

# Die Gibberelline\*<sup>1</sup>

Von H. KAUFMANN

Institut für organische Chemie der Universität Basel

## 1. Einleitung

Das Ursprungsland der Gibberellin-Forschung ist Japan. Bei einer unter dem Namen *bakanae* bekannten Krankheit junger Reispflanzen, die durch die Infektion mit dem Pilz *Gibberella fujikuroi* verursacht wird, konnte als erstes Symptom immer ein auffallend gesteigertes Wachstum der erkrankten Pflanzen festgestellt werden. Die Idee, daß Stoffwechselprodukte des Pilzes für diese Erscheinung verantwortlich sein könnten, wurde 1926 von KUROSAWA<sup>2</sup> bewiesen: Zellfreie Filtrate von Kulturlösungen von *Gibberella fujikuroi* riefen sowohl bei jungen Reispflanzen als auch bei vielen anderen Pflanzen ein stark erhöhtes Längenwachstum hervor. 1939 gelang dann YABUTA und HAYASHI<sup>3</sup> die Isolierung eines kristallisierten, aktiven Stoffs aus diesen Kulturlösungen. Weshalb diese Arbeiten bis in die fünfziger Jahre hinein in Europa und Amerika keine Beachtung fanden, bleibt ein Rätsel. Die erste nichtjapanische Arbeit über die Chemie der Gibberelline erschien erst im Jahre 1954.

Bald fand man, daß der von YABUTA und HAYASHI isolierte und als Gibberellin A bezeichnete Stoff ein Gemisch war. Er erlaubte es aber doch, die sehr eindrucklichen und vielfältigen physiologischen Wirkungen zu untersuchen:

- Eine Gartenwicke, *Lathyrus odoratus*, die wöchentlich 1  $\gamma$  Gibberellin erhält, mißt nach sieben Wochen etwa 120 cm gegenüber 10 bis 12 cm bei unbehandelten Kontrollpflanzen<sup>1a</sup>.
- Zweijährige Pflanzen, die normalerweise erst im zweiten Jahr blühen, kommen unter der Einwirkung von Gibberellinen schon im ersten Jahr zum Blühen<sup>4</sup>.
- Wiesen, die mit 70 g/ha (das sind 7 mg/m<sup>2</sup>) Gibberellin gespritzt wurden, lieferten beim sechs Wochen später erfolgten Schnitt bis zu 25% mehr Heu als unbehandelte Kontrollwiesen<sup>5</sup>.
- Bei der Kochbirne «Saint Rémy» wurden nach einem Nachtfrost einige Bäume mit Gibberellin-Präparaten

gespritzt. Während die nichtbehandelten Bäume überhaupt keine Früchte lieferten, setzte bei ungefähr einem Viertel der Blüten der behandelten Bäume eine parthenokarpe Fruchtbildung ein. Man erhielt dabei gut ausgebildete, im Durchschnitt etwa 270 g schwere Früchte, denen allerdings das Kerngehäuse fehlte<sup>6</sup>.

Es ist kaum erstaunlich, daß unter dem Eindruck dieser Experimente ein eigentlicher Gibberellin-Rausch ausbrach, der seinen Niederschlag in einer außerordentlich großen Zahl von Publikationen fand. Besonders stimulierend wirkte dabei die Entdeckung, daß Substanzen mit Gibberellin-ähnlicher Wirkung auch in vielen höheren Pflanzen vorkommen<sup>7</sup>.

## 2. Die Chemie der Gibberellinsäure

Vor der Behandlung weiterer biologischer Fragen soll nun zuerst ein Überblick gegeben werden über das, was man heute auf dem chemischen Sektor über diese Verbindungen weiß. Die Arbeiten, die zur Strukturaufklärung führten, stammen fast ausschließlich aus dem Arbeitskreis BRIAN/CROSS/GROVE/MACMILLAN/MULHOLLAND bei der ICI in England. Von den bis heute bekannten neun Gibberellinen A<sub>1</sub> bis A<sub>9</sub> ist nur die Gibberellinsäure (Gibberellin A<sub>3</sub>) in größeren Mengen zugänglich. Die Arbeiten, über die hier berichtet wird, sind denn auch vor allem mit dieser Verbindung ausgeführt worden.

Die Gibberellinsäure hat die Summenformel C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> (F. 233–235°; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +92°). Weil ein Mono- und ein Diacetat gebildet werden können, müssen zwei OH-Gruppen vorliegen<sup>8</sup>. Sowohl die freie Säure als auch die beiden Acetate bilden einen Monomethylester, was auf eine Carboxylgruppe hinweist. Die eine der OH-Gruppen ist sekundär: Bei der Oxydation der Verbindung nach vorherigem katalytischem Durchhydrieren erhält man nämlich ein Keton<sup>9</sup>. Weil man die zweite OH-Gruppe nur schlecht acetylieren und nicht zu einem Keton oxydieren kann, dürfte es sich um eine tertiäre OH-Gruppe handeln. Läßt man Gibberellinsäure bei Zimmertemperatur mit überschüssigem Alkali stehen, so wird ein zweites Äquivalent aufgenommen. Das zusammen mit dem Auftreten einer starken Bande bei 1780 cm<sup>-1</sup> im IR-Spektrum der Gibberellinsäure und ihrer Derivate, wies auf einen  $\gamma$ -Lactonring hin<sup>8</sup>. Das Ergebnis der Mikrohydrierung ließ auf die Anwesenheit von zwei Doppel-

\* Nach dem Vortrag vom 14. Dezember 1962 vor dem chemischen Kolloquium an der Universität Basel.

<sup>1</sup> Übersichtsartikel: a) P. W. BRIAN und J. F. GROVE, *Endeavour* 16 (1957) 161; b) P. W. BRIAN, J. F. GROVE und J. MACMILLAN, *Fortschr. Chem. org. Naturstoffe* 18 (1960) 350; c) J. F. GROVE, *Quart. Rev.* 15 (1961) 56; d) P. W. BRIAN, *Science Progr.* 49 (1961) 1; e) R. KNAPP, Eigenschaften und Wirkungen der Gibberelline, *Symposium der Oberhessischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Gießen* 1960, Springer-Verlag, 1962.

<sup>2</sup> E. KUROSAWA, *Trans. Nat. Hist. Soc. Formosa* 16 (1926) 213, zitiert nach <sup>1b</sup>.

<sup>3</sup> T. YABUTA und T. HAYASHI, *J. Agric. Chem. Soc. Japan* 15 (1939) 257, zitiert nach <sup>1b</sup>.

<sup>4</sup> A. LANG, *Naturwiss.* 43 (1956) 257, 284.

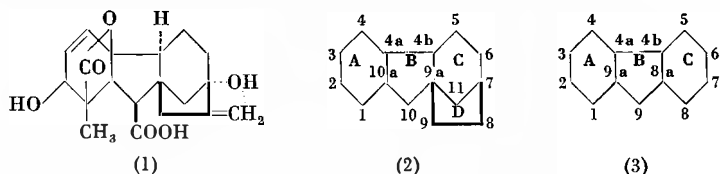
<sup>5</sup> P. BOEKER, in <sup>1e</sup>, S. 207.

<sup>6</sup> A. VARCA, in <sup>1e</sup>, S. 211.

<sup>7</sup> J. W. MITCHELL, D. P. SKAGGS und W. P. ANDERSON, *Science* 114 (1951) 159.

<sup>8</sup> B. E. CROSS, *J. Chem. Soc.* 1954, 4670.

