

Ubichinone und verwandte Substanzen, XVI<sup>1)</sup>

## Photooxydation von Ubichinon-7<sup>2)</sup>

von Hiroshi Morimoto, Isuke Imada und Giichi Goto

Aus den Forschungslaboratorien für Chemie der Takeda Chemische Industrie AG,  
Juso/Osaka, Japan

Eingegangen am 11. Dezember 1969

Kristalle von Ubichinon-7 (**1**) werden ohne Lösungsmittel mit Sonnenlicht bestrahlt. Danach lassen sich außer bekannten Derivaten von **1** [Hydrochinon **3**, Chromenol- **2**, Desmethyl-Verbindung **4**, *trans*- $\gamma$ -Hydroxy-isoubichinon-7 (**6**)], das *trans*- $\gamma$ -Hydroperoxy-isoubichinon-7 (**5**) und zwei Monoepoxide (**7** und **8**) isolieren. **5** ergab nach NaBH<sub>4</sub>-Reduktion **6**. Der Reaktionsmechanismus wird diskutiert.

*Ubiquinone and Related Compounds, XVI<sup>1)</sup>. Photooxidation of Ubiquinone-7<sup>2)</sup>*

Crystalline ubiquinone-7 (**1**) is irradiated with sunlight without solvent. From the reaction mixture *trans*- $\gamma$ -hydroperoxy-isoubiquinone-7 (**5**) and two monoepoxides **7** and **8** of **1** are obtained in addition to the known compounds, hydroquinone **3**, chromenol- **2**, demethyl derivatives **4** and *trans*- $\gamma$ -hydroxy-isoubiquinone-7 (**6**). **5** is transformed into **6** by reduction with sodium borohydride. The reaction mechanisms are discussed.

In der vorhergehenden Mitteilung<sup>1a)</sup> berichteten wir, daß Ubichinon-7 (**1**) in alkoholischer Lösung durch Sonnenbestrahlung hauptsächlich in Ubichromenol-6 (**2**), Ubichinol-7 (**3**; Hydrochinon von **1**), Desmethyl-ubichinon-7 (**4**) und  $\gamma$ -Alkoxy-isoubichinon-7 (**11a**, **b**) übergeht. Inzwischen erschienen photochemische Arbeiten über Phyllochinon und Menachinon<sup>3,4)</sup>. Diese Chinone wurden in Benzol- oder Cyclohexanlösung durch Belichtung primär nach der *Schenck-Reaktion*<sup>5–7)</sup>, also unter Verschiebung der  $\beta$ - $\gamma$ -Doppelbindung zur  $\alpha$ - $\beta$ -Position, in  $\gamma$ -Hydroperoxide übergeführt, welche weiter ins  $\gamma$ -Hydroxy-Derivat übergehen. Ein Hydroperoxid **5**

<sup>1)</sup> 1a) XV. Mitteilung: H. Morimoto, I. Imada und G. Goto, Liebigs Ann. Chem. **729**, 184 (1969). — 1b) Zugleich XVIII. Mitteilung der Reihe „Über die Bestandteile der Hefe“.

<sup>2)</sup> Zur Nomenklatur vgl. H. Morimoto, I. Imada und G. Goto, Liebigs Ann. Chem. **729**, 171 (1969).

<sup>3)</sup> M. Ohmae und G. Katsui, Vitamins [Kyoto] **35**, 116 (1967).

<sup>4)</sup> C. D. Snyder und H. Rapoport, J. Amer. chem. Soc. **91**, 731 (1969).

