

- [4] P. F. SOMMER & W. SIMON, Zusammenstellung von scheinbaren Dissoziationskonstanten im Lösungsmittelsystem Methylcellosolve/Wasser, Band II, Juris-Verlag, Zürich 1961.
- [5] R. G. BATES, *Electrometric pH Determinations*, New York und London 1954, S. 31 und 150; K. SCHWABE, *Fortschritte der pH-Messtechnik*, Berlin 1953, S. 23.
- [6] K. WEINBERG, E. C. UTZINGER, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* **43**, 236 (1960).
- [7] M. CEREGHETTI, H. WEHRLI, K. SCHAFFNER & O. JEGER, *Helv.* **43**, 354 (1960); G. CAINELLI, M. L. J. MIHAILOVIĆ, D. ARIGONI & O. JEGER, *Helv.* **42**, 1124 (1959).
- [8] P. F. SOMMER, C. PASCUAL, V. P. ARYA & W. SIMON, *Helv.* **46**, 1734 (1963).
- [9] R. W. TAFT JR., in M. S. NEWMAN, *Steric Effects in Organic Chemistry*, New York 1956, S. 556.
- [10] L. J. BELLAMY, *The Infra-red Spectra of Complex Molecules*, London, New York 1957, S. 148, 388.
- [11] W. SIMON & C. TOMLINSON, *Chimia* **14**, 301 (1960); D. WEGMANN, C. TOMLINSON & W. SIMON, *Microchemical Journal Symposium Series, Volume II, Microchemical Techniques, University Park 1961*, N. D. Cheronis ed., New York, London 1962, S. 1069; C. TOMLINSON, CH. CHYLEWSKI & W. SIMON, *Tetrahedron* **19**, 949 (1963).
- [12] Vgl. auch H. HOSOYA, J. TANAKA & S. NAGAKURA, *J. molecular Spectrosc.* **8**, 257 (1962).
- [13] N. L. ALLINGER & V. ZALKOW, *J. org. Chemistry* **25**, 701 (1960).
- [14] C. BISCHOFF, *Liebigs Ann. Chem.* **206**, 313 (1880).
- [15] H. PAULY, R. GILMOUR & G. WILL, *Liebigs Ann. Chem.* **403**, 119 (1914).
- [16] J. C. BARDHAN, *J. chem. Soc.* **1928**, 2604.
- [17] N. J. TOIVONEN, *Liebigs Ann. Chem.* **419**, 176 (1919).
- [18] E. BERTELE, *Diss. ETH, Zürich* 1962.
- [19] M. E. E. BLAISE, *Bull. Soc. chim. France* [3] **21**, 715 (1899).
- [20] Zur Synthese des verwendeten Esters vgl. R. SCHEFFOLD, *Diss. ETH, Zürich* 1962.

28. Über die Chemie des Vitamins K

1. Mitteilung

Die absolute Konfiguration des natürlichen Phyllochinons¹⁾

von H. Mayer, U. Gloor, O. Isler, R. Rüeegg und O. Wiss

Herrn Prof. Dr. K. BERNHARD zum 60. Geburtstag

(29. XI. 63)

Das von den Arbeitsgruppen um DAM, DOISY und KARRER zum ersten Mal aus Luzernmehl isolierte und in seiner Konstitution aufgeklärte Phyllochinon³⁾ oder Vitamin K₁ ist ein 2-Methyl-3-phytyl-1,4-naphtochinon (I)⁴⁾. Die Kombination der beiden verschiedenen Asymmetriezentren an C-7' und C-11' mit der trisubstituierten

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen am 19. Internationalen Kongress für Reine und Angewandte Chemie in London am 16. VII. 1963 (vgl. [1])²⁾ und am Chemikertreffen Schweiz-Österreich in Innsbruck am 4. X. 1963 (vgl. [2]).

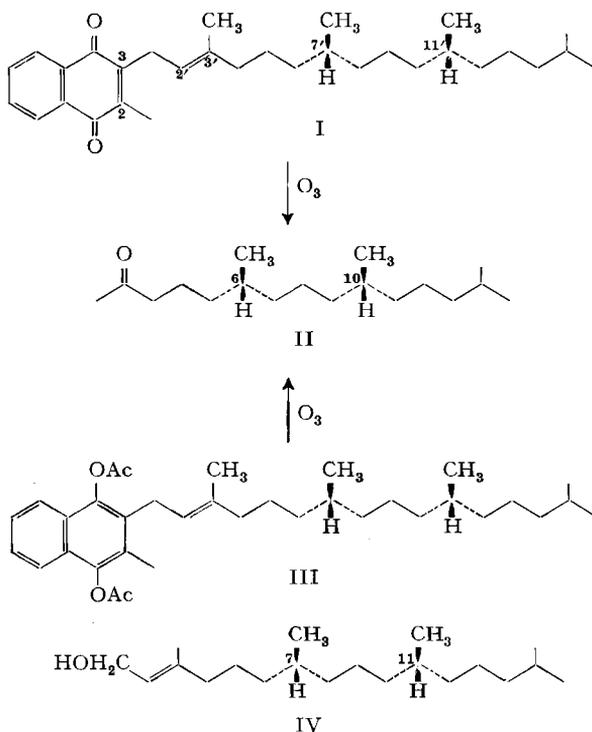
²⁾ Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 228.

³⁾ Die Nomenklatur für isoprenoide Chinone wird zur Zeit von einem IUPAC-Komitee (einberufen von Prof. E. C. SLATER) ausgearbeitet. Für Vitamin K₁ wird der ursprünglich von P. KARRER *et al.* [3] verwendete Name Phyllochinon vorgeschlagen. Dihydrovitamin K₁ wird als Phyllohydrochinon bezeichnet. Vgl. auch [4f].