<sup>9</sup> B. E. CROSS, *J. Chem. Soc.* 1960, 3022.



bindungen schließen. Der Gibberellinsäure wird die Struktur (1) zugeordnet, die im Einklang mit den oben erwähnten Tatsachen steht und über deren Beweis hier berichtet werden soll.

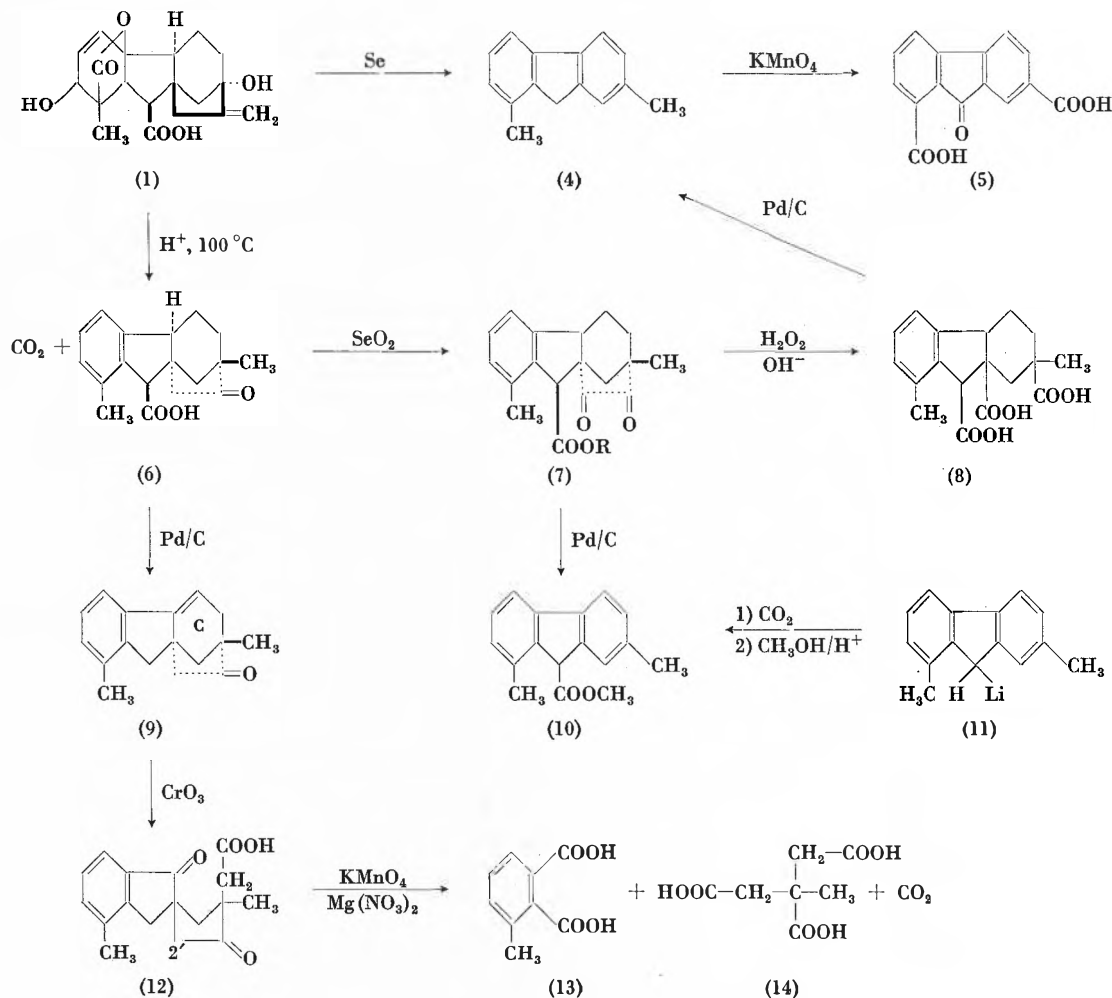
Noch etwas zur Nomenklatur der Gibberelline. Die systematischen Namen werden auf das als Gibban (2) bezeichnete Grundgerüst bezogen. Der systematische Name der Gibberellinsäure wäre also 2,4a,7-trihydroxy-1-methyl-8-methylen-Δ<sup>3</sup>-gibben-1,10-dicarbonsäure-1 → 4a-lacton. Da diese Namen zwar eindeutig, sonst aber recht unhandlich sind, hat man für die Gibberellinsäure und die anderen wichtigeren Verbindungen, von denen noch die Rede sein wird, die ursprünglich eingeführten Trivialnamen beibehalten. Ist der Ring D geöffnet, so werden die Verbindungen als Fluorenderivate betrachtet und benannt. In diesem Fall gilt die Numerierung, die in Formel (3) angegeben ist.

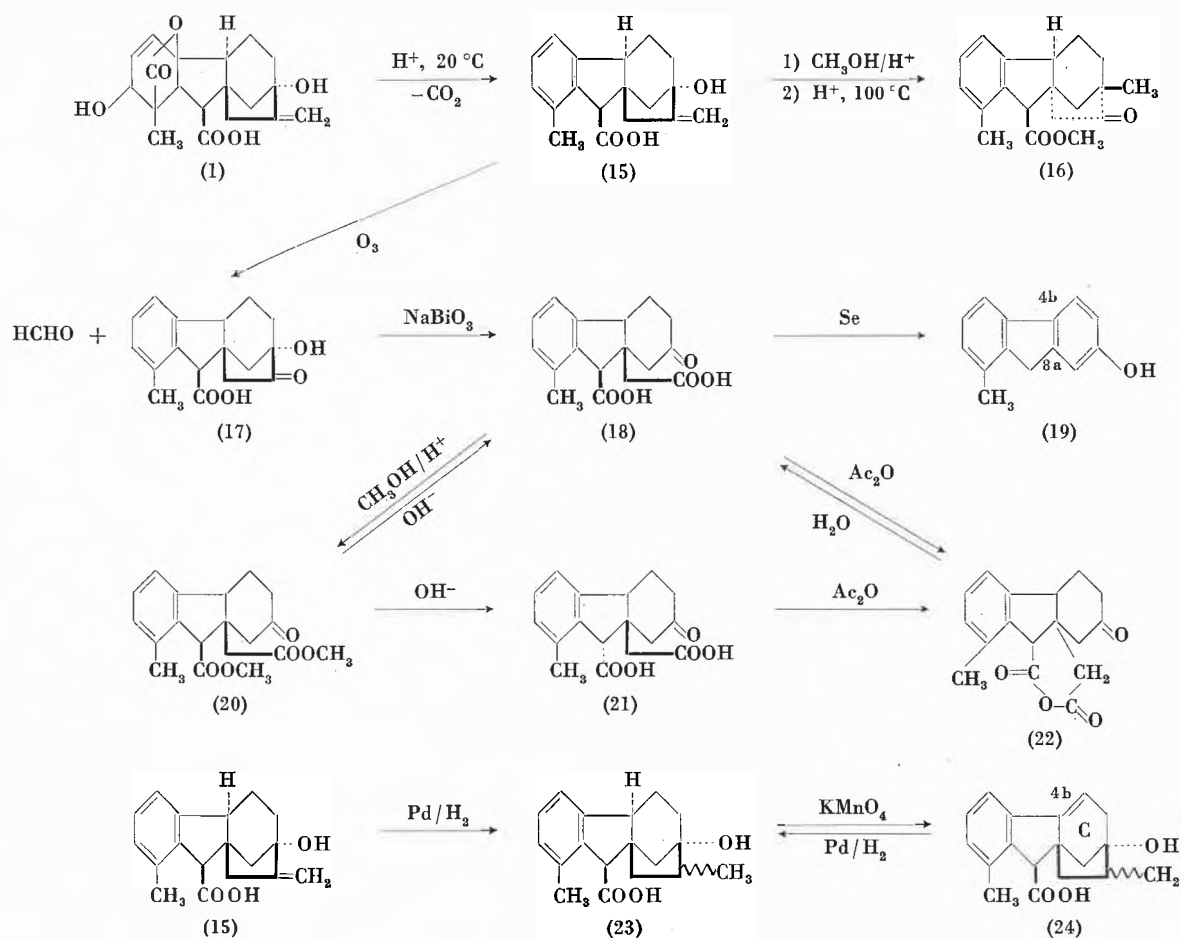
Viele Aufschlüsse über das Grundgerüst und die genaue Lage der Substituenten gingen aus der Untersuchung der Hydrolyseprodukte und der Se-Dehydrierung hervor.

