

**160. Chemie der Kohlenhydrate, der Pflanzeninhaltsstoffe<sup>1)</sup> und der mikrobiellen Stoffwechselprodukte im Spiegel der *Helvetica Chimica Acta* 1918–1992**

von **Christoph Tamm**

Institut für Organische Chemie der Universität Basel, St. Johannis-Ring 19, CH-4056 Basel

**1. Einleitung.** – Im Hinblick auf die Lektüre der nachfolgenden Seiten, auf welchen ausgewählte Beispiele die Vielfalt der in den vergangenen 75 Jahren in *Helvetica Chimica Acta* publizierten Arbeiten über Naturstoffe und bioorganische Chemie zum Ausdruck bringen sollen, ist es tröstlich zu wissen, dass eine der ersten Publikationen der Analyse alter Weine gewidmet war [1] (*Fig. 1*).

**Analysen alter Weine.**

1834er Yvorne und 1840er Glacier

von

W. I. Baragiola-Zürich und O. Schuppli-Bern.

(5. I. 19.)

*Fig. 1*

Den Untersuchungen alter Weine, die der eine von uns mit *Ch. Godet* bisher veröffentlicht hat<sup>1)</sup>, reihen wir zwei weitere Analysen von alten Schweizerweinen an. Die wissenschaftliche analytische Erforschung des Weines ist im letzten Jahrzehnt so weit gefördert worden, dass wir glauben dürfen, ein Bild ihres heutigen Entwicklungszustandes, an Hand eines solchen Beispiels gegeben, könne auch über die lebensmittelchemischen Fachkreise hinaus einiges Interesse erwecken. Daher berichten wir im folgenden kurz über den Gang und die Ergebnisse zweier derartiger Analysen, verzichten indessen darauf, an dieser Stelle auch das weinfachlich Interessante hervorzuheben. Der wissenschaftliche Wert der Untersuchung von einzelnen Flaschen alter Weine ist speziell in dem damit geleisteten Beweise zu erblicken, dass die chemische Weinforschung nach und nach doch soweit fortgeschritten ist, um an ganz wenig Untersuchungsmaterial immerhin die Gewinnung eines recht tiefen Einblickes in den analytischen Aufbau des Getränkes zu ermöglichen.

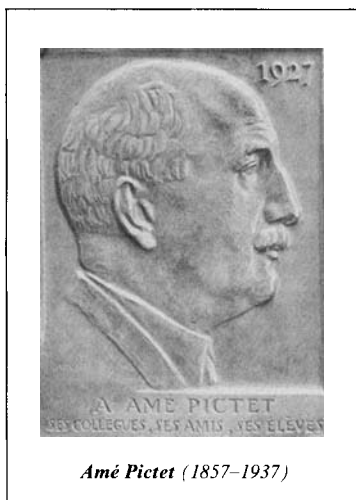
Es lagen uns zur Untersuchung vor eine Flasche 1834er Yvorne<sup>2)</sup> und eine Flasche 1840er Glacier<sup>3)</sup>. Über die Geschichte der Weine war nichts zu ermitteln, was für die vorliegende Darstellung von besonderem Interesse wäre.

<sup>1)</sup> Alkaloide, Carotinoide, Riechstoffe werden in weiteren Beiträgen zu dieser Serie behandelt.

Die Autoren schreiben abschliessend: 'Zum Schluss sei neben der Wiedergabe dieser Analysenwerte immerhin erwähnt, dass beide Weine sich noch in guter Verfassung befanden. Der 1834er Yvorne war im Geruch reintönig, im Geschmack etwas hart, mit sogenannter Sulfatfirne. Der 1840er Glacier duftete stark nach Estern; im Geschmack war er etwas brandig.' Die Untersuchung ist 1917 in der Schweizerischen Versuchsanstalt für Obst-, Wein- und Gartenbau (heute: Eidg. Forschungsanstalt für Obst-, Wein- und Gartenbau) in Wädenswil durchgeführt worden.

Im Folgenden werden wir uns auf drei Bereiche der Naturstoff-Chemie beschränken, nämlich die Kohlenhydrate, gewisse Inhaltsstoffe von höheren Pflanzen<sup>1)</sup> und Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen. Die Reihenfolge dieser Aufzählung entspricht der historischen Sequenz der entsprechenden Beiträge in den *HCA*.

**2. Kohlenhydrate.** – Die Chemie der Kohlenhydrate nimmt in der Frühzeit der *HCA* einen breiten Raum ein. Sie ist in der Zeit zwischen den beiden Weltkriegen vor allem mit den Namen **Amé Pictet** (1857–1937), Genève, **Paul Karrer** (1889–1971), Zürich, und **Kurt Hans-Otto Meyer** (1883–1952), Genève, verknüpft. Mit der strukturell eng verbundenen Stoffklasse der Cyclitole befasste sich **Théodore Posternak** (1903–1982) sehr eingehend. Ende der dreissiger Jahre begann sich **Tadeus Reichstein** (geb. 1897) im Zusammenhang mit seinen Arbeiten über die Ascorbinsäure ebenfalls mit Zuckern, vorwiegend Monosacchariden, zu befassen.



Der Ausgangspunkt für die Untersuchungen von *Pictet* über Zucker mutet uns aus heutiger Sicht eher seltsam und abenteuerlich an. Er hatte sich mit der Extraktion von pulverisierter Steinkohle mit siedendem Benzol beschäftigt. Da die Ausbeute an organischem Material sehr gering war, ging *Pictet* dazu über, die Steinkohle unter verminderem Druck (Wasserstrahlvakuum) bei Temperaturen bis zu 450° trocken zu destillieren. Er erhielt hauptsächlich Kohlenwasserstoffe. Es überrascht nicht, dass *Pictet* das gleiche Verfahren auf andere Materialien übertrug. So berichtete er mit *Sarasin* über die Destillation von Cellulose und Stärke in Vakuum [2] (*Fig. 2*). Dieser Artikel ist im 1. Jahrgang der *HCA* erschienen und die erste Veröffentlichung über Kohlenhydrate in dieser Zeitschrift.

## Sur la distillation de la cellulose et de l'amidon sous pression réduite

par

Amé Pietet et Jean Sarasin.

(27. II. 18.)

Les recherches qui ont été faites dans ces dernières années sur la distillation de la houille dans le vide<sup>1)</sup> ont montré que l'on obtient par ce procédé une série de composés nouveaux, qui doivent être considérés comme autant de produits intermédiaires dans la formation du goudron ordinaire. L'étude de ces produits a contribué à accroître quelque peu nos connaissances sur le mécanisme des réactions qui ont lieu dans les cornues à gaz, ainsi que sur la nature chimique de la houille.

Nous avons pensé que cette méthode de distillation dans le vide pourrait rendre des services semblables dans d'autres cas, et nous avons entrepris de l'appliquer, soit à d'autres produits naturels complexes (bois, matières animales) que l'industrie soumet, comme la houille, à la distillation sèche, soit aux divers composés définis (cellulose, gélatine, albumines) qui forment la partie essentielle de ces matériaux.

Fig. 2

Die Autoren erhielten in 30% Ausbeute 1,6-Anhydro- $\beta$ -glucopyranose ('Lävoglucosan'), deren Struktur sie partiell aufklärten. Das gleiche Produkt wurde später auch in anderen Laboratorien durch Vakuum-Destillation von gewissen  $\beta$ -Glucosiden und selbst der  $\beta$ -Glucose erhalten, was als erster Hinweis auf die  $\beta$ -glycosidischen Verknüpfungen in der Cellulose gelten kann. Die Bildung der 1,6-Anhydro- $\beta$ -glucopyranose aus Stärke, in der die Glucose-Einheiten ausschliesslich  $\alpha$ -glycosidisch miteinander verknüpft sind, dürfte auf thermische Umlagerungen zurückzuführen sein.

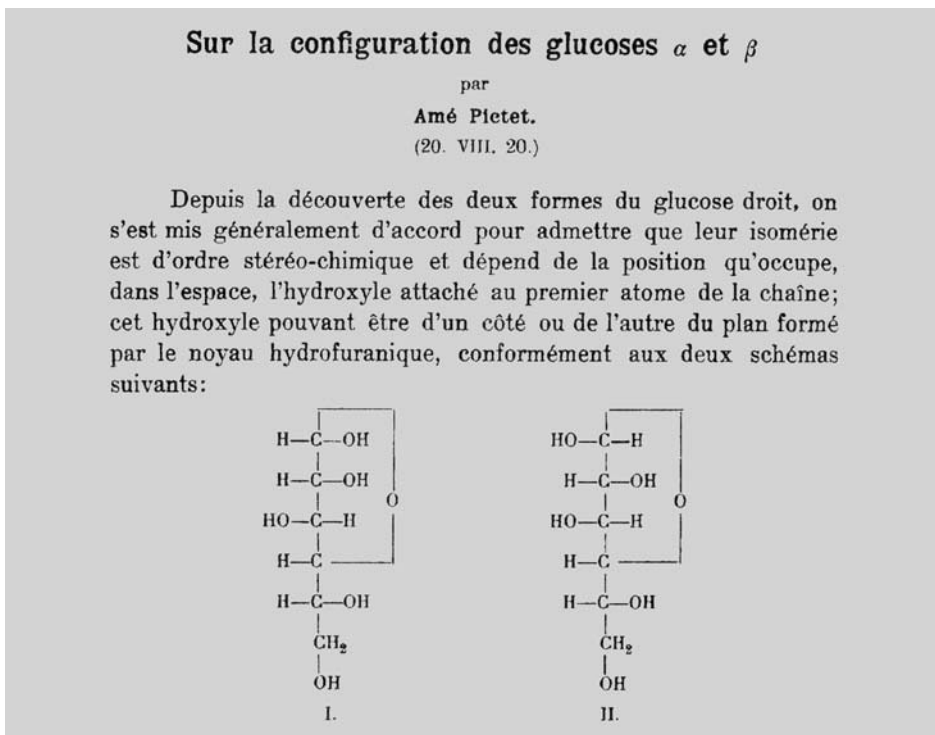
1920 nimmt Karrer in seiner Publikation 'Glucoside VI. Beitrag zur Konstitution und Konfiguration der Glucoside' [3] auf die Arbeiten von Pictet Bezug. Er schreibt:

*'Kürzlich zeigten nun Pictet und Goudet, dass auch bei der Destillation mancher Glucoside im Vakuum das gleiche Lävoglucosan entsteht. Das bewog sie die Vermutung auszusprechen, dass die bisher gebrauchte  $\gamma$ -oxydische Glucosidformel zu modifizieren sei, und dass auch die untersuchten Glucoside als direkte Derivate des Lävoglucosans anzusprechen wären. Meine schon seit einigen Jahren durchgeführten Untersuchungen über Glucoside zwangen mich, mir über diesen letzteren Punkt Gewissheit zu verschaffen. Die Natur und die Konstitution des Lävoglucosans berührte ich bei meinen Versuchen nicht, da es mir selbstverständlich fern liegt, die schönen Arbeiten Pictet's zu stören'(!).*

Lävoglucosan liess sich umgekehrt durch Erhitzen auf ca. 240° zu Dextrin polymerisieren. Die Temperatur ist kritisch, denn bei 270° beginnt eine heftige Zersetzung [4]. Pictet bestimmte aufgrund der Anhydrid-Bildung die Konfiguration der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glucose, wobei er aber ausschliesslich von den furanosiden Formen ausging [5] (Fig. 3). In

den folgenden Jahren widmete sich *Pictet* vor allem den Anhydriden von Mono- und Disacchariden, die er thermisch unter reduziertem Druck herstellte. In Gegenwart von  $\text{ZnCl}_2$  polymerisieren diese Anhydride. Aus Gemischen von Anhydriden bildeten sich Polymerengemische. Ein Gemisch von Glucose und 1,2-Anhydroglucopyranose lieferte Maltose. In ähnlicher Weise wurden Melibiose, Lactose und Raffinose hergestellt. Die verwendeten Methoden waren sehr einfach, indem z.B. die OH-Gruppen, die nicht reagieren sollten, nicht blockiert wurden (Beispiele vgl. [6]).

Fig. 3



Ein Kuriosum ist die Untersuchung *Pictet*'s über die Anwesenheit von Ar in lebenden Zellen [7]. Er glaubte das Edelgas in den analysierten biologischen Materialien nachgewiesen zu haben. Er schreibt:

*'Une dernière question reste à résoudre: Cet argon est-il d'origine atmosphérique et a-t-il pénétré dans les cellules par une sorte d'assimilation, ou provient-il de quelque autre source? A cette question nous ne pouvons répondre encore; la solution du problème devra dérouler de nouvelles expériences. Mais en attendant que ces expériences soient faites, nous ne pouvons nous empêcher d'émettre une supposition, simple hypothèse de travail, que nous ne nous permettons de présenter, bien entendu, que sous toutes réserves. Il nous paraît possible que l'argon contenu dans les cellules vivantes soit d'origine radio-active. On sait que cet élément (ou tout au moins l'un de ses isotopes) est radio-actif et émet des rayons  $\beta$ . Mais on ignore quels sont ses produits de désintégration; il ne nous semble pas inadmissible que l'un d'eux soit l'argon.'*

Die Krönung der Synthesen von Kohlenhydraten wäre diejenige des ökonomisch wichtigsten Disaccharids, der Saccharose (Rohrzucker). Sie ist eine nicht-reduzierende Verbindung, die formal durch die Verknüpfung der  $\alpha$ -Glucopyranose und  $\beta$ -Fructofuranose unter  $H_2O$ -Abspaltung entsteht. Durch Acetylierung von Fructose erhielten *Pictet* und *Vogel* [8] ein amorphes Nebenprodukt, das sie für die gewünschte Tetraacetylfructofuranose hielten. Sie kondensierten sie mit Tetracetylglucopyranose in  $CHCl_3$  in Gegenwart von  $P_2O_5$ . Sie glaubten, das Octaacetyl-Derivat der Saccharose erhalten zu haben (*Fig. 4*). Das Resultat war eine Sensation, doch liess sich diese Synthese nicht reproduzieren [9] (*Fig. 5*). Die früheren Erfolge hatten *Pictet* zu Arbeiten auf einem Gebiet veranlasst, wo seine einfachen und manchmal brutalen Methoden nicht mehr anwendbar waren. Der Misserfolg der Saccharose-Synthese, die ja erst viele Jahre später *Lemieux* geglückt ist, hat die letzten Lebensjahre *Pictet*'s stark umschattet.

**Synthèse du saccharose<sup>1)</sup>**  
par **Amé Pictet et Hans Vogel.**  
(30. III. 28.)

Fig. 4

**A propos de la synthèse du saccharose**  
par **Amé Pictet.**  
(4. II. 30.)

Fig. 5

Constatant que la synthèse du saccharose, qui a fait de ma part l'objet de plusieurs publications<sup>1)</sup>, n'a pas pu être répétée jusqu'à présent dans divers laboratoires, je tiens à dire ici que j'ai repris l'étude de ce difficile problème, afin de découvrir si possible les raisons des insuccès en question. J'espère être bientôt en mesure de donner à ce sujet quelques précisions qui pourront être utiles.

Genève, le 4 février 1930.

Zur gleichen Zeit wie *Pictet* in Genf hat *Karrer* in Zürich intensiv über Kohlenhydrate gearbeitet. Zunächst interessierten ihn die Glucoside. Die erste Publikation in den *HCA* erschien im Jahre 1919 [10] (*Fig. 6*). Man beachte Fussnote 1! Ein interessanter Beitrag betrifft die Konstitution des Amygdalins. Seit *Wöhler* und *Liebig* war bekannt, dass die Hydrolyse mit Emulsin Benzaldehyd, HCN und 2 mol Glucose liefert. *Karrer* zeigte, dass der Zucker-Anteil keine Cellobiose ist, wie man früher vermutet hatte [11]. Das Hauptgewicht der Arbeiten verlagerte sich bald auf die Polysaccharide. Sie begannen mit einer Studie über die Methylierung der Stärke [12] (*Fig. 7*). Es ging ganz allgemein um die Frage der 'Molekulargrösse' sowie den Aufbau komplizierter Polysaccharide. Deshalb wurden Glycogen, Cellulose, Inulin, Amylose, Lichenin und Chitin in die Untersuchungen miteinbezogen. Eine grosse Rolle spielte die Konstitution und Konfiguration der Anhydro-Zucker [13]. Im Zusammenhang mit den Untersuchungen über Chitin wurde die Konfiguration des Glucosamins abgeklärt [13]. *Karrer* zieht den 'Schluss, dass dem Chitin nicht das Diglucosamin zu Grunde liegt, sondern, dass seine Elementarmolekel aus mehr wie zwei Glucosaminresten aufgebaut ist. Das Glucosamin ist das der Mannose entsprechende Aminoderivat'.

Fig. 6

## Synthetische Glucoside<sup>1)</sup> (III) und ein Beitrag zur Konstitution innerer Komplexsalze

von

P. Karrer, C. Nägeli und H. Weidmann.

(25. II. 19.)

### *I. Konstitution der innern Komplexsalze.*

Die Konstitution der innern Komplexsalze darf heute als abgeklärt betrachtet werden. Durch die grundlegenden Unter-

<sup>1)</sup> Frühere Arbeiten des einen von uns (*P. Karrer*) über Glucoside vergl. B. 49, 1644 (1916); 50, 833 (1917). Wir hätten mit der Veröffentlichung vorliegender Arbeit zur weiteren Abrundung des Ganzen gerne noch etwas zugewartet. Mit Rücksicht auf die von *E. Fischer* im letzten Heft der „Berichte“ angekündigte Publikation über Glucosido-d-mandelsäure (B. 52, 200, Anmerk. 1919) teilen wir die Ergebnisse unserer Versuche heute schon mit. Einige Ergänzungen dazu werden wir später nachholen.

Fig. 7

## Zur Kenntnis der Polysaccharide I. Methylierung der Stärke<sup>1)</sup>

von

P. Karrer.

(12. VII. 20.)

*Karrer* benutzte bei seinen Arbeiten über Polysaccharide nicht nur chemische Methoden, sondern zog in den späteren Jahren auch Enzyme zu deren Spaltung bei [14]. Seine Interessen waren breit gefächert. Sogar Viscoseseide wurde untersucht [15]. Mitte der dreissiger Jahre beendete *Karrer* die Arbeiten über Kohlenhydrate, denn er hatte begonnen, sich anderen Gebieten, insbesondere den Carotinoiden, zuzuwenden.

Die grosse Rolle, welche die Kohlenhydrat-Chemie zu jener Zeit spielte, spiegelt die Auswahl der Vorträge wider, die an den Tagungen der *Schweizerischen Chemischen Gesellschaft* gehalten wurden. 1932 sprach *W. N. Haworth* über die Struktur von Inulin. Sein Vortrag wurde aufgrund eines speziellen Beschlusses des Redaktionskomitees in *HCA* veröffentlicht [16] (Fig. 8). Es dürfte sich um eine der ersten Publikationen in den *HCA* in englischer Sprache handeln. Drei Jahre später hielt *O. Meyerhof* einen Vortrag über die alkoholische Gärung [17] und 1936 *O. Warburg* über den wasserstoffübertragen-

Fig. 8

## The Structure of Inulin. The Derived Di-Fructose-Anhydrides<sup>1)</sup>

by Walter Norman Haworth and Harvey Richard Lyle Streight.

(6. IV. 32.)

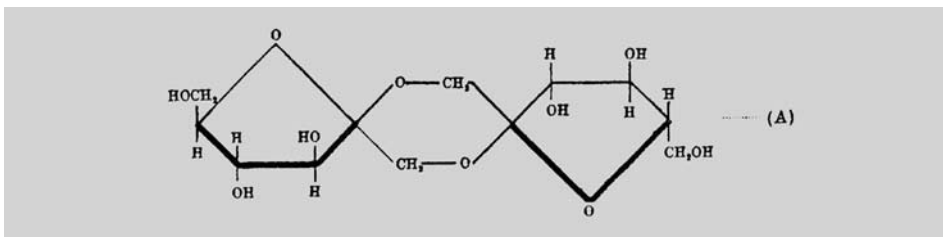


Fig. 8  
(Forts.)

den Bestandteil des Gärungsferments [18]. Alle Vorträge der Tagung von 1936 wurden erstmals in einem ‘*Fasciculus extraordinarius*’ abgedruckt (Fig. 9).

HELVETICA CHIMICA ACTA XIX		
FASCICULUS EXTRAORDINARIUS		
herausgegeben am	publié le	pubblicato il
	16. VIII. 1936.	
In Luzern und Zürich gehaltene Vorträge	Conférences présentées à Lucerne et à Zurich	Conferenze tenute a Lucerna ed a Zurigo
INHALT	SOMMAIRE	SOMMARIO
<b>Jean Billter:</b> Stand und Aussichten der technischen Eiektrolyse . . .		E 5
<b>P. Karrer:</b> Über einige natürlich vorkommende, biochemisch bemerkenswerte Pigmente . . . . .		E 33
<b>E. C. Dodds:</b> Chemical Structure in relationship to Hormone and Biological Activity . . . . .		E 49
<b>Colin G. Fink:</b> The electrochemical protection of iron and steel against corrosion . . . . .		E 59
<b>G. Flusin:</b> Sur l'état actuel des industries du four électrique. . . .		E 69
<b>Otto Warburg und Walter Christian:</b> Pyridin, der wasserstoffübertragende Bestandteil des Gärungsferments . . . . .		E 79
<b>L. Ruzicka:</b> Zusammenhänge in der Reihe der Sexualhormone . . .		E 89
<b>F. Giordani:</b> L'elettrolisi dei cloruri alcalini . . . . .		E 107

Fig. 9

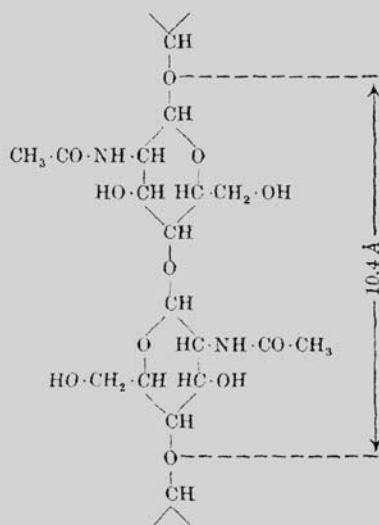
Der Nachfolger von *Pictet* war *K. H.-O. Meyer*. Er setzte 1932 die Genfer Tradition der Kohlenhydrat-Chemie erfolgreich fort. In seiner vorausgegangenen Tätigkeit bei der *Badischen Anilin- und Soda-Fabrik (BASF)* in Ludwigshafen hatte er grosse Erfahrungen über die Vorgänge bei der Färbung von Textilien und die Methoden der Strukturbestimmung von hochmolekularen Fasern, insbesondere der Cellulose, gesammelt. Aufgrund von *Röntgen*-Strukturanalysen wurde geschlossen, dass sie aus 1,4- $\beta$ -glycosidisch verknüpften Glucose-Ketten aufgebaut ist. Über die Struktur der Cellulose standen sich zwei Meinungen entgegen. Nach der einen würden zahlreiche niedermolekulare Moleküle (Monomere) sich durch intermolekulare Anziehung assoziieren. Nach der anderen, heute



anerkannten Vorstellung, vereinigen sich die Monomeren durch covalente Bindungen. Diese letztere Ansicht vertraten *H. Staudinger* und *K. H.-O. Meyer* [19]. Während seiner Genfer Zeit beschäftigte sich *Meyer* nicht nur mit der Cellulose, sondern auch mit Chitin, Heparin, der Chondroitinsulfonsäure und Hyaluronsäure. Seine erste Publikation in den *HCA* erschien 1935 [20] (*Fig. 10*). Er gibt hier eine Struktur für das Chitin an. Über ein

Fig. 10

70. Sur la constitution et la structure de la chitine  
par Kurt H. Meyer et Georg W. Pankow.  
(25. 111. 35.)





neues Raummodell der Cellulose berichtete er zwei Jahre später [21] (Fig. 11). In den späteren Jahren wandte er sich der Stärke, einem Gemisch von ‘Amylose’ und ‘Amylopectin’, zu [22]. Mit Hilfe der Permethylierung wies er die unverzweigte Struktur der Amylose nach, in der die Glucose-Einheiten miteinander ausschliesslich 1,4- $\alpha$ -glycosidisch verknüpft sind, während Amylopectin noch einige 1,6- $\alpha$ -Glycosid-Bindungen enthält. Die Kette der Amylose besitzt ein reduzierendes und ein nicht-reduzierendes Ende. Bei Amylopectin sind mehrere nicht-reduzierende Enden vorhanden. Insgesamt erschienen 53 Mitteilungen, viele mit *P. Bernfeld* als Co-Autor, über Stärke, die letzte 1953 [23] über die Feinstruktur von Stärkekörnern von Kartoffeln und Mais. *Meyer* benutzte für seine Untersuchungen häufig physikalisch-chemische Methoden, die er ausgezeichnet beherrschte. Er interessierte sich auch für enzymatische Hydrolysen [24]. So reinigte und kristallisierte er die  $\alpha$ -Amylasen des Speichels und der Bauchspeicheldrüse sowie die  $\beta$ -Amylase von Malz. Er benutzte diese Enzyme zur Untersuchung der verschiedenen Arten der Stärke. Diese Arbeiten gehören zu den schönsten von *Meyer*.

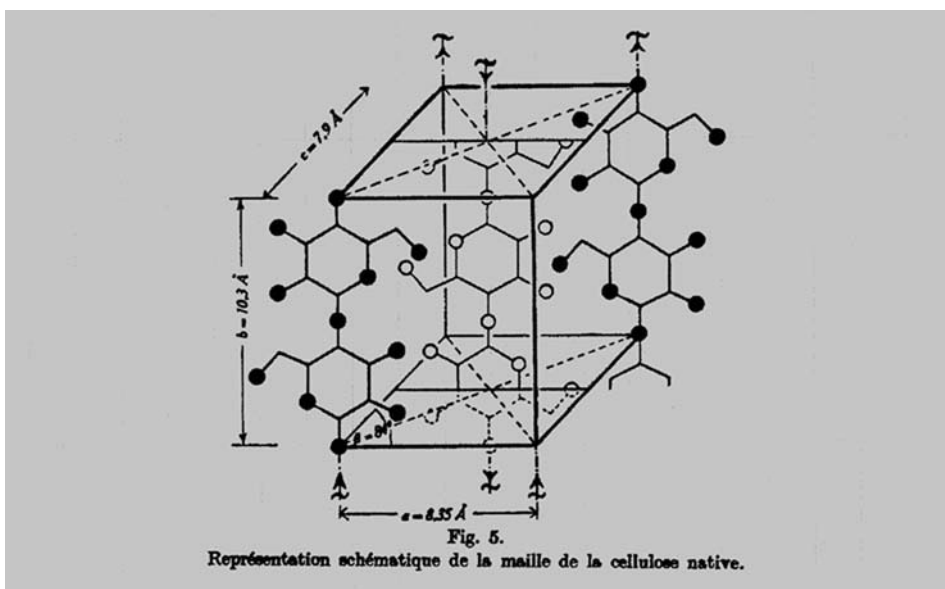


Fig. 11

Während 45 Jahren widmete sich *Th. Posternak*, der ebenfalls in Genf tätig war, der Chemie und Biochemie der Cyclitole. Die erste, mit seinem Vater publizierte Arbeit betraf die Konfiguration des optisch inaktiven Inosits oder *meso*-Inosits [25] (Fig. 12). Als nächstes wurde die Konfiguration von *d*-Quercit bestimmt [26]. Die Frage der Konfiguration nimmt in den weiteren 44 Veröffentlichungen einen breiten Raum ein. Bemerkenswert sind die selektiven biochemischen Oxidationen durch *Acetobacter suboxydans* [27]. Anhand vieler Beispiele wurde geschlossen, dass nur axial (ursprüngliche Bezeichnung polar) orientierte OH-Gruppen angegriffen werden (Fig. 13). Mit dem Mikrobiologen *W. Schopfer* ging *Posternak* der Frage der ‘Anti-Inositole’ nach. In der letzten Publikation über Cyclitole befasste sich *Posternak* mit der Reaktion von Diazoalkanen



Fig. 12

**Sur la configuration de l'inosite inactive<sup>1)</sup>**  
 par Swigel Posternak et Théodore Posternak.  
 (4. XI. 29.)

