

80. Ein neuer synthetischer Zugang zu Ubichinonen

von August Rüttimann* und Peter Lorenz¹⁾

Abteilung für Vitamin- und Ernährungsforschung, F. Hoffmann-La Roche AG, CH-4002 Basel

Herrn Dr. Otto Isler zum 80. Geburtstag gewidmet

(9.IV.90)

A New Synthetic Route to Ubiquinones

Ubiquinones **11** have been prepared employing a new strategy: as key step, the *Diels-Alder* reaction of 1,1,2-trichloroethene **3** with 2,5-bis[(trimethylsilyloxy)-3-methylfuran (**2**) has been used for the construction of the quinone part. After methanolysis of the [4 + 2] adducts **4a/4b**, further reaction with cyclopentadiene and substitution of the Cl-atoms by MeO groups, the intermediate **7** is obtained. Diketone **7** can easily be alkylated with the desired polyprenyl side chain **9** (X = Br) using a strong base to yield, after a *retro-Diels-Alder* reaction, the corresponding ubiquinones **11** in high yields.

1. Einleitung. – Ubichinone wurden erstmals Mitte der fünfziger Jahre von *Morton et al.* im Verdauungstrakt von Pferden und Schweinen [1] sowie in der Pferdeleber [2] festgestellt. Isoliert in reiner, zum Teil kristalliner Form wurden solche Verbindungen mit verschiedenen Kettenlängen aus Ochsenherz [3] (*Ubichinon-10*²) (**11**; $n = 8$; s. *Schema 2*)), aus Rattenleber [5] (*Ubichinon-10*²) (**11**; $n = 8$), *-9*²) (**11**; $n = 7$), *-8*²) (**11**; $n = 6$), *-7*²) (**11**; $n = 5$) und *-6*²) (**11**; $n = 4$) sowie aus Hefe [6] (*Ubichinon-9*²) (**11**; $n = 7$), *-7*²) (**11**; $n = 5$) und *-6*²) (**11**; $n = 4$)). Meistens erfolgte im Zusammenhang mit der Strukturaufklärung auch die Synthese [7] dieser neuen Vertreter natürlich vorkommender Chinone.

Die im tierischen Gewebe und in pflanzlichen Zellen weit verbreiteten Chinone (Vitamin K₁, K₂-Vitamine, Plastochinone und Ubichinone) spielen eine wichtige Rolle im Elektronentransport und bei der Photosynthese [8], zudem besitzen diese Verbindungen verschiedene pharmakologische Eigenschaften. So wird z.B. Ubichinon-10²) (**11**; $n = 8$; *Coenzym Q₁₀*) in der Klinik als Herz- und Kreislaufmittel verwendet [9]. Die ersten Synthesen von Ubichinonen **11** [6a] [7] [10] wurden analog den frühen Herstellungsverfahren von Vitamin K₁ und K₂ [11] ausgeführt: Alkylierung von 5-Methyl-2,3-dimethoxy-1,4-benzohydrochinon (Hydrochinon von **8** s. *Schema 1*) mit der entsprechenden Seitenkettenkomponente, z. B. **9** ($n = 2, 3, \dots$; X = OH; s. *Schema 2*) unter *Lewis*-Säurekatalyse. Wegen den auftretenden Nebenreaktionen (z. B. unerwünschte Alkylierung von **8** an C(5) und (*E/Z*)-Isomerisierung der Doppelbindungen unter den sauren Bedingungen [12]) wurden dabei nur mässige Ausbeuten an Ubichinonen **11** erhalten.

¹⁾ Neue Adresse: Nestec SA, Assistance Technique, Nestlé, Avenue Nestlé 55, CH-1800 Vevey.

²⁾ Name gemäss Nomenklatur von Chinonen mit isoprenoiden Seitenketten [4].

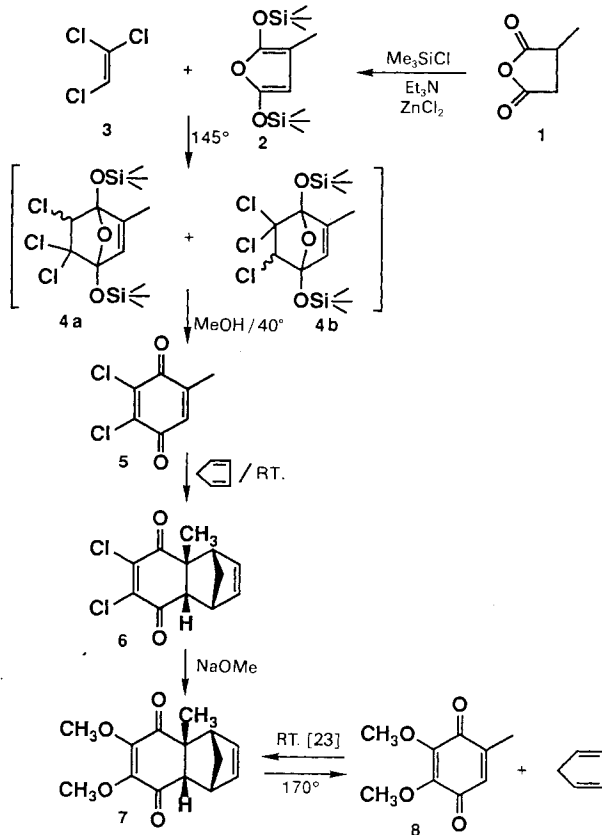
Die Herstellung der aromatischen Komponente **8**, sowie deren Verknüpfung mit den Seitenkettenkomponenten **9** war in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Untersuchungen [13]. Als Ausgangsmaterial für die Herstellung von **8** wurden u. a. Vanillin [14], Gallussäure [15], Pyrogallol [15a] [16] und *p*-Kresol [17] verwendet.

