

80. Ein neuer synthetischer Zugang zu Ubichinonen

von August Rüttimann* und Peter Lorenz¹⁾

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

Herrn Dr. Otto Isler zum 80. Geburtstag gewidmet

(9.IV.90)

A New Synthetic Route to Ubiquinones

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

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

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

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

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

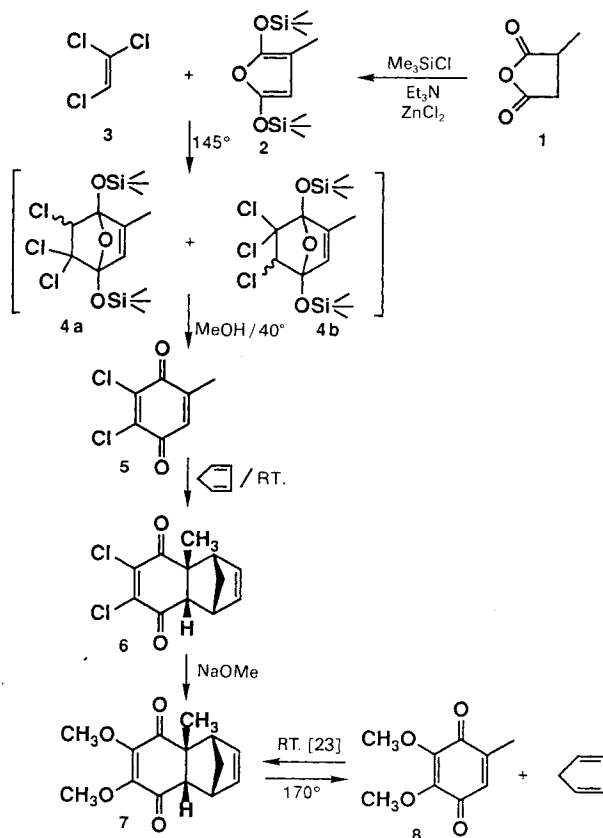
Die Herstellung der aromatischen Komponente **8**, sowie deren Verknüpfung mit den Seitenkettenkomponenten **9** war in den letzten Jahren Gegenstand intensiver Untersuchungen [13]. Als Ausgangsmaterial für die Herstellung von **8** wurden u. a. Vanillin [14], Gallussäure [15], Pyrogallol [15a] [16]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

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

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

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

Schema 1



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

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

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

2.2. Herstellung von Ubichinonen 11a und 11b. Analog der Synthese von Vitamin K₁ und K₂ [23] [24] wurde die Verbindung **7** in α -Stellung zur (C=O)-Gruppe mit *t*-BuOK in Toluol/*t*-BuOH deprotoniert und mit Geranylarnesyl-bromid (**9c**)⁴⁾ bzw. Solanesyl-bromid (**9d**)⁵⁾ alkyliert (Schema 2). Dabei wurden in guten Ausbeuten die entsprechenden Alkylierungsprodukte **10a** bzw. **10b** erhalten⁶⁾. Dank den basischen Bedingungen gibt es bei dieser Alkylierung keine feststellbaren Isomerisierungen der (*E*)-Doppelbindungen oder Zyklisierungen der Seitenkette [12].

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

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

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

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

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

3. *rac*-6,7,-Dichloro-1,4,4a,8a α -tetrahydro-4a α -methyl-1 α ,4 α -methanonaphthalin-5,8-dion (**6**). In eine Glasampulle (50 ml) wurden **2** (13,0 g, *ca.* 50 mmol), 1,1,2-Trichloroethen (**3**; 40 g, 0,3 mol; *Fluka, puriss.*) und 1,2-Epoxybutan⁷⁾ (2 ml) gegeben und unter Ar zugeschmolzen. Nachher wurde die Ampulle in einem Stahlautoklaven eingeschlossen und 64 h auf 145° (Badtemp.) erwärmt. Nach dem Abkühlen auf RT. wurde der Überschuss an 1,1,2-Trichloroethen entfernt und der Rückstand in MeOH (100 ml) bei 45° gerührt. Danach wurde eingeengt, in MeOH (30 ml) wieder gelöst und mit Cyclopentadien [29] (6,4 g, 8 ml, *ca.* 0,1 mol) versetzt. Nach 1½ h wurde auf –20° abgekühlt, die ausgefallenen Kristalle abfiltriert und mit wenig MeOH (–20°) gewaschen; 6,5 g (50,3%) reines **6** als beige Kristalle. Schmp. 114°. Eine aus Hexan umkristallisierte Probe besass einen Schmp. von 114–115°. UV (EtOH): 266 (4,08). IR (KBr): 2980 m , 1687 s , 1562 s , 900 s , 693 s . ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): 1,55 (*s*, CH₃); 1,61, 1,73 (je *br. d*, *J* = 10, CH₂); 3,06 (*d*, *J* = 3, H–C(8a)); 3,18, 3,51 (je *br. s*, H–C(1), H–C(4)); 6,05, 6,16 (je *dd*, *J* = 6,3, H–C(2), H–C(3)). MS: 256 (3, *M*⁺), 221 (2, [*M* – Cl]⁺), 193(3), 66 (100, [C₅H₆]⁺). Anal. ber. für C₁₂H₁₀Cl₂O₂ (257,12): C 56,06, H 3,92, Cl 27,58; gef.: C 55,90, H 4,04, Cl 27,88.