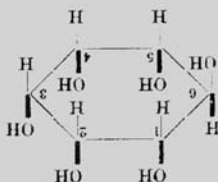
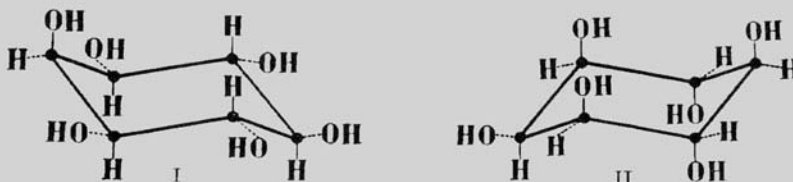


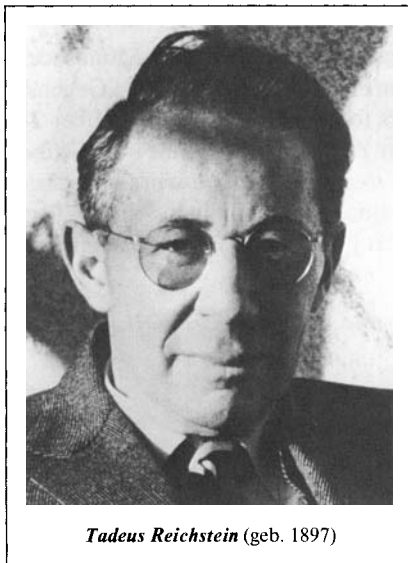
Fig. 13

**165. Recherches dans la série des cyclitols XXIV.**  
**Sur les règles d'oxydation de cyclitols par *Acetobacter suboxydans***  
 par Th. Posternak, Annette Rapin et Anne-Lise Haenni.  
 Dédié à M. le prof. T. Reichstein à l'occasion de son 60<sup>ème</sup> anniversaire.  
 (11 VI 57)

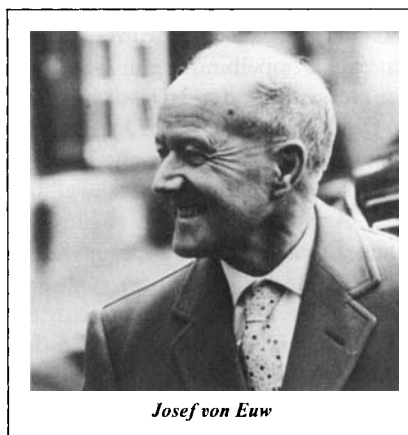


mit Pentahydroxycyclohexanon. Diazomethan lieferte Spiro-epoxide. Höhere Diazoalkane führten zu einem Gemisch von Alkyl-spiro-epoxiden und Ringerweiterungsprodukten (Cycloheptanon-Derivate). Die Stereochemie dieser Reaktionen wurde sorgfältig studiert [28].

Schliesslich sei noch auf die Arbeiten *Posternaks* über cyclische Nucleosid-monophosphate hingewiesen.



Im Verlaufe von 35 Jahren publizierte *Reichstein* 114 Arbeiten über Zucker. Er begann mit diesen Untersuchungen an der ETH-Zürich und setzte sie, 1938 einem Ruf an die Universität Basel folgend, an der 'Pharmazeutischen Anstalt' und später an der 'Organisch-chemischen Anstalt' der Universität Basel fort. *Reichstein* wurde im Laboratorium während Jahrzehnten von *Josef von Euw* unterstützt, den er 1923 als 'Gehilfe'

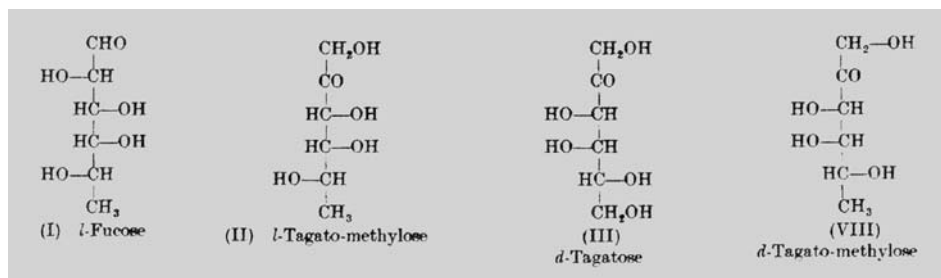


angestellt hatte. Die Philosophisch-Naturwissenschaftliche Fakultät würdigte 1966 die wissenschaftlichen Verdienste von *Euws* mit der Verleihung des Dr. h. c.

Das Pharmazeutische Institut ist heute noch mitten in der Altstadt in romantischer Umgebung gelegen. Seine ominöse Adresse, Totengässlein 3, erinnert an den Tod in Basel zur Zeit der grossen Pest-Epidemie. Die pharmazeutische Anstalt, in der der Schreibende das Glück hatte, seine Dissertation auszuführen, vermittelte damals neben der interessanten Chemie auch pikante Ausblicke in die Hintergründe des Hotel Storchchen! Es wurde später abgebrochen.

Wie bereits erwähnt, wurden die Studien über Monosaccharide anfänglich durch die Synthese der *d*-Ascorbinsäure im Jahre 1933 [29], die Gegenstand eines anderen Berichts dieser Serie ist, motiviert. Es folgten Untersuchungen über 2-Ketopentosen und 2-Ketohexosen (z. B. *d*-Psicose) im Zusammenhang mit der *d*-Ribose [30]. Eine einfache Methode zur Herstellung von *d*- und *l*-Threose wurde beschrieben [31]. Zum ersten Mal wurde eine 6-Desoxy-2-oxoaldohexose, nämlich *d*- und *l*-Tagatomethylose, aus *l*-Fucose bzw. *d*-Tagatose synthetisiert [32] (Fig. 14). Im letzteren Falle wurde die 6-OH-Gruppe

Fig. 14



via Tosylat und Iodid durch ein H-Atom ersetzt, eine Methode, die sich noch in vielen anderen Fällen bewähren sollte. In den vierziger Jahren trat die Synthese von 2-Desoxy-Zuckern und weiteren modifizierten Hexosen, die als Bausteine der herzaktiven Glycoside gefunden wurden, in den Vordergrund des Interesses. Zur reduktiven Entfernung der 2-OH-Gruppe in den entsprechenden Zuckern wurde meist die sog. Glucal-Methode verwendet. Glucale enthalten eine Doppelbindung in 1-Stellung, die katalytisch hydriert wird. Erste Beispiele sind die Herstellung der 2-Desoxy-*l*-rhamnose (2-Desoxy-*l*-chinovose), 2-Desoxy-*l*-fucose, *d*-Digitoxose [33] (Fig. 15) sowie des 2-Desoxy-*d*-chinovose 3-methyl-ethers (*d*-Oleandrose) [34]. Eine methodische Erweiterung zur Herstellung von 2-Desoxy-Zuckern wurde in der reduzierenden Entschwefelung mit *Raney*-Nickel von Methylthio-ethern, die aus 2,3-Anhydro-Derivaten zugänglich sind, gefunden [35]. Bis 1950 sind alle vier möglichen raumisomeren 2-Desoxyhexamethylose-3-methyl-ether (Cymarose, Oleandrose, Diginose und Sarmentose) synthetisiert worden [34] [36]. In einer der letzten Publikationen über Desoxy-Zucker wurde über die Differenzierung sämtlicher raumisomere 6-Desoxyhexosen, 3-*O*-Methyl-6-desoxyhexosen und 6-Desoxyhexulosen mit Hilfe der Dünnschicht-Papierchromatographie sowie der Papier-Elektrophorese berichtet [37]. Sie zeugt von der grossen analytischen Sorgfalt und Experimentierkunst *Reichsteins*, ein Charakteristikum, das allen seinen Forschungsarbeiten gemein-

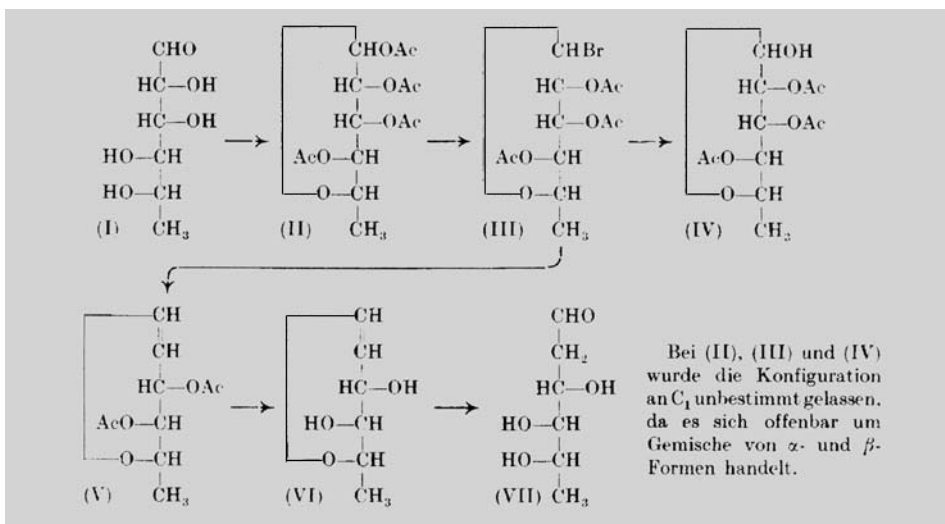


Fig. 15

sam ist. Abgeschlossen wird die Serie der Veröffentlichungen über Zucker mit der Strukturaufklärung von drei Disacchariden aus Asclepiadaceen, der Drebyssobiose, Lilacinobiose und Miminose [38] (Fig. 16).

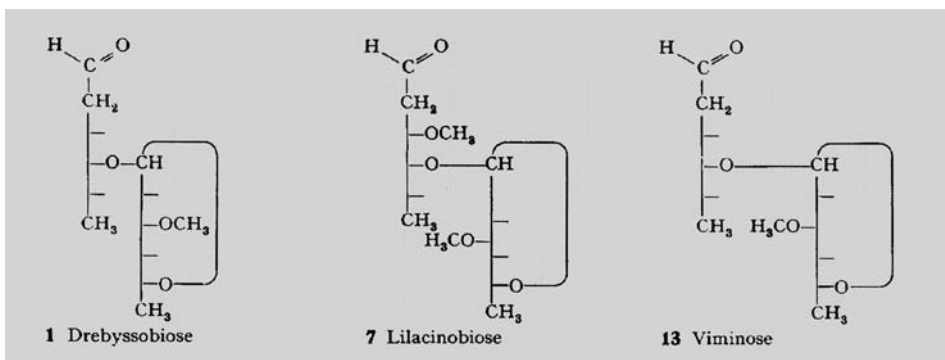
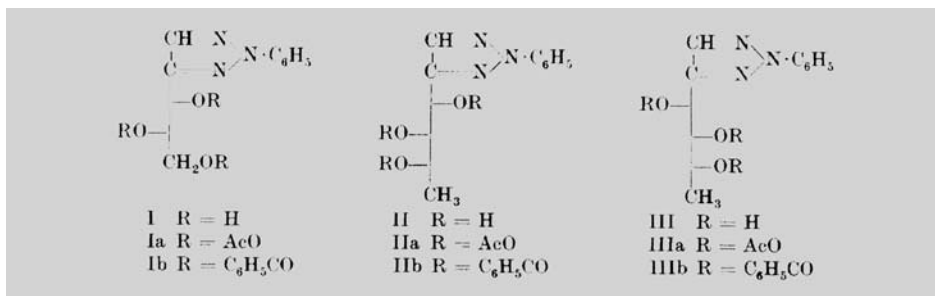


Fig. 16

Nach dem Zweiten Weltkrieg begann **Emil Hardegger**, ETH-Zürich, sich mit Zuckern zu beschäftigen. Zur besseren Identifizierung von Aldosen wurden eine Reihe von aromatischen Osotriazolen (Fig. 17) sowie Mercaptalen hergestellt [39].

Von Bedeutung als Abbauprodukte von Zuckern sind die Erythron- und Threonsäurelactone [40]. Interessant ist die Studie über die Oxidation von Mono- und Disacchariden mit molekularem Sauerstoff in Gegenwart von Alkalien. Sie liefert Ameisensäure und eine um ein C-Atom ärmere Aldonsäure [42]. Ferner wurde 6-Desoxy-6-amino-D-glucose synthetisiert [42], die ein Baustein des Antibioticums Kanamycin ist. Eine der letzten Publikationen **Hardegger's** betrifft Versuche zur Synthese der 4-Thio-D-glucose [43].

Fig. 17



Ende der sechziger Jahre begann **Jean M. J. Tronchet** im Institut für pharmazeutische Chemie der Universität Genève mit synthetischen Untersuchungen in der Monosaccharid-Reihe. Er interessierte sich zunächst für die Reaktion von Aldosen, deren OH-Gruppen geschützt waren, mit stabilisierten Phosphoryliden, eine bei Zuckern zuvor kaum verwendete Methode. Sie führen zu einer Verlängerung der C-Kette um ein C-Atom. Die erste Mitteilung erschien 1969 [44] (Fig. 18).

Fig. 18

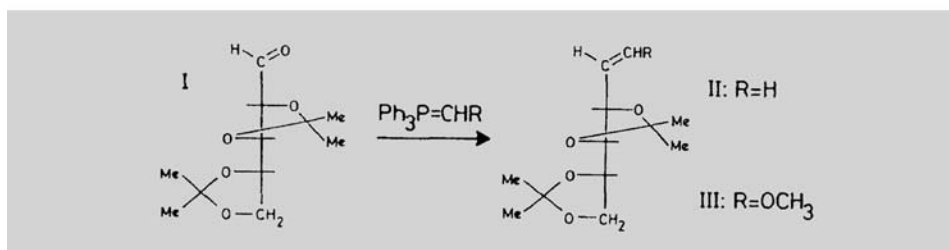
### 32. Allongement de la chaîne carbonée d'un aldéhydosucre à groupements hydroxyles bloqués par l'utilisation d'ylides du phosphore non stabilisés

par J. M. J. Tronchet, E. Doelker et Br. Baehler

Institut de Chimie pharmaceutique de l'Université, 10, Boulevard d'Yvoy, 1205 Genève

(24 XII 68)

**Summary.** The action of the unstabilized WITTIG reagents methylene triphenylphosphorane and methoxymethylene triphenylphosphorane on 2,3:4,5-di-O-isopropylidene aldehydo-L-arabinose led with acceptable yields to the corresponding unsaturated sugars, providing a direct route for a one-carbon chain extension in the carbohydrate series.



Die Methode wurde zur Synthese von verzweigten Zuckern vom Typ der Streptose, eines Bausteins des Antibioticum Streptomycin, deren Verzweigung in einer Formyl-Gruppe besteht, und der Apiose mit einer CH<sub>2</sub>OH-Gruppe als C<sub>1</sub>-Seitenkette eingesetzt. Aus Keto-Zuckern wurden mit Cyanomethylentriphosphoran zunächst verzweigte, ungesättigte Cyano-Derivate hergestellt und diese mit KMnO<sub>4</sub> einer *cis*-Dihydroxylierung unterworfen (Fig. 19) [45].

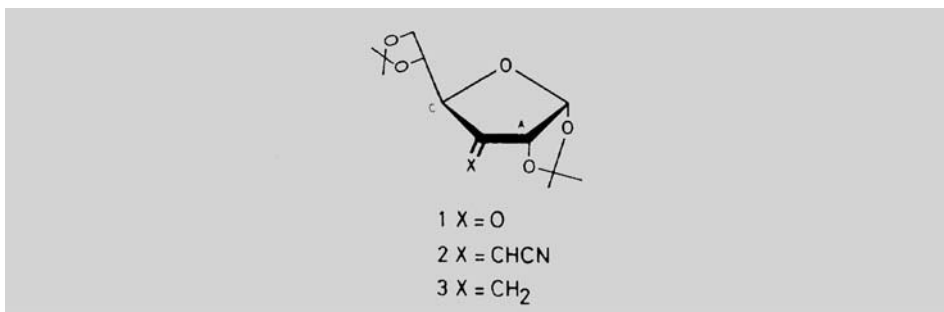
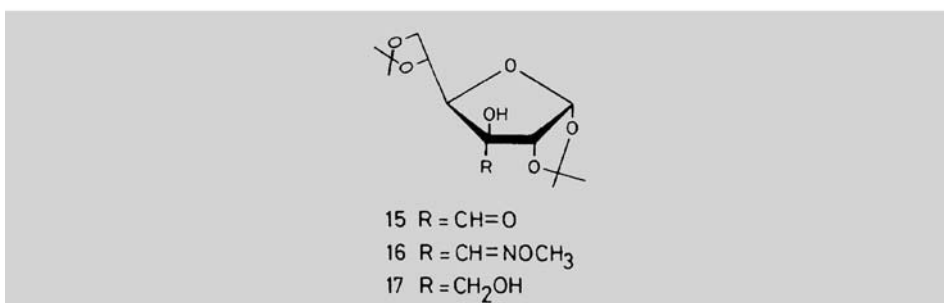


Fig. 19



Die Apiose-Derivate wurden zur Synthese der Analogen von B und C von Adenosin A benützt, um deren antivirale und antitumor-Aktivität zu prüfen [46] (Fig. 20). Diese Apionucleoside sind dem Cordycepin (= 3'-Deoxyadenosin) sehr ähnlich. Inspiriert durch die cytostatische Aktivität des Antibioticums Showdomycin wurde die Synthese von Pyrazolyl- und Isoxazolyl-C-glycosiden angegangen, in der Hoffnung, auch antivirale Wirksamkeit zu finden [47]. Analoge des Pyrazomycins [48], Showdomycin [49], Linco-

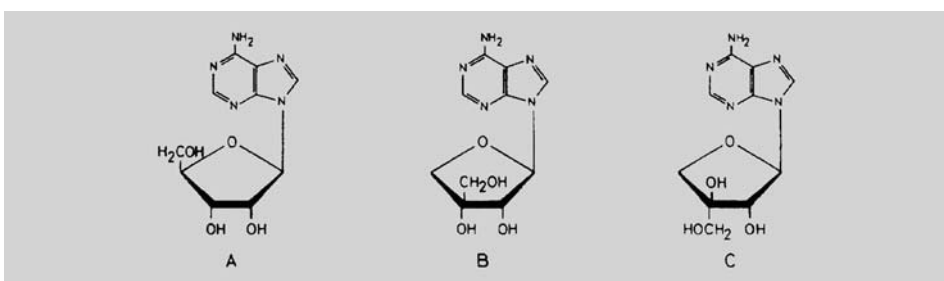
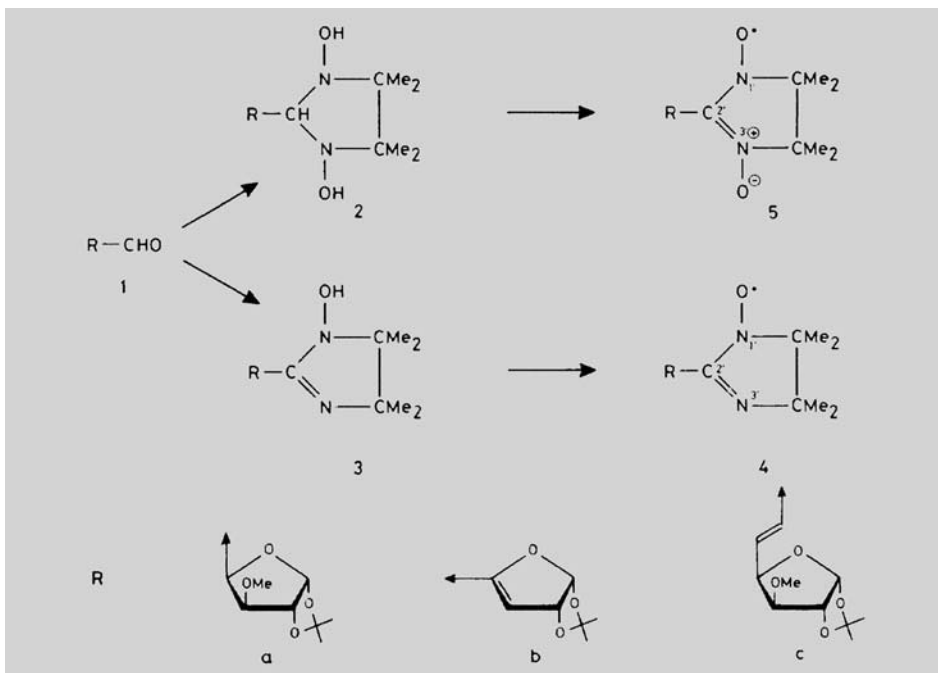


Fig. 20

mycins [50] und Aminonucleosiden [51] wurden hergestellt. Weitere Studien galten den Konformationsgleichgewichten von Gluciden in bezug auf die  $\sigma$ -sp<sup>2</sup>-sp<sup>3</sup>-(C-C)-Bindungen [52]. Später interessierte sich *Tronchet* für freie Radikale, die sich von Zuckern ableiten. Die Überlegung war, dass sie andere Radikal-Reaktionen, die für den Alterungsprozess im lebenden Organismus verantwortlich sind, selektiv hemmen oder als 'spin-label' für das Studium enzymatischer Reaktionen, z. B. mit einem pharmakodyna-

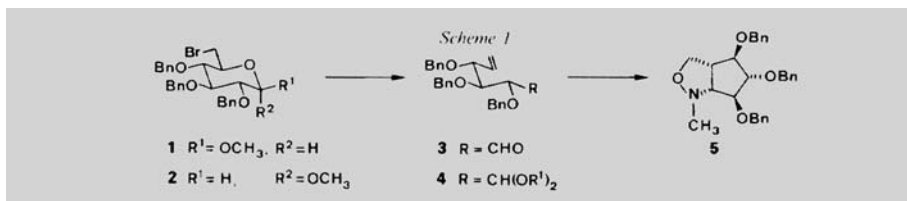
mischen Rezeptor, dienen. Sie können auch Konformationsstudien unterstützen [53]. Der Typus der durchgeführten Reaktionen ist aus *Fig. 21* ersichtlich. Nach 1982 publizierte die Arbeitsgruppe *Tronchet* in den *HCA* nahezu keine Arbeiten mehr.

Fig. 21



Hingegen entwickelt seit 1979 *Andrea Vasella* an der Universität Zürich breitgefächerte synthetische Aktivitäten auf diversen Gebieten der Kohlenhydrat-Chemie. Sie begannen mit der Suche nach einer neuen Methode zur Überführung von Monosacchariden in optisch aktive, polysubstituierte Carbocyclen. Zunächst wurden aus Glucose-Derivaten pentasubstituierte Cyclopentane hergestellt [54]. *Fig. 22* zeigt die Reaktionssequenz.

Fig. 22



Eine grössere Serie von Veröffentlichungen betrifft Desoxy-nitro-Zucker. In 1-Desoxy-1-nitroaldosen kann die NO<sub>2</sub>-Gruppe wegen ihrer Lage am anomeren Zentrum solvolytisch durch eine OH-Gruppe oder durch andere Substituenten ersetzt werden. Damit



eröffnete sich ein neuer Weg zur Herstellung höherer Ketosen. Zunächst musste die Herstellung der 1-Desoxy-1-nitroaldosen verbessert werden [55] (Fig. 23).

**220. Desoxy-nitrozucker**  
3. Mitteilung<sup>1)</sup>

**Synthese von Ketosen durch Kettenverlängerung von 1-Desoxy-1-nitroaldosen. Nucleophile Additionen und Solvolyse von Nitroaethern**

von **Bernard Aebischer<sup>a)</sup>**, **Jost H. Bieri<sup>b)</sup>**, **Roland Prewo<sup>b)</sup>** und **Andrea Vasella<sup>a)</sup>**<sup>b) 2)</sup>

<sup>a)</sup> Institut de chimie organique, Péroilles, CH-1705 Fribourg und  
<sup>b)</sup> Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(25. VIII. 82)

Fig. 23

Eine interessante Anwendung des Konzepts ist die Synthese von Shikimisäure-methylester (**21**) und Diethyl-phosphashikimat (**2**) aus D-Ribose bzw. Desoxynitroribose [56] (Fig. 24), sowie die Herstellung von N-Acetylneuraminsäure, N-Acetyl-4-epineura-

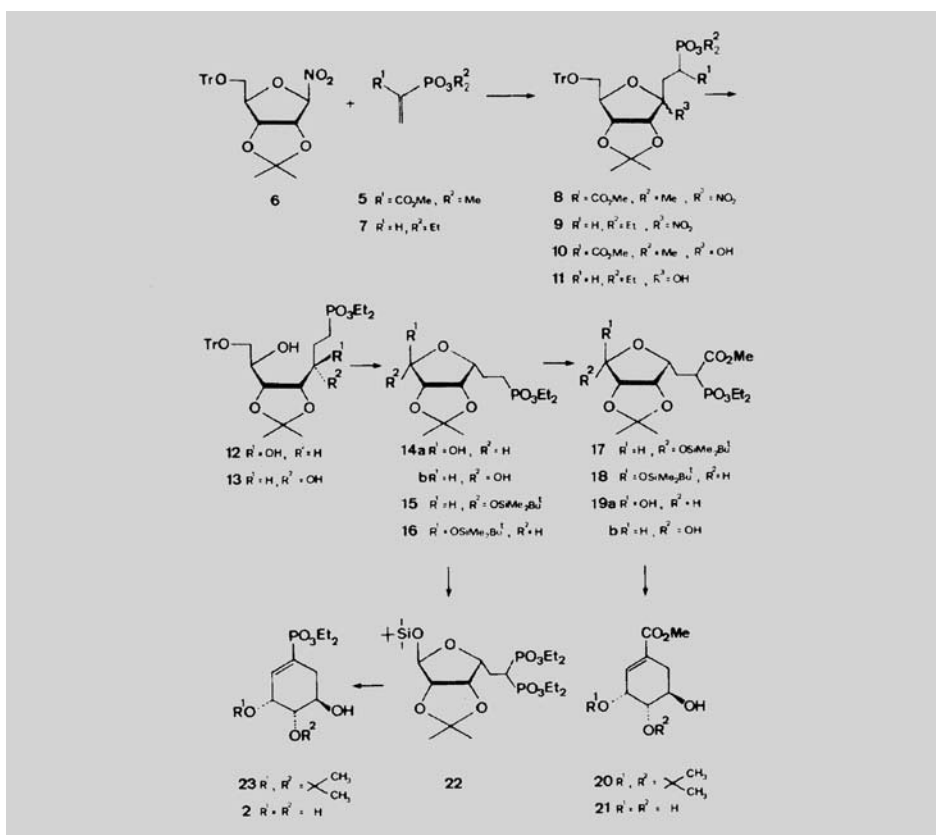


Fig. 24

minsäure und *N*-Acetyl-4-desoxyneuraminsäure und Analogen [57] (Fig. 25; **1**, **2** und **3**). Solche Analoga sind potentielle Sialidase-Inhibitoren [58]. 1986 beschrieb *Vasella*, ausgehend von Eninol (**2**), eine elegante Synthese des *D*-erythro-Sphingosins (**11**) und Ceramids (**1**), die Bausteine der Glycosphingolipide sind [59] (Fig. 26).

