

### 34. Optisch aktives $\alpha$ -Phyllochinon (Vitamin K<sub>1</sub>)

von P. Karrer, H. Simon und E. Zbinden.

(22. I. 44.)

Nach der Feststellung der optischen Aktivität des natürlichen Phytols<sup>1)</sup> erhob sich die Frage, ob das aus ihm hergestellte Phyllochinon (Vitamin K<sub>1</sub>) ebenfalls optische Aktivität erkennen lässt.

Zur synthetischen Darstellung des  $\alpha$ -Phyllochinons wählten wir das von *Fieser* und Mitarbeitern<sup>2)</sup> ausgearbeitete Verfahren, das in der Kondensation von 2-Methyl-1,4-naphthoquinon mit Phytol und wasserfreier Oxalsäure als Kondensationsmittel besteht. Bedingung für das Gelingen der Reaktion ist absolute Trockenheit aller Reagentien.

Das synthetisch gewonnene  $\alpha$ -Phyllochinon wurde teils als solches polarisiert, teils in das krystallisierte Acetat des Dihydro- $\alpha$ -phyllochinons verwandelt und letzteres auf Drehungsvermögen geprüft. Beide Präparate lassen optische Aktivität erkennen, doch ist diese klein.  $\alpha$ -Phyllochinon drehte in 57,5-proz. Benzollösung nach links, das Dihydro- $\alpha$ -phyllochinon-diacetat in alkoholischer Lösung nach rechts.

Die Messungen führten zu folgenden Werten:

1) 0,50 g  $\alpha$ -Phyllochinon (aus natürlichem Phytol), verdünnt mit etwas Benzol. Gewicht der Benzollösung 0,87 g. 1 dm-Rohr, Natriumlicht.

Gemessene Drehung:  $-0,2^{\circ}$  ( $\pm 0,02^{\circ}$ ).

Daraus berechnet sich  $[\alpha]_D^{20}$  zu ca.  $-0,4^{\circ}$  ( $\pm 0,04^{\circ}$ ).

2a) 0,080 g Dihydro- $\alpha$ -phyllochinon-diacetat (aus natürlichem Phytol), gelöst in Äthylalkohol. Gewicht der alkoholischen Lösung 0,980 g.

1 dm-Rohr. Natriumlicht.

Beobachtete Drehung:  $+0,1^{\circ}$  bis  $+0,11^{\circ}$ .

Daraus berechnet sich  $[\alpha]_D^{20}$  zu ca.  $+1,5$  bis  $+1,65^{\circ}$ .

2b) 0,063 g Dihydro- $\alpha$ -phyllochinon-diacetat (aus natürlichem Phytol), gelöst in Äthylalkohol. Gewicht der alkoholischen Lösung 0,762 g.

1 dm-Rohr. Natriumlicht.

Beobachtete Drehung:  $+0,12^{\circ}$  ( $\pm 0,01^{\circ}$ ).

Daraus berechnet sich  $[\alpha]_D^{20}$  zu ca.  $+1,8^{\circ}$ .

Das unter 2a) beschriebene Dihydro- $\alpha$ -phyllochinon-diacetat war aus einem natürlichen Phytolpräparat mit der Drehung  $[\alpha]_D = +0,06^{\circ}$  dargestellt, das unter 2b) beschriebene aus Phytol mit  $[\alpha]_D = +0,2^{\circ}$ . Die beiden Dihydro- $\alpha$ -phyllochinon-diacetate drehen praktisch gleich

<sup>1)</sup> P. Karrer, A. Geiger, H. Rentschler, E. Zbinden und A. Kugler, Helv. **26**, 1741 (1943).

<sup>2)</sup> J. Biol. Chem. **133**, 391 (1940); Am. Soc. **61**, 3216 (1939).

stark; dies entspricht den analogen Erfahrungen an den Phytadienen, über die wir in der vorangegangnen Abhandlung berichteten und für die wir dort eine Erklärung zu geben versuchten.

Der Schmelzpunkt des krystallisierten synthetischen Dihydro- $\alpha$ -phyllochinon-diacetats liegt wie derjenige der aus natürlichem  $\alpha$ -Phyllochinon dargestellten Verbindung bei  $59^{\circ}1$ ).

Da wir gegenwärtig keine genügende Menge des natürlichen  $\alpha$ -Phyllochinons besitzen, konnte das Verhalten der natürlichen Verbindung gegenüber dem polarisierten Licht noch nicht festgestellt werden. *E. A. Doisy* und Mitarbeiter<sup>2)</sup> hatten angegeben, dass die Verbindung in 1-proz. alkoholischer Lösung keine Drehung erkennen lässt; bei der sehr geringen optischen Aktivität, welche die Verbindung allenfalls besitzen könnte, müssen zur Entscheidung dieser Frage viel stärker konz. Lösungen untersucht werden.

Bei der  $\alpha$ -Phyllochinonsynthese, d. h. beim Erhitzen von 2-Methyl-1,4-naphtohydrochinon mit Phytol und wasserfreier Oxalsäure wird immer ein beträchtlicher Teil des Phytols zu Phytadien dehydratisiert. Durch wiederholte Destillation im Hochvakuum wurde das so gebildete Phytadien gereinigt. Diese Präparate dienten zu den optischen Untersuchungen, die in der vorangegangnen Abhandlung beschrieben sind.

#### Ergänzungen zum experimentellen Teil.

##### Verwendete Ausgangsmaterialien:

Dioxan, zweimal über Natrium destilliert.

Oxalsäure, zweimal je 1 Stunde bei  $130-140^{\circ}$  geschmolzen.

2-Methyl-1,4-naphtohydrochinon, im Hochvakuum über Phosphorpentoxyd bei  $60^{\circ}$  getrocknet.

