

Neuere Entwicklungen in der Chemie organischer Naturstoffe*

Von PD Dr. CH. TAMM

Organisch-Chemische Anstalt der Universität Basel

Mit dem Beginn der modernen Chemie in der Mitte des letzten Jahrhunderts hat eine intensive chemische Erforschung der belebten Natur eingesetzt. Die Analyse von pflanzlichen und tierischen Organismen führte zu einer riesigen Anzahl von chemisch reinen Stoffen. Unter ihnen finden sich Vertreter, die sich durch physiologische Wirkungen auszeichnen und für den pflanzlichen oder tierischen Organismus lebenswichtig sind, wie die Vitamine und Hormone. Dazu sind auch neue pflanzliche und tierische Pigmente, Giftstoffe sowie die sogenannten prosthetischen Gruppen der Enzyme zu zählen. Oft handelt es sich aber auch um Stoffe, deren Funktionen für den betreffenden Organismus noch nicht erkannt worden sind, so gewisse pflanzliche Stoffwechselprodukte, wie die Alkaloide, die glykosidischen Herzgifte, die Saponine, zahlreiche sogenannte Bitterstoffe und die Antibiotika. Die Vertreter dieser Stoffgruppe zeichnen sich meist durch spezifische physiologische Wirkungen auf fremde Organismen aus, so daß sie häufig als Pharmaka Verwendung finden.

Viele grundlegende Erkenntnisse über alle diese Stofffamilien sind erst in den vergangenen zwei Jahrzehnten gewonnen worden.

Um die chemischen Eigenschaften einer Substanz kennenzulernen, müssen wir sie in reiner, einheitlicher Form isolieren. Als Kriterium für die Reinheit dienen meistens ihre physikalischen Eigenschaften, wie Schmelz- und Siedepunkt, Löslichkeit, optisches Drehungsvermögen, Lichtabsorption oder Verteilungskoeffizient. Durch die Entwicklung von verfeinerten neuen Trennungsverfahren, wie Adsorptions- und Verteilungschromatographie (an Papier oder Säulen), Gegenstromverteilung, Elektrophorese, Hochvakuumdestillation usw., gelingt es heute, auch sehr komplizierte Gemische in ihre Komponenten zu zerlegen.

Bei der Reinherstellung eines biologisch wirksamen Stoffes hängt der Erfolg sehr oft von einer geeigneten, biologischen Testierungsmöglichkeit ab. Sie erlaubt es, die Anreicherung bei jeder Trennungsphase genau zu verfolgen. Besitzt der Wirkstoff therapeutische Eigenschaften, so ist es auch für den Arzt sehr wichtig, statt des Rohkonzentrats einen chemisch reinen Stoff verabreichen zu können. Nur dann ist eine konstante Dosierung

* Nach einem Vortrag, gehalten in Basel am 15. Mai 1956. Im Sinne des allgemeinen Charakters der folgenden Ausführungen wird in erster Linie eine Auswahl von zusammenfassenden Darstellungen zitiert. Nur wenn solche fehlen, wird auf die Originalliteratur verwiesen.

und somit die konstante pharmakologische Wirkung gewährleistet.

Nachdem COUPER und KEKULÉ im Jahre 1857 das Fundament zur Entwicklung der modernen chemischen Strukturlehre¹ gelegt hatten, war es möglich geworden, die Konstitutionsermittlung der isolierten Stoffe in Angriff zu nehmen. Für die vollständige Aufklärung der kompliziert gebauten Moleküle brauchte es zwar noch weitere grundlegende Erkenntnisse: so den Einblick in den räumlichen Bau der Moleküle und die Abklärung von vielen Reaktionsabläufen. Gerade die Probleme der Naturstoffchemie ermöglichten die Entdeckung neuer, allgemeiner Strukturprinzipien.

Voraussetzung für die Strukturformel ist die Ermittlung der Bruttoformel durch Elementaranalyse und Molekulargewichtsbestimmung. Sie bieten heute keine grundsätzlichen Schwierigkeiten mehr. Durch Anwendung von verschiedensten Reaktionen gelingt es relativ rasch, Aufschluß über das Grundgerüst und über die Natur der funktionellen Gruppen zu geben. Bedeutend schwieriger ist es, herauszufinden, wo und wie die funktionellen Gruppen mit dem Grundskelett verknüpft sind. Dafür zieht der Chemiker immer häufiger physikalische Methoden, wie die Absorptionsspektren im ultravioletten und infraroten Bereich sowie die röntgenographische Analyse, zu Rate². Die Fähigkeit vieler Stoffe, die Ebene des polarisierten Lichtes zu drehen, gibt ebenfalls Hinweise für ihre Struktur. Dank dem Fortschritt der physikalischen Technik stehen seit den letzten Jahren rasch und zuverlässig arbeitende Meßinstrumente zur Verfügung.

Mit der Aufklärung der Strukturformel ist in der Regel der räumliche Bau des Moleküls noch nicht festgelegt. Er wird in den meisten Fällen durch die Konfiguration von asymmetrischen Kohlenstoffatomen bestimmt. (In neuester Zeit sind auch Fälle von Asymmetrie am quartären, positiv geladenen Stickstoff bekannt geworden³.) Durch ausgewählte Reaktionen (z. B. Ringschlüsse)

¹ Vgl. C. A. GROB, *Chimia* 8 (1954) 137.

² E. A. BRAUDE und F. C. NACHOD, *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, Academic Press, New York 1955.

³ Z. B. bei den Tropan-Alkaloiden, vgl. A. STOLL und E. JUCKER, *Chimia* 9 (1955) 25; G. FODOR, *Experientia* 11 (1955) 129; G. FODOR, J. TÓTH und J. VINCZE, *J. Chem. Soc.* 1955, 3504; O. KOVÁCS, G. FODOR und M. HALMOS, *J. Chem. Soc.* 1956, 873. Für die Lupinan-Alkaloide vgl. C. SCHÖPF, E. SCHMIDT und W. BRAUN, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 64 (1931) 683; N. J. LEONARD in R. H. F. MANSKE und H. L. HOLMES, *The Alkaloids*, Bd. 3, Academic Press, New York 1953, S. 120.

läßt sich die räumliche Anordnung der Substituenten an den Asymmetriezentren festlegen, indem man von einer willkürlich gewählten Bezugsgruppe ausgeht. Die betreffenden Gruppierungen stehen in *cis*- oder *trans*-Stellung zu ihr. So erhalten wir die *relative Konfiguration* aller asymmetrischen Kohlenstoffatome. Es stellt sich nun die Frage, ob diese von einer willkürlichen Annahme ausgehende Anordnung, oder die spiegelbildliche, dem wahren, bzw. absoluten, räumlichen Bau des Moleküls entsprechen. Die Wahrscheinlichkeit dafür beträgt 50 %. Die Bestimmung der *absoluten Konfiguration* der komplizierten Moleküle gehört zu einem der wichtigsten Probleme der heutigen Naturstoffchemie. Es gilt dabei, wenigstens eines der asymmetrischen Kohlenstoffatome aus dem Molekül herauszuschälen, ohne gleichzeitig seine Konfiguration zu verändern. Direkt oder über eine Relaisverbindung verknüpft man es mit dem rechtsdrehenden Glycerinaldehyd, dessen absolute Konfiguration feststeht⁴. Zur Lösung stereochemischer Probleme sind die molekularen Drehungsverschiebungen, die röntgenographischen Messungen und bei sechsgliedrigen, hydrierten Ringsystemen die Konformationsanalyse unerläßliche Hilfsmittel geworden⁵. So gelang es erst jetzt, den wahren, räumlichen Bau der Steroide⁶, vieler Terpene⁷, der Veratrum⁸, Tropan⁹, Opium¹⁰, Yohimban¹¹ und einiger Tetra-

hydro-isochinolin-Alkaloide (z. B. des Laudanosins)¹² endgültig abzuklären.