Neben der chemisch-synthetischen Herstellung von Ubichinonen **11** gewinnt auch die *fermentative* Herstellung immer mehr an Bedeutung. So wurde diese Methode besonders in Japan entwickelt und erstmals 1977 von japanischen Firmen für die Herstellung von Coenzym Q_{10} industrialisiert [9c].

Im folgenden beschreiben wir eine neue Synthese der Komponente **8** bzw. dessen Cyclopentadien-Addukt **7**, sowie eine neue Methode zur Verknüpfung von **7** mit Seitenkettenkomponenten vom Typ **9** (X = Br) zu **10** bzw. **11**.

2. Ergebnisse. – 2.1. *Herstellung von 7 und 8.* Es ist bekannt, dass 2,5-Bis[(trimethylsilyl)oxy]-furane vom Typ **2** sehr leicht mit elektronenarmen Dienophilen (z. B. Maleinsäure-anhydrid) zum Teil schon bei Raumtemperatur eine *Diels-Alder*-Reaktion eingehen und nach Hydrolyse (substituierte) Hydrochinone bzw. Chinone ergeben [18]. Wir benutzten diese Reaktivität von **2** für eine neue Synthese von 2,3-Dimethoxy-5-me-

Schema 1



thyl-1,4,-benzochinon (**8**) bzw. seines Cyclopentadien-Adduktes **7**. Nach bekannter Vorschrift [18] [19] wurde Methylbernsteinsäure-anhydrid (**1**) mit $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{Et}_3\text{N}$ und ZnCl_2 als Katalysator in MeCN bei Raumtemperatur umgesetzt und ergab 2,5-Bis[(trimethylsilyloxy)-3-methylfuran (**2**) in praktisch quantitativer Ausbeute. Wie wir fanden, reagiert **2** mit 1,1,2-Trichloroethen (**3**)³⁾ bei 145° in einer [4 + 2]-Cycloaddition und ergibt die als Zwischenprodukt angenommenen, aber nicht charakterisierten Verbindungen **4a** und **4b** (Schema 1).

Um die bei der Reaktion eventuell durch partielle Eliminierung entstehende HCl abzufangen, wurde 1,2-Epoxybutan oder Pyridin zugegeben. Eine Methanolyse der Me_3Si -Schutzgruppe von **4a** und **4b**, gefolgt von einer spontanen Eliminierung von HCl, ergab das Chinon **5** [22], welches ohne Isolierung mit Cyclopentadien umgesetzt wurde. Nach kurzer Zeit begann das *Diels-Alder*-Addukt **6** aus der methanolischen Lösung auszukristallisieren und ergab **6** (Schmp. 114°) in ca. 50% Ausbeute bzgl. **2**. Das Chinon **5** (Schmp. 80–81°) kann, falls gewünscht, sehr leicht von der Cyclopentadien-Zugabe durch Chromatographie oder direkte Kristallisation isoliert werden und ist identisch mit der in [22] beschriebenen Verbindung. Eine Substitution der beiden Cl-Atome in **6** durch MeO-Gruppen erfolgte sehr leicht mit NaOCH_3 bei +5° → RT. und ergab öliges **7** in ca. 80% Ausbeute. Das auf diesem Wege hergestellte **7** war gemäss den spektroskopischen Untersuchungen identisch mit der aus **8** und Cyclopentadien hergestellten Verbindungen [23].

Das Cyclopentadien-Addukt **7** war im Gegensatz zu den entsprechenden alkylierten Addukten **10** thermisch sehr stabil. Während letztere bei 110° in weniger als 1 h praktisch quantitativ Cyclopentadien abspalteten und **11** ergaben, benötigte **7** eine Temperatur von 170° für die gleiche Abspaltung und war erst nach mehreren Stunden fertig. Das Chinon **8** [14–17] (Schmp. 60–61°), welches bei den meisten Synthesen von Ubichinonen **11** [13] als Ausgangsmaterial dient, konnte dabei als rote Nadeln isoliert werden (Ausbeute: 68%).

