

type⁴⁰⁾ as already indicated in (LXVII). If we accept that a cyclopropane ring must with a high degree of probability be *cis*-fused to a six- or five-membered ring, then the stereochemistry given in (LXIX) must be assigned to photo-dehydro-ergosterol. Photo-dehydro-lumisterol acetate (LXIV) has been degraded³⁹⁾ in the same way as outlined above to give a stereoisomer of (LXVII) with a marked positive rotation, as would be expected if the two stereoisomers differed in the configuration of the angular methyl group. We assign, therefore, the stereochemistry indicated in (LXX) to photo-dehydro-lumisterol.

Imperial College, London, S.W. 7, England

⁴⁰⁾ W. KLYNE, J. chem. Soc. **1952**, 2916; **1953**, 3072.

280. Synthese von Ubichinon(45) und Ubichinon(50)

von R. Rüegg, U. Gloor, R. N. Goel, G. Ryser, O. Wiss und O. Isler

(13. X. 59)

Nachdem MORTON und seine Schule die Grundlagen für die Erforschung der Ubichinone IV gelegt hatten¹⁾, beschrieben wir vor einem Jahr die exakte Struktur-aufklärung des Ubichinons(50) (IV, $x = 10$) aus Schweineherzen²⁾ und die Total-synthese des Ubichinons(30) (IV, $x = 6$) aus Hefe³⁾. In unserer letzten Arbeit zeigten wir⁴⁾, dass dem aus Tabak leicht isolierbaren Solanesol die Struktur I ($x = 9$) zukommt. Dabei erwähnten wir als zusätzlichen Beweis für diesen Befund die Synthese von Ubichinon(45) und Ubichinon(50) aus Solanesol, worüber wir nun ausführlich berichten^{4a)}.

Die Kondensation von Solanesol (I, $x = 9$) mit 5-Methyl-2,3-dimethoxy-hydrochinon (II) mittels Zinkchlorid und nachfolgende Oxydation des Kondensationsproduktes III ($x = 9$) mit Silberoxyd ergab Ubichinon(45) (IV, $x = 9$), das nach Smp. und Mischprobe, UV.- und IR.-Absorptionsspektren sowie Vergleich im Papierchromatogramm und RÖNTGEN-Pulverdiagramm mit einem natürlichen Präparat von Ubichinon(45) aus Lebern von Vitamin-A-Mangelratten identisch ist.

Solanesol wurde nun um einen Isoprenrest verlängert. Dies wurde erreicht durch Überführung in das Bromid V, Kondensation mit Acetessigester und Verseifung zum C₄₈-Keton VI, Acetylenanlagerung zu VII, Partialhydrierung zum tertiären Carbinol

¹⁾ G. N. FESTENSTEIN, F. W. HEATON, J. S. LOWE & R. A. MORTON, *Biochem. J.* **59**, 558 (1955); N. I. FAHMY, F. W. HEMMING, R. A. MORTON, J. Y. F. PATERSON & J. F. PENNOCK, *ibid.* **70**, 1P (1958); R. A. MORTON, *Nature* **182**, 1764 (1958).

²⁾ R. A. MORTON, U. GLOOR, O. SCHINDLER, W. M. WILSON, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, F. W. HEMMING, O. ISLER, W. M. F. LEAT, J. F. PENNOCK, R. RÜEGG, U. SCHWIETER & O. WISS, *Helv.* **41**, 2343 (1958).

³⁾ U. GLOOR, O. ISLER, R. A. MORTON, R. RÜEGG & O. WISS, *Helv.* **41**, 2357 (1958).

⁴⁾ M. KOFLER, A. LANGEMANN, R. RÜEGG, U. GLOOR, U. SCHWIETER, J. WÜRSCHE, O. WISS & O. ISLER, *Helv.* **42**, 2252 (1959).

^{4a)} Anmerkung bei der Korrektur: C. H. SHUNK, R. E. ERICKSON, E. L. WONG & K. FOLKERS, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 5000 (1959), berichteten in einer kurzen Mitteilung ebenfalls über die Synthese von Ubichinon(45).

VIII, Überführung in das Bromid IX und das entsprechende Acetat und Verseifung. Das so erhaltene C₅₀-Isoprenologe des Solanesols I (x = 10) wurde mit 5-Methyl-2,3-dimethoxy-hydrochinon (II) kondensiert und lieferte nach der Oxydation des Kondensationsproduktes mit Silberoxyd Ubichinon(50) (IV, x = 10), das nach Smp.