a) *Gibberen*. Zur Ermittlung des Grundgerüsts wurde die Se-Dehydrierung angewendet<sup>10</sup>. Sie lieferte Gibberen (4), einen Kohlenwasserstoff von der Formel C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>. Auf Grund des UV-Spektrums liegt ein substituiertes Fluoren vor. Daß es sich dabei um 1,7-Dimethylfluoren (4) handelt, ist durch Synthese sichergestellt<sup>10</sup>, ebenso durch die KMnO<sub>4</sub>-Oxydation zur bekannten Fluorenon-1,7-Dicarbonsäure (5)<sup>10</sup>.

b) *Gibberinsäure*. Hydrolysiert man Gibberellinsäure (1) mit verd. HCl bei 100°C, so erhält man unter Abspaltung von CO<sub>2</sub> als Hauptprodukt Gibberinsäure (6) C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>.<sup>8</sup> Die dabei eintretende Umlagerung des C-Gerüsts wird weiter unten besprochen. Die Bildung eines Esters, eines Oxims und eines Oximesters zeigen, daß die Gibberinsäure eine Ketosäure ist. Nach dem IR-Spektrum (Bande bei 1742 cm<sup>-1</sup>) muß ein gesättigtes Fünfring-Keton vorliegen. Auf Grund der Mikrohydrie-

<sup>10</sup> T. P. C. MULHOLLAND und G. WARD, *J. Chem. Soc.* 1954, 4676, weitere Literatur daselbst.





ring sind keine isolierten Doppelbindungen vorhanden, doch zeigt das UV-Spektrum die Anwesenheit eines Benzolrings an (Maxima bei 265  $m\mu$ ,  $\log \epsilon = 2,56$  und 274  $m\mu$ ,  $\log \epsilon = 2,47$ ).

Das Grundgerüst wurde durch einen oxydativen Abbau bewiesen<sup>8,11</sup>: Das  $\alpha$ -Diketon (7, R = H), das man durch Oxydation der Gibberinsäure (6) mit  $\text{SeO}_2$  erhält, kann mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  in alkalischer Lösung zu einer Tricarbonsäure (8) weiteroxydiert werden. Anschließendes Decarboxylieren und Dehydrieren lieferte auch hier wieder 1,7-Dimethylfluoren (4).

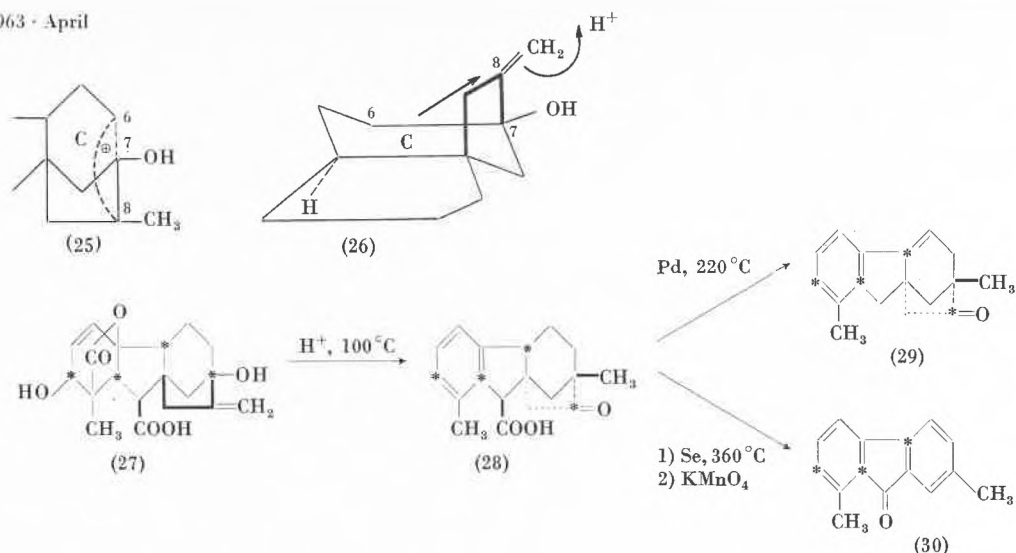
Aus der Tatsache, daß das  $\alpha$ -Diketon (7) sich nicht enolisieren läßt, konnte geschlossen werden, daß den beiden Ketogruppen keine Wasserstoffatome benachbart sind. Die Stellung der Carboxylgruppe wurde bewiesen durch Dehydrierung des Diketo-methylesters (7, R =  $\text{CH}_3$ ) zum Methylester der 1,7-Dimethylfluoren-9-carbonsäure (10), der auch synthetisch aus der 9-Lithium-Verbindung (11) des Gibberens hergestellt wurde<sup>11</sup>.

Ein weiterer Abbau, der hier nur kurz skizziert werden kann, unterstützt die Gibberinsäureformel (6) zusätzlich<sup>11</sup>: Bei vorsichtigem Behandeln von Gibberinsäure mit Palladium auf Kohle erhält man Gibberon (9). Bei der Oxydation mit  $\text{CrO}_3$  wird die Doppelbindung im

Ring C aufgespalten, und man erhält das 1-Oxo-indan-spirocyclopentanon (12). Bei der weiteren Oxydation erhält man als Hauptprodukte 3-Methyl-phthalsäure (13),  $\beta$ -Methyl-tricarbaldehydsäure (14) und  $\text{CO}_2$ . Der Verlauf dieser Reaktion und die erhaltenen Endprodukte stehen in gutem Einklang mit der Annahme der Struktur (6) für die Gibberinsäure. Aufschlußreich ist vor allem die Verbindung (12). Nach dem IR-Spektrum muß die eine Ketogruppe in einem gesättigten Fünfring vorliegen (Bande bei  $1744\text{ cm}^{-1}$ ) und die andere in Konjugation zu einem Benzolring stehen (Bande bei  $1715\text{ cm}^{-1}$ ). Die Tatsache, daß das Spiroketon (12) gegen  $\text{OH}^-$  stabil ist, beweist nochmals die Stellung der Ketogruppe in der Gibberinsäure. Wäre die Ketogruppe in der 2'-Stellung (also in der 9-Stellung der Gibberinsäure), so wäre (12) ein  $\beta$ -Diketon, das unter der Einwirkung von  $\text{OH}^-$ -Ionen sofort gespalten werden sollte.