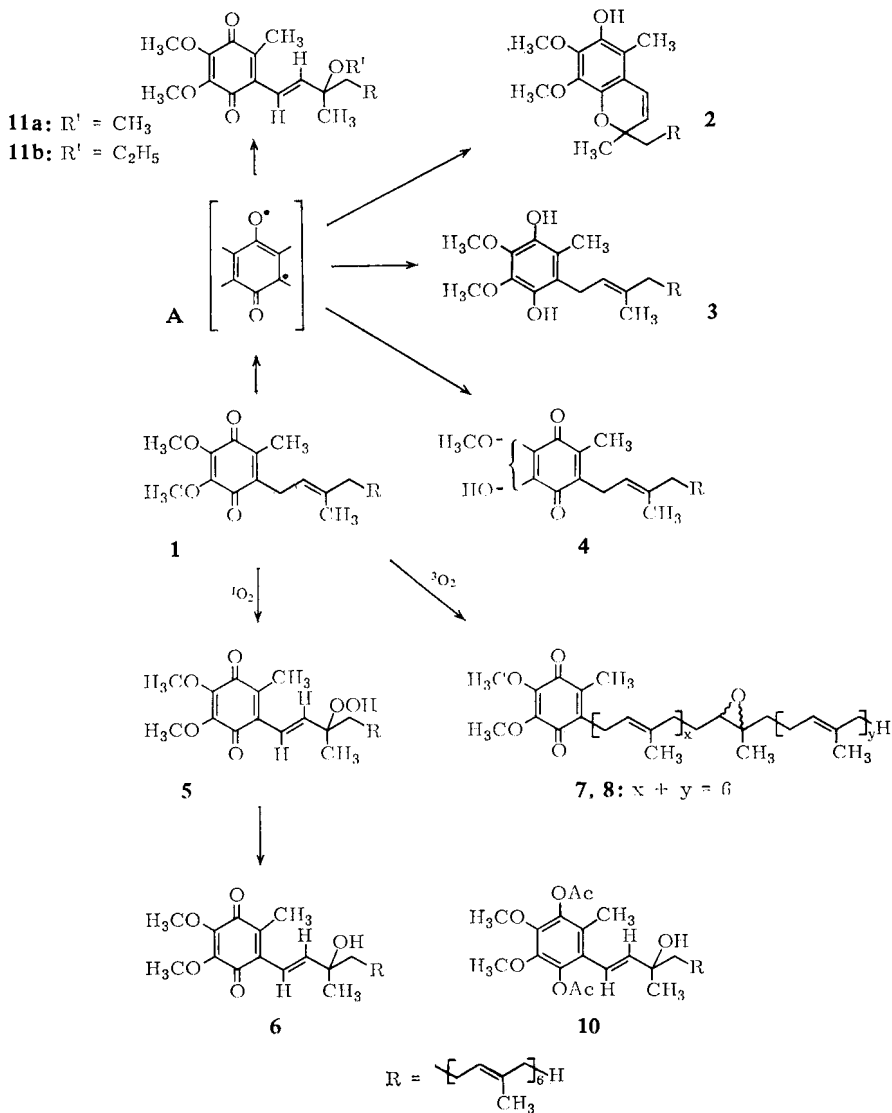
<sup>5)</sup> G. O. Schenck, Naturwissenschaften **35**, 28 (1948).

<sup>6)</sup> G. O. Schenck, Angew. Chem. **69**, 579 (1957), und dort zitierte Lit.

<sup>7)</sup> Vgl. W. A. Noyes jr., G. S. Hammond und J. N. Pitts jr., Advances in Photochemistry, Bd. VI, S. 41, Wiley & Sons, New York 1968.

oder Hydroxid **6** von **1** wurde bei unserer Untersuchung<sup>1a)</sup> nicht nachgewiesen. Wir nahmen an, daß die photochemische Reaktion von **1** in alkoholischen Medien zu **11a** bzw. **11b** anstatt zu **5** und **6** führte.

