

Prom. Nr. 2769

# Über squalenoide Triterpene Onocerin und Hydroxy-hopanon

Von der  
Eidgenössischen Technischen  
Hochschule in Zürich

zur Erlangung  
der Würde eines Doktors der Technischen Wissenschaften  
genehmigte

## PROMOTIONSARBEIT

vorgelegt von  
**KURT SCHAFFNER**  
dipl. Ing.-Chem. E. T. H.  
von Zürich

Referent: Herr Prof. Dr. V. Prelog  
Korreferent: Herr Prof. Dr. O. Jeger

Juris-Verlag Zürich  
1957

Leer - Vide - Empty

**Meinen lieben Eltern  
in Dankbarkeit gewidmet**

Leer - Vide - Empty

Meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. L. Ruzicka,

bin ich für sein stetes Wohlwollen zu grossem Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. O. Jeger,

unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit ausgeführt wurde, sowie

Herrn Dr. D. Arigoni

möchte ich besonders herzlich danken für alle wertvollen Ratschläge und Anregungen und für die unermüdliche Hilfe, die sie mir stets zuteil werden liessen.

Der Rockefeller-Foundation in New York danke ich für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit und der Marc Birkigt-Stiftung für die erteilten Stipendien.

Leer - Vide - Empty

## INHALTSVERZEICHNIS

Seite

### THEORETISCHER TEIL

<b>EINLEITUNG</b>	9
<b>ONOCERIN</b>	11
I. Die Konstitutionsaufklärung	11
Die Isomerisierungen des $\alpha$ -Onoceradiendiols	16
Die Lage der Doppelbindungen in der $\beta$ -Reihe	18
II. Die Stereochemie des $\alpha$ -Onoceradiendiols	22
Die relative Konfiguration der Kohlenstoffatome 3 und 5	25
Die konfigurative Verknüpfung mit Abietinsäure	27
III. Tetracyclo-squalen	30
<b>HYDROXY-HOPANON</b>	33
<b>DIE BIOGENESE VON ISOPRENOIDEN NATURSTOFFEN</b>	42
I. Die Biogenese von Cholesterin	42
Die Squalentheorie	43
Die Ueberführung des Squalens in Cholesterin	45
Die Zwischenstufen der Squalenbiogenese	47
II. Die Biogenese von Terpenverbindungen in Mikroorganismen und höheren Pflanzen	54

### EXPERIMENTELLER TEIL

I. Die Strukturaufklärung des Onocerins	57
II. Die Aufklärung der Stereochemie	61
III. Die Verknüpfung des $\gamma$ -Onocerendiols mit Hydroxy-hopanon	65
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	70
<b>LITERATUR</b>	71

Leer - Vide - Empty



## THEORETISCHER TEIL

### EINLEITUNG

Die bis auf die Dreissigerjahre zurückgehende Vorstellung<sup>1, 2)</sup>, dass die Kohlenstoffgerüste der Terpene möglicherweise durch Cyclisation ungesättigter, aliphatischer Verbindungen entstehen, wurde 1953 von L. RUZICKA<sup>3)</sup> zur biogenetischen Isoprenregel ausgebaut. Diese Hypothese besagt, dass sich die Gerüste solcher Naturstoffe - abgesehen von wenigen Ausnahmen - formell nach bekannten Cyclisations- und Umlagerungsreaktionen von aliphatischen Vorläufern wie Squalen, Geranyl-geraniol, Farnesol und Geraniol ableiten lassen. Dieses Erkenntnis erst ermöglichte es, die Abweichung des Lanosterins (I)<sup>4)</sup> von der empirischen Isoprenregel genetisch zu deuten und den ersten Vertreter dieses tetracyclischen Strukturtypus mit den pentacyclischen Triterpenklassen des  $\alpha$ -Amyrins (II),  $\beta$ -Amyrins (III) und Lupeols (IV) in Zusammenhang zu bringen. Die Kenntnisse des sterischen Verlaufs säurekatalysierter Cyclisationsreaktionen<sup>\*)</sup> führte schliesslich zu einer mechanistischen Interpretation der enzymatisch gesteuerten Cyclisationen<sup>\*\*)</sup>. Dies gestattete, die Triterpengerüste auch hinsichtlich ihrer sterischen Details in ein gemeinsames Schema einzugliedern. Die Gültigkeit dieser gegenseitigen strukturellen Beziehungen konnte nachträglich ausser an Lanosterin auch anhand zahlreicher anderer tetracyclischer Triterpene wie Euphol (V)<sup>10)</sup> und Tirucalol (VI)<sup>10)</sup>, sowie verschiedener neuartiger Pentacyclen wie Taraxerol (VII)<sup>11)</sup>, Alnusenon (VIII)<sup>12)</sup> und Friedelin (IX)<sup>13)</sup> weiter überprüft werden.

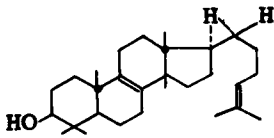
Aus der vorliegenden Arbeit über die Konstitution des Onocerins ergibt sich eine weitere Bestätigung der biogenetischen Isoprenregel. Durch sinngemässe Anwendung derselben ist es ausserdem gelungen, für das gesättigte pentacyclische Triterpen Hydroxy-hopanon eine Strukturformel zu postulieren, die sich nachträglich im Verlauf der experimentellen Untersuchung als richtig erwies.

Die Frage, wie weit die aus säurekatalysierten Reaktionsmechanismen hergeleiteten Gesetzmässigkeiten für biologische Cyclisationen gültig sind, führt im Anschluss zu einer Diskussion der bisher bekannten biogenetischen Zusammenhänge isoprenoider Naturstoffe.

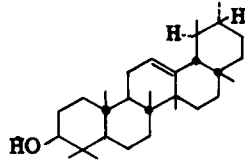
---

\*) Vgl. G. STORK und A. W. BURGSTAHLER<sup>5)</sup>; P. A. STADLER, A. NECHVATAL, A. J. FREY und A. ESCHENMOSER<sup>6)</sup>, daselbst auch weitere Literaturangaben.

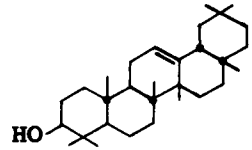
\*\*\*) Vgl. A. ESCHENMOSER, L. RUZICKA, O. JEGER und D. ARIGONI<sup>7)</sup>; L. RUZICKA<sup>8)</sup>; K. BLOCH<sup>9)</sup>.



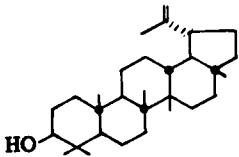
I



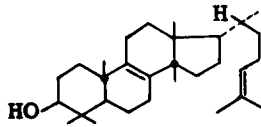
II



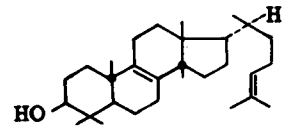
III



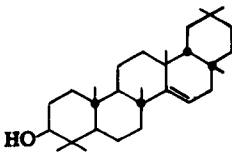
IV



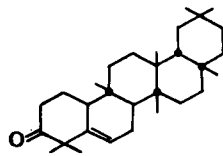
V



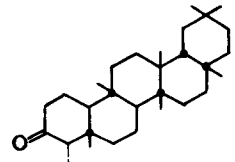
VI



VII



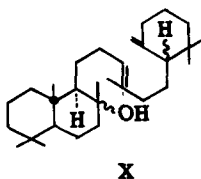
VIII



IX

## ONOCERIN

Bis vor kurzem war das tricyclische Ambrein (X)<sup>14)</sup> der einzige bekannte Naturstoff, der das unveränderte Gerüst des Squalens aufweist. Im Gegensatz zu den nicht squalenoiden \*) Triterpentypen erfolgt die Bildung des Ambreins offensichtlich durch gleichzeitigen Beginn der Cyclisation an beiden Enden des Squalenmoleküls. Dasselbe gilt auch für das von D. H. R. BARTON und K. H. OVERTON<sup>15) \*\*)</sup>



strukturell aufgeklärte Onocerin, welches somit das erste tetracyclische Triterpen unverändert squalenoider Bauart darstellt. Von speziellem Interesse ist auch, dass Onocerin der bisher einzige bekannte Vertreter dieser Klasse war, der aus Pflanzen stammt \*\*\*).

### I. Die Konstitutionsaufklärung

Im Verlauf der Bearbeitung des  $\alpha$ -Onoceradiendiols \*\*\*\*) durch verschiedene

- \*) Die in dieser Arbeit verwendeten Begriffe "isoprenoid" und "squalenoid" sollen bedeuten, dass die betreffenden Struktureinheiten unverändert, d. h. ohne Umlagerung durch Lösen einer C-C-Bindung, in die Molekel eingebaut worden sind.
- \*\*\*) Vgl. auch die diesbezüglichen Arbeiten von R. VITERBO<sup>16)</sup>.
- \*\*\*)) Onocerin wurde erstmals von H. HLASIWETZ<sup>17)</sup> aus den Wurzeln von *Ononis spinosa* L. isoliert.
- \*\*\*\*) Ursprünglich in der Literatur als " $\alpha$ -Onocerin" bekannt, wird der Triterpenalkohol in den folgenden Ausführungen in Anlehnung an D. H. R. BARTON'S<sup>15)</sup> Vorschlag als Derivat des gesättigten tetracyclischen Kohlenwasserstoffes Onoceran,  $C_{30}H_{54}$ , betrachtet und demzufolge als  $\alpha$ -Onoceradiendiol bezeichnet. Die Nomenklatur der Reaktionsprodukte ergibt sich dadurch von selbst.

Autoren \*) wurde die Verbindung charakterisiert als zweifach sekundäres Glykol, das zwei exocyclische Methylengruppen oder deren Aequivalente enthält und das infolge seines Gehaltes von dreissig Kohlenstoffatomen den Triterpenen zugeordnet wurde. Im Jahre 1955 gelang es nun D. H. R. BARTON und K. H. OVERTON <sup>15)</sup>, für  $\alpha$ -Onoceradiendiol die Struktur (XI, R = H) vollständig zu beweisen <sup>\*\*)</sup>. Die wichtigsten Resultate ihrer Arbeit lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Aus den analytischen Daten der Hydrierungsprodukte ergab sich für  $\alpha$ -Onoceradiendiol die Bruttoformel  $C_{30}H_{50}O_2$ . Die Hydrierung des Diacetates XI (R = Ac) mit Platinkatalysator in Eisessiglösung liefert nämlich drei voneinander verschiedene Onocerandioldiacetate (XII, R = H, OAc), die über die entsprechenden Diketone XII (R = O) mittels WOLFF-KISHNER-Reduktion in drei gesättigte Onocerane,  $C_{30}H_{54}$  (XII, R = H<sub>2</sub>), übergeführt wurden. Die Gegenwart von zwei exocyclischen Methylengruppen, die im IR.-Absorptionsspektrum eine starke Bande bei  $890\text{ cm}^{-1}$ , sowie zwei weitere Banden bei  $3110$  und  $1643\text{ cm}^{-1}$  hervorrufen, wurde schon von J. ZIMMERMANN <sup>19)</sup> chemisch bestätigt durch Ozonisation des  $\alpha$ -Onocerandioldiacetates (XI, R = Ac) zum Bisnor-diketo-onocerandioldiacetat (XIII, R = Ac). Unter Berücksichtigung dieser zwei Doppelbindungen und der Charakterisierung der beiden Sauerstofffunktionen als Hydroxylgruppen war anhand der Bruttoformel das Vorliegen eines tetracyclischen Gerüsts erwiesen. Das durch Oxydation von XI (R = H) zugängliche Diketon XV (R = O) zeigt im IR.-Absorptionsspektrum eine starke Bande bei  $1708\text{ cm}^{-1}$ , die typisch ist für 6-Ring- oder aliphatische Ketone.

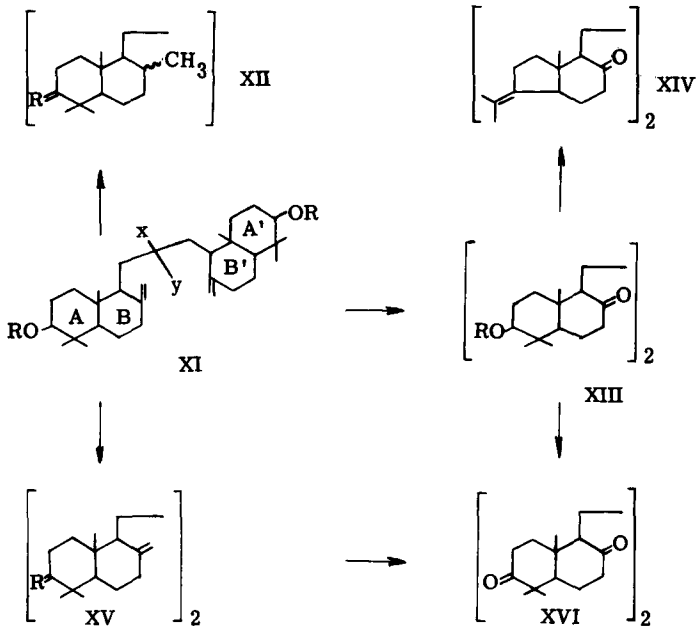
Der Beweis für die strukturelle Identität der beiden Hälften a und b der Formel XI und für das Vorliegen der daraus folgenden Symmetrieaxe X - Y wurde von D. H. R. BARTON und K. H. OVERTON wie folgt erbracht: Die partielle Hydrolyse von  $\alpha$ -Onocerandioldiacetat (XI, R = Ac) führte zu a-Acetoxy- $\alpha$ -onoceradien-b-ol, welches einerseits direkt zum a-Acetoxy- $\alpha$ -onoceradien-b-on oxydiert und nach WOLFF-KISHNER zum  $\alpha$ -Onoceradien-a-ol reduziert wurde, und andererseits über das b-Benzolat nach partieller Verseifung das b-Benzoyloxy- $\alpha$ -onoceradien-a-ol lieferte. Dieses wurde auf analoge Weise zum  $\alpha$ -Onoceradien-b-ol reduziert, welches mit  $\alpha$ -Onoceradien-a-ol in jeder Hinsicht identisch war. Somit stand fest, dass die beiden Hydroxylgruppen strukturell gleichwertig waren, und dass demzufolge eine Symmetrieaxe X - Y vorliegen musste.

Die positive ZIMMERMANN-Reaktion des  $\alpha$ -Onoceradiendions (XV, R = O), sowie die Resultate der Bromierung und Bromwasserstoffeliminierung an dieser Verbindung erlaubten den Autoren, für  $\alpha$ -Onoceradiendiol zwei Gruppierungen vom Ty-

---

\*) Vgl. dazu die Uebersicht über die früheren Arbeiten in ELSEVIER's "Encyclopaedia" <sup>18)</sup>.

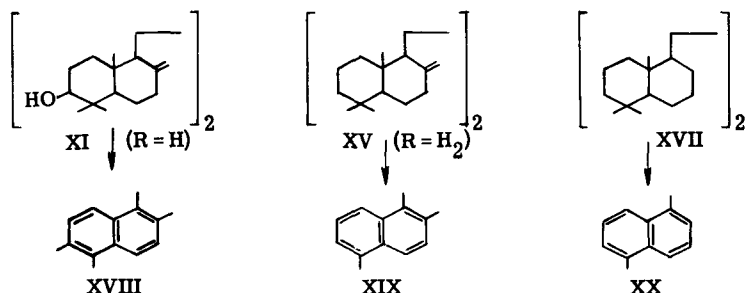
\*\*\*) Vgl. dazu auch die von R. VITERBO <sup>16)</sup> beschriebenen, zusätzlichen Experimente.



pus  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  abzuleiten, die je in einem sechsgliedrigen Ring vorliegen. Die Erweiterung dieser Partialformel zu  $-\text{C}(\text{Me}_2)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ergab sich durch den chemischen Nachweis von zwei geminalen Dimethylgruppierungen, die identifiziert wurden anhand der Banden bei  $1365$  und  $1390\text{ cm}^{-1}$ , welche im IR.-Absorptionsspektrum des Reduktionsproduktes des Diketons XV ( $\text{R} = \text{O}$ ),  $\alpha$ -Onoceradien (XV,  $\text{R} = \text{H}_2$ ), auftreten. Andererseits bewirkte die Behandlung des Dihydroxydiketons XIII ( $\text{R} = \text{H}$ ) mit Phosphorpentachlorid eine Wasserabspaltung mit gleichzeitiger Umlagerung zur Verbindung XIV, die ihrerseits bei der Ozonisation Aceton in befriedigender Ausbeute lieferte.

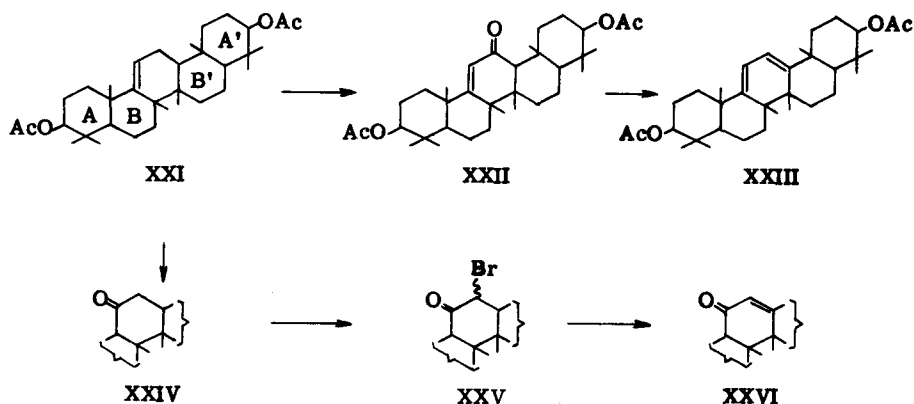
Die beiden Ketogruppen des Diacetates XIII ( $\text{R} = \text{Ac}$ ), die aus den eben dargelegten Gründen nicht in denselben Ringen wie die Acetoxygruppen liegen können, gehören der IR.-Absorptionsbande bei  $1710\text{ cm}^{-1}$  zufolge ebenfalls zwei sechsgliedrigen Ringen an. Der positive ZIMMERMANN-Test und das Ergebnis der quantitativen Bromierung von XIII ( $\text{R} = \text{Ac}$ ) liessen in Uebereinstimmung mit der Formel XI auf die Gruppierung  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{=CH}_2)-\text{CH}$  dieser beiden Ringe des  $\alpha$ -Onoceradiendiols schliessen.

Die Resultate der Selen-Dehydrierungsversuche erweiterten erheblich die Kenntnis des Kohlenstoffgerüsts des  $\alpha$ -Onoceradiendiols. Nach H. SCHULZE<sup>23</sup> liefert dessen Dehydrierung 1, 2, 5, 6-Tetramethylnaphtalin (XVIII). Bei  $\alpha$ -Onoceradien (XV, R = H<sub>2</sub>) erfolgt mangels der dazu erforderlichen Hydroxylgruppen keine Umlagerung der geminalen Dimethylgruppierungen. Die Verbindung wird daher lediglich zu 1, 2, 5-Trimethylnaphtalin (XIX) dehydriert. Die Dehydrierung des Kohlenwasserstoffs XVII, der ausgehend aus dem Dihydroxy-diketon XIII (R = H) oder dem Dien-diketon XV (R = O) über das Tetraketon XVI zugänglich ist, ergibt 1, 5-Dimethylnaphtalin (XX) als Dehydrierungsprodukt und beweist damit gleichzeitig die Position der exocyclischen Methylengruppen des  $\alpha$ -Onoceradiendiols.



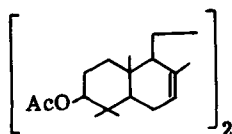
Endgültige Auskunft über das Kohlenstoffgerüst vermittelte die säurekatalysierte Isomerisierung des  $\alpha$ -Onoceradiendioldiacetates zum pentacyclischen  $\gamma$ -Onocerendioldiacetat. Den strengen Beweis dafür, dass nur noch eine Doppelbindung und demzufolge ein pentacyclisches Gerüst vorliegt, lieferte die Behandlung von  $\gamma$ -Onocerendioldiacetat (XXI) mit Wasserstoffperoxyd, woraus das gegen Tetranitromethan gesättigte Keton XXIV resultierte, das unter normalen WOLFF-KISHNER-Bedingungen nicht reduziert werden konnte. Die Ueberführung in das Bromketon XXV und nachträgliche Bromwasserstoffabspaltung ergab ein Produkt (XXVI), welches mit dem  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Keton XXII identisch war, das bei der Einwirkung von Chrom(VI)-oxyd auf XXI entstand. Reduktion desselben mit Lithium-Aluminiumhydrid und nachfolgende Wasserabspaltung lieferte das homoannulare Dien XXIII, dessen UV.-Absorptionsmaximum bei 281 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,02) mit analogen Ring-C-Dienen der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Amyrin-Reihe übereinstimmt.

Diese Ergebnisse stehen in bestem Einklang mit der vorgeschlagenen Formel XXI für  $\gamma$ -Onocerendiol-diacetat, in welcher die Ringe A und B wiederum strukturäquivalent zu den Ringen A' und B' sind, und bilden gleichzeitig eine wichtige Stütze für die Struktur XI (R = H) des  $\alpha$ -Onocerendiols.

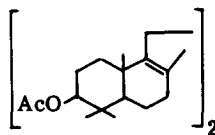


Unter wesentlich milderen Bedingungen der Isomerisierung von  $\alpha$ -Onocerendiol und seiner Derivate entstehen entsprechende Produkte der  $\beta$ -Reihe<sup>\*)</sup>. Diese Verbindungen sind immer noch tetracyclisch, doch sind im IR.-Absorptionsspektrum die für exocyclische Methylengruppen typischen Banden verschwunden. Die Beobachtung, dass die Hydrierung der beiden Doppelbindungen von  $\beta$ -Onocerendiol-diacetat mit Platinkatalysator in Eisessiglösung eines der auch aus der  $\alpha$ -Reihe zugänglichen Onocerandioldiacetate (XII, R = H, OAc) gab, schliesst aus, dass beim Uebergang von der  $\alpha$ -zur  $\beta$ -Reihe eine Aenderung des Kohlenstoffgerüsts eintritt. Bei der Oxydation von  $\beta$ -Onocerendiol-diacetat mit Osmiumtetroxyd, gefolgt von einer reduktiven Spaltung des Osmiumsäure-esters mit Lithium-Aluminiumhydrid, resultierte ein Hexol, welches mit Pyridin-Acetanhydrid ein Diacetat bildete. Dieses verbrauchte bei der Behandlung mit Chrom(VI)-oxyd rasch 2 Sauerstoffatome. Diese Beobachtung veranlasste D. H. R. BARTON und K. H. OVERTON, von den beiden möglichen Formulierungen XXVIII und XXVII des  $\beta$ -Onocerendiol-diacetates der ersteren (XXVIII) den Vorzug zu geben, offensichtlich in der Annahme, dass die leichte

\*) Vgl. dazu auch die Arbeiten von J. ZIMMERMANN<sup>19)</sup>.



XXVIII



XXVII

Angreifbarkeit der  $\alpha$ -Glykolgruppierung durch Chrom (VI)-oxyd einer bis-tertiären Lage der beiden Hydroxylgruppen widerspreche.

#### Die Isomerisierungen des $\alpha$ -Onoceradiendiols

Wie bereits erwähnt, stellten D. H. R. BARTON und K. H. OVERTON durch Behandlung des  $\alpha$ -Diacetates (XI, R = Ac) mit einem Eisessig-Schwefelsäure-Gemisch direkt  $\gamma$ -Onocerendiol-diacetat (XXXV, R = Ac) her, sowie unter weniger drastischen Bedingungen das  $\beta$ -Diendiol-diacetat (XXXII, R = Ac). \*) Ferner bereiteten sie durch Isomerisierung des  $\alpha$ -Onoceradiendiols (XXX) mit Eisessig-Salzsäure das entsprechende  $\beta$ -Diketon, während sie nach der Behandlung mit Eisessig-Schwefelsäure ein Gemisch von  $\beta$ - und  $\gamma$ -Diketon (XXXIII und XXXVI) isolierten.

