

- [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.

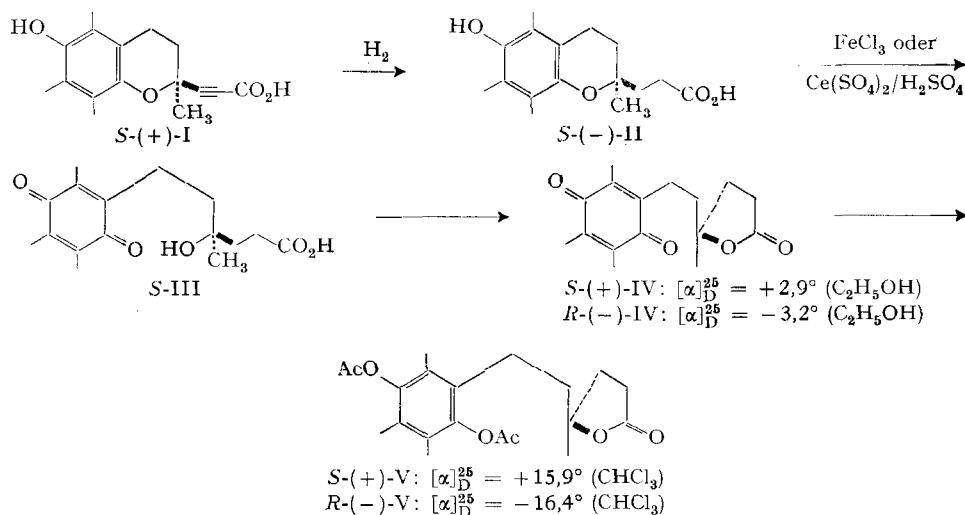
Rac. Lacton IV wurde bereits von WEICHET und Mitarbeitern [7] synthetisiert und erwies sich im UV.- und IR.-Spektrum mit dem aus Harn isolierten IV identisch. Ein racemisches, an C-5 und C-6 mit Tritium markiertes Präparat wurde kürzlich im

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.

Rahmen von synthetischen Arbeiten auf dem Vitamin-E-Gebiet beschrieben [8]. Für die Totalsynthese der beiden optischen Antipoden des «SIMON-Metaboliten» (IV) stehen theoretisch zwei Wege zur Verfügung: 1. Trennung von *rac.* totalsynthetischem IV in die Enantiomeren; 2. stereospezifische Synthese ausgehend von der bereits in optischen Antipoden vorliegenden totalsynthetischen Carbonsäure I. Wir beschreiben in dieser Mitteilung die zweite Variante.

Beide enantiomeren Lactone IV konnten auf folgendem, für den *S*-(+)-Antipoden skizzierten Weg erhalten werden:



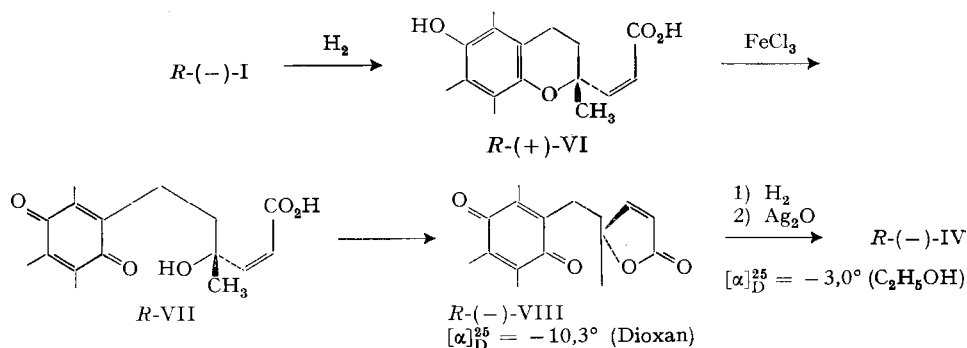
Hydrierung von *S*-(+)-2-Carboxyäthynyl-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (I) [$[\alpha]_D^{25} = +24,1^\circ$ in CH_3OH] mit Platinoxid lieferte *S*-(−)-2-(2-Carboxyäthyl)-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (II) [$[\alpha]_D^{25} = -4,9^\circ$ in CH_3OH]. Öffnung des Chromanrings von *S*-(−)-II mit wässrig-methanolischer Ferrichloridlösung oder mit Cerisulfat in schwefelsaurer Lösung ergab unter Konfigurationserhaltung [9] die nicht isolierte Hydroxysäure III, die sich in Analogie zu unseren früheren Erfahrungen [6] sehr wahrscheinlich in saurem Reaktionsmilieu ohne Änderung der Konfiguration zum *S*-(+)-Lacton (IV) ($[\alpha]_D^{25} = +2,9^\circ$ in C_2H_5OH) lactonisiert. Völlig analog erhielt man aus *R*-(−)-I ($[\alpha]_D^{25} = -23,7^\circ$ in CH_3OH) [3] *R*-(−)-IV ($[\alpha]_D^{25} = -3,2^\circ$ in C_2H_5OH). *S*-(+)- und *R*-(−)-IV erwiesen sich im UV-, IR- und NMR.-Spektrum mit authentischem *rac.* IV identisch und zeigten spiegelbildlich gleiche Rotationsdispersionskurven mit positivem bzw. negativem COTTON-Effekt³⁾.