⁴⁾ Vgl. die zusammenfassenden Darstellungen über die Chemie der K-Vitamine und verwandter Verbindungen: [4].

2',3'-CC-Doppelbindung⁵⁾ der Phytylseitenkette lässt die Existenz von acht Stereoisomeren voraussehen. Einem dieser Isomeren, nämlich dem natürlichen Phyllochinon galt unser besonderes Interesse. Wir zeigen in dieser Mitteilung, dass dem natürlichen Phyllochinon die (7'R,11'R)-Konfiguration zukommt⁶⁾.

Die absolute Konfiguration des natürlichen (7R,11R)-Phytols (IV) wurde von den Arbeitsgruppen um WEEDON [6] und DJERASSI [7] festgelegt. Wie wir kürzlich berichtet haben, besitzen die Asymmetriezentren C-4' und C-8' der aliphatischen Seitenkette des natürlichen α -Tocopherols gleichfalls R-Konfiguration [8]. Über die absolute Konfiguration der beiden Asymmetriezentren C-7' und C-11' des natürlichen Phyllochinons ist dagegen nichts bekannt. Es erscheint jedoch biogenetisch naheliegend und wurde auch in der Literatur angenommen⁴⁾, dass die Asymmetriezentren C-7' und C-11' des natürlichen Phyllochinons in ihrer absoluten Konfiguration mit den entsprechenden Zentren des natürlichen Phytols übereinstimmen und somit R-konfiguriert sind.



Eine einfache Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der Asymmetriezentren C-7' und C-11' des natürlichen Phyllochinons war bereits von McCORQUODALE *et al.* [9] und BINKLEY *et al.* [9] durch Arbeiten zur Konstitutionsaufklärung

⁵⁾ Die 2',3'-Doppelbindung des natürlichen und des aus natürlichen Phytol (IV) dargestellten Phyllochinons besitzt *trans*-Konfiguration. Dieses Ergebnis unserer Arbeiten sei hier vorweggenommen (vgl. [2] und 2. Mitteilung dieser Reihe, Helv. 47, (1964), im Druck).

⁶⁾ Wir verwenden zur Bezeichnung der absoluten Konfiguration des Phyllochinons das von R. S. CAHN *et al.* [5] eingeführte System.

dieser Verbindung vorgezeichnet. Die amerikanischen Autoren erhielten durch Ozonisierung des natürlichen Di-O-acetylphyllhydrochinons (III) neben anderen Oxydationsprodukten ein Keton, dem sie die Konstitution eines 6,10,14-Trimethylpentadecanons-(2) (C_{18} -Ketons II) zuschrieben, da dessen Semicarbazon nach Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt ($66-67^\circ$) mit dem Semicarbazon des aus natürlichem (7*R*,11*R*)-Phytol (IV) erhältlichen (6*R*,10*R*)- C_{18} -Ketons II [6] [8] [9] identisch war. Dieser Befund beweist wohl die strukturelle Identität der beiden auf verschiedenen Wegen gewonnenen Ketone II, er gestattet jedoch keine Aussage über die Stereochemie des aus natürlichem Phyllochinon erhaltenen C_{18} -Ketons. Das Semicarbazon des totalsynthetischen (6*RS*,10*RS*)- C_{18} -Ketons II zeigt nämlich genau den gleichen Schmelzpunkt ($66-67^\circ$), und sein Mischschmelzpunkt mit (6*R*,10*R*)- C_{18} -Keton-Semicarbazon zeigt keine Depression [10]⁷⁾.

Die Semicarbazone waren auch in ihren spektroskopischen und chromatographischen Eigenschaften identisch. Ausserdem zeigten die RÖNTGEN-Pulverdiagramme der drei zur Diskussion stehenden Semicarbazone (s. Fig.) BRAGG-Reflexionen bei innerhalb der Fehlergrenze gleichen Beugungswinkeln (2θ). Die Unterschiede in den relativen Intensitäten sind auf die unterschiedliche Korngrössenverteilung der Kristallite in den drei Proben zurückzuführen.

Zur eindeutigen Beantwortung der Frage nach der absoluten Konfiguration der beiden Asymmetriezentren des natürlichen Phyllochinons schien uns in Anlehnung an die mit natürlichem α -Tocopherol durchgeführten Versuche [8] der Vergleich der Rotationsdispersion des durch Ozonabbau erhältlichen C_{18} -Ketons II mit den synthetisch bzw. aus natürlichem (7*R*,11*R*)-Phytol (IV) hergestellten stereoisomeren C_{18} -Ketonen [6] geeignet.