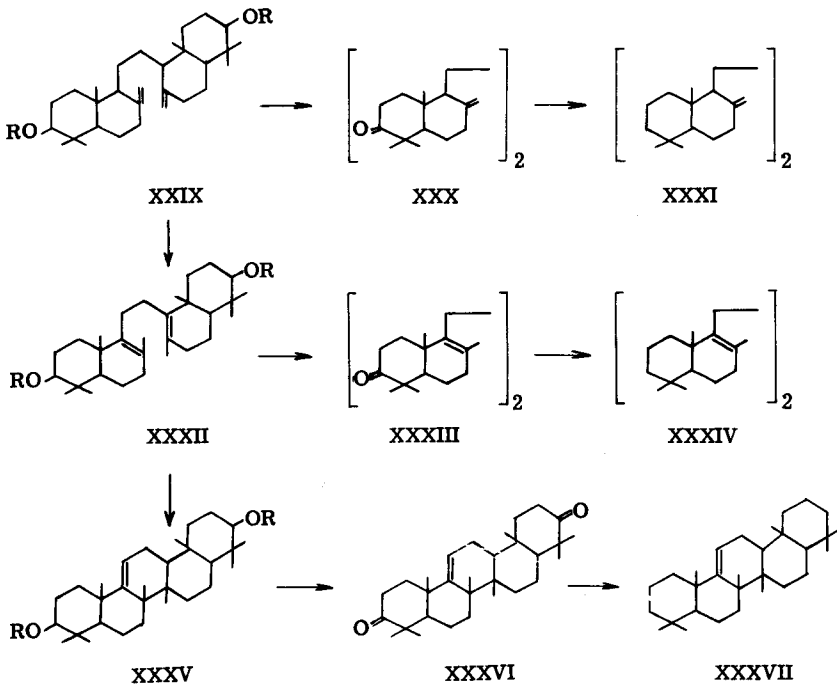
Diese Isomerisierungsvorschriften wurden in nur unwesentlich modifizierter Form gleichzeitig und unabhängig, auch in unserem Laboratorium angewendet. Zudem gelang in 100-proz. Ameisensäure die Umwandlung von  $\alpha$ - und von  $\beta$ -Diacetat in die  $\gamma$ -Verbindung. In der  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Reihe wurden je nach der Verseifung zum Diol und Oxydation mit Chrom (VI)-oxyd in Eisessiglösung die entsprechenden Diketone erhalten, welche mittels HUANG-MINLON-Reduktion in die drei isomeren Kohlenwasserstoffe XXXI, XXXIV und XXXVII übergeführt wurden \*\*).

\*) Der Beweis für die  $\Delta^{8,9}$ -, bzw.  $\Delta^{8',9'}$ -Lage der beiden Doppelbindungen der  $\beta$ -Reihe wird auf Seite 18 ff. erbracht.

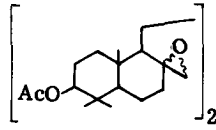
\*\*) Die Vorschriften für die Isomerisierung mit Ameisensäure, sowie die Verseifung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Diacetat und nachfolgende Oxydation mit Chrom (VI)-oxyd wurden bereits von R. VITERBO<sup>16)</sup> beschrieben.

Ferner wurde die Herstellung von  $\alpha$ -Onoceradien und von  $\gamma$ -Onoceren aus dem  $\gamma$ -Diketon bereits von D. H. R. BARTON erwähnt.

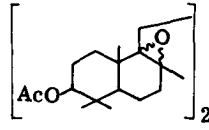




Erwartungsgemäss bildeten sowohl  $\alpha$ - wie  $\beta$ -Onoceradiol-diacetat (**XXIX**, R = Ac, bzw. **XXXII**, R = Ac) bei 48-stündiger Einwirkung von Phtalmonopersäure je ein Di-epoxyd **XXXVIII**, bzw. **XXXIX**, währenddem die Doppelbindung des  $\gamma$ -Onoceradiol-diacetates (**XXXV**, R = Ac) unter denselben Bedingungen der Persäure gegenüber ziemlich resistent war und erst nach zwei Wochen 77 % der berechneten Menge Persäure verbraucht hatte.



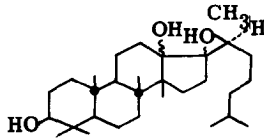
XXXVIII



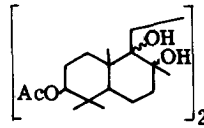
XXXIX

Die Lage der Doppelbindungen in der  $\beta$ -Reihe

Die Tatsache, dass die bis-tertiäre  $\alpha$ -Glykol-Gruppierung des von D. ARI-GONI<sup>20)</sup> beschriebenen iso-Tirucallatriols (XL) unter analogen Bedingungen den gleichen Verlauf der Chrom (VI)-oxyd-Oxydation zeigte wie  $\beta$ -Onocerahexol-diacetat (siehe S. 15 \*)<sup>),</sup> wies darauf hin, dass eine ähnliche, ebenfalls bis-tertiäre Lage der Hydroxylgruppen im Onocerinderivat nicht ausgeschlossen werden darf. Die im vorhergehenden Abschnitt beschriebene Darstellung des Kohlenwasserstoffes  $\beta$ -Onoceradien gestattete nun, dessen UV.-Absorptionsspektrum in Cyclohexanlösung aufzunehmen und anhand des beobachteten Maximums bei 202-203  $m\mu$  ( $\log \epsilon$  4,19)\*\*<sup>)</sup> die Lage der beiden Doppelbindungen in  $\Delta^{8,9}$ - und  $\Delta^{8',9'}$ -Stellung als



XL

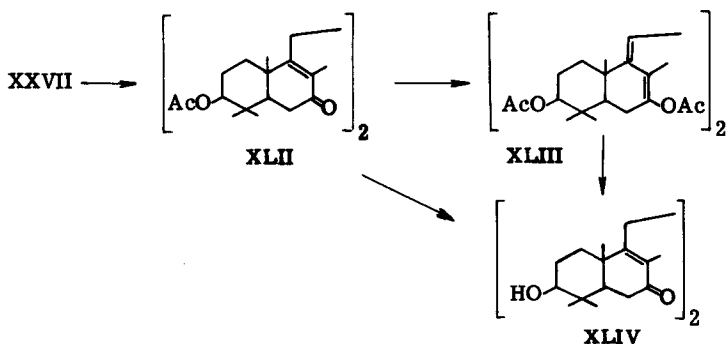


XLI

\*) Die Ausführung dieser Chrom (VI)-Oxydation ist Herrn Dr. J. SCHREIBER zu verdanken.

\*\*\*) Die Aufnahme des UV.-Absorptionsspektrums erfolgte im Laboratorium von Herrn Professor T. REICHSTEIN, dem wir dafür bestens danken.

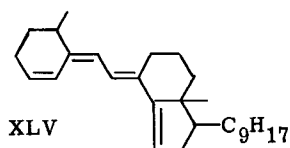
erwiesen zu betrachten. Demzufolge entsprechen dem  $\beta$ -Onoceradiendiol-diacetat die Formel XXVII, und dem daraus durch Osmiumtetroxyd-Oxydation erhaltenen Hexol-diacetat die Formel XLI. Mit diesem Befund stehen auch folgende Tatsachen im Einklang: In den IR.-Absorptionsspektren der  $\beta$ -Produkte treten anstelle der charakteristischen Banden der exocyclischen Methylengruppen der  $\alpha$ -Reihe überhaupt keine Banden mehr auf, was für eine tetrasubstituierte Doppelbindung ( $\Delta^{8,9}$ ) spricht<sup>\*)</sup>. Schliesslich erhielt man nach Einwirken von tert.-Butylchromat in Eisessig-Benzol-Lösung auf  $\beta$ -Onoceradiendiol-diacetat (XXVII) ein gegen Tetranitromethan gesättigtes Diendion XLII, dessen Konstitution bereits aus der Lage des UV.-Absorptionsmaximums -  $\lambda_{\max}$  254 m $\mu$ , log  $\epsilon$  4,29 - abgeleitet werden kann. End-



gültig beweisend für die angenommene Formulierung XLII des Dien-dions war die Umsetzung dieser Verbindung mit Acetanhydrid in Anwesenheit von p-Toluolsulfosäure, die zu einem amorphen bis-Enol-acetat XLIII führte. Dieses zeigte im UV.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 300-308 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4,19), welches auf das Vorliegen von mindestens drei konjugierten Doppelbindungen in XLIII hinweist<sup>\*\*)</sup>.

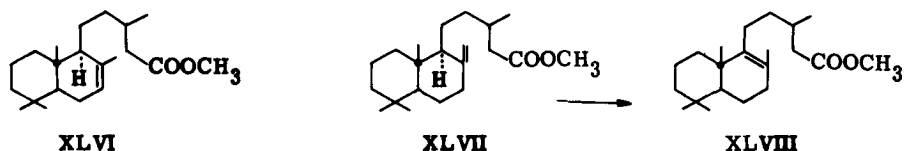
\*) Vgl. dazu L. J. BELLAMY<sup>21)</sup>.

\*\*\*) Nach H. H. INHOFFEN<sup>22)</sup> absorbiert das Wasserabspaltungsprodukt XLV aus n-Tachysterin im UV.-Spektrum bei 305 m $\mu$  (4.49).



Die Ausbildung eines solchen Chromophors ist nur möglich, falls die beiden Keto-  
gruppen im Dien-dion XLII am C-7, bzw. C-7' liegen, und es ergibt sich daraus,  
dass bei der Oxydation des  $\beta$ -Onoceradiendioldiacetates mit tert.-Butylchromat  
eine Allylverschiebung stattfinden müsste, sofern diese Verbindung eine trisubstituierte  
Doppelbindung wie in Struktur XXVIII hätte. Durch Verseifen des bis-Enol-  
acetates XLIII mit 5-proz. methanolischer Kalilauge resultierte ein Produkt, das  
in jeder Hinsicht mit authentischem 7,7'-Diketo- $\beta$ -onoceradiendioldiol (XLIV), her-  
gestellt durch Verseifung des 7,7'-Diketo- $\beta$ -diacetates (XLII), identisch war.

Ein Vergleich der mit der Isomerisierung verbundenen Drehungsverschiebun-  
gen zeigt eine sehr gute Uebereinstimmung mit den Daten (vgl. Tabelle 1) des weit-  
gehend gleichartigen Ueberganges des  $\Delta^{8,20}$ -Labdensäure-methylesters (XLVII)



in den isomeren  $\Delta^{8,9}$ -Ester XLVIII, ist aber sehr unterschiedlich zur Verschie-  
bung, die beim Uebergang zum Cativasäure-methylester ( $\Delta^{7,8}$ , XLVI) beobach-  
tet wird. Zu denselben Ergebnissen gelangt man auch anhand der Drehungsverschie-  
bungen, die mit der Hydrierung von  $\beta$ -Onoceradiendioldiacetat (XXVII),  $\Delta^{8,9}$ -  
Labdensäure-methylester (XLVIII) und Cativasäure-methylester (XLVI) (vgl. Tabel-  
le 2) verbunden sind.

Tabelle 1

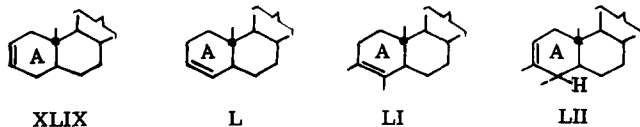
Verbindungsreihe	$M_D \Delta^{8,20}$ -en	$M_D \Delta^{8,9}$ -en	$M_D \Delta^{7,8}$ -en	$\Delta M_D/DB$
Labdensäure- methylester {	+ 86° a)	+205° a)	- 22° b)	+119°
	+ 86° a)			-108°
Onoceradiendiol- diacetat	+153° c)	+595° c)		+221°
Onoceradien	+119° d)	+627° d)		+254°

Tabelle 2

Verbindungsreihe	$M_D \Delta^{8,9}$ -en	$M_D \Delta^{7,8}$ -en	$M_D$ Hydr.	$\Delta M_D/DB$
Labdensäure-methylester	+205 <sup>o</sup> a)		+ 23 <sup>o</sup> a)	-182 <sup>o</sup>
Cativasäure-methylester		- 22 <sup>o</sup> b)	+ 74 <sup>o</sup> b)	+ 96 <sup>o</sup>
Onoceradiendioldiacetat	+595 <sup>o</sup> c)		+258 <sup>o</sup> c)	-186 <sup>o</sup>

a) J. D. COCKER und T. G. HALSALL<sup>24)</sup>, b) H. H. ZEISS und F. W. GRANT<sup>25)</sup>,  
c) D. H. R. BARTON und K. H. OVERTON<sup>15)</sup>, d) diese Arbeit.

Die Wanderung der exocyclischen  $\alpha$ -Doppelbindung in die vollsubstituierte  $\Delta^{8,9}$ -Stellung der  $\beta$ -Reihe entspricht durchaus den Voraussagen, die eine Betrachtung der betreffenden Stabilitätsverhältnisse erlaubt. Auf Grund der grössern Stabilität von  $\Delta^2$ -Cholesten (XLIX) gegenüber  $\Delta^3$ -Cholesten (L) kam D. A. H. TAYLOR<sup>26)</sup> zum Schluss, dass  $\Delta^1$ -trans-Oktalin-Systeme ( $\Delta^3$ -Cholesten) weni-



ger stabil seien als  $\Delta^2$ -trans-Oktaline ( $\Delta^2$ -Cholesten). Bei diesen beiden Beispielen ist aber zu berücksichtigen, dass sich die Hyperkonjugation mit einem zusätzlichen Wasserstoffatom im Falle des  $\Delta^2$ -trans-Oktalins zum Effekt der grössern Ringspannung des  $\Delta^1$ -trans-Oktalins zugunsten des  $\Delta^2$ -Systems addiert. In komplizierteren Verbindungen können sich jedoch diese beiden Faktoren, deren Wirkung in derselben Grössenordnung zu liegen scheint, entgegenwirken und umgekehrte Stabilitätsverhältnisse bewirken. Zu dieser Schlussfolgerung gelangen T. G. HALSALL und E. R. H. JONES<sup>27)</sup> bei der Beobachtung, dass die freie Energie von 3,4-Dimethyl-cholest-3-en (LI) diejenige des 3,4  $\alpha$ -Dimethyl-cholest-2-ens (LII) um ein Weniges übertrifft. Analoge Produkte in der Nor- $\beta$ -boswellenon-Reihe bestätigten dieses Resultat. Die tetrasubstituierte Doppelbindung der  $\beta$ -Onocerinreihe kann mit insgesamt 7 Wasserstoffatomen in Hyperkonjugation treten, also mit nur einem Atom

mehr als eine Doppelbindung in der  $\Delta^{7,8}$ -Stellung. Dieser sicher nur geringfügige Unterschied mag einer der Gründe sein, dass die Isomerisierung z. B. von  $\alpha$ -Onoceradiendiol-diacetat nur in etwas über 40-proz. Ausbeute zum einheitlichen  $\beta$ -Diacetat führt.

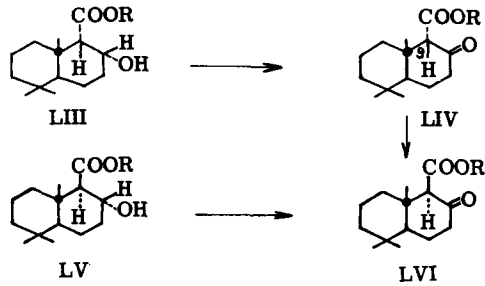
## II. Die Stereochemie des $\alpha$ -Onoceradiendiols und seiner Derivate

Die Diskussion der Stereochemie dieses Naturstoffes wird dadurch wesentlich erleichtert, dass infolge des völlig gleichen Baues der beiden bicyclischen Teile des  $\alpha$ -Onoceradiendiols aus der Konfiguration der Kohlenstoffatome C-3, C-5, C-9 und C-10 gleichzeitig die Stereochemie der Atome C-3', C-5', C-9' und C-10' resultiert.

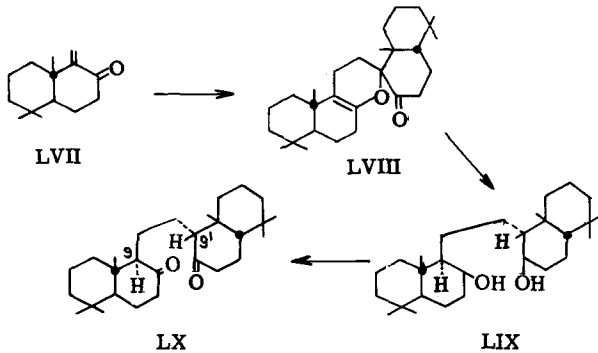
Nebst der vollständigen Strukturaufklärung von  $\alpha$ -Onoceradiendiol erwähnen D. H. R. BARTON und K. H. OVERTON<sup>15)</sup> auch aufschlussreiche Beobachtungen betreffs der Stereochemie dieses Naturstoffes und seiner Isomeren. Die Reduktion von  $\alpha$ -Onoceradiendion (XXX) mit Natrium und Propanol lieferte wiederum den mit dem natürlichen Produkt identischen zweiwertigen Alkohol. Die beiden Hydroxylgruppen des Diols müssen demnach äquatorial in Bezug auf die endständigen Ringe sein. Ausserdem sind die positiven Drehungsverschiebungen, die bei der Acetylierung der Hydroxylgruppen von  $\alpha$ -Onoceradiendiol und seinen Derivaten auftreten, nur mit der  $\beta$ -Konfiguration vereinbar. Um beiden Bedingungen zu genügen, muss eine trans-Verknüpfung der Ringe angenommen werden, da in der cis-Lage die äquatorialen Hydroxylgruppen  $\alpha$ -ständig wären.

Auf Grund der Tatsache, dass das unter sehr milden Bedingungen der Ozonisation hergestellte bis-Nordion XIII (R = Ac) bei basischer Behandlung nicht isomerisiert, leiten die Autoren für die Substitution an C-9 und C-9' - also in  $\alpha$ -Stellung zu den neu eingeführten Ketogruppen - die äquatoriale  $\beta$ -Konfiguration ab. Diese Folgerung bedingt allerdings die Annahme, dass bei der Ozonisation tatsächlich nicht schon eine Inversion eingetreten ist. Auch ist zu beachten, dass der Unterschied der sterischen Hinderung zwischen äquatorialer und axialer Stellung der betreffenden Substituenten wahrscheinlich nur sehr gering ist.

Für die Zuverlässigkeit dieser Beweisführung sprechen nun auch Untersuchungen von A. ESCHENMOSER und Mitarbeiter<sup>6)</sup> über die Aequilibrierung der stereoisomeren Oxyester LIII und LV, deren strukturelle Aehnlichkeit wohl diesbezügliche Vergleiche mit der Onocerinreihe erlauben. Die Autoren oxydierten diese beiden Ester mit Chrom (VI)-oxyd in Eisessiglösung bei 70°. Von den resultierenden  $\beta$  -



Ketoestern liess sich die Verbindung LIV mit axial angeordneter Estergruppe (C-9) durch Behandlung mit Kalium-tert.-Amylat in das offenbar stabilere äquatoriale Isomere LVI überführen. In neuester Zeit gelang derselben Arbeitsgruppe, eine weitere Bestätigung der  $\beta$ -Konfiguration von C-9 zu erbringen im Verlauf ihrer Synthese von bis-Noronoceradien-(8, 8') (LVII  $\rightarrow$  LX). Die durch Dimerisierung von LVII zugängliche Verbindung LVIII wird demnach mit Natrium und Butanol zum Diol LIX reduziert. Die Chrom(VI)-oxyd-Oxydation dieses Glykols lieferte ein Diketon, dessen IR.-Absorptionsspektrum mit dem von uns aus  $\alpha$ -Onoceradien (XXXI) hergestellten bis-Noronoceradien-(8, 8') völlig identisch ist. Ausserdem konnten die Autoren aus dem racemischen Diol LIX die (+)-Komponente abtrennen, deren physi-



kalischen Konstanten mit denjenigen des aus bis-Noronoceradion-(8, 8') zugänglichen Diols übereinstimmen. Es ist nun kaum anzuzweifeln, dass die Reduktion von LVIII mit Natrium und Butanol die stabilere  $\beta$ -Konfiguration an C-9 herbeiführt (vgl. Formel LX für bis-Noronoceradion-(8, 8')).

Das in Bezug auf die X-Y-Axe (vgl. XI, S. 13) ebenfalls symmetrisch gebaute Gerüst der  $\gamma$ -Reihe erfordert eine anti-Anordnung der beiden Methylgruppen an C-8 und C-14. Die stark positive Drehung ( $227^\circ$ ) des Diens XXIII ist analog zu den Drehungen zahlreicher Ring-C-Diene der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Amyrin-Reihe. Die Autoren postulieren daher eine gleiche stereochemische Anordnung des mittleren Ringes, d. h. eine  $\beta$ -ständige C-8- und eine  $\alpha$ -ständige C-14-Methylgruppe. Da bei alkalischer Behandlung das Keton XXIV keine Inversion an C-9 eingeht, erscheint es plausibel, diesem Kohlenstoffatom die  $\alpha$ - und C-13 die  $\beta$ -Konfiguration zuzuschreiben (vgl. C, S. 38).

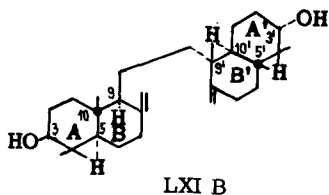
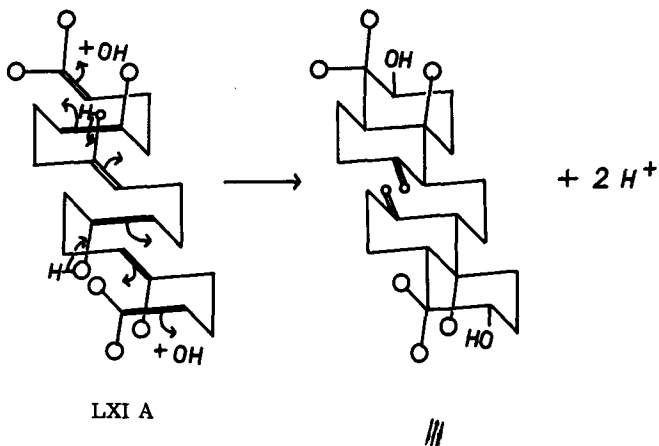
Die angeführten Argumente sprechen für die von den Autoren vorgeschlagene Raumformel LXI B für  $\alpha$ -Onoceradiendiol. Unter Berücksichtigung derselben ist nach der stereochemischen Interpretation der biogenetischen Isoprenregel von A. ESCHENMOSER, L. RUZICKA, O. JEGER & D. ARIGONI<sup>7)</sup> die Entstehung des Triterpens durch Cyclisation eines in ssgss-Faltung<sup>\*</sup> vorliegenden Squalenmoleküls (LXI A) denkbar. Für das Verständnis derartiger Cyclisationsvorgänge und anderer wesentlichen, biogenetischen Zusammenhänge ist natürlich die Kenntnis der genauen sterischen Verhältnisse eines Moleküls unumgänglich, und es erschien deshalb wünschenswert, für die relative und absolute Konfiguration von LXI B endgültige Beweise zu finden.

Nachfolgend soll daher über Versuche berichtet werden, mit welchen die Stereochemie von 6 der 8 asymmetrischen Kohlenstoffatome des  $\alpha$ -Onoceradiendiols im Sinne der Raumformel LXI B völlig klargestellt werden konnte.

---

\*) s = Sesselfaltung, g = gestreckte Anordnung der Teilkette.

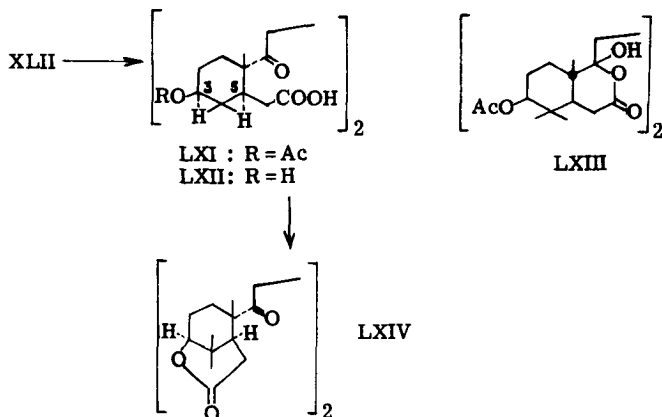




Die relative Konfiguration der Kohlenstoffatome 3 und 5

Bei der Ozonisation von 7,7'-Diketo- $\beta$ -onocradiendioldiacetat (XLII) bildete sich unter Verlust von 4 Kohlenstoffatomen (C-8, C-14, C-8' und C-14') ein in verdünnter Natriumcarbonat-Lösung lösliches Abbauprodukt  $C_{30}H_{46}O_{10}$ , für welches auf Grund einer breiten und starken Bande im IR.-Absorptionsspektrum bei  $1725\text{ cm}^{-1}$  sowie einer schwächeren bei  $1685\text{ cm}^{-1}$  die Struktur einer Dicarbonsäure LXI (bzw. eines Dilactols LXIII) zur Diskussion steht. Nach alkalischer Hydrolyse von  $C_{30}H_{46}O_{10}$  (LXI, bzw. LXIII) wurde eine in organischen Lösungsmitteln ausserordentlich schwerlösliche Säure  $C_{26}H_{42}O_8$  (wohl LXII) erhalten, die bei der Sublima-

tion im Hochvakuum bei 220<sup>o</sup> unter Verlust von 2 Mol Wasser in das gegen Tetranitromethan gesättigte Diketo-dilacton C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub> (LXIV) übergang.