c) *allo*-Gibberinsäure. Führt man die Hydrolyse von Gibberellinsäure (1) in verd. HCl bei  $20^\circ\text{C}$  statt bei  $100^\circ\text{C}$  durch<sup>8</sup>, so wird zwar auch  $\text{CO}_2$  abgespalten, als Hauptprodukt erhält man hier aber *allo*-Gibberinsäure (15)  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$ . Diese Substanz enthält einen Benzolring und eine Doppelbindung, die mit diesem nicht konjugiert ist (Maxima im UV-Spektrum bei 266  $m\mu$ ,  $\log \epsilon = 2,50$  und bei 274  $m\mu$ ,  $\log \epsilon = 2,35$ ). Die Doppelbindung ist exocyclisch, da im IR-Spektrum eine Bande bei  $890\text{ cm}^{-1}$

<sup>11</sup> B. E. CROSS, J. F. GROVE, J. MACMILLAN und T. P. C. MULHOLLAND, *J. Chem. Soc.* 1958, 2520.



erscheint und bei der Ozonolyse Formaldehyd entsteht<sup>12</sup>. Die Carboxylgruppe sitzt auch hier in der 9-Stellung, denn der Methyl ester der *allo*-Gibberinsäure läßt sich mit verd. HCl bei 100°C zum Methyl ester der Gibberinsäure (16) isomerisieren. Diese Umlagerung wird weiter unten noch genauer beschrieben. Da das IR-Spektrum bei 3460 cm<sup>-1</sup> eine starke Bande zeigt, liegt das dritte Sauerstoffatom der *allo*-Gibberinsäure als OH-Gruppe vor. Weil sie sich kaum acetylieren und nicht zu einem Keton oxydieren läßt, handelt es sich um eine tertiäre OH-Gruppe.

Bei der schon erwähnten Ozonolyse von *allo*-Gibberinsäure (15) entsteht neben Formaldehyd die Verbindung (17) mit einer  $\alpha$ -Ketol-Gruppierung, die sich nach dem IR-Spektrum (Bande bei 1742 cm<sup>-1</sup>) in einem Fünfring befinden muß<sup>12</sup>. Spaltung der  $\alpha$ -Ketol-Gruppe mit NaBiO<sub>3</sub> führt zu einer trizyklischen zweibasigen Säure (18), die noch eine Carbonylgruppe in einem gesättigten Sechsring enthält (Bande bei 1712 cm<sup>-1</sup> im IR-Spektrum). Die Position dieser Carbonylgruppe markiert einen der Befestigungspunkte der ursprünglichen Brücke<sup>13</sup> in (17). Sie konnte mit Hilfe der Se-Dehydrierung bestimmt werden, die hier zu 7-Hydroxy-1-methyl-fluoren (19) führt. Da bei dieser Dehydrierung außer der Methylgruppe im aromatischen Ring alle exozyklischen C-Atome verschwinden, muß der zweite Befestigungspunkt der ursprünglichen Brücke angular gewesen sein. Von den zwei dafür in Frage kommenden Punkten 4b und 8a scheidet die 4b-Stellung aus, da sich zwischen der 4b- und der 7-Stellung unter Einschaltung der aus zwei C-Atomen bestehenden Brücke ein Sechsring ergeben würde.

Verestert man die zweibasige Säure (18) und verseift man anschließend alkalisch, so erhält man neben der ursprünglichen Säure (18) auch noch die in der 9-Stellung isomere Säure (21). Mit Acetanhydrid liefern beide Säuren dasselbe *cis*-Anhydrid (22), das bei der Hydrolyse als einziges Produkt die Säure (18) ergibt, von der man aus-

gegangen war. Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß die beiden Säuregruppen in (18), damit aber auch die Carboxylgruppe und die Brücke in der *allo*-Gibberinsäure (15), *cis*-Konfiguration besitzen.

Ein weiterer Hinweis auf die stereochemischen Verhältnisse ergab sich aus der folgenden Versuchsreihe: *allo*-Gibberinsäure (15) wird bei der Hydrierung mit Pd/H<sub>2</sub> in die Dihydroverbindung (23) übergeführt, die sich mit KMnO<sub>4</sub> zu (24) dehydrieren läßt. Die Verbindung (24) kann mit Pd/H<sub>2</sub> wieder zum Ausgangsprodukt (23) zurückhydriert werden. Bei dieser Hydrierung wird der Wasserstoff von der der Carboxylgruppe und der Brücke gegenüberliegenden und deshalb sterisch weniger gehinderten Seite des Moleküls her eintreten. Weil dabei wieder die ursprüngliche räumliche Anordnung in der 4b-Stellung auftritt (23), darf man annehmen, daß die Ringe B und C in der *allo*-Gibberinsäure (15) *trans*-verknüpft sind<sup>14</sup>.

Weitere Beweise für die Struktur der *allo*-Gibberinsäure ergaben sich auch aus Rotationsdispersionsmessungen<sup>14,15</sup>, auf die aber hier nicht näher eingegangen werden kann.

Schließlich noch eine kurze Bemerkung über die Umlagerung der *allo*-Gibberinsäure zur Gibberinsäure. Nach MULHOLLAND *et al.*<sup>12,16</sup> handelt es sich dabei um eine Wagner-Meerwein-Umlagerung, für die der Übergangszustand (25) angenommen wird. Im einzelnen hat man sich die Reaktion wie in Formel (26) angedeutet vorzustellen: Zuerst wird die Methylengruppe protoniert, dann wandert die C-6-7-Bindung in die 8-Stellung. Dabei entsteht ein Carboniumion in der 7-Stellung. Durch die Abspaltung des Protons aus der 7-OH-Gruppe entsteht schließlich das Keton. Im umgelagerten Produkt hat der Ring C eine Wannenform. Dieser Mechanismus erklärt auch die zunächst etwas erstaunliche Tatsache, daß die Brücke in der *allo*-Gibberinsäure (15)  $\beta$ -ständig, in der Gibberinsäure (6) dagegen  $\alpha$ -ständig sein soll. Diese Stel-

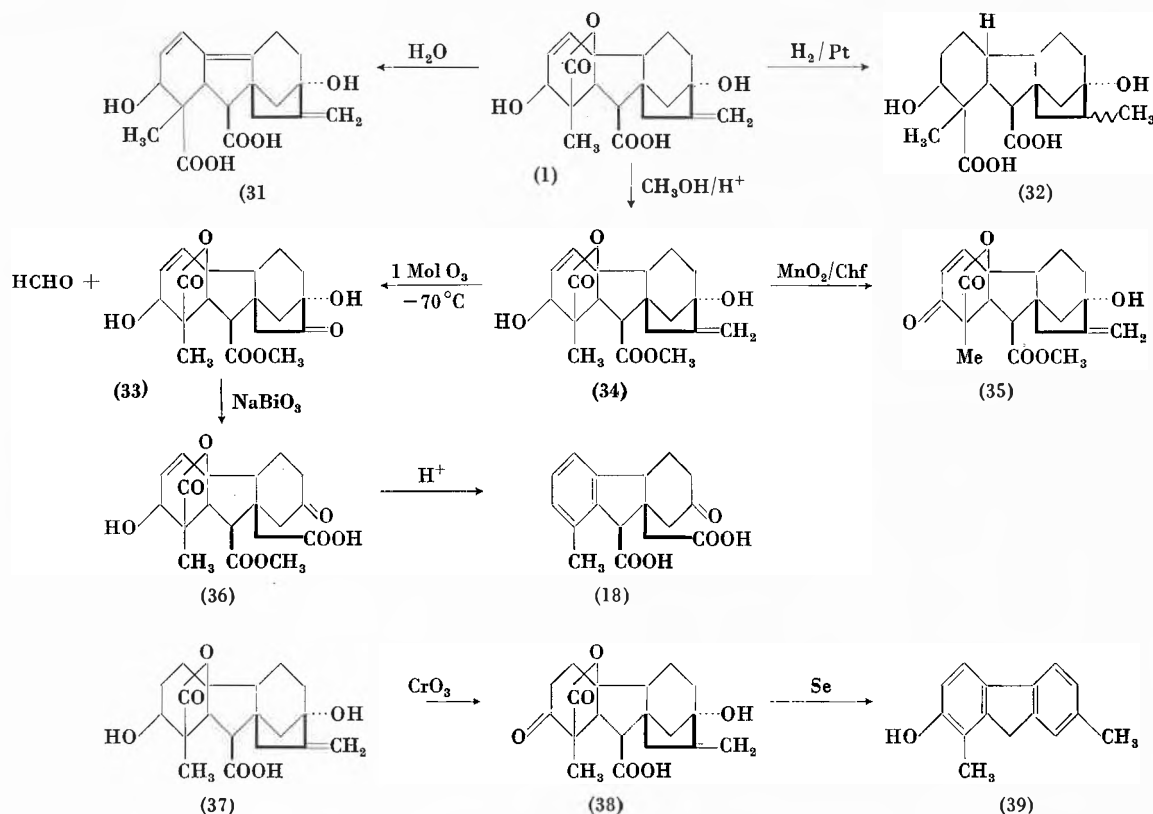
<sup>12</sup> T. P. C. MULHOLLAND, *J. Chem. Soc.* 1958, 2693.