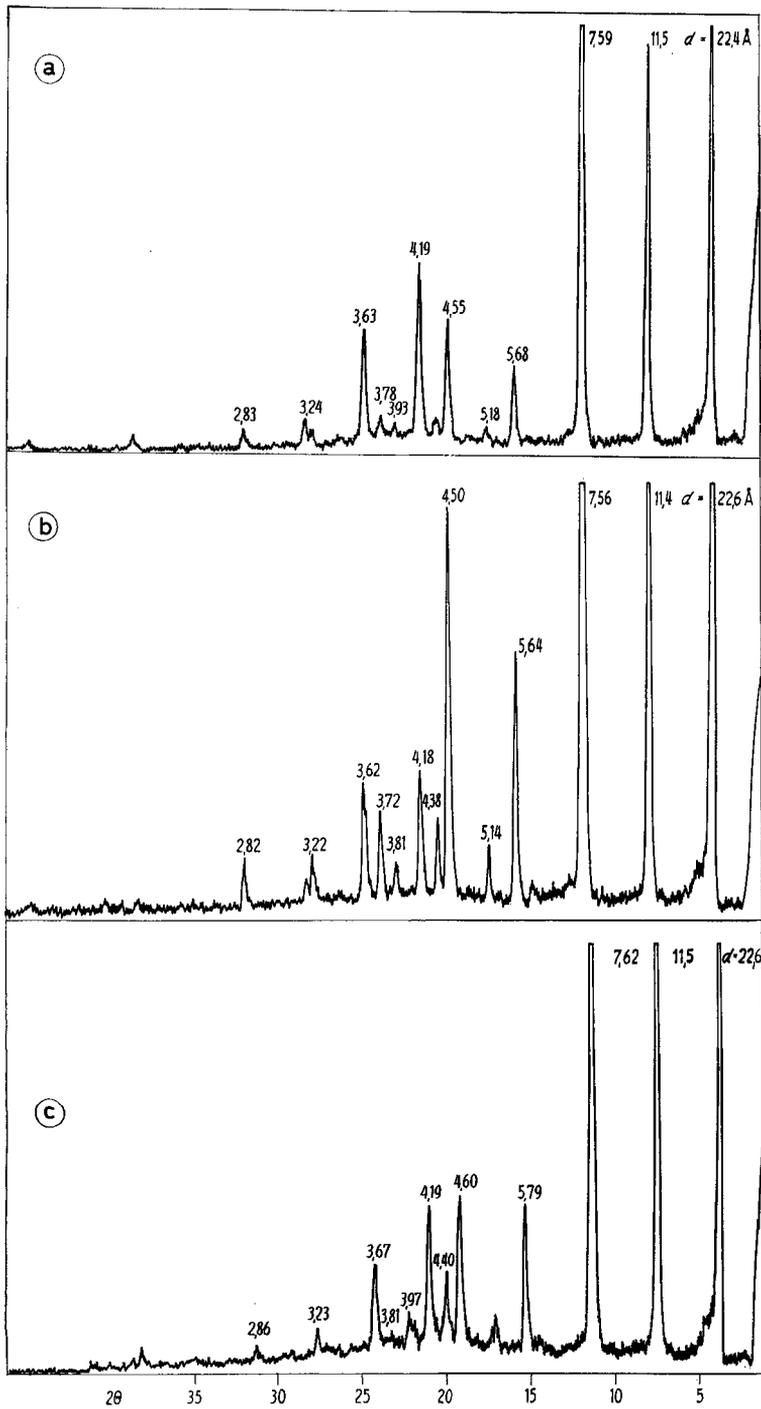
Als erster Schritt wurde die Isohierung des Phyllochinons aus 200 kg Luzernenmehl wiederholt. Die Gewinnung eines spektroskopisch und chromatographisch reinen Präparates in guter Ausbeute gelang durch Anwendung der Verteilungschromatographie mit umgekehrten Phasen⁸⁾. Extraktion mit Petroläther, sorgfältige mehrfache Chromatographie des Rohextraktes an Kieselgel und Verteilungschromatographie an Hostalen führten zu einem Konzentrat, das nach reduzierender Acetylierung und erneuter chromatographischer Reinigung und Kristallisation reines Di-O-acetylphyllhydrochinon ($[\alpha]_D^{25} = +0,89^\circ$ in C_2H_5OH) lieferte und das mit synthetischem Di-O-acetyl-*trans*-(7'*R*,11'*R*)-phyllhydrochinon⁵⁾ [10] ($[\alpha]_D^{25} = +0,74^\circ$ in C_2H_5OH) in jeder Hinsicht identisch war⁷⁾. Das daraus durch reduzierende Verseifung mit Lithiumaluminiumhydrid und anschliessende Oxydation mit Silberoxid hergestellte reine Phyllochinon ($[\alpha]_D^{25} = -0,28^\circ$ in Dioxan) erwies sich ebenfalls mit synthetischem *trans*-(7'*R*,11'*R*)-Phyllochinon⁵⁾ [10] ($[\alpha]_D^{25} = -0,32^\circ$ in Dioxan) in jeder Hinsicht identisch⁷⁾. Insbesondere die Identität der einfachen positiven bzw. negativen Rotationsdispersionskurven der beiden Präparate aus Luzernenmehl⁷⁾ mit denjenigen der entsprechenden synthetischen Produkte ist ein erster Hinweis auf das Vorliegen der *R*-Konfiguration an C-7' und C-11'.

Die Ozonisierung von natürlichem Phyllochinon in Methylenchlorid bei -40° bis -45° lieferte nach Aufnahme von 1 Mol. Ozon, reduktiver Aufarbeitung und mehr-

⁷⁾ Vgl. den experimentellen Teil.

⁸⁾ Über experimentelle Einzelheiten der Verteilungschromatographie mit umgekehrten Phasen vgl. [11].

RÖNTGEN-Pulverdiagramme der Semicarbazone:



a) C₁₈-Keton aus natürlichem Phyllochinon

b) C₁₈-Keton aus natürlichem Phytol

c) *rac.* (6*RS*, 10*RS*)-C₁₈-Keton

facher sorgfältiger chromatographischer Reinigung des Reaktionsproduktes ein C₁₈-Keton II ($[\alpha]_D^{25} = +0,53^\circ$ in Octan), das mit dem aus (7*R*, 11*R*)-Phytol (IV) dargestellten II ($[\alpha]_D^{25} = +0,52^\circ$ in Octan) völlig identisch war⁷⁾ und das nach dem Dünnschicht- und Gaschromatogramm keine Verunreinigung enthielt. Das Präparat wurde in bezug auf optische Drehung und Rotationsdispersionsspektrum (vgl. Tabelle) mit dem aus natürlichem (7*R*, 11*R*)-Phytol, mit dem aus natürlichem (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol [8] und mit den von WEEDON [6] synthetisch dargestellten stereoisomeren C₁₈-Ketonen verglichen. Sein im Vergleich zum C₁₈-Keton aus natürlichem Phytol identischer $[\alpha]_D$ -Wert sowie die Identität der Rotationsdispersionskurven beider Substanzen beweisen die (6*R*, 10*R*)-Konfiguration. Daraus folgt, dass auch natürliches Phyllochinon an beiden Asymmetriezentren C-7' und C-11' *R*-konfiguriert sein muss.