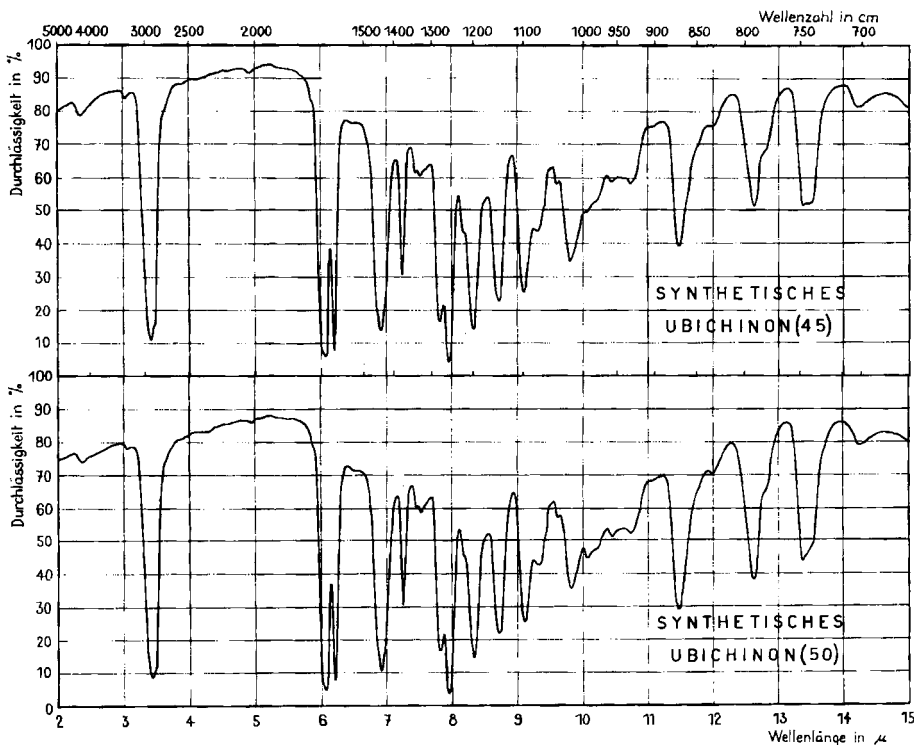
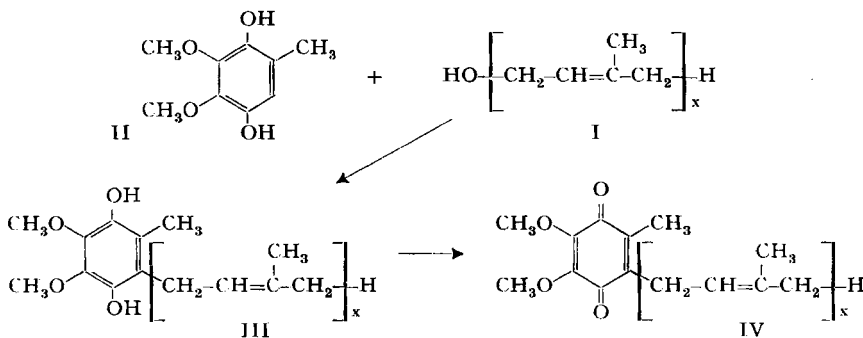


Fig. 1. IR-Absorptionsspektren

Synth. Ubichinon(45) und synth. Ubichinon(50) krist., Schichtdicke 0,025 mm



und Mischprobe, UV.- und IR.-Absorptionsspektren sowie Vergleich im Papierchromatogramm und RÖNTGEN-Pulverdiagramm mit einem natürlichen Ubichinon-(50)-Präparat aus Schweineherzen identisch ist. Die Kondensation des tertiären C₆₀-

