

145. Über die Chemie des Vitamins K

2. Mitteilung¹⁾**Totalsynthese und Stereochemie von *trans*- und *cis*-(7'*R*, 11'*R*)-Phyllochinon und verwandten Verbindungen²⁾**von **L. M. Jackman³⁾, R. Rüeegg⁴⁾, G. Ryser⁴⁾, C. von Planta⁴⁾, U. Gloor⁴⁾, H. Mayer⁴⁾, P. Schudel⁵⁾, M. Kofler⁴⁾ und O. Isler⁴⁾**

Herrn Prof. Dr. H. DAM zum 70. Geburtstag gewidmet

(18. VI. 65)

Im Rahmen von Arbeiten zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des natürlichen Phyllochinons (Vitamins K₁)⁶⁾ (XII) haben wir bereits kurz berichtet [1] [2], dass die 2',3'-Doppelbindung des natürlichen und des aus natürlichem *trans*-(7*R*, 11*R*)-Phytol⁷⁾ (III) dargestellten Phyllochinons *trans*-Konfiguration⁸⁾ aufweist. In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir eingehend synthetische und stereochemische Untersuchungen an Stereoisomeren des Phyllochinons und Menachinons-2 (Vitamins K₂₍₁₀₎) (XVI, XIX)⁶⁾, die zu diesem Ergebnis führten.

Natürliches Phytol (III) besitzt eine *trans*-konfigurierte Doppelbindung und *R*-konfigurierte Asymmetriezentren an C-7 und C-11 [5] [6]⁹⁾. Die Stereochemie der 3-ständigen Phytol-Seitenkette des natürlichen Phyllochinons war dagegen unbekannt. Wie wir kürzlich zeigen konnten [1] [2], sind die beiden asymmetrischen C-Atome 7' und 11' des aus Luzernenmehl isolierten Phyllochinons im Einklang mit früheren Annahmen¹⁰⁾ und biogenetischen Gesichtspunkten *R*-konfiguriert. Bezüglich der *cis/trans*-Isomerie der 2',3'-Doppelbindung wurde bereits die Vermutung geäußert [8], dass natürliches Phyllochinon und andere Verbindungen der Vitamin-K-Reihe wahrscheinlich *trans*-Konfiguration aufweisen.

Eine definitive Aussage über die Konfiguration dieser Doppelbindung kann durch Vergleich des Naturprodukts mit stereospezifisch aus *trans*- und *cis*-Phytol (III bzw. VI) synthetisiertem 2',3'-*trans*- bzw. 2',3'-*cis*-Phyllochinon (XII bzw. XIII) gemacht werden.

¹⁾ 1. Mitteilung: [1].²⁾ Auszugsweise vorgetragen am Chemikertreffen Schweiz-Österreich in Innsbruck am 4. Oktober 1963 (vgl. [2]).³⁾ University of Melbourne, Organic Chemistry Department, Melbourne, Australia.⁴⁾ F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel.⁵⁾ GIVAUDAN-ESROKLO AG, Forschungsgesellschaft, Dübendorf-Zürich.⁶⁾ Zur Nomenklatur vgl. [1] [3].⁷⁾ Wir verwenden das von CAHN *et al.* [4] eingeführte System zur Bezeichnung der absoluten Konfiguration.⁸⁾ Unter *cis*- und *trans*-Konfiguration verstehen wir die relative Position von Methylgruppe und Wasserstoff an der trisubstituierten Doppelbindung.⁹⁾ Vgl. dazu auch [7].¹⁰⁾ Vgl. die zusammenfassenden Darstellungen über die Chemie der K-Vitamine und verwandter Verbindungen, zitiert in [1], Anmerkung 4, sowie in [9].

Synthetisches Phyllochinon wurde erstmals durch die Arbeiten von FIESER, DOISY, ALMQUIST und ISLER¹⁰) zugänglich. Man kondensierte natürliches Phytol, das daraus hergestellte Acetat (IV) oder Bromid, oder *rac.* Isophytol (V) mit 2-Methyl-1,4-naphthohydrochinon (Menadiol) (I), Menadiol-Dinatriumsalz oder 2-Methyl-1,4-naphthochinon (Menadion). Die Stereochemie des nach diesen Verfahren synthetisierten Phyllochinons wurde jedoch dabei nicht im einzelnen festgelegt.

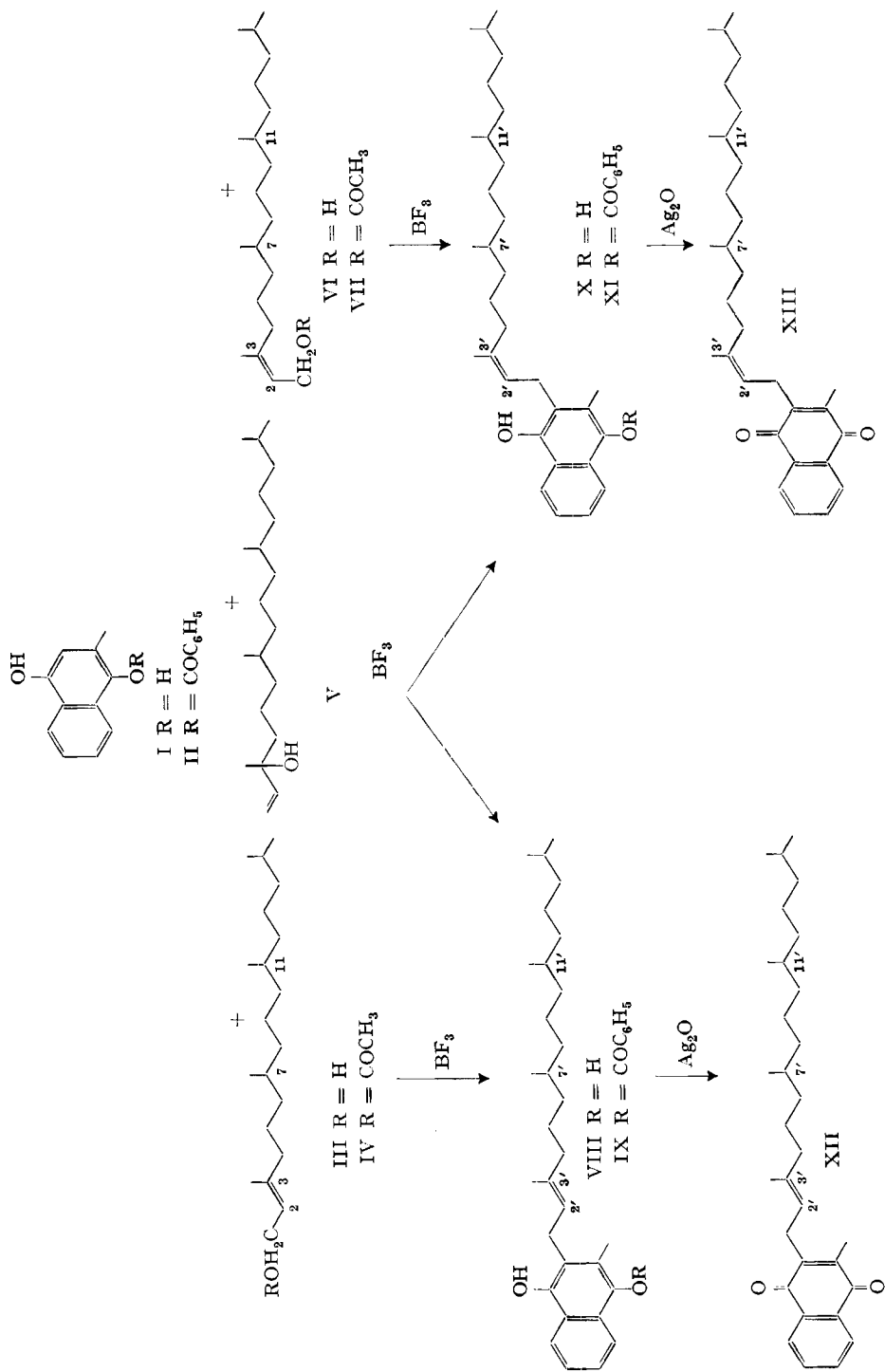
Wir haben deshalb die Frage nach der Stereospezifität der Umsetzung von *trans*- und *cis*-Phytol (III bzw. VI), Isophytol (V), Geraniol (XIV) und Nerol (XVII) mit Menadiol (I) näher untersucht.

Kondensiert man natürliches *trans*-(7*R*, 11*R*)-Phytol (III) unter den Bedingungen einer FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion in Gegenwart von BF₃-Ätherat in Dioxan bei 50° mit Menadiol (I) [10], so erhält man nach Oxydation des primär entstehenden, nicht weiter charakterisierten Hydrochinons VIII mit Ag₂O in ätherischer Lösung ein Gemisch, das sich aus ungefähr 90–92,5% *trans*-(7'*R*, 11'*R*)-Phyllochinon (XII) und 7,5–10% *cis*-(7'*R*, 11'*R*)-Phyllochinon (XIII) zusammensetzt. Dies bedeutet, dass die Umsetzung zu über 90% stereospezifisch abläuft und nur ein relativ geringer Anteil *cis*-Isomeres gebildet wird, was bei einer derartigen FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung nicht ohne weiteres zu erwarten war. Verwendet man ein Phytol, dessen Doppelbindung *cis*-konfiguriert ist, wie z. B. *cis*-(7*R*, 11*R*)-Phytol (VI), so enthält diesmal das Reaktionsprodukt die beiden Isomeren XIII und XII im Verhältnis 65:35. Hier liefert die FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion also wohl ein *cis*-konfiguriertes Phyllochinon in überwiegender Menge, der Anteil an *trans*-Isomerem ist jedoch ebenfalls beträchtlich. Ganz analogen Verhältnissen begegnet man bei Verwendung von *rac.* *trans*- und *cis*-Phytol. Setzt man hingegen *rac.* Isophytol (V) ein, so liefert die Reaktion in diesem Falle ein Isomerengemisch, in dem das *rac.* *trans*-Phyllochinon (XII) zu ca. 70% und das *cis*-Isomere zu ca. 30% vorhanden ist.