<sup>13</sup> Als «Brücke» wird das aus den Kohlenstoffatomen 8 und 9 bestehende Verbindungsstück zwischen den Stellungen 7 und 9a bezeichnet [vgl. (2)].

<sup>14</sup> J. F. GROVE und T. P. C. MULHOLLAND, *J. Chem. Soc.* 1960, 3007.

<sup>15</sup> G. STORK und H. NEWMAN, *J. Amer. Chem. Soc.* 81 (1959) 3168.

<sup>16</sup> J. F. GROVE, J. MACMILLAN, T. P. C. MULHOLLAND und W. B. TURNER, *J. Chem. Soc.* 1960, 3049.



lungen der Brücke ergeben sich auch aus Messungen der Rotationsdispersion<sup>17,18</sup>.

Ein Beweis für diesen Reaktionsmechanismus stammt von BIRCH *et al.*<sup>19</sup>, der radioaktiv markierte Gibberellinsäure (27) verwendete. Aus den zwei Abbaureaktionen der markierten Gibberinsäure (28) soll vor allem hervorgehen, daß das Entfernen der Brücke den Verlust eines <sup>14</sup>C\*-Atoms zur Folge hat. Das wäre nicht der Fall, wenn bei der Umlagerung von (27) in (28) eine Wanderung der 8-Methylengruppe stattgefunden hätte.

d) *Gibberellinsäure*. Wie aus den Hydrolysen der Gibberellinsäure (1) zu *allo*-Gibberinsäure (15) und Gibberinsäure (6) hervorgeht, hat die Carboxylgruppe in diesen Stoffen (1), (15) und (6) immer dieselbe Stellung. Unterwirft man den Methyl ester der Gibberellinsäure (34) der Ozonolyse, d. h. führt man hier denselben Abbau durch, wie er schon für die *allo*-Gibberinsäure (15) beschrieben wurde, so sind folgende Resultate hervorzuheben: Die Ozonolyse liefert das  $\alpha$ -Ketol (33) und Formaldehyd. Spaltet man das Ketol (33) mit NaBiO<sub>3</sub> und hydrolysiert anschließend mit verd. HCl bei 100°C, so erhält man genau dieselbe Verbindung (18) wie bei der analogen Reaktionsfolge mit der *allo*-Gibberinsäure (15).

Dadurch konnte bewiesen werden<sup>9</sup>, daß *allo*-Gibberinsäure (15) und Gibberellinsäure (1) in bezug auf die

Ringe B, C und D dieselbe Struktur aufweisen, wie dies schon lange vermutet worden war<sup>20</sup>. Daraus folgt auch, daß bei der Hydrolyse von Gibberellinsäure (1) zu *allo*-Gibberinsäure (15) nur eine Aromatisierung des Rings A eintritt.

Dieser Ring A der Gibberellinsäure steht nun noch zur Diskussion. Hier sind noch eine Methylgruppe, der gesättigte Lactonring, eine sekundäre OH-Gruppe und eine Doppelbindung unterzubringen.

Die 1-Stellung der Methylgruppe ergibt sich aus dem Resultat der Se-Dehydrierung. Daß die sekundäre OH-Gruppe in Allylstellung zur Doppelbindung steht, folgt aus der Bildung des  $\alpha\beta$ -ungesättigten Ketons (35) ( $\lambda_{\text{max}} = 228 \text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 3,99$ ) bei der Oxydation des Gibberellinsäure-methyl esters (34) mit MnO<sub>2</sub> in Chloroform<sup>9</sup>.

Die 2-Stellung der allylischen OH-Gruppe wurde durch einen oxydativen Abbau bewiesen; der von Gibberellin A<sub>1</sub> (37) ausgeht<sup>9,21</sup>. Gibberellin A<sub>1</sub> ist nichts anderes als 3,4-Dihydro-Gibberellinsäure. Beim Umsetzen von Gibberellin A<sub>1</sub> mit CrO<sub>3</sub> wird die sekundäre OH-Gruppe zum Keton (38) oxydiert. Wird dieses mit Se dehydriert, so läßt sich 2-Hydroxy-1,7-Dimethylfluoren (39) isolieren, woraus sich die 2-Stellung der Ketogruppe in (38) ergibt. Damit kam aber auch für die Doppelbindung in der Gibberellinsäure (1) nur noch die 3,4-Stellung in Frage, besonders, da man aus den Kernresonanzspek-

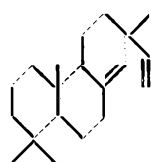
<sup>17</sup> B. E. CROSS, J. F. GROVE, P. McCLOSKEY, T. P. C. MULHOLLAND und W. KLYNE, *Chem. & Ind.* 1959, 1345.

<sup>18</sup> C. DIERASSI, *Record Chem. Progr.* 20 (1959) 101.

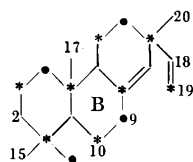
<sup>19</sup> A. J. BIRCH, R. W. RICKARDS, H. SMITH, J. WINTER und W. B. TURNER, *Chem. & Ind.* 1960, 401.

<sup>20</sup> B. E. CROSS, J. F. GROVE, J. MACMILLAN und T. P. C. MULHOLLAND, *Chem. & Ind.* 1956, 954.

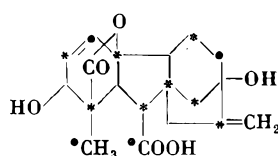
<sup>21</sup> B. E. CROSS und P. H. MELVIN, *J. Chem. Soc.* 1960, 3038.