Die Bildung des Diketo-dilactons LXIV, welches im IR.-Absorptionsspektrum neben der Bande der beiden aliphatischen Ketogruppen bei 1695 cm<sup>-1</sup> eine für gesättigte  $\delta$ -Lactone ungewöhnlich tiefe Bande bei 1715 cm<sup>-1</sup> aufweist, ist für die trans-Anordnung des H-Atoms am C-5 und des sekundären Hydroxyls am C-3 beweisend <sup>\*)</sup>. Dasselbe gilt auch für die Hydroxylgruppe am C-3' und das H-Atom am C-5'.

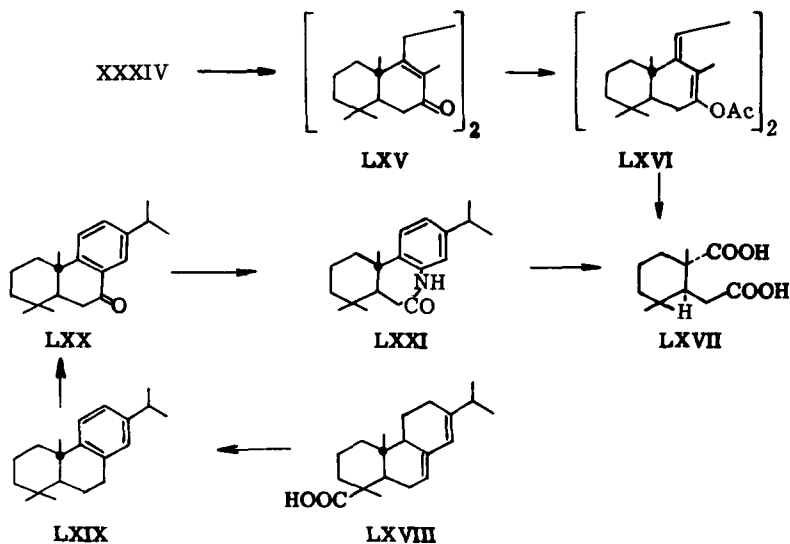
---

\*) Diese Schlussfolgerung ist erlaubt, da bei der Bildung von LXIV eine Inversion wohl kaum in Betracht kommt. Die Ausbildung eines  $\delta$ -Lacton-Ringes, welche nur zwischen zwei axialen Substituenten möglich ist, kann hier stattfinden, weil sich bei LXII die Ringe A und A' frei deformieren lassen.

Die konfigurative Verknüpfung mit Abietinsäure

Für die Bestimmung der Konfiguration der Ringverknüpfungsstellen war es naheliegend, aus dem  $\alpha$ -Onoceradienol ein Abbauprodukt zu bereiten, welches lediglich 2 asymmetrische Kohlenstoffatome enthält, und das auch aus den Ringen A und B einer völlig aufgeklärten Diterpenverbindung, wie z. B. der Abietinsäure (LXVIII) \*) zugänglich war.

Ein günstiges Ausgangsmaterial für die zunächst zu beschreibenden Versuche in der Onocerinreihe stellte das  $\beta$ -Onoceradien (XXXIV) dar. Mittels tert.-Butyl-



\*) Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der Abietinsäure vgl. D. ARIGONI & al. 28).

chromat in Eisessig-Benzol-Lösung liess sich dieser Kohlenwasserstoff glatt zum Dien-dion LXV, UV.-Absorptionsmaximum bei  $254 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon$  4,27), oxydieren<sup>\*)</sup>. Die Behandlung des Dien-dions mit Acetanhydrid in Anwesenheit von p-Toluolsulfosäure lieferte erwartungsgemäss das bis-Enol-acetat LXVI. Dieses weist im UV.-Absorptionsspektrum ein kräftiges Maximum bei  $306 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon$  4,27 auf. Durch energische Ozonisation des amorphen Produktes LXVI und oxydative Spaltung des Ozonides mit wässriger Perameisensäure wurden saure Abbauprodukte erhalten, welche nach Veresterung mit Diazomethan chromatographiert, dann destilliert und schliesslich mit 20-proz. wässrig-methanolischer Kalilauge verseift wurden. Als Endprodukt dieser Reinigungsoperationen erhielt man eine bei  $161\text{-}162^\circ$  schmelzende Säure  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$ ,  $[\alpha]_D = -6^\circ$  ( $c = 1,04$  in Aceton), die anhand des Smp., Mischsmp., des IR.-Absorptionsspektrums (s. Figur 1) und des optischen Drehungsvermögens mit der aus Abietinsäure (LXVIII) bereiteten (-)-trans-[2,6,6-Trimethyl-2-carboxycyclohexyl-(1)]-essigsäure (LXVII) identifiziert wurde.

Die Dicarbonsäure LXVII liess sich aus der Abietinsäure wie folgt bereiten: Vor mehreren Jahren wurde die Abietinsäure (LXVIII) in den Kohlenwasserstoff Dehydro-abietan (LXIX)<sup>29)</sup> übergeführt. In Anlehnung an frühere Versuche<sup>28)</sup> wurde nun dieser Kohlenwasserstoff durch Oxydation mit Chrom (VI)-oxyd in Eisessig in 7-Ketodehydro-abietan LXX übergeführt und dieses mit Natriumazid und Trichloressigsäure behandelt, wobei erwartungsgemäss das Lactam LXXI entstand<sup>\*\*)</sup>, dessen Ozonisation das gesuchte Abbauprodukt LXVII lieferte.

---

\*) Vgl. dazu die Besprechung der analogen Reaktionsfolge ausgehend von  $\beta$  - Onoceradiendiol-diacetat (XXVII) über 7,7'-Diketo- $\beta$  -onoceradiendiol-diacetat (XLII) zum Bisenol-acetat XLIII auf Seite 19.

\*\*\*) Nach der Beendigung dieser Versuche erschien eine Publikation von R. A. BARNES und M. T. BEACHEM<sup>30)</sup>, worin ein racemisches Lactam beschrieben wird, welches durch BECKMANN'sche Umlagerung des Oxims eines synthetisch bereiteten 7-Keto-octahydrophenanthren-Derivates erhalten wurde. Zu der in dieser Arbeit angewandten Reaktionsfolge vgl. J. KALVODA<sup>31)</sup>.

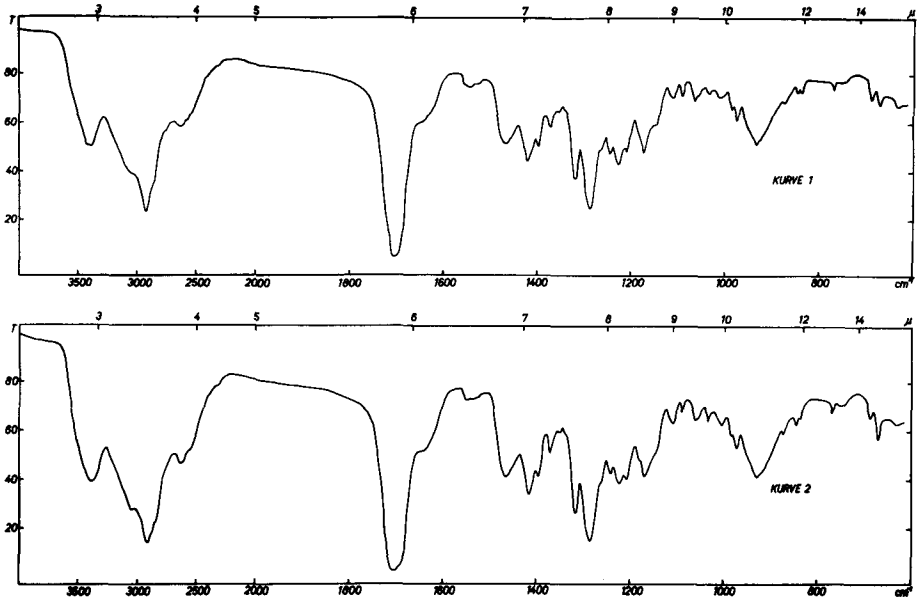


Fig. 1 \*)

(-)-trans- [2, 6, 6-Trimethyl-2-carboxy-cyclohexyl-(1)] -essigsäure (LXVII).

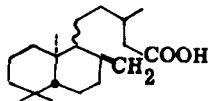
Kurve 1: aus  $\alpha$ -Onoceradiol (LXIB)

Kurve 2: aus Abietinsäure (LXVIII)

Aus den obigen Resultaten ergibt sich, dass die Ringverknüpfungsstellen beider bicyclischer Teile des  $\alpha$ -Onoceradiols die gleiche relative und absolute Konfiguration besitzen wie die Verknüpfungsstellen der Ringe A und B sämtlicher aufgeklärter Di- und Triterpene <sup>\*\*</sup>). Ausserdem lässt sich daraus für die Hydroxylgruppen die  $\beta$ -Lage an C-3 und die  $\alpha$ -Lage an C-3' ableiten.

\*) Die beiden IR.-Absorptionsspektren wurden in KBr-Pillen aufgenommen.

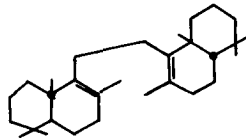
\*\*\*) Die einzige, bisher bekannte Ausnahme bildete die Eperuasäure (LXXII) <sup>32)</sup>: Diese bicyclische Diterpensäure scheint an C-10 eine  $\alpha$ -ständige Methylgruppe zu besitzen und hat somit an diesem Kohlenstoffatom eine spiegelbildliche Konfiguration zu derjenigen aller übrigen natürlichen Di- und Triterpene und Steroide, die bis anhin aufgeklärt worden sind.



LXXII

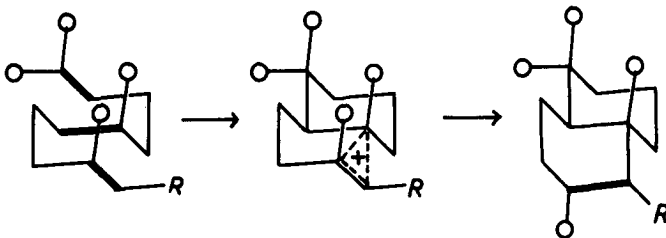
### III. Tetracyclosqualen

Mit  $\beta$ -Onoceradien (LXXIII) ist zum erstenmal ein Tetracyclo-squalen hergestellt worden, das sowohl hinsichtlich der Ringverknüpfung wie der Lage der beiden Doppelbindungen genau definiert ist. Für die Einheitlichkeit der letzteren garantiert die Reaktionsfolge bei der Herstellung des Kohlenwasserstoffes aus dem bereits tetracyclischen Naturstoff, die keine nachträgliche Cyclisation miteinbezieht.



LXXIII

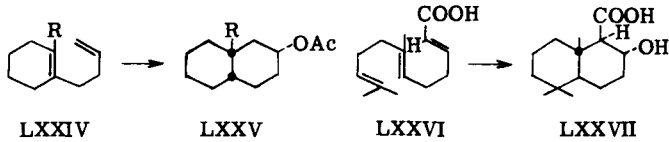
Beim Tetracyclo-squalen-Gemisch hingegen, welches I.M. HEILBRON und Mitarb.<sup>30)</sup> durch säurekatalysierte Cyclisation von Squalen erhielten, müssen die Ringe A und B, resp. A' und B', nicht unbedingt trans verknüpft sein. Der stereospezifische Ringschluss nach dem Prinzip der antiplanaren<sup>\*)</sup> Addition zu einem trans-Dekalinsystem ist bekanntlich nur dann gewährleistet, wenn das entsprechende Trien in der optimalen Konstellation einer zweifachen Sesselfaltung vorliegt. Die beiden Additionsschritte erfolgen dann gekoppelt, d.h. im Sinne einer Nonstop-Reaktion, über die lediglich als Uebergangszustände auftretenden nicht-klassischen Ionen (vgl. Schema 1). An Stelle des simultanen Ringschlusses der in



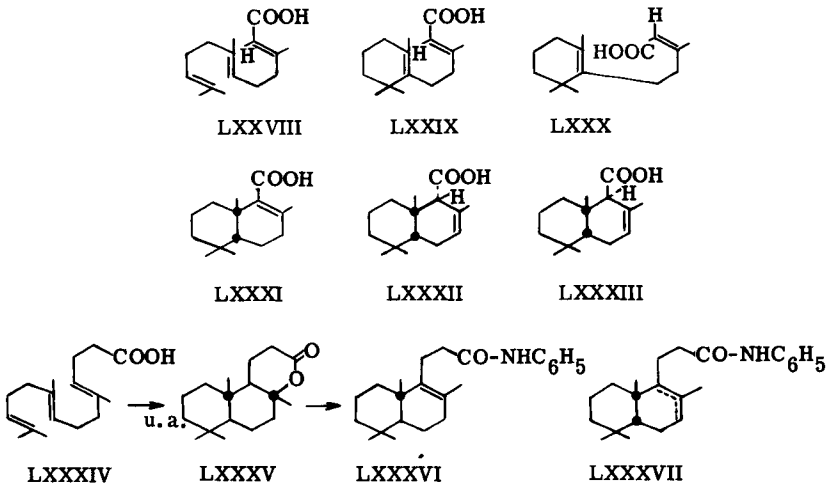
Schema 1

\*) Vgl. dazu Fussnote 11 bei A. ESCHENMOSER und Mitarb.<sup>6)</sup>. Der Ausdruck "antiplanare Addition" steht anstelle des gebräuchlichen Begriffs "antiparallele Addition".

vitro nur in geringem Masse realisierten idealen Faltung treten nun aber unter den anzuwendenden Reaktionsbedingungen auch andere Konstellationen und Mechanismen, sodass meist keine einheitlichen Produkte zu erwarten sind<sup>\*)</sup>. Bekannte Beispiele solcher Cyclisationen stammen z. B. von R. P. LINSTED<sup>33)</sup>, der das monocyclische Dien LXXIV (R = H, CH<sub>3</sub>) zum cis- $\beta$ -Dekalolacetat LXXV (R = H, CH<sub>3</sub>) cyclisierte, und von A. ESCHENMOSER<sup>6)</sup>, der aus trans-Apofarnesyssäure (LXXVI) die bicyclische trans-Oxysäure LXXVII erhielt. Im Gegensatz zum letztern Ergeb-



nis isolierte H. SCHINZ<sup>34)</sup> nach der sauren Behandlung der trans-Farnesyssäure (LXXVIII) ein Gemisch der stereoisomeren Bicyclofarnesyssäuren LXXXI-LXXXIII. Dieselben cis-Dekalin-Formeln schreiben G. STORK und A. W. BURGSTÄHLER<sup>5)</sup> den drei kristallisierten Bicyclosäuren zu, die beim Ringschluss der trans- und cis- $\beta$ -Monocyclo-farnesyssäuren (LXXIX und LXXX) resultierten. Ausserdem erhielt die gleiche Arbeitsgruppe aus dem Gemisch der Cyclisationsprodukte der Farnesylessigsäure (LXXXIV) nebst einer schon von E. LEDERER<sup>35)</sup> erwähnten, geringen



\*) Vgl. das ausführliche Referat von L. RUZICKA<sup>8)</sup> über Cyclisationen zu Verbindungen vom Jonon-Typus.

Menge von dl-Ambreinolid (LXXXV) auch eine Verbindung, die ein vom Anilid des dl-Ambreinolids (LXXXVI) verschiedenes Derivat, offensichtlich dem cis-verknüpften Produkt LXXXVII entsprechend, bildet. Es muss daher berücksichtigt werden, dass bei der Cyclisation des Squalens in vitro auch Produkte des cis-Dekalin-Typus entstehen können, und dass je nach Anordnung der Ringe die stabile Lage der Doppelbindungen verschieden sein kann. Da bei der  $\Delta^{7,8}$ -Lage der Doppelbindung ausserdem auch an C-9 zwei verschiedene Konfigurationen denkbar sind, berechnen sich die möglichen Formen des inaktiven Tetracyclosqualens durch Kombination von  $\Delta^{8,9}$ -cis- und  $\Delta^{8,9}$ -trans-, sowie  $\Delta^{7,8-9} \alpha/\beta$ -cis- und  $\Delta^{7,8-9} \alpha/\beta$ -trans-Dekalintypen \*) auf insgesamt 8 Mesoverbindungen und 32 Racemate (s. Tabelle 3).

Tabelle 3

A/B	$\Delta$	A'/B'	$\Delta$	Meso- Verbindungen	racemische Verbindungen
cis	8,9	cis	8,9	2	1 x 2
cis	8,9	trans	8,9	-	2 x 2
trans	8,9	trans	8,9	2	1 x 2
cis	8,9	cis	7,8	-	4 x 2
cis	8,9	trans	7,8	-	4 x 2
trans	8,9	trans	7,8	-	4 x 2
trans	8,9	cis	7,8	-	4 x 2
trans	7,8	trans	7,8	2	2 x 2
cis	7,8	trans	7,8	-	8 x 2
cis	7,8	cis	7,8	2	2 x 2

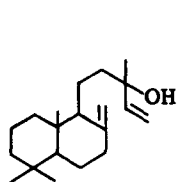
\*) Triterpen-Nummerierung.



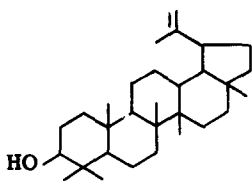
### HYDROXY-HOPANON

Der leichte Ringschluss des  $\alpha$ -Onocerendiols zu  $\gamma$ -Onocerendiol bot nun die Möglichkeit, die Struktur eines neuartigen pentacyclischen Triterpens squalenoider Bauart abzuleiten.

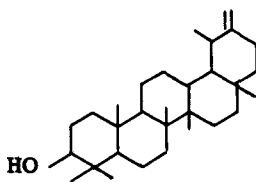
Die Cyclisation eines Polyens kommt stets an einem tertiären Carbonium-ion zum Stillstand und wird gewöhnlich durch Ausstossung eines Protons unter Ausbildung einer Doppelbindung abgeschlossen (vgl. z. B. Manool (LXXXIX), Lupeol (XC), Taraxasterol (XCI)). Anstelle einer Proton-Elimination kann der Ringschluss auch durch die Anlagerung eines  $\text{OH}^-$ -Teilchens an das tertiäre Kohlenstoffatom gestoppt



LXXXIX

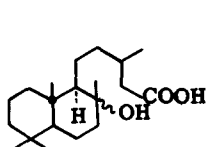


XC

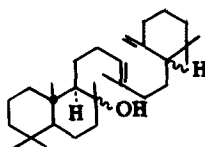


XCI

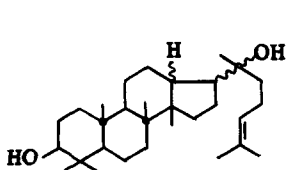
werden. Bei beiden Varianten bleibt sich die Oxydationsstufe des primär entstehenden Ringgerüsts gleich. Von zusätzlich vorhandenen Funktionen ist, abgesehen von der Hydroxylgruppe in Stellung 3 der Triterpene und Steroide, anzunehmen, dass sie erst nach dem Ringschluss eingeführt worden sind. Als bekannte Beispiele von Ter-



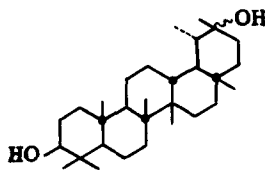
XCII



XCIII



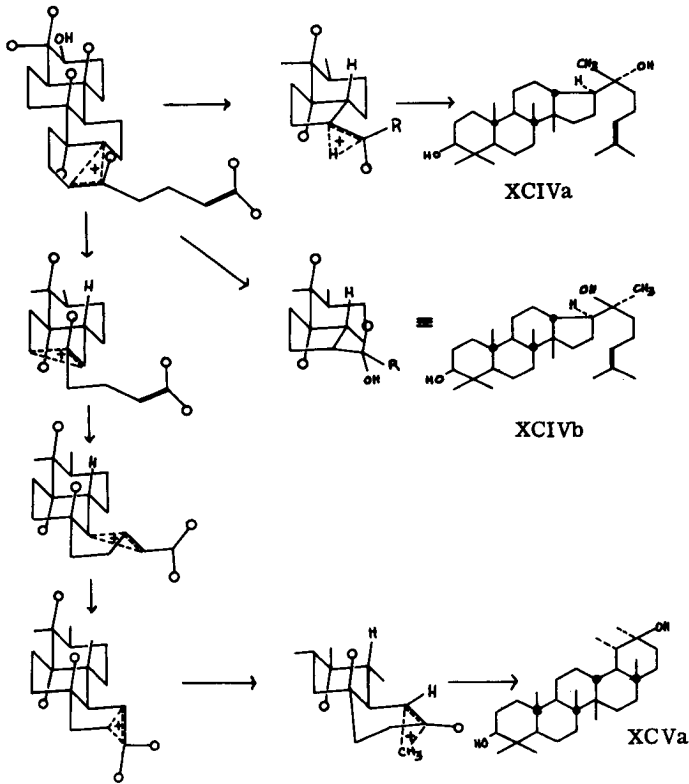
XCIV



XCV

penverbindungen mit derartigen Ringanordnungen, die zudem eine tertiäre Hydroxyfunktion an einer für die Cyclisationsendstufe signifikanten Stelle aufweisen, sind Labdanolsäure (XCII), Ambrein (XCIII), die beiden an C-20 stereoisomeren Dammarendiole (XCIV)<sup>36)</sup> und  $\Psi$ -Taraxastandiol (XCV)<sup>37)</sup> zu erwähnen \*).

\*) Im Rahmen der von A. ESCHENMOSE & al.<sup>7)</sup> aufgestellten Voraussetzungen für die Ableitung der Konstitution der cyclischen Triterpene lassen sich für die beiden Dammarendiole und für  $\Psi$ -Taraxastandiol anhand der bereits bekannten konfigurativen Details (vgl. XCIV und XCV) die Konfigurationen XCIVa und XCIVb, sowie XCVa wie folgt ableiten:

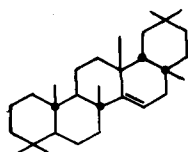


Für die tertiäre Hydroxylgruppe in C-8 der Labdanolsäure (XCII)<sup>4)</sup> und des Ambreins (XCIII) ist aus analogen Gründen die  $\alpha$ -Konfiguration zu erwarten:

Fortsetzung s. S. 35, Fussnote \*)

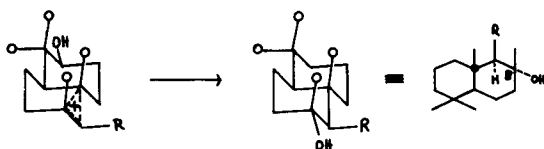
Bei der Durchsicht der einschlägigen Literatur finden sich weitere drei pentacyclische Triterpene, deren Struktur noch unbekannt oder nur teilweise aufgeklärt ist, die aber gut in diese Gruppe zu passen scheinen, indem alle ein völlig gesättigtes Ringgerüst und je eine tertiär gebundene Hydroxylgruppe besitzen. Es handelt sich dabei um die aus Flechten isolierten zwei- resp. dreiwertigen Alkohole Zeorin,  $C_{30}H_{52}O_2$ ,<sup>38)</sup> und Leucotilin,  $C_{30}H_{52}O_3$ ,<sup>39)</sup> sowie um das in Dammarharzen vorkommende Hydroxy-hopanon,  $C_{30}H_{50}O_2$ .