Fig. 25

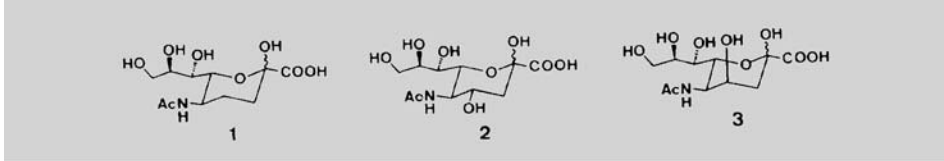
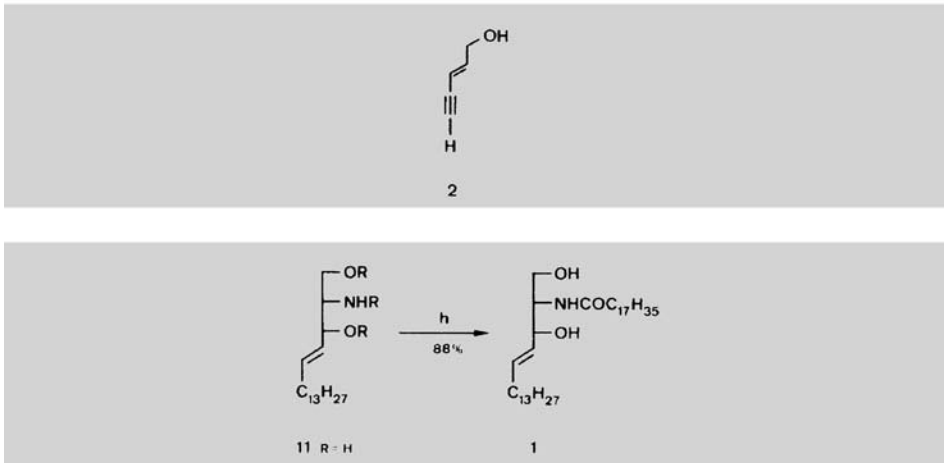


Fig. 26



In jüngster Zeit entwickelte *Vasella* eine neue Methode zur Synthese von Glycosiden, insbesondere von *O*-Aryl-glycosiden, die von Glycosylden-azirinen als Vorläufer von Glycosylid-carbenen und als Glycosyl-Donoren, ausgeht [60].

In den achtziger Jahren beschäftigte sich *Pierre Vogel* an der Universität Lausanne eingehend mit 7-Oxaabicyclo[2.2.1]heptanen. Sie wurden als Ausgangsmaterialien zur Synthese von Naturstoffen oder weiteren Verbindungen von biologischem Interesse benützt. Die diastereoisomerenreinen 7-Oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl-Derivate **1** und **2** ('Nackte Zucker' genannt) lassen sich leicht aus (-)- bzw. (+)-Camphansäure bereiten [61] (Fig. 27). Sie dienen zu einer neuen Totalsynthese von Derivaten der *D*- und *L*-Ribose

Fig. 27

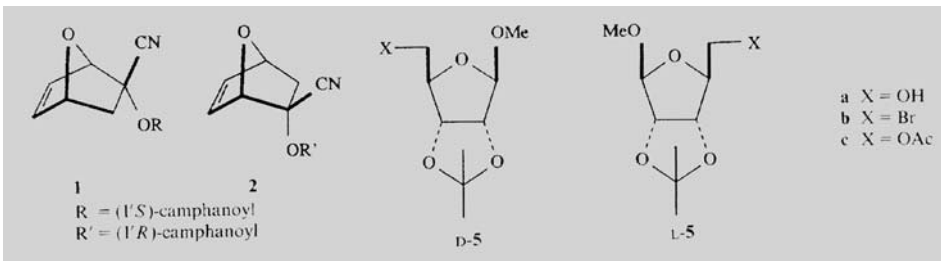




Fig. 30

**Insektentötende Stoffe I.**  
**Über Isolierung und Konstitution des wirksamen Teiles**  
**des dalmatinischen Insektenspulvers**

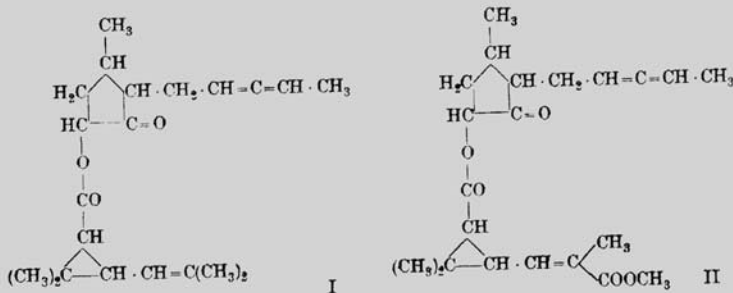
von H. Staudinger und L. Ruzicka<sup>1)</sup>.

(17. IV. 22.)

Über Insektenvertilgungsmittel ist im letzten Jahrzehnt sehr eingehend gearbeitet worden; handelt es sich doch hier um ein ausserordentlich wichtiges Problem. Denn nicht nur fällt alljährlich ein Teil der landwirtschaftlichen Erträge durch die Vernichtung durch Insekten anheim, sondern wie bekannt bedeuten die Insekten als Überträger von Krankheiten auch für die Menschen eine grosse Gefahr.

Die Auffindung eines stark wirksamen Insektengiftes, gegen welches Warmblütler und Menschen relativ unempfindlich wären, müsste deshalb von enormem Wert sein. Diese Gesichtspunkte führten dazu, die Frage nach der Zusammensetzung des wirksamen Teiles des Insektenspulvers zu bearbeiten. Wie die nachfolgenden Untersuchungen zeigen, liegt hier eine Substanz vor, die an Wirksamkeit alle bisher als Insektenvertilgungsmittel angewandten Substanzen bei weitem übertrifft, ausgenommen das Nicotin, das aber neben seiner Giftwirkung für Insekten auch eine solche für höhere Lebewesen besitzt<sup>2)</sup>.

Fig. 31



Über die Konstitution von Chlorophyll a und b berichteten 1932 *A. Stoll* und *E. Wiedemann* aus dem 'Wissenschaftlichen Laboratorium der Chemischen Fabrik vormals Sandoz', Basel [67]. Diese Studien gehen auf die Zeit zurück, die *Stoll* in München im Laboratorium von *Richard Willstätter* verbracht hatte (Fig. 32).

Mit der Untersuchung von herzaktiven Stoffen aus Pflanzen tat *Stoll* nach der Bearbeitung der Mutterkorn-Alkaloide einen weiteren, vor allem für die *Sandoz AG* als kommerzielles Unternehmen, glücklichen Griff [68]. Die Begründung ist aus den ersten Sätzen der geschichtlichen Einleitung der ersten Publikation über Scillaren A aus der Meerzwiebel ersichtlich. Sie gilt auch heute noch (Fig. 33).

Gleichzeitig gelang es, durch schonende Extraktionsmethoden, die enzymatische und andere Spaltungen verhindern, die genuinen Glycoside von *Digitalis lanata*, die Digilane A, B und C [69], und etwas später die Purpureaglycoside A und B aus *Digitalis*

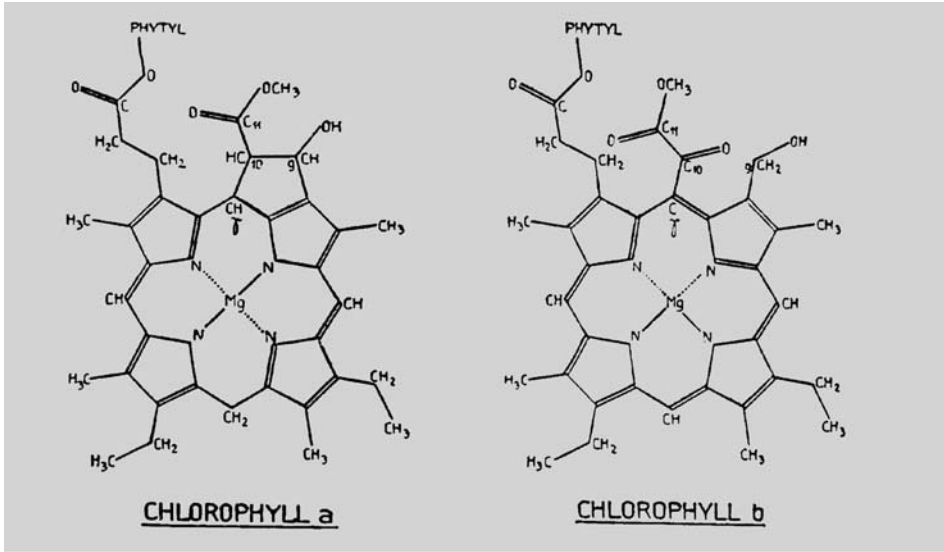


Fig. 32

**Die herzkaktiven Substanzen der Meerzwiebel<sup>1)</sup>. Scillaren A**  
 (1. Mitteilung über Herzglycoside)  
 von A. Stoll, E. Suter, W. Kreis, B. B. Bussemaker und A. Hofmann<sup>2)</sup>.  
 (27. V. 33.)

*1. Geschichtliche Einleitung.*

Es ist eine der gemeinsamen Aufgaben der Pharmakologie und der Biochemie, aus natürlichen Drogen die aktiven, pharmazeutisch verwendbaren Substanzen in reiner Form zu isolieren. Arbeiten in dieser Richtung erweitern einerseits die Kenntnis der Naturstoffe und geben Einblick in das Schaffen und die Bauweise der Natur; andererseits ermöglichen sie Vereinfachung durch Erhöhung der Zuverlässigkeit und Erweiterung der therapeutischen Verwendung, da der Gehalt an wirksamer Substanz und deren Beständigkeit, sowie die Verträglichkeit bei natürlichen Drogen oft unsicher sind.

Fig. 33

*purpurea* [79] rein zu isolieren. Über die Reinheit der Glycoside von *Digitalis lanata* kam es zu einer Kontroverse mit C. Mannich, Berlin-Dahlem [71] (Fig. 34), bei der aber keine Einigung erzielt werden konnte.

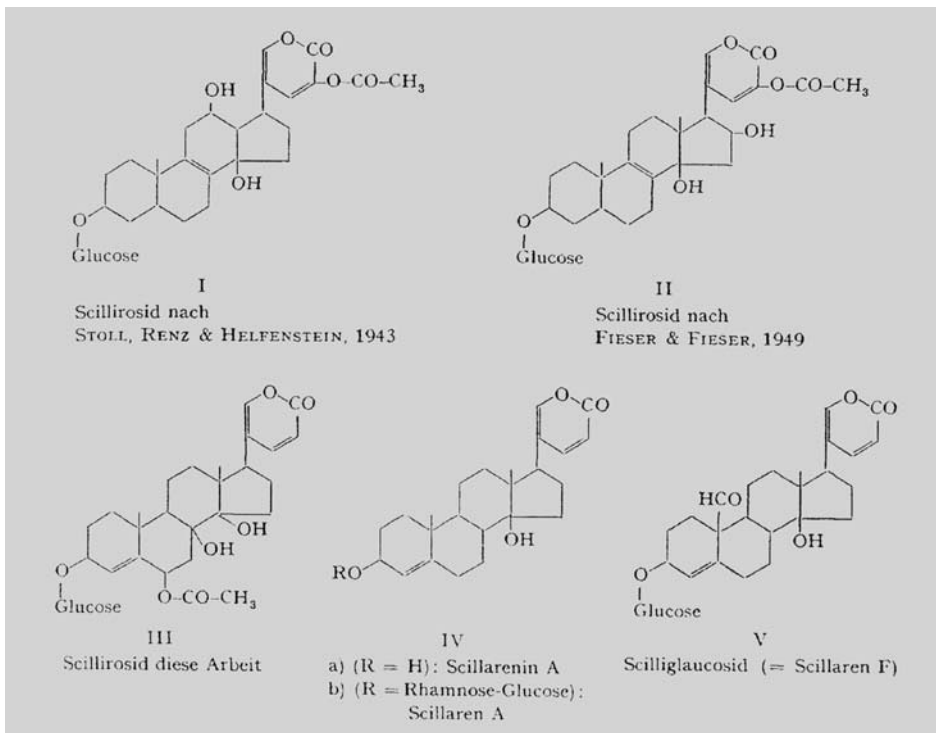
**90. Über die Glucoside der *Digitalis lanata*.**  
 (Entgegnung zu der voranstehenden Mitteilung von C. Mannich)  
 von A. Stoll und W. Kreis.  
 (1. VI. 34.)

Wir müssen an unserem bisherigen Standpunkt, dass C. Mannich und seine Mitarbeiter<sup>4)</sup> keine einheitlichen und auch keine reinen genuinen Glucoside der *Digitalis lanata* in Händen hatten, festhalten, aus Gründen, die wir bereits in früheren Mitteilungen<sup>5)</sup> auseinandergesetzt haben, die wir in dieser Entgegnung ergänzen und die geeignet sind, auch die jetzt vorgebrachten Argumente von Mannich zu entkräften.

Fig. 34

Von den grundlegenden Arbeiten dieser Zeit sei auch die Studie über *k*-Strophanthosid, das Hauptglycosid der Samen von *Strophanthus kombé*, erwähnt [72]. Es folgten bis 1973 über 50 weitere Arbeiten aus den Laboratorien der *Sandoz*, die Grundlegendes zur Kenntnis der herzwirksamen Glycoside beitrugen. Erwähnenswert ist Scillirosid, ein gegen Nager spezifisch wirksames Gift der roten Meerzwiebel [73]. Die Konstitutionsermittlung bereitete einige Schwierigkeiten, wie die diversen Struktur-Vorschläge zeigen [74] (*Fig. 35*).

Fig. 35



Nahe verwandt sind Scilliglaucosid [75], Scillirubrosid [76] und Scillicyanosid [77]. Bemerkenswert bei Scilliglaucosid und Scillicyanosid sind die 3-Stellung der (C=C)-Bindung und die Verknüpfung der Glucose mit der 5-OH-Gruppe entgegen der früheren Annahme (*Fig. 36*). Bei praktisch allen anderen Herzglycosiden trägt die 3-OH-Gruppe den oder die Zucker.

Gerade vor dem Ausbruch des Zweiten Weltkrieges begann auch *Reichstein*, Universität Basel, mit seinen Untersuchungen über herzwirksame 'Glykoside und Aglykone', zunächst im Zusammenhang mit Studien über Corticosteroide und später vorwiegend aus chemotaxonomischen Gründen. Die Ergebnisse sind in 335 grösstenteils in *HCA* erschienenen Publikationen niedergelegt. Die erste Mitteilung datiert aus dem Jahre 1938 (*Fig. 37*) [78]<sup>2)</sup>, die letzte [79] 1987, d. h. nach nahezu 50 Jahren! Ein wahrhaft immenses

<sup>2)</sup> Wie sich später herausstellte, besitzen die Cardenole eine  $\alpha,\beta$ - und nicht  $\beta,\gamma$ -ungesättigte  $\gamma$ -Lacton-Gruppierung.

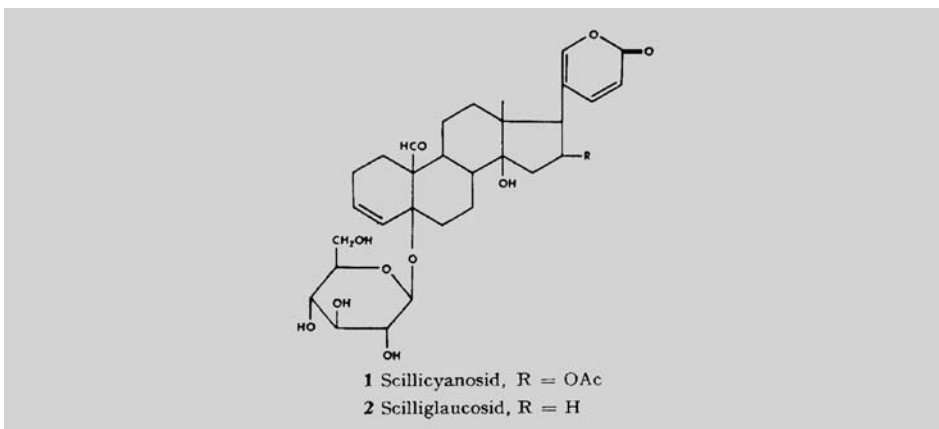


Fig. 36

**97. Ein neuer Abbau des Digoxigenins**  
von **M. Stelger** und **T. Reichstein**.  
(30. V. 38.)

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über Bestandteile der Nebennieren-Rinde sollte versucht werden, ob es nicht gelingt, aus passenden Herzgift-agluconen zu Di- oder Poly-oxy-ätiocolansäuren zu gelangen, die mit gewissen Abbauprodukten aus Corticosteron identisch sind und die möglicherweise auch wieder in Corticosteron übergeführt werden können. Als erster Versuch dazu wurde der oxydative Abbau des Digoxigenins durchgeführt.

I  
Digoxigenin

II  
Corticosteron

Fig. 37

Ceuvre liegt vor, das sich durch minutiöse Exaktheit auszeichnet. Die Konstitution von vielen neuen Steroidaglyconen und bisher unbekanntem Zuckern wurde sorgfältig abgeklärt. Reichstein legte auch grossen Wert auf die exakte botanische Identifizierung und Charakterisierung der untersuchten Pflanzen. Da es im Rahmen dieses Artikels unmöglich ist, die einzelnen Resultate zu würdigen, sollen willkürlich diejenigen Arbeiten zitiert werden, die jeweils nach einem Jahrzehnt erschienen sind. 1948 war es die 30. Mitteilung über die 'Desglucohellebrinacetatsäure' [80], 1958 die 186. Mitteilung über 'Untersuchungen der optischen Rotationsdispersion: Anwendung auf  $\alpha$ -Ketole und Aglykone der Steroidreihe' zusammen mit Carl Djerassi [81], 1979 (1978 war keine Mitteilung erschienen) die 334. Mitteilung [82] über die Cardenolide von *Asclepias syriaca*. Die letzte, bereits erwähnte Publikation [79] betraf den chemischen Abbau von Sarverogenin. Ein Faksimile der handschriftlichen Formelseite ist bereits abgebildet worden [83]. Da zu jener Zeit die Publikationen über Herzglycoside viele Seiten der HCA füllten, sprach man in Basel auch häufig von den 'Helvetica Glycosidica Acta'! In den fünfziger Jahren stand die Analyse der



*T. Reichstein und R. B. Woodward*

Samen aus *Strophanthus*-Arten im Vordergrund des Interesses. Es galt, eine industriell verwendbare Teil-Synthese des Cortisons zu entwickeln. Das hierfür geeignetste Ausgangsmaterial schien damals Sarmentogenin zu sein, denn es enthielt bereits die erwünschte O-Funktion in 11-Stellung. Da es unerwartet schwierig war, *Strophanthus*-Samen, die Sarmentogenin enthielten, zu beschaffen, wurden 1947 und 1950 zwei Mitarbeiter auf eine Expedition nach Westafrika geschickt, mit dem Auftrag, die richtige *Strophanthus*-Art zu finden. Sie waren zwar erfolgreich, doch wurden inzwischen rationellere Verfahren zur Herstellung von Corticosteroiden bekannt. Diese gingen einerseits von Diosgenin, einem Sapogenin aus mexikanischen *Dioscorea*-Arten, aus und beruhten andererseits auf der von der Firma *Upjohn* in den USA entwickelten mikrobiologischen

Fig. 38

## 220. Die Glykoside von *Strophanthus sarmentosus* P. DC.

8. Mitteilung<sup>1)</sup>.

Untersuchung von Einzelpflanzen der  
„Sarmentogenin-produzierenden Variante b“

*Strophanthus sarmentosus* var. *senegambiae* (A. DC.) Monachino.

Glykoside und Aglykone, 183. Mitteilung<sup>2)</sup>

von J. v. Euw, J. Gürtler, A. Lardon, K. Mohr, F. Reber, R. Richter,  
O. Schindler und T. Reichstein.

(24. IX. 57.)

*Strophanthus sarmentosus* P. DC. ist eine sehr polymorphe Art mit riesigem Verbreitungsgebiet<sup>25)</sup>, das einen grossen Teil des afrikanischen Kontinents deckt (vgl. frühere Kartenskizze<sup>17)</sup>).



11-Hydroxylierung. Fig. 38 zeigt einen Titel, der typisch für entsprechende Publikationen ist [84]. Die gleiche Arbeit enthält auch eine Landkarte mit genauen Fundstellen der Samenproben (Fig. 39). Das reichhaltige botanische Sammelgut veranlasste Reichstein,

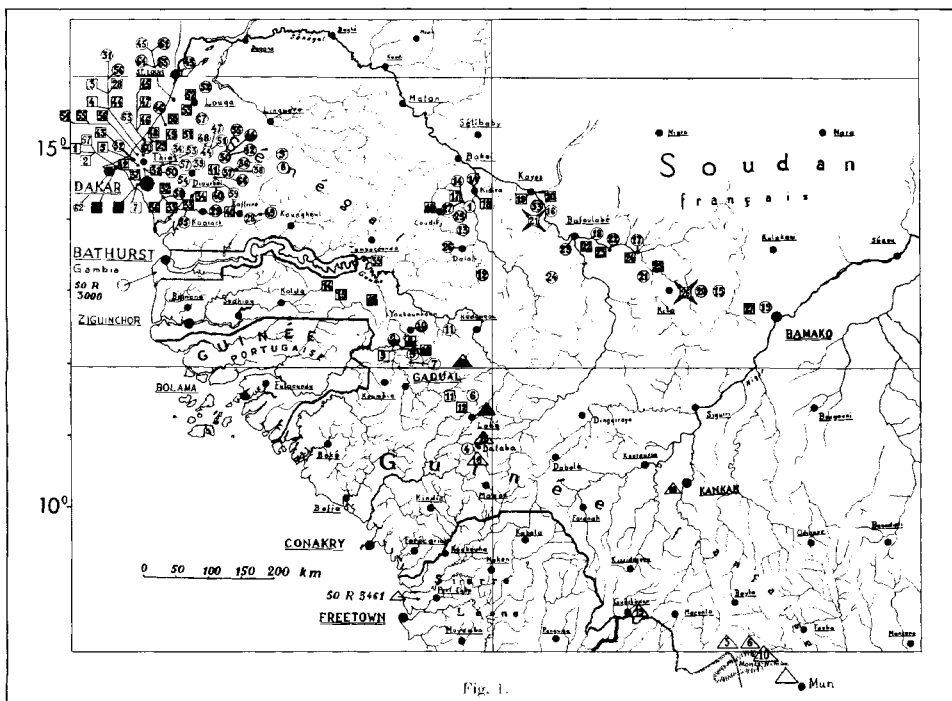


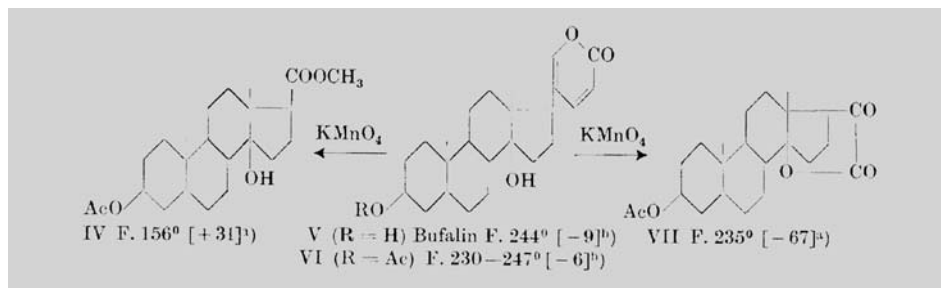
Fig. 39

der sich seit jeher auch für pflanzliche Naturstoffe interessiert hatte, Heil- und Giftpflanzen aus aller Welt zu untersuchen. Er fand aber auch Cardenolide als Abwehrstoffe bei Insekten. Die in den Jahren 1967–1975 in Zusammenarbeit mit der Londoner Entomologin Miriam Rothschild erzielten Resultate sind aber nicht in den HCA veröffentlicht [85].



Strukturell nahe verwandt mit den Cardenoliden sind die Bufadienolide. Sie enthalten an Stelle des an C(17) haftenden Butenolids eine 2,4-Hexadienolid-Gruppierung. Diese sogenannten Bufadienolide findet man als Bausteine pflanzlicher Glycoside, aber vor allem als Bestandteile der Krötengifte. *Kuno Meyer* und später *H. H. A. Linde* haben sich mit der Isolierung und Konstitutionsermittlung dieser Steroid-Klasse eingehend beschäftigt. Über 40 Beiträge wurden im Zeitraum von 1949 bis 1972 publiziert. 1949 berichtete *Meyer* über die Konstitution des Bufalins [86]. Durch den oxidativen Abbau der Lacton-Seitenkette ist es zum ersten Mal gelungen, ein herzaktives Bufogenin in zwei Steroid-Derivate bekannter Struktur überzuführen und einwandfrei zu zeigen, dass Bufalin bis auf die Natur des Lacton-Ringes auch räumlich genau gleich gebaut ist wie Digitoxigenin (Fig. 40). Erwähnenswert ist eine spätere Arbeit, in der über die Isolierung

Fig. 40



von Cardenoliden aus einem chinesischen Krötengift berichtet wird. Damit sind zum ersten Mal gleichzeitig Cardenolide *und* Bufadienolide in einem biologischen Material nachgewiesen worden [87] (Fig. 41).

Fig. 41

### 180. Cardenolide aus dem chinesischen Krötengift *Ch'an Su*

Über Krötengifte, 35. Mitteilung<sup>1)</sup>

von **Niklaus Höriger**, **Horst H. A. Linde** und **Kuno Meyer**

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel

Herrn Dr. *O. Isler* zum 60. Geburtstag gewidmet

(26. III. 70)

Die Umwandlung von Cardenoliden und Bufadienoliden durch Mikroorganismen war Gegenstand von eigenen Untersuchungen in den Jahren 1958–1971. Gleich zu Beginn dieser Studien wurde die selektive 12 $\beta$ -Hydroxylierung von Digitoxigenin und Bufalin durch *Fusarium lini* gefunden [88]. Überraschend hydroxylierte der gleiche Organismus Steroide der Androstan- und Pregnan-Reihe in der 15 $\alpha$ -Stellung [89]. Diese Beobachtungen führten zu einer detaillierten Studie über die Substrat-Spezifität der hydroxylierenden Enzyme von *F. lini* [90].

In der Firma *Sandoz AG*, Basel, wurde nicht nur über Herzglycoside gearbeitet, sondern auch andere Pflanzen mit potentieller pharmakologischer Aktivität chemisch analysiert. Erwähnenswert sind die Anthraglycoside, die Sennoside aus Sennadrogen, die seit Jahrhunderten als Laxantien benützt worden sind [91]. Der Knoblauch (*Allium*

*sativum*) findet ebenfalls seit langer Zeit besonders in den Mittelmeerländern nicht nur als Gewürz- und Nahrungsmittel, sondern auch als Volksheilmittel prophylaktisch und kurativ ausgedehnte Verwendung. Die genuine Muttersubstanz des Knoblauch-Öls ist Alliin, für das 1948 die Struktur eines *S*-Allyl-cystein-sulfoxids (Fig. 42) vorgeschlagen wurde [92]. Wenige Jahre später erfolgte die Synthese des natürlichen Alliins und seiner drei optisch aktiven Isomeren. (+)-*S*-Allyl-L-cystein-sulfoxid erwies sich als identisch mit dem natürlichen Alliin [93].