Drehungen verschiedener C₁₈-Ketone

C ₁₈ -Keton	α_D	$[\alpha]_D$
(6 <i>RS</i> , 10 <i>R</i>)	-0,20° [6]	
(6 <i>S</i> , 10 <i>R</i>)	-0,98° [6]	
(6 <i>R</i> , 10 <i>R</i>)	+0,66° [6]	
aus natürlichem Phytol	+0,57° [6]	+0,54° [8] +0,52° ⁷⁾
aus natürlichem α -Tocopherol	+0,52° [8]	
aus natürlichem Phyllochinon		+0,53° ⁷⁾

Experimenteller Teil

Die Smp. sind unkorrigiert. – Die UV.-Spektren wurden mit einem CARY-Spektrophotometer, Modell 14, in Petroläther (Sdp. 60–90°), die IR.-Spektren von Dr. L. CHOPARD-DIT-JEAN mit einem PERKIN-ELMER-Zweistrahl-Spektrophotometer, Modell 21, und die NMR.-Spektren von Dr. C. VON PLANTA mit einem VARIAN A-60-Spektrometer bei 60 MHz in CDCl₃-Lösung aufgenommen. Die Signale sind in Hz angegeben und werden durch folgende Abkürzungen charakterisiert: *s* (Singlett), *d* (Dublett), *t* (Triplet), *m* (Multiplet), *b* (breites, mehr oder weniger strukturiertes Signal). Die in Klammern angefügten Zahlen bezeichnen die durch elektronische Integration ermittelte auf- bzw. abgerundete Protonenzahl. Als Bezugssignal diente internes Tetramethylsilan. Die RD.-Spektren wurden von Dr. F. BURKHARDT mit einem selbstabgleichenden Polarimeter bei 25° aufgenommen. Die Genauigkeit der spezifischen Drehungen beträgt $\pm 0,5^\circ/c$ für $l = 1$ und $\pm 5^\circ/c$ für $l = 0,1$.

Für die Dünnschichtchromatogramme diente Kieselgel G (MERCK) als Träger, wenn nicht anders vermerkt. Die Flecke wurden, sofern nicht anderes angegeben, durch Besprühen mit einer 20-proz. alkoholischen Phosphormolybdänsäure-Lösung und anschliessendes Erhitzen auf ca. 100° sichtbar gemacht.

Die Gas-Chromatogramme wurden von Dr. M. VECCHI mit einem Argonchromatograph der Firma W. G. PYE & Co. LTD., Cambridge, aufgenommen. Es wurde eine 1 m lange P.G.A.-Säule verwendet (stationäre Phase: 10% Polyäthylenglykoladipat [P.G.A.]; Träger: Celite [120–130 mesh], vorbehandelt mit Hexamethyldisilazan [Silicon EP 543, I. C. I. LTD.]).

Die Röntgenpulverdiagramme wurden von Dr. C. VON PLANTA mit einem PHILIPS-RÖNTGEN-Goniometer PW 1050 und CuK α -Strahlung aufgenommen. Die Präzision der Messung der Netzebenenabstände (*d*) beträgt 1%.

Die Isolierung des Phyllochinons wurde von Frau K. SCHIEDT durchgeführt.

Alle Eindampfoperationen wurden im Rotationsverdampfer im Vakuum bei 40–50° durchgeführt.

1. *Isolierung von Phyllochinon aus Luzernenmehl*. 200 kg Luzernenmehl⁹⁾ wurden mit Petroläther (PAe) (Sdp. 60–90°) bei Raumtemperatur extrahiert. Nach dem Entfernen des Lösungs-

⁹⁾ Handelsprodukt der Firma KLINGENTAL-MÜHLE A.G., Basel.

mittels erhielt man 2,2 kg eines dunkelgrünen bis schwarzen Rohextraktes, der auf Grund der UV.-spektrographischen Gehaltsbestimmung 2,2 g Phyllochinon enthielt. Man versetzte mit Petroläther (Sdp. 60–90°) bis zu einem Gesamtvolumen von 5 l und chromatographierte¹⁰⁾ je 500 ml der so erhaltenen Lösung an je 3 kg Kieselgel (MERCK, 0,2–0,5 mm). Die mit Petroläther/Äther (PAe/Ae)-Gemisch-(98:2) und -(95:5) eluierten Fraktionen wurden dünn-schichtchromatographisch (Träger: Kieselgel G [MERCK] + 2% Leuchtpigment ZS Super [RIEDEL-DE HAËN]) und UV.-spektrographisch auf ihren Gehalt an Phyllochinon geprüft. Der nach Vereinigung der phyllochinonhaltigen Fraktionen und Entfernen des Lösungsmittels gewonnene dunkelrote, ölige Rückstand (325 g) wurde geteilt und einer Verteilungschromatographie mit umgekehrten Phasen⁶⁾ an je 2 kg Polyäthylenpulver Hostalen GW (FARBWERKE HOECHST A.G.) unterworfen. Die mit Methanol/Wasser (99,5:0,5)-Gemisch (gesättigt mit Heptan) eluierten Fraktionen wurden mit Wasser verdünnt, mit PAe extrahiert und die PAe-Extrakte eingedampft. Nach Vereinigung der phyllochinonhaltigen Fraktionen erhielt man 57 g eines Phyllochinonkonzentrates. Erneute Chromatographie an 2 kg Kieselgel (0,2–0,5 mm) (PAe/Ae-[98:2] und -[95:5]), dann 2,5 kg Hostalen (Methanol/Wasser-[99,5:0,5]-Gemisch [gesättigt mit Heptan]) und schliesslich 600 g Kieselgel (0,2–0,5 mm) (PAe/Ae-[98:2] und -[95:5]) lieferte 10,9 g eines ungefähr 24-proz. Phyllochinonkonzentrates, das einer reduzierenden Acetylierung unterworfen wurde: Man löste das Konzentrat in 150 ml frisch destilliertem Essigsäureanhydrid, versetzte unter Lichtabschluss und Rühren in einer Stickstoffatmosphäre innerhalb von 5–10 Min. portionenweise mit 15 g Zinkstaub und kochte anschliessend 10 Min. unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen im Eisbad gab man 15 ml abs. Pyridin zu und rührte noch 1½ Std. bei 0–5°. Man versetzte dann mit einem Gemisch aus 300 ml Wasser und 150 ml Eisessig, erhitzte 15 Min. auf 90°, kühlte ab und extrahierte mit PAe. Nach dem Neutralwaschen des PAe mit Wasser, 1N H₂SO₄ und verdünnter NaHCO₃-Lösung, Trocknen und Abdampfen erhielt man 11,1 g gelbes Öl, das an 300 g Kieselgel (0,2–0,5 mm) chromatographiert wurde. PAe/Ae-Gemisch-(9:1) eluierte 3,7 g Öl, das spontan kristallisierte. Fünfmaliges Umkristallisieren aus Feinsprit lieferte 1,26 g reines, farbloses Di-O-acetylphyllhydrochinon vom Smp. 56,5–57,5°.