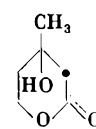
(40)



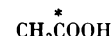
(41)



(42)



(43)



(44)

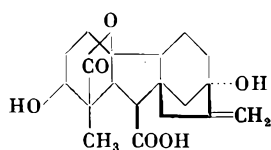
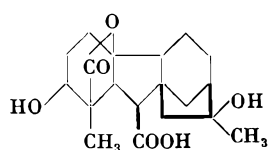
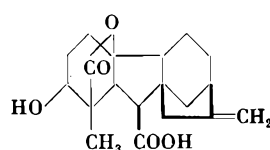
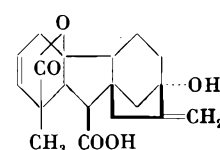
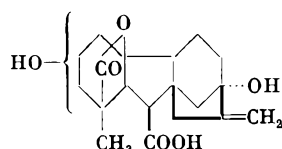
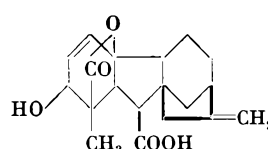
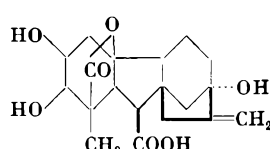
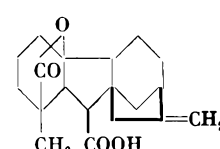
tren wußte, daß die 1-Methylgruppe an einem gesättigten, tertiären C-Atom sitzt<sup>22</sup>. Diese Beobachtung bedingt aber auch, daß auch die  $\gamma$ -Lactonbrücke an der 1-Stellung befestigt sein muß.

Daß die Lactonbrücke tatsächlich in der hier gezeigten Anordnung (1) vorliegt, wird im weiteren damit begründet, daß bei der Hydrierung von Gibberellinsäure (1) mit Pt/H<sub>2</sub> besonders viel Hydrogenolysenprodukt (32) entsteht, was für allylische Lactone typisch ist. Ein weiterer Hinweis auf die Richtigkeit der angegebenen Struktur war die Bildung von Gibberellensäure (31) in wäßrigen Lösungen von Gibberellinsäure. Dabei wird der Lactonring geöffnet und H<sub>2</sub>O abgespalten. Das UV-

Da hier noch einige Unklarheiten bestehen und weitere Untersuchungen nötig sind, soll auch nicht näher auf diese Probleme eingegangen werden.

### 3. Biosynthese

Von großem Interesse ist auch die Biosynthese der Gibberelline. Um hierüber Aufschlüsse zu erhalten, züchtete man *Gibberella fujikuroi* auf Nährböden, die markierte Essigsäure (44) und markiertes Mevalonsäurelacton (43) enthielten. Diese beiden Stoffe werden eingebaut. Auf Grund vieler Untersuchungen glaubt man heute, daß der Weg über ein Diterpen (40), (41) führt.

A<sub>1</sub> (35)F. 285°/255–258° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +36°A<sub>2</sub> (45)F. 256°/235–237° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +12°A<sub>4</sub> (46)F. 255°/214–215° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -3°A<sub>5</sub> (47)F. 260–261° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -77°A<sub>6</sub> (48)F. 222–225°/206–209° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -28°A<sub>7</sub> (49)F. 202° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +20°A<sub>8</sub> (50)F. 210–215° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +30°A<sub>9</sub> (51)F. 208–211° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -12°

Spektrum dieser Verbindung mit einem  $\lambda_{max}$  von 253 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,35) deutet auf ein heteroannulares, konjugiertes Dien hin, dessen Bildung nur unter der Annahme der Struktur (1) für die Gibberellinsäure möglich ist<sup>23</sup>.

Aus all diesen Versuchen und weiteren Resultaten von Kernresonanzspektren und Rotationsdispersionsmessungen folgt eindeutig die hier gezeigte Struktur der Gibberellinsäure.

e) *Stereochemie*. Was noch nicht endgültig abgeklärt ist, ist die Stereochemie<sup>17</sup> der Gibberellinsäure (1), insbesondere was den Ring A betrifft. Die B/C/D-Konfiguration stimmt ja, wie schon erwähnt, mit der für die *allo*-Gibberinsäure (15) bewiesenen überein. Die 2-OH-Gruppe dürfte eine quasi-axiale Stellung haben. Für die Lactonbrücke wurde lange die  $\alpha$ -Stellung angenommen. Seit 1961 glaubt man aber gute Beweise für die  $\beta$ -Stellung zu haben.

Im weiteren geht das 17-C-Atom verloren, der Ring B wird zu einem Fünfring kontrahiert unter gleichzeitiger Bildung der Carboxylgruppe aus dem 9-C-Atom, und schließlich bildet sich noch die Brücke. Diese Vorgänge sind durch den Nachweis der Verteilung der markierten Atome in der hier isolierten Gibberellinsäure (42) sichergestellt<sup>24</sup>.

### 4. Die Gibberelline A<sub>1</sub> bis A<sub>9</sub>

Außer der Gibberellinsäure (= Gibberellin A<sub>3</sub>) sind heute noch acht weitere Gibberelline A<sub>1</sub> bis A<sub>9</sub> bekannt, die untereinander chemisch nahe verwandt sind. Die Formeln (35) und (45) bis (51) geben einen Überblick. Mit Ausnahme von Formel (48), wo die Stellung einer OH-Gruppe im Gibberellin A<sub>6</sub> noch unsicher ist, sind sie alle gut begründet. Der Beweis dieser Strukturen wurde meist so geführt, daß man sie durch mehr oder weniger

<sup>22</sup> N. SHEPPARD, *J. Chem. Soc.* 1960, 3040.

<sup>23</sup> J. S. MOFFAT, *J. Chem. Soc.* 1960, 3054.

<sup>24</sup> A. J. BIRCH, R. W. RICKARDS und H. SMITH, *Proc. Chem. Soc.* 1958, 192, sowie *Tetrahedron* 7 (1959) 241.

langwierige Reaktionsfolgen direkt oder über schon aufgeklärte Verbindungen mit der Gibberellinsäure verknüpfte<sup>25</sup>.

Die Gibberelline A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>4</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>9</sub> und die Gibberellinsäure (= A<sub>3</sub>) werden von *Gibberella fujikuroi* produziert, während man die Gibberelline A<sub>1</sub>, A<sub>5</sub>, A<sub>6</sub> und A<sub>8</sub> in höheren Pflanzen gefunden hat.

Über Unterschiede in der physiologischen Wirkung der Gibberelline ist noch wenig bekannt. Durch Versuche an verschiedenen Pflanzen ist für die Wirkungsstärke (Längenwachstum) die Reihe A<sub>3</sub> > A<sub>1</sub> = A<sub>4</sub> > A<sub>2</sub> als mehr oder weniger allgemeingültig sichergestellt worden<sup>26</sup>. Die neueren, selteneren Gibberelline konnten noch nicht genügend untersucht werden. Aus Versuchen mit Zwergerbsen ergibt sich ungefähr die folgende Klassifizierung:

$$[A_3, A_5, A_7] > [A_1, A_4, A_6] > [A_2, A_8]$$

Es sind aber auch schon Ausnahmen bekannt. So sprechen z. B. Kürbisgewächse schon auf kleine Dosen von A<sub>4</sub> (46) sehr stark an, wogegen die Gibberellinsäure (1) hier auch in der maximal zulässigen Dosis eine geringere Wirkung hervorruft. Diese Beobachtungen und einige weitere Tatsachen, daß z. B. nicht alle Langtagpflanzen auf Gibberellinsäure reagieren, läßt eine gewisse Gibberellin-Spezifität der Pflanzen als möglich erscheinen. Ein strenger Beweis dafür steht aber gegenwärtig noch aus.

Da bis heute nur einige wenige Abbauprodukte der Gibberelline auf synthetischem Weg zugänglich sind, müssen die Gibberelline immer noch biosynthetisch gewonnen werden. Durch geschickte Wahl der Bedingungen gelingt es, von ausgewählten *Gibberella*-Kulturen Gibberellinsäure-Ausbeuten von bis zu 200 mg pro Liter Kulturlösung zu erhalten<sup>27</sup>. Die anderen Gibberelline fallen als Nebenprodukte in Mengen von einigen mg an.