Die physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften vieler Naturprodukte hatten den Anstoß zu zahlreichen Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung gegeben. Die Erkenntnis, daß besondere Gruppierungen für die biologische Aktivität verantwortlich sind, führte zur Synthese einfach gebauter Analoga¹³. Trotz beachtlichen praktischen Erfolgen treten die chemischen und biologischen Zusammenhänge nicht immer klar hervor, so daß es an Überraschungen nicht mangelt. Die biologische Wirkung ist aber nicht nur strukturspezifisch, sondern auch streng stereospezifisch. So können sich bereits optische Antipoden biologisch sehr verschieden verhalten.

Den endgültigen Beweis für die Konstitution eines Moleküls liefert die *Totalsynthese*. Diese Synthesen haben für den Rohrzucker¹⁴, bei den Hormonen der Steroidreihe¹⁵, bei vielen komplizierten Alkaloiden, wie Chinin¹⁶, Morphium¹⁷, Strychnin¹⁸, bei der Lysergsäure¹⁹ und Reserpin²⁰ usw. die ermittelten Konstitutionsformeln bis in alle Feinheiten bestätigt. Man darf wohl behaupten, daß die Totalsynthesen der komplizierten Naturstoffmoleküle Höchstleistungen des chemischen Könnens darstellen.

In der geschilderten Weise ist es gelungen, einen weitgehenden Überblick über das Auftreten und die chemische Konstitution vieler pflanzlicher und tierischer Wirkstoffe zu gewinnen. Obwohl noch viele Ergebnisse, die das Vorkommen betreffen, durch sorgfältige qualitative und quantitative Analysen gestützt und erweitert werden müssen und trotzdem noch zahlreiche wichtige Konstitutionsfragen einer Lösung harren, ist heute die Basis geschaffen, um das Problem ihrer *Entstehung im Organismus* in Angriff zu nehmen. Die Fragen lauten: Wo entstehen die Wirkstoffe? Welche Bausteine und welche chemischen Reaktionen braucht die Natur zu

⁴ W. KUHN, *Z. Elektrochem.* 56 (1952) 506; H. DAHN, *Chimia B* (1954) 25; R. S. CAHN, C. K. INGOLD und V. PRELOG, *Experientia* 12 (1956) 81.

⁵ W. KLYNE, *Progress in Stereochemistry*, Butterworths Scientific Publications, London 1954; D. H. R. BARTON und R. C. COOKSON, *Quart. Rev.* 10 (1956) 44; D. H. R. BARTON, *Experientia*, Supplementum II (1956) 121.

⁶ A. LARDON und T. REICHSTEIN, *Helv. Chim. Acta* 32 (1949) 2003; W. G. DAUBEN, D. F. DICKEL, O. JEGER und V. PRELOG, *Helv. Chim. Acta* 36 (1953) 325; B. RINIKER, O. ARIGONI und O. JEGER, *Helv. Chim. Acta* 37 (1954) 546; J. W. CORNFORTH, J. YOUTSKY und G. POPJAK, *Nature* 173 (1954) 536; M. VISCONTINI und P. MIGLIORETO, *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 930; K. BRENNER, C. TAMM und T. REICHSTEIN, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 1233.

⁷ A. J. HAAGEN-SMIT, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 12 (1955) 1. Vgl. insbesondere für *Sesquiterpene*: K. FREUDENBERG und W. HOHMANN, *Liebigs Ann. Chem.* 584 (1953) 54; K. FREUDENBERG und W. LOWSKY, *Liebigs Ann. Chem.* 587 (1954) 213; J. A. MILLS, *J. Chem. Soc.* 1952, 4976; V. PRELOG, *Helv. Chim. Acta* 36 (1953) 308; V. PRELOG und H. J. MEIER, *Helv. Chim. Acta* 36 (1953) 320; D. ARIGONI und O. JEGER, *Helv. Chim. Acta* 37 (1954) 881. Für *Diterpene*: H. HEUSSER, E. BERIGER, R. ANLIKER, O. JEGER und I. RUZICKA, *Helv. Chim. Acta* 36 (1953) 1918; E. KYBURZ, B. RINIKER, H. R. SCHENK, H. HEUSSER und O. JEGER, *Helv. Chim. Acta* 36 (1953) 1891; D. ARIGONI, J. KALVODA, H. HEUSSER, O. JEGER und L. RUZICKA, *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 1857; H. BRUDERER, D. ARIGONI und O. JEGER, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 858. Für *tetrazyklische Triterpene*: E. R. H. JONES und T. G. HALSALL, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 12 (1955) 44.

⁸ O. JEGER, V. PRELOG, E. SUNDT und R. B. WOODWARD, *Helv. Chim. Acta* 37 (1954) 2302; F. GAUTSCHI, O. JEGER, V. PRELOG und R. B. WOODWARD, *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 296.

⁹ E. HARDEGGER und H. OTT, *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 312.

¹⁰ J. KALVODA, P. BUCHSCHACHER und O. JEGER, *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 1847; K. W. BENTLEY und H. M. E. CARDWELL, *J. Chem. Soc.* 1955, 3252; M. MACKAY und D. CROWFOOT-HODGKIN, *J. Chem. Soc.* 1955, 3261.

¹¹ J. E. SAXTON, *Quart. Rev.* 10 (1956) 108. Speziell für Reserpin vgl. P. A. DIASSI, F. L. WEISENBORN, C. M. DYLION und O. WINTERSTEINER, *J. Amer. Chem. Soc.* 77 (1955) 2028, 4687; E. E. VAN TAMELEN und P. D. HANCE, *J. Amer. Chem. Soc.* 77 (1955) 4692. C. F. HUEBNER und D. F. DICKEL, *Experientia* 13 (1956) 250.

¹² H. CORRODI und E. HARDEGGER, *Helv. Chim. Acta* 39 (1956) 889.

¹³ Vgl. K. MIESCHER, *Angew. Chem.* 65 (1953) 273.