2.2. *Herstellung von Ubichinonen 11a und 11b*. Analog der Synthese von Vitamin K_1 und K_2 [23] [24] wurde die Verbindung **7** in α -Stellung zur (C=O)-Gruppe mit *t*-BuOK in Toluol/*t*-BuOH deprotoniert und mit Geranylarnesyl-bromid (**9c**)⁴⁾ bzw. Solanesyl-bromid (**9d**)⁵⁾ alkyliert (Schema 2). Dabei wurden in guten Ausbeuten die entsprechenden Alkylierungsprodukte **10a** bzw. **10b** erhalten⁶⁾. Dank den basischen Bedingungen gibt es bei dieser Alkylierung keine feststellbaren Isomerisierungen der (*E*)-Doppelbindungen oder Zyklisierungen der Seitenkette [12].

Anschliessend wurden die Verbindungen **10a** bzw. **10b** einer *retro-Diels-Alder*-Reaktion in siedendem Toluol unterworfen. Dabei erhielt man in hoher Ausbeute reines Ubichinon-5 (**11a**; ölig) bzw. Ubichinon-9 (**11b**, Schmp. 45°), deren physikalische und spektroskopische Daten mit denen in [10b] [10c] übereinstimmten.

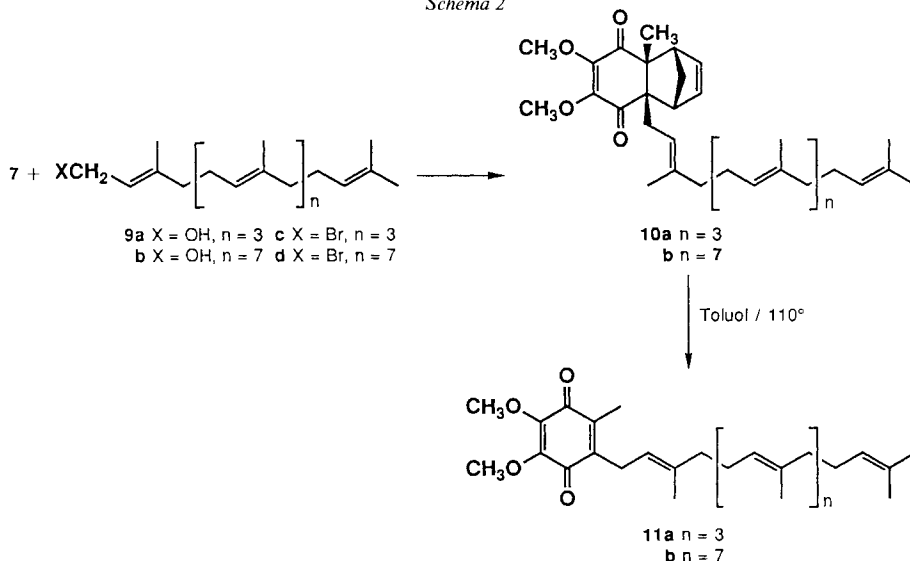
³⁾ 1,1,2-Trichloroethen (**3**) ist ein mässig reaktives Dienophil. Wenige Beispiele sind bekannt, wo es mit sehr reaktiven Dienen, wie z. B. Cyclopentadien [20] und 9,10-Dichloroanthracen [21] zur Reaktion gebracht werden konnte.

⁴⁾ Wir danken Herrn H. Schneider und Dr. R.K. Müller für die grosszügige Bereitstellung von sehr reinem (all-*E*)-Geranylarnesol (**9a**; GC: 97,8%).

⁵⁾ Solanesol (**9b**; Schmp. 41–42°; [25]: 41,5–42,5°; [26]: 41,5°) wurde aus Tabakabfällen isoliert [27].

⁶⁾ Verbindungen vom Typ **10** sind thermisch instabil und zerfallen bereits bei Raumtemperatur sehr langsam zu **11** und Cyclopentadien.

Schema 2



Als Beispiel haben wir die Synthese von Ubichinon-5 (**11a**) und Ubichinon-9 (**11b**) beschrieben, jedoch lassen sich mit dieser Methode alle anderen Ubichinone in ähnlich guten Ausbeuten synthetisieren.