8,4 g 2-Methyl-1,4-naphtohydrochinon, 8,4 g natürliches Phytol, 5,6 g Oxalsäure und 56 cm<sup>3</sup> Dioxan wurden auf dem Wasserbad unter Feuchtigkeitsabschluss 4 Stunden auf  $90-95^{\circ}$  erwärmt, wobei man die Masse öfters schüttelte. Nach dem Abkühlen spülte man sie mit 225 cm<sup>3</sup> Äther in einen Scheidetrichter und wusch sie zweimal mit je 225 cm<sup>3</sup> Wasser aus. Hierauf wurde die Ätherlösung mit einer frisch bereiteten Mischung von 11,2 g Natriumdithionit in 225 cm<sup>3</sup> 2-proz. wässriger Kalilauge und 56 cm<sup>3</sup> gesättigter Kochsalzlösung geschüttelt. Diese Operation wiederholte man noch zweimal, worauf der wässrige Auszug farblos blieb.

Die Waschwasser haben wir nochmals mit 40 cm<sup>3</sup> Äther extrahiert, den Ätherextrakt mit Wasser und hierauf dreimal mit je 40 cm<sup>3</sup> 2-proz. Kalilauge, die mit 4 g Natriumdithionit und 10 cm<sup>3</sup> gesättigter Kochsalzlösung versetzt war, gewaschen.

Die vereinigten Ätherlösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel verdampft, die letzten Anteile im Vakuum. Hierauf wurde der Rückstand mit Petroläther übergossen und durch Erwärmen teils in Lösung, teils in Suspension übergeführt. Die suspendierten, flockigen Anteile, welche das Dihydro- $\alpha$ -phyllochinon

<sup>1)</sup> *E. A. Doisy* und Mitarb., Am. Soc. **61**, 1612 (1939).

<sup>2)</sup> Am. Soc. **61**, 1295 (1939).

sind, haben wir nach starkem Abkühlen abzentrifugiert. Hierauf wurde diese Fällung noch mehrmals in Petroläther zerteilt und durch Zentrifugieren wieder abgetrennt. Diese Operation muss sorgfältig und mehrmals durchgeführt werden, um die Verbindung von Begleitsubstanzen zu trennen.

Schliesslich wurde das so gewaschene Dihydro- $\alpha$ -phyllochinon in 70 cm<sup>3</sup> trockenem Äther gelöst und mit 5,6 g Silberoxyd, 5,6 g Natriumsulfat und wenig Norit 20 Minuten auf der Maschine geschüttelt. Die filtrierte Lösung hinterliess nach dem Verdampfen des Lösungsmittels das  $\alpha$ -Phyllochinon als viscoses, hellgelbes Öl. Ausbeute 0,6 g.

Zur Überführung des Chinons in das Dihydro- $\alpha$ -phyllochinon-diacetat wurden 0,8 g  $\alpha$ -Phyllochinon in 8 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid suspendiert und mit 0,8 g Zinkstaub, hierauf unter Eiskühlung mit 8 Tropfen Pyridin versetzt. Unter Eiskühlung brachte man das Öl durch Verreiben in Lösung. Nachdem die Flüssigkeit 10 Minuten im Eis und anschliessend 30 Minuten bei Zimmertemperatur gestanden hatte, wurde Essigsäure zugesetzt, aufgekocht, filtriert und der Rückstand mit Essigsäure und Wasser in der Wärme nochmals extrahiert. Nach dem Abnutschen wusch man ihn mit einigen Tropfen Aceton nach.

Die vereinigten wässrigen Filtrate wurden mit Wasser verdünnt, 10 Minuten erwärmt und mit Äther extrahiert. Den Ätherextrakt wusch man nacheinander mit verdünnter Salzsäure, Natriumcarbonatlösung und Wasser, trocknete und verdampfte das Lösungsmittel. Der farblose, ölige Rückstand erstarrte im Kälteschrank und wurde hierauf aus Methanol umkristallisiert.

Dieses Dihydro- $\alpha$ -phyllochinon-diacetat schmolz bei 59°.

Die Petrolätherauszüge, die beim Abzentrifugieren des Dihydro- $\alpha$ -phyllochinons anfielen, ergaben nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels ein rötliches Öl, das aus einer Kugelröhre im Hochvakuum destilliert wurde.

Ein Vorlauf, bis 100° übergehend (0,075 mm Druck) erstarrte zum Teil krystallin. Eine zweite Fraktion wurde zwischen 100—120° aufgefangen.

Diese zweite Fraktion, eine leicht bewegliche Flüssigkeit, haben wir einer zweiten Destillation im Hochvakuum unterworfen, wobei als Mittelfraktion, mit Sdp. 98—103° (0,005 mm Druck) reines Phytadien erhalten wurde. Ausbeute ca. 1 g.

C<sub>20</sub>H<sub>38</sub>      Ber. C 86,24    H 13,76%  
                  Gef. „, 86,16 „, 14,04%

Über die optische Drehung dieses Phytadiens vgl. die voranstehende Abhandlung.

Andere Phytadien-Präparate haben wir in der Weise hergestellt, dass wir Phytol (z. B. 5 g) mit wasserfreier Oxalsäure (4 g) in Dioxanlösung 4 Stunden auf dem Wasserbad erhitzten, nachher die Reaktionsmischung mit Wasser und Äther behandelten und den Rückstand des Ätherextraktes fraktioniert destillierten. Die Ausbeute an Phytadien war bei dieser Arbeitsweise gut; diese Methode ist der Darstellung des Phytadiens aus Phytol durch Wasserabspaltung mittels Phtalsäure-anhydrid vorzuziehen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.