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

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

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

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

⁷⁾ Zum Abfangen etwelcher gebildeter HCl.

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

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

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

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

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

LITERATURVERZEICHNIS

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

- [10] a) C. H. Shunk, R. E. Erickson, E. L. Wong, K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5000; b) R. Rüegg, U. Gloor, R. N. Goel, G. Ryser, O. Wiss, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 2616; c) H. Mayer, O. Isler, 'Synthesis of Ubiquinones', in 'Methods in Enzymology', Eds. D. B. McCorwick und L. D. Wright, Academic Press, New York, 1971, Teil C, S. 182ff.
- [11] a) L. F. Fieser, W. P. Campbell, E. M. Fry, M. D. Gates, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2559; b) L. F. Fieser, *ibid.* **1940**, *62*, 430; *J. Biol. Chem.* **1940**, *133*, 391; c) O. Isler, U.S. Patent 2,325,681, 30.8.1939; *Chimia* **1951**, *5*, 249.
- [12] L. M. Jackman, R. Rüegg, G. Ryser, C. von Planta, U. Gloor, H. Mayer, P. Schudel, M. Kofler, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1965**, *48*, 1332.
- [13] a) H. Eto, C. Eguchi, *Chem. Lett.* **1988**, 1597; b) D. Eren, E. Keinan, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4356; c) K. Sato, O. Miyamoto, S. Inoue, T. Yamamoto, Y. Hirasawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 153; d) T. Yoshizawa, H. Toyofuku, K. Tachibana, T. Kuroda, *Chem. Lett.* **1982**, 1131; e) Y. Fujita, M. Ishiguro, T. Onishi, T. Nishida, *Synthesis* **1981**, 469; f) Y. Naruta, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4097; Y. Naruta, K. Maruyama, *Chem. Lett.* **1979**, 885; g) S. Terao, K. Kato, M. Shiraishi, H. Morimoto, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 868; h) S. Inoue, R. Yamaguchi, K. Saito, K. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 3098.
- [14] a) K. Sato, S. Inoue, H. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 3455; b) K. Koshi, M. Shimizu, *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 2343; c) L. Blaha, J. Weichet, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1965**, *30*, 2068; d) M. Shimizu, K. Koshi, *Chem. Pharm. Bull.* **1963**, *11*, 404; e) W. K. Anslow, J. N. Ashely, H. Raistrick, *J. Chem. Soc.* **1938**, 439.
- [15] a) H. Sugihara, M. Watanabe, Y. Kawamatsu, H. Morimoto, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *763*, 109; b) *F. Hoffmann-La Roche AG*, Brit. Patent 889704, Pr. 8.6.1960.
- [16] L. Syper, K. Kloc, J. Mlochowski, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 123.
- [17] E. Keinan, D. Eren, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3872.
- [18] P. Brownbridge, T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3423.
- [19] S. Danishefsky, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807, Fussnote 16.
- [20] a) G. Nagendrappa, K. Griesbaum, *J. Agric. Food Chem.* **1978**, *26*, 581; b) P. Bartlett, R. Helgeson, O. A. Wersel, *Pure Appl. Chem.* **1968**, *16*, 187; G. Nagendrappa, *Org. Synth.* **1973**, *53*, 1855.
- [21] T. Miettinen, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1978**, *32*, 359.
- [22] a) R. K. Norris, S. Sternhell, *Aust. J. Chem.* **1973**, *26*, 333; b) J. Cason, R. E. Harman, P. T. Adams, S. Goodwin, *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 328; c) A. Angellotti, A. Oliverio, *Gazz. Chim. Ital.* **1940**, *70*, 789.
- [23] G. H. Büchi, A. Rüttimann, Eur. Patentschrift, 0132741 B1, 11.03.87 [Pr. (CH): 28.07.83]; U.S. Patent 4,603,223, 1986.
- [24] A. Rüttimann, *Chimia* **1986**, *40*, 290.
- [25] R. L. Rowland, P. H. Latimer, J. A. Giles, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4680.
- [26] R. Rüegg, U. Gloor, A. Langemann, M. Kofler, C. von Planta, G. Ryser, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1960**, *43*, 1745.
- [27] L. H. Chopard-dit-Jean, U. Gloor, O. Isler, R. Marbet, M. Mazzuchelli, R. Rüegg, G. Ryser, K. Schleich, P. Schudel, U. Schwieter, M. Zingg, unveröffentlichte Arbeiten.
- [28] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- [29] R. B. Moffett, *Org. Synth.* **1963**, *Coll. Vol. 4*, 238.
- [30] O. Isler, R. Rüegg, L. Chopard-dit-Jean, H. Wagner, K. Bernhard, *Helv. Chim. Acta* **1956**, *39*, 897.