¹⁴ R. M. LEMIEUX und G. HUBER, *J. Amer. Chem. Soc.* 75 (1953) 4118, 78 (1956) 4117.

¹⁵ Übersicht bei G. ROSENKRANZ und F. SONDHEIMER, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 10 (1953); J. W. CORNFORTH, *Progress in Organic Chemistry*, Bd. 3, Butterworths Scientific Publications, London 1955, S. 1. Ferner: J. SCHMIDLIN, G. ANNER, J.-R. BILLETTER und A. WETTSTEIN, *Experientia* 11 (1955) 365; G. STORK, H. J. E. LOEWENTHAL und P. C. MUCKHARJI, *J. Amer. Chem. Soc.* 78 (1956) 501.

¹⁶ R. B. WOODWARD und W. VON E. DOERING, *J. Amer. Chem. Soc.* 66 (1944) 849, 67 (1945) 860.

¹⁷ M. GATES und G. TSCHUDI, *J. Amer. Chem. Soc.* 72 (1950) 4839, 74 (1952) 1109, 78 (1956) 1380, D. ELAD und D. GINSBURG, *J. Amer. Chem. Soc.* 76 (1954) 312; *J. Chem. Soc.* 1954, 3052.

¹⁸ R. B. WOODWARD, M. P. CAVA, W. D. OLLIS, A. HUNGER, H. V. DAENIKER und K. SCHENKER, *J. Amer. Chem. Soc.* 76 (1954) 4749; R. B. WOODWARD, *Experientia*, Supplementum II (1956) 213.

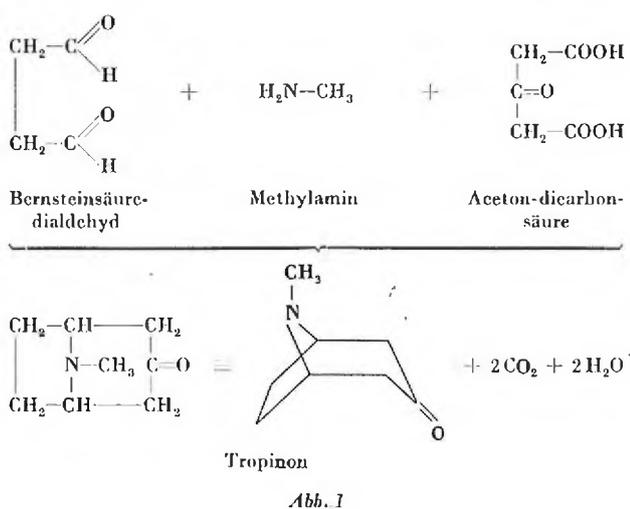
¹⁹ E. C. KORNFELD, E. J. FORNEFELD, G. B. KLINE, M. J. MANN, R. G. JONES und R. B. WOODWARD, *J. Amer. Chem. Soc.* 76 (1954) 5256. E. C. KORNFELD, E. J. FORNEFELD, G. B. KLINE, M. J. MANN, D. E. MORRISON, R. G. JONES, und R. B. WOODWARD, *J. Amer. Chem. Soc.* 78 (1956) 3087.

²⁰ R. B. WOODWARD, F. E. BADER, H. BICKEL, A. J. FREY und R. W. KIERSTEAD, *J. Amer. Chem. Soc.* 78 (1956) 2023, 2657; F. L. WEISENBORN und P. A. DIASSI, *J. Amer. Chem. Soc.* 78 (1956) 2022.

ihrer Synthese? Gibt es weitere Wirkstoffe, die die Synthesen lenken? Warum und wozu bildet jeder Organismus seine charakteristischen Substanzen? Die Beantwortung des Entstehungs-ortes ist Aufgabe des Physiologen. Untersuchungen an alkaloidbildenden Pflanzen (wie die Nicotinbildung bei der Tabakspflanze) haben gezeigt, daß das Blatt nicht das einzige chemische Laboratorium ist. Wohl bilden sich dort durch Assimilation die Kohlenhydrate; die Alkaloide entstehen aber in der Wurzel. Im tierischen Organismus produzieren hauptsächlich die Leber und die endokrinen Drüsen die lebenswichtigen Naturstoffe.

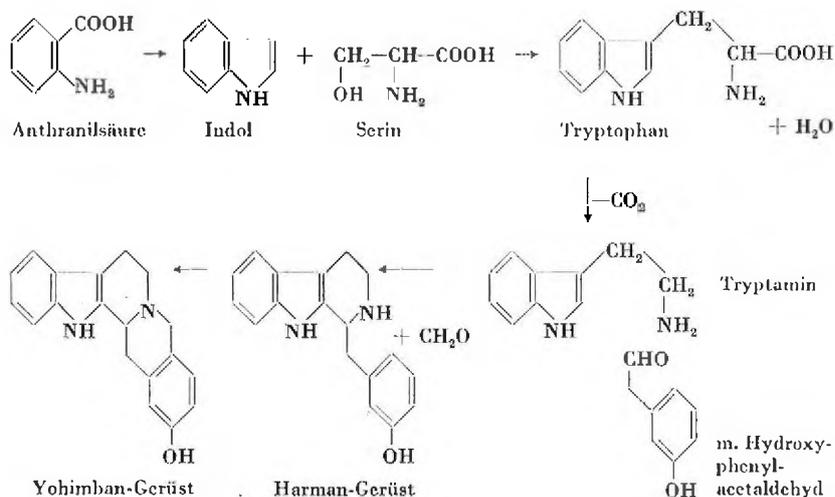
Nach diesen Andeutungen sollen die chemischen Aspekte der Biosynthese näher betrachtet werden. Unsere Kenntnisse auf diesem Gebiet sind noch sehr mangelhaft.

Es ist die Aufgabe der *experimentellen Biochemie*, herauszufinden, was für Bausteine die Zelle enthält und welche sie für den Aufbau der Wirkstoffe verwendet. Man kann dies zunächst *in vitro* prüfen, indem man ein entsprechend gewähltes Gemisch von Partnern unter möglichst zellähnlichen Bedingungen miteinander reagieren läßt, und zwar in wäßrigem Milieu vom pH um 7 bei 25 bis 37° unter normalem Druck. ROBINSON und SCHÖPF haben als erste Reaktionen unter sogenannten *physiologischen Bedingungen* bei der Synthese von Alkaloiden angewendet²¹. Ein klassisches Beispiel ist aus Abb. 1 ersichtlich.



Aus je 1 Mol Bernsteinsäure-dialdehyd, Methylamin und Aceton-dicarbon-säure entstehen neben je 2 Mol CO₂ und H₂O 1 Mol Tropinon. Ähnliche Tropanderivate finden sich bei allen Tropa-Alkaloiden. Denselben Reak-

²¹ R. ROBINSON, *J. Chem. Soc.* 1917, 762; CL. SCHÖPF und G. LEHMANN, *Liebigs Ann. Chem.* 518 (1935) 1.



tionstyp hat man sogar zur technischen Synthese von pharmakologisch wirksamen Tropanabkömmlingen verwendet²².