Durch reduzierende Acetylierung des aus *d,l*- α -Tocopherol²⁾ erhaltenen Metaboliten IV gewannen SIMON und Mitarbeiter [2] ein Lacton der Konstitution V vom Smp. 95–98°, dessen optische Aktivität ebenfalls nicht untersucht wurde. Das von WEICHT und Mitarbeitern [7] hergestellte *rac.* V zeigte den Smp. 109–110°, während das durch reduzierende Acetylierung von *S*-(+)-IV und von *R*-(−)-IV erhältliche *S*-(+)-V ($[\alpha]_D^{25} = +15,9^\circ$ in $CHCl_3$) bzw. *R*-(−)-V ($[\alpha]_D^{25} = -16,4^\circ$ in $CHCl_3$) (einfache positive bzw. negative Rotationsdispersionskurve³⁾) den Smp. 132–133,5° besitzt. Der Ver-

³⁾ Vgl. den experimentellen Teil.

gleich der Schmelzpunkte deutet darauf hin, dass der von SIMON und Mitarbeitern [2] aus menschlichem Harn nach Verabreichung von *d,l*- α -Tocopherol²⁾ isolierte Metabolit IV in *rac.* Form vorlag [10].

Die Synthese des optischen Antipoden des SIMON-Metaboliten *R*-(-)-IV, ausgehend von *R*-(-)-2-Carboxyäthynyl-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (I) [3], gelang ausserdem auf einem zweiten Weg:



Das durch Partialhydrierung von *R*-(-)-I mit LINDLAR-Katalysator [11] erhältliche, sehr wahrscheinlich *cis*-konfigurierte *R*-(+)-2-Carboxyvinyl-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (VI) [3] lieferte nach Oxydation mit wässrig-methanolischer Ferrichloridlösung [9] die nicht isolierte α,β -ungesättigte γ -Hydroxysäure (*R*-VII), die sich analog zu III unter Konfigurationserhaltung spontan zu dem α,β -ungesättigten Lacton *R*-(-)-VIII ($[\alpha]_D^{25} = -10,3^\circ$, Dioxan) cyclisiert. Die Kopplungskonstante ($J = 5,5$ Hz) der olefinischen Protonen (Dubletts bei 451 und 367 Hz) liegt in dem für 5gliedrige cyclische Olefine angegebenen Bereich [12]. Katalytische Hydrierung mit Platinoxid und nachfolgende Oxydation mit Silberoxid ergaben schliesslich den gewünschten Antipoden *R*-(-)-IV ($[\alpha]_D^{25} = -3,0^\circ$, Feinsprit), der sich in jeder Hinsicht mit dem nach dem ersten Verfahren gewonnenen Lacton identisch erwies³⁾.