Die Arbeiten zur Konstitutionsaufklärung des Zeorins<sup>40)</sup> hatten bisher folgende Ergebnisse gezeitigt: Der Naturstoff besitzt ein noch unbekanntes, neuartiges Kohlenstoffgerüst. Die tertiäre Hydroxylgruppe sitzt an einem Isopropyl-Substituenten eines fünfgliedrigen Ringes, während sich das zweite, sekundäre Hydroxyl nicht in Stellung 3 eines herkömmlichen Triterpengerüsts befindet, sondern in einer sehr stark gehinderten Lage an einem Sechsering. Die bemerkenswerte Tatsache, dass die bei Triterpenen normalerweise als Cyclisationsinitiator eingeführte C-3-Hydroxylgruppe beim Zeorin fehlt, beruht wahrscheinlich auf einer nachträglichen Entfernung dieser Funktion. Gestützt auf die Beobachtung, dass der Kohlenwasserstoff Taraxeren (XCVI)<sup>41)</sup> ebenfalls aus Flechten gewonnen wird, kann man wohl annehmen, dass im



XCVI

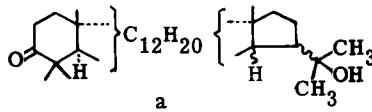
\*) Fortsetzung v. S. 34, Fussnote \*)



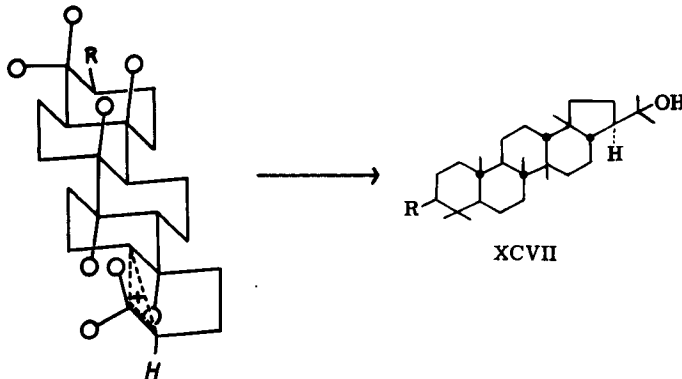
+) Für eine  $\alpha$ -ständige, äquatoriale Lage der Hydroxylgruppe spricht hier auch das Ergebnis der Wasserabspaltung, die zu einer Doppelbindung in  $\Delta^{8,20}$  führt.

Gegensatz zu höheren Pflanzen die Flechten allgemein zu solchen Operationen befähigt sind. Andererseits können sie offensichtlich Hydroxylgruppen nachträglich auch in das Kohlenstoffgerüst einführen: die noch nicht genau lokalisierte sekundäre Hydroxylgruppe des Zeorins sowie die entsprechende Gruppe des Leucotilins, welches wohl einem Hydroxy-zeorin entspricht, sprechen für diese Annahme. Ueberdies ist es plausibel, für die dritte, ebenfalls sekundäre Hydroxylgruppe des Leucotilins die Stellung an C-3 der Zeorin-Molekel vorzusehen.

Hydroxy-hopanon wird wie die beiden Dammarendiole (XCIVa und b) aus Dammharzen isoliert. Diese Tatsache (vgl. S. 33), sowie die Charakterisierung der beiden endständigen Ringe (vgl. Partialformel a) durch E.R.H. JONES und Mitarbeiter<sup>43)</sup> bestärkte die Vermutung, dass die tertiäre Hydroxylgruppe für die Cycli-



sationsendstufe des Moleküls signifikant sein könnte. Für die weiteren spekulativen Betrachtungen über die Struktur dieses Triterpens wurden nun folgende Annahmen gemacht: das Kohlenstoffgerüst des Hydroxy-hopanons entspricht keinem bisher bekannten Typus. Die Verbindung soll sich dennoch von Squalen ableiten lassen, wobei laut Theorie<sup>7)</sup> für die Konstitution die Faltung des Squalens massgebend sein soll. Unter der Voraussetzung, dass die 5 Ringe simultan cyclisieren, ist am ehesten eine ssssw-Faltung der Squalen-Molekel zu erwarten. Eine Wannenfaltung führt immer zur Ausbildung eines Fünfringes mit anschliessender Umlagerung oder Abstopfung der Cyclisation<sup>\*)</sup>. Die vorgeschlagene Faltung führt daher eindeutig zur Verbin-

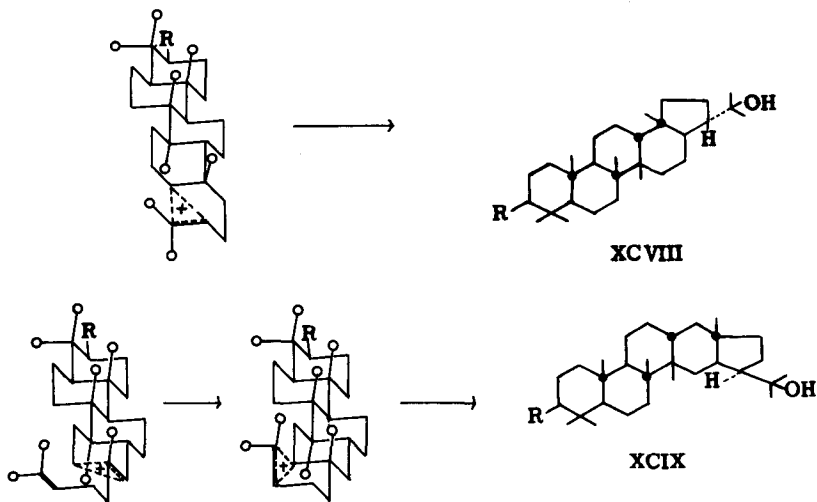


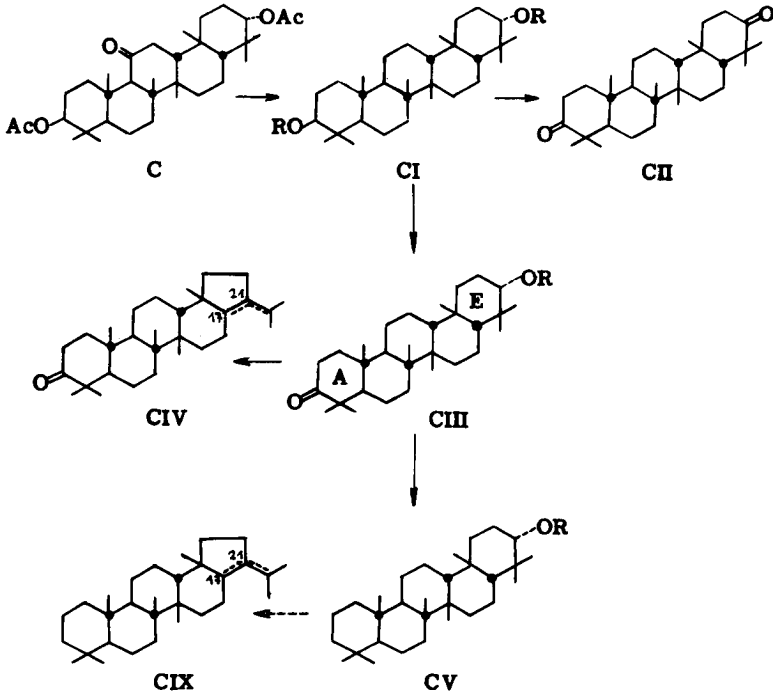
\*) Eine wichtige Ausnahme bildet einzig Lanosterin, welches jedoch tierischen Ursprungs ist.

dung XCVII <sup>\*)</sup>.

Die weitgehende Uebereinstimmung dieses neuartigen Triterpengerüsts mit  $\gamma$ -Onoceran veranlasste uns, eine experimentelle Verknüpfung dieser beiden Typen anzustreben. Zu diesem Zwecke wurde das bereits von D. H. R. BARTON und K. H. OVERTON <sup>15)</sup> beschriebene 11-Keto- $\gamma$ -onocerandioldiacetat (C) durch energische Behandlung mit wasserfreiem Hydrazin in Natrium-Diäthylenglykolat zu  $\gamma$ -Onocerandioldiol (CI, R = H) reduziert, welches auch in Form seines Diacetates (CI, R = Ac) analysiert wurde. In Anlehnung an die von R. VITERBO <sup>16)</sup> beschriebene Oxydation des  $\alpha$ -Onocerandioldiols wurde das  $\gamma$ -Diol in Chloroformlösung mit Mangandioxyd gekocht, wobei in einer im Vergleich zur  $\alpha$ -Reihe allerdings sehr viel kleinern Ausbeute (3-4 %) das Hydroxyketon CIII (R = H) anfiel. Die beiden Sauerstofffunktionen wurden anhand der Bildung eines Mono-Acetates (CIII, R = Ac) und eines 2,4-Dinitro-phenylhydrazons charakterisiert. Zu Vergleichszwecken wurde durch Chrom(VI)-oxyd-Behandlung des Diols CI (R = H) in Schwefelsäure-Aceton-Lösung auch das Diketon CII hergestellt. Ueber eine HUANG-MINLON-Reduktion des Hydroxyketons CIII (R = H) wurde zudem der Monoalkohol CV (R = H) sowie dessen Acetat CV (R = Ac) erhalten.

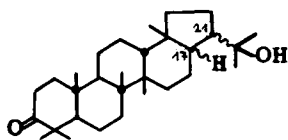
\*) Obwohl weniger wahrscheinlich, verdienen immerhin zwei andere Varianten, die beide von einer sssww-Faltung ausgehen, ebenfalls in Betracht gezogen zu werden: der Ring D kann entweder in Analogie zum Ring B des Lanosterins als Wanne cyclisieren, ohne nachträglich Umlagerungen einzugehen (siehe XCVIII), oder aber der Ring D lagert in der Wannenform um und führt zu XCIX.





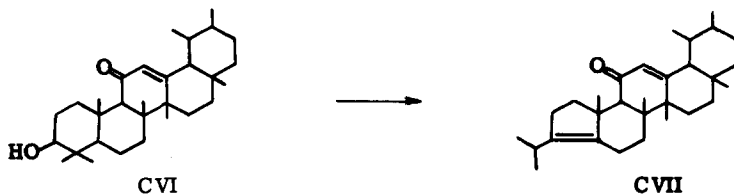
Das  $\gamma$ -Onoceranonol (CIII, R = H) wurde nun in der Absicht, über eine mit einer WAGNER-Umlagerung verbundenen Wasserabspaltung eine Verengung des Ringes E zum 5-Ring zu erzielen, in siedender Xylol-Lösung mit Fullererde behan-

delt <sup>\*)</sup>. Es resultierten dabei in 70-proz. Ausbeute Kristalle vom Smp. 190<sup>0</sup>-191<sup>0</sup>, die gegen Tetranitromethan ungesättigt waren, und deren Analyse auf die Bruttoformel des Ketons CIV passte. Hinsichtlich Schmelzpunkt, Misch-Schmelzpunkt, spezifischer Drehung und IR-Spektrum (s. Figur 2) war dieses Präparat identisch mit Hopenon-I, einem von E. R. H. JONES <sup>\*\*)</sup> uns zur Verfügung gestellten Wasserabspaltungsprodukt, das durch Behandlung von Hydroxy-hopenon mit einer 6-proz. Lösung von konz. Schwefelsäure in Eisessig erhalten wurde. Damit wurde für dieses Triterpen die Reihenfolge der Kohlenstoffatome, die Positionen der Sauerstofffunktionen sowie die relative und absolute Konfiguration aller asymmetrischen Zentren ausser C-17 und C-21 <sup>\*\*\*)</sup> eindeutig bewiesen (CVIII).



CVIII

\*) Vgl. dazu L. RUZICKA, E. VOLLI und O. JEGER <sup>42)</sup>, die nach dieser Vorschrift aus  $\alpha$ -Amyrenonol (CVI) das Wasserabspaltungsprodukt CVII erhielten.



- \*\*) Professor JONES sei auch an dieser Stelle für die Ueberlassung der Vergleichs-substanzen bestens gedankt.
- \*\*\*) Vgl. dazu die biogenetisch abgeleitete Raumformel XCVII, S. 36, worin auch die Konfiguration an C-17 und C-21 berücksichtigt wird.

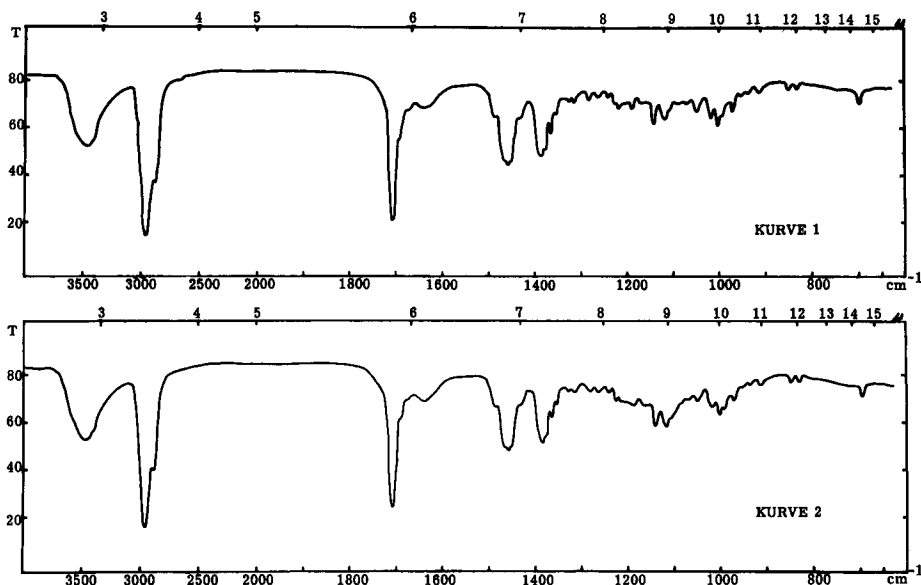


Fig. 2 \*)

Hopenon-I

Kurve 1: aus Hydroxy-hopanon

Kurve 2: aus  $\gamma$ -Onocerendiol

Natürlich lassen sich die Ueberlegungen, die zur a priori Ableitung der Formel des Hydroxy-hopanons geführt haben, auch auf Zeorin und Leucotilin anwenden. Falls auch hier ein in ssssw-Faltung vorliegendes Squalen-Molekül cyclisiert wird, käme dem Zeorin die Formel eines Bis-hydroxyhopans zu. Durch Wasserabspaltung aus dem Monoalkohol CV ( $R = H$ ) sollte der Kohlenwasserstoff CIX zugänglich sein, der auch - die Richtigkeit der obigen Ueberlegungen vorausgesetzt - durch sinngemäße Umwandlungen des Zeorins erhalten werden sollte, und der für die Konstitution und Konfiguration des Zeorins bis auf die Lage der Hydroxylgruppe sowie die Konfiguration an C-17 und C-21 beweisend wäre. Die experimentelle Ueberprüfung dieser Frage musste vorderhand aus Substanzmangel aufgeschoben werden.

Mit dem Beweis der Konstitution des Hydroxy-hopanons gelang es, eine Lücke in der Gruppe der pentacyclischen Triterpene zu schliessen, indem bisher keine Vertreter bekannt waren, die ein unverändert squalenoides Gerüst mit fünf Ringen aufzu-

\*) Die beiden IR.-Absorptionsspektren werden in KBr-Pillen aufgenommen.



weisen hatten. Die Tatsache, dass die Stereochemie des Moleküls derjenigen entspricht, die anhand der biogenetischen Isoprenregel vorausgesagt werden konnte, ist eine weitere Stütze dieser Theorie.

## ZUR BIOGENESE VON ISOPRENOIDEN NATURSTOFFEN

In diesem Abschnitt <sup>\*)</sup> sollen die experimentellen Befunde zusammengestellt werden, die zum heutigen Stand der Kenntnisse über die Biogenese von polyisoprenoiden Naturstoffen beigetragen haben.

Die Vorstellung über den Verlauf der Biogenese von Terpenverbindungen in Pflanzen, insbesondere von tetra- und pentacyclischen Triterpenen, basieren auch heute noch weitgehend auf Analogieschlüssen aus den experimentell schon gut belegten Kenntnissen über die biochemischen Zusammenhänge zwischen Steroidkörpern und ihren Vorstufen, wie sie in tierischen Geweben vorgefunden werden. Im Gegensatz zu den in Form von leicht zugänglichen Leberpräparaten verwendeten und erstaunlich rasch arbeitenden Enzymsystemen animalischen Ursprungs hat man noch keine pflanzlichen Medien gefunden, die auf dem Gebiet der Triterpene auch nur annähernd so rationelle Arbeitsmethoden erlauben. Es ist deshalb nicht unerwartet, dass die Erforschung der Biochemie von Steroiden und Triterpenen auf tierischem Gebiet einsetzte und sich bis anhin auch grösstenteils darauf beschränkte.

### I. Die Biogenese von Cholesterin

Dass sich die Arbeiten speziell auf die Biogenese des Cholesterins konzentrierten, ist u. a. wohl darauf zurückzuführen, dass bis in die neuere Zeit nur ein paar wenige Terpenverbindungen animalischer Herkunft bekannt waren, nämlich die Triterpene Squalen <sup>49)</sup> und Ambrein, sowie d-Citronellol, als welches der aus Drüsensekreten von Alligatoren isolierte Riechstoff Yacarol identifiziert worden ist <sup>50)</sup>. Unlängst wurden ausserdem aus Ameisen nebst Methylheptenon <sup>51, 52)</sup> die beiden Monoterpenlactone Iridomyrmecin <sup>54)</sup> und Iridolacton <sup>52, 53)</sup> sowie Iridodial <sup>52, 53)</sup> gewonnen.

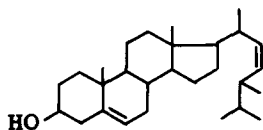
Dank der Anwendung von schwerem Wasser (D<sub>2</sub>O) gelang der Nachweis, dass das Cholesteringerüst durch Kondensation einer Anzahl kleiner Moleküle aufgebaut wird <sup>55)</sup>. Tatsächlich stellt die Essigsäure den kleinsten Grundbaustein des Cholesterins dar, was durch Fütterungsversuche mit deuteriertem <sup>56)</sup>, sowie <sup>14</sup>C-markiertem <sup>57)</sup> Acetat und nahe verwandten Substanzen, z. B. Aethanol und Butter-

---

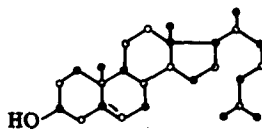
\*) Vgl. dazu die Uebersichtsreferate von K. BLOCH <sup>44, 45)</sup>, A. J. HAAGEN-SMIT <sup>46)</sup>, J. W. CORNFORTH <sup>47)</sup>, R. TSCHESCHE <sup>48)</sup>.

säure, als Essigsäurequellen<sup>58)</sup> gezeigt werden konnte<sup>\*)</sup>.

Die Einverleibung von doppelt markiertem Acetat bewies, dass beide Kohlenstoffatome der Essigsäure in das Cholesteringerüst eingebaut werden<sup>59)</sup>, und zwar stammen 15 Atome aus der Methyl- und 12 Atome aus der Carboxylgruppe<sup>60, 61)</sup>. K. BLOCH und seinen Mitarbeitern<sup>62)</sup> gelang es zudem, durch Züchten einer mutanten Form von *Neurospora crassa* mit derartigem Acetat Ergosterin (CIX) zu isolieren, in welchem mindestens 26 der insgesamt 28 Kohlenstoffatome radioaktiv waren<sup>\*\*)</sup>, und damit die Essigsäure als fast ausschliesslichen Kohlenstofflieferanten zu bestätigen. Abwechselnde Anwendung von methyl- und carboxylmarkiertem Acetat und nachfolgende, geeignete Abbaureaktionen, ausgeführt durch die Arbeitsgruppen von J. W. CORNFORTH und G. POPJAK<sup>64)</sup>, K. BLOCH<sup>60, 61, 65, 66)</sup> und W. G. DAUBEN<sup>67)</sup> gestatteten schliesslich, die Herkunft von allen 27 Kohlenstoffatomen des Cholesterins zu bestimmen (vgl. die Isotopenverteilung in CX).



CIX



CX

- = C-Atom aus Essigsäure-Methylgruppe
- = C-Atom aus Essigsäure-Carboxylgruppe

### Die Squalentheorie

Im folgenden wird absichtlich auf die Aufzählung verschiedener Hypothesen, die andere Cholesterin-Vorstufen annehmen, verzichtet, und lediglich die Theorie der Squalen-Cyclisation diskutiert.

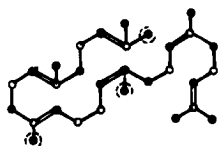
Schon 1926 hatte I. M. HEILBRON<sup>68)</sup> die polyisoprenoide Struktur von Squalen erkannt und einen biogenetischen Zusammenhang mit Cholesterin vermutet. Zu derselben Zeit machte H. J. CHANNON<sup>69)</sup> die mit dieser Hypothese übereinstimmende Beobachtung einer gesteigerten Speicherung von Cholesterin in der Leber von Ratten

\*) Wenn im folgenden von Essigsäure,  $\beta$ ,  $\beta'$ -Dimethyl-acrylsäure, Squalen u. a. m. im Zusammenhang mit biologischen Umsetzungen gesprochen wird, sind darunter natürlich die entsprechenden biologischen Äquivalente, wie z. B. Acetyl-CoA, zu verstehen.

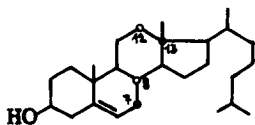
\*\*\*) R. C. OTTKE, S. SIMMONDS & E. L. TATUM<sup>63)</sup> berichteten bereits früher über Arbeiten mit Deuteroacetat an *Neurospora crassa*.

nach der Verfütterung mit Squalen. Als 1934 die Struktur des Cholesterins bekannt wurde, wies R. ROBINSON<sup>1)</sup> darauf hin, dass sich die Squalenkette bei geeigneter Faltung ohne Umlagerung auf das Kohlenstoffgerüst des Cholesterins superponieren lässt (vgl. CXI). Die Annahme, dass Squalen<sup>\*)</sup> als Zwischenstufe auf der direkten Linie Essigsäure-Cholesterin liegt, wurde durch folgende Beobachtungen erhärtet: Die Biogenese des Squalens aus Essigsäure konnte experimentell bewiesen werden<sup>70, 71)</sup>. Damit übereinstimmend geht der Acetatkonsum nach der Verfütterung des aliphatischen Triterpens deutlich zurück<sup>72)</sup>. Die Analyse der Ozonabbauprodukte von Squalen, welches aus markiertem Acetat erhalten worden war, ergab erwartungsgemäss eine sich mit der Formulierung CXI, resp. CXIII, deckende Isotopenverteilung<sup>47)</sup>. Schliesslich konnte nach der Verabreichung von markiertem Squalen zwar radioaktives Cholesterin, aber keine aktiven Fettsäuren isoliert werden<sup>73)</sup>. Da letztere ebenfalls aus Essigsäure aufgebaut werden<sup>74)</sup>, wird die Möglichkeit eines Abbaus von Squalen zu Acetatresten ausgeschlossen.

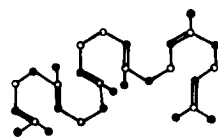
Die genaue Kenntnis der ursprünglichen Methyl-, resp. Carboxyl-Kohlenstoffatome, sowohl in der Squalenkette als auch im Cholesteringerüst, führte 1953 zu einer Modifikation der von R. ROBINSON<sup>1)</sup> vorgeschlagenen Squalenfaltung CXI. Diese bedingt in den Stellungen 7 und 13 Kohlenstoffatome aus Carboxyl- und in 8 und 12 solche aus Methylgruppen und steht damit im Widerspruch mit den Analysenergebnissen, die in 7 und 13 Methyl- und in 8 und 12 Carboxyl-Kohlenstoffatome ergaben (CXII). R. B. WOODWARD und K. BLOCH<sup>65)</sup> vgl. auch 75) postulierten daher die Faltung als eine Variante, die nach der Cyclisation zu der als richtig erkannten Verteilung der Kohlenstoffatome in der Cholesterinmolekel führt (CXIII).