Es ist klar, daß diese Versuche im Reagenzglas die natürlichen Verhältnisse nur angenähert wiedergeben können. Der Wirklichkeit bedeutend näher kommen die Experimente mit *Vitalsystemen*, wie Mikroorganismen, Schnitten überlebender Gewebe, Homogenaten von tierischen Organen oder ganzen Tieren. Diese enthalten auch die für den Ablauf der Reaktionen unerläßlichen Enzyme. In einem derartigen System läßt man die möglichen Bausteine reagieren. Aus dem Verschwinden der Ausgangs- und der chemischen Natur der Reaktionsprodukte lassen sich Schlüsse über ihre Biosynthese ziehen. Die Reaktion wird verfolgt, indem man die Endprodukte präparativ isoliert oder ihre Bildung im Papierchromatogramm, spektroskopisch oder durch Markierung mit Isotopen nachweist.

Natürlich können diese verschiedenen Verfahren kombiniert werden. Ein Beispiel dafür, das aus der Indolchemie stammt, ist in Abb. 2 wiedergegeben.

Das biogenetische Schema setzt sich aus Einzelreaktionen zusammen, die *in vitro* als zellmöglich nachgewiesen worden und aus solchen, die *in vivo* möglich sind.

Aus Indol, das wahrscheinlich von der Anthranilsäure²³ stammt, entsteht mit der Aminosäure Serin Tryptophan, ebenfalls eine natürliche Aminosäure. Diese Reaktion ist z. B. in *Neurospora sitophila* nachgewiesen worden²⁴. Durch Decarboxylierung einer bekannten biologischen Reaktion geht Tryptophan in Tryptamin über. Die weitere, als zellmöglich nachgewiesene Kondensation mit einem Aldehyd (hier mit Hydroxyphenyl-

²² A. STOLL und E. JUCKER, *Chimia* 9 (1955) 25.

²³ Woher die Anthranilsäure selbst stammt, ist nicht abgeklärt.

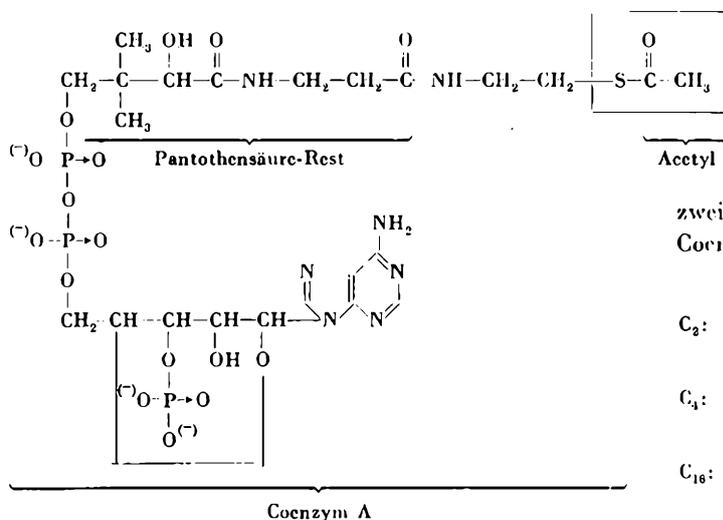
²⁴ E. L. TATUM und D. BONNER, *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 30 (1944) 30; W. W. UMBREIT, W. A. WOOD und J. C. GUNSALES, *J. Biol. Chem.* 165 (1946) 731; J. HARLEY-MASON, *Experientia* 10 (1954) 134; D. E. NETZLER, M. IKAWA und E. S. SNELL, *J. Amer. Chem. Soc.* 76 (1954) 648; J. HARLEY-MASON, *Chem. Soc. Spec. Publ.*, Nr. 3 (1955) 45.

acetaldehyd) führt zum Harman-Gerüst, das in den Harmala-Alkaloiden angetroffen wird²⁵. Durch Einbau von einem Mol Formaldehyd gelangt man weiter zum pentazyklischen Yohimban-Gerüst²⁶, das den Alkaloiden der Yohimbe- und Rauwolfia-Wurzel zugrunde liegt. Letztere Stoffgruppe ist bekanntlich wegen der Isolierung des Reserpins stark in den Vordergrund des chemischen und medizinischen Interesses gerückt.

Betrachtet man die Reaktionen in diesen Beispielen, die sich beliebig vermehren lassen, so fällt es auf, daß ein Typ sich häufig wiederholt: nämlich die Kondensation eines basischen Stickstoffatoms, das einer natürlichen Aminosäure angehören kann, mit einem Aldehyd und einem aktivierten, anionischen Kohlenstoffatom. Diese Häufigkeit weist auf eine fundamentale biogenetische Reaktion in der Alkaloidreihe hin²⁶.

Die Ableitung von allgemeinen Reaktionstypen ist die Aufgabe der *theoretischen Biochemie*. Sie klärt die mechanistischen und stereochemischen Probleme ab. Zudem stellt sie fest, ob die energetischen Verhältnisse in den angenommenen Reaktionen überhaupt im Bereich der Möglichkeiten der Natur liegen.

Es wurde bereits angedeutet, daß sich das Schicksal eines Moleküls im Organismus sehr leicht verfolgen



läßt, wenn es mit *Isotopen markiert* worden ist. Man kennzeichnet bestimmte Stellen dieses Moleküls durch Einfügung von Deuterium, Sauerstoffisotop ¹⁸O oder radioaktivem Kohlenstoffisotop ¹⁴C. Nimmt beispielsweise ein mit ¹⁴C markiertes Molekül an einer Reaktion teil, so muß das Reaktionsprodukt radioaktiv werden. Die quantitative Auswertung seiner Radioaktivität zeigt, wie weitgehend die markierte Substanz zur betreffenden

²⁵ G. HAHN und H. LUDEWIG, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 67 (1934) 2031; G. HAHN und H. WERNER, *Liebigs Ann. Chem.* 520 (1935) 123; G. HAHN und A. HANSEL, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 71 (1938) 2192.

²⁶ R. B. WOODWARD, *Angew. Chem.* 68 (1956) 13.

Biosynthese herangezogen worden ist. Einen besonders eleganten Nachweis erlaubt die Papierchromatographie, indem sich die radioaktiven Substanzflecke durch Schwärzung einer photosensiblen Schicht leicht erkennen lassen. Unterwirft man das Endprodukt gezielten Abbaureaktionen und mißt die Radioaktivität der Spaltstücke, so gewinnt man Einblick in die ursprüngliche Verteilung der radioaktiven Atome.