Experimenteller Teil

Die Smp. sind unkorrigiert. – Die Spektren wurden in unserer physikalisch-chemischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) aufgenommen: Die UV.-Spektren mit einem CARY-Spektrophotometer, Modell 14, in Feinsprit, die IR.-Spektren mit einem PERKIN-ELMER-Zweistrahl-Spektrophotometer, Modell 21, und die Kernresonanz-(NMR.-)Spektren mit einem VARIAN-A60-Spektrometer bei 60 MHz, in CDCl₃-Lösung. Die Signale sind in Hz angegeben und werden durch folgende Abkürzungen charakterisiert: *s* (Singlett), *d* (Dublett), *b* (breites, mehr oder weniger strukturiertes Signal). Die in Klammern angefügten Zahlen bezeichnen die durch elektronische Integration auf- bzw. abgerundete Protonenzahl. Als Bezugssignal diente internes Tetramethylsilan. Die Rotationsdispersionsspektren wurden von Dr. F. BURKHARDT mit einem selbstabgleichenden Polarimeter bei 25° aufgenommen. Die Genauigkeit der spezifischen Drehungen beträgt $\pm 0,5\%$ für $l = 1$ und $\pm 5\%$ für $l = 0,1$.

Für die Dünnschichtchromatogramme diente Kieselgel G (MERCK) als Träger. Die Flecke wurden durch Besprühen mit 20-proz. alkoholischer Phosphormolybdänsäurelösung und anschliessendes Erhitzen auf ca. 100° sichtbar gemacht.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt.

1. *S*-(-)-2-(2-Carboxyäthyl)-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (II). Die Lösung von 2,0 g *S*-(+)-2-Carboxyäthynyl-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (I) [3] ($[\alpha]_D^{25} = +24,1^\circ$ in CH₃OH)

in 120 ml Feinsprit wurde mit 200 mg vorhydriertem Platinoxid bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis nach Aufnahme von 2 Moläqu. H_2 die Hydrierung beendet war. Man filterte vom Katalysator ab und dampfte im Vakuum bei 50° ein, wobei man 2,0 g schwach braune Kristalle vom Smp. $154\text{--}156^\circ$ erhielt. Aus Essigester farblose Blättchen vom Smp. $161\text{--}162^\circ$. UV.-Maximum bei $291\text{ m}\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 113$), identisch mit UV.-Spektrum von authentischem [7] *rac.* II. IR.-Spektrum (KBr): $2,89\text{ }\mu$ (OH); $5,92\text{ }\mu$ (COOH), identisch mit IR.-Spektrum von authentischem [7] *rac.* II. Rotationsdispersionsspektrum (in Methanol): $[\alpha]_{700} = -4,2^\circ$, $[\alpha]_{589} = -4,9^\circ$, $[\alpha]_{500} = -6,2^\circ$, $[\alpha]_{400} = -11,7^\circ$ ($c = 1,166$, $l = 1$); $[\alpha]_{340} = -22,3^\circ$ ($c = 1,166$, $l = 0,1$).