Für die Aufnahme und Interpretation der Spektren danken wir Frau J. Kohler (UV/VIS), den Herren Dr. W. Arnold (NMR), Dr. M. Vetter und W. Meister (MS), Dr. M. Vecchi, W. Walther und K. Schmidt (GC, HPLC), A. Bubendorf (IR) sowie Dr. A. Dirscherl (Mikroanalysen). Herrn Dr. H. Mayer und Herrn Dr. R.K. Müller danken wir für wertvolle Diskussionen und die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines.* Alle Reaktionen wurden unter Ar ausgeführt. Org. Extrakte wurden über H₂O-freiem Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtration i. RV. bei 30–40°/15–20 Torr eingedampft. Schmp.: unkorrigiert. DC: mit Kieselgel Fertigplatten Merck (SiO₂ 60 F₂₅₄). Säulenchromatographie [28]: mit Kieselgel (0,040–0,063 mm, 230–400 mesh ASTM; Merck). HPLC: stationäre Phase Lichrosorb SI60, 5 μ (Hexan/Dioxan 19:1). Anal. GC: SE-54 (18 m). UV: Kontron-Uvikon-810-Spektrometer, λ_{max} in nm (log ε). IR (cm⁻¹): in KBr oder als Film; Nicolet FT/IR 719. NMR: Bruker-Spectrospin WM 250 (250 MHz) und WP-80 CW (80 MHz) oder Varian EM-390 (90 MHz); δ [ppm] und J [Hz]. MS: MS9 (AEI, Manchester, GB), modernisiert mit einer ZAB-Konsole der Firma VG, England, und einem Datasystem SS 300.

2. 2,5-Bis[(trimethylsilyl)oxy]-3-methylfuran (**2**) [18]. Eine Suspension von ZnCl₂ (8,1 g, 60 mmol; Fluka, H₂O-frei) in Et₃N (196 g, 1,94 mol; Fluka) wurde 1 h bei RT. mit einem Magnetrührer intensiv gerührt. Anschliessend gab man bei RT. eine Lsg. von 2,3,4,5-Tetrahydro-3-methylfuran-2,5-dion (**1**; 68,4 g, 0,6 mol; Aldrich) in MeCN (50 ml; Rathburn Chem. Ltd.), gefolgt von Me₃SiCl (188 g, 1,73 mol; Fluka) tropfenweise zu und liess über Nacht bei RT. rühren. Nach Filtration unter Ar wurde eingeeengt, mit Et₂O (1 l) versetzt, filtriert, nochmals eingeeengt, dann mit Hexan (1 l) aufgenommen, filtriert und nochmals bei 30° eingeeengt. Das anfallende Öl wurde bei 1 Torr bis zur Gewichtskonstanz vom Lsgm. befreit: 150,1 g (97%) **2** als gelbes Öl. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 4,7 (s, H-C(4)); 1,7 (s, CH₃); 0,25 (s, 2 (CH₃)₃SiO). Verbindung **2** ist sehr instabil gegenüber O₂ und H₂O [18], muss daher sorgfältig unter Ar aufbewahrt werden. Das anfallende rohe **2** wurde als solches weiterverwendet; es kann jedoch unter Ausbeuteverlust destilliert werden (Sdp. ca. 111°/16 Torr). Diese Qualität ergibt jedoch bei der folgenden Reaktion (Exper. 3) keine Ausbeuteverbesserung.

3. *rac-6,7,-Dichloro-1,4,4a,8aα-tetrahydro-4aα-methyl-1α,4α-methanonaphthalin-5,8-dion* (**6**). In eine Glasampulle (50 ml) wurden **2** (13,0 g, *ca.* 50 mmol), *1,1,2-Trichloroethen* (**3**; 40 g, 0,3 mol; *Fluka, puriss.*) und *1,2-Epoxybutan*⁷⁾ (2 ml) gegeben und unter Ar zugeschmolzen. Nachher wurde die Ampulle in einem Stahlautoklaven eingeschlossen und 64 h auf 145° (Badtemp.) erwärmt. Nach dem Abkühlen auf RT. wurde der Überschuss an *1,1,2-Trichloroethen* entfernt und der Rückstand in MeOH (100 ml) bei 45° gerührt. Danach wurde eingengt, in MeOH (30 ml) wieder gelöst und mit Cyclopentadien [29] (6,4 g, 8 ml, *ca.* 0,1 mol) versetzt. Nach 1 ½ h wurde auf –20° abgekühlt, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit wenig MeOH (–20°) gewaschen; 6,5 g (50,3%) reines **6** als beige Kristalle. Schmp. 114°. Eine aus Hexan umkristallisierte Probe besass einen Schmp. von 114–115°. UV (EtOH): 266 (4,08). IR (KBr): 2980*m*, 1687*s*, 1562*s*, 900*s*, 693*s*. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,55 (*s*, CH₃); 1,61, 1,73 (je *br. d, J* = 10, CH₂); 3,06 (*d, J* = 3, H–C(8a)); 3,18, 3,51 (je *br. s*, H–C(1), H–C(4)); 6,05, 6,16 (je *dd, J* = 6,3, H–C(2), H–C(3)). MS: 256 (3, *M*⁺), 221 (2, [*M* – Cl]⁺), 193(3), 66 (100, [C₅H₆]⁺). Anal. ber. für C₁₂H₁₀Cl₂O₂ (257,12): C 56,06, H 3,92, Cl 27,58; gef.: C 55,90, H 4,04, Cl 27,88.

