

(b) *Over Palladium*. Colcon J (25 mg) was shaken in 2-propanol (5 ml) with 10% palladium on charcoal (30 mg) under hydrogen for 4 h. The filtered solution was evaporated to give a yellow oil which was shown to be a complex mixture (TLC. on silica gel in chloroform). Three pale yellow bands, separated by TLC. (each < 1 mg) had identical UV./VIS. (CH₃OH) (qual.): 275, 400; (CH₃OH/NaOH) (qual.): 282, 515, but were not investigated further.

REFERENCES

- [1] M. Moir, P. Rüedi & C. H. Eugster, *Helv.* 56, 2534 (1973).
- [2] C. H. Eugster & P. Bosshard, *Helv.* 46, 832 (Footnote 16) (1963).
- [3] L. M. Jachman & S. Sternhell, 'Application of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, 2nd Ed., Pergamon Press, London, 1969.
- [4] E. Breitmaier, G. Jung & M. Voelter, *Angew. Chem.* 1971, 659; P. S. Pregosin & E. W. Randall in 'Determination of Organic Structures by Physical Methods' (F. C. Nachod & J. J. Zuckerman, eds.), Vol. 4, Academic Press, London 1971.
- [5] N. S. Bhacca & D. H. Williams, 'Application of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry', Ch. 2, Holden-Day Inc., San Francisco 1964.
- [6] W. Flaig, J.-Ch. Salfeld & E. Baume, *Liebigs Ann. Chem.* 618, 117 (1958)
- [7] P. Rüedi & C. H. Eugster, *Helv.* 56, 1129 (1973).
- [8] A. H.-J. Wang, I. C. Paul, R. Zelnik, K. Mizuta & D. Lavie, *J. Amer. Chem. Soc.* 95, 598 (1973).
- [9] P. Rüedi & C. H. Eugster, *Helv.* 55, 1994 (1972).
- [10] S. M. Kupchan, W. A. Court, R. G. Daily, Jr., C. J. Gilmore & R. F. Bryan, *J. Amer. Chem. Soc.* 94, 7194 (1972).
- [11] P. Rüedi & C. H. Eugster, *Helv.* 54, 1606 (1971).
- [12] P. Rüedi & C. H. Eugster, *Helv.* 55, 1736 (1972).

263. Absolute Konfiguration der enantiomeren α -Cyclogeraniumsäuren, α -Cyclogeraniale, α -Jonone, γ -Jonone, α - und ε -Carotine

von Richard Buchecker¹⁾ Robert Egli²⁾, Helen Regel-Wild³⁾,
Christoph Tschärner⁴⁾ und Conrad Hans Eugster

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, 8001 Zürich

und Gerald Uhde und Günther Ohloff

Laboratoire de Recherche Firmenich SA, Genève

(27. VIII. 73)

Summary. By chemical correlation with manool and ambrein the absolute configurations of the enantiomeric α -cyclogeranic acids, α -cyclogeraniales, α -ionones and α - and ε -carotenes have been elucidated.

Einleitung. – Die vorliegende Arbeit ergänzt und erweitert unsere vorläufige Mitteilung von 1969 [5].

Die Zahl der strukturell bekannten Carotinoide dürfte heute gegen 300 betragen. Von diesen sind mehr als 200 chiral. Zu Beginn dieser Arbeit war noch von keinem einzigen Carotin die absolute Konfiguration bekannt. 1957 [6] und 1958 [7] syntheti-

¹⁾ Diplomarbeit, Zürich 1969 [1].

²⁾ Diplomarbeit, Zürich 1970 [2].

³⁾ Diplomarbeit, Zürich 1970 [3].

⁴⁾ Dissertation, Zürich 1960 [4].

sierten wir die ersten optisch aktiven Carotine, nämlich die enantiomeren α - und ϵ -Carotine. Ausgangsmaterialien waren die enantiomeren α -Jonone [8], die auch schon mit den enantiomeren α -Cyclogeraniumsäuren verknüpft werden konnten [4]; doch blieb ihre Korrelation mit dem Standard noch einige Zeit offen⁵⁾. Dies gelang 1969 [1] [5]. Heute (1973) ist die absolute Konfiguration von etwa 30 Carotinen bekannt⁶⁾, sei es, dass sie direkt mit Campher [13], α -Carotin [5], Fucoxanthin [14] oder durch chiroptische Korrelationen verbunden werden konnten. Umfangreiche empirische ORD.-Korrelationen haben *Bartlett et al.* [15] ausgeführt. Nachfolgend sind unsere Verknüpfungsreaktionen beschrieben.

1. Verknüpfung der enantiomeren α -Cyclogeraniumsäuren mit den enantiomeren α -Jononen [3] [4] (Schema 1). – Da die Spaltung des racemischen α -Cyclocitralis Schwierigkeiten bot, gingen wir von den enantiomeren α -Cyclogeraniumsäuren **1** [16] aus. Zur Überführung der Alkohole **2** in die sich leicht racemisierenden optisch aktiven α -Cyclogeraniale **3** bewährte sich schliesslich die von *Schinz & Lauchenauer* [17] modifizierte *Oppenauer*-Oxydation, bei welcher der Alkohol zuerst in sein Aluminiumalkoholat übergeführt und dann mit einem hochsiedenden Aldehyd (z. B. Anisaldehyd) im Vakuum so oxydiert wird, dass der neu gebildete Aldehyd aus dem Gemisch rasch abdestilliert. So gelang es, die enantiomeren α -Cyclogeraniale in reproduzierbaren Ausbeuten (35%) herzustellen. Sie weisen sehr hohe Drehwerte auf. Umsetzung mit dem Ylid aus Diäthylphosphono-essigsäureäthylester ergab den (*E*)-Ester **4a** und milde alkalische Verseifung die α -Cyclo-citrylidenessigsäure **4b**. Deren Umsetzung mit CH_3Li nach [18] verlief allerdings entgegen den Literaturangaben nicht einheitlich und lieferte nur etwa 25% reines (–)- α -Jonon. Der Vergleich seiner optischen Drehung mit den Werten der durch Spaltung der α -Jonone mit Hilfe der Menthylhydrazone [8] gewonnenen Enantiomeren zeigt, dass bei der Umsetzung von **3** oder **4** teilweise Racemisierung eingetreten sein muss.

Versuche, **3** mit Aceton und einem basischen Ionenaustauscher umzusetzen, ergab quantitativ β -Jonon; unter *Oppenauer*-Bedingungen bildete sich aus *ent*-**3** ein Gemisch von viel β -Jonon mit wenig optisch aktivem *ent*-**5**; mit dem *Wittig*-Reagens Acetyl-methylen-triphenylphosphoran entstand aus **3** nur spurenweise α -Jonon; Versuche, das Acetal von **3** mit Isopropenyläthyläther in Reaktion zu bringen, scheiterten gänzlich; Äthoxy-acetylen-lithium lieferte ebenfalls nur geringe Ausbeuten an **4a**. Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Aldehydgruppe in **3** sterisch stark abgeschirmt ist.

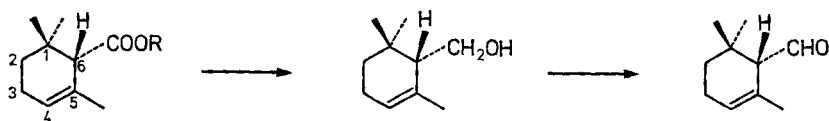
Die Korrelation der enantiomeren α -Cyclogeraniumsäuren mit den enantiomeren α -Jononen ist mit diesen Versuchen durchgeführt. Aus den enantiomeren α -Cyclogeraniumsäuren haben wir noch die Verbindungen **6a** bis **1** und *ent*-**6a** bis **1** hergestellt. Zur Stereochemie der katalytischen Reduktion siehe Anhang.

2. Synthese der enantiomeren *cis*- und *trans*- [2', 6', 6'-Trimethyl-2'-hydroxycyclohexyl-(1')] - propionsäure- δ -lactone (Schema 2). – Die racemischen, stereoisomeren Lactone **11** und **15** sind vor allem im Zusammenhang mit der Untersuchung von säurekatalysierten Cyclisationen an Geranylessigsäuren mehrfach be-

⁵⁾ Weitere diesbezügliche Versuche in der Zürcher Arbeitsgruppe wurden von *R. Muth* [9] und *H. Kern* [10] ausgeführt.

⁶⁾ Zusammenfassungen siehe [11–12].

Schema 1



1a R=H $[\alpha]_D^{20} = -335,5^\circ$ (6*S*)

1b R=CH₃ $[\alpha]_D^{25} = -315,7^\circ$ (6*S*)

ent **1a** $[\alpha]_D^{20} = +338,5^\circ$ (6*R*)

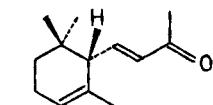
ent **1b** $[\alpha]_D^{25} = +314,2^\circ$ (6*R*)

2 $[\alpha]_D^{25} = -132,1^\circ$ (6*S*)

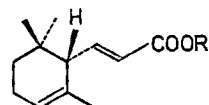
ent **2** $[\alpha]_D^{25} = +122^\circ$ (6*R*)

3 $[\alpha]_D^{20} = -637^\circ$ (6*S*)

ent **3** $[\alpha]_D^{22} = +618^\circ$ (6*R*)

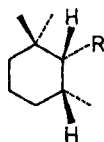


5 $[\alpha]_D^{22} = -249,5^\circ$ (6*S*)

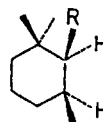


4a R=C₂H₅ $[\alpha]_D^{20} = -148^\circ$ (6*S*)

4b R=H $[\alpha]_D^{22} = -245,5^\circ$ (6*S*)



6



ent **6**

$[\alpha]_D^{25} = -25,6^\circ$ (Hexan) (6*R*)

6a R = COOH

$[\alpha]_D^{22} = +25,1^\circ$ (6*S*)
+ 26,5° (Hexan)

$[\alpha]_D^{22} = +3,6$ (Hexan) (6*R*)

6b R = COCl

$[\alpha]_D^{22} = -3,3^\circ$ (Hexan) (6*S*)

$[\alpha]_D^{22} = -11,5$ (6*R*)

6c R = CONH₂

$[\alpha]_D^{22} = +23,5^\circ$ (Hexan) (6*S*)