2. a) S-(+)-4-Methyl-6-(3,5,6-trimethylbenzochinonyl)-4-hexanolid (IV): Zur Lösung von 2,0 g S-(-)-2-(2-Carboxyäthyl)-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (II) in 45 ml abs. Methanol tropfte man bei Raumtemperatur unter Rühren innerhalb von 10 Min. 50 ml einer Lösung von 10 g Ferrichlorid-hexahydrat in 37,5 ml Wasser und 37,5 ml Methanol. Man rührte anschliessend noch 2 Std. bei Raumtemperatur, dampfte dann das Methanol zum grössten Teil im Vakuum ab, sättigte mit Ammoniumchlorid und extrahierte mit Äther. Nach dem Neutralwaschen mit Wasser, Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 2,0 g eines gelben Öls, das 2mal an der 20fachen Menge Aluminiumoxid (Akt. III, neutral) chromatographiert wurde. Petroläther-(Sdp. $60\text{--}90^\circ$)-Benzol-Gemische (1:1, 1:2, 1:4) eluierten 857 mg (43% d. Th.) eines gelben Öls. UV.-Maxima bei $259,5\text{ m}\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 703$) und $267\text{ m}\mu$ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 720$). IR.-Spektrum ($CHCl_3$): $5,68\text{ }\mu$ (γ -Lacton), $6,13\text{ }\mu$ (Chinon). NMR.-Spektrum: $147\text{--}170/b$ (4) $CH_2\text{-}2 + CH_2\text{-}6$; $123 + 121\text{ }CH_3$ an Chinon; $88/s$ (3) $CH_3\text{-}4$. RD.-Spektrum (Feinsprit): $[\alpha]_{700} = +1,1^\circ$, $[\alpha]_{600} = +2,7^\circ$, $[\alpha]_{589} = +2,9^\circ$, $[\alpha]_{550} = +4,2^\circ$, $[\alpha]_{520} = +5,8^\circ$, $[\alpha]_{512} = +5,9^\circ$, $[\alpha]_{500} = +4,7^\circ$ ($c = 2,55$, $l = 1$); $[\alpha]_{404} = +3,0^\circ$, $[\alpha]_{480} = +13,0^\circ$ ($c = 2,55$, $l = 0,1$); $[\alpha]_{450} = +59^\circ$, $[\alpha]_{400} = +149^\circ$, $[\alpha]_{390} = +137^\circ$, $[\alpha]_{380} = +100^\circ$ ($c = 0,255$, $l = 0,1$); $[\alpha]_{370} = 0^\circ$, $[\alpha]_{360} = -150^\circ$, $[\alpha]_{340} = -300^\circ$, $[\alpha]_{320} = -400^\circ$, $[\alpha]_{300} = -470^\circ$ ($c = 0,025$, $l = 0,1$). Nach dem Dünnschichtchromatogramm [Laufmittel: Petroläther (Sdp. $60\text{--}90^\circ$)-Äther (1:4)] enthielt die Substanz keine Verunreinigung.

b) R-(-)-4-Methyl-6-(3,5,6-trimethylbenzochinonyl)-4-hexanolid (IV). - α Aus R-(+)-2-(2-Carboxyäthyl)-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman (II): Zur Lösung von 5,1 g R-(+)-II [3] in 320 ml Methanol liess man bei 0° innerhalb von 10 Min. unter Rühren die Lösung von 19 g Cerisulfat (MERCK) in 370 ml Wasser und 5,6 ml konz. H_2SO_4 tropfen. Man rührte anschliessend noch 45 Min. bei 0° und arbeitete wie unter 2. a) beschrieben auf. Man erhielt 5,2 g eines dunkelgelben Öls, das 3mal an der 20fachen Volumenmenge Kieselgel (MERCK, 0,05–0,2 mm) chromatographiert wurde. Petroläther (Sdp. $60\text{--}90^\circ$)-Äther-Gemisch (7:3) eluierte 2,78 g (55%) eines gelben Öls. Die Substanz war im UV.-, IR. und NMR.-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm identisch mit nach 2. a) erhaltenem S-(+)-IV. RD.-Spektrum (Feinsprit): $[\alpha]_{700} = -1,1^\circ$, $[\alpha]_{600} = -2,6^\circ$, $[\alpha]_{589} = -3,2^\circ$, $[\alpha]_{550} = -4,45^\circ$, $[\alpha]_{518} = -5,7^\circ$, $[\alpha]_{500} = -3,4^\circ$ ($c = 2,01$, $l = 1$); $[\alpha]_{496} = -1,5^\circ$, $[\alpha]_{450} = -50,0^\circ$ ($c = 2,01$, $l = 0,1$); $[\alpha]_{400} = -124^\circ$, $[\alpha]_{390} = -115^\circ$, $[\alpha]_{380} = -65^\circ$, $[\alpha]_{370} = 0^\circ$, $[\alpha]_{360} = +120^\circ$, $[\alpha]_{340} = +284^\circ$, $[\alpha]_{320} = +400^\circ$, $[\alpha]_{300} = +500^\circ$ ($c = 0,20$, $l = 0,1$).