Die Gewinnung der Gibberelline der höheren Pflanzen ist noch etwas mühsamer. Die höchsten Ausbeuten erhielt man bisher bei der Extraktion von unreifen Samen der Feuerbohne *Phaseolus multiflorus*. Sie betragen für A<sub>1</sub> 2 mg/kg, A<sub>5</sub> und A<sub>6</sub> je 1 mg/kg und A<sub>8</sub> 16 mg/kg<sup>28</sup>.

### 5. Physiologische Wirkungen der Gibberelline

Eine Behandlung der Gibberelline, die nicht auch die biologischen Wirkungen berücksichtigen würde, könnte dem Thema niemals gerecht werden. Auf diesem Gebiet gibt es noch viele wichtige und interessante Aspekte. Wie

die am Anfang aufgezählten Beispiele zeigten, wirkt die Gibberellinsäure als Wuchsstoff. Beim Begriff Wuchsstoff denkt man sonst zuerst an die Auxine und vor allem an die  $\beta$ -Indolylessigsäure (Heteroauxin). Charakteristisch für die Wirkung dieses Stoffs ist, daß sie sich vor allem an verletzten Pflanzenteilen oder isolierten Gewebestücken zeigt<sup>29</sup>. Unter den Bedingungen dieser klassischen pflanzenphysiologischen Versuche zeigt nun die Gibberellinsäure keine Wirkung. Um so augenfälliger sind dafür die Effekte, die man erzielt, wenn man Gibberellinsäure an intakten Pflanzen appliziert, wo die  $\beta$ -Indolylessigsäure nur unbedeutende Veränderungen hervorruft.

Um die Behauptung, bei den Gibberellinen handle es sich um Pflanzenhormone, besser begründen zu können, soll nun zunächst ein kurzer Überblick über das recht breite Wirkungsspektrum dieser Stoffe gegeben werden:

- Das *Längenwachstum* beruht vor allem auf einer erhöhten Zellstreckung, sehr wahrscheinlich aber auch auf einer vermehrten Zellteilung. Die Zahl der Internodien bleibt aber unverändert. Daß es sich hier um sehr hochwirksame Stoffe handelt, sieht man schon daran, daß die kleinste Menge Gibberellinsäure, die z. B. an der Gartenerbse *Pisum sativum* noch eine sichtbare Wirkung hervorruft, pro Pflanze etwa 0,01  $\gamma$  beträgt.
- Eine Förderung des *Blattwachstums* tritt zwar nicht immer auf, ist aber vor allem bei den Gräsern von Bedeutung.
- Zur *Einleitung des Blühvorgangs* ist bei den zweijährigen Pflanzen eine Kälteperiode nötig. Die sogenannten Langtagpflanzen setzen erst Blüten an, wenn die Tageslänge einen gewissen Schwellenwert überschreitet. Die Anwendung von Gibberellinen macht diese beiden Bedingungen, die Kälte und den Langtag, hinfällig, in beiden Kategorien von Pflanzen tritt kurze Zeit nach der Applikation das Blühen ein.
- Der Einfluß auf die *Fruchtbildung* ist nicht sehr ausgeprägt. Interessant ist hier die schon erwähnte parthenokarpe Fruchtbildung nach der Anwendung von Gibberellinsäure, wenn wegen Frost oder anderweitiger Zerstörung der Narben oder Staubgefäße eine normale Befruchtung nicht möglich war.
- Die *Sproßruhe*, wie sie für verholzte Gewächse im Winter charakteristisch ist, wird durch Gibberellinsäure unterbrochen. Ebenso schlagen die ruhenden Knospen an Kartoffelknollen rasch aus.
- Auch die *Samenruhe* kann vorzeitig unterbrochen werden, besonders, wenn sie normalerweise durch starke Kälte oder Lichteinwirkung beendet wird. Damit kann man Samen zu beliebigen Zeiten des Jahres auch unter sonst ungünstigen Bedingungen zum Keimen bringen.

<sup>25</sup> B. E. CROSS, R. H. B. GALT, J. R. HANSON, J. MACMILLAN, J. C. SEATON und P. J. SUTER, in <sup>16</sup>, S. 5, weitere Literatur siehe daselbst.

<sup>26</sup> M. J. BUKOVAC und S. H. WITTEW, *Nature* 181 (1958) 1484.

<sup>27</sup> A. BORROW, P. W. BRIAN *et al.*, *J. Sci. Food Agric.* 6 (1955) 340, zitiert nach <sup>18</sup> sowie F. H. STODOLA *et al.*, *Arch. Biochem. Biophysics* 54 (1955) 240.

<sup>28</sup> J. MACMILLAN, J. C. SEATON und P. J. SUTER, *Proc. Chem. Soc.* 1959, 325, und *Tetrahedron* 11 (1960) 60 sowie C. A. WEST und B. O. PHINNEY, *J. Amer. Chem. Soc.* 81 (1959) 2424.

<sup>29</sup> Vgl. z. B. H. FITTING, W. SCHUMACHER, R. HARDER und F. FIRBAS, *Lehrbuch der Botanik*, 26. Auflage, S. 229 ff., Verlag Fischer, Stuttgart 1954; A. FREY-WYSSLING, *Stoffwechsel der Pflanzen*, 2. Auflage, S. 166 ff., Büchergilde Gutenberg, Zürich 1949; vgl. auch <sup>18</sup>, S. 165.

- Die Ausbildung der *Herbstfärbung* und das Abfallen der Laubblätter im Herbst werden durch die Gibberellinsäure verzögert.

## 6. Hormoncharakter der Gibberelline

Auffällig an all diesen Wirkungen ist nun, daß der angewendete Stoff in physiologischer Dosierung nicht irgendeine wilde Geschwulst oder sonstige Mißbildungen hervorruft, sondern nur Vorgänge beschleunigt oder vorzeitig einleitet, die sonst auch eingetreten wären. Schon diese Beobachtung ließ vermuten, daß Stoffe vom Gibberellin-Typus auch in den höheren Pflanzen vorkommen und dort als Regler wirken müßten, was unterdessen auch tatsächlich nachgewiesen werden konnte<sup>28</sup>. Unter Berücksichtigung der obengenannten Wirkungen hat man die Gibberelline als Pflanzenhormone bezeichnet. Hier muß darauf hingewiesen werden, daß der Hormonbegriff in der Botanik nicht ganz so exklusiv ist wie in der übrigen Biologie. Während man sonst einen vom Wirkungsort getrennten, bestimmten Bildungsort, meist eine Drüse, und den Transport durch den Kreislauf voraussetzt, ist es im Fall der Gibberelline bis jetzt nicht gelungen, genau festzustellen, wo die Bildung stattfindet. Auch die «Polarität des Transports» kann hier nicht beobachtet werden. Man hat sich dabei vorzustellen, daß der Wirkstoff nur in einer Richtung transportiert werden kann. Die Gibberelline kann man aber an jedem beliebigen Teil der Pflanze applizieren, ohne daß sich die Wirkung deutlich verändert.

Obschon die beiden zuletzt genannten Bedingungen von den Gibberellinen, im Gegensatz zur  $\beta$ -Indolylessigsäure, nicht erfüllt werden, darf man vernünftigerweise dennoch von Pflanzenhormonen sprechen. Eine entscheidende Rolle im weiteren Beweis dieser Hypothese spielten Beobachtungen an durch Zucht und Auslese erhaltenen Zwergbohnen und -erbsen, wie sie im Gartenbau häufig anzutreffen sind, sowie an Zwergformen von Mais. Diese Mutanten sprechen auf Gibberellinsäure besonders stark an, wobei rasch das Aussehen der entsprechenden normalgroßen Formen erreicht wird.

