

Um festzustellen, ob die Kondensation von 2-Methyl-1,4-naphthohydrochinon mit Isophytol in Gegenwart von Bortrifluoridätherat einheitlich unter Allylumlagerung verläuft oder ob teilweise das isomere Chinon V entsteht, führten wir eine genaue Strukturbestimmung durch. Hierbei war der Unterschied zwischen der optisch einheitlichen Seitenkette im Naturprodukt einerseits und der racemischen Seitenkette im Isophytolkondensationsprodukt andererseits, wie auch die Möglichkeit einer cis-trans-Isomerie an der Doppelbindung zu beachten.

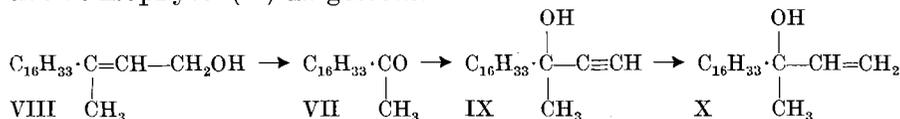


Der oxydative Abbau des öligen Dihydro-vitamin-K<sub>1</sub>-diacetates aus Isophytol und des kristallisierten Dihydro-vitamin-K<sub>1</sub>-diacetates aus Phytol mit Chromtrioxyd nach *Doisy*<sup>1)</sup> ergab in gleicher Ausbeute die bekannte Säure C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> (VI) vom Smp. 209–210°. Aus dieser wurde mit Diazomethan der Methyl ester vom Smp. 126–127° bereitet. Die Präparate aus Isophytol und aus Phytol schmolzen in der Mischprobe ohne Depression.



Der oxydative Abbau des öligen Dihydro-vitamin-K<sub>1</sub>-diacetats mit Ozon lieferte als Neutralteil das bekannte C<sub>18</sub>-Keton VII<sup>2)</sup> (6,10,14-Trimethyl-pentadecanon-(2)), das durch sein Semicarbazon vom Smp. 66–67° charakterisiert wurde, welches, mit dem Semicarbazon von synthetisch dargestelltem C<sub>18</sub>-Keton gemischt, ohne Depression schmolz. Beim oxydativen Abbau von totalsynthetischem Produkt aus Isophytol mit Chromtrioxyd wurden keine Spuren von Ameisensäure und bei der Ozonisation keine Spuren von Formaldehyd gebildet. Damit war für das totalsynthetische Vitamin K<sub>1</sub> die Strukturformel I bewiesen. Die Kondensation mit Bortrifluoridätherat verläuft somit einheitlich unter Allylumlagerung.

Schliesslich galt es noch, den Einfluss der optisch aktiven Kohlenstoffatome festzustellen. Zu diesem Zwecke haben wir natürliches Phytol (VIII) ozonisiert und aus dem gebildeten C<sub>18</sub>-Keton VII durch Acetylenanlagerung und nachfolgende Partialhydrierung<sup>3)4)5)</sup> des gebildeten Acetylencarbinols IX das dem Phytol entsprechende optisch aktive Isophytol (X) dargestellt.



Sein Umsatz mit Methylnaphtohydrochinon führte sofort zum kristallisierten Dihydro-vitamin-K<sub>1</sub>-diacetat vom Smp. 61–62°. Daraus folgern wir, dass das schlechte Kristallisationsvermögen des totalsynthe-

<sup>1)</sup> D. W. McCorquodale, S. B. Binkley, S. A. Thayer & E. A. Doisy, Am. Soc. **61**, 1928 (1939); D. W. McCorquodale, L. C. Cheney, S. B. Binkley, W. F. Holcomb, R. W. McKee, S. A. Thayer & E. A. Doisy, J. Biol. Chem. **131**, 357 (1939).

<sup>2)</sup> F. G. Fischer, A. **464**, 69 (1928).

<sup>3)</sup> F. G. Fischer & K. Löwenberg, A. **475**, 183 (1929).

<sup>4)</sup> P. Karrer & B. H. Ringier, Helv. **22**, 615 (1939).

<sup>5)</sup> O. Isler, R. Rüegg, A. Studer & R. Jürgens, Z. physiol. Ch. (im Druck).

tischen Dihydro-vitamin-K<sub>1</sub>-diacetates durch die racemische Seitenkette bedingt wird.