Schema 1



Um diese Annahme zu beweisen, setzten wir **1** *ohne Lösungsmittel* in Gegenwart von Sauerstoff dem Sonnenlicht aus. **1** schmolz allmählich zu einem roten Öl. Nach 30 Std. lieferte der Belichtungsansatz nach Florisil- und anschließender präparativer Dünnschichtchromatographie mit Benzol/Essigester (9:1) die acht Substanzen **2**–**9** (Schema 1), von denen **2**, **3**, **4** und **6** (als *trans*- $\gamma$ -Hydroxy-isoubichinon-7<sup>1a)</sup>) durch einen Vergleich mit authentischen Proben charakterisiert wurden. Das Chinon **5** wurde der Isoubichinon-Gruppe zugeordnet durch das UV-Maximum bei 313 nm sowie die IR-Absorption bei  $1590\text{ cm}^{-1}$  (konjugierte Doppelbindung). Es wurde als  $\gamma$ -Hydroperoxy-Verbindung charakterisiert durch die IR-Banden bei  $3450\text{ cm}^{-1}$  (OOH)<sup>8)</sup> sowie durch NMR-Signale bei  $\tau = 8.62$  ( $\text{CH}_3\text{—C—O—O}$ ), 3.69 (Chinon— $\text{CH}=\text{CH—C—O—O}$ ) und 2.38 (OOH). Im Massenspektrum erscheinen die Massenpeaks  $M + 2$  ( $m/e = 692$ ) und  $M$  (690), die um 2 O-Atome größer als die von **1** sind sowie die Fragmente **A** (235) und **B** (197)<sup>9,10)</sup>. Dann wurde **5** nach der beim Hydroperoxymenachinon benutzten Methode, nämlich mit  $\text{NaBH}_4$ , reduziert und das dabei entstandene Hydrochinon mit Eisen(III)-chlorid zum Chinon oxydiert. Das Chinon und sein Hydrochinon-diacetat **10** ließen sich als **6** bzw. als sein Hydrochinon-diacetat identifizieren. Damit wurden die  $\gamma$ -Hydroperoxy-Struktur und die *trans*-Konfiguration von **5** sichergestellt.

Die Chinone **7** und **8** zeigen ähnliche UV-Maxima (275 nm) und IR-Spektren wie **1**, aber im Massenspektrum eine Molekülmasse bei  $m/e = 674$ , welche ein O-Atom mehr als **1** aufweist, sowie die Fragmente **A** (235) und **B** (197). Im NMR-Spektrum sind die zu einer Epoxy-Gruppierung passenden Signale bei  $\tau = 8.83$  ( $\text{CH}_3\text{—C—O}$ ), 8.75 ( $\text{CH}_2\text{—C—O}$ ) und 7.5 ( $\text{CH—O}$ ) ersichtlich. Es handelt sich demnach bei **7** und **8** um *Epoxyde* von **1**.

Vor kurzer Zeit haben wir<sup>11)</sup> aus dem Myzel von *Pseudomonas alkanoilytica* und aus Herzmuskeln des Wales jeweils zwei stereochemische Gruppen der Monoepoxyde von Ubichinon-8, -9 und -10 aufgefunden und beide nach ihren  $R_F$ -Werten im Dünnschichtchromatogramm mit  $\alpha$  bzw.  $\beta$  bezeichnet. In jeder Gruppe zeigten die Glieder auf einer paraffinierten Kieselgelplatte mit 90proz. Aceton regelmäßig mit der Zahl der Isopren-Einheiten abnehmende  $R_F$ -Werte. Damals wurde  $\alpha$ -Epoxy-ubichinon-9 ausführlich untersucht und als Gemisch aus neun Monoepoxyden des Ubichinons-9 erkannt, in denen je eine der neun Doppelbindungen epoxydiert ist.

**7** und **8**, die im Dünnschichtchromatogramm auf Kieselgel mit Benzol/Essigester (9:1) die  $R_F$ -Werte der  $\alpha$ -Epoxy- (0.47) bzw.  $\beta$ -Epoxy-Gruppe (0.41) zeigten,

<sup>8)</sup> G. O. Schenck und K. H. Schulte-Elte, Liebigs Ann. Chem. **618**, 185 (1958).

<sup>9)</sup> H. Morimoto, T. Shima, I. Imada, M. Sasaki und A. Ouchida, Liebigs Ann. Chem. **702**, 137 (1967).

<sup>10)</sup> R. F. Muraca, J. S. Whittick, G. D. Daves jr., P. Friis und K. Folkers, J. Amer. chem. Soc. **89**, 1505 (1967).