Experimenteller Teil^{b)}

Ubichinon(45) (IV, $x = 9$). 3,4 g 5-Methyl-2,3-dimethoxy-hydrochinon, 150 ml abs. Äther, 13 g Solanesol, 2 g Zinkchlorid (trocken) und 0,2 ml Eisessig werden in einer Stickstoffatmosphäre bis zur Lösung geschüttelt. Hierauf wird der Äther im Vakuum bei 50° Badtemperatur abgedampft, der Rückstand (17 g) noch 15 Min. auf 50° erwärmt und dann in 350 ml Petroläther (Siedebereich 40–45°) und 100 ml 75-proz. Methanol gelöst. Die Petrolätherlösung wird noch 4mal mit je 100 ml 75-proz. Methanol gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Der Rückstand (13,8 g) wird in 150 ml Äther gelöst und mit 20 g Silberoxyd 1 Std. geschüttelt. Nach Filtration und Abdampfen erhält man 12,4 g Rohprodukt, UV.-Max. 270 m μ ($E_{1\text{cm}}^{1\%} = 50$). Zur Reinigung wird das Rohprodukt durch eine Säule aus 350 g Aluminiumoxyd (Akt. I, mit 7% Wasser desaktiviert) chromatographiert. Die mit Petroläther (Siedebereich 60–90°) und Petroläther mit 2% Äther eluierten Fraktionen (UV.-Max. 270 m μ ; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 55$ bis 144) ergeben 3,2 g Substanz, die durch Umkristallisieren aus Alkohol oder besser durch nochmaliges Chromatographieren an Polyäthylpulver (Hostalen W) mit 80-proz. Aceton das reine Ubichinon(45) (UV.-Max. 270 m μ ; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 186$), Smp. 45°, liefern; Misch-Smp. mit natürlichem Ubichinon(45) aus Lebern von Vitamin-A-Mangelratten ohne Erniedrigung, Misch-Smp. mit Ubichinon(50) aus Schweineherzen (Smp. 48°): 41–42,5°.

$C_{54}H_{82}O_4$ Ber. C 81,58 H 10,38% Gef. C 81,42 H 10,19%

3,7,11,15,19,23,27,31,35,39-Decamethyl-tetraconta-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decaen-1-ol (I, $x = 10$). 53 g 3,7,11,15,19,23,27,31,35-Nonamethyl-hexatriaconta-2,6,10,14,18,22,26,30,34-nonaen-1-ol (Solanesol aus Tabak) werden in 50 ml Petroläther (Siedebereich 40–45°) und 70 ml abs. Äther sowie 1,8 ml Pyridin unter Rühren bei 0–10° in 1 Std. mit einer Lösung von 3,5 ml Phosphortribromid in 20 ml Petroläther versetzt. Man rührt noch 2 Std. bei 0°, giesst auf Eiswasser, rührt 10 Min. und extrahiert mit Äther. Die Ätherlösung wird mit Wasser, 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels erhält man das Bromid V als dickes, gelbliches Öl, $n_D^{20} = 1,5122$ (55 g), das beim Stehen wachsartig erstarrt. Man mischt mit 12,6 g Acetessigsäure-äthylester und lässt unter gutem Rühren bei ca. 10° in 30 Min. eine Lösung von 1,8 g Natrium in 80 ml abs. Alkohol zutropfen. Hierauf rührt man 15 Std. bei 20° weiter, erwärmt sodann auf 80°, tropft in 1 Std. 120 g 10-proz. wässrige Natriumhydroxydlösung zu und rührt noch weitere 4 Std. bei 80°. Nach dem Abkühlen giesst man auf Eiswasser, extrahiert mit Äther und wäscht die Ätherlösung mit Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels werden 47 g 6,10,14,18,22,26,30,34,38-Nonamethyl-nonatriaconta-5,9,13,17,21,25,29,33,37-nonaen-2-on (VI) erhalten, das aus Aceton bei 0° in feinen Nadeln kristallisiert. 38,5 g des Ketons in 150 ml abs. Äther werden zu einer Lösung von Natriumacetylid aus 3 g Natrium und Acetylen in 500 ml flüssigem Ammoniak bei Siedetemperatur des letzteren getropft. Hierauf wird 15 Std. in einem Autoklaven bei 20° geschüttelt und dann das Ammoniak abgeblasen. Der Rückstand wird mit 20 g Ammoniumchlorid versetzt, auf Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wäscht man einmal mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel ab. Man erhält 35 g 3,7,11,15,19,23,27,31,35,39-Decamethyl-tetraconta-6,10,14,18,22,26,30,34,38-nonaen-1-in-3-ol (VII) als farbloses Öl, das beim Stehen kristallinisch erstarrt; «akt. H» kalt 1,05, warm 1,85. Zur Partialhydrierung wird in 200 ml Petroläther (Siedebereich 80–105°) gelöst, mit 2 g LINDLAR-Katalysator und 0,2 ml Chinolin versetzt und in einer Wasserstoffatmosphäre bei 20° geschüttelt, wobei 1100 ml Wasserstoff aufgenommen werden. Man filtriert vom Katalysator und dampft das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum ab. Man erhält 35 g 3,7,11,15,19,23,27,31,35,39-Decamethyl-tetraconta-1,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decaen-3-ol (VIII), das beim Stehen kristallisiert. 20 g Carbinol VIII in 150 ml abs. Äther werden bei 20° unter Rühren in 1 Std. mit 5 ml Phosphortribromid in 50 ml abs. Äther versetzt und dann noch 3 Std. bei 20° gerührt. Man giesst auf Eiswasser, extrahiert mit Äther, wäscht die Äther-

^{b)} Alle Smp. sind unkorrigiert. – Die UV.-Absorptionsspektren wurden mit einem registrierenden BECKMAN-Spektrophotometer, Modell DK 1, aufgenommen; Lösungsmittel: Petroläther (Siedebereich 80–105°); es wird in der Regel nur das Hauptmaximum angegeben. Die IR.-Absorptionsspektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-Zweistrahlspektrophotometer, Modell 21, aufgenommen.