Die Isotopenmethode hat schon sehr aufschlußreiche Resultate geliefert. Mit ihrer Hilfe konnte gezeigt werden, daß die *Essigsäure* eine zentrale Stellung nicht nur in der Biosynthese der Fette, Wachse und Öle einnimmt, sondern auch maßgebend bei der Bildung der aromatischen und phenolischen Naturstoffe, der Terpene, Steroide und vermutlich bei vielen antibiotischen Stoffen beteiligt ist. In diesen Synthesen reagiert die Essigsäure aber nicht direkt, sondern in einer aktivierten Form²⁷. BADDILEY, LIPMAN, LYNNEN und SNELL konnten beweisen, daß das sogenannte Coenzym A entscheidend mitwirkt. Die aktivierte Essigsäure ist mit S-Acetyl-Coenzym-A identisch²⁸. Seine Formel ist durch Abb. 5 wiedergegeben²⁹.

Es würde zu weit führen, an dieser Stelle auf Einzelheiten der Formel einzugehen. Es sei nur darauf hingewiesen, daß die Thioesterbindung besonders energiereich ist und daß der Panthotensäurerest einen wesentlichen Bestandteil des Coenzym-A-Moleküls bildet³⁰.

Abb. 4 zeigt, wie durch wiederholte Kondensation von Essigsäureeinheiten die normalen natürlichen Fettsäuren entstehen^{30, 31, 32}. Aus zwei Mol Acetyl-Coenzym-A bildet sich Acetoacetyl-Coenzym-A, ein C₄-Fragment, das schließlich in die

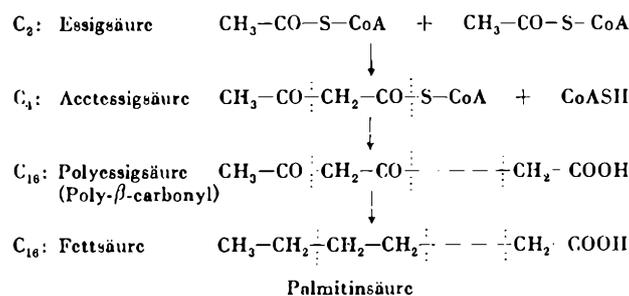


Abb. 4

²⁷ H. P. KLEIN und F. LIPMAN, *J. Biol. Chem.* 203 (1953) 95, 101; G. S. BOYD, *Biochem. J.* 55 (1953) 892.

²⁸ F. LYNNEN, E. REICHERT und L. RUEFF, *Liebigs Ann. Chem.* 574 (1951) 1.

²⁹ G. M. BROWN, J. A. CRAIG und E. E. SNELL, *Arch. Biochem.* 27 (1950) 473; J. BADDILEY und E. M. THAIN, *Chem. & Ind.* 1951, 337; *J. Chem. Soc.* 1951, 2253; J. D. GREGORY, G. D. NOVELLI und F. LIPMAN, *J. Amer. Chem. Soc.* 74 (1952) 854.

³⁰ Zusammenfassung: F. LIPMAN, *Science* 120 (1954) 855.

³¹ F. LYNNEN, *Harvey Lectures* 48 (1954) 212; D. E. GREEN, S. MIH und H. R. MAILER, *J. Biol. Chem.* 206 (1954) 1; S. OCHOA, *Advances in Enzymology* 15 (1954) 183.

³² Zusammenfassung: G. D. GREVILLE und H. B. STEWART, *Annu. Rep.* 50 (1953) 301.

C₁₆-Polyessigsäure übergeht. Durch vollständige Reduktion dieses Poly-β-Carbonylsystems, deren Mechanismus noch nicht abgeklärt ist, erhält man die Palmitinsäure. Der Aufbau aus C₂-Einheiten erklärt die Geradzahligkeit der C-Atome in den natürlichen Fettsäuren. Die viel seltener auftretenden ungeradzahigen und verzweigten Fettsäuren dürften sich durch den Einbau von ein oder mehreren Propionsäureeinheiten an Stelle von Essigsäureresten (z. B. die Tuberculosterinsäure) ergeben^{20, 33}.

BIRCH hat 1953 bewiesen, daß die Polyessigsäuren durch Selbstkondensation in zyklische Systeme übergehen können³⁴. Abb. 5 zeigt zwei solcher Beispiele.

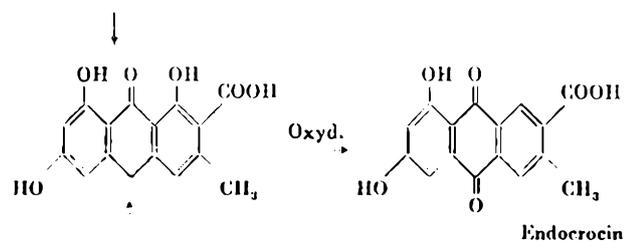
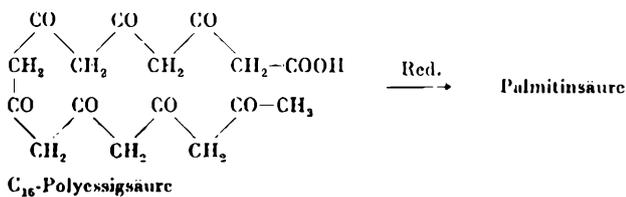
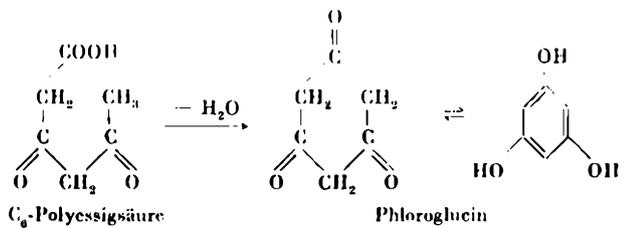


Abb. 5

Kondensation einer C₆-Polyessigsäure führt zu Phloroglucin, einem Bestandteil vieler Flavon- und Anthocyanfarbstoffe. Die C₁₆-Polyessigsäure, deren Reduktion die Palmitinsäure ergeben hat, kann auch durch Zyklisierung zu aromatischen Systemen führen. Durch einfache Oxydation entsteht Endocrocin, das rote Pigment der japanischen Flechte *Nephromopsis endocrocia*³³.

ROBINSON³³ und WOODWARD²⁰ haben kürzlich darauf hingewiesen, daß die Biosynthese der Terracycline, z. B. des Terramycins, mit der Zyklisierung eines ähnlichen Poly-β-Carbonylsystems verbunden sein könnte, wie aus Abb. 6 ersichtlich ist.

³³ R. ROBINSON, *The Structural Relations of Natural Products*, Clarendon Press, Oxford 1955.

³⁴ A. BIRCH und F. W. DONOVAN, *Australian J. Chem.* 6 (1953) 361, 373; A. J. BIRCH und P. ELLIOT, *Austral. J. Chem.* 6 (1953) 369; A. J. BIRCH, P. ELLIOT und A. R. PENFOLD, *Austral. J. Chem.* 7 (1954) 169.