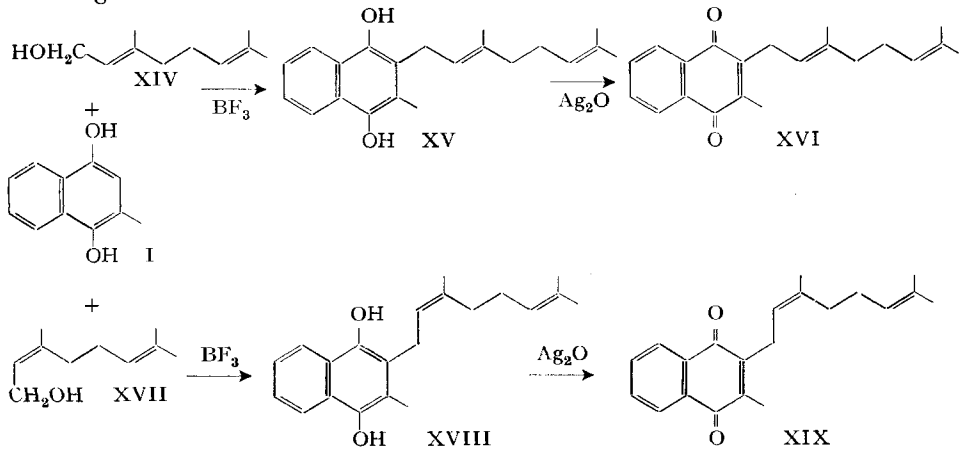
Trans- und *cis*-(7'*R*, 11'*R*)-Phyllochinon, die weniger als 1% bzw. 2% *cis*- bzw. *trans*-Isomeres enthalten, synthetisiert man vorteilhaft aus *trans*- bzw. *cis*-(7*R*, 11*R*)-Phytol und 1-O-Benzoylmenadiol (II) [11] anstelle von Menadiol (I). Die als Zwischenprodukte auftretenden kristallinen 1-O-Benzoyl-phyllhydrochinone (IX, XI) können durch Umkristallisation oder Chromatographie gereinigt und durch nachfolgende Verseifung und Oxydation in die gewünschten sterisch reinen Chinone XII bzw. XIII übergeführt werden. Das reine synthetische *trans*-(7'*R*, 11'*R*)-Phyllochinon (XII) erwies sich im UV-, IR-, Kernresonanz- (= NMR.)¹¹) und Rotationsdispersions- (= RD.)-Spektrum sowie im Dünnschichtchromatogramm mit dem aus Luzernmehl isolierten Phyllochinon [1] identisch. Ausgehend von totalsynthetischem *trans*-(7*R*, 11*R*)-Phytol (III) beschreibt diese Umsetzung somit eine Totalsynthese des natürlichen Phyllochinons (XII).

Kondensiert man Geraniol (XIV) und Nerol (XVII) mit Menadiol (I) bei Gegenwart von Zinkchlorid und BF₃-Ätherat in Dioxan bei 50° [12], so beobachtet man ganz analoge Verhältnisse. Geraniol (XIV) liefert nach Oxydation des nicht weiter charakterisierten Hydrochinons XV mit Ag₂O in Äther kristallines *trans*-Menachinon-2 (XVI) (Smp. 51–53°), während Nerol (XVII) wiederum zu einem öligen Gemisch

¹¹) NMR.-Spektren in CDCl₃-Lösung, aufgenommen bei 60 MHz. Chemische Verschiebungen in Hz, bezogen auf Tetramethylsilan als internem Standard.



cis/trans-isomerer Menachinone-2 führt, bei welchem ebenfalls das *cis*-Isomere XIX (zu ca. 80–85% vorhanden) das *trans*-Isomere XVI (zu ca. 15–20% vorhanden) überwiegt.



Die prozentuale Zusammensetzung der verschiedenen synthetischen *cis/trans*-isomeren Phyllochinone und Menachinone-2 kann mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie (visuelle Vergleichsmethode [13]) und Kernresonanzspektroskopie abgeschätzt werden. Mit den Laufmitteln Hexan/Di-*n*-butyläther-(92:8) oder Petroläther/Äther-(98:2) auf Kieselgel G [1] gelingt eine vollständige Auftrennung von *cis*- und *trans*-Phyllochinon, wobei das *cis*-Isomere einen höheren R_f -Wert als das *trans*-Isomere aufweist. Im NMR.-Spektrum¹¹⁾ tritt der Unterschied zwischen *cis*- und *trans*-Phyllochinon sowie *cis*- und *trans*-Menachinone-2 klar zutage (Interpretation vgl. Fig. 1 und 2). So beobachtet man im NMR.-Spektrum des über das kristalline 1-O-Benzoyl-*trans*-(7'*R*, 11'*R*)-Phyllohydrochinon (Smp. 85,5–86°) (IX) gereinigten *trans*-(7'*R*, 11'*R*)-Phyllochinons (XII) ein Signal bei 107 Hz, das der olefinischen *trans*-3'-Methylgruppe zugeschrieben werden muss (Fig. 1A). Das Spektrum des über das kristalline 1-O-Benzoyl-*cis*-(7'*R*, 11'*R*)-Phyllohydrochinon (Smp. 86–88°) (XI) gereinigten *cis*-(7'*R*, 11'*R*)-Phyllochinons (XIII) zeigt hingegen ein der olefinischen *cis*-3'-Methylgruppe zuzuordnendes Dublett ($J = 1$ Hz) bei 101 Hz (Fig. 1B)¹²⁾.

Im Spektrum des aus *rac.* Isophytol (V) und Menadiol (I) hergestellten *rac. cis/trans*-Phyllochinon-Gemisches [10] treten beide Signale (bei 107 bzw. 101 Hz) nebeneinander auf. Aus den relativen Intensitäten dieser Signale kann ein Isomerenverhältnis von ca. 70% *rac. trans*- zu ca. 30% *rac. cis*-Phyllochinon abgeschätzt werden (Fig. 1E). Das aus natürlichem Phytol (III) und Menadiol (I) nach [10] dargestellte *trans*-(7'*R*, 11'*R*)-Phyllochinon (XII) zeigt neben dem für die olefinische *trans*-3'- CH_3 -Gruppe charakteristischen Signal nur ein schwaches Dublett bei 101 Hz, herrührend von ca. 7,5–10% *cis*-Isomerem im Reaktionsprodukt (Fig. 1D). Analog lässt sich durch Vergleich der relativen Intensitäten der Signale bei 107 und 101 Hz des

¹²⁾ Das Signal bei 107 Hz zeigt im Gegensatz zu dem bei 101 Hz keine Aufspaltung in ein Dublett, sondern nur eine schwache Schulter; zur Frage der Kopplung derartiger *cis/trans*-isomerer olefinischer Methylgruppen mit olefinischen Protonen vgl. auch [14].

aus *cis*-(7*R*, 11*R*)-Phytol (VI) und Menadiol (I) dargestellten Phyllochinongemisches ein Isomenverhältnis von ca. 65% *cis*- zu 35% *trans*-(7'*R*, 11'*R*)-Phyllochinon abschätzen (Fig. 1 C).

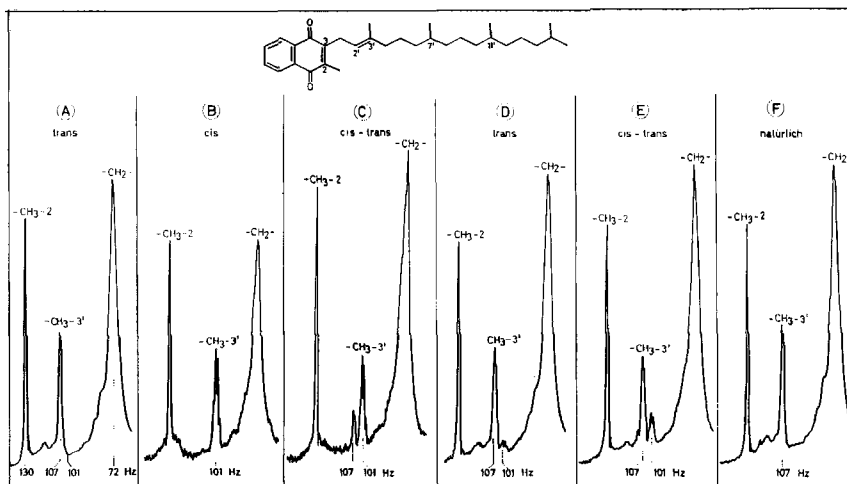


Fig. 1. Kernresonanzspektren¹³⁾

- A) *trans*-(7'*R*, 11'*R*)-Phyllochinon aus natürlichem Phytol, über 1-O-Benzoyl-phyllhydrochinon gereinigt¹³⁾.
 B) *cis*-(7'*R*, 11'*R*)-Phyllochinon aus *cis*-(7*R*, 11*R*)-Phytol, über 1-O-Benzoyl-phyllhydrochinon gereinigt¹³⁾.
 C) *cis/trans*-(7'*R*, 11'*R*)-Phyllochinon-Gemisch aus *cis*-(7*R*, 11*R*)-Phytol, dargestellt nach [10].
 D) *trans*-(7'*R*, 11'*R*)-Phyllochinon aus natürlichem Phytol, dargestellt nach [10].
 E) *Rac. cis/trans*-Phyllochinon-Gemisch aus Isophytol, dargestellt nach [10].
 F) Natürliches Phyllochinon aus Luzernmehl [1].

Bei dem aus Geraniol (XIV) und Menadiol (I) hergestellten kristallinen *trans*-Menachinon-2 beobachtet man analog dem *trans*-Phyllochinon wiederum ein der *trans*-3'-CH₃-Gruppe zuzuweisendes Signal bei 107 Hz (Fig. 2A), während bei dem öligen *cis/trans*-Menachinon-2-Gemisch aus Nerol entsprechend einem *cis:trans*-Verhältnis 80–85:15–20 sowohl ein Dublett bei 101 Hz (Fig. 2B) als auch ein Signal bei 107 Hz vertreten sind.

Die an synthetischen Präparaten getroffenen Zuordnungen der die Stereochemie der trisubstituierten 2',3'-Doppelbindung definierenden Signale der olefinischen 3'-CH₃-Gruppen basieren auf der Annahme, dass unter den angewandten Reaktionsbedingungen der Synthese keine vollständige Isomerisierung der *trans*-Alkohole zu den *cis*-Chinonen und umgekehrt stattfindet. Eine solche Isomerisierung erscheint auch auf Grund der Tatsache, dass *trans*-Phytol und Geraniol zu über 90% bzw. praktisch ausschliesslich das *trans*-Isomere, *cis*-Phytol und Nerol hingegen zu ca. 65% bzw. 80–85% das *cis*-Isomere liefern, sowie aus Betrachtungen über den möglichen Ablauf dieser Umsetzungen (vgl. unten) als sehr unwahrscheinlich.

Damit kann die eingangs gestellte Frage nach der Stereochemie der 2',3'-Doppelbindung des natürlichen, aus Luzernmehl isolierten Phyllochinons [1] beantwortet

¹³⁾ Vgl. den experimentellen Teil.

werden: Das NMR.-Spektrum des Naturprodukts zeigt – neben den anderen für Phyllochinon charakteristischen Signalen¹³⁾ – lediglich das einer olefinischen *trans*-3'-CH₃-Gruppe zugehörige Signal bei 107 Hz; das Dublett für eine olefinische *cis*-3'-CH₃-Gruppe fehlt (Fig. 1F). Daraus folgt, dass natürliches Phyllochinon eine *trans*-konfigurierte 2', 3'-Doppelbindung besitzt.

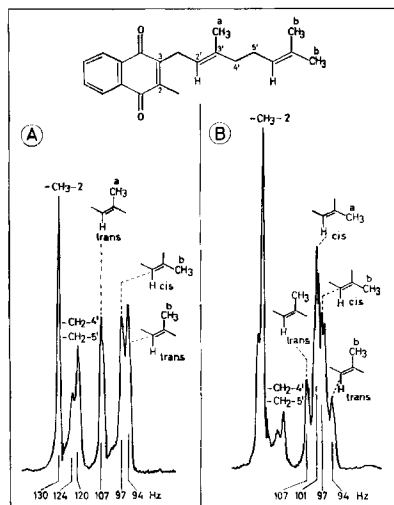
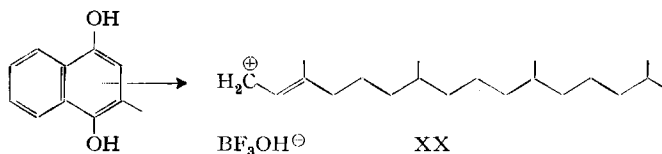


Fig. 2. Kernresonanzspektren¹¹⁾

A) *trans*-Menaquinon-2 (XVI) aus Geraniol.