Das aus den Mutterlaugen und aus den Randfraktionen der Chromatographie an Kieselgel gewonnene rohe Diacetylphyllhydrochinon (2,3 g) ergab nach Chromatographie an 200 g Hostalen (CH₃OH/H₂O-[97:3]-Gemisch [gesättigt mit Heptan]) und 30 g Kieselgel (0,2–0,5 mm) (PAe/Ae-[9:1]) und nach anschliessender Umkristallisation aus Feinsprit zusätzlich 0,60 g Reinprodukt vom Smp. 55–57°.

Misch-Smp. mit synthetischem Diacetyl-*trans*-(7'R, 11'R)-phyllhydrochinon⁵⁾ [10] vom Smp. 56,5–57,5° ohne Depression. UV.-Maxima bei 229 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 1720$), 276 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 121$) und 287 m μ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 125$). IR.-Spektrum (KBr): 5,71, 8,33 (OAc); 6,27 (Aromat); 13,18 μ (Benzol *o*-disubstituiert). NMR.-Spektrum: 433–470/b (4) H an Aromat; 304/t/J = 6,5 Hz (1) CH-2'; 205/d/J = 6,5 Hz (2) CH₂-1'; 146/s (6) OAc; 134/s (3) CH₃-2; 105 *trans*-CH₃-3'. RD.-Spektrum (Feinsprit): $[\alpha]_{700} = +0,44^\circ$, $[\alpha]_{589} = +0,89^\circ$, $[\alpha]_{500} = +1,55^\circ$, $[\alpha]_{400} = +3,33^\circ$, $[\alpha]_{340} = +7,10^\circ$ ($c = 2,25$, $l = 1$). (Dioxan): $[\alpha]_{700} = +0,09^\circ$, $[\alpha]_{589} = +0,17^\circ$, $[\alpha]_{500} = +0,30^\circ$, $[\alpha]_{400} = +0,83^\circ$, $[\alpha]_{350} = +1,55^\circ$ ($c = 10,28$, $l = 1$). Im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: PAe/Ae-[1:1] oder CH₂Cl₂) beobachtete man keine Verunreinigung. Die Verbindung erwies sich im UV.-, IR.-, NMR.- und RD.-Spektrum sowie im Dünnschichtchromatogramm mit synthetischem Diacetyl-*trans*-(7'R, 11'R)-phyllhydrochinon⁵⁾ [10] identisch.

Die Lösung von 1,0 g des wie beschrieben isolierten Diacetyl-phyllhydrochinons in 12 ml abs. Äther wurde unter Rühren, Lichtabschluss und Stickstoff bei Raumtemperatur in eine Suspension von 500 mg Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml abs. Äther getropft. Man kochte 1 Std. unter Rückfluss, kühlte dann im Eisbad ab, versetzte mit feuchtem Äther und anschliessend mit konz. NH₄Cl-Lösung und extrahierte mit Äther. Nach dem Neutralwaschen mit Wasser und Abdampfen erhielt man 879 mg eines rotbraunen Öls, das sofort in 20 ml abs. Äther gelöst, mit 1 g Silberoxid versetzt und 30 Min. auf der Maschine bei Raumtemperatur geschüttelt wurde. Nach Filtration und Abdampfen des Äthers ergaben sich 792 mg eines gelben Öls, das an 95 g Aluminiumoxid (Akt. V, neutral) chromatographiert wurde. PAe (Sdp. 60–90°) eluierte 764 mg reines Phyllochinon als hellgelbes, klares Öl.

¹⁰⁾ Alle chromatographischen Reinigungsoperationen wurden unter Lichtabschluss durchgeführt.