$[\alpha]_D^{22} = -24,8^\circ$ (Hexan) (6*R*)

6d R = COOCH₃

$[\alpha]_D^{22} = +4,8^\circ$ (Hexan) (6*S*)

$[\alpha]_D^{23} = -5,7^\circ$ (Hexan) (6*R*)

6e R = CH₂OH

$[\alpha]_D = -12,8^\circ$ (6*S*)

- 8,3°

6f R = COCH₃

$[\alpha]_D^{28} = -7,5^\circ$ (6*R*)

6g R = CH₂OTs

$[\alpha]_D^{20} = +7,8^\circ$ (6*S*)

6h R = CH₂OMs

$[\alpha]_D^{23} = +12,6^\circ$ (6*S*)

$[\alpha]_D^{22} = -23^\circ$ (6*R*)

6i R = CH₂CN

$[\alpha]_D^{20} = +3,3^\circ$ (6*S*)

$[\alpha]_D^{24} = -10,7^\circ$ (6*R*)

6k R = CH₂COOH

$[\alpha]_D^{20} = +4,0^\circ$ (6*S*)

$[\alpha]_D^{21} = -7,0^\circ$ (6*R*)

6l R = CH₂COOCH₃

Alle Formeln bedeuten absolute Konfigurationen. Lösungsmittel, sofern nicht anders angegeben: Äthanol.

geschrieben worden. Bei den Produkten von *Storck & Burgstahler* [19], *de Tribolet & Schinz* [20] und *Ohloff & Schade* [21] handelt es sich wahrscheinlich um Stereoisomeren-gemische. Reine, kristallisierte Isomere haben *Mondon & Teege* [22] hergestellt. Die definitive Abklärung der Stereochemie erfolgte durch *Semenovskii et al.* [23]. Die für unsere Verknüpfungsreaktionen benötigten optisch aktiven *cis*- und *trans*-Lactone haben wir auf folgenden Wegen erhalten:

Ausgehend von einem angereicherten (–)- α -Jonon (**5**) wurde durch katalytische Reduktion nach [24] (–)-Dihydro- α -ionon (**7**) und daraus durch Abbau mit Hypobro-

mit die (–)-Dihydro- α -cyclocitryliden-essigsäure (**8a**) hergestellt. Ein analoges Präparat mit einer etwas geringeren Drehung ($[\alpha]_D^{24} = -53,6^\circ$ (Äthanol)) erhielten wir durch Hydrierung des Methylesters von **4b** ($[\alpha]_D^{30} = -202^\circ$ (Äthanol)). Nach Epoxydation zu **9**, die einheitlich zum *cis*-Epoxid verlief, wurde mit LiAlH_4 reduziert (vgl. [20]) und hierauf das entstandene Diol **10** mit $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{Celit}$ nach *Fétizon* [25] zum (+)-*cis*- δ -Lacton (**11**) oxydiert. Es wurde als Öl erhalten. IR.- und NMR.-Spektrum sowie das gas-chromatographische Verhalten stimmten mit den Daten eines authentischen Präparates⁷⁾ überein; für das racemische **11** ist Smp. 46° angegeben [22]. Über die optische Reinheit von **11** können wir keine Aussagen machen; es ist zweifellos partiell racemisch.

Die enantiomeren *trans*- δ -Lactone **15** mussten auf einem modifizierten Weg dargestellt werden, da es uns trotz zahlreicher Versuche nicht gelang, mit einer konventionellen Methode *trans*-Addition an α -Cyclogeraniumsäure und Derivaten zu erreichen: die *cis*-Addition überwog in allen Versuchen bei weitem. Zum Ziel führte die photochemische Hydratisierung von **12** und *ent*-**12** in *t*-Butylalkohol/Wasser unter Zusatz von etwas Xylol nach *Marshall & Carroll* [26]. Die Alkohole **12** und *ent*-**12** haben wir einerseits aus (+)- α -Jonon durch Hypobromitabbau (vgl. [18] und dort zitierte weitere Literatur), andererseits durch *Wittig-Horner*-Reaktion an (–)- α -Cyclocitral, mit anschliessender selektiver katalytischer Reduktion der enantiomeren α -Cyclocitryliden-essigsäuren und LiAlH_4 -Reduktion ihrer Ester hergestellt. Durch Photohydratisierung entstanden aus **12** neben viel flüchtigen cyclischen Äthern, die durch Destillation entfernt wurden, die Verbindungen **14**, *ent*-**10**, **13**, β -Alkohol im Verhältnis 20:4:62:9. 5% α -Alkohol **12** blieben unverändert. Hauptreaktion ist (neben der nicht berücksichtigten intramolekularen Alkoholaddition) die Verschiebung der Doppelbindung in die exocyclische Lage. Für unsere Zwecke war wichtig, dass nur sehr wenig *cis*-Alkohol *ent*-**10** gebildet wurde und dass die Racemisierung in erträglichem Rahmen blieb. Dieselbe Reaktion wurde an *ent*-**12** durchgeführt. Die erhaltenen *trans*-Dirole **14** und *ent*-**14** liessen sich chromatographisch leicht reinigen und fast frei von *cis*-Diolen herstellen. Oxidolactonisierung nach [25] ergab hierauf fast quantitativ die enantiomeren, kristallisierten *trans*- δ -Lactone. Es handelt sich auch hier um partielle Racemate. Spektren und Gas-Chromatogramme stimmten mit denen authentischer, racemischer Präparate überein.

Die erwähnte Epoxydierungsreaktion (z. B. **8** \rightarrow **9**) wurde an verschiedenartigen α -Jononderivaten mit gesättigter Seitenkette durchgeführt. In allen Fällen wurden fast ausschliesslich *cis*-Epoxyde gebildet. Die Stereochemie der photochemischen Hydroxylierung scheint von der Natur der Seitenkette abhängig zu sein: **8a** gab ein *cis/trans*-Verhältnis von etwa 1:1, Dihydro- α -ionol ein solches von etwa 1:4, d. h. ähnlich wie **12**. Ungeeignet waren **7** und der Ester **8b**.

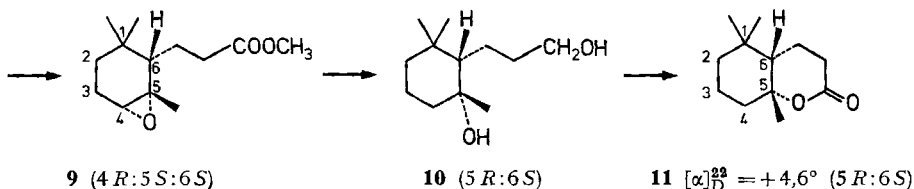
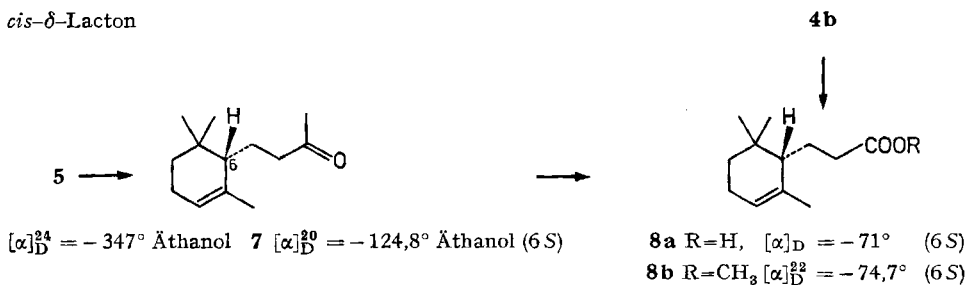
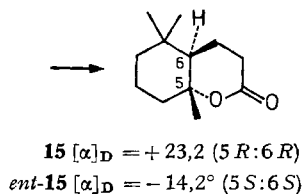
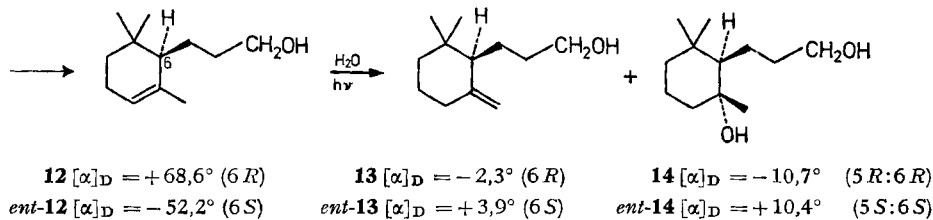
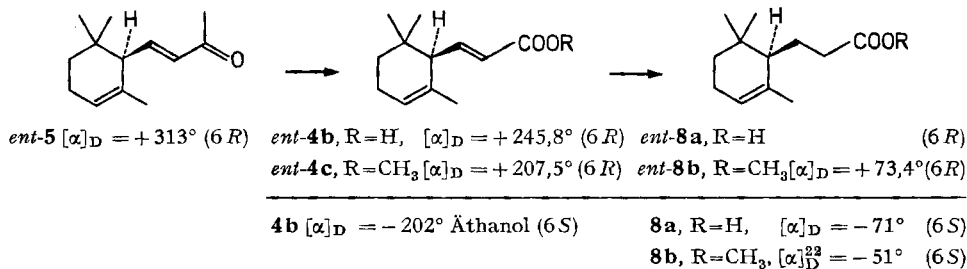
3. Abbau von Manool (16) zum (–)-*trans*- δ -Lacton (*ent*-15**) [1]** (Schema 3). – Die Verknüpfung einer der enantiomeren α -Cyclogeraniumsäuren oder eines der optisch aktiven α -Jononderivate mit einem Abbauprodukt aus einem konfiguratativ festgelegten Diterpen wurde zuerst an (–)-Drimenol⁸⁾ und (+)-Totarol⁹⁾ versucht, doch

⁷⁾ Proben der racemischen *cis*- und *trans*- δ -Lactone wurden uns freundlicherweise von Prof. A. Mondon, Kiel, zur Verfügung gestellt.

⁸⁾ Präparat erhalten von Dr. K. H. Overton, Glasgow.

⁹⁾ Präparat erhalten von Dr. D. A. H. Taylor, Ibadan, Nigeria.