B) *cis/trans*-Menaquinon-2-Gemisch (XVI + XIX) aus Nerol.

Über den Mechanismus der Umsetzung von Menadiol mit *trans*- und *cis*-Phytol, Isophytol, Geraniol und Nerol lassen sich ohne weitere Untersuchungen keine definitiven Aussagen machen. Die zusammenfassende Betrachtung der Ergebnisse legt jedoch nahe, einen Reaktionsablauf anzunehmen, der weitgehend den heutigen Anschauungen über FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierungen mit Alkoholen entspricht [15]. Danach könnte die Reaktion zwischen Menadiol (I) und einem Allylalkohol (z. B. natürliches Phytol) in Gegenwart von BF₃ als eine vorwiegend S_N2-artig, eventuell über einen π -Komplex der angedeuteten Art (XX) ablaufende, nucleophile Substitution betrachtet werden. Das Auftreten von zum Teil beträchtlichen Isomerisierungen (bei *cis*-Phytol, Nerol) liesse sich möglicherweise durch die Dissoziation derartiger mehr oder weniger langlebiger π -Komplexe in Richtung solvatisierter, freier, allylischer Carbonium-Ionen deuten. Gestützt wird



diese mechanistische Vorstellung durch Arbeiten von SCHMID und Mitarbeitern [16], welche gezeigt haben, dass die Spaltung von Allylaryläthern mit HBr in einem Milieu (CH₃CO₂H), das im Vergleich zu dem für die beschriebenen FRIEDEL-CRAFTS-Reaktionen benützten Lösungsmittel (Dioxan) beträchtlich polarer ist, praktisch ausschliesslich nach einem S_N2-Mechanismus abläuft. Ferner gehören C-Alkylierungen von Phenolen mit Allylbromid gleichfalls einem S_N2-Mechanismus [17]. Die Möglichkeit eines S_N1-artigen Verlaufs über kurzlebige, mehr oder weniger sterisch stabile *trans*- bzw. *cis*-konfigurierte, allylische Carbonium-Ionen kann in unserem Fall nicht ausgeschlossen werden¹⁴⁾. Die Entstehung eines *cis/trans*-Phyllochinon-Gemisches bei Verwendung

¹⁴⁾ Vgl. z. B. das von WINSTEIN und Mitarbeitern [18] beobachtete Auftreten sterisch stabiler, allylischer Carbonium-Ionen.

Das synthetische *trans*-Isomere zeigt in Übereinstimmung mit dem Naturprodukt ein Signal bei 99 Hz (Fig. 3A), das *cis*-Isomere ein Dublett ($J = 1$ Hz) bei 104 Hz (Fig. 3B). Im Spektrum des aus *rac.* Isophytol (V) nach bekannten Methoden [21] dargestellten *rac. cis/trans*-Phytol-Gemisches findet man beide Signale nebeneinander (Fig. 3C).

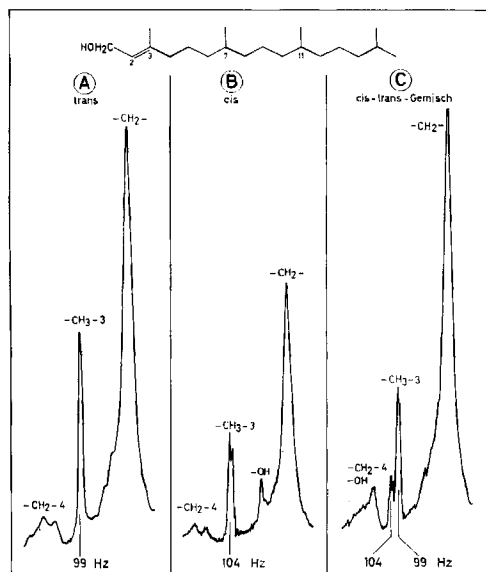


Fig. 3. Kernresonanzspektren¹¹⁾

- A) Natürliches *trans*-(7*R*, 11*R*)-Phytol (III)¹⁶⁾.
 B) *rac. cis*-Phytol (VI) aus *rac. cis*-Phyten-säure-äthylester (XXIV).
 C) *rac. cis/trans*-Phytol-Gemisch aus Isophytol (V).

Synthetisches *trans*-(7*R*, 11*R*)-Phytol (III) kann im IR.- und NMR.-Spektrum sowie im Dünnschicht- und Gas-Chromatogramm nicht von natürlichem Phytol unterschieden werden. Die Identifizierung mit Hilfe des RD.-Spektrums bereitet jedoch wegen der sehr geringen, sich über den Bereich von 700–370 nm nicht wesentlich verändernden optischen Drehungen Schwierigkeiten. Die in der Literatur für natürliches Phytol angegebenen Drehwerte schwanken [22] [5]. Das von uns verwendete natürliche Phytol¹⁶⁾ ($\alpha_{430} = -0,17^\circ$) weist wie das synthetische *trans*-(7*R*, 11*R*)-Phytol ($\alpha_{430} = -0,15^\circ$) eine einfache negative RD.-Kurve, *cis*-(7*R*, 11*R*)-Phytol ($\alpha_{450} = +0,25^\circ$) dagegen positive Drehwerte auf.

Für Identifizierungszwecke besser geeignet sind die aus den Phytolen durch Braunsteinoxydation [23] ohne bemerkenswerte *cis/trans*-Isomerisierung erhältlichen Phytenale (XXV und XXVI)¹⁷⁾, da die Überführung eines Alkohols in den entsprechenden Aldehyd eine wesentliche Verstärkung der Drehung bewirkt. So zeigen die aus synthetischem und natürlichem *trans*-(7*R*, 11*R*)-Phytol (III) gewonnenen *trans*-(7*R*, 11*R*)-Phytenale (XXV) ($[\alpha]_{450} = -1,30^\circ$ bzw. $-1,38^\circ$) identische, einfache, negative RD.-Kurven¹³⁾ und im NMR.-Spektrum ein der olefinischen 3-Methylgruppe zugehöriges, die *trans*-Konfiguration beweisendes Dublett ($J = 1$ Hz) bei 128 Hz [26]. Die RD.-Kurve des *cis*-(7*R*, 11*R*)-Phytenals (XXVI) ($[\alpha]_{450} = -1,90^\circ$)¹³⁾ ist zwar

¹⁶⁾ Handelsprodukt der Firma KEYSTONE CHEMURGIC CORP., Bethlehem, USA.

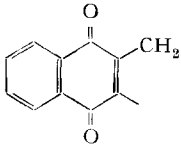
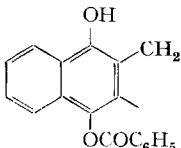
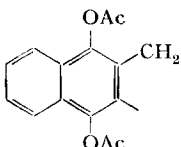
¹⁷⁾ Natürliches Phytol wurde bereits von WILLSTÄTTER & HOCHEDER [24] sowie von KARRER & EPPRECHT [25] in ein Phytenal übergeführt.

gleichfalls einfach negativ, jedoch gestattet die Lage des die *cis*-3-Methylgruppe charakterisierenden Dubletts ($J = 1 \text{ Hz}$) bei 118 Hz eine eindeutige Unterscheidung.

Ausgehend von dem bereits totalsynthetisierten (6*R*,10*R*)- C_{18} -Keton (XXII) [5] stellt die beschriebene Reaktionsfolge somit eine Totalsynthese des natürlichen Phytols dar.

Ganz analog erhält man aus totalracemischem C_{18} -Keton (XXII) [27] *rac. cis*- und *trans*-Phytensäureester, *rac. cis*- und *trans*-Phytol sowie *rac. cis*- und *trans*-Phytenal.

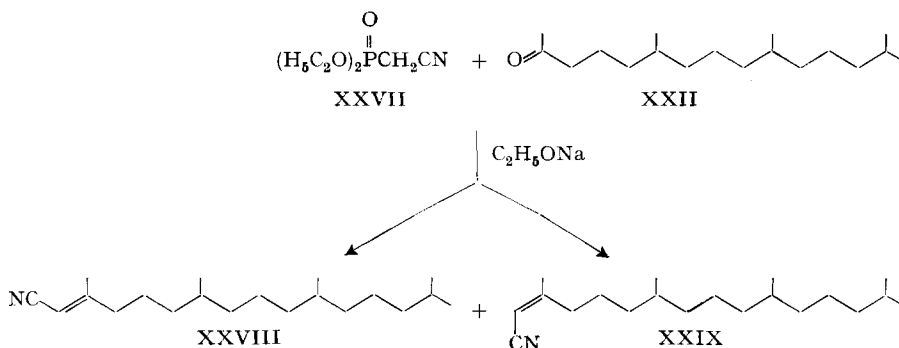
Chemische Verschiebungen δ (in Hz) der Protonen der olefinischen trans- und cis-Methylgruppen von Phyllochinon, Phytol und verwandten Verbindungen, und deren Änderung $\delta_{trans}-\delta_{cis}$ unter dem Einfluss der Nachbargruppen X

X	δ		$\delta_{trans}-\delta_{cis}$
	<i>trans</i>	<i>cis</i>	
	107	101	+ 6
	108	104	+ 4
	105	100	+ 5
CH_2OH	99	104	- 5
CH_2Br	102	105	- 3
CH_2OAc	102	105	- 3
$\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	129	113	+ 16
CHO	128	118	+ 10
CN	123	113	+ 10

Die Tabelle fasst die Ergebnisse zusammen. Wie ersichtlich, ist der Unterschied in der Lage der Signale der olefinischen Methylgruppen der Phyllochinone und Phytole sowie deren Derivate zwar nur gering, jedoch genügend für eindeutige Konfigu-

rationszuordnungen. Im Gegensatz zu den Phyllochinonen und ihren Derivaten, den Phytensäure-estern, -nitrilen und Phytalen, erscheinen bei den Phytolen, deren Acetaten und Bromiden die Signale der olefinischen Methylgruppen der *trans*-Isomeren bei höherem Feld.

Die Di-O-acetyl-phyllhydrochinone wurden durch reduzierende Acetylierung der Phyllochinone dargestellt [12]. *Trans*-(7*R*, 11*R*)-Phytylbromid wurde nach bekannten Methoden [21] aus natürlichem Phytol hergestellt. Die Lage des Signals der olefinischen Methylgruppe des *rac. cis*-Phytylbromids wurde dem Spektrum des *rac. cis/trans*-Phytylbromid-Gemisches entnommen. Die *trans*-(7*R*, 11*R*)- bzw. *rac. cis*-Phytylacetate (IV bzw. VII) gewann man durch Acetylierung der entsprechenden Phytole. *Rac. trans*- und *cis*-Phytensäurenitril (XXVIII und XXIX) erhielt man durch PO-aktivierte Olefinierung (HORNER-Reaktion) von *rac. C*₁₅-Keton (XXII) [27] mit Cyanmethylphosphonsäure-diäthylester (XXVII) [28] und destillative Auftrennung des Nitrilgemisches mit einer PODBIELNIAK-Drehbandkolonne.