<sup>11)</sup> H. Morimoto, I. Imada, M. Watanabe, Y. Nakao, M. Kuno und N. Matsumoto, Liebigs Ann. Chem. **729**, 184 (1969).

wurden nach ihrem Verhalten an paraffiniertem Kieselgel  $\alpha$ -Epoxy- ( $R_F = 0.85$ ) bzw.  $\beta$ -Epoxy-ubichinon-7 ( $R_F = 0.75$ ) zugeordnet (Abbildung 1). Ob sie ebenfalls, wie  $\alpha$ -Epoxy-ubichinon-9, Gemische sind, ist nicht untersucht worden. In einem „ $\gamma$ -Chinon“ (9) wird nach physikochemischen Daten di-epoxydiertes **1** vermutet; wegen seiner kleinen Menge wurde es nicht weiter untersucht.

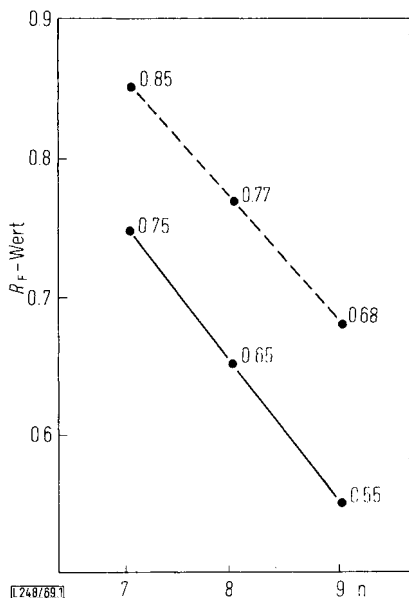


Abbildung 1.  $R_F$ -Werte von  $\alpha$ -Epoxy-ubichinon-n (—) und  $\beta$ -Epoxy-ubichinon-n (---) an paraffiniertem Kieselgel G mit 90proz. Aceton (Anfärbereagenz: Leukomethylenblau)

Bei den geschilderten Reaktionen wird das Chinon **1**, wie unter Lit. <sup>1a)</sup> angegeben, zuerst zum Biradikal **A** sensibilisiert, welches weiter in **2**, **3** und **4** übergeht. Es ist bekannt, daß die Chinone eine Rolle als Sensibilisator spielen <sup>12)</sup>. **1** sensibilisiert den Sauerstoff zum Singulett-Sauerstoff <sup>13,14)</sup>. Dieser lagert sich an eine Doppelbindung von **1** an; das Peroxy-Radikal zieht einen allylischen Wasserstoff an, wodurch **5** entsteht. Nach der Modellbetrachtung sollte sich die Umgebung des Chinon-Teils von **1** in einer möglichst spannungslosen sterischen Konformation **B** befinden. Bei der Schenck-Reaktion läßt sich der zur  $C_\alpha-C_\beta-C_\gamma$ -Ebene axiale Wasserstoff vom  $C_\alpha$  als Radikal im Chinon-Sauerstoff-Komplex **C** ablösen, wie Rapoport <sup>4)</sup> diskutiert;

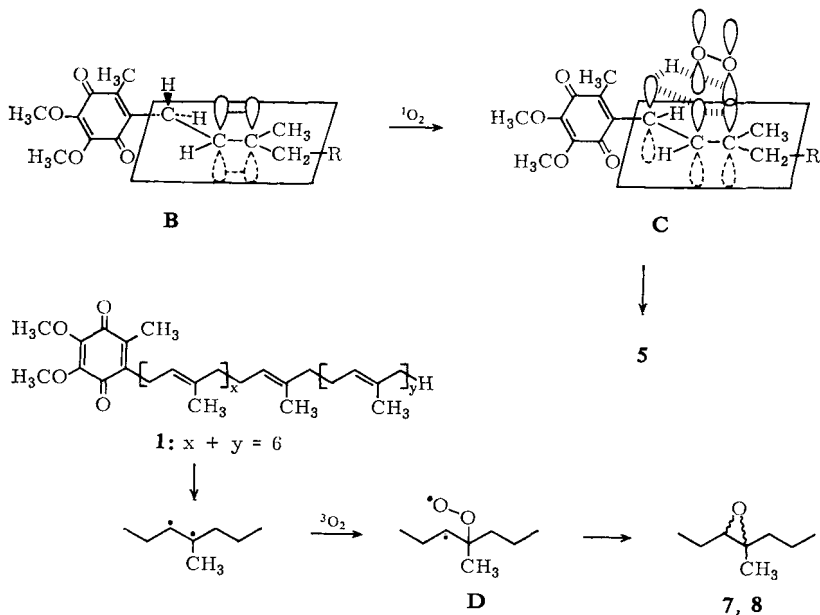
<sup>12)</sup> G. S. Hammond, J. Saltiel, A. A. Lamola, N. J. Turro, J. S. Bradshaw, D. O. Cowan, R. C. Counsell, V. Vogt und C. Dalton, J. Amer. chem. Soc. **86**, 3197 (1964).