CXI



CXII



CXIII

- = C-Atom aus Essigsäure-Carboxylgruppe
- = C-Atom aus Essigsäure-Methylgruppe

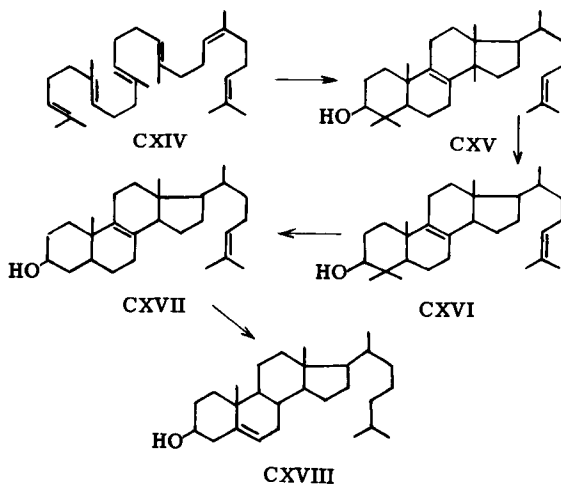
Die experimentellen Beweise für die biogenetischen Zusammenhänge zwischen Essigsäure, Squalen und Cholesterin stellten zwei Probleme in Vordergrund: nämlich einerseits den Mechanismus der Umwandlung der Squalenkette in das Steroidgerüst, und andererseits die Frage nach den Stufen zwischen den C<sub>2</sub>-Einheiten und dem isoprenoiden Squalen.

\*) An Stelle des Squalens mag eventuell eine von G. POPJAK<sup>70)</sup> vorgeschlagene, unbekannte Verbindung treten, welche reversibel in Squalen übergehen kann.

### Die Ueberführung des Squalens in Cholesterin

Die Aufklärung der Struktur des Lanosterins (I)<sup>4)</sup>, welches sich vom Steroidgerüst lediglich durch den Mehrgehalt von 3 Methylgruppen unterscheidet, legte die Vermutung nahe, dass dieses tetracyclische Triterpen als direktes Cyclisationsprodukt von Squalen auftreten könnte<sup>\*)</sup>.

Nachdem nun E. SCHWENK<sup>76)</sup> als erster alicyclische Zwischenstufen mit einem vom Cholesterintypus abweichenden Kohlenstoffgerüst beobachtet hatte, gelang K. BLOCH<sup>77)</sup> in der Folge der Beweis, dass in der Rattenleber tatsächlich aus Essigsäure über Squalen (CXIV) Lanosterin (CXV) gebildet und dieses in Cholesterin (CXVIII) übergeführt wird. Diese Reaktionsfolge konnte - ausgehend von Squalen - auch in vitro demonstriert werden<sup>78)</sup>. Wie aus Schema 1 ersichtlich, führt die von K. BLOCH<sup>79)</sup> postulierte biologische Demethylierung<sup>\*\*)</sup> über 4,4-Dimethyl-cholestadienol (CXVI)<sup>80)</sup> zu Zymosterin (CXVII), welches nach E. SCHWENK<sup>81)</sup> nach Inkubation von Hefe mit markiertem Acetat isoliert worden war, und welches seinerseits in der Rattenleber in Cholesterin übergeführt wird<sup>82)</sup>.

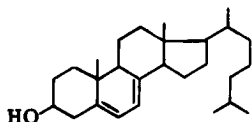


Schema 1

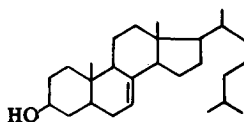
\*) Vgl. R. B. WOODWARD und K. BLOCH<sup>65)</sup>, sowie L. RUZICKA<sup>3)</sup>.

\*\*\*) Oxydation der betreffenden Methylgruppen zu Carboxylgruppen und nachfolgende Decarboxylierung.

Wahrscheinlich sind auch 7-Dehydro-cholesterin (Provitamin D<sub>3</sub>, CXIX)<sup>83)</sup> und  $\Delta^7$ -Cholestenol (Lathosterin, CXX)<sup>84)</sup> als Zwischenprodukte zu betrachten. Diese Verbindungen wurden ebenfalls aus tierischen Geweben isoliert und werden nachgewiesenermassen ebenfalls aus Essigsäure, resp. Squalen aufgebaut<sup>85)</sup>.

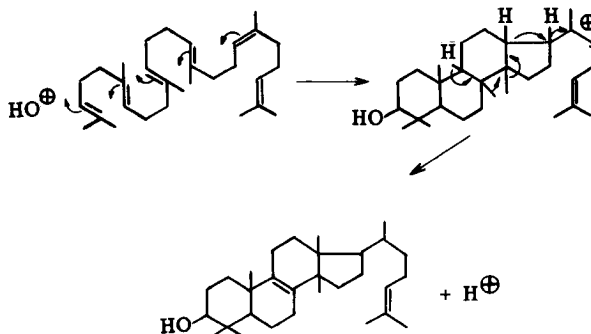


CXIX



CXX

Der Cyclisationsmechanismus von Squalen zu Lanosterin ist nach L. RUCZKA<sup>3)</sup> und A. ESCHENMOSER & al.<sup>7)</sup> als ein "concerted" oder Nonstop-Prozess aufzufassen, der - durch ein hypothetisches, elektrophiles OH<sup>+</sup>-Teilchen ausgelöst - ohne Bildung stabiler Zwischenprodukte abläuft (vgl. Schema 2). Diese Hypothese wurde von T. T. TCHEN und K. BLOCH<sup>86)</sup> dadurch belegt, indem sie zeigen konnten, dass das Squalen während der Cyclisation in Leber-Homogenaten in Anwesenheit von D<sub>2</sub>O kein Deuterium aufnimmt. Dadurch wird die Bildung eines ungesättigten Zwischenproduktes unter Protonausstossung ausgeschlossen, da beim anschliessenden Uebergang zu Lanosterin die Aufnahme von Deuterium aus dem Reaktionsmedium unumgänglich wäre. Dass ausschliesslich aktivierter Luftsauerstoff die Cyclisation auslöst, ist daraus ersichtlich, dass in Lanosterin nur dann schwerer Sauerstoff eingebaut wird, wenn Squalen in einer <sup>18</sup>O<sub>2</sub>-haltigen Atmosphäre cyclisiert wird, nicht aber wenn H<sub>2</sub><sup>18</sup>O vorgelegt wird.

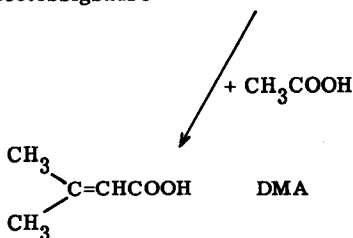
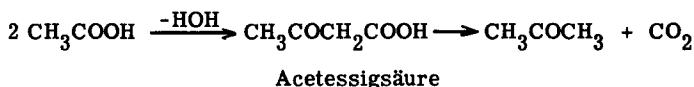


Schema 2

Die Zwischenstufen der Squalenbiogenese

Die Frage nach den intermediären Produkten beim Aufbau des Squalens aus Acetylfragmenten ist für isoprenoide Verbindungen von allgemeinem Interesse.

Die Isotopenverteilung in Squalen (CXIII), und damit auch in Cholesterin (CX), spricht sehr dafür, dass die Synthese aus den C<sub>2</sub>-Molekülen über isoprenoide C<sub>5</sub><sup>-</sup>, oder ev. C<sub>6</sub>-Einheiten führt. Bis zum Jahre 1949 waren in der Literatur keine brauchbaren Resultate zur Lösung dieses Problems bekannt geworden<sup>\*)</sup>. Als erste schlugen J. BONNER & B. ARREGUIN<sup>88, 89)</sup> eine hypothetische Reaktionsfolge (Schema 3) für die Kautschuksynthese in Pflanzen vor. Damit wurde angeknüpft an frühere Untersuchungen über den Mechanismus der Fettsäuresynthese in Mikroorganismen<sup>90)</sup> und in höheren Tieren<sup>74)</sup>, die zeigten, dass dabei eine schrittweise



Schema 3<sup>\*\*)</sup>

Kondensation eines Acetates mit Acetoacetat, nachfolgender Reduktion und dann Kondensation mit einem weitem Acetatrest erfolgt. J. BONNER & B. ARREGUIN postulierten im Falle des Kautschuks eine weitgehende Analogie, wobei β, β'-Dimethylacrylsäure (DMA) als isoprenoide Einheit angenommen wurde<sup>\*\*\*)</sup>.

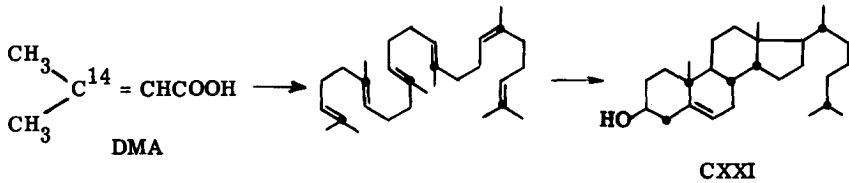
Das Reaktionsschema 3 erwies sich in einigen Details als unzureichend<sup>93, 94)</sup>. Dass die Verzweigung der Kohlenstoffkette durch das biologisch Äquivalent einer REFORMATZKI-Reaktion erreicht wird, ist unwahrscheinlich, weil Aceton kein di-

\*) Vgl. die Literaturzusammenstellung von J. BONNER & A. GALSTON<sup>87)</sup>.

\*\*) Diese Reaktionsfolge ist bereits von H. von EULER<sup>91)</sup> vorgeschlagen worden.

\*\*\*) Ein ähnlicher Vorschlag war schon 1936 für die Biogenese von Carotinoiden in Erwägung gezogen worden<sup>92)</sup>.

rekter Steroidvorläufer zu sein scheint, sondern möglicherweise erst zu Essigsäure und Ameisensäure abgebaut wird. Auch spricht die Eingliederung von 1-<sup>14</sup>C-Acetoacetat in Cholesterin ohne vorherige Fragmentierung<sup>95)</sup> \*) gegen die von J. BONNER & B. ARREGUIN angenommene Decarboxylierung zu Aceton. K. BLOCH<sup>96)</sup> konnte die Existenz von C<sub>5</sub>-Einheiten als Zwischenstufen der Cholesterinsynthese dadurch beweisen, dass das aus 3-<sup>14</sup>C-β,β'-Dimethylacrylsäure (DMA) entstandene radioaktive Cholesterin die erwartete Isotopenverteilung (CXXI) zeigte.



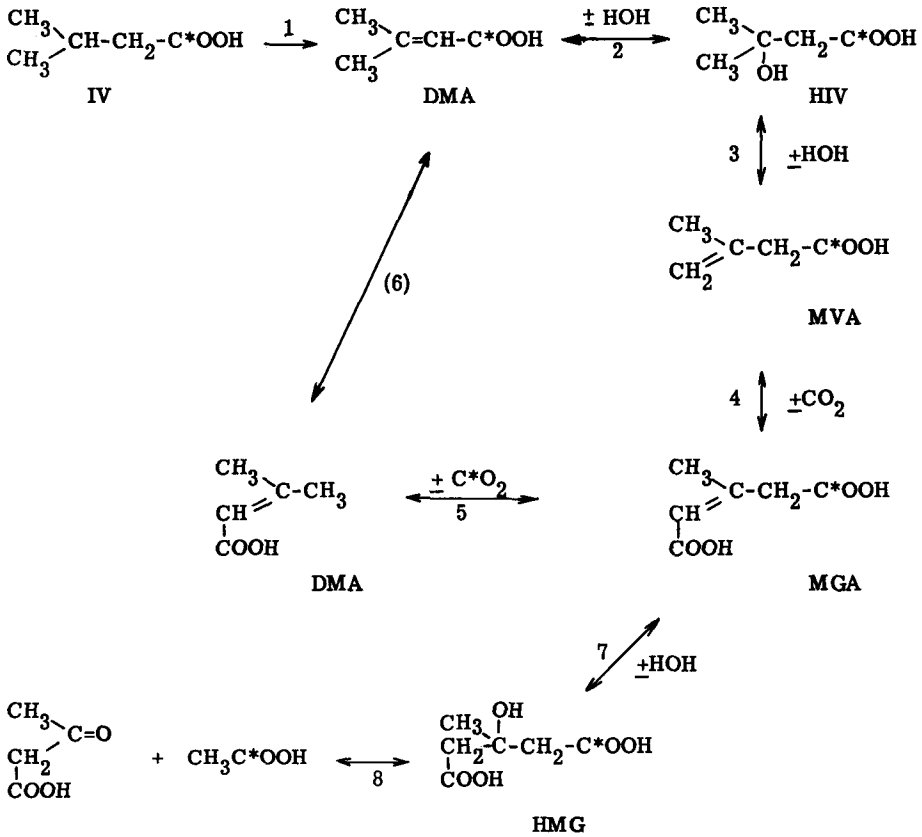
Wiederholt wurden aus tierischen Präparaten C<sub>5</sub>-, resp. C<sub>6</sub>-Verbindungen - nämlich iso-Valeriansäure (IV), β,β'-Dimethyl-acrylsäure (DMA), β-Hydroxy-iso-valeriansäure (HIV), β-Methylglutaconsäure (MGA), β-Hydroxy-β-methylglutarsäure (HMG)-isoliert<sup>95, 97, 98, 99, 100)</sup>, die möglicherweise Zwischenstufen in der Squalensynthese darstellen oder in solche reversibel übergehen können; auch wurde der Mechanismus ihrer Bildung aus Essigsäure öfters diskutiert<sup>101)</sup>. Die oben erwähnten Säuren wurden zudem aus markiertem Acetat in der erwarteten Isotopenverteilung erhalten<sup>102)</sup>.

K. BLOCH<sup>44)</sup> schlug β-Hydroxy-β-methylglutarsäure (HMG) als direktes Zwischenprodukt vor in Analogie zur Bildung von Citrat aus Acetyl-CoA und Oxalacetat, verwarf dies jedoch später<sup>45)</sup> zugunsten des Schemas 4. β-Methylglutaconsäure (MGA), entstanden durch CO<sub>2</sub>-Fixierung<sup>\*\*)</sup> an β-Methyl-vinylelessigsäure (MVA), liefert demzufolge durch Abspaltung der anfänglich vorhandenen Carboxylgruppe eine β,β'-Dimethylacrylsäure (DMA) mit noch 4 der 5 ursprünglich vorhandenen Kohlenstoffatome. Bei genügend rascher Regenerierung von β,β'-Dimethylacrylsäure (DMA) gehen nicht nur die ursprünglichen Carboxyl-Kohlenstoffatome verloren, sondern die Isopropyl-Kohlenstoffatome 4 und 4' werden mit dem Atom 2 äquilibriert

\*) Nach K. BLOCH<sup>45)</sup> ist allerdings die richtige Interpretation der betreffenden experimentellen Ergebnisse nicht sichergestellt.

\*\*\*) M. J. COON<sup>103)</sup> hatte schon früher eine CO<sub>2</sub>-Fixierung direkt an β-Hydroxy-iso-valeriansäure (HIV) angenommen, wodurch die Zwischenstufen 3-7 in Schema 4 umgangen werden.

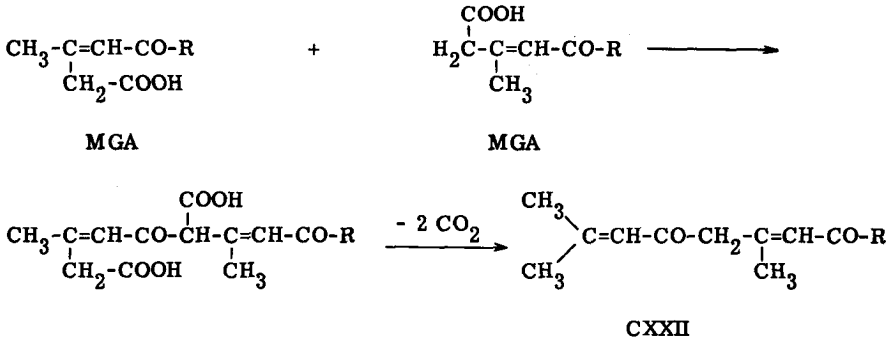




Schema 4

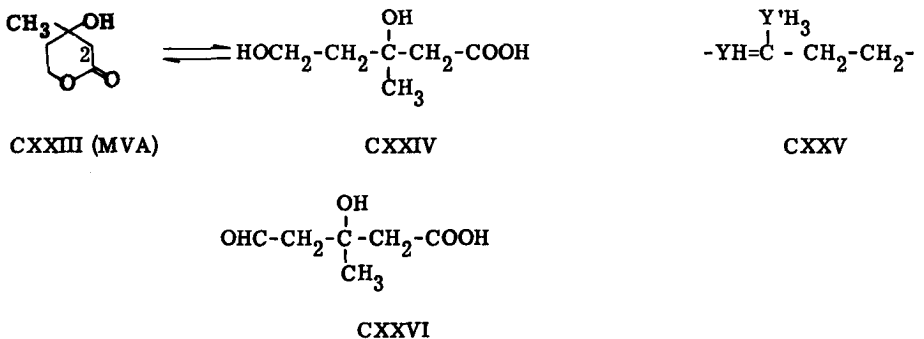
(vgl. Reaktionen 2 bis 6). Demnach sollte z.B. in Cholesterin die Isotopenverteilung identisch sein mit derjenigen hervorgerufen von 2-<sup>14</sup>C-Acetat, was mit Hilfe von 4,4'-<sup>14</sup>C-iso-Valeriansäure auch tatsächlich bestätigt werden konnte<sup>94)</sup>.

Die Eingliederung isoprenartiger C<sub>5</sub>-Verbindungen - z.B. der β, β'-Dimethylacrylsäure (DMA) - als monomere Einheiten in polyisoprenoide Ketten würde eine Reaktion analog der β-Ketoacyl-Kondensation bei der Synthese geradkettiger aliphatischer Säuren bedingen. Eine Methylengruppe hingegen, wie sie z.B. in der C<sub>6</sub>-Verbindung β-Methylglutaconsäure (MGA) vorliegt, geht sicher wesentlich leichter eine Kondensation vom CLAISEN-Typus ein als die Isopropylidengruppe der β, β'-Dimethylacrylsäure. In diesem Fall würde dieselbe C<sub>10</sub>-Einheit (CXXII) entstehen nach der erst auf die Kondensation folgenden Decarboxylierung (vgl. Schema 5).



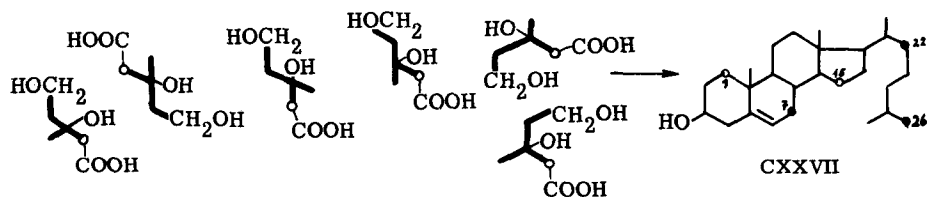
Schema 5

Dieses Konzept der Kondensation von C<sub>6</sub>-Zwischenstufen mit nachträglicher Decarboxylierung des sechsten Kohlenstoffatoms fand seine Bestätigung in Arbeitsergebnissen mit dem Wachstumsfaktor von *Lactobacillus acidophilus*, β-Hydroxy-β-methyl-δ-valerolacton Mevalonsäure-lacton, (CXXIII)<sup>104</sup>. Den Untersuchungen von P. A. TAVORMINA und M. H. GIBBS<sup>105</sup> und G. POPJAK und Mitarb.<sup>106</sup> zufolge wird diese Verbindung in Leberhomogenaten für die Biosynthese von Squalen und Cholesterin in einem beträchtlich höherem Mass verwendet als bisher bei allen andern in Frage kommenden C<sub>5</sub>- oder C<sub>6</sub>-Körpern beobachtet worden ist. Das Mevalonsäure-lacton (CXXIII) scheint daher entweder selbst der direkte biologische Vorläufer der Isoprenstufe zu sein, oder aber durch eine kleine biochemische Umwandlung in eine "aktive Isopren-Einheit" übergeführt zu werden. Anhand der Analyse der



Abbauprodukte von Squalen, das nach Inkubation von Rattenleber-Homogenaten mit 2-<sup>14</sup>C-markiertem Mevalonsäure-lacton isoliert wurde, ergab sich<sup>107</sup>, dass die Radioaktivität beschränkt bleibt auf die endständigen Methylgruppen sowie 4 andere

Kohlenstoffatome, die dem in Figur CXXV als Y bezeichneten Atom einer Isopren-einheit des Squalens entsprechen. Das bedeutet aber, dass sich die Atome Y und Y', entstanden aus C-2 und dem  $\beta$ -Methyl-Kohlenstoffatom des Lactons, während der ganzen Biosynthese voneinander unterscheiden - mit andern Worten, dass die an Y sitzende Carboxylgruppe erst nach der Kondensation entfernt wird. Damit übereinstimmend konnten O. ISLER und Mitarbeiter<sup>108)</sup> nachweisen, dass 2-<sup>14</sup>C-Mevalonsäure-lacton in den Stellungen 7, 22 und 26 des Cholesterins (CXXVII) markierte Atome liefert, was offensichtlich der in Schema 6 gezeigten Anordnung von 6 Molekülen Mevalonsäure (CXXIV) entspricht und den Einbau der 2 weiteren radioaktiven Atome in den Stellungen 1 und 15 des Gerüsts erwarten lässt. Dass Mevalonsäure (CXXIV) oder ein Derivat derselben Oxydationsstufe höchst wahrscheinlich als direkter Vorläufer von Squalen kondensiert wird, darf aus Experimenten von K. BLOCH<sup>109)</sup> geschlossen werden: Aus 2-<sup>14</sup>C, 5-di-T-Mevalonsäure entstand in Hefeextrakt ein Squalen, das Tritium und <sup>14</sup>C im gleichen Verhältnis wie das Ausgangsmaterial enthielt. Da demzufolge während der Squalenbildung kein Tritium verloren geht, wird die Möglichkeit einer vorgängigen Oxydation der Mevalonsäure zu  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -

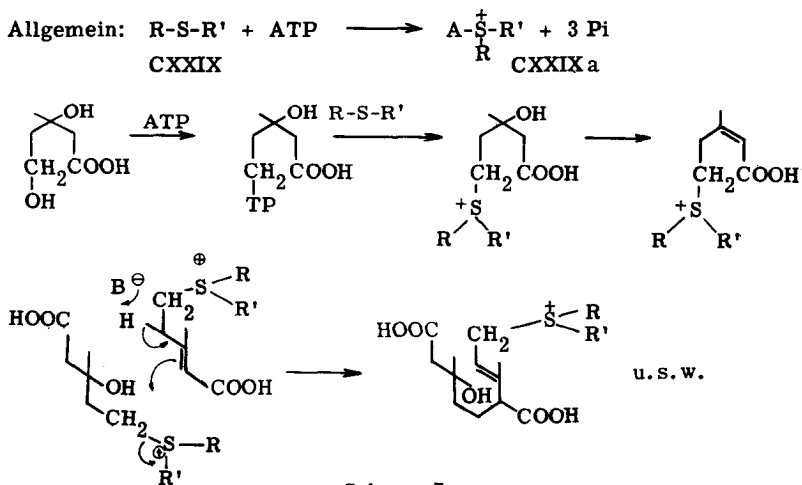


Schema 6

methylglutarsäure oder eines ihrer Derivate ausgeschlossen. Aus diesem Grund kommt auch keine CLAISEN-ähnliche Kondensation des Moleküls in Betracht. Der Säure-aldehyd CXXVI hemmt zwar in Leberhomogenaten die Einverleibung von Essigsäure in Cholesterin in demselben Mass wie Mevalonsäure (CXXIV) selbst, besitzt aber eine sehr viel geringere biologische Aktivität<sup>110)</sup>. Dies kann im Einklang mit den obigen Folgerungen dahin interpretiert werden, dass die Aldehyd-Funktion zuerst zur Hydroxyl-Gruppe reduziert wird.