Experimenteller Teil

Allgemeines. – Die *Smp.* wurden mit einem Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. TOTTOLI (Glasapparatefabrik W. BÜCHI, Flawil, Schweiz) bestimmt; sie sind unkorrigiert.

Die *Spektren* wurden in unserer physikalischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) aufgenommen: die UV.-Spektren von Herrn G. SCHWYN mit einem CARY-Spektrophotometer, Modell 14, in Petroläther (Sdp. 80–100°), die IR.-Spektren von Herrn Dr. L. CHOPARD-DIT-JEAN mit einem PERKIN-ELMER-Zweistrahl-Spektrophotometer, Modell 21, und die Kernresonanz-(=NMR.-)Spektren von Herrn P. CASAGRANDE mit einem VARIAN-A-60-Spektrometer bei 60 MHz in CDCl₃-Lösung. Die Lage der Signale ist in Hz angegeben (Bezugssignal Tetramethylsilan als interner Standard). Die Signale werden durch folgende Abkürzungen charakterisiert: *s* (Singlett), *d* (Dublett), *t* (Triplet), *q* (Quartett), *m* (Multipllett), *b* (breites, mehr oder weniger strukturiert erscheinendes Signal); in Klammern die durch elektronische Integration ermittelte auf- bzw. abgerundete Protonenzahl. Bei allen die isoprenoide C₁₅H₃₁ ()-Seitenkette enthaltenden Verbindungen beobachtet man Signale bei 73–74 Hz (CH₂ und CH) sowie 49 und 55 Hz (CH₃). Die Rotationsdispersions- (= RD.-) Spektren wurden von Herrn Dr. F. BURKHARDT mit einem selbstabgleichenden Polarimeter bei 25° aufgenommen. Die Genauigkeit der spezifischen Drehungen beträgt ± 0,5°/c für l = 1 und ± 5°/c für l = 0,1.

Für die *Dünnschichtchromatogramme* diente Kieselgel G (MERCK) als Träger. Die Flecke wurden durch Besprühen mit einer 20-proz. alkoholischen Phosphormolybdänsäure-Lösung und anschließendes Erhitzen auf ca. 100° sichtbar gemacht. Die säulenchromatographische Abtrennung von Nebenprodukten oder Verunreinigungen wurde laufend dünn-schichtchromatographisch kontrolliert.

Die *Gas-Chromatogramme* wurden von Herrn Dr. M. VECCHI mit einem Argon-Chromatographen der Firma W. G. PYE & Co. LTD., Cambridge, aufgenommen. Es wurden folgende 1 m lange Säulen (∅ = 4 mm) verwendet: Säule I: stationäre Phase: 10% Silicon XE 60 (GENERAL ELECTRIC), Träger: Anachrom ABS (ANALABS) (100–120 mesh). Säule II: stationäre Phase: 10% Silicon

SE 30 (GENERAL ELECTRIC), Träger: Anachrom ABS (100–120 mesh). Säule III: stationäre Phase: 10% Polyäthylenglykoladipat (P.G.A.), Träger: Celite (120–130 mesh), vorbehandelt mit Hexamethyldisilazan (Silicon EP 543, I.C.I. Ltd.). Da kein Standard verwendet wurde, dienen die Retentionszeiten (R_t , in Min.) nur zur Differenzierung der *cis/trans*-Isomeren einer Verbindung unter sich. Die gas-chromatographischen Trennungen im präparativen Maßstab wurden von Herrn Dr. F. BURKHARDT durchgeführt. Es wurde eine 3 m lange Säule mit einer Füllung aus 20% Polyäthylenglykoladipat (P.G.A.) auf Celite (0,15–0,2 mm) verwendet. Trägergas: sauerstofffreier Stickstoff (Strömungsgeschwindigkeit: 0,8 l/Min.); Temperatur: 190°.

Alle *Eindampfoperationen* wurden im Rotationsverdampfer im Vakuum bei 40–50° durchgeführt. Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt.

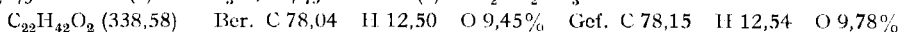
Die experimentellen Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit mit den Herren K. HOLZHAUSER und H.-P. SUTER durchgeführt.

Hergestellte Verbindungen. – 1. Rac. *cis/trans*-Phytensäure-äthylester-Gemisch (XXIII + XXIV). 78 g (1,62 Mol) Natriumhydrid (50-proz. Dispersion in Öl) wurden unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre 3mal mit je 500 ml abs. Tetrahydrofuran suspendiert und das Tetrahydrofuran jeweils abdekantiert. Man versetzte dann mit 600 ml abs. Tetrahydrofuran, liess innerhalb von 30 Min. bei 20–25° Innentemperatur 335 g (1,5 Mol) Diäthyl-äthoxycarbonylmethylphosphonat (XXI) zutropfen (Aussenkühlung mit Eiswasser) und rührte bei Raumtemperatur bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung. Dann liess man die Lösung von 300 g (1,12 Mol) *rac.* C₁₈-Keton (XXII) in 700 ml abs. Tetrahydrofuran innerhalb von 45 Min. bei Raumtemperatur zutropfen, erhitzte noch 2½ Std. auf 60°, kühlte ab, säuerte mit 1N HCl an und extrahierte mit Äther. Nach dem Neutralwaschen der Ätherextrakte mit Wasser, Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 377 g rötliches Öl. Destillation des Rohproduktes lieferte 334 g schwach gelbes Öl (Sdp. 142–144°/0,05 Torr), das sich auf Grund der gas-chromatographischen Analyse (Säule I; Temperatur: 160°; Gasgeschwindigkeit: 12 ml/Min.) aus ca. 50% *rac. trans*-Phytensäure-äthylester ($R_t = 42$ Min.), 25% *rac. cis*-Phytensäure-äthylester ($R_t = 29$ Min.) und 25% unbekanntem Verunreinigungen zusammensetzte. Die Verunreinigungen konnten durch sorgfältige Chromatographie an der 30fachen Gewichtsmenge neutralen Aluminiumoxids (CAMAG, Akt. I) entfernt werden. Aus 100 g destilliertem Rohprodukt erhielt man nach Eluieren mit Petroläther (Sdp. 60–90°) und Petroläther-Äther-Gemischen (2%, 6%, 10% Äther) 57 g (50% d. Th.) eines farblosen Estergemisches, das nach gas-chromatographischer Analyse (Säule I, vgl. oben) aus 62% *rac. trans*-, 37% *rac. cis*-Phytensäure-äthylester und 1% Verunreinigungen bestand.

a) Rac. *trans*-Phytensäure-äthylester (XXIII). Die gas-chromatographische Trennung des Estergemisches im präparativen Maßstab ergab aus 42,6 g Gemisch 9,14 g *rac. trans*-Ester XXIII mit einem Gehalt von 7,5% der *rac. cis*-Verbindung XXIV. Durch Chromatographie an 180 g neutralem Aluminiumoxid (CAMAG, Aktivität I) [Eluieren mit Petroläther (Sdp. 60–90°) und Petroläther-Äther-Gemischen (10%, 15%, 20% Äther)] erhielt man schliesslich 8,38 g *rac. XXIII* als farbloses Öl, das nach dem Gas-Chromatogramm 3% *rac. XXIV* enthielt. IR.-Spektrum (flüssig): 5,87, 8,32 μ (–CO₂C₂H₅); 6,11 μ (C=C). NMR.-Spektrum: 341/b (1) CH-2; 249/q/J = 7 Hz (2) –CO₂CH₂–; 129/d/J = 1 Hz (3) *trans*-CH₃-3; 116–138/b (2) CH₂-4; 76/t/J = 7 Hz (3) –CO₂CH₂CH₃. Im Dünnschichtchromatogramm [Laufmittel: Äther-Petroläther (Sdp. 60–90°) –(1:4)] ausser *rac. XXIII* keine Verunreinigung.



b) Rac. *cis*-Phytensäure-äthylester (XXIV). Neben dem beschriebenen *rac. trans*-Phytensäure-ester (XXIII) lieferte die präparative gas-chromatographische Trennung des nach 1. hergestellten Estergemisches 4,87 g *rac. cis*-Ester (XXIV), der nach dem Gas-Chromatogramm insgesamt 7% Verunreinigungen und *rac. XXIII* enthielt. Durch Chromatographie an 100 g neutralem Aluminiumoxid (CAMAG, Aktivität I) [Eluieren mit Petroläther (Sdp. 60–90°) und Petroläther-Äther-Gemischen (10%, 15%, 20% Äther)] erhielt man schliesslich 3,77 g farbloses, öliges *rac. XXIV*, das laut Gas- und Dünnschicht-Chromatogramm (Laufmittel wie bei 1a) bis auf 3,5% *rac. XXIII* keine Verunreinigungen mehr enthielt. IR.-Spektrum (flüssig): 5,87, 8,23 μ (–CO₂C₂H₅); 6,11 μ (C=C). NMR.-Spektrum: 340/b (1) CH-2; 248/q/J = 7 Hz (2) –CO₂CH₂–; 145–168/b (2) CH₂-4; 113/d/J = 1 Hz (3) *cis*-CH₃-3; 76/t/J = 7 Hz (3) –CO₂CH₂CH₃.



2. *cis/trans*-(7*R*, 11*R*)-Phytensäure-äthylester-Gemisch (XXIII) + (XXIV). Zu einer aus 24 g (1,04 Mol) Natrium und 500 ml abs. Alkohol hergestellten Lösung von Natriumäthylat liess man unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre bei 15–20° die Lösung von 200 g (0,89 Mol) Diäthyl-äthoxycarbonylmethylphosphonat (XXI) und 180 g (0,67 Mol) (6*R*, 10*R*)-C₁₈-Keton (XXII) in 85 ml abs. Alkohol tropfen und erhitzte das Reaktionsgemisch anschliessend 6 Std. auf 60°. Nach 12stdg. Stehen bei Raumtemperatur neutralisierte man mit konz. Salzsäure, entfernte den Alkohol im Vakuum, versetzte mit Wasser und extrahierte mit Äther. Nach dem Waschen der Äther-extrakte mit Wasser, Trocknen und Eindampfen erhielt man 233 g rötliches Öl. Destillation lieferte 207 g schwach gelbes Estergemisch (Sdp. 134–135°/0,02 Torr), das, wie unter 1. beschrieben, an 6 kg neutralem Aluminiumoxid (CAMAG, Aktivität I) chromatographiert wurde. Petroläther und Petroläther-Äther-Gemisch (5% Äther) eluierten 123 g (54,5% d.Th.) eines farblosen Estergemisches, das sich auf Grund der gas-chromatographischen Analyse (Säule I, vgl. 1.) aus 67,5% *trans*-(7*R*, 11*R*)- und 32,5% *cis*-(7*R*, 11*R*)-Phytensäure-äthylester zusammensetzte.