Dihydro-vitamin-K<sub>1</sub> aus Isophytol und Dihydro-vitamin-K<sub>1</sub> aus Phytol wurden mittels Benzoylchlorid und Bernsteinsäureanhydrid verestert. Die erhaltenen Dihydro-vitamin-K<sub>1</sub>-dibenzoate und -disuccinate kristallisieren und schmelzen genau gleich bei 90–91° bzw. 182–184°.

Die UV.-Absorptionsspektren (Fig. 1 und 2) und die IR.-Spektren (Fig. 3) von totalsynthetischem Vitamin K<sub>1</sub> und Dihydro-vitamin-K<sub>1</sub>-diacetat sind identisch mit den Spektren der entsprechenden Produkte aus Phytol und mit denjenigen des Naturproduktes und seines Dihydro-diactates. Für die Überlassung von natürlichem Vitamin K<sub>1</sub> und Dihydro-vitamin-K<sub>1</sub>-diacetat sind wir Herrn Prof. *Karrer* zu grossem Dank verpflichtet. Die Identität der charakteristischen IR.-Absorptionsspektren ist besonders wesentlich. Daraus darf bei den Syntheseprodukten aus Phyto und Isophytol auf gleiche cis-trans-Konfiguration an der aliphatischen Doppelbindung wie beim Naturprodukt geschlossen werden.

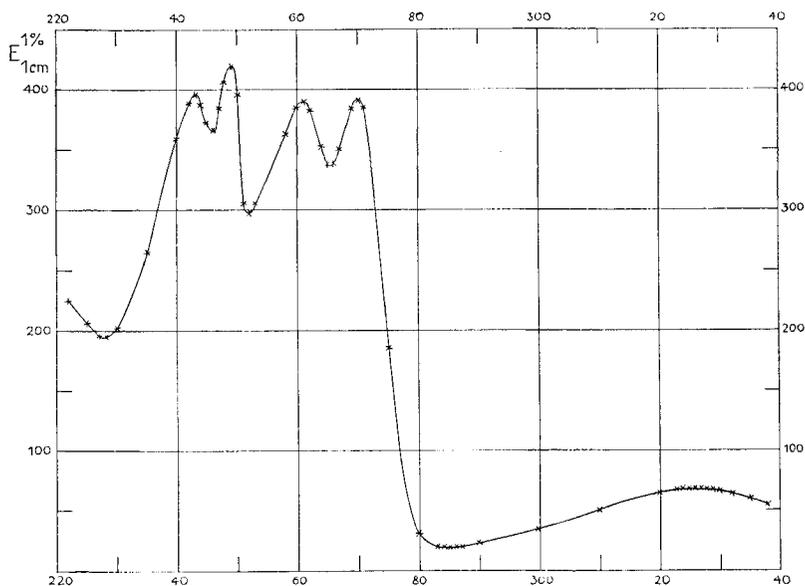


Fig. 1.

UV.-Absorptionsspektrum von rac. Vitamin K<sub>1</sub>.

Der biologische Vergleich der Vitamin-K<sub>1</sub>-Verbindungen wurde von *H. Dam* am Vitamin-K-Mangelkücken und von *R. Jürgens* am Kaninchen mit Dicumarol-Hypoprothrombinämie durchgeführt. Totalsynthetisches Vitamin K<sub>1</sub> zeigt in beiden Testmethoden die gleiche Wirksamkeit wie das aus Phytol gewonnene Vitamin K<sub>1</sub>.

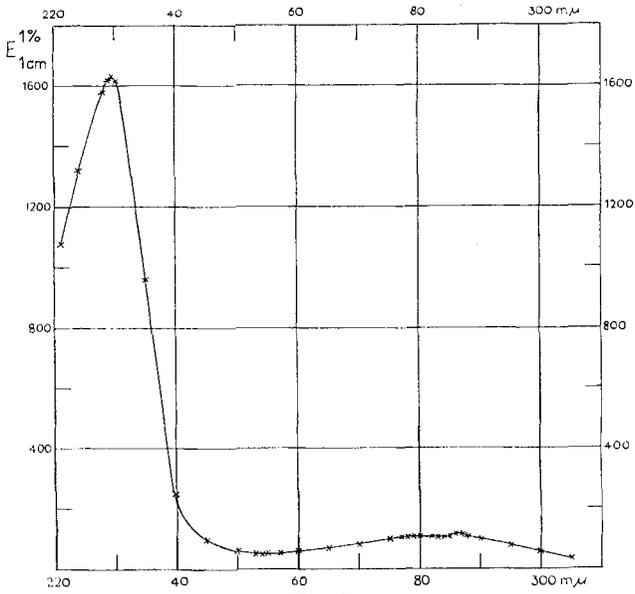


Fig. 2.  
UV.-Absorptionsspektrum von rac. Dihydro-vitamin-K<sub>1</sub>-diacetat.