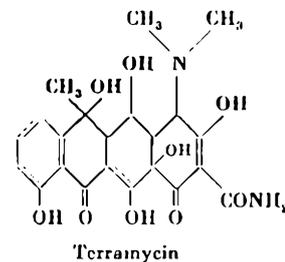
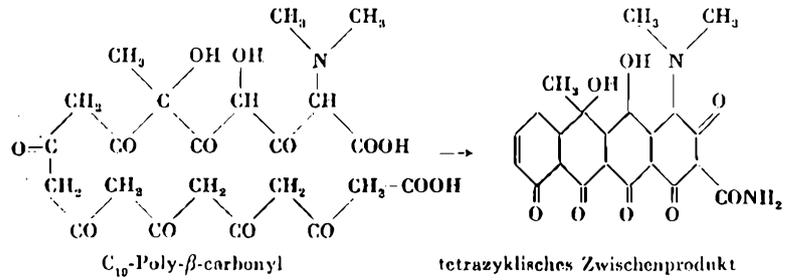


Abb. 6

Durch Kondensation entsteht ein tetrazyklisches Kondensationsprodukt, das sich zwanglos in Terramycin überführen läßt. Diese Übergänge haben vorläufig noch rein hypothetischen Charakter.

Die Berner Forscher SCHOPFER und GROB konnten experimentell zeigen, daß die Essigsäure sich am Aufbau von Polyenfarbstoffen, insbesondere von β-Carotin, beteiligt (vgl. Abb. 7)³⁵.

1. Versuch: ^{14}C -H₃-C(=O)OH : Methylgruppe markiert ●
2. Versuch: CH₃- ^{14}C (=O)OH : Carboxylgruppe markiert ○

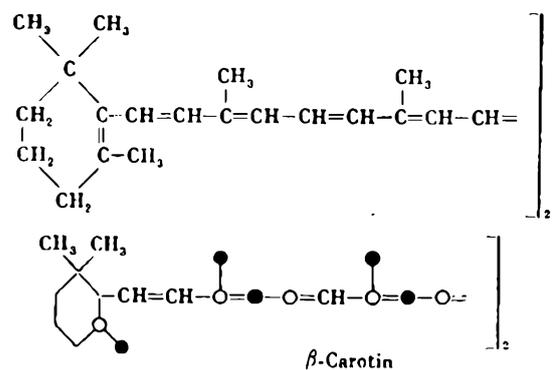


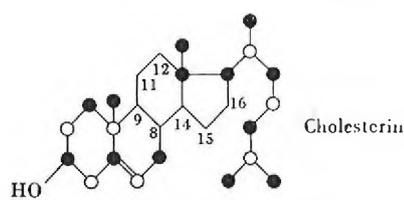
Abb. 7

In einem ersten Versuch setzten sie der Nährlösung von *Mucor hiemalis*, einem Pilz, Acetat, dessen Methylgruppe mit ¹⁴C markiert war, zu. Der zweite Versuch enthielt Carboxyl-markiertes Acetat. Das durch den Pilz syn-

³⁵ Zusammenfassender Artikel: E. C. СЛОВ, *Chimia* 10 (1956) 73.

thetisierte β -Carotin wurde sorgfältig abgebaut und die Radioaktivität der Spaltprodukte gemessen. Die bisher gewonnenen Ergebnisse sind im untern Teil von Abb. 7 dargestellt. Die schwarzen bzw. weißen Punkte zeigen, wo und wie die Essigsäure eingebaut worden ist. Die Resultate über die nicht in dieser Weise gekennzeichneten C-Atome stehen noch aus. Entsprechend gezielte Abbaureaktionen stoßen auf große Schwierigkeiten. Ob die Essigsäureeinheiten sich direkt einfügen oder ob Einheiten mittlerer Größe als Zwischenstufen auftreten, ist experimentell noch nicht abgeklärt.

Durch die Anwendung der Isotopentechnik konnte BLOCH nachweisen, daß die Essigsäure an der biologischen Synthese der Terpene und der Steroide maßgebend beteiligt ist³⁰. Abb. 8 zeigt, wie das Acetat sich in das Cholesterinmolekül einfügt. Dieser Versuch wurde an überlebenden Leberschnitten von Ratten durchgeführt.



- stammt aus der Methylgruppe der Essigsäure
- stammt aus der Carboxylgruppe der Essigsäure

Abb. 8

Es fehlt nur noch die Zuordnung der C-Atome 8, 9, 11, 12, 14, 15 und 16.*

In ähnlicher Weise wird auch das Triterpen Lanosterin, dessen Konstitution³⁷ erst vor etwa drei Jahren aufgeklärt worden ist, aus Essigsäure synthetisiert³⁸. Lanosterin stammt aus dem Wollfett der Schafe. So können in der Natur das aus 27 Kohlenstoffatomen bestehende Kohlenstoffgerüst der Sterine und das aus 30 bestehende Kohlenstoffgerüst der Triterpene sich formen. Die Vertreter der verschiedenen Steroidgruppen unterscheiden sich voneinander im Aufbau der Seitenketten und in der Zahl und Stellung der Sauerstofffunktionen³⁹.

* Anmerkung bei der Korrektur: W. G. DAUBEN und T. W. HUTTON, *J. Amer. Chem. Soc.* 78 (1956) 2647, konnten zeigen, daß in Ergosterin die C-Atome 11 und 12 aus der Carboxylgruppe der Essigsäure stammen, was mit der Squalenhypothese (vgl. Abb. 10) im Einklang ist. Das gleiche dürfte auch für Cholesterin zutreffen.

³⁶ Übersicht bei J. W. CORNFORTH, *Rev. Pure Appl. Chem.* 4 (1954) 275; R. TSCHESCHE, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 12 (1955) 131. Wichtigste Originalarbeiten: K. BLOCH und D. RITTENBERG, *J. Biol. Chem.* 159 (1945) 45; J. WÜRSCH, R. L. HUANG und K. BLOCH, *J. Biol. Chem.* 195 (1952) 439.

³⁷ Siehe bei E. H. R. JONES und T. G. HALSALL, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 12 (1955) 44.

³⁸ R. B. CLAYTON und K. BLOCH, *Federation Proc.* 14 (1955) 14.

³⁹ Vgl. Übersicht von C. W. SHOPPEE und E. SHOPPEE, in E. H. RODD, *Chemistry of Carbon Compounds*, Vol. II B, Elsevier, Amsterdam/Houston/London/New York 1953, S. 765, 876 und 983; LETTRÉ-INGHOFFEN-TSCHESCHE, *Über Sterine, Gallensäure und verwandte Naturstoffe*, Enke, Stuttgart 1954.

Entstehen diese Stoffe direkt aus der Essigsäure oder bilden sie sich via Cholesterin? Diese Frage kann heute noch nicht beantwortet werden. Sicher ist, daß der tierische Organismus die Seitenkette des Cholesterins modifiziert. Auch die Einführung von Sauerstofffunktionen ist biologisch möglich, wie Versuche an Mikroorganismen und an überlebenden Organen gezeigt haben⁴⁰. Mikroorganismen verwendet man für diesen Zweck bereits bei der technischen Synthese von Steroidhormonen. Die bisherigen Ergebnisse lassen die nachträgliche Oxygenierung des vollständig ausgebildeten Steroidskeletts als am wahrscheinlichsten erscheinen.