a) *trans*-(7*R*, 11*R*)-Phytensäure-äthylester (XXIII). Die gas-chromatographische Trennung des Estergemisches im präparativen Maassstab ergab aus 41,8 g Gemisch 12,4 g (7*R*, 11*R*)-XXIII mit einem Gehalt von 5% des entsprechenden *cis*-Esters XXIV. Anschliessende Chromatographie an 250 g neutralem Aluminiumoxid (Aktivität I), wie unter 1a) beschrieben, lieferte schliesslich 7,27 g farbloses (7*R*, 11*R*)-XXIII, das auf Grund des Gas- (Säule I, vgl. 1.) und Dünnschicht-Chromatogramms (Laufmittel wie bei 1.) neben 2,5% (7*R*, 11*R*)-XXIV keine Verunreinigungen enthielt. IR.- und NMR.-Spektrum sowie Gas- und Dünnschicht-Chromatogramm identisch mit denjenigen von *rac.* XXIII. RD.-Spektrum (unverdünnt, $l = 0,1$): $\alpha_{700} = -0,40^\circ$, $\alpha_{589} = -0,65^\circ$, $\alpha_{500} = -0,98^\circ$, $\alpha_{400} = -1,85^\circ$, $\alpha_{360} = -2,55^\circ$, $\alpha_{330} = -3,55^\circ$, $\alpha_{310} = -4,40^\circ$.

b) *cis*-(7*R*, 11*R*)-Phytensäure-äthylester (XXIV). Neben dem beschriebenen (7*R*, 11*R*)-*trans*-Phytensäureester (XXIII) ergab die präparative gas-chromatographische Trennung des nach 2. hergestellten Estergemisches 5,1 g (7*R*, 11*R*)-XXIV, das jedoch noch mit 15% des entsprechenden *trans*-Esters (XXIII) verunreinigt war und durch sorgfältige Chromatographie an 150 g neutralem Aluminiumoxid [Aktivität I, Eluieren mit Petroläther (Sdp. 60–90°) und Petroläther-Äther-Gemischen (2%, 5%, 10%, 20% Äther)] gereinigt werden konnte. Ausbeute: 2,68 g farbloses (7*R*, 11*R*)-XXIV, das laut Dünnschicht- (Laufmittel wie bei 1.) und Gas-Chromatogrammen (Säule I, vgl. 1.) neben 3,5% (7*R*, 11*R*)-XXIII keine Verunreinigungen enthielt. IR.- und NMR.-Spektren sowie Dünnschicht- und Gas-Chromatogramme identisch mit denjenigen von *rac.* XXIV. RD.-Spektrum (unverdünnt, $l = 0,1$): $\alpha_{700} = +0,59^\circ$, $\alpha_{589} = +0,85^\circ$, $\alpha_{500} = +1,20^\circ$, $\alpha_{400} = +2,10^\circ$, $\alpha_{360} = +2,82^\circ$, $\alpha_{340} = +3,34^\circ$.

3. *Rac. trans-Phytol* (III). Zu einer Suspension von 700 mg Lithiumaluminiumhydrid und 500 mg wasserfreiem Aluminiumchlorid in 50 ml abs. Äther liess man bei –30° unter Rühren die Lösung von 2,5 g *rac. trans*-Phytensäure-äthylester (XXIII) in 15 ml abs. Äther tropfen. Man rührte noch 15 Min. bei –30°, hydrolysierte dann mit wasserhaltigem Äther und gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung und extrahierte mit Äther. Nach dem Neutralwaschen der Äther-extrakte mit Wasser, Trocknen und Entfernung des Lösungsmittels ergaben sich 1,97 g (90% d. Th.) schwach gelbes, öliges *rac.* III, das im Gas-Chromatogramm ($R_t = 26$ Min.) (Säule I; Temperatur 165°; Gasgeschwindigkeit: 10 ml/Min.) neben 2,5–3% *rac.* VI ($R_t = 23$ Min.) keine Verunreinigung zeigte. Im Dünnschichtchromatogramm [Laufmittel: Äther-Petroläther (Sdp. 60–90°) (1:1)] keine Verunreinigung feststellbar. IR.-Spektrum (flüssig): 2,99, 10,03 μ (OH); 5,97 μ (C=C). NMR.-Spektrum: 326|t|J = 7 Hz (1) CH-2; 250|d|J = 7 Hz (2) CH₂-1; 110–132|b (2) CH₂-4; 100 (3) *trans*-CH₃-3; 94|b OH.

4. *Rac. cis-Phytol* (VI). Analog 3. erhielt man aus 2,2 g *rac. cis*-Phytensäure-äthylester (XXIV) 1,9 g (98%) schwach gelbes, öliges *rac.* VI, das sich von *rac.* III deutlich im Dünnschichtchromatogramm unterschied (Laufmittel wie bei 3., höherer Rf-Wert) und bei welchem im Gas-Chromatogramm ($R_t = 23$ Min.) (Säule I, vgl. 3.) und Dünnschichtchromatogramm neben 3–3,5% *rac.* III keine Verunreinigungen festgestellt werden konnten. IR.-Spektrum (flüssig): 3,02, 10,08 μ (OH); 5,99 μ (C=C). NMR.-Spektrum: 326|t|J = 7 Hz (1) CH-2; 248|d|J = 7 Hz (2) CH₂-1; 110–135|b (2) CH₂-4; 104|d|J = 1 Hz (3) *cis*-CH₃-3; 88|b OH.

5. *trans*-(7*R*, 11*R*)-Phytol (III). 4,95 g *trans*-(7*R*, 11*R*)-Phytensäure-äthylester (XXIII) lieferten analog 3. 4,05 g (93,5%) eines schwach gelben Öls, das nach dem Gas-Chromatogramm (Säule I; Temperatur: 165°; Gasgeschwindigkeit: 10 ml/Min.) aus 96% (7*R*, 11*R*)-III ($R_t =$

26 Min.), 1,5% Verunreinigung und 2,5% des entsprechenden *cis*-Isomeren ($R_t = 23$ Min.) enthält. IR.-Spektrum (flüssig): 3,09, 10,08 μ (OH); 6,03 μ (C=C). NMR.-Spektrum: 325/t/J = 7 Hz (1) CH-2; 249/d/J = 7 Hz (2) CH₂-1; 110-132/b (2) CH₂-4; 99 (3) *trans*-CH₃-3; 85/s OH. IR.- und NMR.-Spektren sowie Gas- und Dünnschicht-Chromatogramm identisch mit denjenigen von natürlichem *trans*-(7*R*, 11*R*)-Phytol (III). RD.-Spektrum (unverdünnt, $l = 0,1$): $\alpha_{700} = -0,01^\circ$, $\alpha_{589} = -0,05^\circ$, $\alpha_{500} = -0,07^\circ$, $\alpha_{450} = -0,10^\circ$, $\alpha_{440} = -0,13^\circ$, $\alpha_{430} = -0,15^\circ$, $\alpha_{400} = -0,20^\circ$, $\alpha_{370} = -0,25^\circ$.

6. Natürliches *trans*-(7*R*, 11*R*)-Phytol (III)¹⁶. Schwach gelbgrünes Öl, das nach dem Gas-Chromatogramm (Säule I, vgl. 3.) 2,5-3% *cis*-Isomeres enthält. Im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel wie bei 3.) nur Spuren von Verunreinigungen feststellbar. IR.-Spektrum (flüssig): 3,02, 10,08 μ (OH); 6,00 μ (C=C). NMR.-Spektrum: 323/t/J = 7 Hz (1) CH-2; 247/d/J = 7 Hz (2) CH₂-1; 148/s (1) OH; 108-132/b (2) CH₂-4; 99 (3) *trans*-CH₃-3. RD.-Spektrum (unverdünnt, $l = 0,1$): $\alpha_{700} = -0,01^\circ$, $\alpha_{589} = -0,01^\circ$, $\alpha_{500} = -0,05^\circ$, $\alpha_{450} = -0,13^\circ$, $\alpha_{440} = -0,15^\circ$, $\alpha_{430} = -0,17^\circ$.

7. *cis*-(7*R*, 11*R*)-Phytol (VI). 2,5 g *cis*-(7*R*, 11*R*)-Phytensäure-äthylester (XXIV) ergaben analog 3. 2,1 g (96%) schwach gelbes (7*R*, 11*R*)-VI, das nach dem Gas-Chromatogramm (Säule I, vgl. 3.) 3,6% (7*R*, 11*R*)-III enthält. Im Dünnschichtchromatogramm nur Spuren von Verunreinigungen feststellbar. IR.-Spektrum (flüssig): 3,12, 10,10 μ (OH); 6,05 μ (C=C). NMR.-Spektrum: 326/t/J = 7 Hz (1) CH-2; 248/d/J = 7 Hz (2) CH₂-1; 110-135/b (2) CH₂-4; 104/d/J = 1 Hz (3) *cis*-CH₃-3; 88/s OH. RD.-Spektrum (unverdünnt, $l = 0,1$): $\alpha_{700} = +0,12^\circ$, $\alpha_{589} = +0,17^\circ$, $\alpha_{500} = +0,2^\circ$, $\alpha_{450} = +0,25^\circ$, $\alpha_{400} = +0,2^\circ$, $\alpha_{380} = +0,15^\circ$.

C₂₀H₄₀O (296,54) Ber. C 81,01 H 13,59% Gef. C 81,16 H 13,60%

8. *trans*-(7*R*, 11*R*)-Phytol (XXV). - a) Aus natürlichem *trans*-(7*R*, 11*R*)-Phytol (III). Die Lösung von 10 g natürlichem *trans*-(7*R*, 11*R*)-Phytol (III) in 140 ml Petroläther (Sdp. 60-90°) wurde mit 50 g aktivem Braunstein [23] 1 Std. bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss auf der Maschine geschüttelt. Man nutschte mit Hilfe von Speedex ab, wusch gut mit Petroläther nach und dampfte ein, wobei man 9,3 g hellbraunes Öl erhielt, das an 170 ml Kieselgel (MERCK, 0,05 bis 0,2 mm) chromatographiert wurde. Petroläther (Sdp. 60-90°) mit 2-5% Ätherzusatz eluierte 7,0 g (70,5%) schwach gelbes, öliges (7*R*, 11*R*)-XXV. IR.-Spektrum (flüssig): 3,61 μ (CHO); 5,99 μ (CO konj.); 6,15, 6,22 μ (C=C konj.). NMR.-Spektrum: 597/d/J = 8 Hz (1) CHO; 352/2 q/J_{CH-1/CH-2} = 8 Hz, J_{CH-2/CH-3} = 1 Hz (1) CH-2; 128/d/J = 1 Hz (3) CH₃-3; 120-145/b (2) CH₂-4; 118/d/J = 1 Hz (sehr schwach) CH₃-3, herrührend von ca. 2,5% *cis*-Phytol. RD.-Spektrum (*n*-Octan): $[\alpha]_{700} = -0,32^\circ$, $[\alpha]_{589} = -0,50^\circ$, $[\alpha]_{500} = -0,85^\circ$, $[\alpha]_{450} = -1,38^\circ$, $[\alpha]_{430} = -1,80^\circ$ ($c = 10,3$, $l = 1$); $[\alpha]_{400} = -2,9^\circ$ ($c = 10,3$, $l = 0,1$). Gas-Chromatogramm (Säule II; Temperatur: 150°; Gasgeschwindigkeit: 10 ml/Min.): 97,5% (7*R*, 11*R*)-XXV ($R_t = 50$ Min.) und 2,5% (7*R*, 11*R*)-XXVI ($R_t = 43,5$ Min.). Im Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel wie bei 3.) nur Spuren einer Verunreinigung mit höherem Rf-Wert feststellbar. - Semicarbazon: farblose Kristalle vom Smp. 113,5-115,5° (aus Methanol/Wasser). NMR.-Spektrum: 609/b (1) NH; 463/d/J = 9,5 Hz (1) CH-1; 345-365/b (3) CH-2 + NH₂; 115-140/b (2) CH₂-4; 108/s (3) CH₃-3.