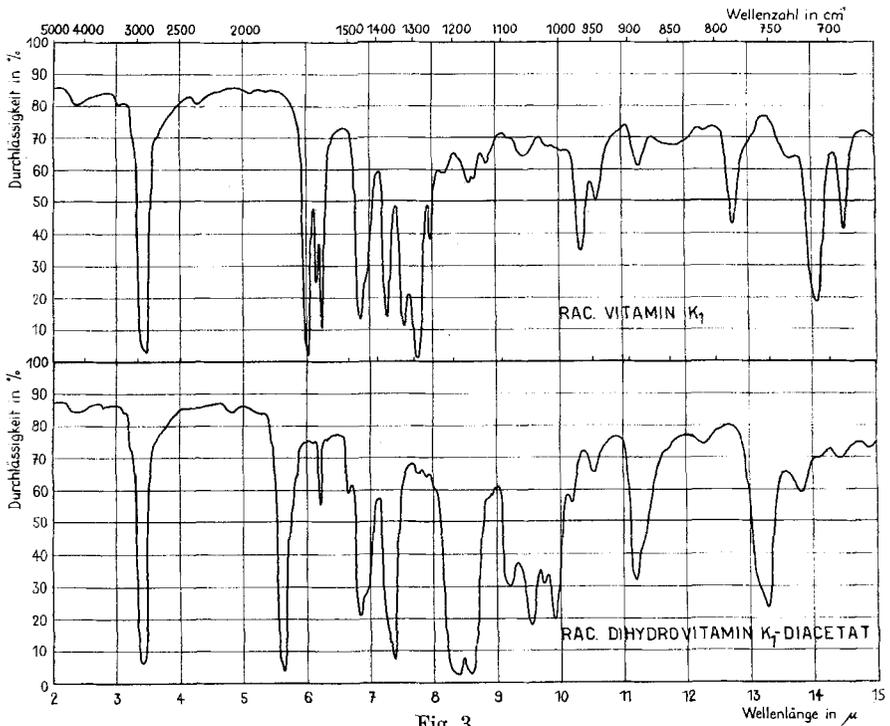


Fig. 3.  
IR.-Absorptionsspektren.

Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

Kondensation von 2-Methyl-1,4-napthohydrochinon mit Isophytol (I). 10 g Isophytol werden in 10 cm<sup>3</sup> Dioxan gelöst und bei 50° innert 15 Min. unter Rühren zu einer Lösung von 11 g 2-Methyl-1,4-napthohydrochinon und 1,5 cm<sup>3</sup> Bortrifluorid-ätherat in 30 cm<sup>3</sup> Dioxan gegeben. Darauf rührt man noch 20 Min. bei 50°, kühlt dann die dunkle Reaktionslösung ab, fügt 60 cm<sup>3</sup> Äther hinzu und wäscht erst mit Wasser, dann mit einem Gemisch von 3 Teilen n. NaOH und 2 Teilen 2,5-proz. Natriumdithionit-lösung und wieder mit Wasser. Die wässerigen Auszüge werden fortlaufend mit Äther gewaschen. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und hierauf im Vakuum eingedampft. Das so erhaltene wachsartige Kondensationsprodukt wird mit 60 cm<sup>3</sup> Petroläther (Sdp. 30–40°) versetzt und unter Zusatz von wenig Lindlar-Katalysator<sup>2)</sup> mit Wasserstoff geschüttelt. Dabei scheidet sich das Kondensationsprodukt als voluminöser, weisser Niederschlag aus. Man filtriert unter Ausschluss von Luft unter Zugabe eines inerten grobkörnigen Adsorptionsmittels (Aluminiumsilikat-Filtersalz „Speedex“) ab und wäscht mit kaltem Petroläther nach. Darauf extrahiert man das Filtergut mit Äther und engt die Ätherlösung auf 100 cm<sup>3</sup> ein. Man oxydiert 30 Min. lang nach Zugabe von 6,0 g Silberoxyd unter Schütteln. Man filtriert durch Natriumsulfat, wäscht mit Äther nach und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab. Es werden 5,7–6,2 g racemisches 2-Methyl-3-phytyl-1,4-napthochinon in Form eines goldgelben Öls erhalten.  $n_D^{20} = 1,527$ .