Die Kenntnisse von Zwischenstufen, die 2 oder mehr Isopreneinheiten enthalten, sind bis anhin noch völlig unzureichend. Nach W. SANDERMANN<sup>111)</sup> scheinen Geraniumsäure (C<sub>10</sub>), Farnesyssäure (C<sub>15</sub>) und Geranyl-geraniumsäure (C<sub>20</sub>) nicht in Cholesterin eingebaut zu werden. H. RUDNEY<sup>102)</sup> und S. GURIN und Mitarbeiter<sup>99, 100, 112)</sup> machten im Falle des Linalools, Geraniols und der Geraniumsäure damit übereinstimmende Feststellungen, betrachten aber Farnesol oder Farnesyssäure

als mögliche biologische Vorläufer des Squalens. Die Entdeckung des Mevalonsäure-lactons und die dabei erzielten Auskünfte gestatten nun die Postulierung von zwei plausiblen Mechanismen der Squalenbildung aus dieser Vorstufe: Es ist bekannt, dass Methionin (CXXIX,  $R = \text{CH}_3$ -,  $R' = (\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ ) in Form seines S-Adenosylmethionin-Ions ("aktives Methionin", CXXIX a, A = Adenosyl-,  $R = \text{CH}_3$ -,  $R' = -(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ )<sup>116)</sup> nicht nur im Falle von Amino- und Hydroxylgruppen<sup>\*)</sup> als biologisches Methylierungsmittel auftritt, sondern dass es im Falle des Ergosterins (CXXXI)<sup>\*\*)</sup> und des Thymins (CXXVIII)<sup>\*\*\*)</sup> auch eine Schwefel-Kohlenstoff-Transmethylierung bewirkt. Arbeiten über Spermidin<sup>115)</sup> zeigen ferner, dass auch der Alkylrest  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-$  des Methionins übertragen werden kann, und ausserdem, dass diese Transalkylierung infolge der Bildung eines S-Adenosylmethionin-Zwischenproduktes von der Gegenwart von Adenosin-triphosphat (ATP) abhängt. In Analogie zu dieser Reaktion lässt sich nun versuchsweise vorschlagen, dass bei der Mevalonsäure (CXXIV) ein ähnlicher Reaktionsmechanismus unter Beteiligung eines dem Methionin entsprechenden Katalysators vorliegt (vgl. Schema 7).



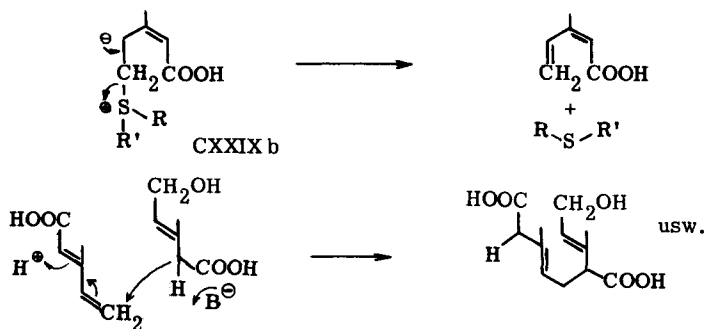
Schema 7

\*) Vgl. dazu das Uebersichtsreferat von F. CHALLENGER<sup>113)</sup> über biologische Methylierungen.

\*\*) Vgl. E. SCHENK und Mitarb.<sup>114)</sup> auf Seite 54.

\*\*\*) Thymin (CXXVIII) entsteht durch C-Methylierung von Uracil (XXVIII a)<sup>113)</sup>:





Schema 8

Stabilisiert sich die negative Ladung des postulierten S-Anhydromevalonsäure-Katalysators CXXIX b in der umgekehrten Richtung, so entsteht Isoprenearbonsäure, welche über einen zweiten Reaktionsmechanismus ebenfalls zu Squalen führen könnte (Schema 8). Die Beobachtung K. BLOCH's<sup>109)</sup>, dass die Squalenbildung aus Mevalonsäure von der Gegenwart von Adenosintriphosphat (ATP) abhängig ist, hingegen kein Coenzym-A mehr benötigt, spricht für einen Phosphorylierungs-Prozess, wie er z. B. im ersterwähnten Weg zusammen mit einem dem Methionin ähnlichen Katalysator vorgeschlagen wurde<sup>\*)</sup>. Das ebenfalls erforderliche, reduzierte Diphosphopyridin-nucleotid (DPNH<sub>2</sub>) dient möglicherweise zur Reduktion der C<sub>15</sub>-Verbindung vor dem Zusammenschluss.

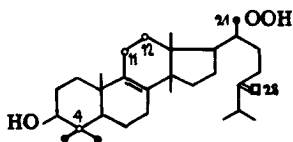
Ein Vergleich der heutigen Kenntnisse des Aufbaus terpenartiger Kohlenwasserstoffketten mit den noch vor wenigen Jahren aktuellen Anschauungen zeigt, dass man sich inzwischen ziemlich weit von der Hypothese eines der Fettsäuresynthese analogen Vorganges<sup>\*\*)</sup> entfernt hat.

\*) Es ist zu beachten, dass alle Hypothesen, die das Mevalonsäure-lacton als biogenetischen Vorläufer annehmen, die Bildung einer der Geraniumsäure äquivalenten Zwischenstufe ausschliessen.

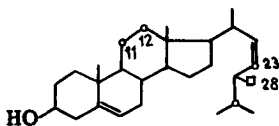
\*\*\*) Vgl. z. B. das Referat von F. LIPMANN<sup>117)</sup> über biochemische Acetylierungen.

## II. Die Biogenese von Terpenverbindungen in Mikroorganismen und höheren Pflanzen

Die Tatsache, dass Lanosterin (CXV) und 4,4'-Dimethylcholestadienol (CXVI) als Zwischenstufen der Umwandlung von Squalen (CXIV) in Cholesterin (CXVIII) auftreten, weist darauf hin, dass die Essigsäure-Squalen-Hypothese als biogenetischer Mechanismus auch für tetracyclische Triterpene offensichtlich allgemein zutrifft. So zeigte W.G. DAUBEN<sup>118)</sup> im Falle der Eburicolsäure (CXXX), einer von *Polyporus sulphureus* erzeugten tetracyclischen Triterpensäure, dass sowohl die Verteilung der Isotopen wie deren spezifische Aktivität den diesbezüglichen Erwartungen entspricht. Ausserdem dient Ameisensäure als Kohlenstoffquelle des zusätzlichen Methylen-Kohlenstoffatoms 28<sup>119)</sup>. Dieselbe Beobachtung machte K. BLOCH<sup>120)</sup> über den Ursprung der C<sub>28</sub>-Methylgruppe des Ergosterins (CXXXI), dessen wenigstens teilweise bekannte Isotopenverteilung, analysiert an durch Inkubation von *Neurospora crassa*, *Saccharomyces cerevisiae* und Hefe mit markiertem Acetat erhaltenem Material, sich mit derjenigen des Cholesterins (CX) deckt<sup>121)</sup>. Vergleichende Versuche von

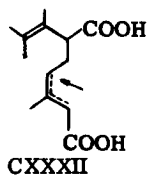


CXXX



CXXXI

- = C-Atom aus Methylgruppe der Essigsäure
- = C-Atom aus Carboxylgruppe der Essigsäure
- ◻ = C-Atom aus Ameisensäure, resp. Methionin



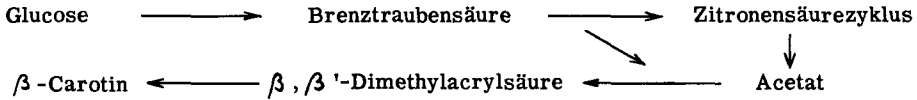
CXXXII

E. SCHWENK und Mitarbeitern<sup>114)</sup> mit <sup>14</sup>C-Formiat und Methionin-methyl-<sup>14</sup>C als Kohlenstoffquellen zeigten aber, dass die Methylgruppe des Methionins bedeutend rascher eingebaut wird. Dies könnte über die bereits bekannte biochemische Oxydation der Methylgruppe zu Formiat erfolgen, doch ist eine Schwefel-Kohlenstoff-Transmethylierung ebensowenig ausgeschlossen. Erwähnenswert ist, dass die C-28-Methylgruppe an einer auf Grund beider vorgeschlagener Aufbauprinzipien für C<sub>15</sub>-Ketten (Schema 7 und 8) sehr plausiblen Stelle der Seitenkette fixiert wird (Fig. CXXXII).

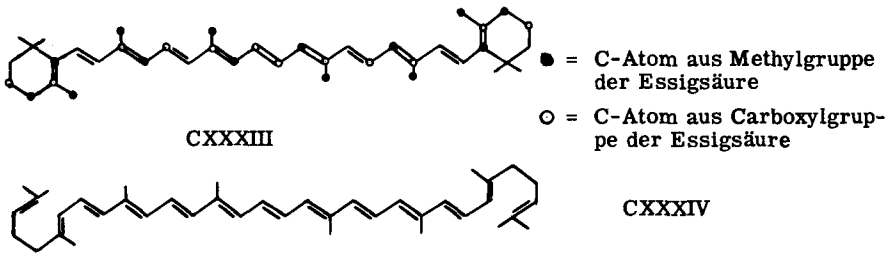
Abgesehen von den eben besprochenen Verbindungen, die alle dem Lanosterin-Typus angehören, sind die Angaben über die Biogenese von Terpenverbindungen in Mikroorganismen nur spärlich. Doch auch in diesem Gebiet scheint Essigsäure durchwegs als Kohlenstofflieferant zu dienen.

Die Carotinoide bedienen sich dazu der im Nährboden der Pilzkulturen vorhan-

denen Kohlehydrate, z.B. der Glucose. Den eingehenden Untersuchungen von E. C. GROB<sup>124)</sup> an *Mucor hiemalis* WEHMER zufolge geht die Synthese des  $\beta$ -Carotins über folgende Stufen<sup>\*)</sup>:

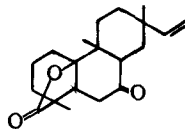


Die durch Ozonabbau der  $\beta$ -Carotinmolekel erzielten Auskünfte über die Isotopenverteilung stehen im besten Einklang mit dieser Formulierung (Fig. CXXXIII).



I. ZABIN<sup>127)</sup> konnte mit markiertem Acetat den aliphatischen roten Tomatenfarbstoff Lycopin (CXXXIV) in radioaktiver Form fassen, was dafür spricht, dass möglicherweise die an  $\beta$ -Carotin gemachten Beobachtungen allgemein für die Klasse der Carotinoidverbindungen gültig sein dürften<sup>\*\*)</sup>.

Laut einer Privatmitteilung von D. ARIGONI konnte zudem das ebenfalls von einem Mikroorganismus, *Trichothecium roseum* LINK, erzeugte Rosenonolacton (CXXXV)<sup>\*\*\*)</sup> kürzlich in radioaktiver Form aus Essigsäure als Kohlenstoffquelle isoliert werden.



CXXXV

\*) Vgl. auch T. W. GOODWIN<sup>125)</sup> und L. REICHEL<sup>126)</sup>.

\*\*) Vgl. dazu allerdings I. ZABIN<sup>133)</sup>.

\*\*\*) Isolierung<sup>122)</sup> und Strukturaufklärung<sup>123)</sup> stammen von A. ROBERTSON und Mitarbeitern.

Ueber die Biogenese in höheren Pflanzen, die ja die weitaus meisten der bisher bekannten Triterpene hervorbringen, sind die Angaben noch spärlicher. Einen bahnbrechenden Beitrag zur Kenntnis der Biogenese isoprenoide Verbindungen leisteten J. BONNER und B. ARREGUIN<sup>88)</sup>, die - wie bereits schon einmal erwähnt - 1949 entdeckt hatten, dass die Kautschukproduktion in Guayule-Setzlingen (*Parthenium argentatum* GRAY) nach der Zugabe von Acetat und von damit verbundenen Stoffwechselprodukten wie Glycerin, Acetoacetat, Aceton und  $\beta$ ,  $\beta'$ -Dimethylacrylsäure, merklich erhöht wurde. Es gelang ihnen, zu beweisen, dass Essigsäure die weitaus ergiebige Kohlenstoffquelle der aus Isopreneinheiten aufgebauten Ketten des Kautschuks darstellt<sup>89, 128)</sup>\*). Das von ihnen aufgestellte Schema der Kautschuk-Biogenese (Schema 3, S. 47) bildete die Grundlage der darauf einsetzenden Arbeiten über die C<sub>5</sub>-, resp. C<sub>6</sub>-Zwischenstufen terpenartiger Verbindungen. Es ist in diesem Zusammenhang von Bedeutung, dass Verbindungen wie  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylglutarsäure (HMG) und  $\beta$ ,  $\beta'$ -Dimethylacrylsäure (DMA) wiederholt als natürliche Bestandteile verschiedener Pflanzen identifiziert werden konnten<sup>130)</sup>. Vor allem aber stellte sich heraus, dass der als direkter Vorläufer der Triterpene postulierte Kohlenwasserstoff Squalen im Pflanzenreich viel häufiger vorkommt als lange Zeit angenommen worden ist<sup>131)</sup>.

W. SANDERMANN und H. STOCKMANN<sup>111)</sup> zeigten ferner, dass  $\beta$ ,  $\beta'$ -Dimethylacrylsäure durch *Mentha pulegium* L. in Pulegon einverleibt wird, und durch *Pinus silvestris* L. u. a. in Harzsäuren wie Dextropimarsäure und Abietinsäure<sup>\*\*)</sup>. Schliesslich gelang es D. ARIGONI (Privatmitteilung), aus markiertem Acetat radioaktives  $\beta$ -Sitosterin und tetra- und pentacyclische Sojasapogenole zu erhalten.

Die bisherigen Ergebnisse lassen immerhin erkennen, dass sowohl im Tier- wie im Pflanzenbereich die Grundprinzipien der Biogenese isoprenoide Verbindungen gleichartig sind. Ob im einzelnen gleiche biochemische Reaktionsmechanismen dazu beitragen, oder ob in Tieren und Pflanzen verschiedene Wege eingeschlagen werden, wird erst zu entscheiden sein, wenn bedeutend umfangreichere experimentelle Resultate vorliegen.

---

\*) In neuerer Zeit erzeugten H.H. TEAS und R.S. BANDURSKI<sup>129)</sup> in Latex sowie D. ARIGONI (Privatmitteilung) in *Ficus elastica* durch Inkubation mit <sup>14</sup>C-Acetat ebenfalls radioaktiven Kautschuk.

\*\*\*) Diesen Experimenten gegenüber sind allerdings einige Vorbehalte angebracht: so isolierten die Autoren nach Anwendung von radioaktiver  $\beta$ ,  $\beta'$ -Dimethylacrylsäure auch aktive Fettsäuren, ein Befund, der die Zerlegung der C<sub>5</sub>-Säure in Essigsäureeinheiten bedingen würde.



EXPERIMENTELLER TEIL \*)

I. Die Strukturaufklärung des Onocerins

$\alpha$ -Onoceradien (XXXI). 0,642 g  $\alpha$ -Onoceradiendion (XXX) vom Smp. 182-183<sup>0</sup>\*\*  
wurden zusammen mit 4,6 cm<sup>3</sup> Aethanol, 15,5 cm<sup>3</sup> Diäthylenglykol und 5 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat während 2 Std. auf 100<sup>0</sup> erhitzt, dann wurden 2,46 g pulverisiertes Kaliumhydroxyd zugegeben und das Gemisch nochmals eine 1/2 Std. bei 100<sup>0</sup> belassen. Durch Abdampfen des Aethanols steigerte man die Temperatur schliesslich auf 200<sup>0</sup>. Nach 4 Std. wurde die erkaltete Lösung in üblicher Weise aufgearbeitet. Durch Umkristallisation aus Methylenchlorid-Methanol resultierten 458 mg Kristalle vom Smp. 193-194<sup>0</sup>.  $[\alpha]_D = +29^0$  (c = 1,04)\*\*\*).

$\beta$ -Onoceradien (XXXIV). 174 mg  $\beta$ -Onoceradiendion (XXXIII), Smp. 177-178<sup>0</sup>,  $[\alpha]_D = +189^0$  (c = 1,33)\*\*\*\*), wurden mit 15 cm<sup>3</sup> Diäthylenglykol, 5 cm<sup>3</sup> Aethanol und 2 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat nach der oben beschriebenen Vorschrift reduziert. Nach dreimaligem Umkristallisieren des Rohproduktes (110 mg) wurden 64 mg Kristalle vom Smp. 161-162<sup>0</sup> erhalten.  $[\alpha] = +153^0$  (c = 1,26).

C <sub>30</sub> H <sub>50</sub>	Ber.	C 87,73 %	H 12,27 %
	Gef.	C 87,68 %	H 12,35 %

Im IR.-Absorptionsspektrum treten keine für Doppelbindungen typische Banden auf (Chloroform).

UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{\max} = 202-203 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,19$  (in Cyclohexanlösung aufgenommen).

\*) Falls nichts anderes erwähnt wird, sind die Schmelzpunkte nicht korrigiert und in einer im Hochvakuum evakuierten Kapillare bestimmt worden. Ebenso wurden die optischen Drehungen in einem Rohr von 1 dm Länge in Chloroform gemessen und UV.-Absorptionsspektren in Feinsprit-Lösung aufgenommen.

\*\*) Für  $\alpha$ -Onoceradiendion werden folgende Smp. erwähnt: D.H.R. BARTON und K.H. OVERTON<sup>15)</sup>, 183-185<sup>0</sup>; R. VITERBO<sup>16)</sup>, 183-184<sup>0</sup>.

\*\*\*) D.H.R. BARTON und K.H. OVERTON fanden für  $\alpha$ -Onoceradien einen Smp. von 195-197<sup>0</sup>,  $[\alpha]_D = +29^0$ .

\*\*\*\*) Für  $\beta$ -Onoceradiendion werden folgende physikalischen Daten erwähnt: J. ZIMMERMANN<sup>19)</sup>, Smp. 170<sup>0</sup>; D.H.R. BARTON und K.H. OVERTON, Smp. 168-170<sup>0</sup>,  $[\alpha]_D = +187^0$ ; R. VITERBO,  $[\alpha]_D = +190^0$ .

$\chi$ -Onocerendiol-diacetat (XXXV, R = Ac). 5 g  $\alpha$ -Onocerendiol-diacetat (XXIX, R = Ac) wurden in 70 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst, mit einem Gemisch von 500 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure-Eisessig-(15:85) versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Durch Absaugen erhielt man 687 mg leicht gelbliche Kristalle, die nach zweimaliger Umkristallisation aus Methylenchlorid-Methanol und Sublimation im Hochvakuum bei 230° bei 343-345° (offene Kapillare) schmolzen.  $[\alpha]_D = 75^\circ$  (c = 0,65)\*).

$C_{34}H_{54}O_4$	Ber.	C 77,52 %	H 10,33 %
	Gef.	C 77,35 %	H 10,23 %

IR.-Absorptionsspektrum: 1724, 1252 cm<sup>-1</sup> (Nujol).

$\gamma$ -Onocerendiol (XXXV, R = H). 155 mg  $\gamma$ -Onocerendiol-diacetat (XXXV, R = Ac) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Benzol während 3 Std. mit 5-proz. methanolischer Kaliumhydroxyd-Lösung verseift. Beim Abkühlen fielen 121 mg Kristalle aus, die nach dreimaligem Umfällen aus Methylenchlorid-Methanol bei 337-339° (offene Kapillare) schmolzen. Zur Analyse wurde 4 Tage bei 120° im Hochvakuum getrocknet.

$C_{30}H_{50}O_2$	Ber.	C 81,39 %	H 11,38 %
	Gef.	C 80,27 %	H 11,21 %

IR.-Absorptionsspektrum: 3450 cm<sup>-1</sup> (Nujol).

$\gamma$ -Onocerendion (XXXVI). 113 mg des Diols XXXV(R=H) wurden in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig suspendiert und mit 4 cm<sup>3</sup> einer Lösung von 100 mg Chrom(VI)-oxyd in 10 cm<sup>3</sup> 90-proz. Eisessig versetzt. Nach vierstündigem Stehen wurde der Ueberschuss an Chrom(VI)-oxyd mit etwas Methanol zerstört. Das Rohprodukt (104 mg) wurde in Benzollösung über wenig neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert und aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 220° sublimiert. Smp. 291-292°.  $[\alpha] = +105^\circ$  (c = 1,15)\*\*).

$C_{30}H_{46}O_2$	Ber.	C 82,13 %	H 10,57 %
	Gef.	C 81,42 %	H 10,67 %

IR.-Absorptionsspektrum: 1692 cm<sup>-1</sup> (Chloroform).

\*) Für  $\gamma$ -Onocerendiol-diacetat wurden folgende Konstanten gefunden: D. H. R. BARTON und K. H. OVERTON, Smp. 333-336°,  $[\alpha]_D = +79^\circ$ ; R. VITERBO, Smp. 360°,  $[\alpha]_D = +81^\circ$ .

\*\*) D. H. R. BARTON und K. H. OVERTON fanden für die gleiche Verbindung: Smp. 291-293°,  $[\alpha]_D = +104^\circ$ .

$\gamma$ -Onoceren (XXXVII). 55 mg  $\gamma$ -Onocerendion (XXXVI) wurden in einem Gemisch von 5 cm<sup>3</sup> Aethanol, 15 cm<sup>3</sup> Diäthylenglykol und 2 cm<sup>3</sup> Hydrazinhydrat nach der gleichen Vorschrift wie für die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Diketone reduziert. Das Rohprodukt (43 mg) wurde an einer Säule aus 2 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert und mit 12,5 cm<sup>3</sup> Petroläther 39 mg Kristalle eluiert, die nach zweimaliger Umkristallisation aus Methylenchlorid-Methanol und Hochvakuum-Sublimation bei 200° bei 272°-273° (offene Kapillare) \*) schmolzen.

C <sub>30</sub> H <sub>50</sub>	Ber.	C 87,73 %	H 12,27 %
	Gef.	C 87,10 %	H 12,04 %

Behandlung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Onoceradiendiol-diacetat (XXIX, R=Ac und XXXII, R=Ac) und von  $\gamma$ -Onocerendiol-diacetat (XXXV, R=Ac) mit Phtalmonopersäure. Die jeweiligen Diacetat-Einwägen (Molgewicht: 526,77) wurden in 5 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst und zusammen mit 5 cm<sup>3</sup> einer ätherischen Phtalmonopersäure (2,4 mg "O"/cm<sup>3</sup>) bei 0° stehen gelassen. Der Verbrauch an Persäure wurde dann durch Titration des Überschusses mit 0,1-n. Natrium-Thiosulfatlösung ermittelt.

Einwage	Reaktionszeit (Tage)	Persäure-Verbrauch (cm <sup>3</sup> 0,1-n. Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> )	"O"-Verbrauch pro Doppelbindung
$\alpha$ -Diacetat 89 mg	2	4,6	0,73
	14	5,3	0,93
$\beta$ -Diacetat 87 mg	2	6,9	1,04
$\gamma$ -Diacetat 75 mg	2	0,3	0,15
	14	2,2	0,77

Die Reaktionsprodukte aus dem  $\alpha$ - und  $\beta$ -Diacetat wurden je in Aether aufgenommen, nacheinander mit Natriumbisulfatlösung, Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen und die öligen Rohprodukte viermal aus Pentan kristallisiert. Zur Analyse wurde 2 Tage bei 120° im Hochvakuum getrocknet.

Diepoxyd aus  $\alpha$ -Onoceradiendiol-diacetat (XXXVIII).

Smp. 235-238°.

C <sub>34</sub> H <sub>54</sub> O <sub>6</sub>	Ber.	C 73,08 %	H 9,74 %	O 17,18 %
	Gef.	C 72,79 %	H 9,70 %	O 17,46 %

\*) D. H. R. BARTON & K. H. OVERTON: Smp. von  $\gamma$ -Onoceren bei 254-256°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +83°.

Diepoxyd aus  $\beta$ -Onoceradiendiol-diacetat (XXXIX).

Smp. 200-202<sup>0</sup>.

$C_{34}H_{54}O_6$	Ber.	C 73,08 %	H 9,74 %
	Gef.	C 72,79 %	H 9,65 %

7,7'-Diketo- $\beta$ -onoceradiendiol-diacetat (XLII). 4 g  $\beta$ -Onoceradiendiol-diacetat (XXXII, R = Ac) wurden in 50 cm<sup>3</sup> Benzol und 24 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und 3 Tage bei 20<sup>0</sup> mit einer Lösung von 250 cm<sup>3</sup> tert.-Butylchromat in Benzol (50 mg Chrom (VI)-oxyd/cm<sup>3</sup>) oxydiert. Nach Aufarbeitung und einmaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol resultierten 2,76 g eines bei 304-307<sup>0</sup> schmelzenden Präparates. Zur Analyse gelangte eine noch dreimal umkristallisierte und im Hochvakuum bei 250<sup>0</sup> sublimierte Probe vom Smp. 318-319<sup>0</sup>;  $[\alpha]_D = +63^0$  (c = 1,06).

$C_{34}H_{50}O_6$	Ber.	C 73,61 %	H 9,09 %
	Gef.	C 73,60 %	H 9,02 %

UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{max} 254 m\mu$ , log  $\epsilon = 4,15$ .

IR.-Absorptionsspektrum: 1728, 1662, 1608, 1260 cm<sup>-1</sup> (Chloroform).