4. *2,3-Dichloro-5-methylcyclohexa-2,5-dien-1,4-dion* (**5**; Zwischenprodukt). Eine Mischung von **2** (13,0 g, *ca.* 50 mmol), **3** (40 ml, 58 g, *ca.* 0,44 mol) und Pyridin⁷⁾ (0,5 ml) wurden analog *Exper. 3* cyclisiert. Nach der Reaktion wurde der Überschuss **3** i. V. entfernt, in MeOH (30 ml) gelöst und mit NaHCO₃ (4,2 g, 50 mmol) versetzt. Nun wurde 0,5 h unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt, abfiltriert und das Filtrat eingengt. Chromatographie (SiO₂, 400 g; Hexan/AcOEt 6:1) und Umkristallisation aus Hexan ergab reines Chinon **5** (3,7 g, 39%) als hellgelbe Kristalle. Schmp. 80–81° ([22a]: 83°, [22b]: 78°). UV/VIS (EtOH): 264 (sh, 4,20), 269 (4, 21), 347 (2,74). IR (KBr): 1674*s*, 1567*s*, 1269*s*, 1139*s*, 995*s*, 900*s*, 853*s*, 680*m*, 620*m*. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,16 (*d, J* = 1,5, CH₃); 6,80 (*q, J* = 1,5, H–C(6)). MS: 190 (70, *M*⁺), 162 (42, [*M* – CO]⁺), 155 (73, [*M* – Cl]⁺), 127 (73), 99 (53), 87 (100). Anal. ber. für C₇H₄Cl₂O₂ (191,01): C 44,02, H 2,11, Cl 37,12; gef.: C 43,92, H 2,15, Cl 37,01.

5. *rac-1,4,4a,8aα-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-4aα-methyl-1α,4α-methanonaphthalin-5,8-dion* (**7**). Zu einer Suspension von **6** (4,0 g, 15,6 mmol) in Toluol (20 ml) wurden bei +5° 10 ml (40 mmol) einer 4*M* Lsg. von NaOMe in MeOH⁸⁾ zugeotropft. Danach wurde bei RT. 2 h nachgerührt, mit AcOH (0,5 ml) neutralisiert und auf H₂O (50 ml) geleert. Übliche Extraktion mit Et₂O (3 × 50 ml), waschen mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. ergab nach Trocknung (MgSO₄) und Entfernung des Lsgm. i. V. die reine Verbindung **7**⁹⁾ (3,1 g, 80%) als leicht gelbes Öl. UV (Hexan): 290 (3,93). IR (Film): 1665*s*, 1596*s*, 1384*s*, 1210*s*, 1087*s*. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,49 (*s*, CH₃); 1,55, 1,68 (je *br. d, J* = 10, CH₂); 2,84 (*d, J* = 4, H–C(8a)); 3,09, 3,43 (je *br. s*, H–C(1), H–C(4)); 3,93, 3,95 (je *s*, 2 CH₃O); 6,02, 6,16 (je *dd, J* = 5, 3, H–C(2), H–C(3)). MS: 248 (12, *M*⁺), 220 (18, [*M* – CO]⁺), 182 (38, [*M* – C₅H₆]⁺), 137 (70), 66 (100, [C₅H₆]⁺).

6. *2,3-Dimethoxy-5-methylcyclohexa-2,5-dien-1,4-dion* (**8**). Eine Lsg. von **7** (1,0 g, 4 mmol) in Toluol (10 ml) wurde in einem Glasautoklaven 7 h auf 170° (Ölbadtemp.) erhitzt. Nach dem Abkühlen und Eindampfen wurde der Rückstand chromatographiert (SiO₂, Toluol/Et₂O 9:1): 0,50 g (68%) reines **8** als roter Festkörper. Umkristallisation aus Hexan: 0,40 g **8** als tiefrote Kristalle. Schmp. 60–61° ([14e]: 59°). UV/VIS (EtOH): 263 (4,16), 399 (2,96). IR (KBr): 1670*s*, 1655*s*, 1603*s*, 1281*s*, 1220*s*, 1131*m*, 1093*m*, 993*m*, 940*m*, 897*m*. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 2,04 (*d, J* = 1,5, CH₃); 4,00, 4,02 (je *s*, 2 CH₃O); 6,44 (*q, J* = 1,5, H–C(6)).