<sup>13)</sup> C. S. Foote und S. Wexler, J. Amer. chem. Soc. **86**, 3879 (1964).

<sup>14)</sup> E. J. Corey und W. C. Taylor, J. Amer. chem. Soc. **86**, 3882 (1964).

nach dem „concerted“-Mechanismus<sup>15)</sup> entsteht die stabile *trans*- $\alpha,\beta$ -Doppelbindung. **6** könnte aus **5** entweder im Lauf der Isolierung nach homolytischer Abspaltung oder durch Angriff des Wasserstoff-Radikals entstehen<sup>16)</sup>. Wenn eine Doppelbindung der Isopren-Seitenkette sensibilisiert wird, so entsteht nach Anlagerung des Sauerstoffs eine Zwischenstufe **D**. **1** liefert entweder mit **D** oder mit **5** jeweils das Epoxid **7** oder **8**<sup>17-19)</sup> (Schema 2).

Schema 2



## Beschreibung der Versuche

Zur *Dünnschichtchromatographie* verwandte man 10 g Kieselgel G (Merck) als Träger je Platte (20 × 20 cm) und markierte Chinone mit Leukomethylenblau- sowie phenolische Substanzen mit  $\text{FeCl}_3/\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ -Reagenz. — Allgemeine Meßmethoden finden sich in Lit.<sup>1a)</sup>.

<sup>15)</sup> K. H. Schulte-Elte und G. Ohloff, *Helv. chim. Acta* **51**, 494 (1968).

<sup>16)</sup> C. Walling und LaDonne Heaton, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 38 (1965).

<sup>17)</sup> Vgl. J. O. Edwards, *Peroxide Reaction Mechanisms*, S. 107, Interscience Publ., London 1962.

<sup>18)</sup> R. L. Kenney und G. S. Fisher, *J. org. Chemistry* **28**, 3509 (1963).

<sup>19)</sup> W. F. Brill, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 141 (1963).

### Photoreaktion mit Sauerstoff

2.875 g **1** wurden in einer flachen Glasschale (Durchmesser 20 cm) der Sonne 4 Tage (30 Stdn.) lang ausgesetzt. Die Kristalle schmolzen zu einem roten Öl, das in 10 ccm Chloroform gelöst an 50 g Florisil (100–200 mesh, Säule  $2.4 \times 30$  cm) chromatographiert wurde:

| Frakt. | Fließmittel              | ccm | Bestandteile | mg   |
|--------|--------------------------|-----|--------------|------|
| 1      | Chloroform               | 20  |              | 26   |
| 2      | Chloroform               | 120 | 1–3, 5–9     | 1730 |
| 3      | Chloroform               | 70  |              | 421  |
| 4      | Chloroform/Äthanol (8:2) | 120 |              | 565  |
| 5      | Äthanol                  | 180 |              | 80   |
| 6      | Methanol                 | 300 | 4            | 30   |

Der Rückstand (1.73 g) von Frakt. 2 wurde auf 20 Kieselgelschichten mit Benzol/Essigester (9:1) in sechs Chinone mit  $R_F = 0.72$  (**1**; 998 mg, 35%), 0.47 (**7**), 0.41 (**8**), 0.36 (**9**), 0.26 (**5**) und 0.19 (**6**), sowie zwei Phenole mit  $R_F = 0.76$  (**2**; 90 mg, 3%) und 0.70 (**3**; 10 mg, 0.3%) getrennt und jedes Chinon 3 mal mit je 100 ccm Äther extrahiert.