Schema 2

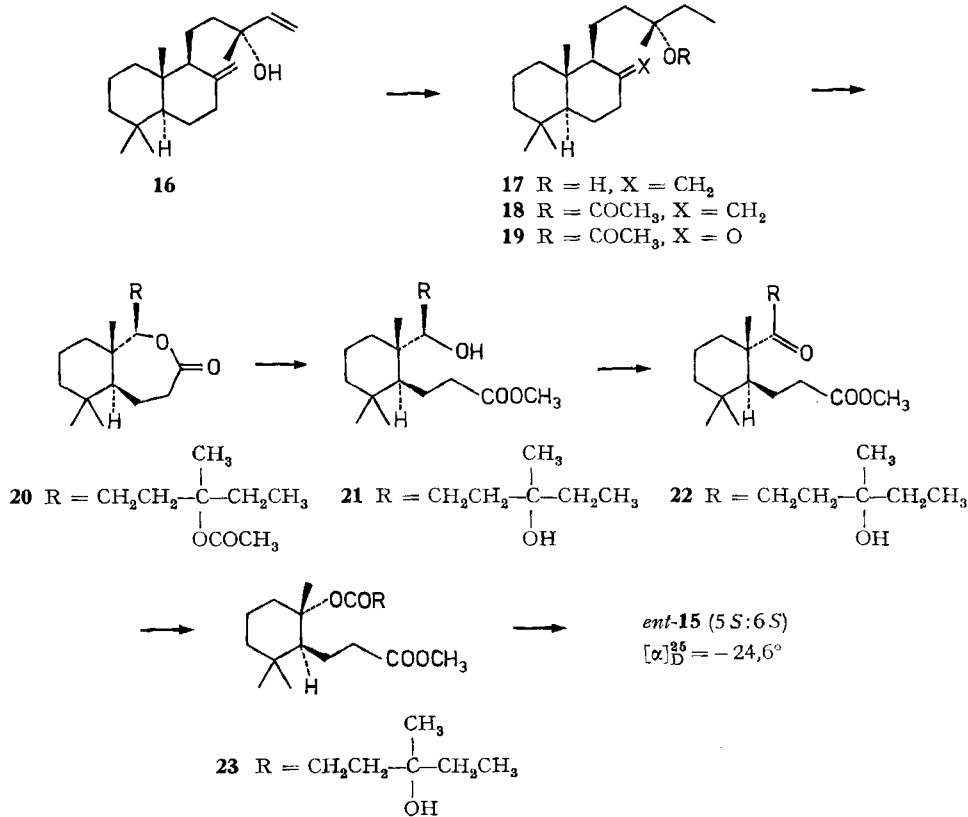
cis- δ -Lacton*trans*- δ -Lacton

Alle Drehungen, wenn nicht anders angegeben, in Chloroform. Alle Formeln bedeuten absolute Konfigurationen.

waren die erhaltenen Resultate [10] widersprüchlich. Als gangbar erwies sich schliesslich ein modifizierter Abbau nach *Souček & Vlad* [27] an (+)-Manool (**16**), der nach Schema 3 durchgeführt wurde:

Nach milder, selektiver Hydrierung der Doppelbindung der Seitenkette von **16** und Acetylierung des tert. Alkohols **17** nach einer Methode von *Ohloff* [28] wurde der Ester **18** nach dem Verfahren von *Criegee & Günter* [29] ozonisiert. Das Keton **19** gab nach *Baeyer-Villiger*-Oxydation **20** und durch nachfolgende Verseifung und Veresterung den kristallisierten Dihydroxyester **21**. Er konnte auch direkt durch «anomale» Ozonolyse am Keton **19** in Essigester dargestellt werden. Die Oxydation von **21** zum Keton **22** bot Schwierigkeiten; die besten Ausbeuten erhielten wir mit Chromsäure in Wasser/Äther nach *Brown* [30]. Nach erneuter *Baeyer-Villiger*-Oxydation wurde der aus **22** erhaltene Ester **23** verseift und durch Destillation lactonisiert, wobei das (–)-*trans*- δ -Lacton *ent*-**15** entstand. Die kristallin erhaltene Probe wies $[\alpha]_D^{25} = -24,6^\circ$ (CHCl_3) auf und war in IR-, NMR- und CD.-Spektren sowie im gas-chromatographischen Verhalten mit dem synthetischen Lacton *ent*-**15** identisch.

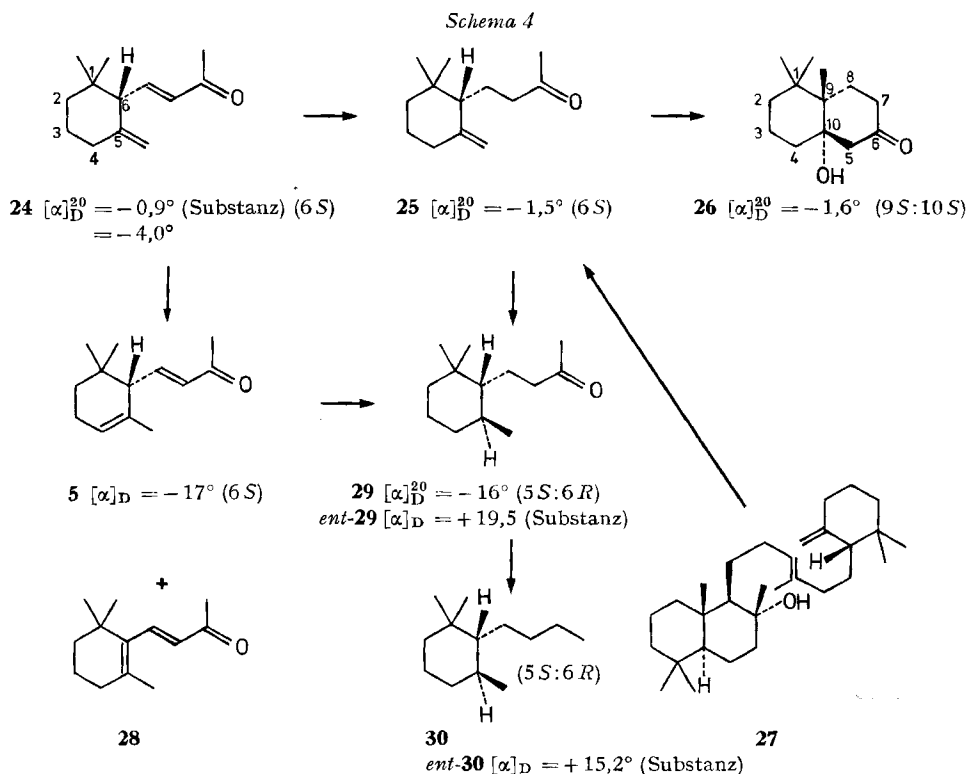
Schema 3



Damit ist die Korrelation der unter 1. und 2. genannten Verbindungen mit Manool sichergestellt und es gelten die unter den Formeln angegebenen Chiralitätsbezeich-

nungen. Die absolute Konfiguration von Manool ist vor allem durch die umfangreichen Arbeiten von *Ruzicka et al.* [31-33] sowie durch *Barltrop* [34] und *Souček & Vlad* [27] abgeklärt.

4. Korrelation von (-)- γ -Jonon mit (-)- α -Jonon und (+)-Ambrein (Schema 4). - Synthetisches (\pm)- γ -Jonon (**24**) [35] wurde mit (-)-Menthylhydrazid [8] [36] partiell gespalten. Die optische Reinheit des erhaltenen Produktes ist nicht bekannt, da die reinen enantiomeren γ -Jonone noch nicht beschrieben worden sind. Unter Berücksichtigung der Literaturwerte für **5** und **26** dürfte sie etwa 5% betragen¹⁰). Nach partieller Reduktion des Enons wurde das erhaltene (-)-Dihydro- γ -ionon (**25**) ozonisiert und reaktiv aufgearbeitet, wobei das konfigurativ bekannte [37] (-)-Hydroxyketon **26**, kristallisiert gefasst werden konnte¹¹).



Alle Drehungen, wenn nicht anders angegeben, in Chloroform.

Alle Formeln bedeuten absolute Konfiguration.

Mit dieser Verknüpfung sind nun auch die Konfigurationen der enantiomeren γ -Jonone und Dihydro- γ -ionone festgelegt. Ein weiterer Hinweis auf die Chiralität ergibt sich aus dem Vergleich des Drehwertes unseres (-)-Dihydro- γ -ionons mit dem-

¹⁰) γ -Jonon und γ -Jononderivate sind meist schwächer drehend als die entsprechenden α -Jononderivate; wahrscheinlich trägt die Helizität des α -Ringes entscheidend zur hohen optischen Aktivität bei.

¹¹) Höchste bisher beobachtete Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$ [37].

jenigen, das von *Ruzicka et al.* aus Ambra [38] sowie durch Abbau von (+)-Ambrein (27) [39]¹²⁾ gewonnen wurde: dieses hatte $[\alpha]_D = +12,8^\circ$ (in Substanz). In Lösung (Äthanol, Chloroform) tritt bei der D-Linie Wechsel des Vorzeichens auf.

Die konfigurative Beziehung von 24 mit α -Jonon konnte aus einer säurekatalysierten Isomerisierung mit 85proz. Phosphorsäure hergeleitet werden. Dabei wurde die exocyclische Doppelbindung unter Bildung von β -Jonon (35%) und (-)- α -Jonon (5, 60%) in den Ring hinein verschoben. Das erhaltene α -Jononpräparat hatte $[\alpha]_D = -17^\circ$

Damit ist die Chiralität der unter 1. und 2. aufgeführten Verbindungen auf unabhängige Weise bestätigt.

Schliesslich wurden aus (-)-Dihydro- γ -ionon (gewonnen aus Ambrein durch Abbau) und (+)-Dihydro- α -ionon (*ent*-7) durch katalytische Reduktion die *cis*-Tetrahydroionone 29 und *ent*-29¹³⁾ hergestellt (betr. Stereochemie der katalytischen Reduktion der isomeren Jonone siehe Anhang). *Clemmensen*-Reduktion an (+)-Tetrahydro-ionon führte zum (+)-*cis*-Jonan (30), dem perhydrierten Grundkörper der Reihe. Dichte und Brechungsindex unseres optisch aktiven Produktes waren von denen des Racemats [40] etwas verschieden.