Welches sind nun die höher molekularen Zwischenstufen in der Biosynthese des Cholesterins? BLOCH bewies, daß einfache Kondensationsprodukte der Essigsäure oder äquivalenter Stoffe, wie die Acetessigsäure und besonders die β, β -Dimethylacrylsäure oder Seneciosäure in der Biosynthese verwertet werden⁴¹. Die Seneciosäure kommt sogar als solche in der Natur vor. Auch die Butter- und die Isovaleriansäure sind aktiv, allerdings nicht als direkte Bausteine, sondern indem sie zuerst in die Acetessigsäure umgewandelt werden. Diese Stoffe bilden sich wie folgt:

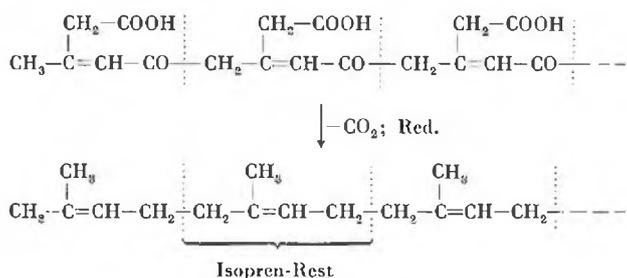
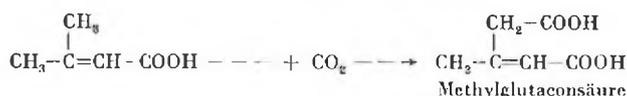
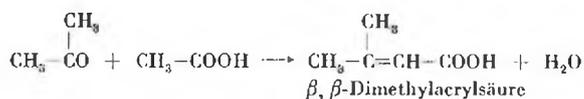
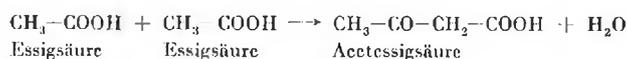


Abb. 9

Die durch Selbstkondensation entstandene Acetessigsäure (unter Mitwirkung von Coenzym A) decarboxyliert zu Aceton. Dieses reagiert wieder mit Essigsäure,

⁴⁰ Mikrobiologische Oxygenierung: vgl. Zusammenfassung von A. WETTSTEIN, *Experientia* 11 (1955) 465. Versuche an überlebenden Organen: vgl. Zusammenfassung von O. HECHTER und G. PINCUS, *Physiol. Rev.* 34 (1954) 459; L. T. SAMUELS, *Endokrinologisches Symposium*, Marburg, Juni 1954. Vgl. ferner: A. ZAFFARONI, V. TRONCOSO und M. GARCIA, *Chem. & Ind.* 1955, 534; F. W. KAHNT, R. NEHER und A. WETTSTEIN, *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 237.

⁴¹ K. BLOCH, L. C. CLARKE und J. HARARY, *J. Amer. Chem. Soc.* 76 (1954) 3859.

wodurch Wasser und β,β -Dimethylacrylsäure entstehen. Es kann eine der Essigsäure analoge wiederholte Selbstkondensation stattfinden, unter Bildung einer Polyacrylsäure. Wahrscheinlicher jedoch fixiert die β,β -Dimethylacrylsäure in einer noch nicht abgeklärten Reaktionsfolge CO_2 . Die entstandenen Methylglutaconsäure-Moleküle kondensieren mit sich selbst zur entsprechenden Polysäure. Decarboxylierung und Reduktion geben ein Molekül, das sich aus C_5 -Einheiten, den sogenannten Isoprenresten, zusammensetzt⁴². So kann man sich die Entstehung der Terpene und des Kautschuks denken⁴³. RUZICKA hat dieses Strukturprinzip schon 1922 in seiner rein formellen, empirischen «Isoprenregel» ausgesprochen⁴⁴.

Woher stammt denn die Essigsäure selbst? Sie ist ein Endprodukt des Kohlehydratabbaus. Die Assimilation fügt das CO_2 der Luft und Wasser unter Einwirkung von Sonnenlicht im sogenannten photosynthetischen Zyklus zu den Kohlehydraten zusammen. Ihr Abbau ergibt die Brenztraubensäure, die ihrerseits die Essigsäure liefert. In der letzten Reaktion schaltet sich möglicherweise der sogenannte Zitronensäurezyklus ein. Er ermöglicht auch einen Übergang zu den Proteinen. In dieser Weise schließen sich die Essigsäure und ihre Abkömmlinge an den Stoffwechsel der Kohlenhydrate und Proteine an⁴⁵. In der Cholesterinsynthese sind neben Acetessigsäure und β,β -Dimethylacrylsäure noch weitere, höher molekulare Zwischenprodukte, die sich von Isopren ableiten, experimentell nachgewiesen worden.

Das gemeinsame Vorkommen von Squalen, einem aliphatischen Triterpen-Kohlenwasserstoff, und Cholesterin in Fischleberölen ließ eine genetische Beziehung zwischen diesen Stoffen vermuten. Die Bildung von radio-

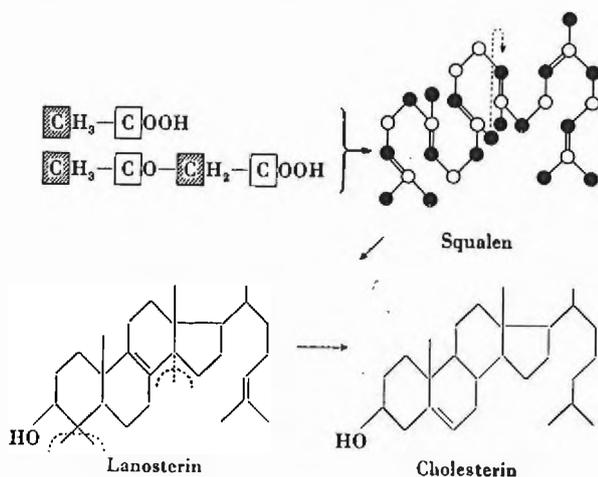


Abb. 10

⁴² K. BLOCH in S. GRAFF (Editor), *Essays in Biochemistry*, John Wiley, New York, Chapman & Hall, London 1955, S. 22.

⁴³ Kautschuk: J. BONNER und B. ARREGUIN, *Arch. Biochem.* 21 (1949) 109.

⁴⁴ L. RUZICKA, J. MEYER und M. MINGAZZINI, *Helv. Chim. Acta* 5 (1922) 345; L. RUZICKA, *Experientia* 9 (1953) 357.