Bis-Enolacetat XLIII. Ein Gemisch von 340 mg des Diketons XLII mit 112 mg p-Toluolsulfosäure und 23 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid wurde während 3/4 Std. so erhitzt, dass stets etwas Lösungsmittel abdestillierte. Die Reaktionslösung von noch ca. 5 cm<sup>3</sup> wurde darauf im Vakuum eingedampft und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (335 mg) wurden an 9,5 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. I-II) chromatographiert. Mit Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch und Benzol wurden insgesamt 178 mg eines amorphen Produktes eluiert, das eine dunkelbraune Farbreaktion mit Tetranitromethan zeigte.

UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{max} = 300-308 m\mu$ , log  $\epsilon = 4,19$ .

IR.-Absorptionsspektrum: 1747, 1682, 1275 cm<sup>-1</sup> (Chloroform).

7,7'-Diketo- $\beta$ -onoceradiendiol (XLIV). Das amorphe bis-Enolacetat XLIII (170 mg) wurde in 30 cm<sup>3</sup> 5-proz. methanolischer Kaliumhydroxyd-Lösung 1 Std. am Rückfluss erhitzt und dann aufgearbeitet. Durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Iso-propyläther erhielt man 98 mg gegen Tetranitromethan gesättigte Kristalle, die zur Analyse im Hochvakuum bei 230<sup>0</sup> sublimiert wurden und bei 251-253<sup>0</sup> schmolzen.  $[\alpha]_D = +70^0$  (c = 1,17).

$C_{30}H_{46}O_4$	Ber.	C 76,55 %	H 9,85 %
	Gef.	C 76,41 %	H 9,82 %

UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{\max} = 254-256 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,21$ .

IR.-Absorptionsspektrum:  $3580, 1652 \text{ cm}^{-1}$  (Chloroform).

Ein aus 7,7'-Diketo- $\beta$ -onoceradiendiol-diacetat (XLII) durch Verseifen mit 5-proz. methanolischer Kalilauge hergestelltes Vergleichspräparat war hinsichtlich Smp., Misch-Smp. und UV.-Absorptionsspektrum ( $\lambda_{\max} = 254 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,34$ ) mit dem obigen Produkt identisch.

## II. Die Aufklärung der Stereochemie

Ozonisationsprodukt  $C_{30}H_{46}O_{10}$  (LXI bzw. LXIII). 640 mg 7,7'-Diketo- $\beta$ -onocera-diendiol-diacetat (XLII) wurden in  $30 \text{ cm}^3$  Essigester und  $30 \text{ cm}^3$  Methylenechlorid gelöst und 1 Std. bei  $-60^\circ$  ozonisiert (28 mg  $O_3/\text{Min.}$ ). Darauf wurde die Lösung vorsichtig eingengt, mit  $50 \text{ cm}^3$  Eisessig verdünnt und mit 2 g Zinkpulver über Nacht stehengelassen. Anschliessend wurde das Gemisch unter nochmaliger Zugabe von 1,5 g Zinkpulver 4 Std. auf  $80^\circ$  erwärmt. Nach der Aufarbeitung resultierten 293 mg neutrale und 366 mg saure Ozonisationsprodukte. Die letzteren kristallisierten beim Bespritzen mit Aether und wurden durch dreimaliges Umlösen aus Methylenechlorid-Isopropyläther gereinigt. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum 3 Tage bei  $120^\circ$  getrocknetes Präparat vom Smp.  $247-248^\circ$ .  $[\alpha]_D = -34^\circ$  ( $c = 0,80$ ).

$C_{30}H_{46}O_{10}$	Ber.	C 63,58 %	H 8,18 %
	Gef.	C 63,20 %	H 8,49 %

IR.-Absorptionsspektrum:  $1725, 1680, 1247 \text{ cm}^{-1}$  (KBr).

Dihydroxy-diketo-dicarbonsäure  $C_{26}H_{42}O_8$  (LXII). 655 mg der Verbindung LXI, bzw. LXIII, wurden in  $5 \text{ cm}^3$  Benzol gelöst und mit  $20 \text{ cm}^3$  5-proz. methanolischer Natronlauge 1 Std. bei Siedehitze verseift. Beim Ansäuern mit verd. Schwefelsäure fielen feine, weisse Nadeln aus, die in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln äusserst schwerlöslich waren; sie wurden daher von der Mutterlauge abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Zur Analyse gelangte ein mehrmals aus 1-n. Natronlauge mit verd. Schwefelsäure umgefälltes und mit Wasser und Methanol sorgfältig gewaschenes Präparat. Smp.  $250-252^\circ$ .  $[\alpha]_D = -56^\circ$  ( $c = 0,90$  in Pyridin).

$C_{26}H_{42}O_8$	Ber.	C 64,70 %	H 8,77 %
	Gef.	C 64,50 %	H 8,89 %

IR.-Absorptionsspektrum: 1688  $cm^{-1}$  (KBr).

Diketo-dilacton  $C_{26}H_{38}O_6$  (LXIV). 50 mg der Dihydroxy-diketo-dicarbonsäure  $C_{26}H_{42}O_8$  (LXII) wurden im Hochvakuum bei 220° sublimiert, wobei das zunächst ölige Sublimat rasch kristallisierte. 42 mg davon wurden nun an einer Säule aus 1 g Aluminiumoxyd chromatographiert, wobei mit 75  $cm^3$  Benzol 20,5 mg Kristalle eluiert werden konnten. Diese wurden aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert und zur Analyse im Hochvakuum bei 220° sublimiert. Smp. 292-293°.  $[\alpha]_D = +69^\circ$  (c = 1,01).

$C_{26}H_{38}O_6$	Ber.	C 69,93 %	H 8,58 %
	Gef.	C 69,92 %	H 8,53 %

IR.-Absorptionsspektrum: 1715, 1695  $cm^{-1}$  (KBr).

7,7'-Diketo- $\beta$ -onoceradien (LXV). 3,658 g  $\beta$ -Onoceradien (XXXIV) wurden in 40  $cm^3$  Benzol und 63  $cm^3$  Eisessig gelöst und mit einer Lösung von 225  $cm^3$  tert.-Butylchromat in Benzol (50 mg Chrom(VI)-oxyd/ $cm^3$ ) 3 Tage bei 20° stehengelassen. Die Aufarbeitung lieferte 3,644 g kristalline, neutrale Oxydationsprodukte, welche nach dreimaligem Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol scharf bei 213-215° schmolzen. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum bei 85° getrocknetes Präparat.  $[\alpha]_D = +77^\circ$  (c = 1,23).

$C_{30}H_{46}O_2$	Ber.	C 82,13 %	H 10,57 %
	Gef.	C 82,15 %	H 10,59 %

UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{max} = 254 m\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,27$ .

IR.-Absorptionsspektrum: 1652, 1602  $cm^{-1}$  (Chloroform).

Dioxim. Zur Analyse gelangte ein durch Aufschlänmen in Methylenchlorid-Methanol und Sublimation im Hochvakuum bei 260° gereinigtes Präparat vom Smp. 320-323° (unter Zers.).

$C_{30}H_{48}O_2N_2$	Ber.	C 76,87 %	H 10,32 %
	Gef.	C 77,04 %	H 10,18 %

Abbau des 7, 7'-Diketo- $\beta$ -onoceradiens (LXV) zur (-)-trans-[2, 6, 6-Trimethyl-2-carboxy-cyclohexyl-(1)]-essigsäure (LXVII). 1,187 g Diketon LXV wurden in einem Destillationskolben mit 480 mg p-Toluolsulfosäure in 80 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid 4 Std. so erhitzt, dass ununterbrochen etwas Lösungsmittel abdestillierte. Die auf ca. 1/5 des ursprünglichen Volumens eingeeengte Lösung dampfte man dann im Vakuum zur Trockene ein und arbeitete den Rückstand in üblicher Weise auf. Es resultierten so 1,413 g eines braunen Oels, welches an einer Säule aus 33 g Aluminiumoxyd (Akt. II-III) chromatographiert wurde. Mit 750 cm<sup>3</sup> Petroläther liessen sich insgesamt 731 mg einer farblosen Fraktion eluieren, die bisher nicht zum Kristallisieren gebracht werden konnte. Diese gab mit Tetranitromethan eine dunkelbraune Farbreaktion und zeigte im UV. ein Absorptionsmaximum bei 306 m $\mu$ , log $\epsilon$  = 4,27; IR.-Absorptionsspektrum: 1742, 1235, 1655 cm<sup>-1</sup> (Chloroform).

650 mg dieser Fraktion, worin weitgehend reines bis-Enol-acetat LXVI vorliegt, wurden in 23 cm<sup>3</sup> Chloroform und 3 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und bei Zimmertemperatur 2 1/2 Std. ozonisiert. Darnach engte man die Lösung im Vakuum vorsichtig ein, versetzte mit 10 cm<sup>3</sup> 90-proz. Ameisensäure und 7 cm<sup>3</sup> 30-proz. Wasserstoffperoxyd und erhitzte 2 1/2 Std. zum Rückfluss. Nach der Aufarbeitung resultierten 540 mg Säuren, die mit Diazomethan verestert wurden. Zur Reinigung wurde der so erhaltene Ester an einer Säule von 13,5 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert und die mit 150 cm<sup>3</sup> Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch eluierte Fraktion (165 mg farbloses Oel) im Hochvakuum destilliert.

Man erhielt so 148 mg einer bei 90-97<sup>o</sup> (Badtemperatur; 0,02 mm) siedenden Fraktion, die durch 12-stündiges Kochen mit 7,8 cm<sup>3</sup> einer 20-proz. Lösung von Kaliumhydroxyd in Wasser-Methanol (1:1) verseift wurde. Nach der Aufarbeitung wurden 119 mg einer kristallinen Säure isoliert, welche nach zweimaliger Kristallisation aus Aceton-Hexan konstant bei 161-162<sup>o</sup> schmolz. Zur Analyse gelangte eine im Hochvakuum bei 135<sup>o</sup> sublimierte Probe vom Smp. 162<sup>o</sup>.  $[\alpha]_D = -6^o$  (c = 1,04 in Aceton).

C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>	Ber.	C 63,13 %	H 8,83 %
	Gef.	C 63,07 %	H 8,87 %

IR.-Absorptionsspektrum: 2650, 1705, 1282 cm<sup>-1</sup> (KBr).

7-Keto-dehydro-abietan (LXX). 2,85 g Dehydro-abietan (LXIX)<sup>29)</sup> wurden in 37 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und tropfenweise unter Rühren mit 10,2 cm<sup>3</sup> einer 25-proz. Lösung von Chrom(VI)-oxyd in 80-proz. Essigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehengelassen und dann der Chrom(VI)-oxyd-Ueberschuss mit Methanol zerstört. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 2,615 g öligen Neutralteil, der an 78 g Aluminiumoxyd (Akt. I-II) chromatographiert wurde. Mit Petroläther-Benzol-

(1:1)-Gemisch wurden 1,501 g Kristalle eluiert, die nach Umkristallisieren aus Methylchlorid-Methanol konstant bei 83-84<sup>o</sup> schmolzen. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum 5 Tage bei Zimmertemperatur getrocknet.  $[\alpha]_D = +19^o$  (c = 1,01).

$C_{20}H_{28}O$	Ber.	C 84,45 %	H 9,92 %
	Gef.	C 84,36 %	H 9,85 %

UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{max} = 300 m\mu$  ,  $\log \epsilon = 3,30$

$\lambda_{max} = 256 m\mu$  ,  $\log \epsilon = 4,02$

IR.-Absorptionsspektrum : 1652, 1612  $cm^{-1}$  (Chloroform).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon. Nadeln aus Methylchlorid-Methanol vom Smp. 239-241<sup>o</sup>.

$C_{26}H_{32}O_4N_4$	Ber.	C 67,22 %	H 6,94 %
	Gef.	C 67,34 %	H 6,71 %

Lactam LXXI. 1,143 g 7-Keto-dehydro-abietan (LXX) wurden 7 Std. mit 16,7 g Trichloressigsäure und 0,837 g Natriumazid unter zeitweiligem Schütteln auf 65-70<sup>o</sup> erwärmt. Das noch warme Reaktionsgemisch wurde auf Wasser gegossen und der zähflüssige Brei gut durchgeknetet. Nach 2 Std. dekantierte man die wässrige Lösung ab, gab frisches Wasser und Aether zu und neutralisierte mit verd. Natronlauge bis zum Farbumschlag von Methylorange. Das nach üblicher Aufarbeitung gewonnene gelbe Oel (1,22 g) wurde an einer Säule von 35 g Aluminiumoxyd (Akt. I-II) chromatographiert. 200  $cm^3$  Benzol eluierten 274 mg Ausgangsmaterial LXX. 450  $cm^3$  Benzol-Aether-(9:1)-Gemisch und 100  $cm^3$  Aether lieferten insgesamt 926 mg Kristalle, welche nach dreimaliger Kristallisation aus Aceton konstant bei 144-145<sup>o</sup> schmolzen; das Analysenpräparat trocknete man im Hochvakuum 3 Tage bei 50<sup>o</sup>.

$[\alpha]_D = -153^o$  (c = 1,09).

$C_{20}H_{29}ON$	Ber.	C 80,22 %	H 9,76 %
	Gef.	C 80,20 %	H 9,76 %

UV.-Absorptionsspektrum:  $\lambda_{max} = 246 m\mu$  ,  $\log \epsilon = 4,08$ .

IR.-Absorptionsspektrum: 3480, 1650, 1620, 1574, 830  $cm^{-1}$  (Chloroform).

(-)-trans-[2,6,6-Trimethyl-2-carboxy-cyclohexyl-(1)]-essigsäure (LXVII).

831 mg Lactam LXXI, gelöst in 28  $cm^3$  Chloroform und 3,5  $cm^3$  Methanol, ozonisierte man  $\frac{3}{2}$  Std. bei Zimmertemperatur. Die Ozonisationsprodukte wurden in gleicher



Weise wie beim Abbau des bis-Enolacetats LXVI beschrieben aufgearbeitet, wonach 446 mg Säuren erhalten wurden. Diese reinigte man durch Veresterung mit Diazomethan und chromatographierte an Aluminiumoxyd (Akt. III). Die Petroläther-Benzol-(1:1)-Fraktion - 136 mg - wurde nun im Hochvakuum fraktioniert und die bei 105-115° (Badtemperatur, 0,07 mm) siedenden Anteile (72 mg) 12 Std. mit 3,8 cm<sup>3</sup> 20-proz. Lösung von Kaliumhydroxyd in Wasser-Methanol-(1:1) verseift. Die erhaltene Säure - 62 mg Kristalle - schmolz nach Umlösen aus Aceton-Hexan bei 161-162°. Misch-Smp. mit dem entsprechenden Abbauprodukt des  $\alpha$ -Onocerandiols bei 161-162°.  $[\alpha]_D = -5^\circ$  (c = 0,76 in Aceton).

$C_{12}H_{20}O_4$	Ber.	C 63,13 %	H 8,83 %
	Gef.	C 62,87 %	H 9,00 %

IR.-Absorptionsspektrum identisch mit dem Vergleichspräparat der Onocerin-Reihe.

### III. Die Verknüpfung des $\gamma$ -Onocerendiols mit Hydroxy-hopanon

12-Keto- $\gamma$ -onocerandiol-diacetat (C). Eine Lösung von 1 g  $\gamma$ -Onocerandiol-diacetat (XXXV, R=Ac) in 65 cm<sup>3</sup> Eisessig wurde auf dem Dampfbad während 2 1/2 Std. portionenweise mit 36 cm<sup>3</sup> 30-proz. Wasserstoffperoxyd-Eisessig-(1:1)-Gemisch versetzt. Wiederholtes Zutropfen von wenig Chloroform verhinderte eine jeweilige Trübung der Reaktionslösung. Die übliche Aufarbeitung lieferte als Neutralteil 490 mg Kristalle, die, aus Methylenechlorid-Methanol umkristallisiert, über 355° (offene Kapillare) schmolzen<sup>\*)</sup>. Tetranitromethanprobe negativ. Das Analysenpräparat wurde im Hochvakuum bei 260° sublimiert.  $[\alpha]_D = +33^\circ$  (c = 0,85).

$C_{34}H_{54}O_5$	Ber.	C 75,23 %	H 10,03 %
	Gef.	C 75,30 %	H 10,03 %

IR.-Absorptionsspektrum: 1723, 1697, 1250 cm<sup>-1</sup> (Nujol).

$\gamma$ -Onocerandiol (CI, R=H). 3,7 g Natrium wurden in 180 cm<sup>3</sup> Diäthylenglykol gelöst, auf 180° erhitzt und 120 cm<sup>3</sup> wasserfreies Hydrazin zugetropft. Dann wurde abkühlen gelassen und 950 mg 11-Keto- $\gamma$ -onocerandiol-diacetat (C) zugegeben. Das Gemisch wurde während 3 Std. auf 130° erhitzt, dann soviel Hydrazin abdestilliert, bis die Temperatur 180° erreichte und über Nacht so belassen. Darauf wurde nochmals etwas Hydrazin abdestilliert und weitere 24 Std. auf 210° erhitzt. Nach dem Ab-

\*) D. H. R. BARTON und K. H. OVERTON<sup>15)</sup> fanden für diese Verbindung: Smp. > 370°,  $[\alpha]_D = +32^\circ$ .

kühlen wurde auf Wasser gegossen und mit Methylchlorid extrahiert. Aus Methylchlorid-Methanol resultierten 510 mg Kristalle, die zur Analyse im Hochvakuum bei 260° sublimiert wurden. Smp. 318-21° (offene Kapillare). Liebermann-Test positiv.  $[\alpha]_D = +23^\circ$  (c = 0,91).

$C_{30}H_{52}O_2$	Ber.	C 81,02 %	H 11,79 %
	Gef.	C 80,09 %	H 11,69 %

IR.-Absorptionsspektrum: 3450  $cm^{-1}$  (Nujol).

$\gamma$ -Onocerandiol-diacetat (CI, R=A c). 20 mg CI (R=H) wurden in 4  $cm^3$  Acetanhydrid-Pyridin-(1:1) über Nacht acetyliert. Das Präparat schmolz nach Kristallisation aus Methylchlorid-Methanol und Sublimation im Hochvakuum (260°) über 355° (offene Kapillare).  $[\alpha]_D = +36^\circ$  (c = 0,43).

$C_{34}H_{56}O_4$	Ber.	C 77,22 %	H 10,67 %
	Gef.	C 77,45 %	H 10,43 %

IR. Absorptionsspektrum: 1725, 1252  $cm^{-1}$  (Nujol).

$\gamma$ -Onocerandion (CII). 50 mg des Diols CI (R=H) wurden 10 Minuten mit einer Lösung von Chrom (VI)-oxyd in Schwefelsäure-Aceton gerührt, dann mit Wasser verdünnt und aufgearbeitet. Es resultierten 41 mg Kristalle, die aus Methylchlorid-Methanol umkristallisiert und im Hochvakuum bei 230° sublimiert wurden. Smp. 317-320° (offene Kapillare).  $[\alpha]_D = +84^\circ$  (c = 0,82).

$C_{30}H_{48}O_2$	Ber.	C 81,76 %	H 10,98 %
	Gef.	C 81,72 %	H 10,94 %

IR.-Absorptionsspektrum: 1702  $cm^{-1}$  (Nujol).

$\gamma$ -Onoceranonol (CIII, R=H). 480 mg  $\gamma$ -Onocerandiol (CI, R=H) wurden in 150  $cm^3$  Chloroform gelöst und mit 2 g Mangandioxyd am Rückfluss erhitzt. Während 6 Std. wurden portionenweise weitere 3 g Mangandioxyd zugegeben, dann heiss abfiltriert und die Lösung am Vakuum eingedampft. An einer Säule von 14 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) wurden mit 90  $cm^3$  Benzol-Aether-(20:1)-Gemisch

\*) Hergestellt in Anlehnung an die Vorschrift von J. ATTENBURROW & al. 132), wobei speziell beachtet wurde, dass bei der Trocknung die Temperatur nicht über 105° stieg.

17 mg Kristalle vom Smp. 285-289<sup>0</sup> (offene Kapillare) eluiert. Mit weitem 360 cm<sup>3</sup> dieses Lösungsmittel-Gemisches sowie mit 250 cm<sup>3</sup> Aether wurden 404 mg Ausgangsmaterial regeneriert. Aus der ersten Fraktion (17 mg) wurde durch Kristallisation aus Methylenchlorid-Methanol und Sublimation bei 240<sup>0</sup> im Hochvakuum ein Analysenpräparat vom Smp. 293-294<sup>0</sup> (offene Kapillare) bereitet.  $[\alpha]_D = +59^0$  (c = 0,56).

$C_{30}H_{50}O_2$	Ber.	C 81,39 %	H 11,38 %
	Gef.	C 81,35 %	H 11,40 %

IR.-Absorptionsspektrum: 3540, 1700 cm<sup>-1</sup> (Nujol).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Methylenchlorid-Methanol Kristalle vom Smp. 283-285<sup>0</sup> (offene Kapillare).

$C_{36}H_{54}O_5N_4$	Ber.	C 69,42 %	H 8,74 %
	Gef.	C 69,26 %	H 8,71 %

$\gamma$ -Onoceranonol-acetat (CIII, R=Ac). Während 2 Std. wurden 30 mg des Hydroxyketons CIII (R=H) mit 8 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid-Pyridin-(1:1)-Gemisch auf dem Wasserbad acetyliert. Die resultierenden Kristalle wurden aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert und im Hochvakuum bei 215<sup>0</sup> sublimiert. Smp. 267-270<sup>0</sup> (offene Kapillare).  $[\alpha]_D = +55^0$  (c = 0,48).

$C_{32}H_{52}O_3$	Ber.	C 79,28 %	H 10,81 %
	Gef.	C 79,03 %	H 10,82 %

IR.-Absorptionsspektrum: 1724, 1705, 1253 cm<sup>-1</sup> (Nujol).

$\gamma$ -Onoceranol (CV, R=H). 100 mg  $\gamma$ -Onoceranonol (CIII, R=H) wurden mit 9 cm<sup>3</sup> Aethanol, 30 cm<sup>3</sup> Diäthylenglykol und 5 g Hydrazin-hydrat während 3/4 Std. auf 100<sup>0</sup> erhitzt. Darauf wurde etwas abkühlen gelassen, 1 g Kaliumhydroxyd zugegeben und nochmals 1/4 Std. auf 100<sup>0</sup> erhitzt. Durch Abdampfen des Alkohols liess man die Temperatur auf 185<sup>0</sup> steigen. Nach 2 Std. wurde in üblicher Weise aufgearbeitet und das Rohprodukt an 3 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Mit 75 cm<sup>3</sup> Benzol wurden 91 mg Kristalle vom Smp. 275-278<sup>0</sup> (offene Kapillare) eluiert, die

nach wiederholtem Umlösen aus Methylenchlorid-Methanol und Sublimation im Hochvakuum bei 240° konstant bei 277-280° (offene Kapillare) schmolzen. Liebermann-Test positiv.  $[\alpha]_D = +35^\circ$  (c = 0,31).

$C_{30}H_{52}O$	Ber.	C 84,04 %	H 12,23 %
	Gef.	C 83,98 %	H 12,09 %

Im IR.-Absorptionsspektrum ist keine Hydroxylbande im Bereich von 3500  $cm^{-1}$  sichtbar (Nujol):

$\gamma$ -Onoceranol-acetat (CV, R=Ac). 15 mg des Alkohols CV (R=H) wurden über Nacht mit Acetanhydrid-Pyridin-(1:1) stehen gelassen und dann am Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde durch neutrales Aluminiumoxyd (Akt. II) in Petroläther-Benzol-(1:1) filtriert und aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert. Zur Analyse wurde bei 250° im Hochvakuum sublimiert. Smp. 278-280° (offene Kapillare).  $[\alpha]_D = +47^\circ$  (c = 0,24).

$C_{32}H_{54}O_2$	Ber.	C 81,64 %	H 11,56 %
	Gef.	C 81,82 %	H 11,76 %

IR.-Absorptionsspektrum: 1727, 1254  $cm^{-1}$  (Nujol).