7. *rac-1,4,4a,8a-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-4aα-methyl-8aα-[(all-E)-3',7',11',15',19'-pentamethylcosa-2',6',10',14',18'-pentaenyl]-1α,4α-methanonaphthalin-5,8-dion* (**10a**). Zu einer Mischung von *t*-BuOH/Toluol 4:1 (40 ml) wurde K (0,9 g, 23 mmol) gegeben und 2 h unter Rückfluss gekocht. Dann wurden bei 0° gleichzeitig Lsg. von **7** (2,4 g, 9,7 mmol) und Geranylarnesyl-bromid (5,3 g, 12,6 mmol; hergestellt aus *Geranylarnesol* (**9a**)⁴⁾ nach [30]) in *t*-BuOH/Toluol 4:1 (je 10 ml) zugeotropft. Nach 1 h bei 0° wurde H₂O (10 ml) zugegeben. Nach üblicher Extraktion mit Hexan, Trocknung (Na₂SO₄) und Eindampfen (≤ 25° Badtemp.)⁹⁾ wurde der Rückstand (6,3 g) chromatographiert (SiO₂, 200 g, Hexan/AcOEt 4:1): 3,79 g (67%) **10a** als gelbes Öl. UV (Hexan): 286 (3,91). IR (Film): 1664*s*, 1603*s*, 1327*s*, 1087*m*. ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): 1,50 (*s*, CH₃–C(4a)); 1,60 (*br. s*, 5 allyl. CH₃); 1,70 (*br. s*, allyl. CH₃); 1,9–2,1 (*m*, 8 allyl. CH₂); 2,2–2,8 (*m*, H–C(1), H–C(4)); 2,92–3,2 (*m*, 2 H–C(1')); 3,87, 3,90 (je *s*, 2 CH₃O); 5,0–5,3 ((*br. m*, 5 olef. H); 6,05 (*t, J* = 2, H–C(2), H–C(3)). MS: 522 (5, [*M* – C₅H₆]⁺), 235 (35), 197 (65), 69 (100), 66 (75, [C₅H₆]⁺). Anal. ber. für C₃₉H₅₆O₄ (588,88): C 79,55, H 9,59; gef.: C 79,56, H 9,81.

⁷⁾ Zum Abfangen etwelcher gebildeter HCl.

⁸⁾ Hergestellt durch Lösen von Na in abs. MeOH (*Fluka, puriss.*).

⁹⁾ Dion **7** erwies sich als identisch mit der aus **8** und Cyclopentadien hergestellten Verbindung [23].

8. 5,6-Dimethoxy-3-methyl-2-[(all-E)-3',7',11',15',19'-pentamethylcosa-2',6',14',18'-pentaenyl]cyclohexa-2,5-dien-1,4-dion (**11a**). Eine Lsg. von **10a** (3,47 g, 5,9 mmol) in Toluol (15 ml) wurde im Dunkeln unter Rückfluss gekocht (30 min). Nachher wurde eingedampft und der Rückstand (3,6 g) chromatographiert (SiO₂, 100 g, Hexan/AcOEt 4:1): 3,04 g (99%) **11a** als dickflüssiges, tiefrotes Öl. HPLC: 98,6% **11a** (all-E). UV/VIS (EtOH): 275 (4,14); (Hexan): 271 (4,12); [10c] (Petrolether): 270 (4,18). IR (Film): 1662s, 1650s, 1610s, 1449s, 1263s. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,59 (s, 4 allyl. CH₃); 1,68, 1,74 (je s, 2 allyl. CH₃); 1,9–2,1 (m, 8 allyl. CH₂); 2,01 (s, CH₃–C(3)); 3,18 (d, J = 7, 2 H–C(1')); 3,98, 4,00 (je s, 2 CH₃O); 4,93 (t, J = 7, H–C(2')); 5,0–5,1 (m, 4 olef. H). MS: 524 (20, [M + 2]⁺), 197 (100), 81 (25), 69 (60), 45 (95). Anal. ber. für C₃₄H₅₀O₄ (522,77): C 78,12, H 9,64; gef.: C 78,42, H 9,53.

9. rac-1,4,4a,8a-Tetrahydro-6,7-dimethoxy-4α-methyl-8αx-[(all-E)-3',7',11',15',19',23',27',31',35'-nonamethylhexatriaconta-2',6',10',14',18',22',26',30',34'-nonaenyl]-1α,4α-methanonaphthalin-5,8-dion (**10b**). Analog *Exper. 7* wurde **7** (2,4 g, 9,7 mmol) mit Solanesyl-bromid (8,7 g, 12,6 mmol; hergestellt aus *Solanesol* (**9b**)⁵) mit Br₃P/Pyridin [30] alkyliert. Nach analoger Aufarbeitung wurde der orangefarbene, ölige Rückstand (10,7 g) chromatographiert (SiO₂, 300 g, Hexan/AcOEt 4:1): 5,3 g (64%) **10b** als gelbes Öl⁶. UV (Hexan): 287 (3,93). IR (Film): 2923s, 1664s, 1603s, 1448s, 1327s, 1087s, 715m. ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): 1,50 (s, CH₃–C(4a)); 1,60 (br. s, 9 allyl. CH₃); 1,68 (br. s, allyl. CH₃); 1,9–2,15 (m, 16 allyl. CH₂); 2,2–2,8 (m, H–C(1), H–C(4)); 2,9–3,2 (m, 2 H–C(1')); 3,88, 3,91 (je s, 2 CH₃O); 4,95–5,25 (br. m, 9 olef. H); 6,05 (t, J = 2, H–C(2), H–C(3)). Anal. ber. für C₅₉H₈₈O₄ (861,35): C 82,27, H 10,30; gef.: C 81,99, H 10,29.