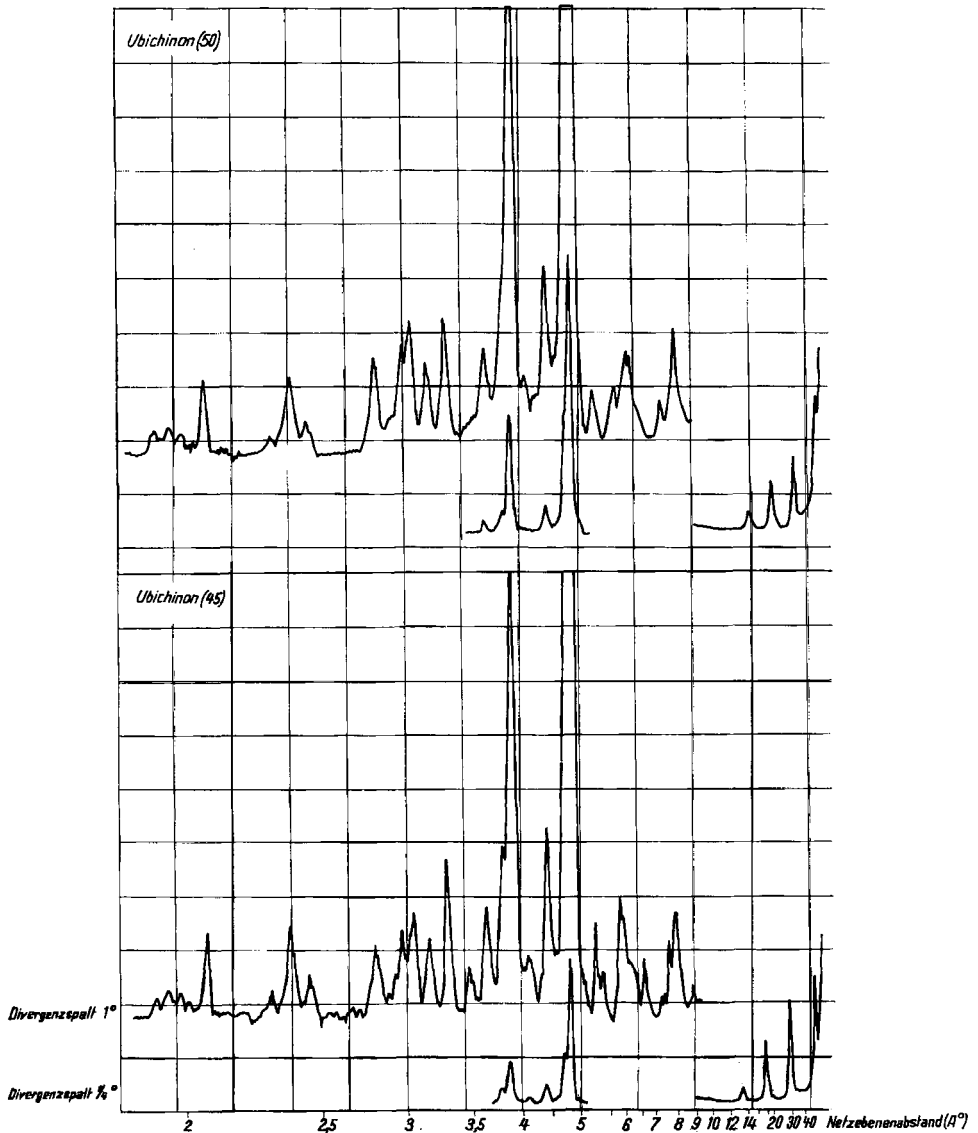


Fig. 3. RÖNTGEN-Pulverdiagramme

von synth. Ubichinon(45) und Ubichinon(50), aufgenommen mit einem Zählrohrgoniometer (PHILIPS Typ 1050) und Cu K_α -Strahlung