5. Überführung der enantiomeren α -Jonone in die enantiomeren α - und ε -Carotine [4][6][7]. – Diese Synthesen sind schon vor etlichen Jahren, allerdings in sehr knapper Form, veröffentlicht worden [6] [7]¹⁴⁾, so dass es genügt, hier die stereochemischen Daten in den Zusammenhang zu stellen (siehe Schema 5).

Ausgehend von weitgehend reinen enantiomeren α -Jononen hatten wir auf dem von uns früher mehrfach benutzten Weg zuerst die Propargylcarbinole 31 und *ent*-31 dargestellt. Durch gemischte *Grignard*-Reaktion von 31 bzw. *ent*-31 und dem entsprechenden Propargylcarbinol aus β -Jonon mit Octen-(4)-dion-(2,7) wurden C_{40} -tetraole erhalten, die an den Acetylengruppen zuerst selektiv reduziert und darauf durch vierfache Wasserabspaltung in die Carotine übergeführt wurden. Dabei entstanden durch asymmetrische Kondensation die chiralen α -Carotine (32 bzw. *ent*-32) und gleichzeitig durch symmetrische Kondensation achirales β -Carotin und die enantiomeren ε -Carotine (33 bzw. *ent*-33). Die Carotine wurden chromatographisch getrennt und in kristallisiertem, analysenreinem Zustand erhalten.

Die Drehung des natürlichen (+)- α -Carotins ist von *Karrer & Walker* [41] mit $[\alpha]_{643}^{18} = +385^\circ \pm 20^\circ$ (Benzol) angegeben. Auch wenn die hohe Fehlerbreite solcher visueller Messungen an sehr verdünnten Lösungen in Betracht gezogen wird, kann auf eine sehr hohe optische Reinheit unserer synthetischen (+)- und (-)- α - bzw. ε -Carotine geschlossen werden. Für natürlich vorkommendes ε -Carotin ist noch kein Drehwert bekannt geworden.

Aufgrund der beschriebenen Verknüpfungen kann dem natürlichen (+)- α -Carotin die Struktur *ent*-32 und die Chiralität 6'R zugeordnet werden.

¹²⁾ Absolute Konfiguration von Ambrein, siehe [37] [38] [39].

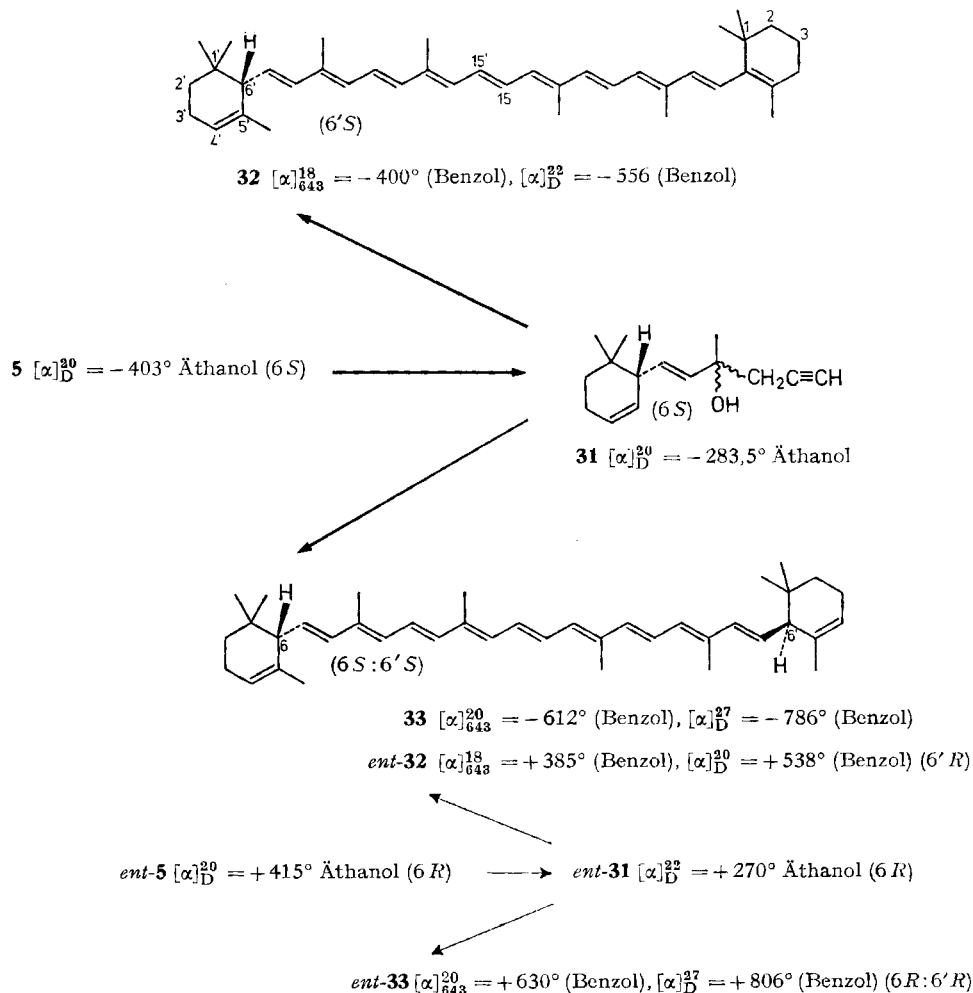
¹³⁾ Bereits *Naves* [24c] hatte aus (+)- α -Jonon ein (+)-Dihydro- α -ionon und daraus ein Tetrahydro-ionon dargestellt.

¹⁴⁾ In der 1969 publizierten Arbeit von *Bartlett et al.* [15], wo die Synthese des (+)- α -Carotins aus (+)- α -Jonon nochmals beschrieben wird, findet sich die Bemerkung: 'The configuration of the latter (d.h. α -Carotin) has now been directly related to that of (+)- α -ionone'. Sie ist insofern irreführend, als sie unsere mehr als 10 Jahre früher durchgeführten Synthesen ignoriert.

Für die in dieser Arbeit erwähnten chiralen Verbindungen gelten bei Anwendung der Folge­regel zur Spezifikation der Chiralität [42] die jeweils unter den Formeln angegebenen Chiralitätssymbole *R* und *S*.

Seit der Veröffentlichung unserer vorläufigen Mitteilung über die Chiralität der α -Jonone und α - bzw. ϵ -Carotine [5] konnten durch chiroptische Korrelationen die folgenden Verbindungen angeschlossen werden: *cis*- und *trans*- α -Irone [43], Semi- α -carotinon [44], Zeinoxanthin (= α -Kryptoxanthin) [15], Crocoxanthin [15], Xanthophyll (= Lutein) [45], δ -Carotin [46], α -Zeacarotin [47] und β , ϵ -Carotin-2-ol [48].

Schema 5



Wir haben folgenden Institutionen und Personen für die Unterstützung der vorliegenden Arbeit zu danken: dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekte Nr. 3108, 4176, 5011.2, 2.434.71), der Firma Firmenich & Cie, Genf, für ein Stipendium an R. B., den Herren Prof. A. Mondon, Kiel, D. A. H. Taylor, Ibadan und K. H. Over-

on, Glasgow, für die Zurverfügungstellung von wertvollen Präparaten, Prof. K. Grob, Zürich, für seine Hilfe bei gas-chromatographischen Problemen, Prof. G. Snaatzke, Bonn, W. Klyne, London und Dr. K. Noack, Basel, für ORD-Messungen, Prof. H. Schmid, Zürich, für Zurverfügungstellung von photochemischen Apparaten, Herrn dipl. chem. P. Iten, Zürich, und Dr. B. Willhalm, Genf, für NMR.-Spektren, Herrn H. Frohofer für Analysen und IR.-Spektren.

Experimenteller Teil

Vorbemerkungen. Smp. wurden in Kapillaren gemessen und sind nicht korrigiert. NMR.-Spektren wurden bei 60 oder 100 MHz aufgenommen, alle Angaben in δ -Werten bezogen auf TMS als internem Standard. Analytische Gas-Chromatogramme an einem Carlo Erba-Fractovap, Modell G., Typ AID (FID) mit einem Carlo Erba-Elektrometer Digital-Integrator Modell 72, Glaskapillarkolonnen nach Grob [49], wobei der verwendete Typ jeweils spezifiziert wird. Drehwerte wurden, sofern nicht anders angegeben, visuell an einem Zeiss-Winkel-Polarimeter gemessen; angegeben ist das arithmetische Mittel von mindestens 10 Ablesungen. Für die übrigen Arbeiten gelten die in früheren Arbeiten unserer Laboratorien publizierten Angaben.

1. α -Cyclogeraniumsäuremethylester **1b**, *ent-1b*. Zu 10 g **1a** in Äther soviel ätherische CH_2N_2 -Lösung geben, bis die Lösung während längerer Zeit noch gelb bleibt. Isolierung durch Fraktionierung. Sdp. $89^\circ/14$ Torr. – IR. (CCl_4): ν_{CO} 1733 s. Ausbeute 9,5 g farbloses Öl.

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (182,27) Ber. C 72,53 H 9,89% Gef. C 72,16 H 10,03% (**1b**)
 ,, 72,33 ,, 9,80% (*ent-1b*).