*trans-γ-Hydroperoxy-isoubichinon-7* (**5**). — Die Substanz mit  $R_F = 0.26$  (342 mg) wurde weiter auf 5 Dünnschichtplatten mit Benzol/Essigester (4:1) chromatographiert und die Zone mit  $R_F = 0.52$  dreimal mit je 50 ccm Äther extrahiert. Die äther. Extrakte ergaben ein gelbrotes Öl; Ausbeute 171 mg (6%). — *UV-Maximum*: Oxydierte Form 235 (Schulter), 313 nm; reduzierte Form 261, 300 nm. — *IR-Absorptionen*: 3450 (OOH), 1655, 1645, 1605 (Chinon), 1590  $\text{cm}^{-1}$  (konj. C=C). — *NMR-Spektrum*:  $\tau = 8.62$  ( $\text{CH}_3\text{—C—O—O}$ , s), 3.69 (Chinon- $\text{CH=CH—C—O—O}$ , s), 2.38 (OOH, s). — *Massenpeaks*:  $\text{C}_{44}\text{H}_{66}\text{O}_6$  (690.97);  $m/e = 692$  ( $M + 2$ ), 690 ( $M$ ), 235 ( $A$ ), 197 ( $B$ ).

*Reduktive Acetylierung von 5 zu 10*: 18 mg **5** in 0.1 ccm Triäthylamin wurden mit 0.5 ccm Acetanhydrid und 20 mg Zink-Staub 4 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wurde mit 1proz.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung neutralisiert und dreimal mit je 10 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Der aus dem Chloroformextrakt erhaltene Rückstand wurde an 2 g Kieselsäure (Mallinckrodt, Säule  $1 \times 5$  cm) mit Chloroform chromatographisch gereinigt und ergab das Diacetat **10** von *trans-γ-Hydroxy-isoubichinol-7* als farbloses Öl; Ausbeute 19 mg (97%). — *NMR-Spektrum*:  $\tau = 8.70$  ( $\text{CH}_3\text{—C—O}$ , s), 4.21 (*trans*-Chinol- $\text{C=CH—}$ , d;  $J = 17$  Hz), 3.71 (*trans*-Chinol- $\text{CH=C—}$ , d;  $J = 17$  Hz).

*trans-γ-Hydroxy-isoubichinon-7* (**6**). Die Substanz mit  $R_F = 0.19$  (102 mg) wurde auf einer Dünnschichtplatte mit Benzol/Essigester (4:1) chromatographiert. Die Zone mit  $R_F = 0.38$  ergab nach Extraktion mit Äther **6** als gelbrotes Öl; Ausbeute 34 mg (1.2%). — *NMR-Spektrum*:  $\tau = 8.70$  ( $\text{CH}_3\text{—C—O}$ , s), 3.59 (Chinon- $\text{CH=CH—C—O}$ , s).

*Überführung von 5 in 6*: 44 mg **5** in 10 ccm Äthanol wurden mit 36 mg  $\text{NaBH}_4$  1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wurde i. Vak. eingedampft, mit 10 ccm 0.1n HCl versetzt und dreimal mit je 10 ccm Äther ausgeschüttelt. Die äther. Extrakte wurden mit 10 ccm 10proz. methanol.  $\text{FeCl}_3$ -Lösung 30 Min. kräftig geschüttelt, dann dreimal mit

je 20 ccm H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das verbliebene gelbrote Öl (40 mg) wurde auf einer Dünnschichtplatte mit Benzol/Essigester (4:1) chromatographiert und die gelbbare Zone mit  $R_F = 0.38$  dreimal mit je 50 ccm Äther extrahiert. Die äther. Extrakte ergaben 6 als gelbrotes Öl; Ausbeute 32 mg (75%).