UV.-Maxima bei 239 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 362$) (Schulter), 242 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 396$), 248 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 419$), 260 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 383$), 269 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 387$) und 325 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 68$); UV.-Minima bei 228 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 240$), 245 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 371$), 253 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 303$), 265 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 343$) und 285–287 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 24$). IR.-Spektrum (flüssig): 6,05 μ (CO), 6,21, 6,28 μ (Aromat). NMR.-Spektrum: 453–486/ m (4) H an Aromat; 302/ t / J = 7 Hz (1) CH-2'; 201/ d / J = 7 Hz (2) CH₂-1'; 130/ s (3) CH₃-2; 107 *trans*-CH₃-3'. RD.-Spektrum (Dioxan): $[\alpha]_{700} = -0,15^\circ$, $[\alpha]_{650} = -0,17^\circ$, $[\alpha]_{600} = -0,23^\circ$, $[\alpha]_{589} = -0,28^\circ$, $[\alpha]_{550} = -0,36^\circ$, $[\alpha]_{540} = -0,39^\circ$, $[\alpha]_{530} = -0,43^\circ$, $[\alpha]_{520} = -0,51^\circ$ ($c = 12,95$, $l = 1$); $[\alpha]_{510} = -0,63^\circ$, $[\alpha]_{500} = -0,79^\circ$, $[\alpha]_{490} = -1,10^\circ$, $[\alpha]_{480} = -1,55^\circ$ ($c = 12,95$, $l = 0,1$). Im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: Methylenchlorid [Sichtbarmachung] der Flecke mit Jod) oder PAe/Ae-[4:1]) beobachtete man keine Verunreinigung. Bei Verwendung von PAe (Sdp. 40–45°)/Ae-(98:2) oder Hexan/Di-*n*-butyläther-(92:8)¹¹⁾ als Laufmittel, die eine Auftrennung des Gemisches der beiden geometrischen Isomeren des Phyllochinons ermöglichen, waren nur fragliche Spuren eines *cis*-Phyllochinons festzustellen. Das Präparat erwies sich im UV.-, IR.-, NMR.- und RD.-Spektrum sowie im Dünnschichtchromatogramm mit synthetischem *trans*-(7'*R*, 11'*R*)-Phyllochinon⁶⁾ [10] identisch.

Trans-(7'*R*, 11'*R*)-Phyllochinon⁶⁾ (dargestellt nach [10]): UV.-Maxima bei 239 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 361$), Schulter, 242 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 401$), 248 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 420$), 260 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 385$), 269 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 388$) und 325 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 69$); UV.-Minima bei 228 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 224$), 245 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 371$), 253 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 312$), 265 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 343$) und 285–287 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 24$). IR.-Spektrum (flüssig): 6,05 μ (CO), 6,21, 6,28 μ (Aromat). NMR.-Spektrum: 452–485/ m (4) H an Aromat; 302/ t / J = 7 Hz (1) CH-2'; 201/ d / J = 7 Hz (2) CH₂-1'; 130/ s (3) CH₃-2; 107 *trans*-CH₃-3'. RD.-Spektrum (Dioxan): $[\alpha]_{700} = -0,16^\circ$, $[\alpha]_{650} = -0,22^\circ$, $[\alpha]_{600} = -0,29^\circ$, $[\alpha]_{589} = -0,32^\circ$, $[\alpha]_{550} = -0,41^\circ$, $[\alpha]_{540} = -0,47^\circ$, $[\alpha]_{530} = -0,51^\circ$, $[\alpha]_{520} = -0,57^\circ$ ($c = 16,05$, $l = 1$); $[\alpha]_{510} = -0,64^\circ$, $[\alpha]_{500} = -0,78^\circ$, $[\alpha]_{490} = -1,00^\circ$, $[\alpha]_{480} = -1,25^\circ$ ($c = 16,05$, $l = 0,1$). Im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: CH₂Cl₂ oder PAe/Ae-[4:1]) keine Verunreinigung. Bei Verwendung von PAe (Sdp. 40–45°)/Ae-(98:2) oder Hexan/Di-*n*-butyläther-(92:8)¹¹⁾ als Laufmittel konnte mit Hilfe der visuellen Vergleichsmethode bzw. der Auswertung mit Hilfe des AGFA-Copyrapidverfahrens [12] 5–10% *cis*-(7'*R*, 11'*R*)-Phyllochinon im Reaktionsprodukt festgestellt werden⁹⁾.

Di-O-acetyl-*trans*-(7'*R*, 11'*R*)-phyllhydrochinon⁶⁾ (dargestellt nach [10]): Aus Feinsprit Smp. 56,5–57,5°. UV.-Maxima bei 229 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 1720$), 276 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 121$) und 287 $m\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 125$). IR.-Spektrum (KBr): 5,69, 8,32 μ (OAc); 6,26 μ (Aromat); 13,17 μ (Benzol *o*-disubstituiert). NMR.-Spektrum: 433–470/ b (4) H an Aromat; 304/ t / J = 6,5 Hz (1) CH-2'; 205/ d / J = 6,5 Hz (2) CH₂-1'; 146/ s (6) OAc; 134/ s (3) CH₃-2; 105 *trans*-CH₃-3'. RD.-Spektrum (Feinsprit): $[\alpha]_{700} = +0,35^\circ$, $[\alpha]_{589} = +0,74^\circ$, $[\alpha]_{500} = +1,48^\circ$, $[\alpha]_{400} = +3,49^\circ$, $[\alpha]_{340} = +7,33^\circ$ ($c = 2,29$, $l = 1$). (Dioxan): $[\alpha]_{650} = +0,07^\circ$, $[\alpha]_{589} = +0,15^\circ$, $[\alpha]_{500} = +0,29^\circ$, $[\alpha]_{400} = +0,74^\circ$, $[\alpha]_{350} = +1,37^\circ$ ($c = 11,2$, $l = 1$). Im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: PAe/Ae-[1:1] oder CH₂Cl₂) keine Verunreinigung.