C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub> (450,68) Ber. C 82,61 H 10,29% Gef. C 82,65 H 10,56%

Das UV.-Absorptionsspektrum in Petroläther zeigt Maxima bei 243, 249, 261, 270 und 325 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 395, 420, 390, 390, 68$ ) und Minima bei 228, 246, 254, 265–266, 285–287 m $\mu$  ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 195, 365, 298, 338, 20$ ).

Die Substanz ist optisch völlig inaktiv.

In der gleichen Weise gelingt die Kondensation von 2-Methyl-1,4-napthohydrochinon mit Phytol, Phetylacetat und Phetylmethyläther. Das so gewonnene Produkt zeigt eine spezifische Drehung von  $[\alpha]_D^{21} = -0,71^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$ .

Rac. 2-Methyl-3-phytyl-1,4-napthohydrochinon-diacetat. Man suspendiert 16,25 g rac. Vitamin K<sub>1</sub> in 176 cm<sup>3</sup> reinem, frisch destilliertem Essigsäureanhydrid und gibt unter Umschütteln 17,6 g Zinkstaub in Portionen zu. Hierauf wird in Eis gekühlt und 10 cm<sup>3</sup> trockenes Pyridin zugegeben. Man lässt nun 10 Min. in der Kälte und hierauf noch ½ Std. bei Zimmertemperatur schütteln. Dann wird mit 200 cm<sup>3</sup> Eisessig versetzt, aufgeköcht und filtriert. Der Filtrerrückstand wird noch zweimal mit je 50 cm<sup>3</sup> kochendem Eisessig behandelt und der noch verbleibende Rückstand schliesslich mit 400 cm<sup>3</sup> Wasser aufgeköcht und filtriert. Aus den vereinigten Filtraten scheidet sich beim Abkühlen ein Öl aus, welches in Äther aufgenommen wird. Die Ätherlösung wäscht man mit 2-n. HCl, 2-n. Sodalösung und Wasser und trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Nach dem Filtrieren und Eindampfen verbleiben 17,64 g helles Öl, welches noch nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Zur Analyse wurde die Substanz an desaktiviertem Aluminiumoxyd chromatographiert.  $n_D^{20} = 1,5226$ .

C<sub>35</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub> (536,77) Ber. C 78,31 H 9,77% Gef. C 78,05 H 9,75%

UV.-Absorptionsspektrum:	Max. 230,5 m $\mu$	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 1628
(in Äthanol)	Min. 254 m $\mu$	„ 53
	Max. 278 m $\mu$	„ 108
	Min. 281–282 m $\mu$	„ 106
	Max. 286–287 m $\mu$	„ 111

<sup>1)</sup> Alle Smp. sind korrigiert.

<sup>2)</sup> H. Lindlar, Helv. 35, 446 (1952).

Aus Phytol bereitetes Vitamin K<sub>1</sub> liefert bei der gleichen Behandlung ein Öl, welches beim Anspritzen mit Methanol und Kühlen sofort kristallisiert und nach Umkristallisieren bei 61—62° schmilzt.

C <sub>35</sub> H <sub>52</sub> O <sub>4</sub> (536,77)	Ber. C 78,31	H 9,77%	Gef. C 78,16	H 9,89%
UV.-Absorptionsspektrum:				E <sub>1cm</sub> <sup>1%</sup>
(in Äthanol)				
				1640
				54
				108
				106
				112

Rac. 2-Methyl-3-phytyl-1,4-naphtohydrochinon-dibenzoat. 20 g rac. Dihydro-vitamin K<sub>1</sub>, 20 cm<sup>3</sup> Pyridin und 13 g Benzoylchlorid werden 1 Std. auf dem Dampfbad erwärmt, dann abgekühlt und in Wasser eingetragen. Das ausgeschiedene Öl wird in 500 cm<sup>3</sup> Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird mit 2-n. Sodalösung, 2-n. HCl und Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand, ein hochviskoses Öl, kristallisiert beim Anreiben mit Äthanol; Smp. 86° nach Umkristallisation.