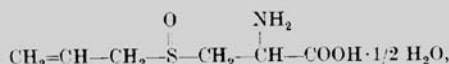
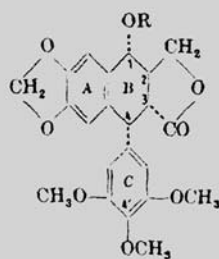


Fig. 42

Als medizinisch sehr erfolgreich erwies sich die in den frühen fünfziger Jahren begonnene chemische Untersuchung der im Himalaya-Gebiet heimischen Berberidacee *Podophyllum emodi*, die mit dem nordamerikanischen *Podophyllum peltatum* nahe verwandt ist. Ihre Rhizome enthalten reichliche Mengen Harz, das in Indien und Nordamerika medizinische Verwendung gefunden hat. Der Hauptwirkstoff aus der wasserunlöslichen Harz-Fraktion ist das Podophyllotoxin, das zur Klasse der Lignane gehört (Fig. 43). In



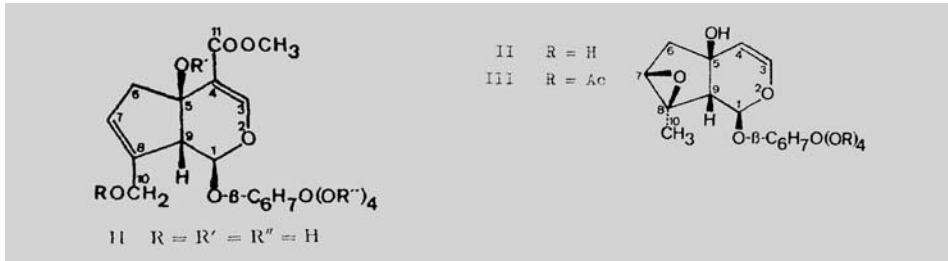
I R = H; Podophyllotoxin  
II R =  $\beta$ -Glucosido-Rest

Fig. 43

jüngerer Zeit wurde gefunden, dass dieser Stoff mitrosehemmende und tumorzerstörende Eigenschaften besitzt. 1954 berichteten *Stoll et al.* über die Isolierung des Podophyllotoxin- $\beta$ -D-glucosids aus den wasserlöslichen Anteilen der Rhizome [94]. Es war durch  $\beta$ -Glucosidasen leicht spaltbar. In der Folge liessen sich sowohl aus *Podophyllum emodi* als auch *Podophyllum peltatum* weitere antimittotisch aktive Lignan-glucoside isolieren [95]. 1968/69 wurde über die Synthese von Podophyllotoxin- $\beta$ -D-glucosid und neue Glycosidierungsverfahren berichtet [96]. Zur Verbesserung des therapeutischen Index wurde bei *Sandoz* eine grosse Anzahl von Derivaten sowohl der Aglycone als auch der Glucoside hergestellt. Das Ethylen-Derivat (Handelsname *VP 16*, *Etoposide*<sup>®</sup>) erwies sich bei der klinischen Prüfung als am günstigsten, besonders bei der Bekämpfung des Hodenkrebses. Damit waren die chemischen Arbeiten abgeschlossen. Da Mitte der siebziger Jahre die Krebsforschung nicht mehr zu den Prioritäten der *Sandoz AG* zählte, wurden 1978 der amerikanischen Firma *Bristol-Meyers* Lizenzen zum Vertrieb der Podophyllum-Präparate erteilt.

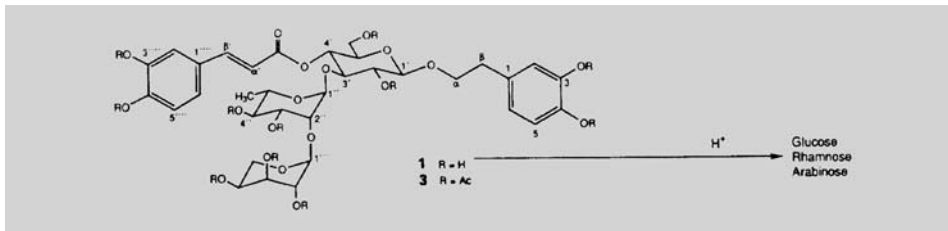
Eine weitere Klasse von pflanzlichen Glycosiden, die mit Loganin verwandten Iridoid-Glucoside, wird von **Otto Sticher** an der ETH-Zürich bearbeitet. Die ersten 1969/70 in den *HCA* erschienenen Publikationen betreffen Theviridosid aus der Stammrinde von *Thevetia peruviana* [97] und Galiridosid aus Blättern von *Galeopsis tetralit* [98] (Fig. 44).

Fig. 44



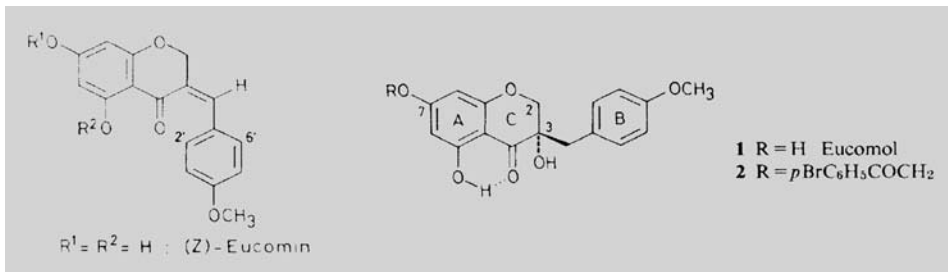
Strukturelle Varianten wurden später in *Veronica officinalis* gefunden [99]. Neben den Iridoid-Glucosiden wurden neue Phenylpropanoide-Glucoside isoliert, z. B. Lavandulifoliosid (Fig. 45) [100].

Fig. 45



Bei der Suche nach herzwirksamen Steroid-Glycosiden in den Zwiebeln von *Eucomis bicolor* (Liliaceae) entdeckten wir zufällig die Homoisoflavanone, eine neue Klasse von Naturstoffen [101]. Beispiele sind Eucomin und das optisch aktive Eucomol, dessen absolute Konfiguration durch die Röntgen-Strukturanalyse des 7-*O*-(*p*-Bromophenacyl)-Derivats bestimmt wurde [102] (Fig. 46).

Fig. 46



Bei Eucomin ist das (*Z*)-Isomere genuin, während das ursprünglich isolierte (*E*)-Isomere ein Artefakt ist. Aus der Biogenese folgt, dass C(2) das zusätzliche C-Atom ist, d. h. der Aufbau ist das Resultat der Kombination einer (C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>)-Einheit, die aus Phenylalanin stammt, mit dem aromatischen Ring B, dessen Vorläufer ein Triketid ist.



**T. Reichstein**  
während eines Laborausflugs,  
Bürgenstock, 1957

Die Schaffenskraft von *Reichstein* war auch nach seiner Emeritierung ungebrochen. So nahm er noch Ende der sechziger Jahre zusammen mit *C.-J. Widén*, Universität Helsinki, die chemische Untersuchung der Inhaltsstoffe von Farnen, die ihn besonders auch botanisch interessierten, in Angriff. Die erste chemische Publikation erschien 1970 [103] (*Fig. 47*). Einige Arten der Farn-Gattung *Dryopteris*, vor allem *D. filix-mas*, der

**259. Trispara-aspidin, ein neues Phloroglucid aus dem Farn  
*Dryopteris remota* (A. Br.) Hayek**

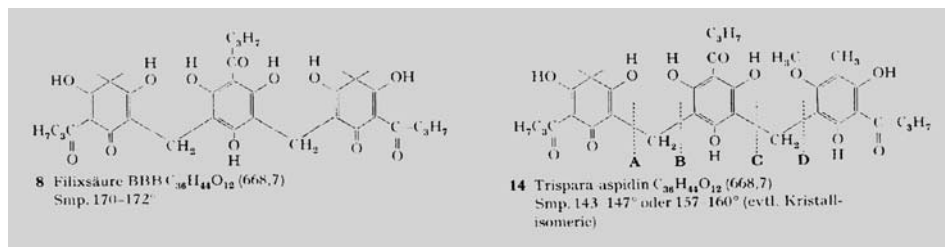
von **C.-J. Widén, J. von Euw und T. Reichstein**  
Abteilung für Pharmakognosie der Universität Helsinki und  
Organisch-chemisches Institut, Basel

(14. X. 70)

*Fig. 47*

Wurmfarn, werden seit langem medizinisch verwendet. Die Phloroglucide sind als Träger der Wirkung erkannt worden, und die wichtigsten Vertreter, z. B. die Filixsäure (Fig. 48), sind schon lange bekannt. In den Pflanzen liegen komplizierte und schwer trennbare Gemische vor. Als neue Verbindung wurde Trispara-aspidin (Fig. 48) isoliert. Die Unter-

Fig. 48



suchung weiterer *Dryopteris*-Arten aus Kenya, Madeira, den Azoren und den Kanarischen Inseln sowie aus England, Schottland und der Bretagne lieferte weitere Phloroglucide und gab interessante taxonomische Hinweise. Die chemische Bezeichnung der Verbindungen ist manchmal etwas seltsam, was aber mit der experimentellen Qualität der Untersuchungen natürlich nichts zu tun hat [104]. Die letzte Veröffentlichung dieser Reihe (Fig. 49) über die Massenspektren von Phloroglucinolen erschien 1987 [105], dem

Fig. 49

**83. Field-Desorption Mass Spectra of Fern Phloroglucinols Containing Three to Six Ring Constituents<sup>1</sup>**

by **Wilhelm J. Richter\*** and **F. Raschdorf**  
Central Function Research, *Ciba-Geigy Ltd.*, CH-4002 Basel

and **Josef v. Euw** and **Tadeus Reichstein\***  
Institute of Organic Chemistry, University of Basel, St. Johannis-Ring 19, CH-4056 Basel

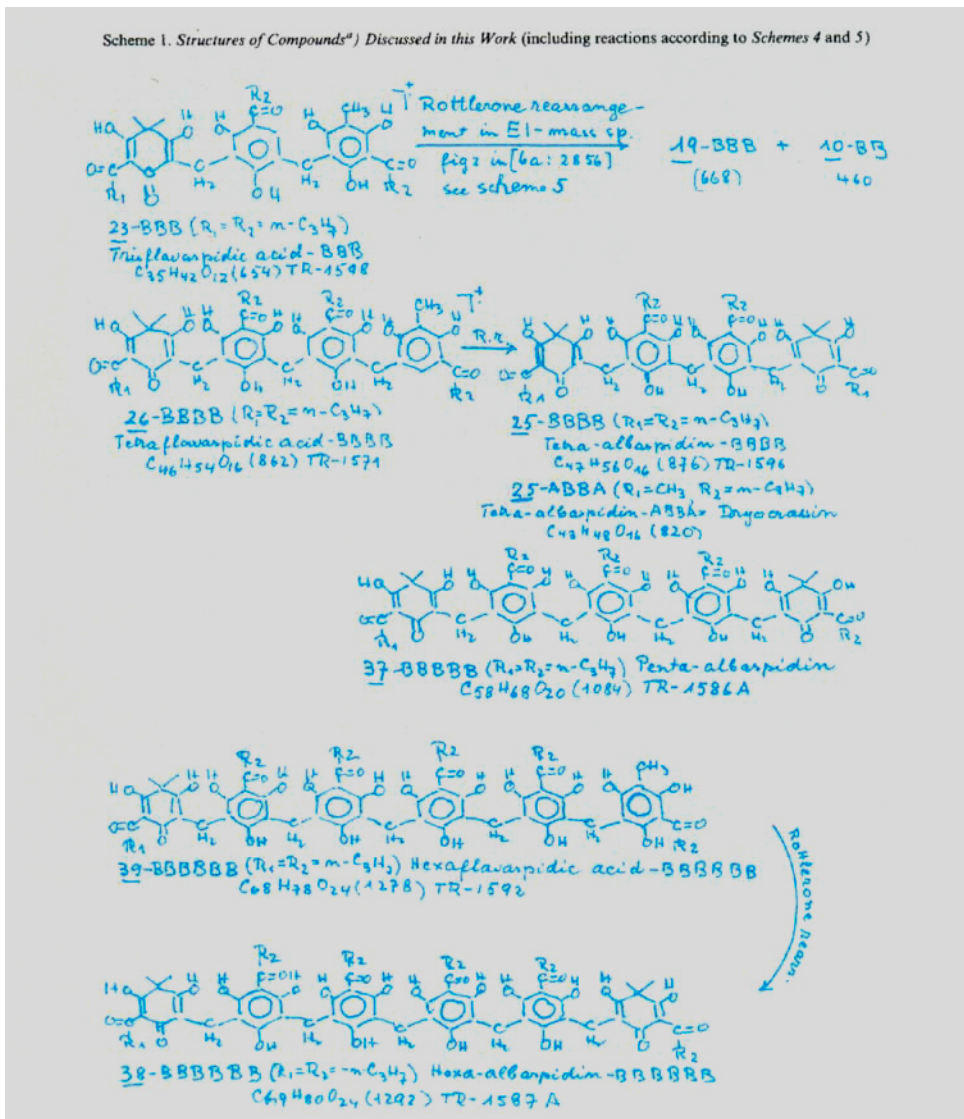
and **Carl-Johan Widén**  
Institute of Pharmaceutical Chemistry, University, SF-70101 Kuopio

(23. IV. 87)

Jahre des 90. Geburtstages von *Reichstein*. Zu seinen Ehren reproduzierten die *HCA* seine handgeschriebenen Strukturformeln (Fig. 50).

Schliesslich seien die Arbeiten über Pflanzeninhaltsstoffe, die an den Westschweizer Universitäten Neuchâtel und Lausanne von *A. Jacot-Guillarmod*, *K. Hostettmann* und *R. Tabacchi* zuerst gemeinsam, später getrennt durchgeführt worden sind. Besonders eingehend untersuchten sie Flavone und Xanthone der Blätter diverser *Gentiana*-Arten. Einige neue Vertreter von *O*-Glucosiden wurden gefunden [106]. Ein Beispiel für die Struktur dieser Stoffe sind die Derivate **1** und **2** von Iso-orientin [107] (Fig. 51). Später wandte sich *Hostettmann* der Erforschung von Saponinen zu, die molluscidale Eigenschaften aufweisen [108]. Es folgte die Isolierung von antifungisch aktiven Stoffen [109].

Fig. 50



Zwei neue Hyperforin-Derivate (Fig. 52) wiesen wachstumshemmende Aktivität gegenüber Carcinomzellen des menschlichen Colons auf [110]. Das meiste Pflanzenmaterial stammte aus Afrika. Bei der Trennung der Stoffgemische machte *Hostettmann* ausgiebig von der von ihm mit *Nakanishi* entwickelten Methode der Tröpfchen-Gegenstromverteilung Gebrauch [111].

Mit der chemischen Zusammensetzung von Extrakten aus Flechten und Moosen, die auf Eichen wachsen, *Evernia prunastri*, beschäftigte sich *Tabacchi* [112]. Meist liegen Depside vor, worunter sich auch neue Vertreter fanden [113].

Fig. 51

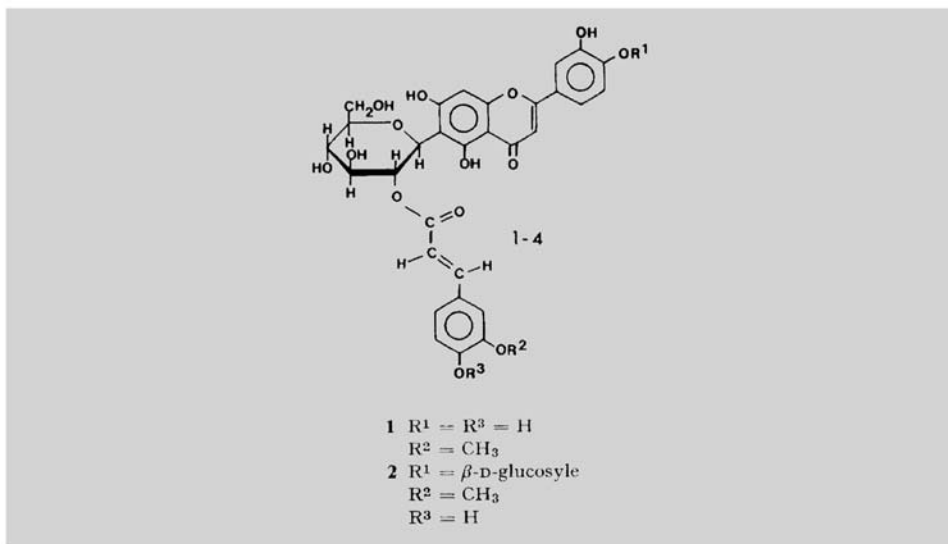
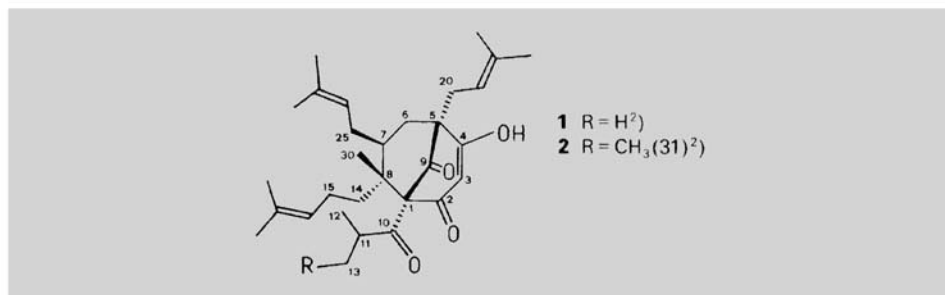
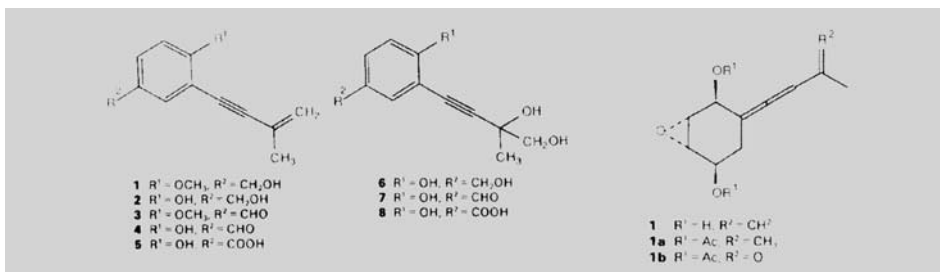


Fig. 52



Entyprosis oder die 'Dying-arm'-Krankheit ist für das 'Dieback' von Weinbergen, das in der Schweiz, Frankreich und anderen Ländern Ende der achtziger Jahre beobachtet worden ist, verantwortlich. Der pathogene Pilz ist *Eutopya lata*. Als Toxine wurden aromatische Acetylen-Derivate und neuartige Allen-epoxycyclohexane identifiziert [114] (Fig. 53).

Fig. 53





**4. Mikrobielle Stoffwechselprodukte.** – Die Entdeckung der Penicilline durch *Alexander Fleming* im Schimmelpilz *Penicillium notatum* im Jahre 1929 und des Streptomycins im Actinomycet *Streptomyces griseus* durch *Selman A. Waksman* während des Zweiten Weltkriegs leitete die Ära der chemischen Mikrobiologie ein. Die mikrobiellen Sekundärmetabolite, insbesondere die Antibiotica, stellen deshalb ein relativ junges Gebiet der Naturstoff-Chemie dar, etwa im Vergleich zu den pflanzlichen Alkaloiden. Der Begriff des Antibioticums wurde vom Mikrobiologen *Waksman* 1947 eingeführt, nachdem vorher eher von ‘antiseptischen’ oder ‘desinfizierenden’ Substanzen die Rede war. Nach *Waksman* versteht man unter Antibiotica Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen, welche das Wachstum von Bakterien und anderen Mikroorganismen hemmen oder diese abtöten.

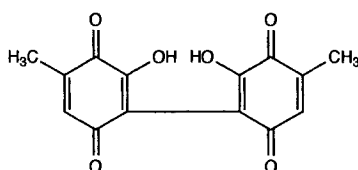
Im Gegensatz zu den angelsächsischen Ländern hat die chemische Erforschung mikrobieller Stoffwechselprodukte in der Schweiz sowohl an den Hochschulen als auch in den Forschungslaboratorien der chemischen Industrie spät eingesetzt. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass man in den *HCA* die ersten entsprechenden Publikationen erst Ende der vierziger und in den fünfziger Jahren antrifft. Allerdings sind einige wenige Arbeiten von *Posternak*, Université de Genève, über Inhaltsstoffe von niederen Pilzen (*‘Recherches sur la biochimie des champignons inférieurs’*) früher erschienen, gewissermaßen als Ausnahmen, welche die Regel bestätigen.

1938 klärte *Posternak* die Konstitution des *Phoenicins* (**1**), eines Stoffwechselprodukts von *Penicillium phoeniceum*, auf und führte seine Synthese durch [115] [116] (*Fig. 54*). Es

149. Recherches sur la biochimie des champignons inférieurs II.  
Sur la constitution et la synthèse de la phoenicine  
et sur quelques nouveaux dérivés de la 4,4'-ditoluquinone<sup>2)</sup>  
par Théodore Posternak.  
(1. IX. 38.)

*Fig. 54*

handelt sich um die erste natürliche dichinoide Verbindung. Ein aus *Penicillium citreo-roseum* isoliertes Pigment, Citreo-resein, erwies sich als das erste Anthrachinon-Derivat,

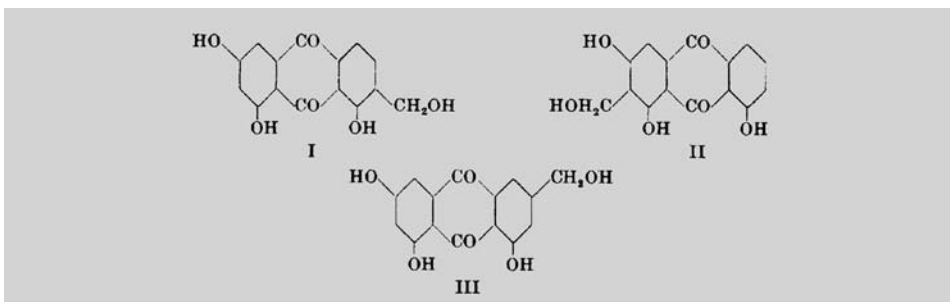


**1**

das aus einer *Penicillium*-Art stammt. Welche von den drei Strukturen **I–III** zutrifft, liess sich damals nicht abklären [117] (*Fig. 55*). Strukturell nahe verwandt ist auch Roseopur-

28. Recherches sur la biochimie des champignons inférieurs III.  
Sur le pigment de *Penicillium citreo-roseum* *Dierckx*<sup>1)</sup>  
par Théodore Posternak et Jean-Paul Jacob.  
(31. I. 40.)

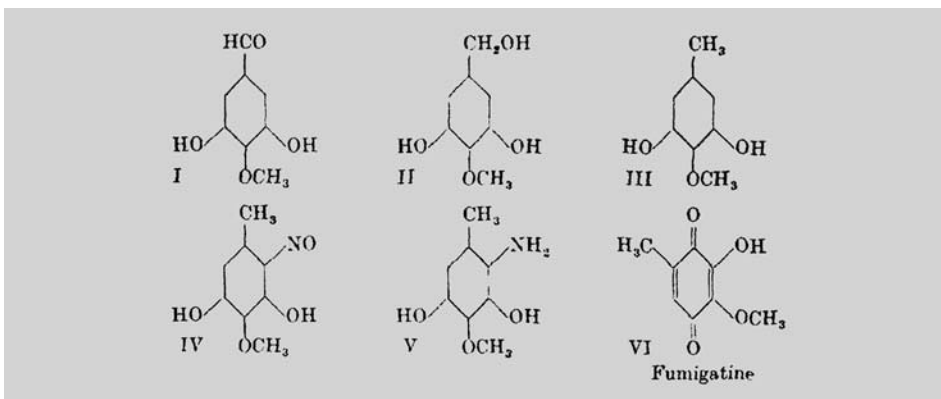
*Fig. 55*

Fig. 55  
(Fortis.)

La citréo-roséine est donc le premier dérivé anthraquinonique qui ait été isolé d'une culture de *Penicillium*. Ajoutons que l'un de nous a retiré des cultures d'une autre espèce de *Penicillium* (*Penicillium roseo-purpureum* *Dierckx*) un pigment répondant à la formule  $C_{16}H_{12}O_6$ , qui représente un dérivé monométhylé de la citréo-roséine. Sa description fera l'objet d'une communication ultérieure.

purin, ein aus *Penicillium roseo-purpureum* isoliertes Pigment [118]. In einer letzten Publikation über Stoffwechselprodukte von Schimmelpilzen beschrieben *Posternak* und *Ruelius* die Synthese von Fumigatin, eines *p*-Benzochinon-Derivats aus *Aspergillus fumigatus* [119]. Man beachte die damals übliche verwirrende Darstellung von aromatischen Verbindungen als Cyclohexan-Derivate (Fig. 56)!

Fig. 56



Nach dieser Pionierleistung auf dem Gebiete der chemischen Mikrobiologie konzentrierte sich *Posternak* vor allem auf die Chemie der Cyclitole.

Über die Isolierung von Gentisin-alkohol, der antibakteriell gegen Staphylokokken wirksam ist, neben Patulin aus Kulturfiltraten eines Stammes von *Penicillium*, vermutlich *P. patulum*, berichtete *Brack* 1947 [120] (Fig. 57). Bei dieser Publikation handelt es sich um die erste aus der pharmazeutischen Industrie, in diesem Falle der *Sandoz AG*, Basel. Ihr sollten später Veröffentlichungen über bahnbrechende Resultate folgen.

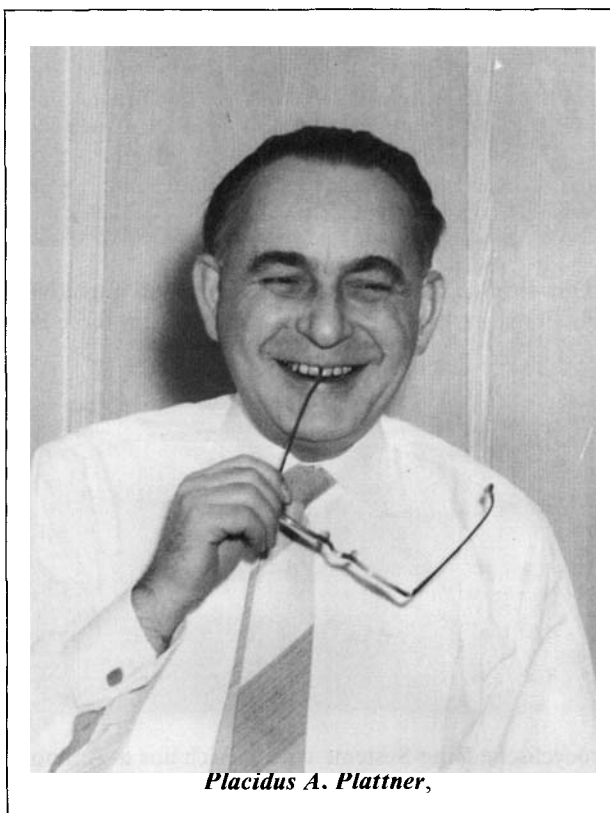
**1. Isolierung von Gentisinalkohol neben Patulin aus dem Kulturfiltrat eines *Penicillium*-Stammes und über einige Derivate des Gentisinalkohols.**

(1. Mitt. über antibakterielle Stoffe)

von **A. Braeck.**

(29. X. 46.)