2. (6*R*, 10*R*)-6, 10, 14-Trimethylpentadecanon-(2) (C₁₈-Keton II). – a) Aus natürlichem Phyllochinon: Durch eine Lösung von 979 mg natürlichem Phyllochinon in 60 ml abs. Methylenchlorid wurde bei –40° bis –45° ein trockener Sauerstoff-Ozon-Strom (30 mg O₃/Min.) bis zur Aufnahme von 1 Mol. Ozon geleitet. Man versetzte dann die kalte Lösung unter Kühlen mit 50 ml abs. Äther, 25 ml Eisessig, 2,5 ml Wasser und portionenweise mit 10 g Zinkstaub und rührte anschließend noch 3 Std. bei Raumtemperatur. Man saugte ab, wusch den Filterkuchen mit Äther und Wasser aus und extrahierte das Filtrat mit Äther. Nach dem Neutralwaschen der vereinigten Ätherextrakte mit Wasser, Trocknen und Abdampfen im Vakuum erhielt man 789 mg rohes Ozonisierungsprodukt in Form eines langsam kristallisierenden braunen Öls, das nach dem Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: PAe-Ae-[1:1]) neben dem gewünschten II vier schwierig abtrennbare Verunreinigungen enthielt. Durch sorgfältige dreimalige Chromatographie an der 25fachen Menge Aluminiumoxid (CAMAG, Akt. III, neutral) erhielt man nach Eluieren mit PAe (Sdp. 60–90°) 268 mg (45% d. Th.) reines (6*R*, 10*R*)-II, das sich mit aus natürlichem (7*R*, 11*R*)-Phytol [6] [8]

¹¹⁾ Die dünn-schichtchromatographische Analyse von *cis/trans*-Phyllochinongemischen unter Verwendung des Laufmittels Hexan-Di-*n*-butyläther-(92:8) wurde von Herrn Dr. P. ZÜRCHER ausgearbeitet.

und aus natürlichem (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol [8] gewonnenem (6*R*, 10*R*)-II in jeder Hinsicht identisch erwies. IR.-Spektrum (flüssig): 5,83 μ (CO). NMR.-Spektrum: 145/t/J = 7,5 Hz (2) CH₂-3; 128/s (3) CH₃CO-; 73, 55, 49. RD.-Spektrum (Octan): $[\alpha]_{700} = +0,26^\circ$, $[\alpha]_{589} = +0,53^\circ$, $[\alpha]_{550} = +0,62^\circ$, $[\alpha]_{500} = +0,86^\circ$, $[\alpha]_{450} = +1,20^\circ$, $[\alpha]_{350} = +4,05^\circ$ ($c = 4,19$, $l = 1$); $[\alpha]_{340} = +6,0^\circ$, $[\alpha]_{330} = +7,6^\circ$, $[\alpha]_{320} = +12,0^\circ$ ($c = 4,19$, $l = 0,1$). Im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: PAe-Ae-[1:1]) waren nur Spuren einer Verunreinigung mit grösserem Rf-Wert festzustellen. Auf Grund der gas-chromatographischen Analyse ($t = 160^\circ$) enthielt die Substanz keine Verunreinigung.

Semicarbazon (dargestellt nach [10]): 117 mg des nach 2a) erhaltenen C₁₈-Ketons lieferten 131 mg eines sofort kristallisierenden Öls. Aus Methanol-Wasser farblose Kristalle vom Smp. 63–64,5°. Keine Smp.-Depression mit dem Semicarbazon des nach 2c) aus natürlichem Phytol hergestellten C₁₈-Ketons und mit nach 2d) gewonnenem (6*RS*, 10*RS*)-6,10,14-Trimethylpentadecanon-(2)-semicarbazon. Im IR.-Spektrum ([KBr]: 2,90 μ [NH], 3,13 μ [NH₂], 5,94 μ [CO], 6,33 μ [Amid-II]), RÖNTGEN-Pulverdiagramm (Figur) und Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: Benzol-Methanol-[9:1]) identisch mit den nach 2c) und 2d) hergestellten Semicarbazonen.

b) Aus *synthetischem trans*-(7'*R*, 11'*R*)-Phyllochinon^b) [10]. Die wie unter a) durchgeführte Ozonisierung von 2,0 g *synthetischem trans*-(7'*R*, 11'*R*)-Phyllochinon lieferte analog nach Destillation des chromatographisch gereinigten Produktes im Hochvakuum (Kragenkölbchen, Ölbadtemperatur 120–135°/0,02 Torr) 784 mg (66%) (6*R*, 10*R*)-II, das sich im IR.-, NMR.- und RD.-Spektrum sowie im Dünnschicht- und Gas-Chromatogramm mit dem nach 2a) dargestellten (6*R*, 10*R*)-II identisch erwies.

c) Aus *natürlichem Phytol*. Darstellung und Eigenschaften vgl. [8]. RD.-Spektrum (Octan): $[\alpha]_{700} = +0,29^\circ$, $[\alpha]_{589} = +0,52^\circ$, $[\alpha]_{550} = +0,61^\circ$, $[\alpha]_{500} = +0,86^\circ$, $[\alpha]_{450} = +1,23^\circ$, $[\alpha]_{400} = +1,85^\circ$, $[\alpha]_{350} = +3,85^\circ$ ($c = 4,06$, $l = 1$); $[\alpha]_{340} = +5,4^\circ$, $[\alpha]_{330} = +7,7^\circ$, $[\alpha]_{320} = +12,2^\circ$ ($c = 4,06$, $l = 0,1$).

Semicarbazon [10]: Aus Methanol-Wasser Smp. 64,5–65,5°.

d) (6*RS*, 10*RS*)-6,10,14-Trimethylpentadecanon-(2)-semicarbazon [10]: 2,8 g totalracemisches C₁₈-Keton [4a] lieferten 3,18 g farblose, wachsartige Kristalle. Aus Methanol Smp. 67,5–68°.

SUMMARY

The absolute configuration of natural phyloquinone (vitamin K₁) (I) isolated from alfalfa has been determined. The 7'*R* and 11'*R* configurations have been derived from the optical rotatory dispersion curves of (6*R*, 10*R*)-6,10,14-trimethyl-2-pentadecanone (II) obtained from natural phyloquinone as well as from natural (7*R*, 11*R*)-phytol (IV).