C <sub>45</sub> H <sub>56</sub> O <sub>4</sub> (660,9)	Ber. C 81,77	H 8,54%	Gef. C 81,89	H 8,68%
UV.-Absorptionsspektrum:				E <sub>1cm</sub> <sup>1%</sup>
(in Äthanol)				
				1740
				91
				156

Aus mit Phytol dargestelltem Dihydro-vitamin K<sub>1</sub> wird in gleicher Weise das Dibenzoat bereitet; Smp. und Misch-Smp. ebenfalls 86°.

C <sub>45</sub> H <sub>56</sub> O <sub>4</sub> (660,9)	Ber. C 81,77	H 8,54%	Gef. C 81,52	H 8,62%
--	--------------	---------	--------------	---------

Das UV.-Absorptionsspektrum entspricht den beim rac. 2-Methyl-3-phytyl-1,4-naphtohydrochinon-dibenzoat angegebenen Werten.

Rac. 2-Methyl-3-phytyl-1,4-naphtohydrochinon-disuccinat. 20 g rac. Dihydro-vitamin K<sub>1</sub>, 30 cm<sup>3</sup> Pyridin und 10 g Bernsteinsäureanhydrid werden 1 Std. auf dem Dampfbad erwärmt und, wie beim Dibenzoat beschrieben, aufgearbeitet. Der ätherische Rückstand kristallisiert aus Alkohol. Smp. 182—184°.

C <sub>39</sub> H <sub>56</sub> O <sub>8</sub> (652,84)	Ber. C 71,75	H 8,65%	Gef. C 71,49	H 8,78%
UV.-Absorptionsspektrum:				E <sub>1cm</sub> <sup>1%</sup>
(in Äthanol)				
				1320
				46
				98

Mit Phytol bereitetes Dihydro-vitamin K<sub>1</sub> liefert ebenfalls ein Disuccinat vom Smp. und Misch-Smp. 182—184°.

C <sub>39</sub> H <sub>56</sub> O <sub>8</sub> (652,84)	Ber. C 71,75	H 8,65%	Gef. C 71,64	H 8,78%
---	--------------	---------	--------------	---------

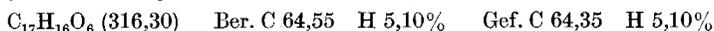
Das UV.-Absorptionsspektrum entspricht den beim rac. 2-Methyl-3-phytyl-1,4-naphtohydrochinon-disuccinat angegebenen Werten.

Rac. 2-Methyl-3-phytyl-1,4-naphtochinon-oxyd. 20 g rac. Vitamin K<sub>1</sub> werden in 700 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und unter Rühren auf 75° erwärmt und Stickstoff durchgeleitet. Dann gibt man auf einmal 20 cm<sup>3</sup> 30-proz. wässrige Wasserstoffperoxydlösung und 20 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in Wasser hinzu. Nach 5 Min. wird abgekühlt, mit 100 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt und mit zweimal 200 cm<sup>3</sup> Petroläther (Sdp. 30—40°) extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 100 cm<sup>3</sup> reinem Petroläther gelöst und über eine mit Wasser desaktivierte Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Säule (100fache Menge des Rohrückstandes) gegossen. Nach Chromatographie werden die im *Dam-Karrer*-Test negativen Fraktionen vereinigt und eingedampft. Man erhält 8,2 g goldgelbes Öl. n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,5132.

C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> O <sub>3</sub> (466,68)	Ber. C 79,78	H 9,94%	Gef. C 79,90	H 9,76%
UV.-Absorptionsspektrum:				E <sub>1cm</sub> <sup>1%</sup>
(in Äthanol)				
				596
				116
				121
				36
				41

Oxydativer Abbau von rac. 2-Methyl-3-phytyl-1,4-naphtohydrochinon-diacetat mit Chromtrioxyd. 2,85 g rac. Dihydro-vitamin-K<sub>1</sub>-diacetat werden in 60 cm<sup>3</sup> gegen CrO<sub>3</sub> stabilisiertem Eisessig gelöst, mit 12 g frisch geschmolzenem KHSO<sub>4</sub> und sodann mit 29 cm<sup>3</sup> einer 4-proz. CrO<sub>3</sub>-Lösung in Eisessig versetzt. Der Reaktionskolben wird über zwei leere Waschflaschen mit einem Vorstoss verbunden, dessen Ende in eine Lösung von Dimedon taucht. Nun wird bei 50° unter häufigem Umschütteln bis zum Verbrauch des Chromtrioxyds belassen, was nach etwa 1½ Std. der Fall ist. Dann wird im Wasserstrahlvakuum die Essigsäure abdestilliert, wobei ebenfalls eine Waschflasche mit Dimedonlösung dazwischengeschaltet wird.