Einen neuen Akzent setzte **Placidus A. Plattner**, ETH-Zürich, mit den Untersuchungen über Welkstoffe, die er in Zusammenarbeit mit *E. Gäumann*, dem Leiter des Instituts für spezielle Botanik der ETH-Zürich, begann. Die erste Mitteilung (Fig. 58) erschien 1945, in der einleitend die Bedeutung einer chemischen Untersuchung der Welkekrankheiten erläutert wird [121].



Besonders *Fusarien*-Arten sind Urheber von Welkekrankheiten in Pflanzen. Die dafür verantwortlichen Substanzen liessen sich in vielen Fällen isolieren und die oft neuartigen chemischen Strukturen aufklären. Ein interessantes Beispiel stellen die Ennia-

Fig. 58

## 20. Über ein Welke erzeugendes Stoffwechselprodukt von *Fusarium lycopersici* Sacc.

von P. A. Plattner und N. Clauson-Kaas.

(23. XII. 44.)

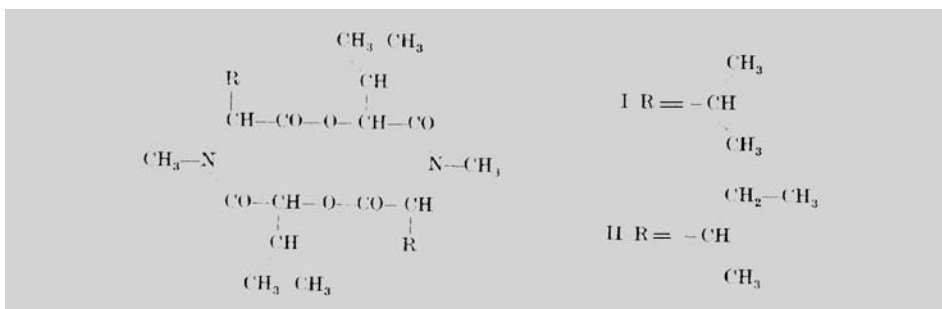
### Einleitung

Gewisse Pilze, die als Parasiten auf Pflanzen leben, haben die Fähigkeit, ihre Wirtspflanze zum Welken und zum Absterben zu bringen. Solche Welkekrankheiten werden u. a. auch von Pilzen der Gattung *Fusarium* hervorgerufen (Fusariosen) und sind vor allem an wertvollen Kulturpflanzen untersucht worden, da die wirtschaftlichen Schäden, welche durch den Pilzbefall entstehen, sehr erheblich sind<sup>1)</sup>.

Dass der Pilzbefall die primäre Ursache der Welkekrankheiten ist, ist heute unbestritten. Dagegen herrscht über die Art und Weise, in welcher die schädigende Wirkung der Pilze zustande kommt, noch keineswegs Klarheit. Die von vielen Forschern vertretene Ansicht, dass in erster Linie toxische Stoffwechselprodukte der Pilze für das Welken der Pflanzen verantwortlich sind, ist noch nicht sichergestellt, und auch nicht allgemein anerkannt<sup>2)</sup>. Diese Frage wird sich erst mit Aussicht auf Erfolg bearbeiten lassen, wenn es gelingt, die giftigen Stoffwechselprodukte der Parasiten zu isolieren und für phytopathologische Versuche zur Verfügung zu stellen.

tinne dar. Aufgrund der Produkte der Hydrolysen unter sauren und basischen Bedingungen ergaben sich für Enniatin A die Struktur **II** und Enniatin B die Konstitution **I** [122] (Fig. 59).

Fig. 59



Es liegen makrocyclische Ring-Systeme vor, die sich aus  $\alpha$ -Amino- und  $\alpha$ -Hydroxy-säuren zusammensetzen und als Depsipeptide bezeichnet werden. Später wurden noch eine Reihe ähnlicher Naturstoffe gefunden. Eine Synthese von Enniatin B wurde erst 1963 beschrieben; sie stammt aus den Forschungslaboratorien der *F. Hoffmann-La Roche AG*, Basel [123]. Ein *Debye-Scherrer*-Pulverdiagramm zeigte, dass das Syntheseprodukt **XII** mit natürlichem Enniatin B identisch und vom ebenfalls hergestellten Depsipeptid **VIII** verschieden war (Fig. 60).

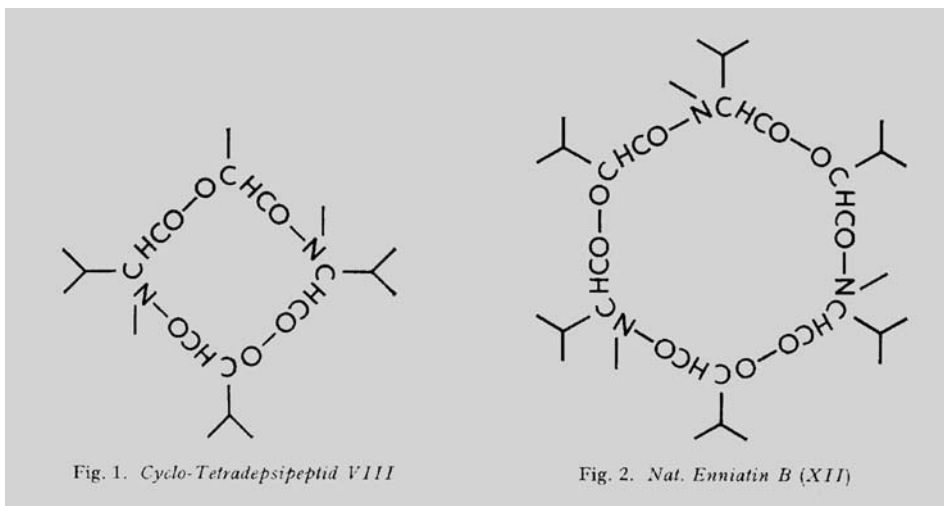


Fig. 60

Plattner beschäftigte sich auch mit der Konstitution des Patulins, das Raistrick *et al.* [124] isoliert hatten. Ihr Strukturvorschlag I fand aber nicht allgemeine Zustimmung [125]. Zur Diskussion wurden die weiteren Formeln II und III gestellt [126], wobei die letztere von Woodward [127] vorgeschlagen wurde (Fig. 61).

Plattner schreibt: 'Schwieriger ist es, auf analytischem Wege die Lage der Doppelbindung und den Ort des Lacton-Ringschlusses festzulegen. Neben der Formel von Woodward scheint uns für Patulin auch die Formel II heute noch durchaus diskutierbar.' In der Folge

## 157. Welkstoffe und Antibiotika.

12. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Über die Konstitution des Patulins

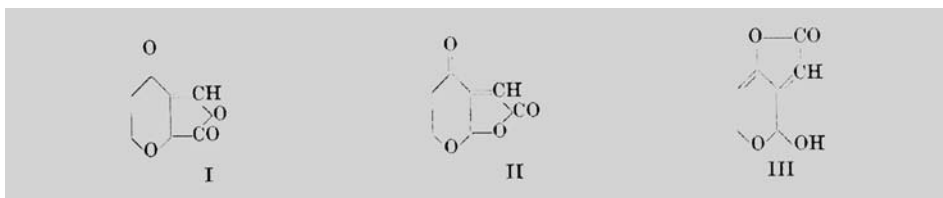
von B. G. Engel, W. Brzeski und Pl. A. Plattner.

(28. III. 49.)

Fig. 61

H. Raistrick und Mitarbeiter<sup>2)</sup> haben für Patulin, ein Antibiotikum, das sie aus Kulturen von *Penicillium patulum* Bainier isolierten, die Struktur eines 3-Oxymethylen-tetrahydrocomansäure-Lactons (I) vorgeschlagen. Diese Formel wurde von späteren Bearbeitern im wesentlichen übernommen<sup>3)</sup>.

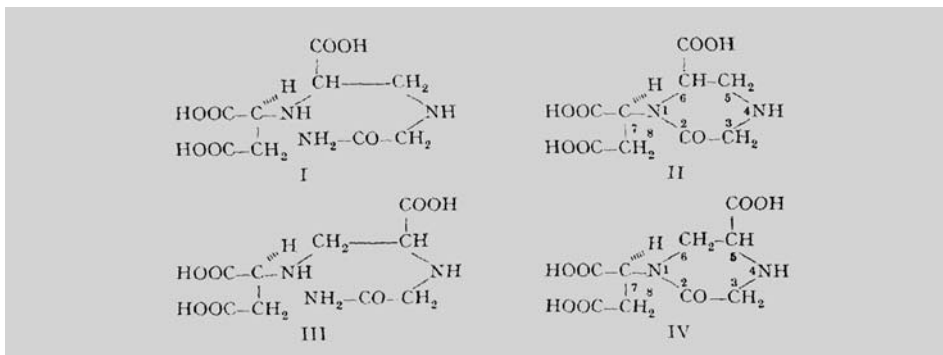
Eine eingehendere Betrachtung der Abbauergebnisse der verschiedenen Bearbeiter zeigt nun aber, dass die Formel I und die von Bergel, Morrison, Moss und Rinderknecht<sup>4)</sup> in Betracht gezogenen tautomeren Formen derselben nicht die einzigen sind, welche weitgehend mit den experimentellen Resultaten in Einklang stehen, und auch die bis heute bekannt gewordenen Versuche zur Synthese<sup>5)</sup> verstärkten unsere Zweifel an der Richtigkeit der allgemein angenommenen Patulin-Formel.

Fig. 61  
(Forts.)

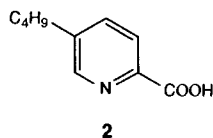
erwies sich aber der Strukturvorschlag **III** von *Woodward* als richtig. Die erste Totalsynthese gelang *Woodward* und *Singh* [128] Jahre später. Sie bestätigte die von ihm postulierte Konstitution.

Lycomarasmin ist der Erreger der infektiösen Tomatenwelke von *Fusarium lycopersici*. Seine Konstitutionsermittlung bereitete grosse Schwierigkeiten. Neben diesem Wirkstoff wurde auch eine nahezu verwandte, biologisch inaktive Verbindung, die sogenannte Substanz J, isoliert. Sie entsteht leicht aus Lycomarasmin durch Abspaltung von 1 equiv.  $\text{NH}_3$ . Bereits die röntgenographische Bestimmung des Molekulargewichts des Welkstoffes *via* dessen  $\text{Cu}^{\text{II}}$ -Salz erwies sich als problematisch [129]. Aufgrund der chemischen Ergebnisse verblieben für Lycomarasmin und Substanz J die Wahl zwischen den zwei Formelpaaren **I**, **II** und **III**, **IV**. Eine Entscheidung liess sich durch eine sorgfältige Analyse der NMR-Spektren, natürlich dem damaligen Stand der Technik entsprechend, herbeiführen, nämlich **III** für Lycomarasmin und **IV** für Substanz J (Fig. 62). Die Synthese der Anhydro-lycomarasminsäure gelang 1963 *Hardegger et al.* [130].

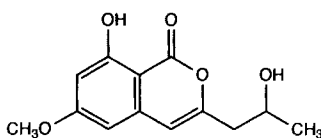
Fig. 62



Einige Aufmerksamkeit beanspruchte die Fusarinsäure, das Welketoxin von *Gibberella Fujikuroi*. Die Konstitution der 5-Butylpyridin-2-carbonsäure (**2**) wurde 1954 ermittelt. Gleichzeitig wurde die erste Synthese dieser relativ einfach strukturierten achiralen Verbindung realisiert [131], der bald weitere folgten [132].

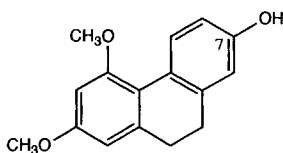


Nach der Übersiedlung von *Plattner* in die Forschungsleitung der *F. Hoffmann-La Roche AG*, Basel, setzte *Hardegger* die Arbeiten über die Welkstoffe an der ETH-Zürich fort. Erwähnenswert sind die Studien über Diaporthin, den Erreger des Kastanienkrebses [133]. Der produzierende Mikroorganismus *Endothia parasitica* hat durch äusserst heftige Epidemien die Edelkastanie (*Castanea*) Nordamerikas in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts nahezu zum Verschwinden gebracht. Die Autoren schreiben: ‘*ein gleiches Schicksal ist auch für die Kastanienwälder Europas zu erwarten, falls es nicht rechtzeitig gelingt, resistente Kastanienarten zu züchten oder die Krankheit anderweitig einzudämmen. Die vom Kastanienkrebs befallenen Bäume gehen in der Regel ein.*’ Die Konstitution des Diaporthins (**3**) wurde erst neun Jahre später ermittelt [134].



3

Die Untersuchungen über induzierte Abwehrstoffe bei Orchideen führten zu Orchinol. Es ist ein Abwehrstoff, der von gewissen Orchideen unter dem Einfluss des Krankheitserregers *Rhizictoria repens* produziert wird und dessen Wirksamkeit sich gegen diesen und einige andere Krankheitserreger richtet. Es kommt ihm die Konstitution des 9,10-Dihydro-7-hydroxy-2,4-dimethoxyphenanthrens (**4**) zu [135]. Eine der letzten Publikationen über Welkstoffe ist *Plattner* zu seinem 70. Geburtstag gewidmet (*Fig. 63*) [136].



4

## 124. Welkstoffe und Antibiotika

42. Mitteilung [1]

### Zur Synthese des Orchinols

von Kurt Steiner, Christian Egli, Norbert Rigassi, Salah Eldin Helali  
und Emil Hardegger

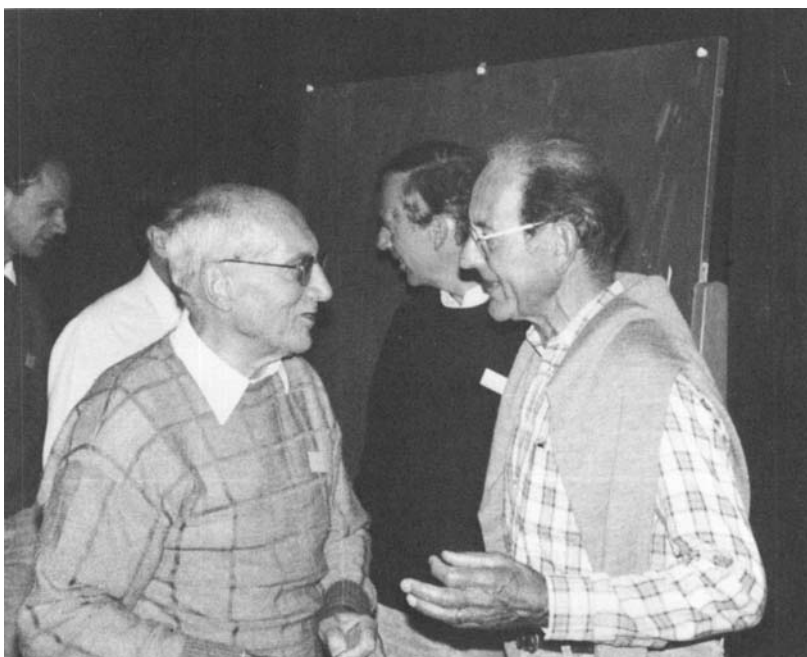
Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule Zürich

Herrn Prof. Dr. *Pl. A. Plattner* zum 70. Geburtstag gewidmet

(15. III. 74)

*Fig. 63*

Ein breit angelegtes gemeinsames Forschungsprojekt über Antibiotica, insbesondere Sekundärmetaboliten von Strahlenpilzen, des organisch-chemischen Laboratoriums und des Instituts für spezielle Botanik der ETH-Zürich sowie der *Ciba-Aktiengesellschaft*,



*Vladimir Prelog mit dem Autor, Regio-Symposium, Sornetan BE, 1988*

Basel, unter der Leitung von *Vladimir Prelog*, *Leopold Ettlinger*, *Ernst Gäumann*, *Walter Keller-Schierlein* und *Hans Zähler* (später in Tübingen) führte 1955 zu einer ersten Veröffentlichung über die Isolierung von Narbomycin aus Kulturen von *Streptomyces narbonensis* n. s. p., der aus einer Bodenprobe aus der Provence (lat. *provincia narbonensis*) stammt (Fig. 64) [137]. Die untersuchten Bodenproben kamen aus allen Weltteilen,

Fig. 64

### 106. Stoffwechselprodukte von Actinomyceten.

1. Mitteilung<sup>1</sup>).

#### Narbomycin

von R. Corbaz, L. Ettlinger, E. Gäumann, W. Keller, F. Kradolfer,  
E. Kyburz, L. Neipp, V. Prelog, R. Reusser und H. Zähler.

(23. IV. 55.)

Forschungslaboratorien der CIBA  
Aktiengesellschaft in Basel.  
Institut für spezielle Botanik und  
Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.



was sich häufig in der Nomenklatur der isolierten Antibiotica äussert, wobei die klassische Bildung der Autoren unverkennbar ist<sup>3)</sup>). Die Konstitution von Narbomycin, einem Macrolid, wurde erst sieben Jahre später veröffentlicht (*Fig. 65*) [138].

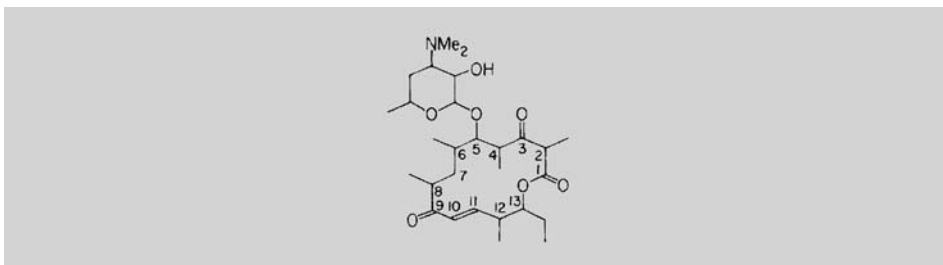


Fig. 65

Beiträge zur Synthese von Macroliden findet man in den *HCA* kaum. Erst in jüngster Zeit erschien eine Arbeit von *Quinkert et al.* [139] mit dem Titel 'Photolactonisierung: ein neuer synthetischer Zugang zu Macroliden'. Der Begriff 'Photolactonisierung' kennzeichnet ein photochemisches Verfahren zur Herstellung von Macromonoliden **C** und/oder Macrodioliden **D** aus 6-(Hydroxyalkyl)-substituierten Cyclohexa-2,4-dienonen **A** via deren seco-isomeren Dienketene **B** (*Fig. 66*). Im letzten Kapitel des Artikels, überschrie-

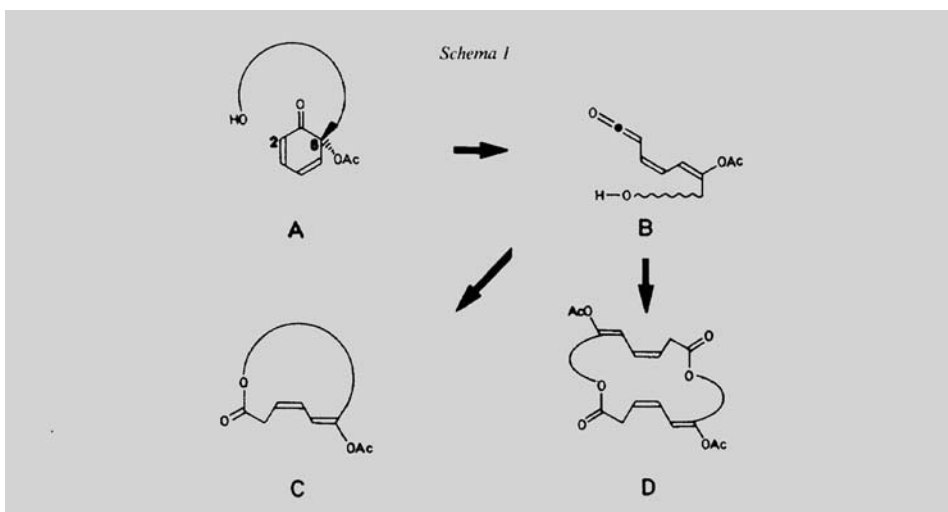
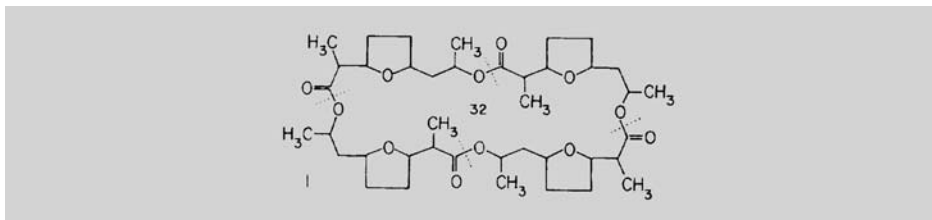


Fig. 66

ben mit '4. Von flächenziel-orientierten präparativen Erfahrungen zu punktzziel-orientierten synthetischen Lösungen'(!), wird dargelegt, dass der breit angelegte Zugang zu Photolactonen die Synthese natürlicher Macrolide, ihrer Analoga oder Metaboliten erleichtern wird.

<sup>3)</sup> Beispiele: Angolamycin (Angola), die Formamidine (*Forum Romanum*, Rom und Malcantone, Kt. Tessin), Lankamycin (Lankawa, Sanskrit-Bezeichnung für Ceylon (Sri Lanka)), Siderochrome (Fe-haltige Metabolite).

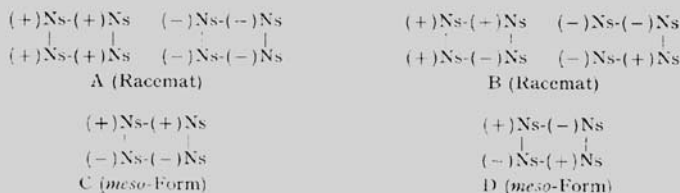
Fig. 67



Eine Verbindung, die keine nennenswerte antibiotische Wirksamkeit zeigte, was sich später allerdings als unrichtig herausstellte, wurde Nonactin genannt [140]. Doch als wesentlich interessanter als die biologische Aktivität erwies sich seine Struktur, denn es lag erstmals ein macrocyclisches Tetralacton, 'Macrotetrolid' genannt, vor, das aus 4-Nonactinsäure (Ns)-Einheiten aufgebaut ist (Fig. 67) [141]. Zur Frage der Stereochemie schreiben die Autoren (Fig. 68):

Fig. 68

Es ist bemerkenswert, dass das Nonactin optisch inaktiv ist, obwohl es  $4 \times 4$  asymmetrische Kohlenstoffe enthält. Alle daraus hergestellten Abbauprodukte sind ebenfalls optisch inaktiv. Die Nonactinsäure aus Nonactin, welche 4 asymmetrische Kohlenstoffatome aufweist, stellt somit ein Racemat mit einer bestimmten relativen Konfiguration dar, über die wir in einer späteren Mitteilung berichten werden. Die beiden enantiomeren Nonactinsäure-Reste [(+)Ns und (-)Ns] müssen im Nonactin in gleichen Mengen vorliegen. Diese Bedingung kann auf 4 verschiedene Weisen erfüllt werden, die im folgenden Schema dargestellt sind:



Die meso-Konfiguration D mit einer zweizähligen Drehachse besitzt eine vierzählige Drehspiegelungsachse. Es handelt sich hier um einen in der Natur nicht beobachteten, von MCCASLAND & PROSKOW<sup>9)</sup> realisierten Fall einer meso-Konfiguration, welche weder eine Symmetrieebene noch ein Symmetriezentrum besitzt.

Auf Grund der röntgenographischen Untersuchung (s. Anhang) kann das Nonactin nicht die relative Konfiguration B besitzen.

Später stellte sich auf Grund einer Röntgen-Strukturanalyse heraus, dass dem natürlichen Nonactin die meso-Form D ( $S_4$ -Symmetrie) zukommt [142]. Die Nonactinsäure wie auch Nonactin wurden 1974 von Gerlach [143] synthetisiert. 1987 publizierte Vogel, ausgehend von (-)- und (+)-7-Oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-onen, eine elegante Synthese des (+)- und (-)-Nonactinsäure-methylesters und von 8-epi-Nonactinsäure-methylester [144]. Etwas anders stellt sich das stereochemische Problem bei den Homologen Monactin, Di- und Triactin dar [145]. Eine neue Art von Isomerie, die Cycloenantiomerie und Cyclo-diastereoisomerie, wurde von Prelog und Gerlach [146] erkannt und definiert. Der

erste Satz des grundlegenden Artikels lautet: ‘Cyclische, tatsächlich oder statistisch planare Anordnungen einer gleichen Anzahl von enantiomeren Chiralitätszentren besitzen je nach der Gesamtzahl der Chiralitätszentren ( $2n$ ) und ihrer Anordnung verschiedene Gesamtsymmetrie und können chiral oder achiral sein’. Isomerenpaare, die das gleiche Verteilungsmuster, aber verschiedene Anordnung (= Ringrichtung) aufweisen, sind Beispiele von Cycloenantiomeren und Cyclo-diastereoisomeren.