*Desmethyl-ubichinon-7 (4).* — Der Rückstand (30 mg) von Frakt. 6 wurde in 1 ccm Chloroform gelöst, an 6 g Florisil (Säule 1.2 × 2.4 cm) mit Chloroform chromatographisch gereinigt und ergab 6 als gelbrotes Öl; Ausbeute 21 mg (0.7%).

*α-Epoxy-ubichinon-7 (7).* — Die Zone mit  $R_F = 0.47$  aus der Frakt. 2 (S. 70) wurde mit Äther extrahiert. Der aus äther. Extrakten erhaltene Rückstand (69 mg) wurde an 2 Kieselgelschichten mit Benzol/Essigester (4:1) gereinigt und die gelbbare Zone mit  $R_F = 0.76$  3 mal mit je 20 ccm Äther extrahiert. Aus ätherischen Extrakten erhielt man 7 als gelbrotes Öl. Ausbeute 23 mg (0.8%). — *UV-Maximum:* Oxydierte Form 275 nm; reduzierte Form 289 nm. — *IR-Absorptionen:* 1660, 1650, 1610 cm<sup>-1</sup> (Chinon). — *Massenpeaks:* C<sub>44</sub>H<sub>66</sub>O<sub>5</sub> (674.97); m/e = 676 (M + 2), 674 (M), 235 (A), 197 (B). — *NMR-Spektrum:* τ = 8.83 (CH<sub>3</sub>—C—C, s), 8.75 (CH<sub>2</sub>—C—C, b), 7.5 (CH—C, t).

*β-Epoxy-ubichinon-7 (8).* — Die Zone mit  $R_F = 0.41$  aus der Frakt. 2 (S. 70) wurde mit Äther extrahiert. Der aus dem äther. Extrakt erhaltene Rückstand (102 mg) wurde an 4 Kieselgelschichten mit Benzol/Essigester (4:1) gereinigt und die gelbe Zone mit  $R_F = 0.74$  dreimal mit je 20 ccm Äther extrahiert. Aus den äther. Extrakten erhielt man 8 als gelbrotes Öl; Ausbeute 34 mg (1.2%). — *UV-Maximum:* Oxydierte Form 275 nm; reduzierte Form 290 nm. — *IR-Absorptionen:* 1660, 1650, 1610 cm<sup>-1</sup> (Chinon). *Massenpeaks:* C<sub>44</sub>H<sub>66</sub>O<sub>5</sub> (674.97); m/e = 676 (M + 2), 674 (M), 235 (A), 197 (B). — *NMR-Spektrum:* τ = 8.82–8.72 (CH<sub>3</sub>—C—C, CH<sub>2</sub>—C—C, m), 7.5 (CH—C, t).

*γ-Chinon 9.* — Die Zone mit  $R_F = 0.36$  aus der Frakt. 2 (S. 70) wurde mit Äther extrahiert. Der aus den äther. Extrakten erhaltene Rückstand (105 mg) wurde an 4 Kieselgelschichten mit Benzol/Essigester (4:1) gereinigt und die gelbe Zone mit  $R_F = 0.71$  dreimal mit je 20 ccm Äther extrahiert. Aus den Extrakten erhielt man 9 als gelbrotes Öl; Ausbeute 35 mg (1.2%). — *UV-Maximum:* Oxydierte Form 272 nm; reduzierte Form 290 nm. — *IR-Absorptionen:* 1660, 1650, 1610 cm<sup>-1</sup> (Chinon). — *NMR-Spektrum:* τ = 8.77 (2 CH<sub>3</sub>—C—O, s), 8.44 (*trans*-CH<sub>3</sub>C=C, s), 8.36 (*cis*-CH<sub>3</sub>C=C, s), 8.29 (*trans*-CH<sub>3</sub>C=C, s), 8.05 (CH<sub>2</sub>C=, b), 6.90 (Chinon-CH, d), 6.10 (OCH<sub>3</sub>, s), 4.94 (CH=, b). — *Massenpeaks:* C<sub>44</sub>H<sub>66</sub>O<sub>6</sub> (690.97); m/e = 690, 235 (A), 197 (B).

[248/69]