2. α -Cyclogeraniol **2**, *ent-2*. Aus 9,15 g **1b** durch LiAlH_4 -Reduktion in Äther (Zutropfen bei Raumtemperatur, darauf 3 Std. Rückfluss) und übliche Aufarbeitung erhielt man 6,6 g farbloses Öl, Sdp. $93,5^\circ/12$ Torr.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ (154,12) Ber. C 77,94 H 11,69% Gef. C 77,09 H 11,49% (**2**)
 ,, 77,02 ,, 11,53% (*ent-2*)

3. α -Cyclocitrale **3**, *ent-3*. 6 g **2** und 2,66 Aluminiumisobutylat wurden in einem kleinen Dreihalskolben (Tropftrichter, Gaskapillare, 10 cm Vigreux-Aufsatz mit Kragen, Kühler, Thermometer und Vorstoss) und 12 Torr. langsam erhitzt. Gasentwicklung bei 70° und starkes Schäumen. Nach 45 Min. wurden 8,2 g frisch destillierter Anisaldehyd auf einmal zugegeben und dann die Temperatur des Bades erhöht, bis der Aldehyd **3** überzudestillieren begann. Die Fraktion $75\text{--}80^\circ$ (Bad $125\text{--}135^\circ$) wurde an einer kurzen Vigreux-Kolonnen redestilliert; Sdp. $77^\circ/12$ Torr; Ausbeute 2,1 g, farbloses Öl. – IR. (CCl_4): ν_{CO} 1709 s. Analog 10,8 g *ent-3* aus 38,5 g *ent-2*.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$ (152,11) Ber. C 78,91 H 10,58% Gef. C 78,39 H 10,55% (**3**)
 ,, 78,96 ,, 10,78 (*ent-3*)

4. α -Cyclocitrylidenessigsäure **4b**. Zur Suspension von 635 mg NaH in 25 ml 1,2-Dimethoxyäthan gab man unter Rühren 2,97 g Diäthylphosphono-essigsäureäthylester. Nach 60 Min. wurde auf 0° gekühlt und darauf mit 1 g **3** versetzt. Anschliessend erwärmte man während 4 Std. auf 50° . Zur Isolierung des Produktes versetzte man mit Wasser und NaCl bis zur Sättigung, extrahierte mit Äther und destillierte das Produkt bei 12 Torr. Ausbeute 1,485 g unreiner Ester. Nach Verseifung mit 0,4 g NaOH in 3 ml H_2O und 3 ml Äthanol während 16 Std. erhielten wir 0,66 g saure Anteile, Sdp. $110\text{--}117^\circ/8$ Torr (Kugelrohr, Badtemp.); zähflüssiges Öl (vgl. [18]). – IR. (CCl_4): ν_{CO} 1692 s, $\nu_{\text{C=C}}$ 1645 s.

5. (-)- α -Jonon (**5**). Zur Lösung von 270 mg **4b** in 10 ml Xylol wurden unter völligem Wasserausschluss bei -80° 2,1 ml ätherische CH_3Li -Lösung (enthaltend 2,5 Mol-Äqu.) zugegeben. Innert 60 Min. liess man auf Raumtemperatur kommen. Darauf wurde noch 1 Std. auf 50° erwärmt. Hierauf Zerlegung mit Wasser und Extraktion mit Äther. Kugelrohrdestillation der Neutralprodukte gab 330 mg farbloses Öl, Sdp. $125^\circ/12$ Torr. Zur Reinigung wurde es an SiO_2 (Merck) mit Pentan/Äther 9:1 chromatographiert. Die gas-chromatographisch einheitlichen Fraktionen ergaben schliesslich 130 mg α -Jonon, Reinheitsgrad 97%. Identifikation durch GC., IR., NMR., CD. – IR. (CCl_4): ν_{CO} 1678 s, $\nu_{\text{C=C}}$ 1620 s. – NMR. (CCl_4): 0,87 (s, 3H); 0,93 (s, 3H); 1,57 (m, 3H); 2,16 (s, 3H); 5,46 (m, 1H); 5,92 (d, 1H, $J = 16$ Hz); 6,53 (q, 1H, $J_1 = 16$ Hz, $J_2 = 9$ Hz).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$ (192,16) Ber. C 81,20 H 10,48% Gef. C 80,67 H 10,45%

Unter *Oppenauer*-Bedingungen (Aluminium-*t*-butylat/Aceton während 68 Std. in siedendem Benzol) entstand aus 4 g (+)- α -Cyclocitral (*ent*-**3**) ein Gemisch (1,69 g) von viel β - und wenig (+)- α -Jonon mit $[\alpha]_D^{25} = +33^\circ$ (Äthanol) neben 3 g unverbrauchtem α -Cyclocitral.

6. *cis*-Dihydrocyclogeraniumsäurederivate **6a-1** und *ent*-**6a-1**. 6,5 g (+)- α -Cyclogeraniumsäure wurden in 50 ml Eisessig mit 0,4 g PtO₂ (*Adams*) bei Raumtemperatur und Normaldruck reduziert. Innert 45 Min. war die berechnete Menge H₂ aufgenommen, dann keine weitere Aufnahme mehr. Nach Filtration, Eindampfen i.V. und Umkrist. aus Ligroin (Sdp. 60–90°) 6,0 farblose Nadeln, Smp. 84–85°. Analog aus 10 g (–)- α -Cyclogeraniumsäure 9 g Dihydroprodukt und aus 8,03 g Racemat 7,2 g (\pm)-Dihydroprodukt, Smp. 86–87°. – IR. (CCl₄): ν_{CO} 1698 s.

C ₁₀ H ₁₈ O ₂ (170,19)	Ber. C 70,68	H 10,58%	Gef. C 70,39	H 10,66% (<i>ent</i> - 6)
			„ 70,62; 70,79	„ 10,69; 10,86% (6)
			„ 70,62	„ 10,79% (Racemat)

Säurechloride **6b** und *ent*-**6b**. 3 g *ent*-**6a** mit 5 g SOCl₂ 2 Std. unter Rückfluss, farbloses Öl, Sdp. 113–114°/33 Torr Analog mit Enantiomerem. Die Säurechloride sind ungewöhnlich hydrolysenbeständig; mit Wasser tritt nur langsam Hydrolyse ein; rascher erfolgt diese durch Erwärmen mit Hydrogencarbonatlösung.

C ₁₀ H ₁₇ OCl (188,69)	Ber. C 63,75	H 9,03	Cl 18,82%	Gef. C 63,39	H 9,09% (6b)	
				Gef. C 63,80	H 9,30	Cl 18,85% (<i>ent</i> - 6b)

Methylketon **6f**. Aus 3,6 g *ent*-**6** mit Dimethylcadmium, hergestellt aus 0,54 g Mg und 2,36 g CH₃Br und 2,26 g CdCl₂ wurden 1,5 g Methylketon, Sdp. 110/111°/38 Torr erhalten. – IR. (CCl₄): ν_{CO} 1706 s.

C ₁₁ H ₂₀ O (167,23)	Ber. C 78,38	H 11,98%	Gef. C 78,18	H 11,96%
--	--------------	----------	--------------	----------

Amid **6c**. Aus 2 g **6b**, das über Nacht mit ätherischer NH₃-Lösung bei Raumtemperatur umgesetzt wurde, erhielt man das Amid in quantitativer Ausbeute. Smp. nach Umkristallisation aus Methanol/Petroläther 156°.

C ₁₀ H ₁₉ NO (169,11)	Ber. C 71,09	H 11,24%	Gef. C 70,76	H 11,58%
---	--------------	----------	--------------	----------

Methylester **6d** und *ent*-**6d**. Aus den Carbonsäuren mit CH₂N₂ in Äther, Sdp. 93°/20 Torr, farblose Flüssigkeit. – IR. (CCl₄): ν_{CO} 1730 s. Rasche Racemisierung durch Chromatographie an Alox *Woelm* «sauer» (Pentan/Äther); $[\alpha]_D^{25} = +230^\circ$ sinkt nach einem Durchgang durch eine kleine Säule auf $[\alpha]_D^{25} = +31^\circ$ (Pentan); keine Racemisierung wurde an Alox *Woelm* «neutral» festgestellt [10].

C ₁₁ H ₂₀ O ₂	Ber. C 71,69	H 10,94%
(184,27)	Gef. „ 71,12; 71,90	„ 11,05; 10,65% (<i>ent</i> - 6)
	„ 72,02; 71,85	„ 11,14; 10,88% (6)

Alkohole **6e** und *ent*-**6e**. Aus den Methylestern durch Reduktion mit LiAlH₄ in Äther. Farblose Öle, Sdp. 102°/16 Torr. – IR. (CCl₄): ν_{OH} 3635 m, 3495 w; allmählich zu einem wachsartigen Festkörper erstarrend.

C ₁₀ H ₂₀ O	Ber. C 76,90	H 12,83%
(156,27)	Gef. „ 76,17; 76,56	„ 12,76; 13,05% (6)
	„ 77,82	„ 13,20 (<i>ent</i> - 6)
	„ 76,74	„ 12,71 (Racemat)

Tosylat **6g** und Mesylat *ent*-**6h** [10]. 3,92 g **6e** wurden im 5 ml Pyridin bei –15° mit der Lösung von 5,6 g Tosylchlorid in 20 ml Pyridin versetzt. Nach 12 Std. Stehen bei Raumtemperatur Aufarbeitung. Erhalten 5,05 g Rohtosylat; Analysenprobe durch Destillation im Kugelrohr, 112–120°/0,0001 Torr erhalten.

C ₁₇ H ₂₆ O ₃ S (310,45)	Ber. C 65,80	H 8,44%	Gef. C 65,76	H 8,72% (Racemat)
---	--------------	---------	--------------	-------------------

Analoge Umsetzung mit Mesylchlorid und 1,25 g *ent*-**6e** gab 1,5 g Mesylat *ent*-**6h**, farbloses Öl, Sdp. 110°/0,0001 Torr. – IR. (CCl₄): ν_{S-O} 1364 s, 1344 s, ν_{S-O-C} 1167 s.

Nitrile **6i** und *ent*-**6i** [10]. Aus 5,0 g Rohtosylat **6g** in 50 ml DMF und 4,2 g KCN während 3 Std. bei 65° und 3 Std. anschliessend unter Rückfluss wurden 2,0 g **6i**, Sdp. 125–130°/14 Torr als farbloses Öl erhalten. – IR. (CCl₄): ν_{CN} 2252 w.

C ₁₁ H ₁₉ N (165,27)	Ber. C 79,94	H 11,59%	Gef. C 80,00	H 11,67% (Racemat)
			„ 79,50	„ 11,90% (6i).

Das Mesylat *ent-6h* wurde auf analoge Weise in das Nitril *ent-6i* übergeführt (30 Std. Erwärmen in DMF auf 60–70°).

cis-1,1,5-Trimethylcyclohexyl-(6)-essigsäuren 6k, *ent-6k* [10]. Aus dem Nitril durch Verseifen mit überschüssigem KOH durch Rückfluss während 24 Std. in Äthylenglykol. Reinigung der Säure durch Sublimation, Smp. **6k** 80°, *ent-6k* 63° (partiell racemisch), 53–56° (Racemat). – IR. (CCl₄): ν_{CO} 1704 s.