10. 2,3-Dimethoxy-5-methyl-2-[(all-E)-3',7',11',15',19',23',27',31',35'-nonamethylhexatriaconta-2',6',10',14',18',22',26',30',34'-nonaenyl]cyclohexa-2,5-dien-1,4-dion (**11b**). Analog *Exper. 8* wurde **10b** (4,9 g, 5,7 mmol) in Toluol (25 ml) unter Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen wurde der rote ölige Rückstand (6,0 g) chromatographiert (SiO₂, 180 g, Hexan/AcOEt 4:1): 4,5 g (100%) **11b** als dickflüssiges rotes Öl. Kristallisation aus EtOH (200 ml) durch Abkühlen auf –20°: 3,80 g (84%) **11b** als orangene Kristalle. Schmp. 45° ([10b]: 45°). HPLC: 98,7% **11b** (all-E). UV/VIS (EtOH): 274 (4,16); (Hexan): 271 (4,14); [10b] (Petrolether): 270 (4,17). IR (KBr): 1648s, 1610s, 1446s, 1384m, 1263s, 876m, 795m. ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,60 (br. s, 8 allyl. CH₃); 1,68, 1,74 (je s, 2 allyl. CH₃); 1,9–2,1 (br. m, 16 allyl. CH₂, CH₃–C(3)); 3,18 (d, J = 7, 2 H–C(1')); 3,98, 3,99 (je s, 2 CH₃O); 4,93 (t, J = 7, H–C(2')), 5,0–5,2 (m, 8 olef. H). MS: 796 (16, [M + 2]⁺), 794 (10, M⁺), 235 (100), 197 (78), 81 (52), 69 (83). Anal. ber. für C₅₄H₈₂O₄ (795,25): C 81,56, H 10,39; gef.: C 81,67, H 10,48.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. N. Festenstein, F. W. Heaton, J. S. Lowe, R. A. Morton, *Biochem. J.* **1955**, *59*, 558.
- [2] J. C. Cain, R. A. Morton, *Biochem. J.* **1955**, *60*, 274.
- [3] a) F. L. Crane, Y. Hatefi, R. L. Lester, C. Widmer, *Biochem. Biophys. Acta* **1957**, *25*, 220; b) N. I. Fahmy, F. W. Hemming, R. A. Morton, J. Y. F. Paterson, J. F. Pennock, *Biochem. J.* **1958**, *70*, 1P; c) B. O. Linn, A. C. Page, E. L. Wong, P. H. Gale, C. H. Shunk, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4007; d) R. A. Morton, *Nature (London)* **1958**, 1764.
- [4] 'IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (CBN), Recommendations 1973', *Eur. J. Biochem.* **1975**, *53*, 15.
- [5] D. E. M. Lawson, E. I. Mercer, J. Glover, R. A. Morton, *Biochem. J.* **1960**, *74*, 38 P.
- [6] a) U. Gloor, O. Isler, R. A. Morton, R. Rüegg, O. Wiss, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 2357; b) R. L. Lester, F. L. Crane, *Biochim. Biophys. Acta* **1959**, *32*, 492.
- [7] a) R. A. Morton, U. Gloor, O. Schindler, G. M. Wilson, L. H. Chopard-dit-Jean, F. W. Hemming, O. Isler, W. M. F. Leat, J. F. Pennock, R. Rüegg, U. Schwietzer, O. Wiss, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 2343; b) M. Kofler, A. Langemann, R. Rüegg, U. Gloor, U. Schwietzer, J. Würsch, O. Wiss, O. Isler, *ibid.* **1959**, *42*, 2252; c) D. E. Wolf, C. H. Hoffmann, N. R. Trenner, B. H. Arison, C. H. Shunk, B. O. Linn, J. F. McPherson, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4752; d) C. H. Shunk, B. O. Linn, E. L. Wong, P. E. Wittreich, F. M. Robinson, K. Folkers, *ibid.* **1958**, *80*, 4753; e) R. L. Lester, F. L. Crane, Y. Hatefi, *ibid.* **1958**, *80*, 4751.
- [8] F. Weber, B. Pfister, 'Beziehungen zwischen den Vitaminen E, K und den Ubichinonen', in 'Fermente, Hormone, Vitamine', Eds. R. Ammon und W. Dirscherl, Thieme Verlag, Stuttgart, 1980, Vol. III/3, S. 183ff.
- [9] a) Y. Yamamura, K. Folkers, Y. Ito, Eds., 'Biochemical and Clinical Aspects of Coenzyme Q', Elsevier, Amsterdam, 1977, Vol. 1; b) 1980, Vol. 2; c) 1981, Vol. 3; d) 1984, Vol. 4; e) 1986, Vol. 5.