Chemische Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG., Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] O. ISLER, H. MAYER, J. METZGER, R. RÜEGG & P. SCHUDEL, *Angew. Chemie* 75, 1030 (1963).
- [2] H. MAYER, P. SCHUDEL, R. RÜEGG & O. ISLER, *Österr. Chemiker-Ztg.* 64, 296 (1963).
- [3] P. KARRER & A. GEIGER, *Helv.* 22, 945 (1939).
- [4] a) O. ISLER & O. WISS, *Vitamins & Hormones* 77 (1959), S. 53ff. – b) O. ISLER, *Angew. Chem.* 71, 7 (1959). – c) O. ISLER, R. RÜEGG & A. LANGEMANN, *Chemisch Weekblad* 45, 613 (1960). – d) R. RÜEGG & O. ISLER, *Planta Med.* 9, 386 (1961). – e) O. ISLER, R. RÜEGG, A. LANGEMANN, P. SCHUDEL, G. RYSER & J. WÜRSCH, *Ciba Foundation Symposium on Quinones in Electron Transport, 1961*, S. 79ff. – f) O. ISLER & A. LANGEMANN in «*Biochemistry of Quinones*» (Herausgeber: R. A. MORTON), Academic Press, New York, im Druck.
- [5] R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, *Experientia* 12, 81 (1956).
- [6] J. W. K. BURRELL, L. M. JACKMAN & B. C. L. WEEDON, *Proc. chem. Soc.* 1959, 263.
- [7] P. CRABBE, C. DJERASSI, E. J. EISENBRAUN & S. LIU, *Proc. chem. Soc.* 1959, 264.

- [8] H. MAYER, P. SCHUDEL, R. RÜEGG & O. ISLER, *Helv.* **46**, 963 (1963).
 [9] D. W. MACCORQUODALE, S. B. BINKLEY, S. A. THAYER & E. A. DOISY, *J. Amer. chem. Soc.* **61**, 1928 (1939); S. B. BINKLEY, L. C. CHENEY, W. F. HOLCOMB, R. W. MCKEE, S. A. THAYER, D. W. MACCORQUODALE & E. A. DOISY, *ibid.* **61**, 2558 (1939).
 [10] O. ISLER & K. DOEBEL, *Helv.* **37**, 225 (1954).
 [11] O. WISS & U. GLOOR, *Z. physiol. Chem.* **310**, 260 (1958).
 [12] H. GÄNSHIRT in «Dünnschichtchromatographie» (herausgegeben von E. STAHL), Springer-Verlag, Berlin 1962.

29. Über die Chemie des Vitamins E

6. Mitteilung [1]¹⁾

Die Totalsynthese der beiden Enantiomeren des α -Tocopherol-Harnmetaboliten (SIMON-Metaboliten)

von H. Mayer, P. Schudel, R. Rüegg und O. Isler

Herrn Professor Dr. K. BERNHARD zum 60. Geburtstag gewidmet

(29. XI. 63)

Wie SIMON und Mitarbeiter [2] zeigen konnten, wird oral verabreichtes *d,l*-Tocopherol²⁾ im menschlichen Organismus zu zwei Stoffwechselprodukten abgebaut, nämlich zu der Hydroxysäure III und deren γ -Lacton IV, die durch den Harn ausgeschieden werden. Die gleichen Metaboliten wurden wahrscheinlich auch aus dem Harn von Kaninchen nach Verabreichung von *d*- α -Tocopherylsuccinat/*d*- α -Tocopheryl-(5-methyl-[¹⁴C])-succinat-Gemischen gewonnen [2]. Nach Untersuchungen von GREEN und Mitarbeitern [4] bewirkt der Metabolit IV eine erhöhte Bildung von Ubichinon und Ubichromenol in Herz und Niere der Ratte. Die Fähigkeit des Lactons IV, die durch Vitamin-E-Mangel gehemmte Gewebeatmung der Rattenleber *in vitro* zu reaktivieren, wurde kürzlich von SCHWARZ[5] diskutiert. Es wurde die Möglichkeit erwogen, dass die Metaboliten III und IV oder eine sehr ähnlich aufgebaute Verbindung die physiologisch aktive Form des Vitamins E darstellen [4] [5].

Leider wurden keine Versuche durchgeführt, eine eventuelle optische Aktivität dieser Metaboliten zu prüfen. Es wäre nämlich anhand der enantiomeren Lactone IV mit bekannter absoluter Konfiguration von Interesse festzustellen, ob die Umwandlung von (2*R*,4'*R*,8'*R*)- α -Tocopherol [6] (sog. *d*- α -Tocopherol) in IV unter Erhalt, Racemisierung oder Inversion der Konfiguration an C-2 erfolgt. Desgleichen könnte untersucht werden, ob aus den (2*RS*,4'*R*,8'*R*)- und (2*RS*,4'*RS*,8'*RS*)- α -Tocopherol-Diastereomeregemischen [3] Stereoisomere mit 2*R*- oder solche mit 2*S*-Konfiguration bevorzugt umgewandelt werden.

Rac. Lacton IV wurde bereits von WEICHET und Mitarbeitern [7] synthetisiert und erwies sich im UV.- und IR.-Spektrum mit dem aus Harn isolierten IV identisch. Ein racemisches, an C-5 und C-6 mit Tritium markiertes Präparat wurde kürzlich im

¹⁾ Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 233.

²⁾ Aus den experimentellen Angaben geht nicht hervor, ob (2*RS*,4'*R*,8'*R*)- oder (2*RS*,4'*RS*,8'*RS*)- α -Tocopherol [3] verwendet wurde.