Eine weitere neuartige Stoffklasse wurde 1960 in den eisenhaltigen Stoffwechselprodukten der Siderochrome von *Streptomyces pilosus* entdeckt [147]. Sie gliedern sich in die Wachstumsstoffe für Mikroorganismen, die Sideramine, z. B. Ferrioxamin B, und deren Antagonisten, die antibiotisch aktiven Sidermycine, z. B. Ferrimycin A. Ferrioxamin B ist ein *rac*-Trihydroxamat-Fe<sup>III</sup>-Komplex, für den die Konfigurationen **Va–Ve** möglich sind (Fig. 69) [148]. Die Synthese gelang zwei Jahre später [149]. Weitere Ferrioxamine

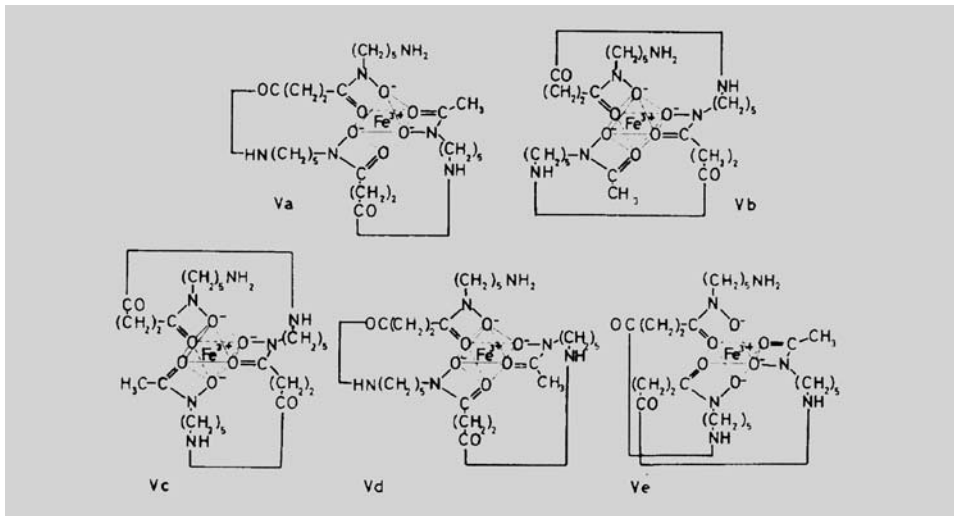


Fig. 69

wurden isoliert. Bemerkenswert ist die Identität von Ferrioxamin E mit dem Fe<sup>III</sup>-Komplex von Nocardamin, wobei die Autoren aus energetischen Gründen das Enantiomer **V** bevorzugen [150] (Fig. 70). Reichstein zum 60. Geburtstag gewidmet ist eine Arbeit über

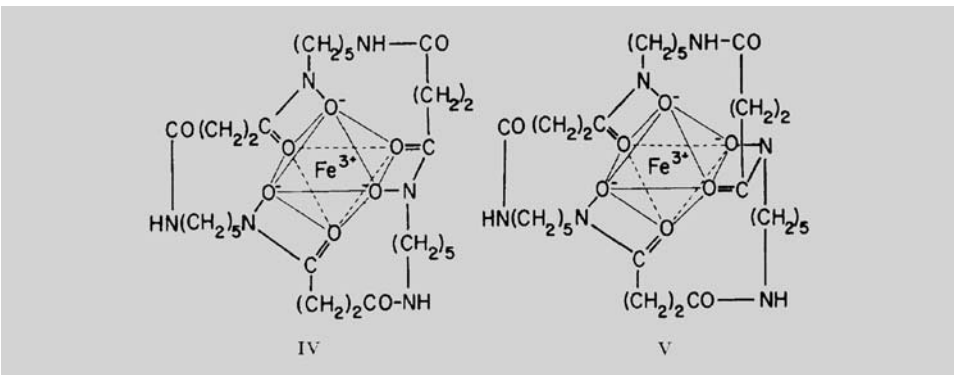
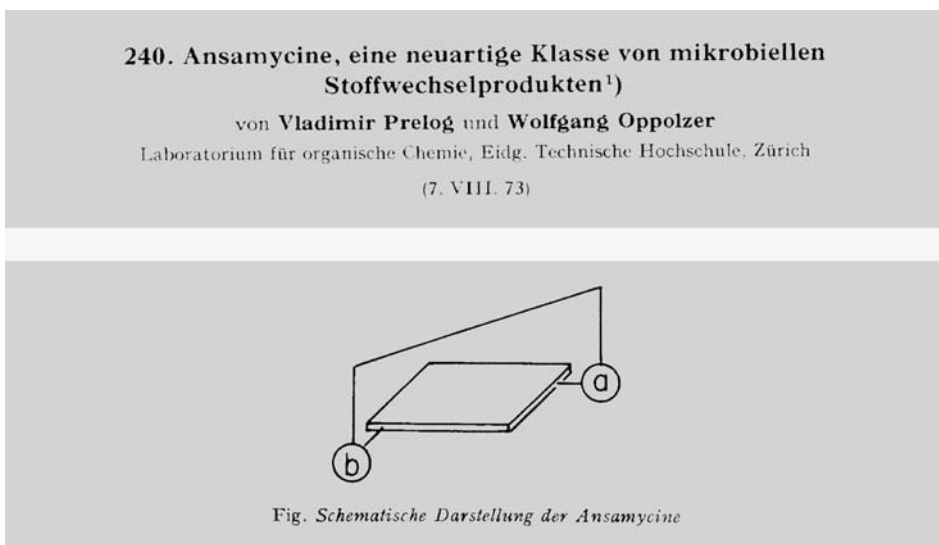


Fig. 70

Granaticin, ein antibiotisch wirksamer Farbstoff mit lackmusähnlichen Eigenschaften (rot in sauren und blau gefärbt in alkalischen Nährmedien) [151]. Echinomycin erwies sich als ein durch einen Dithian-Ring überbrücktes Cyclooctapeptid-dilacton mit 26 Ringgliedern, das bei der Hydrolyse neben Methylamin, L-Alanin, L-Me-Valin, Chinoxalincarbonensäure das unnatürliche D-Serin lieferte [152].

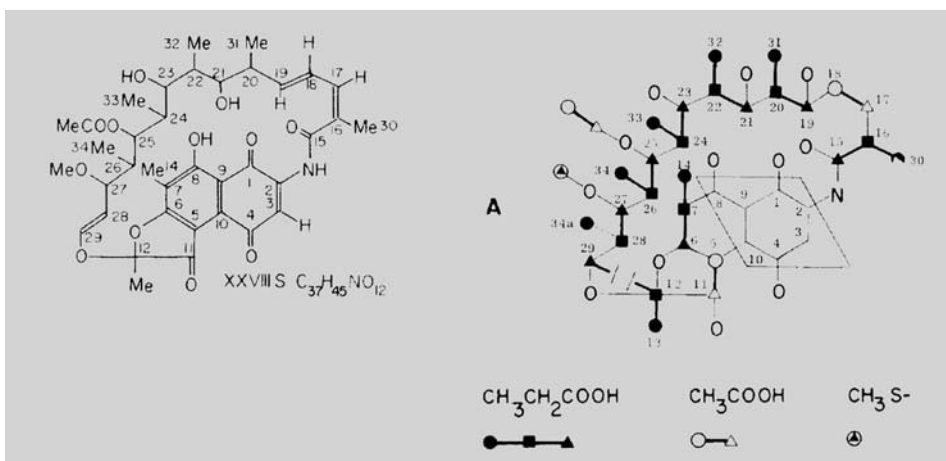
Ein weiterer Höhepunkt sind die wegweisenden Untersuchungen über Ansamycine. Strukturelles Merkmal ist ein flacher aromatischer Teil mit einer aliphatischen Brücke [153] (Fig. 71). Der Name 'ansa' (lat. Henkel) wurde von *Lüttinghaus* und *Gralheer* [154]

Fig. 71



eingeführt. Prominenteste Vertreter sind die Rifamycine. 1964 wurde die Struktur von Rifamycin B aufgeklärt [155] (Fig. 72) und einige Jahre später ein wichtiger Beitrag zur Kenntnis der Biosynthese des Rifamycins S geleistet [156]. In diesen Arbeiten war auch

Fig. 72



das Forschungslaboratorium der *Lepetit SpA*, Milano, beteiligt<sup>4)</sup>. Aus *Fig. 72* sind die durch Einbauversuche mit <sup>14</sup>C-markierten Vorläufern ermittelten Bausteine der aliphatischen Brüche ersichtlich.

Der erste klar definierte bor-haltige organische Naturstoff wurde 1967 in Boromycin gefunden [157]. Seine Konstitution ergab sich aus den chemischen und spektralen Daten sowie der *Röntgen*-Strukturanalyse [158]. Das Antibioticum ist ein Ester des D-Valins eines *Boeseken*-Komplexes der Borsäure mit einem neuartigen Macrodiolid entsprechend **II** (*Fig. 73*).

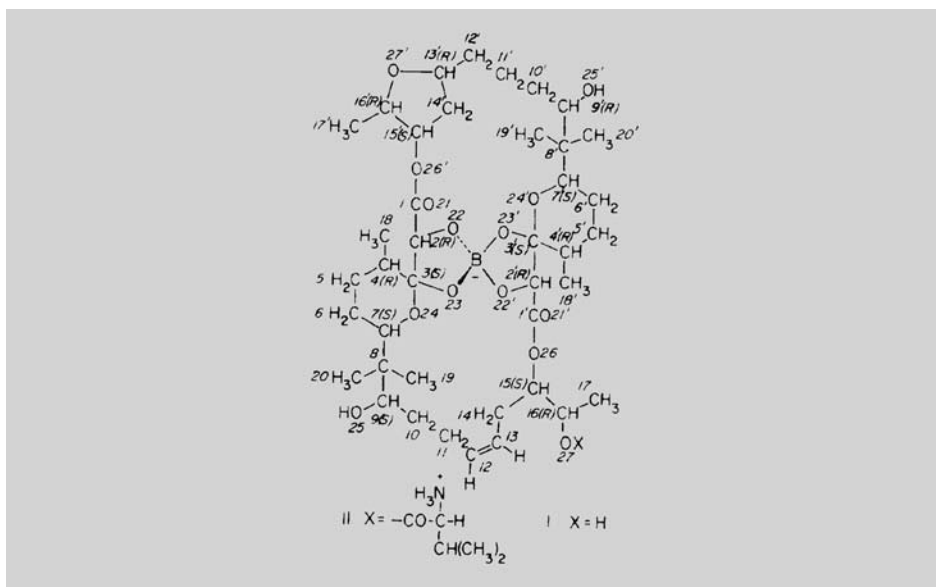


Fig. 73

Die Avilamycine A und C sind zwei Antibiotica der Orthosomycin-Gruppe aus *Streptomyces viridochromogenes*. Sie enthalten je zwei Cl-Atome. Bei der Hydrolyse liefern sie eine Serie von Homo- und Oligosaccharid-artigen Produkten. Aufgrund der chemischen und spektralen Eigenschaften resultierten für Avilamycin A und C die Strukturformeln **26** bzw. **27** [159] (*Fig. 74*).

Die Avilamycine erinnern an die Polyether-Antibiotica, z. B. Monensin, mit dessen Biosynthese sich *Robinson et al.* [160] beschäftigten. Um den hypothetischen Biosyntheseweg (*Fig. 75*) zu überprüfen, synthetisierten sie drei potentielle biogenetische Zwischenprodukte, nämlich die Triene [21-<sup>3</sup>H]-**7** und [13-<sup>3</sup>H]-**10** und das Dien [9-<sup>3</sup>H]-**11** (*Fig. 76*). Während **7** und **10** bei den Einbau-Versuchen mit ganzen Zellkulturen die Zellwand nicht passieren konnten, gelangte **11** zwar ins Innere der Zelle, wurde aber rasch, vermutlich durch  $\beta$ -Oxidation, abgebaut. Das Resultat überrascht nicht, denn dieses Verhalten wird sehr häufig beobachtet. Im Zusammenhang der Biosynthese des Monensins steht die Beobachtung, dass der produzierende Organismus *Streptomyces cinnamonensis* (*3R,S,E*)- und (*3R,S,Z*)-Nerolidol, die mit <sup>3</sup>H markiert wurden, in oxygenierte Produkte, u. a. in Epoxy-diole, -triole und einen Tetrahydrofuryl-alkohol, umwandelt [161].

<sup>4)</sup> Dies ist die letzte Publikation über Antibiotica, an der *Prelog* als Mitautor beteiligt war.

Fig. 74

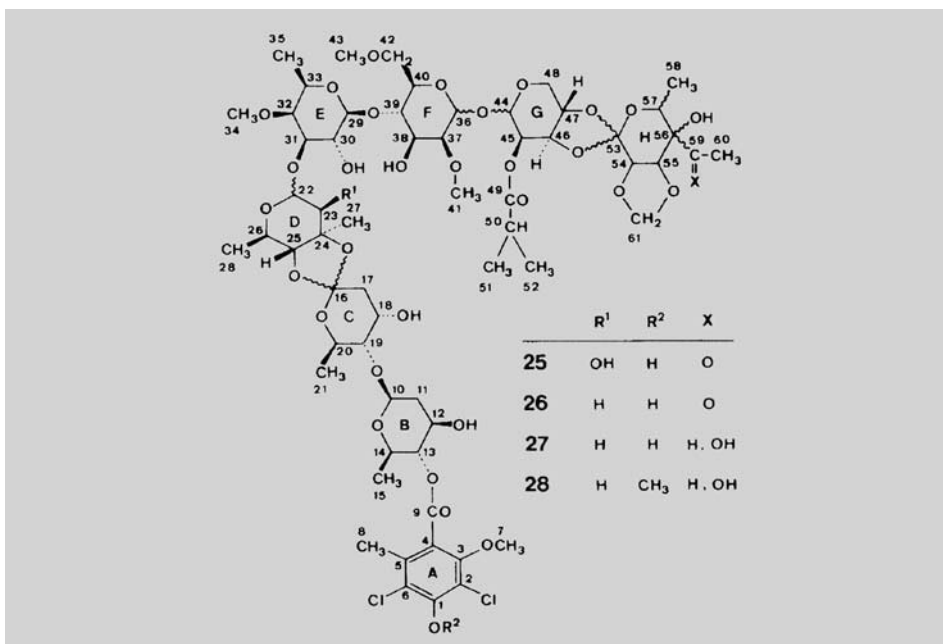


Fig. 75

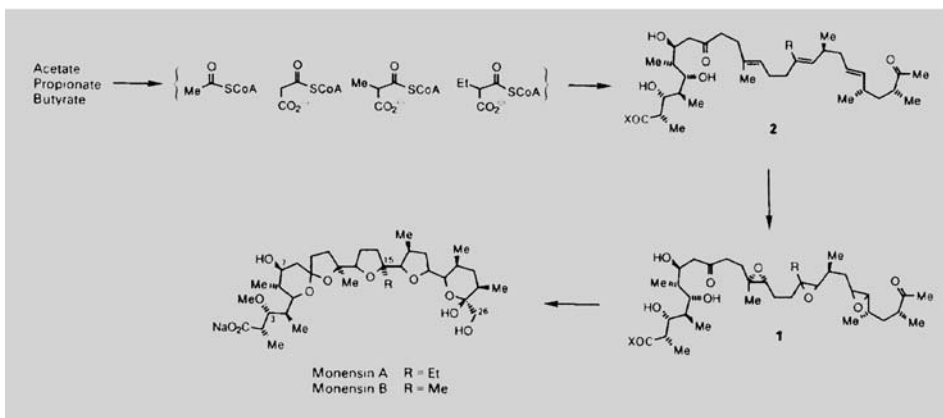
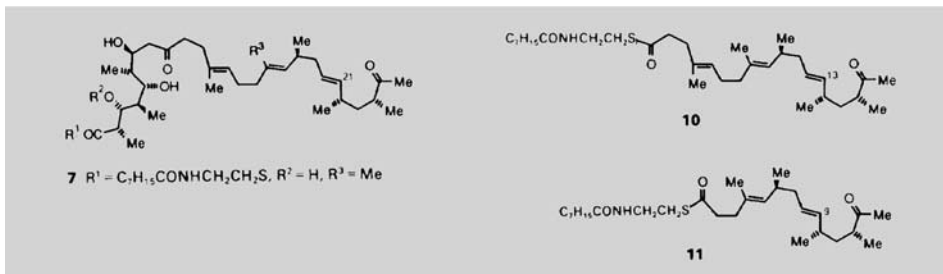


Fig. 76



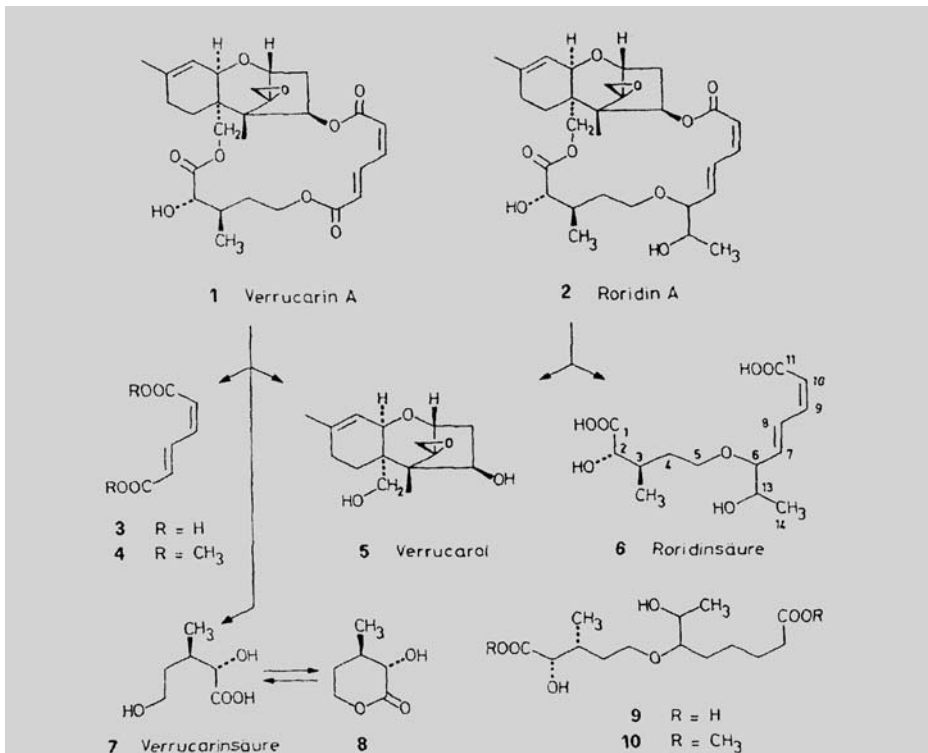
Nachdem über 250 Publikationen erschienen waren, erreichten die Untersuchungen über Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen an der ETH-Zürich nach über 30 Jahren das Ende. Eine der letzten Studien betraf die Esmeraldine A und B, tiefgrüne Farbstoffe aus *Streptomyces antibioticus*, in denen zwei Phenazin-Reste kondensiert sind [162].

Bei der Suche nach cytostatisch wirksamen Antibiotica im Rahmen eines Forschungsprojekts der *Sandoz AG*, Basel, stiessen wir anfangs der sechziger Jahre auf den neuartigen Struktur-Typ der makrocyclischen Trichothecene, Verrucarine und Roridine genannt [163] (*Fig. 77*). Sie stammen aus *Myrothecium*-Arten, die zu den *Fungi imperfecti* gehören. Die ersten Vertreter waren Verrucarin A und Roeridin A [164], deren Konstitution ermittelt wurde.

**99. Über die Verrucarine und Roridine, eine Gruppe von cytostatisch hochwirksamen Antibiotica aus *Myrothecium*-Arten**  
 von **E. Härrli, W. Loeffler, H. P. Sigg, H. Stähelin, Ch. Stoll, Ch. Tamm<sup>1)</sup>**  
 und **D. Wiesinger**  
 (6. III. 62)

*Fig. 77*

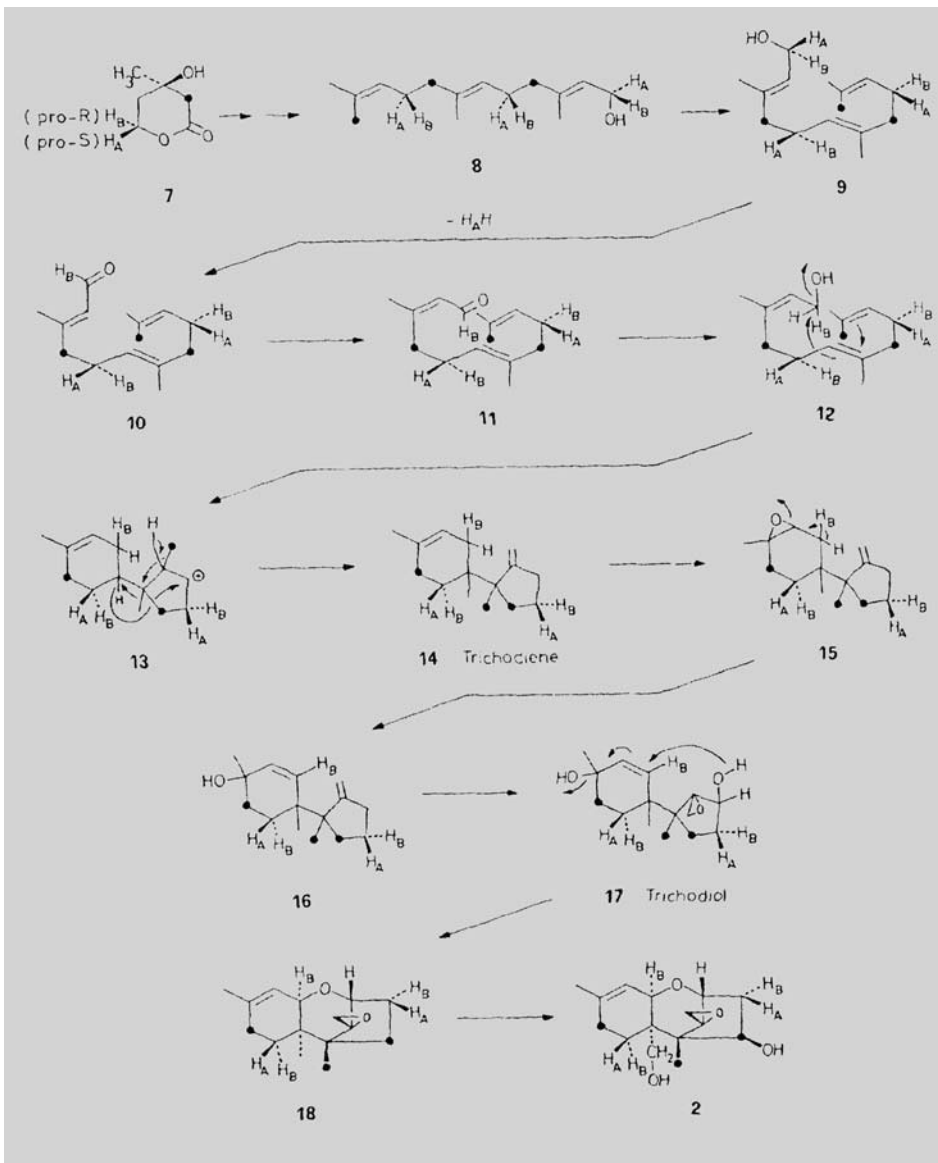
Es liegen cyclische Di- und Triester vor, die bei der basenkatalysierten Hydrolyse den Sesquiterpen-alkohol Verrucarol [165] liefern. Als saure Bestandteile ergab Verrucarin A, *cis,trans*-Muconsäure und die Verrucarinsäure, ein natürliches Isomeres der Mevalonsäure. Aus Roridin A wurde Roridinsäure, eine Dicarbonsäure, erhalten (*Fig. 78*). Wei-



*Fig. 78*

tere Metabolite unterschieden sich vor allem im Aufbau des makrocyclischen Ring-Systems, was wertvolle Hinweise auf deren Biosynthese erlaubte. So bildet sich die Verrucarinsäure aus Mevalonsäure, wobei sich durch ( $^3\text{H},^{14}\text{C}$ )-Markierung zeigen liess, dass eine 1,2-Verschiebung des (*pro*-2*R*)-H-Atom der Mevalonsäure zu C(3) der Verrucarinsäure stattfindet [166]. Die Biogenese des Verrucarols (**2**) war ebenfalls Gegenstand detaillierter Untersuchungen, insbesondere der Mechanismus des Einbaus von Farnesylpyrophosphat und (*3R*)-[(*5R*)-[2- $^{14}\text{C}$ ,5- $^3\text{H}$ ]-Mevalonat (**7**; Fig. 79). Mit der Isolierung

Fig. 79





und Strukturaufklärung von Sambucinol (**2**), Sambucain (**3**) und Sambucinsäure (**5**) aus *Fusarium sambucinum* wurden interessante biogenetische Varianten des Trichothecan-Gerüsts gefunden [168] (Fig. 80). Mehrere Synthesen der optisch aktiven Verrucarinsäure wurde durchgeführt [169] und diese für den Aufbau des makrocyclischen Ring-Systems von Verrucarin A eingesetzt [171].

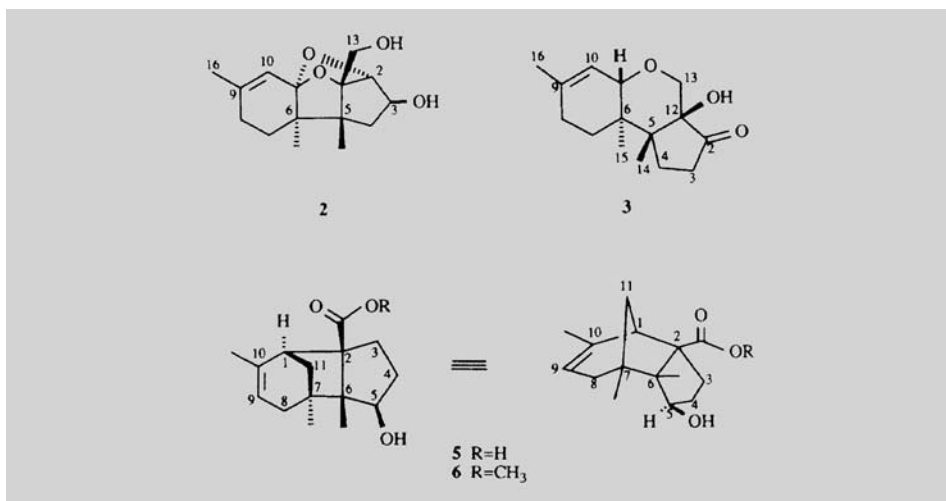


Fig. 80

Im Verlaufe der Suche nach neuen biologisch aktiven Verbindungen stiessen wir auf eine weitere Familie von Metaboliten, die nicht nur cytostatisch, sondern auch in Säugerzellen antikinetisch wirksam sind (Fig. 81). Die ersten Vertreter, Phomin und 5-Dehydrophomin, die aus einer *Phoma*-Spezies (*Fungi imperfecti*) stammen [171], wurden unabhängig von uns auch bei den *ICI* in England gefunden und dort als Cytochalasine A und B bezeichnet [172]. Dieser Name, abgeleitet von *κύτος* (= Zelle) und *χάλασις*

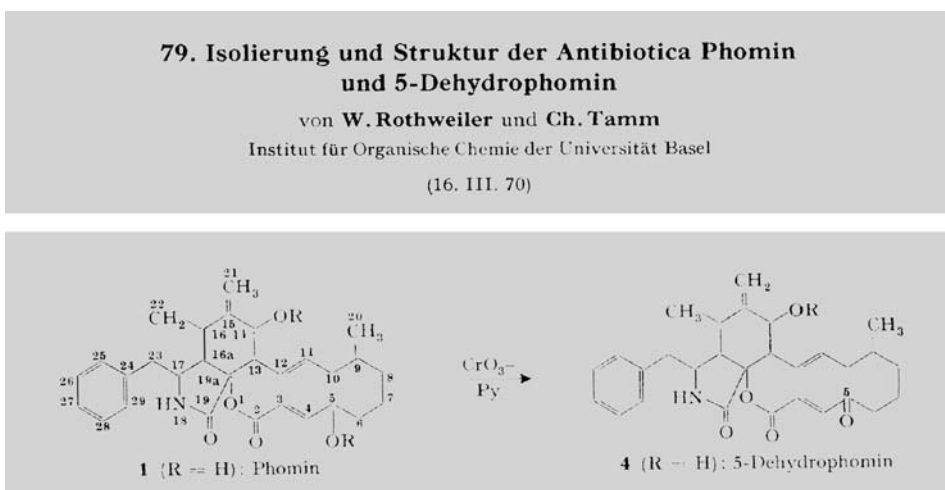
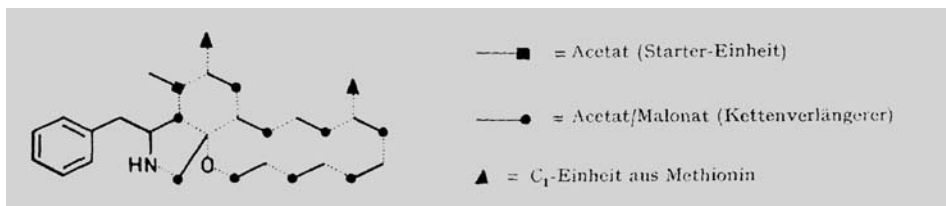


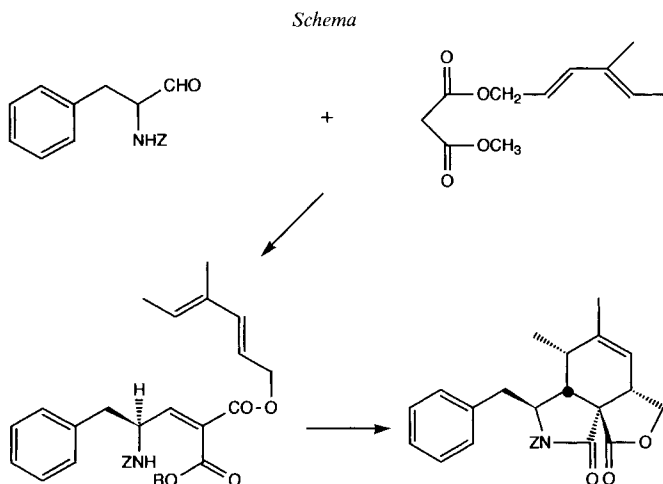
Fig. 81

(= Erschlaffung), der die ungewöhnlichen biologischen Eigenschaften widerspiegelte, wurde später auf die ganze Stoffklasse, die heute nahezu 50 Vertreter umfasst, mit der Bezeichnung Cytochalasane übertragen. Die Cytochalasane repräsentieren einen neuartigen Typ von Macroliden, in denen der grossgliedrige Lacton-Ring an ein hoch substituiertes bicyclisches Octahydroisindolon kondensiert ist [171]. Die absolute Konfiguration von Cytochalasin B (Phomin) ergab sich aus der *Röntgen*-Strukturanalyse des Silberfluorborat-Komplexes [173]. Abgesehen von der Isolierung weiterer Metabolite (Cytochalasine, Zygosporine, Chaetoglobosine, *etc.*) wurde ihre Biosynthese eingehend studiert. Einbauversuche mit markierten potentiellen Vorläufern ergaben, dass z. B. Cytochalasin B aus L-Phenylalanin, 9 Acetat- und 2 L-Methionin-Einheiten aufgebaut wird (Fig. 82) [174]. Als Biosynthese-Weg für das Grundgerüst wird postuliert, dass in einem

Fig. 82

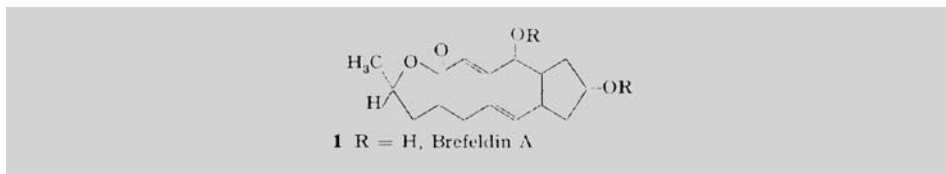


ersten Schritt Phenylalanin mit einem Nonaketid in ein Säureamid und dieses durch eine Art *Diels-Alder*-Reaktion in das tricyclische System übergeht. Eine *Baeyer-Villiger*-Oxidation liefert den Lacton-O-Atom des Cytochalasin B [175]. Es ist nicht verwunderlich, dass angesichts der ungewöhnlichen biologischen Eigenschaften und neuartigen Struktur bald in zahlreichen Laboratorien Versuche zur Teil- und Totalsynthese der Cytochalasane unternommen wurden. Eine einfache konvergente Synthese der Octahydroisindolon-Einheit und der gewünschten Konfiguration liess sich auf folgendem Weg [176] realisieren (*Schema*):



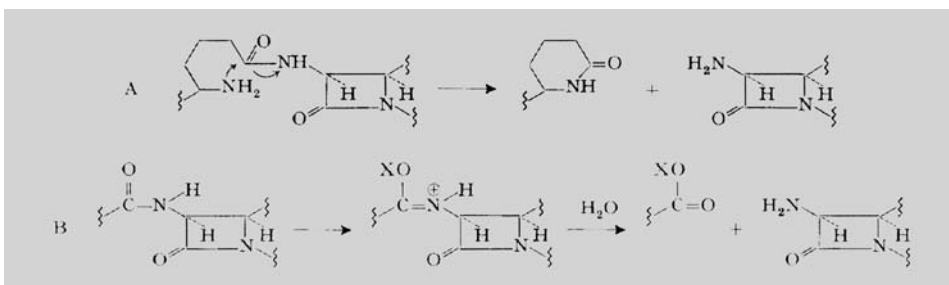
Die erste Totalsynthese eines Cytochalasans gelang 1978 *Stork et al.* [177].