- [10] a) C. H. Shunk, R. E. Erickson, E. L. Wong, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5000; b) R. Rüegg, U. Gloor, R. N. Goel, G. Ryser, O. Wiss, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 2616; c) H. Mayer, O. Isler, 'Synthesis of Ubiquinones', in 'Methods in Enzymology', Eds. D. B. McCorwick und L. D. Wright, Academic Press, New York, 1971, Teil C, S. 182ff.
- [11] a) L. F. Fieser, W. P. Campbell, E. M. Fry, M. D. Gates, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2559; b) L. F. Fieser, *ibid.* **1940**, *62*, 430; *J. Biol. Chem.* **1940**, *133*, 391; c) O. Isler, U.S. Patent 2,325,681, 30.8.1939; *Chimia* **1951**, *5*, 249.
- [12] L. M. Jackman, R. Rüegg, G. Ryser, C. von Planta, U. Gloor, H. Mayer, P. Schudel, M. Kofler, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 1332.
- [13] a) H. Eto, C. Eguchi, *Chem. Lett.* **1988**, 1597; b) D. Eren, E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4356; c) K. Sato, O. Miyamoto, S. Inoue, T. Yamamoto, Y. Hirasawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 153; d) T. Yoshizawa, H. Toyofuku, K. Tachibana, T. Kuroda, *Chem. Lett.* **1982**, 1131; e) Y. Fujita, M. Ishiguro, T. Onishi, T. Nishida, *Synthesis* **1981**, 469; f) Y. Naruta, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4097; Y. Naruta, K. Maruyama, *Chem. Lett.* **1979**, 885; g) S. Terao, K. Kato, M. Shiraiishi, H. Morimoto, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 868; h) S. Inoue, R. Yamaguchi, K. Saito, K. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 3098.
- [14] a) K. Sato, S. Inoue, H. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 3455; b) K. Koshi, M. Shimizu, *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 2343; c) L. Blaha, J. Weichet, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1965**, *30*, 2068; d) M. Shimizu, K. Koshi, *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11*, 404; e) W. K. Anslow, J. N. Ashely, H. Raistrick, *J. Chem. Soc.* **1938**, 439.
- [15] a) H. Sugihara, M. Watanabe, Y. Kawamatsu, H. Morimoto, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *763*, 109; b) *F. Hoffmann-La Roche AG*, Brit. Patent 889704, Pr. 8.6.1960.
- [16] L. Syper, K. Kloc, J. Mlochowski, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 123.
- [17] E. Keinan, D. Eren, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3872.
- [18] P. Brownbridge, T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3423.
- [19] S. Danishefsky, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807, Fussnote 16.
- [20] a) G. Nagendrappa, K. Griesbaum, *J. Agric. Food Chem.* **1978**, *26*, 581; b) P. Bartlett, R. Helgeson, O. A. Wersel, *Pure Appl. Chem.* **1968**, *16*, 187; G. Nagendrappa, *Org. Synth.* **1973**, *53*, 1855.
- [21] T. Miettinen, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1978**, *32*, 359.
- [22] a) R. K. Norris, S. Sternhell, *Aust. J. Chem.* **1973**, *26*, 333; b) J. Cason, R. E. Harman, P. T. Adams, S. Goodwin, *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 328; c) A. Angellotti, A. Oliverio, *Gazz. Chim. Ital.* **1940**, *70*, 789.
- [23] G. H. Büchi, A. Rüttimann, Eur. Patentschrift, 0132 741 B1, 11.03.87 [Pr. (CH): 28.07.83]; U.S. Patent 4,603,223, 1986.
- [24] A. Rüttimann, *Chimia* **1986**, *40*, 290.
- [25] R. L. Rowland, P. H. Latimer, J. A. Giles, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4680.
- [26] R. Rüegg, U. Gloor, A. Langemann, M. Kofler, C. von Planta, G. Ryser, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 1745.
- [27] L. H. Chopard-dit-Jean, U. Gloor, O. Isler, R. Marbet, M. Mazzuchelli, R. Rüegg, G. Ryser, K. Schleich, P. Schudel, U. Schwieter, M. Zingg, unveröffentlichte Arbeiten.
- [28] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [29] R. B. Moffett, *Org. Synth.* **1963**, *Coll. Vol. 4*, 238.
- [30] O. Isler, R. Rüegg, L. Chopard-dit-Jean, H. Wagner, K. Bernhard, *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 897.