C₂₁H₄₁ON₃ (351,57) Ber. C 71,74 H 11,76 N 11,95% Gef. C 71,97 H 11,93 N 12,00%

b) Aus *trans*-(7*R*, 11*R*)-Phytol (III), hergestellt nach 5. Analog 8a) erhielt man aus 2,0 g synthetischem (7*R*, 11*R*)-III 1,73 g (87%) (7*R*, 11*R*)-XXV, das im IR.-, NMR.- und RD.-Spektrum sowie im Gas- und Dünnschicht-Chromatogramm mit nach 8a) hergestelltem (7*R*, 11*R*)-XXV identisch war. RD.-Spektrum (*n*-Octan): $[\alpha]_{700} = -0,29^\circ$, $[\alpha]_{589} = -0,46^\circ$, $[\alpha]_{500} = -0,83^\circ$, $[\alpha]_{450} = -1,30^\circ$, $[\alpha]_{430} = -1,71^\circ$, $[\alpha]_{410} = -2,42^\circ$, $[\alpha]_{400} = -2,86^\circ$ ($c = 10,25$, $l = 1$).

9. Rac. *trans*-Phytol (XXV). 0,20 g rac. *trans*-Phytol (III) ergab analog 8a) 0,14 g rac. XXV. IR.-Spektrum (flüssig): 3,62 μ (CHO); 5,98 μ (CO konj.); 6,14, 6,21 μ (C=C konj.). NMR.-Spektrum: 602/d/J = 8 Hz (1) CHO; 353/2 q/J = 8 Hz und 1 Hz (1) CH-2; 129/d/J = 1 Hz (3) CH₃-3; 118/d/J = 1 Hz (sehr schwach) CH₃-3, herrührend von sehr wenig *cis*-Isomeren; 120-145/b (2) CH₂-4. Im Gas-Chromatogramm (Säule II, vgl. 8a)) beobachtete man 5% *cis*-Isomeres ($R_t = 43,5$ Min.), die wahrscheinlich teilweise durch Isomerisierung an der Säule entstanden waren.

10. *cis*-(7*R*, 11*R*)-Phytol (XXVI). 1,0 g *cis*-(7*R*, 11*R*)-Phytol (VI) ergab analog 8a) 0,58 g (7*R*, 11*R*)-XXVI. Wie man dünn-schichtchromatographisch feststellen konnte (Laufmittel wie bei 3.), erleidet die Substanz beim Chromatographieren an Kieselgel und beim Gas-Chromatographie-

ren (Säule II, vgl. 8a)) teilweise beträchtliche Isomerisierung zu (7*R*,11*R*)-XXV. IR.-Spektrum (flüssig): 3,65 μ (CHO); 5,99 μ (CO konj.); 6,17 μ (C=C konj.). NMR.-Spektrum: 602/d/J = 8 Hz (1) CHO; 355/d/J = 8 Hz (1) CH-2; 155/t/J = 7 Hz (2) CH₂-4; 118/d/J = 1 Hz (3) CH₃-3; 129/d/J = 1 Hz (sehr schwach) CH₃-3, herrührend von sehr wenig *trans*-Isomerem. RD.-Spektrum (*n*-Octan): $[\alpha]_{700} = -0,58^\circ$, $[\alpha]_{589} = -0,87^\circ$, $[\alpha]_{500} = -1,36^\circ$, $[\alpha]_{450} = -1,90^\circ$, $[\alpha]_{410} = -2,67^\circ$ (*c* = 9,91, 1 = 1).

11. Rac. *cis*-Phytenal (XXVI). Analog 8a) ergab 0,30 g *rac. cis*-Phytol (VI) 0,16 g *rac. XXVI*. Bei Säulen- und Gas-Chromatographie waren ähnliche Isomerisierungen zu beobachten wie bei (7*R*,11*R*)-XXVI. IR.-Spektrum (flüssig): 3,65 μ (CHO); 5,99 μ (CO konj.); 6,16 μ (C=C konj.). NMR.-Spektrum: 597/d/J = 8 Hz (1) CHO; 352/d/J = 8 Hz (1) CH-2; 154/t/J = 7 Hz (2) CH₂-4; 118/d/J = 1 Hz (3) CH₃-3; 129/d/J = 1 Hz (sehr schwach) CH₃-3, von sehr wenig *trans*-Isomerem. Im Gas-Chromatogramm (Säule II, vgl. 8a)) beobachtete man ca. 7,5–8% *rac.*-XXV (nicht eindeutig wegen möglicher Isomerisierung).

12. Rac. *cis/trans*-Phytol-Gemisch (III + VI), hergestellt nach [21]. – a) Rac. *cis/trans*-Phytylbromid-Gemisch. Aus 7,5 g *rac.* Isophytol (V) mit PBr₃/Pyridin in Äther bei 0° 9 g (99%) *rac. cis/trans*-Phytylbromid-Gemisch als hellgelbes Öl, das sofort weiterverarbeitet wurde. NMR.-Spektrum: 331/t/J = 8,5 Hz (1) CH-2; 240/d/J = 8,5 Hz (2) CH₂-1; 110–137/b (2) CH₂-4; 105/ Schulter und 102/d/J = 1,5 Hz (3) CH₃-3.

b) Rac. *cis/trans*-O-Acetylphytol-Gemisch (IV + VII). Aus 8,0 g *rac. cis/trans*-Phytylbromid-Gemisch mit KOAc/Aceton und Chromatographie an Kieselgel (MERCK, 0,05–0,2 mm) [Elution mit Petroläther (Sdp. 60–90°) + 2% Äther-Gemisch] 5,45 g (72%) *rac.* (IV + VII)-Gemisch als farbloses Öl. IR.-Spektrum (flüssig): 5,77, 8,20 μ (OAc); 6,02 μ (C=C). NMR.-Spektrum: 321/t/J = 7 Hz (1) CH-2; 274/d/J = 7 Hz (2) CH₂-1; 122/s (3) OAc; 110–135/b (2) CH₂-4; 105/d/J = 1 Hz *cis*-CH₃-3 und 102/s *trans*-CH₃-3 (3). Gas-Chromatogramm (Säule III; Temperatur: 170°; Gasgeschwindigkeit: 12 ml/Min.): 74% *rac.* IV (*R*_t = 43 Min.), 24,5% *rac.* VII (*R*_t = 36 Min.), 1,5% Verunreinigung. Im Dünnschichtchromatogramm [Laufmittel: Petroläther (Sdp. 60–90°)-Äther-1:1] keine Verunreinigung.

c) Rac. *cis/trans*-Phytol-Gemisch (III + VI). Aus 1,0 g *rac.* (IV + VII)-Gemisch durch Verseifen mit 0,1*N* methanolischer Natronlauge 870 mg schwach gelbes *rac.* (III + VI)-Gemisch, das sich nach dem Gas-Chromatogramm (Säule I, vgl. 3.) aus 73,5% *rac.* III, 25% *rac.* VI und 1,5% Verunreinigung zusammensetzte. IR.-Spektrum (flüssig): 3,00, 10,02 μ (OH); 5,97 μ (C=C). NMR.-Spektrum: 326/t/J = 7 Hz (1) CH-2; 248/d/J = 7 Hz (2) CH₂-1; 107–135/b (3) CH₂-4 und OH; 104/d/J = 1 Hz *cis*-CH₃-3; 99/s *trans*-CH₃-3.

13. *trans*-(7*R*,11*R*)-O-Acetylphytol (IV). – a) Aus 10,0 g natürlichem *trans*-(7*R*,11*R*)-Phytol (III) nach üblicher Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin 11,2 g (98%) (7*R*,11*R*)-IV, das im Gas-Chromatogramm (*R*_t = 43 Min.) (Säule III, vgl. 12b)) neben 2% *cis*-Isomerem keine Verunreinigung zeigte. IR.-Spektrum (flüssig): 5,77, 8,18 μ (OAc); 6,01 μ (C=C). NMR.-Spektrum: 320/t/J = 7 Hz (1) CH-2; 275/d/J = 7 Hz (2) CH₂-1; 122/s (3) OAc; 110–135/b (2) CH₂-4; 102/s (3) *trans*-CH₃-3.

b) Aus 7,5 g natürlichem Phytol analog 12a) 9,0 g (99%) *trans*-(7*R*,11*R*)-Phytylbromid als hellbraunes Öl, das sofort umgesetzt wurde. NMR.-Spektrum: 331/t/J = 8,5 Hz (1) CH-2; 240/d/J = 8,5 Hz (2) CH₂-1; 110–135/b (2) CH₂-4; 102/d/J = 1,5 Hz (3) *trans*-CH₃-3.

c) Aus 8,0 g *trans*-(7*R*,11*R*)-Phytylbromid analog 12b) 5,8 g (76%) (7*R*,11*R*)-IV. Gas-Chromatogramm (Säule III, vgl. 12b)): 97% (7*R*,11*R*)-IV, 1,5% (7*R*,11*R*)-VII, 1,5% Verunreinigung. IR.- und NMR.-Spektren identisch mit denjenigen von (7*R*,11*R*)-IV, hergestellt nach 13a).

14. Rac. *cis*-O-Acetylphytol (VII). Aus 0,20 g *rac. cis*-Phytol (VI) analog 13a) 0,23 g *rac.* VII. Im Gas-Chromatogramm (Säule III, vgl. 12b)) (*R*_t = 36 Min.) neben 2–3% *trans*-Isomerem keine Verunreinigung. IR.-Spektrum (flüssig): 5,77, 8,20 μ (OAc); 6,02 μ (C=C). NMR.-Spektrum: 322/t/J = 7,5 Hz (1) CH-2; 274/d/J = 7,5 Hz (2) CH₂-1; 121/s (3) OAc; 110–115/b (2) CH₂-4; 105/d/J = 1 Hz (3) *cis*-CH₃-3.