Durch ähnliche Beobachtungen an Bakterien angelegt, wurde nun postuliert, daß das Auftreten von Zwergformen eine rezessive Eigenschaft sein könnte, daß die Zwergmutanten also durch die Veränderung eines Gens die Eigenschaft, selbst Gibberelline zu bilden, ganz oder teilweise eingebüßt hätten. In jüngerer Zeit gelang mit den unterdessen verfeinerten Extraktions- und Aufarbeitungsmethoden der Nachweis, daß die in den Zwergformen enthaltene Gibberellinmenge 50 bis 0% derjenigen in den entsprechenden normalgroßen Formen beträgt.

## 7. Praktische Anwendungen

Auf Grund all dieser Kenntnisse wäre nun zu erwarten, daß die Gibberelline der Landwirtschaft ungeahnte Möglichkeiten eröffnen würden. An Versuchen zur prakti-

schon Anwendung hat es auch keineswegs gefehlt. Das war aber auch der Moment, in dem die ersten Bedenken auftauchten.

Es wurde schon ganz am Anfang erwähnt, daß bei Wiesen, die mit Gibberellinsäure behandelt wurden, der Heuertrag um bis zu 25% erhöht werden konnte. Beim zweiten Schnitt, wie er normalerweise im Spätsommer oder Herbst ausgeführt wird, mußte man dann allerdings feststellen, daß hier gegenüber den nicht behandelten Kontrollwiesen so große Verminderungen des Ertrags auftraten, daß der Effekt im ganzen gesehen aufgehoben oder doch so stark vermindert wurde, daß er in keinem Verhältnis zum Aufwand mehr stand. Als einziger Vorteil bleibt, daß der erste Schnitt dank dem beschleunigten Wachstum einige Zeit früher vorgenommen werden kann als normal<sup>5</sup>.

Bei Versuchen mit Getreidesorten führte das verstärkte Sproßwachstum meist zu einer verminderten Widerstandskraft der Stengel auf äußere mechanische Einflüsse. Fast immer war auch die Zahl der Blüten vermindert, in manchen Fällen wurden stark deformierte oder überhaupt keine Blüten gebildet, so daß der Ertrag weit unter dem Normalwert lag<sup>30</sup>. Beim Anbau von Gemüse kann die Gibberellinsäure meist nicht verwendet werden, da ihre Hauptwirkung, die Verstärkung des Stengelwachstums, kaum das ist, was man für die Produktion von Salat, Kohl und dergleichen brauchen kann.

Hat man nicht einen ausgesprochen nährstoffreichen Boden zur Verfügung, so treten wegen des allzu rasch voranschreitenden Wachstums leicht Chlorosen auf, die sich durch weiße bis gelbe Flecken auf den Blättern bemerkbar machen. Es handelt sich hier um eine typische Mangelkrankheit, die zeigt, daß die Produktion von Chlorophyll mit dem beschleunigten Wachstum nicht mehr Schritt halten kann, oder daß die dafür benötigten Nährstoffe nicht in genügender Menge zur Verfügung stehen.

Diese etwas enttäuschenden Erfahrungen haben einen Teilnehmer am Gibberellin-Symposium 1960 zur Aussage veranlaßt, die einzige Anwendungsmöglichkeit der Gibberelline liege zurzeit auf dem Gebiet des Schnittblumenanbaus und der Zierpflanzenkulturen. Das ist sicher übertrieben, sind doch auch viele Beispiele bekannt, wo sehr erfreuliche Erfahrungen gesammelt wurden. Neben der schon erwähnten parthenokarpen Fruchtbildung handelt es sich dabei vor allem um Experimente, in denen der Blühvorgang vorzeitig ausgelöst oder ein Ruhezustand von Sprossen oder Samen vorzeitig abgebrochen wurde. Das kann von großer Bedeutung sein, wenn man beispielsweise Saatgut in ein Land der südlichen Hemisphäre exportieren und dort zum Keimen bringen will, ohne daß die dafür notwendige Kälteperiode abgewartet werden kann.

Eine allgemeine Verbreitung der Anwendung von Gibberellinsäure-Präparaten war bis jetzt auch deshalb nicht

<sup>30</sup> H. SCHMALZ, in <sup>16</sup>, S. 180.



möglich, da dafür viele Kenntnisse und Erfahrungen nötig sind. Für jede Pflanze gilt es nämlich, den genau richtigen Zeitpunkt der Applikation durch Experimente festzustellen, wenn man einigermaßen Erfolg haben will. Dazu ein Beispiel: Viele Pflanzen bilden zuerst in einem vegetativen Stadium den Sproß und Blätter. Nach einer kurzen Ruhepause beginnen sich die Blütenanlagen zu entwickeln. Will man nun hier die Blütenbildung beschleunigen, so ist es wichtig, daß man die Gibberellinsäure möglichst kurz nach dem Ende der Ruhepause appliziert. Kommt man damit früher, so wird die bereits zur Ruhe gekommene vegetative Entwicklung erneut angekurbelt, und es werden noch mehr Blätter gebildet, der Blühvorgang wird dabei verzögert. Wartet man aber zu lange, so wird man zwar den Blühvorgang noch etwas beschleunigen, der Zeitgewinn nimmt jedoch rasch ab.

Bei vielen Versuchen hat sich auch gezeigt, daß die Wirkung stark konzentrationsabhängig ist. Die Applikation der optimalen Gibberellinsäuremenge zur genau richtigen Zeit dürfte dem Laien aber oft große Schwierigkeiten bereiten.

### 8. Biochemie

Angesichts dieser Hindernisse, die einer allgemeinen praktischen Anwendbarkeit der Gibberelline zur Zeit noch im Wege stehen, aber sicher auch, weil die Chemie dieser

Stoffe weitgehend abgeklärt ist, hat die Zahl der Publikationen in den letzten zwei Jahren ziemlich stark abgenommen. Andererseits ist aber eine deutliche Verschiebung des Schwerpunkts der Gibberellin-Forschung auf das rein biochemische Gebiet festzustellen. Es wurde bereits gezeigt, wie man versucht hat, zu beweisen, daß die Gibberelline tatsächlich pflanzeneigene Hormone sind. Neuere Arbeiten befassen sich nun vor allem mit Wechselwirkungen zwischen den Gibberellinen und anderen Wirkstoffen, vor allem der  $\beta$ -Indolylessigsäure. Auf Grund der bis jetzt publizierten Arbeiten wäre es allerdings verfrüht, irgendwelche verbindlichen Aussagen über die Art und das Ausmaß solcher Wechselwirkungen zu machen. Wenn auch die Erfolge auf diesem Gebiet, vor allem für die breite Öffentlichkeit und im Hinblick auf eine kommerzielle Verwertbarkeit, wesentlich weniger spektakulär sein werden als bei den ersten Experimenten, so darf man doch annehmen, daß auf diesem Weg Einblicke in verschiedene pflanzliche Entwicklungsvorgänge und ihre Steuerung gewonnen werden können, über die bis jetzt erst sehr bescheidene Kenntnisse existieren.

Den Herren Professoren T. REICHSTEIN und CH. TAMM möchte ich für die vielen wertvollen Anregungen und das große Interesse, das sie dieser Arbeit entgegengebracht haben, den besten Dank aussprechen.