β) Aus R-(-)-4-Methyl-6-(3,5,6-trimethylbenzochinonyl)-hex-2-en-4-olid (VIII): Die wie unter 1) durchgeführte katalytische Hydrierung von 500 mg R-(-)-VIII lieferte ein dunkelrotes Öl, das in 30 ml abs. Äther gelöst und nach Zusatz von 500 mg Silberoxid 45 Min. auf der Maschine geschüttelt wurde. Nach Filtration und Eindampfen im Vakuum erhielt man 500 mg eines gelben Öls, das an 20 ml Kieselgel (0,05–0,2 mm, MERCK) chromatographiert wurde. PAc (Sdp. $60\text{--}90^\circ$)-Ac-(7:3)-Gemisch eluierte 475 mg reines R-(-)-IV, welches sich im UV.-, IR.-, NMR.- und RD.-Spektrum sowie im Dünnschichtchromatogramm mit dem nach 2b α) dargestellten R-(-)-IV identisch erwies.

3. a) S-(+)-4-Methyl-6-(2,5-diacetoxy-3,4,6-trimethyl-phenyl)-4-hexanolid (V). Die Lösung von 125 mg S-(+)-4-Methyl-6-(3,5,6-trimethylbenzochinonyl)-4-hexanolid (IV) in 2,5 ml Essigsäureanhydrid, 1 ml Eisessig und 0,1 ml abs. Pyridin versetzte man portionenweise unter Rühren mit 200 mg Zinkstaub, rührte 30 Min. bei Raumtemperatur und erhitzte schliesslich 5 Min. zum Sieden. Man saugte ab, wusch mit Äther und Wasser nach und rührte 10 Min. bei Raumtemperatur. Nach Extraktion mit Äther, Neutralwaschen mit Wasser und verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Trocknen und Abdampfen im Vakuum erhielt man 161 mg eines schwach gelben Öls, das beim Anreiben mit Methanol kristallisierte. Smp. $113\text{--}123^\circ$. Aus Methanol/Wasser: Smp.

132–133,5°. IR.-Spektrum (KBr): 5,17 μ (OAc + γ -Lacton). NMR.-Spektrum: 148–166/b (4), CH₂-2 + CH₂-6; 141, 139 (6) OAc; 123 CH₃ an Aromat; 87/s (3) CH₃-4. RD.-Spektrum (CHCl₃): $[\alpha]_{700} = +10,8^\circ$, $[\alpha]_{589} = +15,9^\circ$, $[\alpha]_{500} = +24,4^\circ$, $[\alpha]_{360} = +63,1^\circ$ ($c = 0,69$, $l = 1$); $[\alpha]_{340} = +78^\circ$, $[\alpha]_{320} = +101^\circ$, $[\alpha]_{300} = +133^\circ$ ($c = 0,69$, $l = 0,1$). Im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: Benzol + 10% Methanol) zeigte die Verbindung keine Verunreinigung.

b) *R*-(–)-4-Methyl-6-(2,5-diacetoxy-3,4,6-trimethyl-phenyl)-4-hexanolid (V). Die Lösung von 1,5 g *R*-(–)-4-Methyl-6-(3,5,6-trimethylbenzochinonyl)-4-hexanolid (IV) in 15 ml Feinsprit wurde mit 150 mg LINDLAR-Katalysator [11] bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, bis nach Aufnahme von 96% der theoretischen Menge Wasserstoff die Hydrierung beendet war. Man filtrierte vom Katalysator ab und dampfte rasch im Vakuum ein. Den kristallinen, hellbraunen Rückstand löste man sofort in 15 ml abs. Pyridin und 15 ml Essigsäureanhydrid und bewahrte das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur auf. Man versetzte dann mit Eiswasser, extrahierte mit Äther und arbeitete wie unter 3. a) beschrieben auf, wobei man 1,3 g farblose Kristalle vom Smp. 129–130,5 erhielt. Aus Methanol Smp. 132–133,5°. Die Substanz war im UV-, IR.- und NMR.-Spektrum sowie im Dünnschichtchromatogramm identisch mit nach 3. a) hergestelltem *S*-(+)-V. RD.-Spektrum (CHCl₃): $[\alpha]_{700} = -11,6^\circ$, $[\alpha]_{589} = -16,4^\circ$, $[\alpha]_{500} = -23,9^\circ$, $[\alpha]_{360} = -60,6^\circ$ ($c = 2,06$, $l = 1$); $[\alpha]_{340} = -70^\circ$, $[\alpha]_{320} = -86^\circ$, $[\alpha]_{300} = -115^\circ$ ($c = 2,06$, $l = 0,1$).