Man versetzt den Abdampfungsrückstand mit Wasser und äthert gründlich aus. Die Ätherlösung wird zwecks Trennung der neutralen Anteile von den sauren Oxydationsprodukten mit 2-n. Sodalösung geschüttelt. Der saure Teil (1,4 g) ist semikristallin. Beim Digerieren mit Benzol werden aus ihm kleine Mengen farbiger Verunreinigungen entfernt. Dann wird der Rückstand, in Methanol gelöst, über eine kleine Säule mit Tierkohle filtriert. Die fast wasserhelle Lösung wird im Vakuum eingedampft: Rückstand 1,05 g. Aus Methanol/Wasser 930 mg schöne Nadeln vom Smp. 209–210° (Ausbeute 55% d.Th.).



Bei einer genau gleich ausgeführten Oxydation von 2,85 g kristallisiertem Vitamin-K<sub>1</sub>-diacetat wurden 1,01 g (60% d.Th.) kristallisierte Säure vom Smp. 209–210° erhalten; Misch-Smp. der beiden Säuren ebenso.

30 mg der aus rac. Diacetat gewonnenen Säure wurden mit Diazomethan in üblicher Weise verestert. Der rohe Methylester wurde in Methanol gelöst und Wasser bis zur beginnenden Trübung zugesetzt. Es fallen schöne Nadelchen vom Smp. 126–127° aus. Aus authentischer, durch Oxydation von kristallisiertem Dihydro-vitamin-K<sub>1</sub>-diacetat hergestellter Säure wurde der gleiche Methylester vom Smp. 126–127° erhalten; Misch-Smp. ebenso. Bei der Oxydation konnte weder Ameisensäure noch Formaldehyd nachgewiesen werden.

Oxydativer Abbau von rac. 2-Methyl-3-phytyl-1,4-naphtohydrochinon-diacetat mit Ozon. 1,0 g öliges, rac. Dihydro-vitamin-K<sub>1</sub>-diacetat wird in 40 cm<sup>3</sup> reinem Eisessig gelöst und mit einem Strom von Ozon bei Zimmertemperatur behandelt. Man setzt nach 1 Std. 10 cm<sup>3</sup> Wasser hinzu und hydrolysiert 2 Std. auf dem Dampfbad. Es konnte kein Formaldehyd nachgewiesen werden.

Wasser und Eisessig werden hierauf im Wasserstrahlvakuum entfernt. Dann digeriert man den Rückstand mit tiefsiedendem Petroläther und filtriert nach 12 Std. von wenig ausgefallenem Material ab. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft: 454 mg Rückstand, der in Feinsprit gelöst wird. Die Lösung wird durch eine 4 cm hohe und 1 cm breite Schicht Tierkohle „Merck“ filtriert. Das Filtrat wird eingedampft, das Öl in Äther aufgenommen und der Äther mit 10-proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Ätherlösung werden 280 mg farbloses Öl erhalten (56% d.Th.).

Diese 280 mg werden in 95-proz. Äthanol gelöst, mit 175 mg Semicarbazid-hydrochlorid und 220 mg Natriumacetat versetzt. Dann kocht man 2 Std. auf dem Dampfbad am Rückfluss und lässt 24 Std. stehen. Es wird im Vakuum eingedampft, mit Wasser versetzt und gründlich mit Äther ausgeschüttelt. Es hinterbleiben nach dem Trocknen und Eindampfen der Ätherauszüge 450 mg Öl. Dieses kristallisiert beim Stehen. Man nimmt in Methanol auf und filtriert nochmals durch Norit. Das Filtrat wird auf 1,5 cm<sup>3</sup> eingengt und bei –5° belassen. Dann nutsch man bei 0° von den reichlich ausgefallenen Kristallen ab und wäscht mit wenig eiskaltem Methanol nach. Es werden 332 mg Semicarbazon vom Smp. 66–67° erhalten. (Aus 280 mg C<sub>18</sub>-Keton könnten 340 mg Semicarbazon gewonnen werden.) Synthetisches 6,10,14-Trimethyl-pentadecanon-(2) wurde ebenfalls mit Semicarbazid umgesetzt. Das erhaltene Semicarbazon schmolz bei 66–67°; Misch-Smp. mit dem Abbausemicarbazon ebenso.