⁴⁵ Vgl. die Übersichtsartikel von M. CALVIN, *J. Chem. Soc.* 1956, 1895, bzw. *Angew. Chem.* 68 (1956) 253.

aktivem Squalen aus radioaktiver Essigsäure, Acetessigsäure und β,β -Dimethylacrylsäure einerseits sowie die Bildung von radioaktivem Cholesterin aus radioaktivem Squalen andererseits (in der Ratten- und Mäuselchler) bestätigt diese Vermutung⁴⁶. In allerneuester Zeit fand BLOCH, daß aus Essigsäure bzw. aus Squalen neben Cholesterin auch Lanosterin entsteht⁴⁷ (vgl. Abb. 10).

Der offenkettige Kohlenwasserstoff Squalen geht also durch Zyklisierung und Wanderung der Methylgruppe an C_8 nach C_{13} in Lanosterin über⁴⁸. Die Faltung der Kette ergibt sich aus der Verteilung der radioaktiven C-Atome, die auch hier durch schwarze bzw. weiße Punkte gekennzeichnet sind. Durch Entmethylierung entsteht aus Lanosterin Cholesterin. Bei der Entmethylierungsreaktion bilden sich 3 Mol CO_2 . Dies deutet darauf hin, daß die angulären Methylgruppen zuerst zu Carboxylgruppen oxydiert werden. Decarboxylierung würde dann zu den C_{27} -Stoffen führen⁴⁹. Diese Versuche weisen auf einen gemeinsamen Ursprung der Steroide und Triterpene hin. Es müssen aber noch weitere Zwischenprodukte gefaßt werden, um diese Annahme zu beweisen.

Nun müssen theoretische Überlegungen diese experimentellen Befunde überprüfen. Der Ringschluß des Squalens gelingt *in vitro* durch Einwirkung von starker Säure.

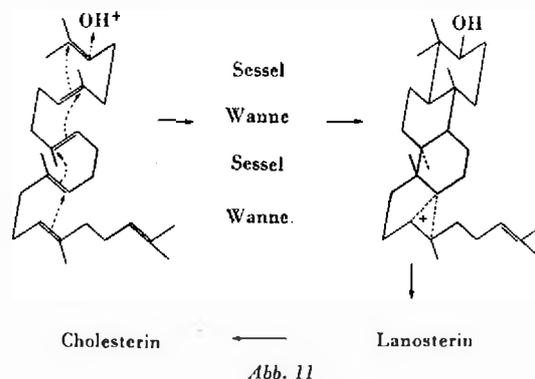


Abb. 11

Setzt man einen ionischen Mechanismus voraus, so greift nach RUZICKA, JEGER und ESCHENMOSER offenbar ein Kation, z. B. das hypothetische OH^+ am einen Ende der Kette an, wie es durch Abb. 11 zum Ausdruck gebracht ist. Die oxydative Zyklisierung vollzieht sich durch eine Elektronenverschiebung in einem synchronen Prozeß im Sinne der gestrichelten Pfeile, d. h., ohne daß man Zwischenprodukte isolieren könnte. Die Konstellationsanalyse zeigt, daß die Folge Sessel-Wanne-Sessel-Wanne

⁴⁶ R. G. LANGDON und K. BLOCH, *J. Amer. Chem. Soc.* 74 (1952) 1869; *J. Biol. Chem.* 200 (1953) 129, 135; J. W. CORNFORTH, G. D. HUNTER und C. POPIAK, *Biochem. J.* 54 (1953) 597.

⁴⁷ T. T. TSCHEN und K. BLOCH, *J. Amer. Chem. Soc.* 77 (1955) 6085.

⁴⁸ R. B. WOODWARD und K. BLOCH, *J. Amer. Chem. Soc.* 75 (1953) 2023; W. G. DAUBEN, S. ABRAHAM, S. HOTTA, I. L. CHAIKOFF, H. L. BRADLOW und A. H. SOLOWAN, *J. Amer. Chem. Soc.* 75 (1953) 3038.

⁴⁹ Persönliche Mitteilung von Professor K. BLOCH, Harvard University, Cambridge, Mass. über unpublizierte Versuche, für die ihm auch an dieser Stelle bestens gedankt sei.

die energetisch günstigste Anordnung der Squalenkette darstellt. Weitere Umlagerungsreaktionen führen das tetrazyklische nicht faßbare Zwischenprodukte in Lanosterin über⁵⁰. Kürzlich bewies BLOCH experimentell, daß der postulierte Reaktionsmechanismus auch *biologisch* möglich ist. Er zeigte an Versuchen mit Homogenaten von Rattenlebern, daß sich bei der oxydativen Zyklisierung des Squalens molekularer Sauerstoff beteiligt⁵¹. – Ausgehend von einer bestimmten Faltung der Squalenkette kann man in analoger Weise die Bildung der meisten Triterpene theoretisch ableiten⁵⁰.

Auf weitere Einzelheiten einzugehen würde jedoch zu weit führen.

Diese wenigen Beispiele dürften genügen, um zu zeigen, wie man die Bildung der Naturstoffe im Organismus zu erforschen versucht. Wir stehen dabei am Anfang eines neuen und hochinteressanten Gebietes, das nicht nur für die chemische Wissenschaft, sondern auch für die allgemeine Naturerkenntnis von großer Bedeutung ist.

Die folgenden Fragen mögen beweisen, wie viele grundlegende Probleme noch einer Lösung harren:

⁵⁰ L. RUZICKA, *Experientia* 9 (1953) 357; A. ESCHENMOSER, L. RUZICKA, O. JEGER und D. ARIGONI, *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 1890; vgl. auch G. STORK und A. W. BURGSTÄHLER, *J. Amer. Chem. Soc.* 77 (1955) 5068.

⁵¹ T. T. TSCHEN und K. BLOCH, *J. Amer. Chem. Soc.* 78 (1956) 1516.

Wie weit setzt die Vielfalt der Naturprodukte auch eine solche der Entstehungswege voraus? Könnte die Natur nicht ebensogut einige energetisch besonders günstige Grundreaktionen variieren? Unsere bisherigen Resultate lassen dies nicht erkennen. Auch wissen wir sehr wenig über die chemische Beschaffenheit all der Stoffe, die die Biosynthesen lenken. Es handelt sich um Enzyme, die man zwar nachgewiesen, aber in den seltensten Fällen isoliert hat.

Ferner, lassen unsere heutigen Experimente schon Schlüsse über den *normalen*, chemischen Ablauf in der lebenden Zelle zu? Wäre es nicht denkbar, daß der Organismus die hinzugefügten, sogenannten natürlichen Bausteine als Fremdkörper empfindet und sie in der gezeigten Weise verarbeitet? Unsere biogenetischen Schemata würden dann nur sein Verhalten in einem außergewöhnlichen, sozusagen pathologischen Fall wiedergeben.

Diese willkürlich herausgegriffenen Fragen sollen zeigen, auf wieviel Schwierigkeiten man schon im kleinen Gebiet der Naturstoffchemie stößt. Man kann daraus ersehen, welche große Probleme die gesamte Biochemie stellt. Trotz beachtlichen Erfolgen sind wir so immer noch von der Erkenntnis der eigentlichen Lebensvorgänge weit entfernt.