Das aus gleichen Teilen *R*-(–)- und *S*-(+)-V durch Lösen in Chloroform und Abdampfen hergestellte rohe Racemat schmolz bei 104–105°.

4. *R*-(–)-4-Methyl-6-(3,5,6-trimethylbenzochinonyl)-hex-2-en-4-olid (VIII). Die analog 2a/ durchgeführte Oxydation von 3,0 g *R*-(+)-2-Carboxyvinyl-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman (VI) [3] ergab 2,8 g Rohprodukt als zitronengelbe Kristalle vom Smp. 86–89°. Aus Feinsprit-Wasser Smp. 89–90°. UV.-Maxima bei 260 m μ ($E_{1cm}^{1\%} = 738$) und 267 m μ ($E_{1cm}^{1\%} = 756$). IR.-Spektrum (KBr): 5,70 μ (CO α, β -ungesättigtes γ -Lacton), 6,12 μ (CO Chinon). NMR.-Spektrum: 451 und 367/2d/J = 5,5 Hz (2) CH=CH; 121/s CH₃ an Chinon; 92/s (3) CH₃-4. RD.-Spektrum (Dioxan) (negativer Cotton-Effekt): $[\alpha]_{700} = -6,73^\circ$, $[\alpha]_{600} = -9,00^\circ$, $[\alpha]_{589} = -10,26^\circ$, $[\alpha]_{550} = -13,00^\circ$ ($c = 6,38$, $l = 1$); $[\alpha]_{500} = -27,2^\circ$, $[\alpha]_{485} = -33,1^\circ$ ($c = 6,38$, $l = 0,1$); $[\alpha]_{470} = -13^\circ$, $[\alpha]_{462} = 0^\circ$, $[\alpha]_{440} = +19^\circ$, $[\alpha]_{400} = +47^\circ$ ($c = 0,638$, $l = 0,1$). Im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel: PAe [Sdp. 60–90°]-Ae-[1:4]) zeigte die Substanz keine Verunreinigung.

C₁₆H₁₈O₄ (274,30) Ber. C 70,05 H 6,61% Gef. C 70,12 H 6,53%

SUMMARY

The total synthesis of the optical antipodes of the α -tocopherol metabolite IV (SIMON metabolite) is described.

Catalytic hydrogenation of the two enantiomeric 2-(carboxyethynyl)-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchromans (I) gave the enantiomeric 2-(2-carboxyethyl)-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchromans (II) which on oxidation furnished the desired *R*-(–)- and *S*-(+)-4-methyl-6-(3,5,6-trimethylbenzoquinonyl)-4-hexanolide (IV), respectively. Alternatively, partial hydrogenation of *R*-(–)-I and oxidation of the resulting *cis-R*-(+)-2-(2-carboxyvinyl)-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman (VI) yielded *R*-(–)-4-methyl-6-(3,5,6-trimethylbenzoquinonyl)-hex-2-en-4-olide (VIII) which on catalytic hydrogenation gave *R*-(–)-IV.

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

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 5. Mitteilung: P. SCHUDEL, H. MAYER, J. METZGER, R. RÜEGG & O. ISLER, *Helv.* 46, 2517 (1963).
[2] E. J. SIMON, C. S. GROSS & A. T. MILHORAT, *J. biol. Chemistry* 221, 797 (1956); E. J. SIMON, A. EISENGART, L. SUNDHEIM & A. T. MILHORAT, *ibid.* 221, 807 (1956).