15. *trans*-(7'R,11'R)-Phyllochinon (XII) (dargestellt nach [11]). Aus 48 g 1-O-Benzoylmenadiol (II) und 28,8 g natürlichem Phytol (III) 60,8 g rohes Kondensationsprodukt. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Toluol/Methanol 4,2 g farbloses 1-O-Benzoyl-*trans*-(7'R,11'R)-phyllhydrochinon (IX) vom Smp. 85,5–86°. Im Dünnschichtchromatogramm [Laufmittel: Benzol/Methylenchlorid-(1:1)] neben sehr wenig (7'R,11'R)-XI keine Verunreinigung. IR.-Spektrum (KBr): 2,96 μ (OH); 5,90, 7,98 μ (CO); 6,31, 6,42, 6,72, 13,21, 14,18 μ (Aromat). NMR.-Spektrum: 430–510/ m (9) H an Aromat; 355/ s (1) OH; 311/ t / J = 6,5 Hz (1) CH-2'; 199/ d / J = 6,5 Hz (2) CH₂-1'; 136/ s (3) CH₃-2; ca. 100–130/ b CH₂-4'; 108/ s *trans*-CH₃-3'. Verseifung mit methanolischer Kalilauge, anschließende Oxydation mit Luft und Chromatographie (neutrales Aluminiumoxid, Aktivität IV; Elution mit Petroläther, Sdp. 60–90°) ergaben daraus 1,76 g (7'R,11'R)-XII, das nach dem Dünnschichtchromatogramm [Laufmittel: Hexan/Di-*n*-butyläther-(92:8)] [1] weniger als 1% (7'R,11'R)-XIII und keine Verunreinigungen enthielt. UV-, IR-, NMR.- (vgl. Fig. 1 A) und RD.-Spektren identisch mit denjenigen von natürlichem Phyllochinon und (7'R,11'R)-XII, dargestellt nach [10] aus natürlichem Phytol (vgl. [1]).

16. *Rac. trans-Phyllochinon* (XII). – a) *Darstellung nach* [11]. Aus 15,8 g II und 9,5 g *rac.* III analog 15. 3,9 g *rac.* IX vom Smp. 83–83,5°, aus welchem 0,99 g *rac.* XII gewonnen werden konnte. Nach dem Dünnschichtchromatogramm betrug der Gehalt an *rac.* XIII weniger als 1%. UV-, IR.- und NMR.-Spektren identisch mit denjenigen von (7'R,11'R)-XII [1].

b) *Darstellung nach* [10]. Aus 0,89 g *rac. trans*-Phytol (III) und 0,60 g 2-Methyl-1,4-naphthohydrochinon (I) 1,39 g eines dunklen Öls, das nach reduzierender Acetylierung und Chromatographie [neutrales Aluminiumoxid, Aktivität III; Elution mit Petroläther-(Sdp. 60–90°)-Äther-Gemischen (2,5% Äther)] 0,23 g Di-O-acetyl-phyllhydrochinon lieferte. Reduzierende Verseifung, Oxydation mit Silberoxid und Chromatographie [neutrales Aluminiumoxid, Aktivität V; Elution mit Petroläther (Sdp. 60–90°)] ergaben daraus 116 mg *rac.* XII, das nach dem Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel wie bei 15.) ungefähr 7,5–10% *rac.* XIII enthielt. Bei den Säulenchromatogrammen achtete man darauf, dass möglichst nur Nebenprodukte und kein Di-O-acetyl-phyllhydrochinon bzw. Phyllochinon abgetrennt wurden. UV-, IR.- und NMR.-Spektren identisch mit denjenigen von *rac.* XII, dargestellt nach 16a), und (7'R,11'R)-XII, dargestellt nach [10] aus natürlichem Phytol (vgl. [1]). Im NMR.-Spektrum neben dem Signal bei 107 Hz für die *trans*-3'-Methylgruppe ein sehr schwaches Dublett bei 101 Hz (J = 1 Hz) (*cis*-CH₃-3'), herrührend von ungefähr 7,5–10% *rac.* XIII (vgl. Fig. 1 D).

17. *cis*-(7'R,11'R)-Phyllochinon (XIII) (dargestellt nach [11]). Aus 1,97 g 1-O-Benzoylmenadiol (II) und 1,18 g *cis*-(7R,11R)-Phytol (VI) 3,43 g rohes Kondensationsprodukt, das nach Chromatographie an 340 g saurem Aluminiumoxid [Aktivität I, desaktiviert mit 6% H₂O; Elution mit Petroläther (Sdp. 60–90°)-Äther-Gemisch (95:5)] 1,0 g farbloses, wachsartiges 1-O-Benzoyl-*cis*-(7'R,11'R)-phyllhydrochinon (XI) vom Smp. 86–88° ergab. Im Dünnschichtchromatogramm [Laufmittel wie bei 15. oder Petroläther (Sdp. 60–90°)-Methylenchlorid-(1:1)] keine Verunreinigung. IR.-Spektrum (KBr): 2,89 μ (OH); 5,87, 7,88, 7,95 μ (CO); 6,27, 6,37, 13,17, 14,12 μ (Aromat). NMR.-Spektrum: 432–510/ m (9) H an Aromat; 355/ s (1) OH; 310/ t / J = 6,5 Hz (1) CH-2'; 198/ d / J = 6,5 Hz (2) CH₂-1'; 136/ s (3) CH₃-2; ca. 120–145/ b CH₂-4'; 104/ d / J = 1 Hz *cis*-CH₃-3'. Verseifung, Oxydation und Chromatographie ergaben daraus 485 mg (7'R,11'R)-XIII, das nach dem Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel wie bei 15.) weniger als 2% (7'R,11'R)-XII enthielt. UV- und IR.-Spektren identisch mit denjenigen von *rac.* XIII sowie natürlichem XII, synthetischem (7'R,11'R)-XII und *rac.* XII. NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 1 B): 455–499/ m (4) H an Aromat; 303/ t / J = 7 Hz (1) CH-2'; 203/ d / J = 7 Hz (2) CH₂-1'; 132/ s (3) CH₃-2; 120–143/ b (2) CH₂-4'; 101/ d / J = 1 Hz (3) *cis*-CH₃-3'.



18. *Rac. cis-Phyllochinon* (XIII) (dargestellt nach [11]). Aus 1,19 g II und 0,712 g *rac. cis*-Phytol (VI) analog 17. 557 mg farbloses, wachsartiges *rac.* 1-O-Benzoyl-*cis*-phyllhydrochinon vom Smp. 85–87°. Dünnschichtchromatogramm wie bei 17. NMR.-Spektrum: 433–510/ m (9) H an Aromat; 353/ b (1) (OH); 312/ t / J = 6,5 Hz (1) CH-2'; 202/ d / J = 6,5 Hz (2) CH₂-1'; 136/ s (3) CH₃-2; 104/ d / J = 1 Hz *cis*-CH₃-3'. Analog 17. daraus 362 mg *rac.* XIII, das nach dem Dünnschichtchromatogramm (Laufmittel wie bei 15.) weniger als 2% *rac.* XII enthielt. UV-, IR.- und NMR.-Spektren identisch mit denjenigen von (7'R,11'R)-XIII.

Rac. *Di-O-acetyl-cis-phyllhydrochinon* (durch reduzierende Acetylierung [12]): Blassgelbes Öl. NMR.-Spektrum: 432–470/b (4) H an Aromat; 304/t/J = 6 Hz (1) CH-2'; 204/d/J = 6 Hz (2) CH₂-1'; 145/s (6) OAc; 134/s (3) CH₃-2; 100/d/J = 1 Hz *cis*-CH₃-3'.

19. *cis/trans*-(7'R, 11'R)-*Phyllochinon-Gemisch* (XII + XIII) (dargestellt nach [10]). Aus 0,89 g *cis*-(7'R, 11'R)-Phytol (VI) und 0,60 g 2-Methyl-1,4-napthohydrochinon (I) analog 16b) 167 mg *cis/trans*-(7'R, 11'R)-(XII + XIII)-Gemisch, das sich nach dem NMR.-Spektrum aus ca. 65% (7'R, 11'R)-XIII und 35% (7'R, 11'R)-XII zusammensetzte. UV.- und IR.-Spektrien identisch mit denjenigen von *rac.* (XII + XIII)-Gemisch, natürlichem XII, *rac.* XII, *rac.* und (7'R, 11'R)-XIII. NMR.-Spektrum: 454–490/m (4) H an Aromat; 302/t/J = 7 Hz (1) CH-2'; 202/d/J = 7 Hz (2) CH₂-1'; 132/s CH₃-2; 107 *trans*-CH₃-3'; 101 *cis*-CH₃-3' (vgl. Fig. 1C). Im Dünnschichtchromatogramm ausser der Auftrennung des *cis/trans*-Gemisches keine Verunreinigung (Laufmittel wie bei 15.).

20. Rac. *cis/trans-Phyllochinon-Gemisch* (XII + XIII) (dargestellt nach [10]). Aus 0,89 g *rac.* *cis*-Phytol (VI) und 0,60 g I analog 16b) 142 mg *rac. cis/trans*-(XII + XIII)-Gemisch, das sich nach dem NMR.-Spektrum aus ca. 65% *rac.* XIII und 35% *rac.* XII zusammensetzte. UV., IR.- und NMR.-Spektrien sowie Dünnschichtchromatogramm identisch mit denjenigen von *cis/trans*-(7'R, 11'R)-(XII + XIII)-Gemisch.

21. *trans-Menachinon-2* (XVI) (dargestellt nach [12]). Aus 27,5 g 2-Methyl-1,4-napthohydrochinon (I) und 21,2 g Geraniol (FLUKA; nach Gas-Chromatogramm [Säule III, Temperatur 120°] mit ca. 1% Nerol verunreinigt) 4,89 g (11,5%) gelbes kristallines XVI vom Smp. 47,5–50°. Aus Aceton/Feinsprit Smp. 51–53°. Bei der Säulenchromatographie achtete man darauf, dass möglichst nur Nebenprodukte und kein Menachinon-2 abgetrennt wurden. UV.-Maxima [nm ($E_{1\text{cm}}^1\%$)] bei 239 (523) Schulter, 242 (582), 248 (613), 260 (552), 269 (552), 325 (104); UV.-Minima [nm ($E_{1\text{cm}}^1\%$)] bei 227 (304), 245 (538), 253 (437), 264 (497), 285–287 (38). IR.-Spektrum (geschmolzen): 6,08 μ (CO); 6,24, 6,32 μ (Aromat). NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 2A): 455–490/m (4) H an Aromat; 303/t/J = 6,5 Hz (2) CH-2' + CH-6'; 202/d/J = 6,5 Hz (2) CH₂-1'; 130/s (3) CH₃-2; 120 + 124/b (4) CH₂-4' + CH₂-5'; 107/s (3) *trans*-CH₃-3'; 97/s (3) *cis*-CH₃-7'; 94/s (3) *trans*-CH₃-7'.

22. *cis/trans-Menachinon-2-Gemisch* (XVI + XIX) (dargestellt nach [12]). Aus 27,5 g 2-Methyl-1,4-napthohydrochinon (I) und 21,2 g Nerol (XVII) (FLUKA; nach Gas-Chromatogramm, vgl. 21., mit ca. 1% Geraniol verunreinigt) 2,8 g (6,6%) gelbes öliges (XVI + XIX)-Gemisch, das sich nach dem NMR.-Spektrum aus ca. 15–20% XVI und 80–85% XIX zusammensetzte. UV.-Hauptmaximum bei 248 nm ($E_{1\text{cm}}^1\%$ = 612). IR.-Spektrum (flüssig): 6,05 μ (CO); 6,21, 6,28 μ (Aromat). NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 2B): 455–488/m (4) H an Aromat; 303/t/J = 7 Hz (2) CH-2' + CH-6'; 202/d/J = 7 Hz (2) CH₂-1'; 131/s (3) CH₃-2; 120 + 124/b (4) CH₂-4' + CH₂-5'; 107/s *trans*-CH₃-3'; 101/d/J = 1 Hz *cis*-CH₃-3'; 97/d/J = 1 Hz *cis*-CH₃-7'; 94/s *trans*-CH₃-7'.