Brefeldin A aus *Penicillin brefeldianum* [178] ist wegen seiner strukturellen Ähnlichkeit mit dem Prostaglandinen von Interesse. Seine Konstitution wurde von *Sigg* [179] ermittelt (*Fig. 83*).



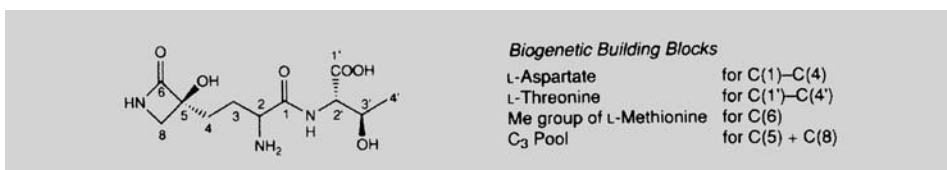
*Fig. 83*

Im Bestreben, klinisch brauchbare Chemotherapeutika durch chemische Modifikationen von Antibiotika zu gewinnen, wurde von der *Ciba AG* zusammen mit dem *Woodward Forschungs-Institut* in Basel ein effizientes Verfahren zur Herstellung der mikrobiologisch nicht zugänglichen 7-Aminocephalosporansäure aus Cephalosporin C entwickelt. Es beruht entweder auf einer intramolekularen Aminolyse der Ester von Cephalosporin C (*Weg A*) oder verläuft über dessen Imino-ether (*Weg B*) [180] (*Fig. 84*). Die 7-Aminocephalosporansäure dient der Herstellung von semisynthetischen Cephalosporinen. Penicilline wurden in Cephalosporine umgewandelt und das bicyclische System wurde modifiziert [181].



*Fig. 84*

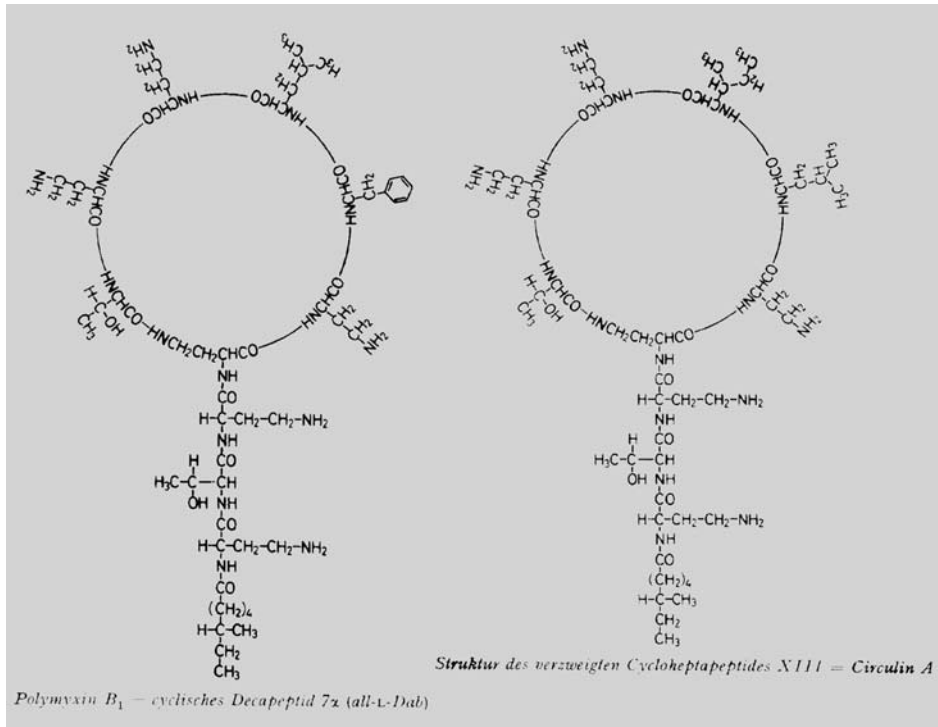
Die Wege des biogenetischen Aufbaus der  $\beta$ -Lactam-Antibiotica sind in grossen Zügen bekannt. Ein anderer, unerwarteter wird aber im Falle des Tabtoxins (Wildfire Toxin), eines Exotoxins des phytopathogenen Bakteriums *Pseudomonas syringae pv tabaci*, besprochen, das die Glutamin-Synthetase irreversibel hemmt und bei Tabakpflanzen eine Blattkrankheit verursacht. Überraschenderweise stammt das Carbonyl-C-Atom des  $\beta$ -Lactam-Teils aus der Me-Gruppe von L-Methionin und die beiden anderen C-Atome aus Pyruvat [182] (*Fig. 85*).



*Fig. 85*

Mit der Synthese von cyclischen Oligopeptid-Antibiotica, insbesondere der Polymyxin-Reihe, beschäftigte sich die Arbeitsgruppe von *Studer* und *Vogler*, *F. Hoffmann-La Roche AG*, Basel, während mehreren Jahren sehr eingehend [183]. Als Bausteine findet man in allen Vertretern *L- $\alpha,\gamma$ -Diaminobuttersäure*, *L-Threonin* und eine optisch aktive Fettsäure, vorwiegend die (+)-6-Methyloctansäure sowie häufig *D-* und *L-Leucin*, *D-Phenylalanin*, *D-Serin* und die *D- $\alpha,\gamma$ -Diaminobuttersäure*. Als besonders eindruckliche Beispiele seien die Synthesen von *Polymyxin B<sub>1</sub>* [184] und *Circulin A* [185] erwähnt (Fig. 86).

Fig. 86



Den spektakulärsten Erfolg der neueren Zeit erzielte jedoch die *Sandoz AG*, Basel, mit der Entdeckung des *Cyclosporins A*. Es vermag wegen seiner immunosuppressiven Eigenschaften die Abstoßung implantierter Organe zu verhüten. 1983 wurde die Verbindung durch den Handelsnamen *Sandimmun*<sup>®</sup> allgemein bekannt. Die Isolierung aus Kulturen von *Trichoderma polysporum*, später *Tolypochladium inflatum* bezeichnet, und die Konstitutionsermittlung gelangen 1976 [186] (Fig. 87). Es folgte die Isolierung weite-

Fig. 87

### 112. Cyclosporin A, ein immunsuppressiv wirksamer Peptidmetabolit aus *Trichoderma polysporum* (LINK ex PERS.) *Rifai*

von **Artur Rügger, Max Kuhn, Heinz Lichti, Hans-Rudolf Loosli, René Huguenin, Charles Quiquerez** und **Albert von Wartburg**

*Sandoz AG*, Pharma Departement, Chemische Forschung, 4002 Basel, Schweiz

(2. III. 76)

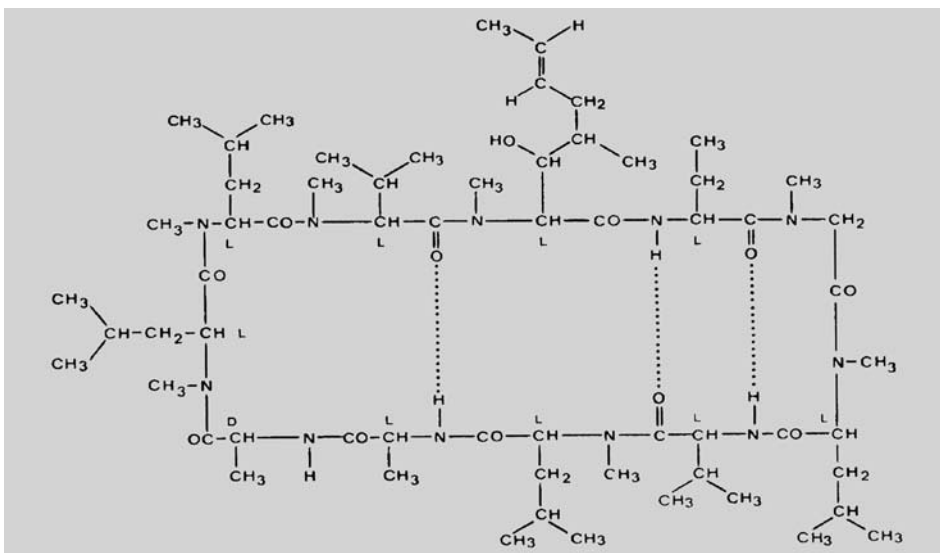


Fig. 87  
(Forts.)

rer Vertreter [187]. 1984 publizierte *R. M. Wenger* als einziger Autor, was in unserer Zeit eher ungewöhnlich ist, die Totalsynthese der Cyclosporine A und H [188]. Cyclosporin ist ein homodetes cyclisches Undecapeptid, das sowohl im kristallinen Zustand als auch in Lösung eine eher starre Konformation einnimmt [189]. Es enthält auch bisher unbekannte Aminosäuren. Die Synthese, deren Konzept in *Fig. 88* dargestellt ist, verwendet ein Fragment-Kondensationsverfahren, welches die stereochemische Kontrolle gewährleistet. In neuester Zeit wurden durch Thionierung von Cyclosporin A mit den *Lawesson-Reagenz* Thiocyclosporin hergestellt und dessen Lösungs- und Kristallstruktur sowie die immunosuppressive Aktivität untersucht [190].

Die bisherigen Ausführungen haben eindrücklich gezeigt, dass die Mikroorganismen, obwohl sie niedere Lebewesen sind, zu aussergewöhnlichen synthetischen Leistungen fähig sind. Neuartige, ungewöhnlichste Strukturen, die häufig eine komplizierte Konfiguration aufweisen, treten auf. Einige weitere, willkürlich ausgewählte Beispiele sollen diese Feststellung unterstreichen.

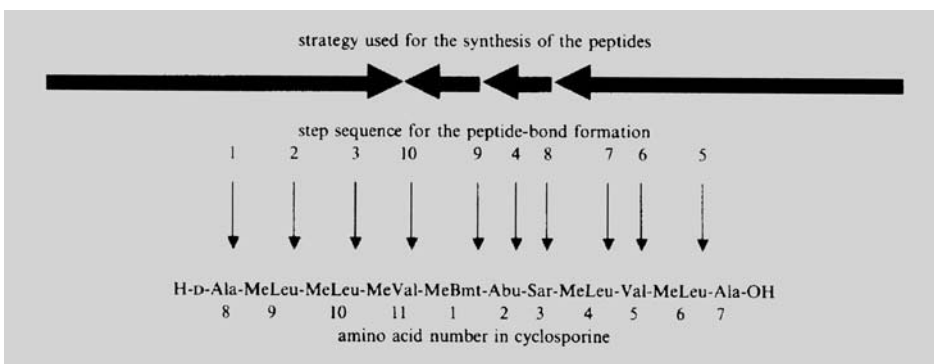
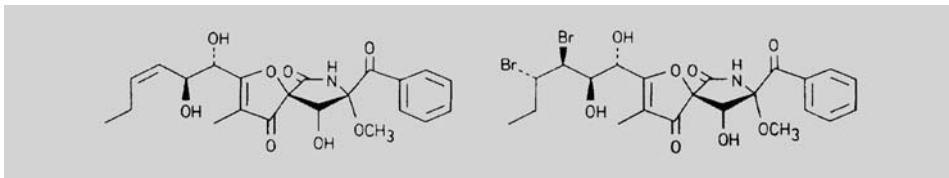


Fig. 88

Aus *Pseudorotium ovalis* (*Ascomycetes*) wurden das immunosuppressiv aktive Ovalicin [191] sowie Pseurotin A [192] als erster Vertreter einer neuartigen kleineren Familie von Sekundärmetaboliten isoliert. Die Konstitution des letzteren wurde mit Hilfe der Spektraldaten, chemischen Reaktionen sowie Röntgen-Diffraktion des 12,13-Dibromo-Derivats ermittelt [193] (Fig. 89). Es liegt ein hoch substituiertes 1-Oxa-7-aza-

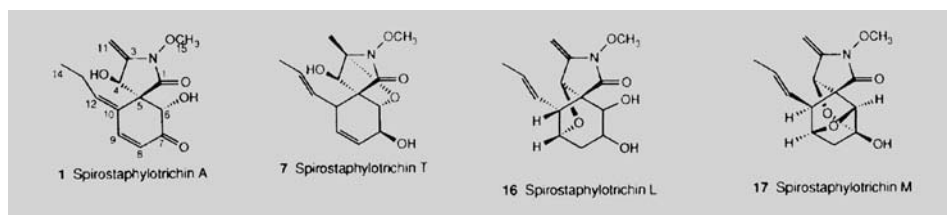
Fig. 89



spiro[4.4]nonan-Skelett vor, was bei Naturstoffen bisher nicht bekannt war. Weitere Metabolite des gleichen Mikroorganismus unterscheiden sich voneinander lediglich im Aufbau der Seitenketten [194].

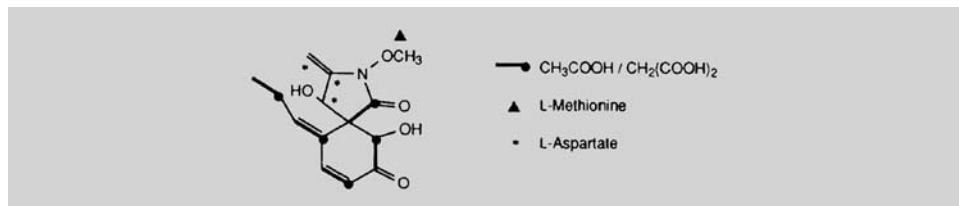
Ein niedermolekulares spirocyclisches  $\gamma$ -Lactam-System, das auf engstem Raume mehrere funktionelle Gruppen beherbergt, wurde in den Spirostaphylotrichinen angetroffen. Ihre Isolierung erfolgte aus Kulturen von *Staphylotrichum coccosporum* [195]. Spirostaphylotrichin A besitzt lipidsenkende Eigenschaften. Im Zuge einer ausführlichen Untersuchung der Biosynthese wurden zahlreiche Nebenmetabolite und aus blockierten Mutanten weitere Mitglieder dieser Familie – es sind zur Zeit 18 – isoliert und deren Konstitution ermittelt [196]. Beispiele sind aus Fig. 90 ersichtlich. Einbau-Versuche mit

Fig. 90



doppelt  $^{13}\text{C}$ -markierten potentiellen Vorläufern erlaubten die Ableitung des biogenetischen Ursprungs aller 14 C-Atome (Fig. 91). Man kann daraus ableiten, dass ein Pentaketid mit einer  $\text{C}_2$ -Einheit, vermutlich L-Asparaginsäure, ein Amid bildet. Ob sich anschliessend zuerst das  $\gamma$ -Lactam oder der carbocyclische Sechsering bildet, ist offen. Die Isolierung

Fig. 91



ung von Spirostaphylotrichin P aus einer blockierten Mutante zeigt, dass die Einführung der OH-Gruppe am Lactam-N-Atom und deren Methylierung in der letzten Phase der Biogenese erfolgt (Fig. 92).

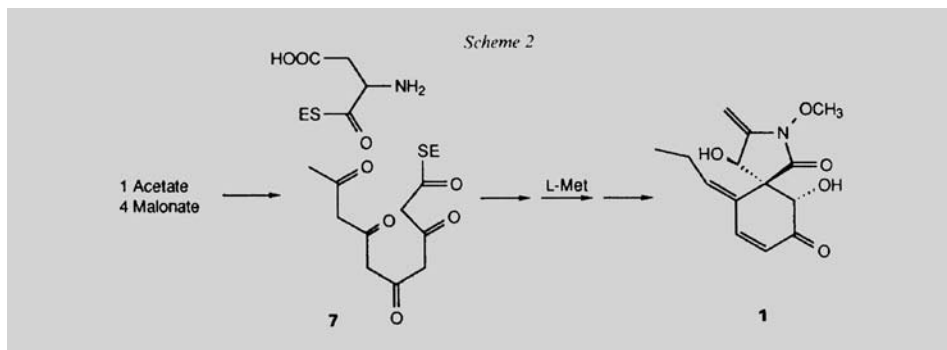


Fig. 92

Hedamycin ist ein gelb gefärbter Metabolit von *Streptomyces griseoruber* mit antibakterieller und Antitumor-Aktivität [81]. Es besitzt eine 2,3,4,5-Diepoxy-2-hexyl-Gruppe und ist mit den Antibiotica Kidamycin, Rubiflavin A und Pluramycin A eng verwandt [198] (Fig. 93).

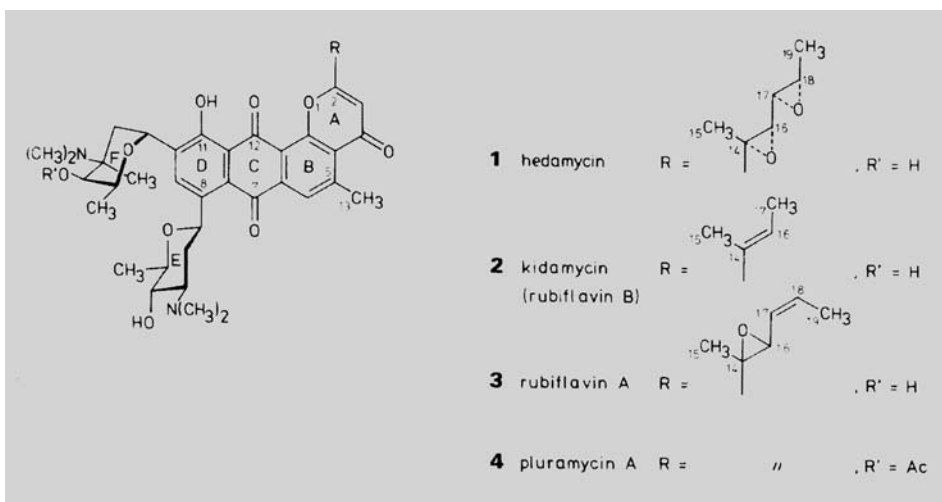


Fig. 93

Vor einigen Jahren berichteten *A. Pfaltz* und *A. Eschenmoser* von der ETH-Zürich gemeinsam mit dem Marburger Mikrobiologen *R.K. Thauer* [199] erstmals über die Konstitutionsermittlung des Coenzym F 430, einen hydroporphinoiden Ni-Komplex, der im Energiestoffwechsel von methanogenen Bakterien eine zentrale Rolle spielt (Fig. 94). Vor allem aufgrund der Spektraldaten wurde Struktur 1 (Fig. 95) vorgeschla-

Fig. 94

## 81. Zur Kenntnis des Faktors F430 aus methanogenen Bakterien: Struktur des porphinoiden Ligandsystems

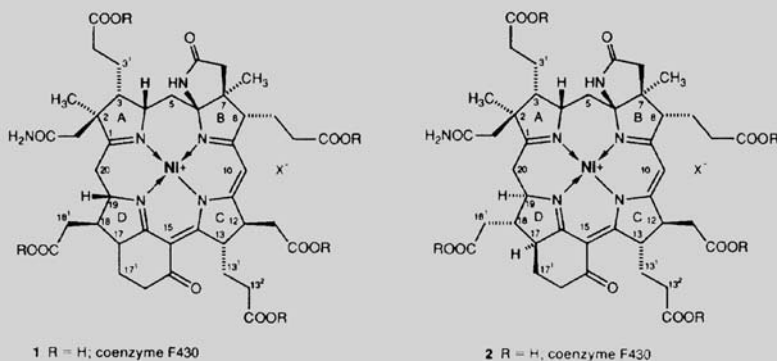
von **Andreas Pfaltz, Bernhard Jaun<sup>1)</sup>, Alexander Fässler** und **Albert Eschenmoser**

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Universitätsstrasse  
16, CH-8092 Zürich

und **Rolf Jaenchen, Hans Harald Gilles, Gabriele Diekert** und **Rudolf K. Thauer**  
Fachbereich Biologie Mikrobiologie, Philipps-Universität Marburg, D-3550 Marburg

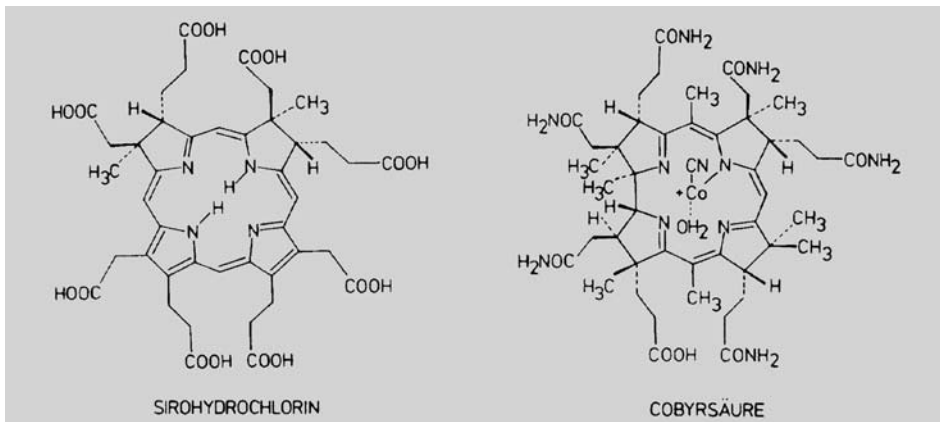
(24. II. 82)

Fig. 95



gen. Die weiteren Untersuchungen [200] führten zur revidierten Struktur **2**, die sich auf die *Röntgen*-Strukturanalyse und die NMR-Spektroskopie stützt. Sie unterscheidet sich von **1** in der Konfiguration an C(18) und C(19). Coenzym F 430 ist strukturell eng mit Sirohydrochlorin und der Cobyrssäure, einem Baustein von Vitamin B<sub>12</sub> verwandt (Fig. 96).

Fig. 96





Schliesslich sei noch aus dem Gebiet der Antibiotica die elegante Synthese verschiedener Anthracyclinone, z. B. des ( $\pm$ )-Deoxydaunomycinons von Vogel [201] mit Hilfe einer regioselektiven Tandem-*Diels-Alder*-Reaktion erwähnt. Als Ausgangsmaterial diente 2,3,5,6-Tetrakis(methylidene)-7-oxabicyclo[2.2.1]heptan, das leicht aus Furan und Maleinsäure-anhydrid zugänglich ist (Fig. 97).

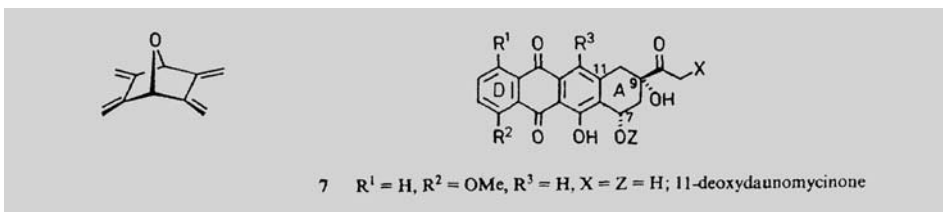


Fig. 97

**5. Abschliessende Bemerkungen.** – Angesichts der Fülle der publizierten Arbeiten ist es nicht möglich gewesen, alle Resultate in gewünschtem Umfang darzustellen. Es musste eine Auswahl getroffen werden, die naturgemäss subjektiv war. Ausserdem ist zu beachten, dass die tatsächlichen Forschungsaktivitäten sowohl in den Laboratorien der Hochschulen als auch der chemischen Industrie weit über das hinausgegangen sind, was in unserer Zeitschrift publiziert worden ist.

Was den Autor besonders erstaunt hat – man kann das Erstaunen als Bildungslucke interpretieren –, wie stark zu Beginn der Berichtsperiode die Chemie der Kohlenhydrate im Vordergrund des Interesses gestanden ist. Ich denke namentlich an *A. Pictet* und dessen Nachfolger *K. H.-D. Meyer* in Genf und *P. Karrer* in Zürich, den man eher wegen seiner Forschungen auf dem Gebiete der Carotinoide und Vitamine kennt. Die Palette der in den anschliessenden Jahren untersuchten Naturstoffe ist ausserordentlich reichhaltig. In vielen dieser Verbindungen wurden bisher unbekannte Struktur-Typen entdeckt, die sorgfältig aufgeklärt wurden. Sie führten sogar zur Erkenntnis einer neuen Art von Isomerie. Andererseits fällt auf, dass man in den *HCA* kaum Totalsynthesen von komplizierten Naturstoffen findet, jedenfalls was die in diesem Artikel dargestellten Bereiche betrifft. Bekanntlich sind aber auf anderen Gebieten ausserordentliche synthetische Leistungen erbracht worden. Sie werden in den entsprechenden Beiträgen dieser Serie beschrieben.