C₁₁H₂₀O₂ (184,27) Ber. C 71,69 H 10,94% Gef. C 71,53 H 10,96% (**6k**)
 ,, 71,96 ,, 10,97% (Racemat)

Die *Methylester 6l und ent-6l* wurden aus den Säuren mit CH₂N₂ hergestellt, Sdp. 105–110°/14 Torr (Kugelrohr, Luftbad), farblose Öle von starkem Geruch.

7. *cis- δ -Lacton¹⁵⁾*. Durch katalytische Reduktion von 4,8 g **5** ($[\alpha]_D^{24} = -347^\circ$) mit 0,5 ml Raney-Nickel W6 in 125 ml Äthanol bei 65° und 2,7 Atm. (vgl. [24]) wurden 80% **7** neben 20% Dihydro- α -ionol erhalten: $[\alpha]_D^{20} = -124,8^\circ$ (Äthanol) (Lit. [24c] [50]: $[\alpha]_D^{20} = +167^\circ$ bzw. $[\alpha]_D^{20} = +160^\circ$ (CHCl₃)); $[\alpha]_D^{22} = -71^\circ$ (CHCl₃). – NMR. (CCl₄): 0,86 (s, 3H); 0,91 (s, 3H); 1,65 (m, 3H); 2,09 (s, 3H); 5,27 (m, 1H). – IR. (CCl₄): ν_{CO} 1721 s. *Haloformabbau* (24proz. NaOH, Br₂, Dioxan als Cosolvens, 15 Std. bei 100°) gab (–)-*Carbonsäure 8a*; Ausbeute 85%. – NMR. (CDCl₃): 0,88 (s, 3H); 0,94 (s, 3H); 1,67 (m, 3H); 5,34 (m, 1H). *Methylester 8b* mit äther. CH₂N₂ hergestellt: Sdp. 85°/0,0001 Torr (Kugelrohr, Luftbad); $[\alpha]_D^{23} = -74,7^\circ$ (CHCl₃). – NMR. (CDCl₃): 0,86 (s, 3H); 0,91 (s, 3H); 1,65 (d, 2H); 3,60 (s, 3H); 5,28 (m, 1H). Der Methylester **8b** konnte auch aus dem Methylester **4b** durch katalytische Reduktion gewonnen werden: 570 mg **4b** in 45 ml 0,3N äthanolischer KOH, 300 mg 5proz. Pd/C; Reinigung durch Verseifen, Ausbeute 400 mg: $[\alpha]_D^{24} = -53,6^\circ$ (Äthanol), -71° (CHCl₃).

Epoxydation von **8b** in Äther mit 0,5M Monoperphthalsäure (48 Std. 0°) gab quantitativ *cis*-Epoxid **9**, Sdp. 70°/0,0005 Torr (Luftbad, Kugelrohr). – NMR. (CCl₄): 0,86 (s, 3H); 0,9 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 2,82 (m, 1H); 3,64 (s, 3H); 3,71 (s, 2H). – GLC. an 46 m/0,3 mm AW 5/4 6% OV – 101 + 0,01% E; 140°, 0,5 Atm.H₂), völlig einheitlicher, symmetrischer Pik.

Reduktion von 9 mit LiAlH₄ in Äther (3 Std. Rückfluss) ergab *cis*-Diol **10**, Sdp. 100–120°/0,0005 Torr (Luftbad, Kugelrohr), das beim Racemat aus Äther/Pentan umkristallisiert werden konnte; Smp. 110°. In GLC. an 20 m/0,38 mm Ucon HB 5100 151/21; 130°, 0,2 Atm.H₂, einheitlicher, symmetrischer Pik. – NMR. (CDCl₃): 0,88 (s, 3H); 0,97 (s, 3H); 1,18 (s, 3H); 3,55 (m, 3H).

C₁₂H₂₄O₂ (200,31) Ber. C 71,95 H 12,08% Gef. C 71,96 H 11,96% (Racemat)

Lactonisierung. 32 mg Diol **10** in 5 ml abs. Benzol mit 1 g Ag₂CO₃/Celite [25] während 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Filtration und Destillation des Eindampfrückstandes (Sdp. 90°/0,001 Torr, Kugelrohr, Luftbad) gab 27,6 mg (+)-*cis- δ -Lacton 11*. $[\alpha]_D^{22} = +4,6$ (CHCl₃). – NMR. (CDCl₃): 0,90 (s, 3H); 0,97 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 2,0 (m, 2H); 2,55 (m, 2H). – IR. (CHCl₃): 2953 s, 1734 s, 1484 m, 1462 m, 1371 w, 1310 m, 1246 s, 1150 s, 1117 w, 1041 s, 979 m, 944 m; identisch mit authentischem *rac-cis*-Lacton [22]. GLC. an 20 m/0,38 mm Ucon HB 5100 151/21, 130°, 0,3 Atm.H₂, einheitlich und identische Retentionszeit mit *rac-cis- δ -Lacton* [22]. Dasselbe *cis- δ -Lacton* erhielten wir durch Jodlactonisierung an **8a** (0,5N NaHCO₃-Lösung, J₂/KJ-Lösung, katalytische Reduktion mit H₂ (Pt-Mohr in Essigester + Triäthylamin am gebildeten Jodlacton); aus **8a** ($[\alpha]_D^{22} = -71^\circ$ (CHCl₃)) entstand ein *cis- δ -Lacton* ($[\alpha]_D^{22} = +8,5^\circ$ (CHCl₃)), das mit 20% *trans- δ -Lacton* verunreinigt war.

8. *Enantiomere trans- δ -Lactone 15*. Aus (–)- α -Cyclogeranyllessigsäuremethylester (**8b**) ($[\alpha]_D^{22} = -74,7^\circ$ (CHCl₃)) wurde durch LiAlH₄-Reduktion in Äther (–)- α -Cyclogeranyläthanol *ent-12* erhalten, farbloses, viskoses Öl, Sdp. 75°/0,001 Torr (Kugelrohr, Luftbad), Ausbeute 85%. – NMR. (CDCl₃): 0,84 (s, 3H); 0,89 (s, 3H); 1,64 (s, 3H); 3,55 (m, 2H); 5,24 (m, 1H). – $[\alpha]_D^{22} = -52,2^\circ$ (CHCl₃).

102 mg Alkohol *ent-12* in 60 ml *t*-Butylalkohol/H₂O 1:1 wurde mit 0,6 ml Xylol versetzt und unter N₂ während 13 Std. in einem 100 ml halbrunden Quarzgefäß mit grosser Oberfläche (Schichtdicke 0,6–0,8 cm) mit einer 200 W Quecksilberhochdrucklampe (*Hanovia* TQ 150) belichtet. Die schwach gelbe, leicht trübe Reaktionslösung wurde im Vakuum eingedampft (Verlust von leichtflüchtigem cyclischen Äther), der Rückstand in 30 ml Äther aufgenommen, mit Na₂SO₄ getrocknet,

¹⁵⁾ Mitbearbeitet von Dr. E. Schleusener, 1969.

filtriert und eingedampft. Ausbeute 83 mg Öl mit 20,9% *trans*-Diol *ent*-**14**, 4,1% *cis*-Diol **10**, 63% γ -Iononderivat *ent*-**13**, 12% β -Cyclogeranyläthanol. Isolierung der Diolfraction erfolgte durch Chromatographie an SiO_2 (Benzol/Methanol 20:1) und Kugelrohrdestillation; Ausbeute 14 mg, Sdp. $130^\circ/0,001$ Torr; $[\alpha]_D^{22} = +10,4^\circ$ (CHCl_3). Zusammensetzung 83% *trans*- und 17% *cis*-Diol.

Lactonisierung erfolgte nach [25] wie bei **7**; Ausbeute 9 mg Lactongemisch mit 83% *trans*- und 17% *cis*- δ -Lacton; Sdp. $85^\circ/0,001$ Torr (Kugelrohr, Luftbad); $[\alpha]_D^{22} = -14,2^\circ$ (CHCl_3); CD. (λ_{max}): 232 nm ($\Delta\epsilon + 0,27$ mm) in Äthanol; in Form und Vorzeichen identisch mit (-)-*trans*- δ -Lacton aus Manool; siehe 9.

Abbau von 2,85 g (+)- α -Jonon (*ent*-**5**) ($[\alpha]_D^{22} = +313^\circ$ (CHCl_3)) in 25 ml Dioxan mit einer Lauge aus 25 ml 24proz. NaOH und 9,5 g Br_2 während 1 Std. bei 0° und 15 Std. bei 100° ; Abdampfen des Dioxans i. V.; Pyrosulfitzugabe zur Reduktion von verbleibendem Bromit; Isolierung der Säuren, gab 2,45 g *ent*-**4b**, Sdp. $125^\circ/0,001$ Torr (Kugelrohr, Luftbad), $[\alpha]_D^{20} = +245,8^\circ$ (CHCl_3). – NMR. (CDCl_3): 0,77 (s, 3H); 0,84 (s, 3H); 1,57 (d, 3H, $J = 2$ Hz); 5,37 (m, 1H); 5,65 (d, 1H, $J = 16$ Hz); 6,79 (d \times d, 1H, $J = 10$ und 16 Hz); 11,50 (s, 1H). – Veresterung mit CH_2N_2 (Äther) gab Methyl ester *ent*-**4c**, Sdp. $90^\circ/0,001$ Torr (Luftbad, Kugelrohr). $[\alpha]_D^{20} = +207,5^\circ$ (CHCl_3). – NMR. (CDCl_3): 0,82 (s, 3H); 0,89 (s, 3H); 1,52 (d, 3H, $J = 2$ Hz); 3,66 (s, 3H); 5,42 (m, 1H); 5,70 (d, 1H, $J = 16$ Hz); 6,71 (d \times d, 1H, $J = 10$ und 16 Hz). – Die Hydrierung der Seitenkette zu *ent*-**8b** erfolgte wie unter **7** angegeben, Ausbeute 92%, Sdp. $65^\circ/0,01$ Torr (Luftbad, Kugelrohr). $[\alpha]_D^{22} = +73,4^\circ$ (CHCl_3). – NMR. (CDCl_3): 0,83 (s, 3H); 0,90 (s, 3H); 1,63 (m, 3H); 3,60 (s, 3H); 5,25 (m, 1H). *Reduktion* zum Alkohol **12** (LiAlH_4) erfolgte wie beim Enantiomeren; $[\alpha]_D^{22} = +68,6^\circ$ (CHCl_3). *Photooxydation* von **12** wurde mit je 100 mg in 40 ml Isopropylalkohol + 20 ml H_2O + 0,6 ml Xylol (Isomerengemisch) während 1 Std. durchgeführt. Aus 8 Ansätzen gewannen wir 600 mg Rohprodukt mit der beim Enantiomeren festgestellten Zusammensetzung. Die Trennung führten wir an 90 g SiO_2 mit Diisopropyläther/Methanol 16:1 durch. In den Chromatographic-Vorläufen waren 7% Edukt (**12**), 12% β -Alkohol und 81% γ -Alkohol (**13**) enthalten. Aus der Diolfraction erhielt man 31 mg **14**, Sdp. $120^\circ/0,0001$ Torr (Kugelrohr, Luftbadtemp.). $[\alpha]_D = -10,7^\circ$ (CHCl_3). – NMR. (CDCl_3): 0,83 (s, 3H); 0,93 (s, 3H); 1,18 (s, 3H); 2,95 (m, 2H). – IR. (CHCl_3): ν_{OH} 3598 m, 3380 s. *Lactonisierung* erfolgte wie beim Enantiomeren; aus 30 mg Diol wurden 28 mg (+)-*trans*- δ -