- [3] H. MAYER, P. SCHUDEL, R. RÜEGG & O. ISLER, *Helv.* **46**, 650 (1963).
[4] J. GREEN, E. E. EDWIN, A. T. DIPLOCK & J. BUNYAN, *Biochim. biophys. Acta* **49**, 417 (1961).
[5] K. SCHWARZ, *Amer. J. Clin. Nutrition* **9** (4), 71 (1961).
[6] H. MAYER, P. SCHUDEL, R. RÜEGG & O. ISLER, *Helv.* **46**, 963 (1963).
[7] J. WEICHET, L. BLÁHA & B. KAKÁČ, *Coll. czcch. chem. Comm.* **24**, 1689 (1959).
[8] O. ISLER, P. SCHUDEL, H. MAYER, J. WÜRSCH & R. RÜEGG, *Vitamins and Hormones* **20**, 389 (1962).
[9] P. SCHUDEL, H. MAYER, J. METZGER, R. RÜEGG & O. ISLER, *Helv.* **46**, 333 (1963).
[10] Vgl. F. WEBER & O. WISS, *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **21** (1963), im Druck.
[11] H. LINDLAR, *Helv.* **35**, 446 (1952).
[12] O. L. CHAPMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 2014 (1963); G. V. SMITH & H. KRILOFF, *ibid.* **85**, 2016 (1963); P. LASZLO & P. v. R. SCHLEYER, *ibid.* **85**, 2017 (1963).

30. Klaus Clusius †

1903–1963

(29. XI. 63)

«Mir tut es allemal weh, wenn ein Mann von Talent stirbt, denn die Welt hat dergleichen nötiger als der Himmel», möchte man mit dem Göttinger Physiker und Philosophen LICHTENBERG angesichts des unerwarteten Todes von KLAUS CLUSIUS am 28. Mai 1963 ausrufen. In der Tat besass dieser glänzende Forscher, durch glückliches gegenseitiges Ergänzen seiner väterlichen und mütterlichen Erbanlagen, ein Spektrum hervorragender Eigenschaften, wie es nur wenigen gegeben ist. Nur so sind die Wirkungen seiner auf menschlicher und wissenschaftlicher Autorität beruhenden Persönlichkeit zu verstehen.

KLAUS CLUSIUS wurde am 19. März 1903 als Sohn eines Arztes und einer lebhaften, temperamentvollen Mutter in Breslau geboren. In seiner Heimatstadt absolvierte er als begabter, durch ein ungewöhnliches Gedächtnis ausgezeichneter Schüler das Gymnasium. An deren Technischen Hochschule begann seine wissenschaftliche Ausbildung, die ihn bald mit ARNOLD EUCKEN zusammenführte und den jungen, strebsamen Studenten, der schon früh eine ausgesprochene Neigung für die stoffliche Vielfalt der Chemie und die quantitativen Gesetze der Physik zeigte, sich endgültig der physikalischen Chemie zuwenden liess. Nichts könnte besser als seine eigenen Worte seine damalige Entscheidung begründen: «Als ich vor 40 Jahren das Studium der Chemie an der Technischen Hochschule zu Breslau, meiner Heimatstadt, begann, hatte ich das grosse Glück, vier ausgezeichneten Wissenschaftlern zu begegnen: einem genialen Experimentator, dem Anorganiker OTTO RUFF, einem grossen Pädagogen und Didaktiker, dem Organiker FRITZ STRAUSS, einem Künstler und Weltmann, dem Technologen BERNHARD NEUMANN, und schliesslich einer anziehenden und doch eckigen, stets Respekt einflössenden Persönlichkeit, dem Physikochemiker ARNOLD EUCKEN. RUFF entfaltete seine Meisterschaft im Laboratorium, STRAUSS im Kolleg, NEUMANN im Gespräch, EUCKEN im Seminar. Hier wurde man mit den wissenschaftlichen Tagesfragen gründlich bekannt gemacht. Man wurde zudem darüber belehrt, wie am Schreibtisch eine Aufgabe streng logisch anzupacken ist und wie nur unermüdliche Anstrengung neben guten Einfällen zur Lösung grosser Probleme führt. Man