Der Autor möchte den Herren Prof. *U. Burger*, Université de Genève, für die Überlassung von Unterlagen und Photos der Ecole de Chimie, und Dr. *M. V. Kisakurek* für seine wertvollen Ratschläge und Hilfe den besten Dank aussprechen.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. I. Baragiola, O. Schuppli, *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 173.
- [2] A. Pictet, J. Sarasin, *Helv. Chim. Acta* **1918**, 1, 87.
- [3] P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1920**, 3, 258.
- [4] A. Pictet, *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 226.
- [5] A. Pictet, *Helv. Chim. Acta* **1929**, 3, 649.
- [6] A. Pictet, J. Reilly, *Helv. Chim. Acta* **1921**, 4, 613; A. Pictet, P. Castan, *ibid.* **1921**, 4, 319; A. Pictet, J. Pictet, *ibid.* **1923**, 6, 617.

- [7] A. Pictet, W. Scherrer, L. Helfer, *Helv. Chim. Acta* **1925**, *8*, 537.
- [8] A. Pictet, H. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1928**, *11*, 436.
- [9] A. Pictet, *Helv. Chim. Acta* **1930**, *13*, 173; A. Georg, *ibid.* **1933**, *16*, 130; A. Pictet, *ibid.* **1933**, *16*, 144.
- [10] P. Karrer, C. Nägeli, H. Weidmann, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 242.
- [11] P. Karrer, C. Nägeli, L. Lang, *Helv. Chim. Acta* **1920**, *3*, 573.
- [12] P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **1920**, *3*, 620.
- [13] P. Karrer, A. P. Smirnof, *Helv. Chim. Acta* **1922**, *5*, 124; P. Karrer, O. Schnider, A. P. Smirnof, *Helv. Chim. Acta* **1924**, *7*, 1039.
- [14] P. Karrer, H. Illing, *Helv. Chim. Acta* **1925**, *8*, 245; P. Karrer, P. Schubert, *ibid.* **1926**, *9*, 893; *ibid.* **1928**, *11*, 229; P. Karrer, F. Götz, *ibid.* **1929**, *12*, 986.
- [15] P. Karrer, P. Schubert, *Helv. Chim. Acta* **1927**, *10*, 430.
- [16] W. N. Haworth, H. R. L. Streight, *Helv. Chim. Acta* **1932**, *15*, 609, 693.
- [17] O. Meyerhof, *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 1030.
- [18] O. Warburg, W. Christian, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, E 79.
- [19] Kurt H. Meyer, H. Mark, 'Der Aufbau der hochpolymeren organischen Naturstoffe', Akademische Verlagsgesellschaft M. B. H., Leipzig, 1930.
- [20] K. H. Meyer, G. W. Pankow, *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 589.
- [21] K. H. Meyer, W. Lotmar, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, 68; K. H. Meyer, L. Nisch, *ibid.* **1937**, *20*, 232.
- [22] K. H. Meyer, W. Brentano, P. Bernfeld, *Helv. Chim. Acta* **1940**, *23*, 845.
- [23] K. H. Meyer, R. Menzi, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 702.
- [24] K. H. Meyer, Ed. H. Fischer, P. Bernfeld, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 64; A. Piguel, Ed. H. Fischer, *ibid.* **1952**, *35*, 257.
- [25] S. Posternak, Th. Posternak, *Helv. Chim. Acta* **1929**, *12*, 1165.
- [26] Th. Posternak, *Helv. Chim. Acta* **1932**, *15*, 948.
- [27] Th. Posternak, F. Ravenna, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 441; Th. Posternak, D. Reymond, *ibid.* **1963**, *36*, 260; Th. Posternak, A. Rapin, L. Haenni, *ibid.* **1957**, *40*, 1954.
- [28] A. Giddey, F. G. Cocu, B. Pochelon, Th. Posternak, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 1963.
- [29] T. Reichstein, A. Grüssner, R. Oppenauer, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 561; 1019; T. Reichstein, A. Grüssner, *ibid.* **1934**, *17*, 311.
- [30] M. Steiger, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, 184; M. Steiger, *ibid.* **1936**, *19*, 189.
- [31] M. Steiger, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1936**, *19*, 1016.
- [32] J. Barnett, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1937**, *20*, 1529.
- [33] B. Iselin, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1146, 1200, 1203.
- [34] E. Vischer, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1332.
- [35] R. Jeanloz, D. A. Prins, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 371.
- [36] D. A. Prins, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 378; Ch. Tamm, T. Reichstein, *ibid.* **1948**, *31*, 1630; H. Hauenstein, T. Reichstein, *ibid.* **1950**, *33*, 446.
- [37] H. Kaufmann, P. Mühlrad, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 2287.
- [38] H. Allgeiger, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 668.
- [39] E. Hardegger, H. El. Khadem, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 900, 1478; E. Hardegger, E. Schreier, Z. El. Hewweih, *ibid.* **1950**, *33*, 1159.
- [40] E. Hardegger, K. Kreis, H. El. Khadem, *Helv. Chim. Acta* **1951**, *34*, 2943.
- [41] E. Hardegger, K. Kreis, H. El. Khadem, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 618.
- [42] E. Hardegger, G. Zanetti, K. Steiner, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 282.
- [43] L. Vegh, E. Hardegger, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1792.
- [44] J. M. J. Tronchet, E. Doelher, Br. Bähler, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 308.
- [45] J. M. J. Tronchet, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1174; J. M. J. Tronchet, J.-M. Bourgeois, J.-M. Chalet, R. Graf, J. Tronchet, *ibid.* **1971**, *54*, 687; J. M. J. Tronchet, R. Graf, R. Gurny, *ibid.* **1972**, *55*, 613.
- [46] J. M. J. Tronchet, J. Tronchet, **1971**, *54*, 1466.
- [47] J. M. J. Tronchet, A. Jotterand, N. Le-Hong, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 2569.
- [48] J. M. J. Tronchet, F. Perret, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 648.
- [49] J. M. J. Tronchet, B. Gentile, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 977.
- [50] J. M. J. Tronchet, M. A. M. Massoud, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2879.
- [51] J. M. J. Tronchet, R. Graf, J. Tronchet, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 2693.
- [52] J. M. J. Tronchet, Br. Bähler, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 546; J. M. J. Tronchet, Br. Bähler, A. Jotterand, F. Perret, *ibid.* **1971**, *54*, 1669; J. M. J. Tronchet, F. Barbalat-Rey, N. Le-Hong, *ibid.* **1971**, *54*, 2615.

- [53] J. M. J. Tronchet, E. Mihaly, M. Geoffroy, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 1187; J. M. J. Tronchet, E. Winter-Mihaly, F. Habashi, D. Schwarzenbach, V. Likic, M. Geoffroy, *ibid.* **1981**, *64*, 610; J. M. J. Tronchet, D. Schwarzenbach, E. Winter-Mihaly, C. Diamantides, V. Likic, G. Galland-Barrera, C. Jorand, K. D. Pallie, J. Ojha-Poncet, J. Rupp, G. Moret, M. Geoffroy, *ibid.* **1982**, *65*, 1404.
- [54] B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1990; *ibid.* **1984**, *67*, 1328.
- [55] B. Aebischer, A. Vasella, H.-P. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 621; B. Aebischer, J. H. Bierr, R. Prewo, A. Vasella, *ibid.* **1982**, *65*, 2251.
- [56] S. Mirza, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1562.
- [57] F. Baumberger, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1205, 1535; R. Csuk, M. Hugener, A. Vasella, *ibid.* **1988**, *71*, 609; A. Vasella, R. Wyler, *ibid.* **1990**, *73*, 1742.
- [58] R. Huber, L.-P. Molleyres, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 1329; L. Czollner, J. Kuszmann, A. Vasella, *ibid.* **1990**, *73*, 1388; K. Wallimann, A. Vasella, *ibid.* **1990**, *73*, 1359; *ibid.* **1991**, *74*, 1520.
- [59] R. Julina, Th. Herzog, B. Bernet, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 368.
- [60] K. Briner, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1371; *ibid.* **1990**, *73*, 1764; S. E. Mangholz, A. Vasella, *ibid.* **1991**, *74*, 2100.
- [61] J. Wagner, E. Vieira, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 624; Y. Auberson, P. Vogel, *ibid.* **1989**, *72*, 278.
- [62] F. Gasparini, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 271.
- [63] R. M. Bimwala, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1825.
- [64] C. LeDrian, J.-P. Vionnet, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 161.
- [65] E. Winterstein, M. Maxim, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 195.
- [66] U. Staudinger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1924**, *7*, 177, 201.
- [67] A. Stoll, E. Wiedemann, *Helv. Chim. Acta* **1932**, *15*, 1128.
- [68] A. Stoll, E. Suter, W. Kreis, B. B. Bussemaker, A. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 703.
- [69] A. Stoll, W. Kreis, *Helv. Chim. Acta* **1933**, *16*, 1049.
- [70] A. Stoll, W. Kreis, *Helv. Chim. Acta* **1935**, *18*, 120.
- [71] C. Mannich, *Helv. Chim. Acta* **1934**, *17*, 789; A. Stoll, W. Kreis, *ibid.* **1934**, *17*, 790.
- [72] A. Stoll, J. Renz, W. Kreis, *Helv. Chim. Acta* **1937**, *20*, 1484.
- [73] A. Stoll, J. Renz, *Helv. Chim. Acta* **1942**, *25*, 43, 377; A. Stoll, J. Renz, A. Helfenstein, *ibid.* **1943**, *26*, 648.
- [74] A. von Wartburg, J. Renz, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1620.
- [75] A. Stoll, A. von Wartburg, J. Renz, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 1531; H. Lichti, P. Niklaus, A. von Wartburg, *ibid.* **1973**, *56*, 2083.
- [76] A. von Wartburg, *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 30.
- [77] H. Lichti, P. Niklaus, A. von Wartburg, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2988; A. Jaunin, H.-P. Weber, A. von Wartburg, *ibid.* **1973**, *56*, 2117.
- [78] M. Steiger, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 828.
- [79] A. Lardonn, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 894.
- [80] A. Buzas, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 110.
- [81] C. Djerassi, O. Halpern, V. Halpern, O. Schindler, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 446.
- [82] P. Brown, J. von Euw, T. Reichstein, K. Stöckel, Th. R. Watson, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 412.
- [83] E. Heilbronner, M. V. Kisakürek, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1.
- [84] J. von Euw, J. Gürtler, A. Lardon, K. Mohr, F. Reber, T. Reichstein, O. Schindler, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 2079.
- [85] T. Reichstein, *Naturw. Rundschau* **1967**, *20*, 499; M. Rothschild, J. von Euw, T. Reichstein, D. A. S. Smith, J. Pierre, *Proc. R. Soc. London [Ser.] B* **1975**, *190*, 1.
- [86] K. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 1238.
- [87] N. Höringer, H. H. A. Linde, K. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1503.
- [88] A. Gubler, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 297; Ch. Tamm, A. Gubler, *ibid.* **1959**, *42*, 473.
- [89] A. Gubler, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 301.
- [90] Ch. Tamm, A. Gubler, G. Juhasz, E. Weiss-Berg, W. Zürcher, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 889.
- [91] A. Stoll, B. Becker, W. Kussmaul, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 1892.
- [92] A. Stoll, E. Seebeck, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 189.
- [93] A. Stoll, E. Seebeck, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *34*, 481.
- [94] A. Stoll, J. Renz, A. von Wartburg, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1747.
- [95] A. von Wartburg, E. Angliker, J. Renz, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1331; M. Kuhn, A. von Wartburg, *ibid.* **1963**, *56*, 2127; *ibid.* **1967**, *60*, 1546.
- [96] M. Kuhn, A. von Wartburg, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 163; 1631; *ibid.* **1969**, *52*, 948.

- [97] O. Sticher, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1969**, *52*, 478.
- [98] O. Sticher, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 2010.
- [99] O. Sticher, F. U. Afifi-Yazar, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 530, 535; F. U. Afifi-Yazar, O. Sticher, *ibid.* **1980**, *63*, 1905; F. U. Afifi-Yazar, O. Sticher, S. Vesato, K. Nagajima, H. Inouye, *ibid.* **1981**, *64*, 16.
- [100] O. Sticher, O. Salama, R. K. Chandhuri, T. Winkler, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1538; A. A. Basaran, I. Cahs, C. Anklin, S. Nishible, O. Sticher, *ibid.* **1988**, *71*, 1483; I. Cahs, D. Tasdemir, A. D. Whright, O. Sticher, *ibid.* **1991**, *74*, 1273.
- [101] P. Böhler, Ch. Tamm, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3479; W. Heller, P. Andermatt, W. A. Schaad, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 2048.
- [102] H. P. Weber, W. Heller, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1388.
- [103] C.-J. Widén, J. von Euw, T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 2176.
- [104] J. von Euw, T. Reichstein, C.-J. Widén, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1257.
- [105] W. J. Richter, F. Raschdorf, J. von Euw, T. Reichstein, C.-J. Widén, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 881.
- [106] G. Bellmann, A. Jacot-Guillarmod, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 284; K. Hostettmann, G. Bellmann, R. Tabacchi, A. Jacot-Guillarmod, *ibid.* **1973**, *56*, 3050; K. Hostettmann, A. Jacot-Guillarmod, *ibid.* **1974**, *57*, 204.
- [107] M. D. Luong, K. Hostettmann, A. Jacot-Guillarmod, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1294.
- [108] K. Hostettmann, M. Hostettmann-Kaldas, K. Nakawishi, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 1990; K. Hostettmann, *ibid.* **1980**, *63*, 606.
- [109] A. C. Dorsaz, A. Marston, H. Stoeckli-Evans, J. D. Msouthi, K. Hostettmann, *Helv. Chim. Acta* **1958**, *68*, 1605; M. P. Maillard, M. C. Recio-Iglesias, M. Saadov, H. Stoeckli-Evans, K. Hostettmann, *ibid.* **1991**, *74*, 791.
- [110] L. A. Decosterd, H. Stoeckli-Evans, J.-C. Chapuis, J. D. Msouthi, B. Sordal, K. Hostettmann, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 464; L. A. Decosterd, H. Stoeckli-Evans, J.-C. Chapuis, B. Sordat, K. Hostettmann, *ibid.* **1989**, *72*, 1455.
- [111] K. Hostettmann, M. J. Petter, I. Kubo, K. Nakanishi, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 670.
- [112] J. Gavin, R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 190; G. Nicollier, R. Tabacchi, *ibid.* **1976**, *59*, 2979; J. Gavin, G. Nicollier, R. Tabacchi, *ibid.* **1978**, *61*, 352.
- [113] J. Gunzinger, R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1936, 1940; C. Pulgarin, J. Gunzinger, R. Tabacchi, *ibid.* **1985**, *68*, 1948.
- [114] J.-M. Renaud, G. Tsoupras, R. Tabacchi, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 929; J.-M. Renaud, G. Tsoupras, H. Stoeckli-Evans, R. Tabacchi, *ibid.* **1989**, *72*, 1262.
- [115] Th. Posternak, *Helv. Chim. Acta* **1938**, *21*, 1326.
- [116] Th. Posternak, H. Ruelius, J. Tscherniak, *Helv. Chim. Acta* **1943**, *26*, 2031.
- [117] Th. Posternak, J. P. Jacob, *Helv. Chim. Acta* **1940**, *23*, 237.
- [118] Th. Posternak, *Helv. Chim. Acta* **1940**, *23*, 1046.
- [119] Th. Posternak, *Helv. Chim. Acta* **1943**, *26*, 2045.
- [120] A. Brack, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 1.
- [121] Pl. A. Plattner, N. Clauson-Kaas, *Helv. Chim. Acta* **1945**, *28*, 188.
- [122] Pl. A. Plattner, U. Nager, *Helv. Chim. Acta* **1948**, *31*, 665, 860, 2192.
- [123] Pl. A. Plattner, K. Vogler, R. O. Studer, P. Quitt, W. Keller-Schierlein, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 927.
- [124] H. Raistrick, J. H. Birkinshaw, S. E. Michael, Bracken, *Lancet* **1943**, *245*, 625.
- [125] F. Bergel, A. L. Morrison, A. R. Moos, H. Rinderknecht, *J. Chem. Soc.* **1944**, 415.
- [126] B. G. Engel, W. Brzeski, Pl. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 1166, 1752.
- [127] R. B. Woodward, G. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 758.
- [128] R. B. Woodward, G. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1428.
- [129] Pl. A. Plattner, Hs. H. Günthard, A. Boller, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 999, *ibid.* **1960**, *43*, 887.
- [130] E. Hardegger, J. Seres, R. Andreatta, F. Szabo, W. Zankowska-Jasinska, A. Romeo, Ch. Rostetter, H. Kindler, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 1065.
- [131] Pl. A. Plattner, W. Keller, A. Boller, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1379.
- [132] E. Hardegger, E. Nikles, *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 505; *ibid.* **1957**, *40*, 1016.
- [133] A. Boller, E. Gäumann, E. Hardegger, F. Kugler, St. Naef-Roth, M. Rosner, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 875.
- [134] E. Hardegger, W. Rieder, A. Walser, F. Kugler, *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 1283.
- [135] A. Boller, H. Corrodi, E. Gäumann, E. Hardegger, H. Kern, N. Winterhalter-Wild, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1062; E. Hardegger, H. R. Biland, H. Corrodi, *ibid.* **1963**, *46*, 1354.
- [136] K. Steiner, C. Egli, N. Rigassi, S. E. Helali, E. Hardegger, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 1137.

- [137] R. Corbaz, L. Ettinger, E. Gäumann, W. Keller, F. Kradolfer, E. Kyburz, L. Neipp, V. Prelog, R. Reusser, H. Zähler, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 935.
- [138] V. Prelog, A. M. Gold, G. Talbot, A. Zamojski, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 4.
- [139] G. Quinkert, U.-M. Billhardt, H. Jakob, G. Fischer, J. Glennberg, P. Nagler, V. Autze, N. Heim, M. Wacken, Th. Schwalbe, Y. Kurth, J. W. Bats, G. Dürner, G. Zimmermann, H. Kessler, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 771.
- [140] R. Corbaz, L. Ettlinger, E. Gäumann, W. Keller-Schierlein, F. Kradolfer, L. Neipp, V. Prelog, H. Zähler, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1445.
- [141] J. Dominguez, J. D. Dunitz, H. Gerlach, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 129.
- [142] B. T. Kilbourn, J. D. Dunitz, L. A. R. Pioda, W. Simon, *J. Mol. Biol.* **1967**, *30*, 559.
- [143] H. Gerlach, H. Wetter, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2306.
- [144] A. Warm, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 690.
- [145] J. Beck, H. Gerlach, V. Prelog, W. Voser, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 620.
- [146] V. Prelog, H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2288.
- [147] H. Bickel, E. Gäumann, W. Keller-Schierlein, V. Prelog, E. Vischer, A. Wettstein, H. Zähler, *Experientia* **1960**, *16*, 129.
- [148] H. Bickel, G. E. Hall, W. Keller-Schierlein, V. Prelog, E. Vischer, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 2129.
- [149] V. Prelog, A. Walser, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 631.
- [150] W. Keller-Schierlein, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1961**, *44*, 1981.
- [151] R. Corbaz, L. Ettlinger, E. Gäumann, J. Kalvoda, W. Keller-Schierlein, F. Kradolfer, B. K. Manukian, L. Neipp, V. Prelog, P. Reusser, H. Zähler, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1263.
- [152] R. Corbaz, L. Ettlinger, E. Gäumann, W. Keller-Schierlein, F. Kradolfer, L. Neipp, V. Prelog, P. Reuser, H. Zähler, *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 199; W. Keller-Schierlein, V. Prelog, *ibid.* **1957**, *40*, 205.
- [153] V. Prelog, W. Oppolzer, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2279.
- [154] A. Lüttringhaus, H. Gralheer, *Liebigs Ann. Chem.* **1942**, *550*, 67.
- [155] W. Oppolzer, V. Prelog, P. Sensi, *Experientia* **1964**, *20*, 336; J. Leitich, W. Oppolzer, V. Prelog, *ibid.* **1964**, *20*, 343; L. Leitich, V. Prelog, P. Sensi, *ibid.* **1967**, *23*, 505.
- [156] M. Brufani, D. Kluepfel, G. C. Lancini, J. Leitich, A. Sergeevitch Mesentsev, V. Prelog, F. P. Schmook, P. Sensi, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2315.
- [157] R. Hütter, W. Keller-Schierlein, F. Knüsel, V. Prelog, G. C. Rodgers, Jr., P. Suter, G. Vogel, W. Voser, H. Zähler, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 1533.
- [158] J. D. Dennitz, D. M. Hawley, D. Miklos, D. N. J. White, Yu. Berlin, R. Marusic, V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *54*, 1709.
- [159] W. Keller-Schierlein, W. Heilmann, W. D. Ollis, C. Smith, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 7; E. Kupfer, K. Neupert-Laves, M. Dobler, W. Keller-Schierlein, *ibid.* **1980**, *63*, 1141.
- [160] D. S. Holmes, J. A. Sherringham, U. C. Dyer, S. T. Russell, J. A. Robinson, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 239.
- [161] D. S. Holmes, D. M. Ashworth, J. A. Johnson, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 260.
- [162] W. Keller-Schierlein, A. Geiger, H. Zähler, M. Brandt, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 2058.
- [163] E. Härrä, W. Loeffler, H. P. Sigg, H. Stähelin, Ch. Stoll, Ch. Tamm, D. Wiesinger, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 839.
- [164] J. Gutzwiller, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 157; B. Böhner, Ch. Tamm, *ibid.* **1966**, *49*, 2527.
- [165] J. Gutzwiller, R. Mauli, H. P. Sigg, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 2234.
- [166] R. Achini, B. Müller, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 1442.
- [167] D. Arigoni, D. E. Cane, B. Müller, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2946; B. Müller, R. Adchini, Ch. Tamm, *ibid.* **1975**, *58*, 471; B. Müller, Ch. Tamm, *ibid.* **1975**, *58*, 483.
- [168] R. Mohr, Ch. Tamm, W. Zürcher, M. Zehnder, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 406; L. Rösslein, Ch. Tamm, W. Zürcher, A. Riesen, M. Zehnder, *ibid.* **1988**, *71*, 588.
- [169] P. Herold, P. Mohr, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 744; P. Grossen, P. Herold, P. Mohr, Ch. Tamm, *ibid.* **1984**, *67*, 1625.
- [170] P. Mohr, M. Tori, P. Grossen, P. Herold, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1412.
- [171] W. Rothweiler, Ch. Tamm, *Experientia* **1966**, *22*, 1; *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 696.
- [172] D. C. Aldridge, J. J. Armstrong, R. N. Speake, W. B. Turner, *Chem. Commun.* **1967**, *26*; *J. Chem. Soc.* **1967**, 1667.
- [173] G. M. McLaughlin, G. A. Sim, J. R. Kiechel, Ch. Tamm, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1398.
- [174] M. Binder, J.-R. Kiechel, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1797.

- [175] J.-L. Robert, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1975**, *58*, 2501.
- [176] T. Schmidlin, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2096; T. Schmidlin, W. Zürcher, Ch. Tamm, *ibid.* **1981**, *64*, 235.
- [177] G. Stork, Y. Nakamura, Y. Nakakara, W.J. Greenlee, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7775; G. Stork, E. Nakamura, *ibid.* **1983**, *105*, 5510.
- [178] E. Härrli, W. Loeffler, H. P. Sigg, H. Stähelin, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1963**, *46*, 1235.
- [179] H. P. Sigg, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 1401.
- [180] B. Fechtig, H. Peter, H. Bickel, E. Vischer, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1108.
- [181] K. Heusler, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 388; R. Scartazzini, H. Peter, H. Bickel, K. Heusler, R. B. Woodward, *ibid.* **1972**, *55*, 408; B. Scartazzini, J. Gosteli, H. Bickel, R. B. Woodward, *ibid.* **1972**, *55*, 2567.
- [182] B. Müller, A. Hädener, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 412; P. Roth, A. Hädener, Ch. Tamm, *ibid.* **1990**, *73*, 476.
- [183] K. Vogler, P. Lanz, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 270.
- [184] K. Vogler, R. O. Studer, P. Lanz, W. Lergier, E. Böhni, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 1161.
- [185] R. O. Studer, W. Ergier, K. Vogler, *Helv. Chim. Acta* **1966**, *49*, 974.
- [186] A. Rügger, M. Kuhn, H. Lichti, H.-R. Loosli, R. Huguenin, Ch. Quiquerez, A. von Wartburg, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1075.
- [187] R. Traber, M. Kuhn, A. Rügger, U. Lichti, N.-R. Loosli, A. von Wartburg, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1247; R. Traber, H.-R. Loosli, H. Hofmann, M. Kuhn, A. von Wartburg, *ibid.* **1982**, *65*, 1655.
- [188] R. M. Wenger, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 502.
- [189] M. Dreyfuss, E. Härrli, H. Hofmann, H. Kobel, W. Pache, H. Tschester, *Eur. J. Appl. Microbiol.* **1976**, *3*, 125; T. J. Petcher, H. P. Weber, A. Rügger, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1480; H. Kessler, H.-R. Loosli, H. Oschkinat, *ibid.* **1985**, *68*, 661; H. Kessler, M. Köck, Th. Wein, M. Gehrke, *ibid.* **1990**, *73*, 1818.
- [190] D. Seebach, S. Y. Ko, H. Kessler, M. Köck, M. Reggeli, P. Schmieder, M. D. Walkinshaw, J. J. Bölslerli, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1953.
- [191] H. P. Sigg, H. P. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1395; P. Bollinger, H. P. Sigg, H. P. Weber, *ibid.* **1973**, *56*, 819.
- [192] P. Bloch, Ch. Tamm, P. Bollinger, T. J. Petcher, H. P. Weber, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 133; P. Bloch, Ch. Tamm, *ibid.* **1981**, *64*, 304.
- [193] H. P. Weber, T. J. Petcher, P. Bloch, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 137.
- [194] W. Breitenstein, K. K. Chexal, P. Mohr, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 379.
- [195] H. Peter, J. A. L. Auden, 1.1.1986, Deutsche Offenlegungsschrift, DE 3522578 A1.
- [196] P. Sandmeier, Ch. Tamm, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 774; 784, 1107, *ibid.* **1990**, *73*, 975.
- [197] U. Séquin, C. T. Bedford, S. K. Chung, A. L. Scott, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 896; U. Séquin, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 761; M. Ceroni, U. Séquin, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3703.
- [198] H. Nadig, U. Séquin, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2446; M. Ceroni, U. Séquin, *ibid.* **1982**, *65*, 302.
- [199] A. Pfaltz, B. Jaun, A. Fässler, A. Eschenmoser, R. Jaenchen, H. H. Gilles, G. Dieckert, R. K. Tbauer, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 828.
- [200] A. Pfaltz, D. A. Livingston, B. Jaun, G. Dieckert, R. K. Thauer, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1338; A. Fässler, A. Koblet, A. Pfaltz, A. Eschenmoser, C. Bladon, A. R. Battersby, R. K. Thauer, *ibid.* **1985**, *68*, 2287; G. Färber, W. Keller, C. Kratky, B. Jaun, A. Pfaltz, C. Spinner, A. Koblet, A. Eschenmoser, *ibid.* **1991**, *74*, 697.
- [201] Y. Bessièrre, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 232; J.-M. Tornare, P. Vogel, *ibid.* **1985**, *68*, 1069.