Tabelle 1. Vergleich der enantiomeren *trans*- δ -Lactone **15** (links) und *ent*-**15** (rechts)

(+) (5R : 6R)	(-) (5S : 6S)
(synthetisch)	(Abbauprodukt)
IR. (CCl_4)	
2954 s; 1734 s; 1464 m	2941 s; 1736 s; 1464 m
1395 w; 1386 m; 1370 w	1393 w; 1385 m; 1370 w
1328 w; 1307 w; 1282 m	1326 w; 1305 w; 1280 m
1268 s; 1208 s; 1149 s	1266 s; 1205 s; 1147 s
1099 s; 1045 s; 1025 w	1095 s; 1042 s; 1020 w
987 m; 973 m; 941 w	981 m; 969 m; 936 w
897 w; cm^{-1}	898 w; cm^{-1}
NMR. 100 MHz (CDCl_3)	
0,87 (s, 3H); 0,99 (s, 3H)	0,85 (s, 3H); 0,98 (s, 3H)
1,40 (s, 3H)	1,38 (s, 3H)
1,05–2,05 (m, 9H)	1,10–2,04 (m, 9H)
2,56–2,76 (m, 2H)	2,55–2,75 (m, 2H)
CD. ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)	
$\lambda_{\text{max}} = 232$ nm	$\lambda_{\text{max}} = 232$ nm
$\Delta\epsilon = -0,250$	$\Delta\epsilon = +0,276$
Optische Drehung (CHCl_3)	
$[\alpha]_D^{22} = +23,2^\circ$	$[\alpha]_D^{24} = -24,6^\circ$

Lacton **15** erhalten, Sdp. 85°/0,001 Torr (Luftbad, Luftbadtemp.), Umkristallisation aus Pentan, Smp. 58,6–59,7°; $[\alpha]_D^{25} = +23,2^\circ$ (CHCl₃). Spektren und Gas-Chromatogramme entsprechen denen authentischer Präparate (vgl. Tab. 1).

9. *Abbau von (+)-Manool zum (-)-trans- δ -Lacton ent-15* (vgl. [27]). Dihydromanool (**17**) wurde aus 35,7 g Manool (**16**) mit 1 g 7proz. Pd/BaSO₄ (hergestellt durch Formalinreduktion) in 500 ml Methanol durch katalytische Reduktion gewonnen. Ausbeute fast quantitativ. Acetat **18** nach [28]. Ozonisation an 28,6 g **18** ($[\alpha]_D^{24} = +26^\circ$ (CHCl₃)) in 200 ml Essigester mit 11,0 g Tetracyanäthylen [29] bei –70° bis zum Auftreten einer Blaufärbung, Dauer 5 Std. Nach Durchblasen von N₂ wurde eingedampft, der Rückstand mit 175 ml Pentan/Äther 7:2 extrahiert und die Lösung mit 175 g SiO₂ versetzt. Nach Stehen bei Raumtemperatur während 24 Std. gaben wir das Gemisch auf eine Säule von 600 g SiO₂ und eluierten mit Pentan/Äther 7:2. Erhalten wurden 27 g rohes Keton **19**. Reinigung durch wiederholte Chromatographie an SiO₂ und Destillation. Ausbeute 70% reines Keton, $[\alpha]_D^{25} = -55,2^\circ$ (CHCl₃); Sdp. 130–140°/0,1 Torr (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). – IR. (CCl₄): 1736, 1718. – NMR. (CCl₄): 0,7 (s, 3H); 0,84 (s, 6H); 0,95 (s, 3H); 1,34 (s, 3H); 1,92 (s, 3H). – Baeyer-Villiger-Oxydation an 11,2 g **19** in 200 ml Chloroform mit 4,25 g Perbenzoesäure während 5 Tagen bei –20°. Dann erneute Zugabe von 2,5 g Perbenzoesäure in 90 ml Chloroform und Stehenlassen während 10 Tagen. Nach Reduktion der überschüssigen Persäure (SO₂) und üblicher Aufarbeitung wurde das rohe Lacton **20** mit 300 ml 0,5N alkoholischer NaOH (3 Std. Rückfluss) verseift, die sauren Anteile isoliert, dann mit CH₂N₂ in Äther verestert und der Ester **21** aus Hexan umkristallisiert. Ausbeute 2,5 g farblose Nadeln, Smp. 129,5°; $[\alpha]_D^{25} = +24,8^\circ$ (CHCl₃), Sublimation bei 130° (Badtemp.) 0,05 Torr. – IR. (KBr): 1733. – NMR. (CDCl₃): 0,87; 0,90; 0,97; 1,16; 3,65 (je Methylsingulette). Oxydation zum Ketoester **22**: 351 mg **21** in 10 ml Äther mit 155 mg K₂Cr₂O₇ in 4 ml Wasser und 0,35 ml Konz. H₂SO₄. Ausbeute 320 mg rohes Keton. Ohne weitere Reinigung mit 125 mg Peressigsäure in 4 ml Eisessig während 3 Tagen zu **23** oxydiert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 10 ml 1N alkoholischer NaOH verseift. Die sauren Anteile im Kugelrohr bei 0,001 Torr destilliert. Fraktion 140–160° (120 mg) wurde an 15 g Alox Woelm «neutral» mit Benzol/Chloroform 1:1 und anschliessend an einer präparativen Kieselgelplatte mit Essigester/Chloroform 1:4 chromatographiert. Die δ -Lacton enthaltende Fraktion gab nach Kristallisation aus Pentan 12 mg (–)-trans- δ -Lacton (*ent-15*). $[\alpha]_D^{25} = -24,6^\circ$ (CHCl₃). – CD-, IR-, NMR- und GLC-Daten stimmen mit denen der synthetisch erhaltenen trans- δ -Lactone überein (siehe Tab. 1).

10. *Korrelation von (-)- γ -Jonon mit (-)- α -Jonon und (+)-Ambrein*. 10 g (\pm)- γ -Jonon wurden in 50 ml Äthanol mit 12 g (–)-Menthylaminocarbamat in Gegenwart von 0,15 ml Eisessig und 0,5 g Natriumacetat während 3 Std. unter Rückfluss erhitzt; vgl. [8]. Nach längerem Kühlen kristallisierten insgesamt 13,6 g Hydrazon aus. Das Gemisch der Diastereomeren wurde aus Methanol bis zur Konstanz der optischen Drehung umkristallisiert. Jedoch erhielten wir aus der Spitzenfraktion nach Hydrolyse ein nur äusserst schwach aktives γ -Jonon. Hingegen konnte aus der 1. Mutterlauge der Hydrazonherstellung durch übliche Spaltung mit Phthalsäure und Wasserdampfdestillation ein (–)- γ -Jonon (1,9 g) mit $[\alpha]_D^{20} = -0,9^\circ$ (in Substanz) erhalten werden. Nach präparativ gas-chromatographischer Reinigung $[\alpha]_D^{20} = -4,0^\circ$ (CHCl₃); $d_4^{20} = 0,9387$; $n_D^{20} = 1,4988$.

(–)-Dihydro- γ -ionon (**25**) wurde aus **24** durch katalytische Reduktion mit Raney-Nickel in Methanol bei Raumtemperatur hergestellt. Nach präparativ gas-chromatographischer Reinigung zeigte das Präparat $[\alpha]_D^{20} = -1,5^\circ$ (CHCl₃), $d_4^{20} = 0,9177$; $n_D^{20} = 1,4751$, in Übereinstimmung mit Literaturwerten am Racemat [38] [35].

Ozonolyse von 100 mg (–)-Dihydro- γ -ionon in Chloroform mit 25 mg O₃ bei –70° und nachfolgender reduktiver Aufarbeitung (Pd-C/H₂) gab 80 mg mit Öl vermischte Kristalle. Nach Aufstreichen auf Ton Smp. 159–160°; $[\alpha]_D^{20} = -1,6^\circ$ (CHCl₃). – NMR. identisch mit den in [37] publizierten Daten.

Isomerisierung. 0,5 g (–)- γ -Jonon wurden mit 2,5 g 85proz. H₃PO₄ während 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Extraktion mit Äther, Neutralwaschen etc. gab 0,49 g Gemisch, bestehend aus 60% α -Jonon und 35% β -Jonon. Trennung erfolgt durch präparative Gas-Chromatographie: α -Jonon hatte $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ (in Substanz), $-7,8^\circ$ (CHCl₃); $d_4^{20} = 0,9307$; $n_D^{20} = 1,4988$.