Ebenfalls wurde 1,0 g kristallisiertes, aus Phytol bereitetes Dihydro-vitamin-K<sub>1</sub>-diacetat mit Ozon behandelt. Der Neutralteil wog hier 240 mg (48% d.Th.). Daraus

konnte ebenfalls in fast quantitativer Ausbeute das Semicarbazon dargestellt werden; Smp. 66–67°, Misch-Smp. mit den aus racemischem Material durch Ozonisierung und aus 6,10,14-Trimethyl-pentadecanon-(2) bereiteten Semicarbazonen ebenso.

Darstellung und Kondensation von optisch aktivem Isophytol mit 2-Methyl-1,4-naphthohydrochinon. Aus Brennesseln isoliertes, natürliches Phytol wird nach den Vorschriften von *F. G. Fischer*<sup>1)</sup> ozonisiert. Aus total 200 g Phytol erhält man 87 g 6,10,14-Trimethyl-pentadecanon-(2) (VII) vom Sdp. 150–151<sup>0</sup>/3 mm Hg. Nach der Reinigung über das Semicarbazon vom Smp. 66–67° werden 71 g reines 6,10,14-Trimethyl-pentadecanon-(2) gewonnen. Dieses wird in Ansätzen zu 20 g in flüssigem Ammoniak mit Acetylen umgesetzt<sup>2)</sup>, wobei insgesamt 31 g 3,7,11,15-Tetramethyl-hexadecan-(1)-ol-(3) vom Sdp. 180–186° gewonnen werden. Dieses Acetylen-carbinol wird nun in Petrolätherlösung mit *Lindlar*-Katalysator<sup>3)</sup> partiell hydriert. Die Ausbeute ist dabei praktisch quantitativ. Das so gewonnene „natürliche“ Isophytol wird mit 2-Methyl-1,4-naphthohydrochinon in Gegenwart von Bortrifluoridätherat in Dioxan, wie eingangs beschrieben, umgesetzt. Das erhaltene Vitamin K<sub>1</sub> wird sodann reduzierend acetyliert. Beim Auflösen des Rohproduktes in Methanol und starkem Abkühlen kristallisiert das Dihydrovitamin-K<sub>1</sub>-diacetat spontan. Nach Umkristallisation aus Feinsprit Smp. 60–62°, Misch-Smp. mit Dihydrovitamin-K<sub>1</sub>-diacetat aus Phytol ebenso.

Die spezifische Drehung der Vitamin-K-Präparate bestimmte *K. Vogler*. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von *L. Chopard* mit einem *Perkin-Elmer*-Doppelstrahl-Spektrophotometer Modell 21 aufgenommen. Alle UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem *Beckman*'schen Quarzspektrophotometer D.U. bestimmt. Die Mikroanalysen sind unter Leitung von *H. Waldmann* ausgeführt worden.

### Zusammenfassung.

Durch Kondensation von 2-Methyl-1,4-naphthohydrochinon mit synthetischem Isophytol wurde mittels Bortrifluoridätherat als Kondensationsmittel ein Vitamin K<sub>1</sub> mit racemischer Seitenkette gewonnen. Dieses totalsynthetische racemische Vitamin K<sub>1</sub> unterscheidet sich nur geringfügig vom Vitamin K<sub>1</sub> mit optisch einheitlicher Phytolseitenkette. Die Verbindungen zeigen gleiche UV.- und IR.-Absorptionsspektren, und sie unterscheiden sich nicht im oxydativen Abbau. Sie besitzen am Vitamin-K-Mangelkücken und am Kaninchen mit Dicumarol-Hypoprothrombinämie die gleiche biologische Wirksamkeit.

Wissenschaftliche Laboratorien  
der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel.

<sup>1)</sup> *F. G. Fischer*, A. **464**, 82 (1928); A. **475**, 183 (1929).

<sup>2)</sup> *Helv.* **22**, 615 (1939).

<sup>3)</sup> *Helv.* **35**, 446 (1952).