lösung mit Wasser, 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Man erhält nach dem Abdampfen des Lösungsmittels 23 g Bromid IX ($n_D^{25} = 1,5124$), das ohne Reinigung mit 100 ml abs. Aceton und 20 g wasserfreiem Kaliumacetat 15 Std. gekocht wird. Hierauf wird filtriert, das Aceton im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand mit 5 g Natriumhydroxyd, 5 ml Wasser und 100 ml Alkohol 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser verdünnt, mit Äther extrahiert, die Ätherlösung einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Man erhält 20 g

rohes 3,7,11,15,19,23,27,31,35,39-Decamethyl-tetraconta-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decaen-1-ol (I, $x = 10$), das durch Chromatographieren an 1 kg Aluminiumoxyd (Akt. I + 5% Wasser) gereinigt wird. Mit Benzol werden 15 g reines Produkt als farbloses Öl eluiert ($n_D^{25} = 1,5100$), das beim Stehen kristallin erstarrt.

Ubichinon(50) (IV, $x = 10$). 3,5 g 5-Methyl-2,3-dimethoxy-hydrochinon und 14 g 3,7,11,15,19,23,27,31,35,39-Decamethyl-tetraconta-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-decaen-1-ol (I, $x = 10$) werden, wie beim Ubichinon(45) beschrieben, mit 2,5 g Zinkchlorid kondensiert, aufgearbeitet und oxydiert. Man erhält 12,3 g Rohprodukt (UV.-Max. 270 m μ ; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 52$), das nach Chromatographieren an Aluminiumoxyd mehrere Fraktionen mit total 2,8 g Produkt (UV.-Max. 270 m μ ; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 100$ bis 142) liefert. Durch Umkristallisieren aus Alkohol oder nochmaliges Chromatographieren an Polyäthylpulver wird das reine Ubichinon(50) (UV.-Max. 270 m μ ; $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 173$), Smp. 49°, erhalten. Misch-Smp. mit natürlichem Ubichinon(50) aus Schweinherzen ohne Erniedrigung, Misch-Smp. mit Ubichinon(45) aus Lebern von Vitamin-A-Mangelratten (Smp. 44,5°): 40–42,5°. $C_{59}H_{90}O_4$ Ber. C 82,09 H 10,51% Gef. C 82,03 H 10,37%

*Isolierung von Ubichinon(45) aus Vitamin-A-Mangelrattenlebern*⁶⁾. 870 g Lebern von Ratten die eine Vitamin-A-freie Nahrung bis zum Auftreten der ersten Mangelsymptome erhalten hatten, wurden verseift und, wie früher beschrieben²⁾, auf Ubichinon aufgearbeitet. Das nach der Chromatographie an Aluminiumoxyd anfallende orange Öl (680 mg) wurde an einer Säule aus 65 g Polyäthylpulver (Hostalen W) weiter gereinigt. Es wurden die folgenden Fraktionen erhalten:

Frakt. Nr.	Lösungsmittel-gemisch Aceton : Wasser	ml Lösungsmittel-gemisch	Gewicht in mg	Smp.
1	75 : 25	220	138	Öl
2	75 : 25	150	61	44–45°
3	80 : 20	150	45	45°
4	80 : 20	150	85	44–45°
5	80 : 20	250	88	40–42°
6	80 : 20	250	27	33–38°
7	85 : 15	250	12	45–46°
8	85 : 15	500	21	47°

Fraktionen 2–4 wurden vereinigt und dreimal aus der 100fachen Menge Äthanol bei 5° kristallisiert; Ausbeute 118 mg, Smp. 44,5°.

$C_{54}H_{82}O_4$ Ber. C 81,58 H 10,38% Gef. C 81,69 H 10,21%

Fraktionen 7 und 8 bestehen nach Papierchromatogramm aus Ubichinon(50).

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dr. A. DIRSCHERL) ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren und die RÖNTGEN-Pulverdiagramme wurden in unserer physikalisch-chemischen Abteilung (Leitung Dr. M. KOFLER) von Dr. L. H. CHOPARD-DIT-JEAN und Dr. C. VON PLANTA aufgenommen.

SUMMARY

Ubiquinone(45) has been synthesized from 5-methyl-2,3-dimethoxy-hydroquinone and solanesol, which is a C_{45} isoprenoid alcohol. Chain-lengthening of solanesol by one isoprene unit and condensation with 5-methyl-2,3-dimethoxy-hydroquinone led to ubiquinone(50). The synthetic ubiquinone(45) proved to be identical with a natural sample from liver of vitamin A deficient rats and synthetic ubiquinone(50) with a natural sample from pig heart.

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

⁶⁾ U. GLOOR & O. WISS, Biochem. biophysical Research Communications 1 (1959), im Druck.