23. Rac. *trans- und cis-Phytensäurenitril* (XXVIII und XXIX). Zu einem Gemisch aus 27,9 g (0,158 Mol) Diäthylcyanmethylphosphonat (XXVII) und 31,7 g (0,118 Mol) *rac.* C₁₈-Keton (XXII) liess man unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre bei 15–20° die Lösung von 4,2 g (0,183 Mol) Natrium in 100 ml abs. Alkohol tropfen und rührte anschliessend noch 4 Std. bei 55°. Man kühlte ab, versetzte mit Eiswasser und extrahierte mit Äther. Nach dem Waschen der Extrakte mit Wasser und 1N H₂SO₄, Trocknen und Eindampfen erhielt man 34 g gelbes Öl, dessen Destillation 28,9 g (84,5%) farbloses Nitrilgemisch vom Sdp. 120°/0,02 Torr ergab. Gas-Chromatogramm (Säule III, Temperatur 200°): 57,5% *rac.* XXVIII, 40% *rac.* XXIX und 2,5% Verunreinigung. IR.-Spektrum (flüssig): 4,52 μ (CN konj.); 6,14 μ (C=C). Destillation mit einer POBBEL-NIAK-Drehbandkolonne (Mini-Cal., Durchmesser 5 mm, Länge 60 cm) lieferte aus 25 g Nitrilgemisch 2,95 g *rac. trans*-Phytensäurenitril (XXVIII) (gas-chromatographisch bestimmter Gehalt an *cis*-Isomerem 2%) und 1,75 g *rac. cis*-Phytensäurenitril (XXIX) (Gehalt an *trans*-Isomerem 5%). NMR.-Spektrum: *rac.* XXVIII: 308/b (1) CH-2; 118–142/b (2) CH₂-4; 123/d/J = 1 Hz (3) *trans*-CH₃-3. *Rac.* XXIX: 305/b (1) CH-2; 132–155/b (2) CH₂-4; 123/d/J = 1 Hz (sehr schwach) *trans*-CH₃-3; 113/d/J = 1,5 Hz (3) *cis*-CH₃-3.

C₂₀H₃₇N (291,5) Ber. C 82,40 H 12,79 N 4,81% Gef. C 82,35 H 12,56 N 4,87%

SUMMARY

The synthesis of *trans*- and *cis*-(7'*R*, 11'*R*)-phyloquinone, *trans*- and *cis*-menaquinone-2, *trans*- and *cis*-(7*R*, 11*R*)-phytol, and related compounds is described. Natural phyloquinone, isolated from alfalfa, is shown to possess the 2', 3'-*trans* configuration.

Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. A.G., Basel

University of Melbourne,
Organic Chemistry Department,
Melbourne, Australia

GIVAUDAN-ESROLKO A.G.,
Forschungsgesellschaft,
Dübendorf-Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. MAYER, U. GLOOR, O. ISLER, R. RÜEGG & O. WISS, *Helv.* **47**, 221 (1964).
- [2] H. MAYER, P. SCHUDEL, R. RÜEGG & O. ISLER, *Österr. Chemiker-Ztg.* **64**, 296 (1963).
- [3] O. ISLER, A. LANGEMANN, H. MAYER, R. RÜEGG & P. SCHUDEL, *Bull. nat. Inst. India* **28**, 132 (1965), National Institute of Sciences of India, New Delhi (Herausgeber: P. MAHESHWARI).
- [4] R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, *Experientia* **12**, 81 (1956).
- [5] J. W. K. BURRELL, L. M. JACKMAN & B. C. L. WEEDON, *Proc. chem. Soc.* **1959**, 263.
- [6] P. CRABBE, C. DJERASSI, E. J. EISENBRAUN & S. LIU, *Proc. chem. Soc.* **1959**, 264.
- [7] H. MAYER, P. SCHUDEL, R. RÜEGG & O. ISLER, *Helv.* **46**, 650 (1963).
- [8] O. ISLER, *Angew. Chem.* **71**, 7 (1959).
- [9] H. MAYER & O. ISLER in «The Vitamins» (Herausgeber: W. H. SEBRELL JR. & R. S. HARRIS), Academic Press, New York, im Druck.
- [10] O. ISLER & K. DOEBEL, *Helv.* **37**, 225 (1954).
- [11] H. LINDLAR, *Schweiz. Pat.* 320582 (1953).
- [12] O. ISLER, R. RÜEGG, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, A. WINTERSTEIN & O. WISS, *Helv.* **41**, 786 (1958).
- [13] H. GÄNSHIRT in «Dünnschichtchromatographie» (herausgegeben von E. STAHL), Springer-Verlag, Berlin 1962.
- [14] R. B. BATES, R. H. CARNIGHAN, R. O. RAKUTIS & J. H. SCHAUBLE, *Chemistry & Ind.* **1962**, 1020.
- [15] H. HART in «Friedel-Crafts and Related Reactions» (herausgegeben von G. A. OLAH) Bd. I, S. 999ff., Interscience Publishers, London 1963; A. SCHRIESHEIM, *ibid.*, Bd. II, Teil I, S. 477ff; V. FRANZEN, «Reaktionsmechanismen», S. 115ff., Dr. Alfred Hüthig Verlag GmbH, Heidelberg 1958.
- [16] J. SEGERS, F. KALBERER & H. SCHMID, *Helv.* **41**, 1198 (1958).
- [17] R. BARNER & H. SCHMID, *Helv.* **43**, 1393 (1960).
- [18] P. D. SLEEZER, S. WINSTEIN & W. G. YOUNG, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 1890 (1963); W. G. YOUNG, S. H. SHARMAN & S. WINSTEIN, *ibid.* **82**, 1376 (1960).
- [19] L. HORNER, H. HOFFMANN & H. G. WIPPEL, *Chem. Ber.* **91**, 61 (1958); L. HORNER, H. HOFFMANN, H. G. WIPPEL & G. KLAHRE, *ibid.* **92**, 2499 (1959); L. HORNER, H. HOFFMANN, W. KLINK, H. ERTEL & V. G. TOSCANO, *ibid.* **95**, 581 (1962).
- [20] A. ARBUSOW & A. DUNIN, *Ж* **46**, 295 (1914), zit. nach *Chem. Zbl.* **1914**, I, 2156; G. M. KOSOLAPOFF, «Organophosphorus Compounds», John Wiley & Sons, Inc., New York 1950, S. 160; S. TRIPPETT & D. M. WALKER, *Chemistry & Ind.* **1967**, 990; W. S. WADSWORTH JR. & W. D. EMMONS, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 1733 (1961).
- [21] L. RUZICKA & G. FIRMEINICH, *Helv.* **22**, 392 (1939); E. DEMOLE, *C. r. hebdom. Séances Acad. Sci.* **243**, 1883 (1956); E. DEMOLE & E. LEDERER, *Bull. Soc. chim. France* **1958**, 1128.
- [22] J. SIMONSEN & D. H. R. BARTON, «The Terpenes», University Press, Cambridge 1952, Bd. III, S. 345 ff.
- [23] J. ATTENBURROW, A. F. B. CAMERON, J. H. CHAPMAN, R. M. EVANS, B. A. HEMS, A. B. A. JANSEN & T. WALKER, *J. chem. Soc.* **1952**, 1094.

- [24] R. WILLSTÄTTER & F. HOCHEDER, *Liebigs Ann. Chem.* **354**, 205 (1907).
 [25] P. KARRER & A. EPPRECHT, *Helv.* **24**, 1039 (1941).
 [26] L. M. JACKMAN, «Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy», Pergamon Press, London 1959, S. 125.
 [27] O. ISLER & O. WISS in «Vitamins and Hormones» (herausgegeben von R. S. HARRIS, G. F. MARRIAN & K. V. THIMANN), Bd. **17**, S. 53, Academic Press, New York 1959.
 [28] E. C. LADD, U.S. Pat. 2632019 (1953); B. FISZER & J. MICKALSKI, *Roczniki Chem.* **28**, 185 (1954) [Chem. Abstr. **49**, 9493e (1955)]; A. N. PUDOVIK & N. M. LEBEDEVVA, *Ž. obšč. Chim.* **25**, 2235 (1955) [Chem. Abstr. **50**, 9280e (1956)].

146. Alstophyllin, ein neues Indolalkaloid aus *Alstonia macrophylla* WALL.

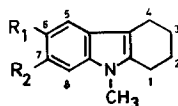
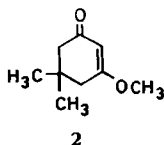
von T. Kishi, M. Hesse, C. W. Gemenden, W. I. Taylor und H. Schmid

(18. VI. 65)

Aus der Rinde von *Alstonia macrophylla* WALL. wurden bis jetzt die Alkaloide Villalstonin, Macralstonin, Macralstonidin, Macrophyllin und Alkaloid M isoliert [1]. Bei der systematischen Untersuchung dieser Pflanze fanden wir ein neues Alkaloid, für welches wir den Namen Alstophyllin (**1**) vorschlagen möchten¹). Es ist ein «monomeres» Indolalkaloid, C₂₂H₂₆O₃N₂ (366,44), Smp. 155–158°, [α]_D²⁰ = –151° (Methanol). Im Infrarotspektrum (CDCl₃) erkennt man bei 1616 cm⁻¹ eine starke Absorption, welche zusammen mit einer mittelstarken Bande bei 1640 cm⁻¹ der ungesättigten Gruppe –C–C=C–O– zugeschrieben werden kann. Das Spektrum enthält keine OH-



und NH-Absorptionen. Eine ähnliche Absorption im Infrarotspektrum zeigt die Modellverbindung **2** [2]: Die intensiven Banden bei 1618 und 1650 cm⁻¹ (Chloroform) können der Carbonylgruppe und der enolischen Doppelbindung zugeordnet werden. Das Ultraviolettpektrum von Alstophyllin (**1**) kann als Additionsspektrum der beiden in den Modellverbindungen **2** und **3** enthaltenen Chromophore aufgefasst werden: **1** zeigt folgende Maxima²): 234 (4,69), 258 (4,23) und 294 (3,93).



- 3** R₁ = H, R₂ = OCH₃
4 R₁ = OCH₃, R₂ = H

7-Methoxy-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (**3**) besitzt Maxima bei 233 (4,54), 281 (3,71) und 296 (3,73) und das Dimedonderivat **2** ein Maximum bei 251 (4,30) [2]. Die Addition der Spektren von **2** und **3** ergibt ein dem des Alstophyllins (**1**) ähn-

¹) Alstophyllin entstand auch bei der Spaltung von Macralstonin mit Perchlorsäure oder 2N Salzsäure. Die so erhaltene Verbindung erwies sich in allen Eigenschaften als identisch mit **1**. Über die Struktur des Macralstonins soll in einer späteren Arbeit ausführlich berichtet werden.
²) Die UV.-Spektren wurden in 95-proz. Äthanol aufgenommen. Die Angaben verstehen sich in nm (log_e).