Keton CIV. \*) 65 mg  $\gamma$ -Onoceranonol (CIII, R=H) wurden in 10  $cm^3$  abs. Xylol zusammen mit 100 mg Fullererde, die während 6 Std. bei 330° im Wasserstrahlvakuum aktiviert worden war, 3 Std. am Rückfluss erhitzt. Nach einer nochmaligen Zugabe von 100 mg Fullererde wurde weitere 3 Std. auf derselben Temperatur gehalten und dann heiss abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Die Substanz wurde an einer Säule aus 2 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert. Mit 95  $cm^3$  Benzol-Aether-(50:1)-Gemisch resultierte eine Fraktion von 44 mg Kristallen, die eine gelbe Farbreaktion mit Tetranitromethan zeigten und nach dreimaligem Kristallisieren aus Methylenchlorid-Methanol bei 190-191° (offene Kapillare) schmolzen. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 175° sublimiert.  $[\alpha]_D = +83^\circ$  (c = 0,45) \*\*).

\*) Vgl. hierzu die Vorschrift von L. RUZICKA und Mitarbeitern<sup>42)</sup>.

\*\*) Das von E. R. H. JONES und Mitarbeitern hergestellte Hopenon-I, Smp. 190-191° (offene Kapillare),  $[\alpha]_D = +76^\circ$  (c = 0,35) ist hinsichtlich Misch-Smp. und IR.-Absorptionsspektrum mit CIV identisch (vgl. Fig. 2, Seite 40).

$C_{30}H_{48}O$	Ber.	C 84,84 %	H 11,39 %
	Gef.	C 85,04 %	H 11,55 %

IR.-Absorptionsspektrum:  $1705\text{ cm}^{-1}$  (KBr).

Die Analysen wurden in der mikroanalytischen Abteilung des organisch-chemischen Laboratoriums der ETH unter der Leitung von Herrn W. MANSER ausgeführt.

Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Frä. E. AEBERLI, Frä. V. KLOPFSTEIN und Herrn R. DOHNER aufgenommen.

Für diese wertvolle Mithilfe möchte ich meinen besten Dank aussprechen.

## ZUSAMMENFASSUNG

- I Aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Onoceradienol (XXIX, bzw. XXXII, R = H), sowie  $\gamma$ -Onocerendiol (XXXV, R = H) wurden durch Entfernung der Sauerstofffunktionen die entsprechenden Kohlenwasserstoffe XXXI, XXXIV und XXXVII dargestellt. Aus der Diskussion bekannter experimenteller Daten und anhand des UV.-Absorptionsspektrums von  $\beta$ -Onoceradien (XXXIV) ergibt sich eindeutig die bis-tertiäre Lage der Doppelbindungen in den Verbindungen der  $\beta$ -Onocerin-Reihe.
- II Die absolute Konfiguration von  $\alpha$ -Onoceradienol (LX) an C-5, C-10, C-5' und C-10' wird bewiesen durch die Herstellung identischer Abbauprodukte aus dem Triterpen einerseits und dem Diterpen Abietinsäure (LXVIII) anderseits. Die Bestimmung der relativen Lage der Substituenten an C-5 und C-3 gewährleistet auch die Kenntnis der absoluten Konfiguration von C-3 und C-3'.
- III Anhand biogenetischer Überlegungen wird die Struktur der Kohlenstoffgerüste der bisher nur teilweise aufgeklärten pentacyclischen Triterpene Zeorin,  $C_{30}H_{52}O_2$ , und Hydroxy-hopanon,  $C_{30}H_{50}O_2$ , diskutiert. Die Überführung von  $\gamma$ -Onocerendiol in ein aus Hydroxy-hopanon zugängliches ungesättigtes Keton  $C_{30}H_{48}O$  beweist die vollständige Struktur des Kohlenstoffgerüsts sowie die absolute Konfiguration von 7 der 9 asymmetrischen Kohlenstoffatome des Hydroxy-hopanons (CVIII).
- IV Im Anschluss an die experimentellen Untersuchungen werden die Grundlagen der heutigen Kenntnisse über die Biogenese isoprenoider Naturstoffe besprochen.

LITERATUR

- 1) R. Robinson, J. Soc. chem. Ind. 53, 1062 (1934).
- 2) L. Ruzicka, Angew. Chem. 51, 5 (1938).  
W. Sandermann, Ber. deutsch. chem. Ges. 71, 2005 (1938).
- 3) L. Ruzicka, Experientia 9, 357 (1953).
- 4) W. Voser, M. V. Mijovic, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. 35, 2414 (1952).
- 5) G. Stork & A. W. Burgstahler, J. Amer. chem. Soc. 77, 5068 (1955).
- 6) P. A. Stadler, A. Nechvatal, A. J. Frey & A. Eschenmoser, Helv. 40, 1373 (1957).
- 7) A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger & D. Arigoni, Helv. 38, 1890 (1955).
- 8) L. Ruzicka in A. R. Todd, Perspectives in Organ. Chemistry, S. 288 (1956).
- 9) K. Bloch in D. E. Green, Currents in Biochem. Research, S. 474 (1956).
- 10) E. Ménard, H. Wyler, A. Hiestand, D. Arigoni, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. 38, 1517 (1955).
- 11) J. M. Beaton, F. S. Spring, R. Stevenson & J. L. Stuart, J. chem. Soc. 1955, 2131.
- 12) F. S. Spring, J. M. Beaton, R. Stevenson & J. L. Stewart, Chem. & Ind. 1956, 1054.
- 13) G. Brownlie, F. S. Spring, R. Stevenson & W. S. Strachan, J. Soc. chem. Ind. 1955, 686, 1156.  
E. J. Corey & J. J. Ursprung, J. Amer. chem. Soc. 77, 3667 (1955).  
H. Dutler, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. 38, 1268 (1955).  
G. Ourisson & T. Takahashi, J. Soc. chem. Ind. 1955, 1155.
- 14) L. Ruzicka & F. Lardon, Helv. 29, 912 (1946).  
E. Lederer, F. Marx, D. Mercier & G. Perot, Helv. 29, 1354 (1946).  
O. Jeger, O. Dürst & L. Ruzicka, Helv. 30, 1859 (1947).  
E. Lederer & D. Mercier, Experientia 3, 188 (1947).
- 15) D. H. R. Barton & K. H. Overton, J. chem. Soc. 1955, 2639.
- 16) R. Viterbo, Diss. ETH, Zürich (1956).
- 17) H. Hlasiwetz, J. prakt. Chem. 65, 419 (1855).
- 18) Elsevier's Encyclopaedia of organ. Chem. 14, (III), 608 (1940); 1313 S (1952).
- 19) J. Zimmermann, Helv. 21, 853 (1938); 23, 1110 (1940).
- 20) D. Arigoni, Diss. ETH, Zürich (1956).
- 21) L. J. Bellamy, IR-Spectra of Complex Molecules, S. 44 (1954).
- 22) H. H. Jnhoffen, K. Brückner, K. Jrmscher & G. Quinkert, Chem. Ber. 88, 1424 (1955).
- 23) H. Schulze, Z. physiol. Chem. 238, 35 (1936).
- 24) J. D. Cocker & T. G. Halsall, J. chem. Soc. 1956, 4262.

- 25) H.H. Zeiss & F.W. Grant, J. Amer. chem. Soc. 79, 1201 (1957).
- 26) D.A.H. Taylor, Chem. & Ind. 1954, 250.
- 27) J.L. Beton, T.G. Halsall, E.R.H. Jones & P.C. Phillips, J. chem. Soc. 1957, 753.
- 28) D. Arigoni, J. Kalvoda, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. 38, 1857 (1955).
- 29) W.P. Campbell & D. Todd, J. Amer. chem. Soc. 64, 928 (1942).  
O. Jeger, O. Dürst & G. Büchi, Helv. 30, 1853 (1947).
- 30) R.A. Barnes & M.T. Beachem, J. Amer. chem. Soc. 77, 5388 (1955).
- 31) J. Kalvoda, Diss. ETH, Zürich (1956).
- 32) F.E. King & G. Jones, J. chem. Soc. 1955, 658.
- 33) R.P. Linstead, A.B.L. Wang, J.H. Williams & K.D. Errington, J. chem. Soc. 1937, 1136.
- 34) A. Caliezi & H. Schinz, Helv. 32, 2556 (1949); 33, 1129 (1950).
- 35) P. Dietrich & E. Lederer, Helv. 35, 1148 (1952).
- 36) J.S. Mills, J. chem. Soc. 1956, 2196.
- 37) I.M. Morice & J.C.E. Simpson, J. chem. Soc. 1941, 141.
- 38) Zopf, Liebigs Ann. Chem. 364, 273 (1909).  
Hesse, J. prakt. Chem. 73, 113 (1906).
- 39) Y. Asahina & S. Shibata, Chemistry of Lichen Substances (1954).
- 40) D.H.R. Barton & T. Bruun, J. chem. Soc. 1952, 1683.  
A.A. Rjabinin & L.G. Mamiuchina, Z. obsc. Chim. 27, 277 (1957).
- 41) T. Bruun, Acta Chem. Scand. 8, 1291 (1954).  
J.M. Beaton, F.S. Spring, R. Stevenson, J.L. Stewart, J. Chem. Soc. 1955, 2131.
- 42) L. Ruzicka, E. Volli & O. Jeger, Helv. 28, 1628 (1945).
- 43) E.R.H. Jones, T.G. Halsall, W.J. Dunstan & H. Fazakerley, Symposium über Terpenchemie, Glasgow (Juli 1957).
- 44) K. Bloch, The Harvey Lectures XLVIII, 68 (1952-53).
- 45) K. Bloch in S. Graff, Essays in Biochemistry, S. 22 (1956).
- 46) A.J. Haagen-Smit, Ann. Rev. Plant Physiol. 4, 305 (1953).
- 47) J.W. Cornforth, Revs. Pure Appl. Chem. 4, 275 (1954).
- 48) R. Tschesche in L. Zechmeister, Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe, XII, 131 (1955).
- 49) M. Tsujimoto, J. Ind. Eng. Chem. 8, 889 (1916); 12, 63 (1920).  
H.J. Channon & G.F. Marrian, Biochem. J. 20, 409 (1926).  
R.M.B. McKenna, V.R. Wheatley, A. Wormall & J. Invest, J. Invest. Dermatol. 15, 33 (1950).  
H. Dimter, Z. physiol. Chem. 208, 55 (1932).  
H. Sobel, J. Invest. Dermatol. 13, 333 (1949).
- 50) G. Fester & F. Bertuzzi, Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 365 (1934).  
G. Fester, F. Bertuzzi & D. Pucci, Ber. deutsch. chem. Ges. 70, 37 (1937).
- 51) G.W.K. Cavill & D.L. Ford, Chem. & Ind. 1953, 351.



- 52) G.W.K. Cavill, D.L. Ford & H.D. Locksley, Austral. J. Chem. 9, 288 (1956).
- 53) G.W.K. Cavill, D.L. Ford & H.D. Locksley, Chem.& Ind. 1956, 465.
- 54) M. Pavan, Chimica e Industria 37, 625 (1955).  
R. Fusco, R. Trave & A. Vercellone, Chimica e Industria 37, 251, 958 (1955).
- 55) D. Rittenberg & R. Schoenheimer, J. biol. Chemistry 121, 235 (1937).
- 56) R. Sonderhoff & H. Thomas, Liebig's Ann. Chem. 530, 195 (1937).
- 57) K. Bloch & D. Rittenberg, J. biol. Chemistry 143, 297 (1942); 145, 625 (1942).  
N.L.R. Bucher & K. McGarrahan, J. biol. Chemistry 222, 1 (1956).
- 58) K. Bloch & D. Rittenberg, J. biol. Chemistry 155, 243 (1944).  
K. Bloch, J. biol. Chemistry 155, 255 (1944).
- 59) K. Bloch & D. Rittenberg, J. biol. Chemistry 159, 45 (1945).  
K. Bloch, E. Borek & D. Rittenberg, J. biol. Chemistry 162, 441 (1946).  
R.O. Brady & S. Gurin, J. biol. Chemistry 186, 461 (1950).
- 60) H.N. Little & K. Bloch, J. biol. Chemistry 183, 33 (1950).
- 61) J. Würsch, R.L. Huang & K. Bloch, J. biol. Chem. 195, 439 (1952).
- 62) R.C. Ottke, E.L. Tatum, I. Zabin & K. Bloch, J. biol. Chemistry 189, 429 (1951).
- 63) R.C. Ottke, S. Simmonds & E.L. Tatum, J. biol. Chemistry 186, 581 (1950).
- 64) J.W. Cornforth, G.D. Hunter & G. Popjak, Biochem. J. 54, 590, 597 (1953).  
J.W. Cornforth & G. Popjak, Biochem. J. 58, 403 (1954).  
J.W. Cornforth, G. Popjak & I. Youhotsky-Gore, 2nd Intern. Conference on Biochem. Problems of Lipids, S. 216 (1956).  
J.W. Cornforth, I. Youhotsky-Gore & G. Popjak, Biochem. J. 64, 38 P (1956).  
J.W. Cornforth, I. Youhotsky-Gore & G. Popjak, Biochem. J. 65, 94 (1957).
- 65) R.B. Woodward & K. Bloch, J. Amer. chem. Soc. 75, 2023 (1953).
- 66) K. Bloch, Helv. 36, 1611 (1953).
- 67) W.G. Dauben, K.H. Takemura, J. Amer. chem. Soc. 75, 6302 (1953).  
W.G. Dauben, S. Abraham, S. Hotta, I.L. Chaikoff, H.L. Bradlow & A.H. Soloway, J. Amer. chem. Soc. 75, 3038 (1953).
- 68) I.M. Heilbron, E.D. Kamm & W.M. Owens, J. chem. Soc. 1926, 1630.
- 69) H.J. Channon, Biochem. J. 20, 400 (1926).
- 70) G. Popjak, Arch. Biochem. Biophys. 48, 102 (1954).
- 71) R.G. Langdon & K. Bloch, J. Amer. chem. Soc. 74, 1869 (1952); J. biol. Chemistry 200, 129 (1953).  
H. Nicolaides, O.K. Reiss & R.G. Langdon, J. Amer. chem. Soc. 77, 1535 (1955).
- 72) R.G. Langdon & K. Bloch, J. biol. Chemistry 200, 135 (1953).  
G.M. Tompkins, I.L. Chaikoff, W.G. Dauben, H.L. Bradlow & P.A. Srere, J. Amer. chem. Soc. 74, 6145 (1952).
- 73) K. Bloch, Gold Spring Harbor Symposia Quant. Biol. 13, 29 (1948).
- 74) D. Rittenberg & K. Bloch, J. biol. Chemistry 160, 417 (1945).

- 75) K. Bloch, *Recent Progr. Hormone Research* 6, 111 (1951).
- 76) E. Schwenk & N.T. Werthessen, *Arch. Biochem. Biophys.* 40, 334 (1952);  
42, 91 (1953).  
E. Schwenk, G.J. Alexander, C.A. Fish & T.H. Stoudt, *Federation Proc.* 14,  
752 (1955).  
E. Schwenk, G.J. Alexander & C.A. Fish, *Arch. Biochem. Biophys.* 58, 37  
(1955).
- 77) R.B. Clayton & K. Bloch, *J. biol. Chemistry* 218, 305, 319 (1956); *Federation*  
*Proc.* 14, 194 (1955).  
P.B. Schneider, R.B. Clayton & K. Bloch, *J. biol. Chemistry* 224, 175 (1957).
- 78) T.T. Tchen & K. Bloch, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 6085 (1955); *J. biol. Chem-*  
*istry* 226, 921 (1957).
- 79) J.A. Olson & K. Bloch, *Federation Proc.* 15, 323 (1956).  
J.A. Olson, M. Lindberg & K. Bloch, *J. biol. Chemistry* 226, 941 (1957).
- 80) F. Gautschi & K. Bloch, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 684 (1957).
- 81) E. Schwenk, G.J. Alexander, T.H. Stoudt & C.A. Fish, *Arch. Biochem.*  
*Biophys.* 55, 274 (1955).
- 82) G.J. Alexander & E. Schwenk, *Arch. Biochem. Biophys.* 66, 381 (1957).  
J.D. Johnston & K. Bloch, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 1145 (1957).
- 83) A. Windaus & F. Bock, *Z. physiol. Chem.* 245, 168 (1937).
- 84) L. Fieser, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 5007 (1951).  
D. R. Idler & C.A. Baumann, *J. biol. Chemistry* 195, 615 (1952).
- 85) R.G. Langdon & K. Bloch, *J. biol. Chemistry* 202, 77 (1953).
- 86) T.T. Tchen & K. Bloch, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 1516 (1956); *J. biol. Chem-*  
*istry* 226, 931 (1957).
- 87) J. Bonner & A. Galston, *Botan. Revs.* 13, 543 (1947).
- 88) J. Bonner & B. Arreguin, *Arch. Biochem.* 21, 109 (1949).
- 89) B. Arreguin, J. Bonner & B.J. Wood, *Arch. Biochem.* 31, 234 (1951).
- 90) B. Bornstein & H.A. Barker, *J. biol. Chemistry* 172, 659 (1948).  
H. Wood, R. Brown & C. Werkman, *Arch. Biochem.* 6, 243 (1945).
- 91) H. von Euler & Klussmann, *Svensk. Kem Tidskr.* 44, 198 (1932).
- 92) P. Karrer & U. Solmssen, *Helv.* 19, 3 (1936).
- 93) T.D. Price & D. Rittenberg, *J. biol. Chemistry* 185, 449 (1950).
- 94) I. Zabin & K. Bloch, *J. biol. Chemistry* 185, 117, 131 (1950).
- 95) R.O. Brady & S. Gurin, *J. biol. Chemistry* 189, 371 (1951).
- 96) K. Bloch, L.C. Clarke & I. Harary, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 3859 (1954).
- 97) M.J. Coon & S. Gurin, *J. biol. Chemistry* 180, 1159 (1949).  
G.L. Curran, *J. biol. Chemistry* 191, 775 (1951).  
I. Zabin & K. Bloch, *J. biol. Chemistry* 192, 267 (1951).  
G.L. Curran & D. Rittenberg, *J. biol. Chemistry* 190, 17 (1951).  
D. J. Hanahan & S. J. Al-Wakil, *Arch. Biochem. Biophys.* 37, 167 (1952).  
H. Rudney, *Federation Proc.* 13, 286 (1954).

- J.L. Rabinowitz, J. Amer. chem. Soc. 76, 3037 (1954).  
L.F. Adamson & D.M. Greenberg, Biochim. Biophys. Acta 23, 472 (1957).
- 98) J.L. Rabinowitz & S. Gurin, J. Amer. chem. Soc. 76, 5168 (1954).  
99) F. Dituri, F. Cobey, J.V.B. Warms & S. Gurin, Federation Proc. 14, 203 (1955).  
100) J.L. Rabinowitz, F. Dituri, F. Cobey & S. Gurin, Federation Proc. 14, 760 (1955).  
101) F. Lipman, Harvey Lectures Ser. 44, 99 (1948-49).  
H.P. Klein, Federation Proc. 10, 209 (1951).  
H. Rudney & T.G. Farkas, Federation Proc. 14, 757 (1955).  
J. Bonner, Federation Proc. 14, 765 (1955).  
102) H. Rudney, J. Amer. chem. Soc. 76, 2595 (1954).  
J.L. Rabinowitz & S. Gurin, J. biol. Chemistry 208, 307 (1954).  
103) M.J. Coon, J. biol. Chemistry 187, 71 (1950).  
B.K. Bachhawat, W.G. Robinson & M.J. Coon, J. Amer. chem. Soc. 76, 3098 (1954).  
104) D.E. Wolf, C.H. Hoffman, P.E. Aldrich, H.R. Skeggs, L.D. Wright & K. Folkers, J. Amer. chem. Soc. 78, 4499 (1956).  
105) P.A. Tavormina & M.H. Gibbs, J. Amer. chem. Soc. 78, 6210 (1956).  
P.A. Tavormina, M.H. Gibbs & J.W. Huff, J. Amer. chem. Soc. 78, 4498 (1956).  
106) R.G. Gould & G. Popjak, Biochem. J. 66, 51 P (1957).  
107) J.W. Cornforth, R.H. Cornforth, G. Popjak & I.Y. Gore, Biochem. J. 66, 10 P (1957).  
F. Dituri, S. Gurin & J.L. Rabinowitz, J. Amer. chem. Soc. 79, 2650 (1957).  
108) O. Isler, R. Rüegg, J. Wüsch, K.F. Gey & A. Pletscher, Chimia 11, 167 (1957).  
109) B.H. Amdur, H. Rilling & K. Bloch, J. Amer. chem. Soc. 79, 2646 (1957).  
110) C.H. Shunk, B.O. Linn, J.W. Huff, J.L. Gilfillan, H.R. Skeggs & K. Folkers, J. Amer. chem. Soc. 79, 3294 (1957).  
111) W. Sandermann & H. Stockmann, Naturwiss. 43, 580, 581 (1956).  
112) F. Dituri, F.A. Cobey, J.V.B. Warms & S. Gurin, J. biol. Chemistry 221, 181 (1956).  
113) F. Challenger, Quart. Revs. IX, 255 (1955).  
114) G.J. Alexander, A.M. Gold & E. Schwenk, J. Amer. chem. Soc. 79, 2967 (1957).  
115) H. Tabor, S.M. Rosenthal & C.W. Tabor, J. Amer. chem. Soc. 79, 2979 (1957).  
R.C. Greene, J. Amer. chem. Soc. 79, 3929 (1957).  
116) G.L. Cantoni, J. Amer. chem. Soc. 74, 2942 (1952).  
117) F. Lipmann, Science 120, 855 (1954).  
118) W.G. Dauben & J.H. Richards, J. Amer. chem. Soc. 78, 5329 (1956).  
W.G. Dauben, Y. Ban & J.H. Richards, J. Amer. chem. Soc. 79, 968 (1957).

- 119) W.G. Dauben, G.J. Fouken & G.A. Boswell, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 1000 (1957).
- 120) H. Danielsson & K. Bloch, *J. Amer. chem. Soc.* 79, 500 (1957).
- 121) D.J. Hanahan & S.J. Wakil, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 273 (1953).  
W.G. Dauben & T.W. Hutton, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 2647 (1956).
- 122) A. Robertson, W.R. Smithies & E. Tittensor, *J. chem. Soc.* 1949, 879.
- 123) A. Harris, W.B. Whalley & A. Robertson, Symposium über Chemie der Terpene, Glasgow (1957).
- 124) E.C. Grob & R. Büttler, *Helv.* 39, 1975 (1956).  
E.C. Grob, *Chimia* 10, 73 (1956).  
E.C. Grob & R. Büttler, *Chimia* 10, 258 (1956).  
E.C. Grob, R. Büttler & V. Grundbacher, *Helv.* 39, 118 (1956).
- 125) T.W. Goodwin, W. Lijinsky & J.S. Willmer, *Biochem. J.* 53, 208 (1953).
- 126) L. Reichel & Mitarb., *Angew. Chem.* 68, 181 (1956).  
L. Reichel & M. Wallis, *Naturwiss.* 44, 234 (1957).
- 127) I. Zabin, *Federation Proc.* 14, 311 (1955).
- 128) B. Arreguin & J. Bonner, *Arch. Biochem.* 26, 178 (1950).  
J. Bonner, M.W. Parker & J. C. Montermoso, *Science* 120, 549 (1954).
- 129) H.J. Teas & R.S. Bandurski, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 3549 (1956).
- 130) R. Adams & B. L. Van Duuren, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 2377 (1953).  
H.J. Klosterman & F. Smith, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 1229 (1954).  
J.A. Johnston, D.W. Racusen & J. Bonner, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 40, 1031 (1954).
- 131) G. Sani, *Atti Accad. Lincei* 12, 238 (1930).  
T. Thorbjarnarson & J.C. Drummond, *Analyst* 60, 23 (1935).  
W. Dickhart, *Amer. J. Pharm.* 127, 359 (1955).
- 132) J. Attenburrow, A.F.B. Cameron, J.H. Chapman, R.M. Evans, B.A. Hems, A.B.A. Jansen & T. Walker, *J. chem. Soc.* 1952, 1094.
- 133) I. Zabin, *J. biol. Chemistry*, 226, 851 (1957).

## Lebenslauf

Am 6. Oktober 1931 wurde ich in Zürich geboren. Nach dem Besuch der Primarschule absolvierte ich das Kantonale Realgymnasium Zürich und legte im Herbst 1950 die Maturitätsprüfung (Typus B) ab. Anschliessend immatrikulierte ich mich an der Abteilung für Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, bestand im Sommer 1954 die Diplomprüfung als Ingenieur-Chemiker und arbeitete seit dem September des gleichen Jahres im organisch-chemischen Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule unter der Leitung der Herren Professoren Dr. L. Ruzicka und Dr. O. Jeger an der vorliegenden Promotionsarbeit.

Zürich, August 1957