Reduktionen. – a) 3,5 g (+)- α -Jonon ($[\alpha]_D^{20} = +314^\circ$ (in Substanz; aus Spaltung des Racemates); $d_4^{20} = 0,9308$; $n_D^{20} = 1,4981$) wurden in Methanol mit PtO₂/H₂ reduziert (2 Mol-Äqu. H₂), Ausbeute 3,4 g (95%), farbloses Öl (**29**): $[\alpha]_D^{20} = +19,5^\circ$ (in Substanz); $d_4^{20} = 0,9101$; $n_D^{20} = 1,4682$.

b) (–)-Dihydro- γ -ionon (**25**), welches durch Abbau von Ambrein (**27**) gewonnen wurde, gab durch katalytische Hydrierung ein Tetrahydro-ionon (**29**): $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$ (CHCl_3).

c) 2 g (+)-*cis*-Tetrahydro-ionon (*ent*-**29**), 6 ml Konz. HCl + 1 ml Wasser und Zinkamalgam (aus 3 g Zinkstaub mit 0,1 g HgCl_2 in 0,1 ml HCl und 4 ml H_2O) wurde während 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Stündlich wurde je 1 ml Konz. HCl zugegeben. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 1,8 g **30** erhalten: $[\alpha]_D^{20} = +15,2^\circ$ (in Substanz); $d_4^{20} = 0,8422$; $n_D^{20} = 1,4601$.

11. *Enantiomere α - und ϵ -Carotine*: siehe [4] [6] [7].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Buchecker, Experimenteller Beitrag zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des natürlichen α -Carotins. Diplomarbeit, Universität Zürich 1969.
- [2] R. Egli, Cyclisierungen an α -Jonon-Derivaten; Versuche zur Synthese von 3-[2',6',6'-Trimethyl-2'-hydroxycyclohexyl-(1')]-propionsäure-*trans*- δ -lacton. Diplomarbeit, Universität Zürich 1970.
- [3] H. Regel-Wild, Synthese von (–)- α -Jonon und Beitrag zur Festlegung seiner absoluten Konfiguration. Diplomarbeit, Universität Zürich 1970.
- [4] Ch. Tschärner, Synthese optisch aktiver Carotinoide sowie Versuche zur Aufklärung der absoluten Konfiguration von Carotinoiden. Dissertation, Universität Zürich 1960.
- [5] C. H. Eugster, R. Buchecker, Ch. Tschärner, G. Uhde & G. Ohloff, *Helv.* **52**, 1729 (1969).
- [6] Ch. Tschärner, C. H. Eugster & P. Karver, *Helv.* **40**, 1676 (1957).
- [7] Ch. Tschärner, C. H. Eugster & P. Karver, *Helv.* **41**, 32 (1958).
- [8] H. Sobotka, E. Bloch, H. Cahnmann, E. Feldbau & E. Rosen, *J. Amer. chem. Soc.* **65**, 2061 (1943).
- [9] R. Muth, Zur Kenntnis der Carotinoide und Versuche zu ihrer Konfigurationsaufklärung. Dissertation, Universität Zürich 1960.
- [10] H. Kern, Versuche zur Aufklärung der absoluten Konfiguration von Carotinoiden. Dissertation, Universität Zürich 1966.
- [11] R. Buchecker, Absolute Konfiguration von Xanthophyll, Semi- α -Carotinon und δ -Carotin. Dissertation, Universität Zürich 1972.
- [12] B. C. L. Weedon in Carotenoids (Ed. O. Isler, H. Gutmann und U. Solms), Birkhäuser Basel 1971, S. 267 ff.
- [13] H. Faigle & P. Karver, *Helv.* **44**, 1904 (1961); R. D. G. Cooper, L. M. Jackman & B. C. L. Weedon, *Proc. chem. Soc.* 1962, 215.
- [14] T. E. De Ville, M. B. Hursthouse, S. W. Russell & B. C. L. Weedon, *Chem. Commun.* 1969, 1311.
- [15] L. Bartlett, W. Klyne, W. P. Mose, P. M. Scopes, G. Galasko, A. K. Mallams, B. C. L. Weedon, J. Scabolcs & G. Toth, *J. chem. Soc. (C)* 1969, 2527.
- [16] D. J. Bennet, G. R. Ramage & J. L. Simonsen, *J. chem. Soc.* 1940, 418.
- [17] H. Schinz & A. Lauchenauer, *Helv.* **32**, 1265 (1949).
- [18] P. de Tribolet & H. Schinz, *Helv.* **37**, 1798 (1954).
- [19] G. Storch & A. W. Burgstahler, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 5068 (1955).
- [20] P. de Tribolet & H. Schinz, *Helv.* **37**, 2184 (1954); *ibid.* **41**, 1587 (1958).
- [21] G. Ohloff & G. Schade, *Angew. Chem.* **70**, 24 (1958).
- [22] A. Mondon & G. Teege, *Chem. Ber.* **91**, 1020 (1958).
- [23] A. V. Semenovskii, V. A. Smit & V. F. Kucherov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk* 1963, 558; *ref. Chem. Abstr.* **59**, 2662 (1963).
- [24] a) Y.-R. Naves & P. Bachmann, *Helv.* **26**, 2154 (1943);
b) Y.-R. Naves & P. Ardizio, *ibid.* **32**, 206 (1949);
c) Y.-R. Naves, *ibid.* **32**, 1064 (1949).
- [25] M. Fétizon, M. Golfier & J.-M. Louis, *Chem. Commun.* 1969, 1118.
- [26] J. A. Marshall & R. D. Carroll, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 4092 (1966).
- [27] M. Souček & P. Vlad, *Coll. Czechosl. Chem. Commun.* **28**, 1211 (1963).
- [28] G. Ohloff, *Helv.* **41**, 845 (1958).
- [29] R. Criegee & P. Günter, *Chem. Ber.* **96**, 1564 (1963).
- [30] H. C. Brown, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 2952 (1961).

- [31] *L. Ruzicka, O. Dürst & O. Jeger*, *Helv.* **30**, 353 (1947).
 [32] *O. Jeger, O. Dürst, G. Büchi*, *Helv.* **30**, 1853 (1947).
 [33] *E. Kyburz, M. V. Mijovic, W. Voser, H. Heusser, O. Jeger & L. Ruzicka*, *Helv.* **35**, 2073 (1952).
 [34] *D. B. Brigley, N. A. J. Rogers & J. A. Barltrop*, *J. chem. Soc.* **1960**, 4613.
 [35] *G. Ohloff & S. Mignat*, *Liebigs Ann. Chem.* **652**, 115 (1962); *D. Felix, G. Ohloff & E. sz. Kovats*, *ibid.* **652**, 126 (1962); *G. Ohloff & G. Schade*, *Angew. Chem.* **1962**, 944; *E. T. Theimer, W. T. Somerville, B. Mitzner & S. Lemberg*, *J. org. Chemistry* **27**, 635 (1962).
 [36] *R. B. Woodward, T. P. Kohman & G. C. Harris*, *J. Amer. chem. Soc.* **63**, 120 (1941).
 [37] *L. Caglioti, H. Naef, D. Arigoni & O. Jeger*, *Helv.* **42**, 2557 (1959).
 [38] *L. Ruzicka, C. F. Seidel & M. Pfeiffer*, *Helv.* **31**, 827 (1948).
 [39] *L. Ruzicka & F. Laydon*, *Helv.* **29**, 912 (1946), vgl. auch *E. Lederer, F. Marx, D. Mercier & G. Pérot*, *ibid.* **29**, 1354 (1946).
 [40] *V. Prelog & H. Frick*, *Helv.* **31**, 417 (1948).
 [41] *P. Karrer & O. Walker*, *Helv.* **16**, 642 (1933).
 [42] *R. S. Cahn, C. Ingold & V. Prelog*, *Exper.* **12**, 81 (1956); *Angew. Chemie* **1966**, 413.
 [43] *V. Rautenstrauch & G. Ohloff*, *Helv.* **54**, 1776 (1971).
 [44] *R. Buchecker, H. Yokoyama & C. H. Eugster*, *Helv.* **53**, 1210 (1970).
 [45] *C. H. Eugster*, *Angew. Chemie* **1970**, 259; *D. Goodfellow, G. P. Moss & B. C. L. Weedon*, *Chem. Commun.* **1970**, 1578; *R. Buchecker, P. Hamm & C. H. Eugster*, *Chimia* **25**, 192 (1971); **26**, 134 (1972).
 [46] *R. Buchecker & C. H. Eugster*, *Helv.* **54**, 327 (1971).
 [47] *R. Buchecker & C. H. Eugster*, *Helv.* **56**, 1124 (1973).
 [48] *H. Kjösen, N. Arpin & S. Liaaen-Jensen*, *Acta chem. scand.* **26**, 3053 (1972).
 [49] *K. Grob*, *Helv.* **48**, 1362 (1965); **51**, 718 (1968).
 [50] *G. Uhde & G. Ohloff*, *Helv.* **55**, 2621 (1972).

Anhang

Die stereoisomeren Dihydro- α -cyclogeraniumsäuren (1,1,5-Trimethyl-cyclohexyl-(6)-carbonsäuren)

von **Richard Buchecker** und **Conrad Hans Eugster**

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich
Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

Bei Reduktionsversuchen an α -Cyclogeraniumsäure, die im Zusammenhang mit der voranstehenden Arbeit ausgeführt wurden, stellten wir fest, dass die Reaktion je nach Bedingungen einen verschiedenen Verlauf nimmt.

α -Cyclogeraniumsäure und Derivate sind schon oft katalytisch reduziert worden [1] [2] [3] [4], β -Cyclogeraniumsäure und Derivate viel seltener [5]. Die isomeren 1,1,5-Trimethyl-cyclohexyl-(6)-carbonsäuren sind bekannt. Dem höherschmelzenden Isomeren (Smp. = 83°), welches auch im kalifornischen Erdöl vorkommt [2] oder durch Ozonolyse von Pyridinbasen aus Erdöl (als Amid) isoliert worden ist [6], wird seit *Shive* [2] *trans*-Struktur zugeordnet. Das durch katalytische Reduktion (PtO₂/Eisessig) erhaltene, tieferschmelzende *cis*-Isomere (Smp. = 74–75°) konnte thermisch oder *via* Säurechlorid in das höherschmelzende Isomere umgelagert werden [2]. Die Zuordnung steht in Übereinstimmung mit der empirischen Regel von *Skita* [7] [3], kann aber noch nicht als bewiesen gelten. Wir haben diese Zuordnung wie folgt bewiesen: