

189. Synthese von optisch aktiven, natürlichen Carotinoiden und strukturell verwandten Naturprodukten. I. Synthese der chiralen Schlüsselverbindung (4*R*,6*R*)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon

von Hans Georg Wilhelm Leuenberger, Walter Boguth, Erich Widmer und Reinhard Zell

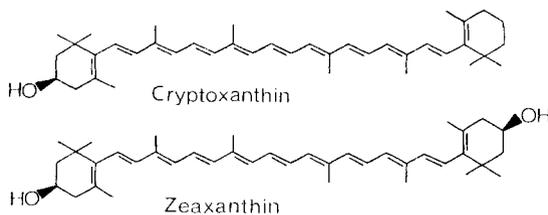
Zentrale Forschungseinheiten der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel

(28. IV. 76)

Synthesis of optically active natural carotenoids and structurally related compounds. I. Synthesis of the chiral key compound (4*R*,6*R*)-4-hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanone. – *Summary.* A technical synthesis of (4*R*,6*R*)-4-hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanone (**7**) starting from the readily available oxo-isophorone (**2**) is described. **7** is an ideal precursor for the synthesis of naturally occurring, optically active hydroxylated carotenoids (e. g. zeaxanthin, cryptoxanthin and structurally related compounds).

Chirality is introduced at C(6) by a stereoselective fermentative hydrogenation of the double bond using baker's yeast as the biocatalyst. Thereafter the carbonyl group at C(4) is reduced selectively and stereospecifically by chemical methods to the corresponding alcohol. Chemical reduction is preferably carried out by hydrogenation in the presence of a nickel catalyst or using triisobutylaluminium as the reducing agent. Stability, stereochemistry and physical properties of **7** and the stereoisomers thereof are discussed.

1. Einführung. – Carotinoide mit chiralen Hydroxylgruppen sind in der Natur relativ häufig anzutreffen. Grosse Verbreitung haben in der Pflanzenwelt z.B. das 3-Hydroxy- und das 3,3'-Dihydroxy-Derivat von β -Carotin (Cryptoxanthin bzw.



Zeaxanthin). Zeaxanthin ist beispielsweise die hauptsächliche Farbstoffkomponente des gelben Mais [1]. Mit dem Futter wird es vom Geflügel aufgenommen und als Pigment im Eidotter und in der Haut abgelagert.

Natürliche 3-Hydroxy-Carotinoide sind optisch aktiv. Durch Vergleich der ORD.-Kurven von Zeaxanthinpräparaten aus verschiedenen Pflanzen, Algen und Bakterien ist gezeigt worden, dass dieses natürliche Pigment unabhängig von seiner Herkunft an den asymmetrischen Zentren stets die gleiche absolute Konfiguration aufweist [2] [3]. Dem natürlichen Zeaxanthin ist in der Folge die (3*R*,3'*R*)-Konfiguration zugeord-

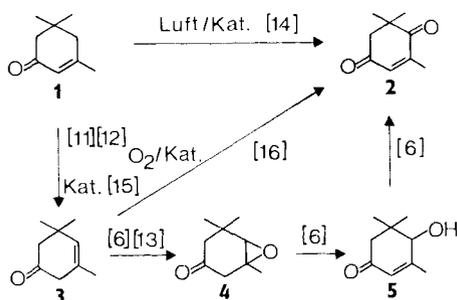
net worden [4] [5]. Aus den ORD.-Spektren von Cryptoxanthin und vielen weiteren 3- und 3'-Hydroxy-Carotinoiden ist ausserdem ersichtlich, dass die Konfiguration an C(3) bzw. C(3') ausnahmslos mit derjenigen von Zeaxanthin identisch ist [2] [4].

In racemischer Form sind Zeaxanthin und Cryptoxanthin bereits auf verschiedenen Wegen synthetisiert worden [6–9]. Eine chemische Totalsynthese eines optisch aktiven Hydroxy-Carotinoids ist jedoch bisher noch nicht beschrieben worden.

In dieser Mitteilung wird über die Herstellung eines chiralen Oxo-cyclohexanols berichtet, das als Schlüsselsubstanz für die Synthese natürlicher 3-Hydroxy- bzw. 3,3'-Dihydroxy-Carotinoide (z.B. (3*R*,3'*R*)-Zeaxanthin und (3*R*)-Cryptoxanthin) sowie einer grossen Zahl strukturell verwandter Naturprodukte dienen kann.

2. (4*R*,6*R*)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon (7) - die chirale Schlüsselverbindung. – Isophoron (**1**)¹⁾ besitzt ein Kohlenstoffgerüst, das in der Natur weit verbreitet ist. Viele Synthesen von sauerstoffhaltigen Carotinoiden und strukturell verwandten Naturstoffen sind daher auf dieser preisgünstigen Verbindung aufgebaut worden (vgl. z.B. [10]). Technisch waren solche Synthesen bis vor kurzem nicht attraktiv, da die für den Aufbau der erwähnten Naturprodukte notwendige Einführung einer Sauerstofffunktion in 4-Stellung von **1** aufwendig und teuer war [6] [11–13]. In jüngster Zeit sind jedoch zwei Verfahren entwickelt worden, die Oxo-isophoron (**2**)¹⁾ zu einem billigen und gut zugänglichen Synthesebaustein machen [14] bzw. [15] [16] (siehe *Schema 1*).

Schema 1

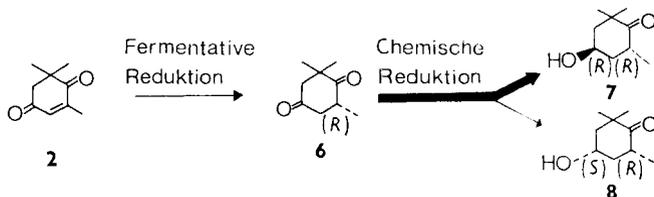


Es war daher naheliegend, für unsere Versuche zur Herstellung einer chiralen Schlüsselverbindung Oxo-isophoron (**2**) als Ausgangsmaterial zu wählen. Zunächst haben wir versucht, in **2** selbst sowie in mehreren seiner Derivate die Hydroxylgruppe durch direkte fermentative Reduktion der Carbonylgruppe unter Bildung von chiralen Hydroxyketonen einzuführen. Die auf diesem Weg gewonnenen optisch aktiven Hydroxy-cyclohexanone besaßen jedoch durchwegs die unerwünschte *S*-Konfiguration [17].

Die Lösung unseres Problems brachte schliesslich das Vorgehen nach *Schema 2*. Durch eine stereoselektiv verlaufende, fermentative Reduktion der Doppelbindung wird Oxo-isophoron (**2**) in das optisch aktive gesättigte Diketon **6** übergeführt.

¹⁾ Die systematische Nomenklatur von **1** und **2** ist: 3,5,5-Trimethyl-2-cyclohexanon (**1**) bzw. 3,5,5-Trimethyl-2-cyclohexen-1,4-dion (**2**).

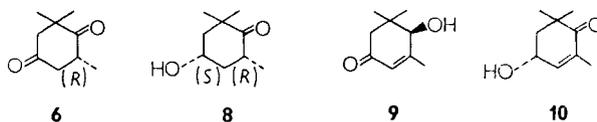
Schema 2



Dieses lässt sich chemisch mit grosser Selektivität bezüglich der Carbonylgruppen zum Gemisch der diastereomeren Hydroxyketone **7** und **8** reduzieren, wobei bei geeigneter Wahl der Reaktionsbedingungen überwiegend das *trans*-Diastereomere **7** entsteht. Dieses weist (4*R*,6*R*)-Konfiguration auf und besitzt somit an der entscheidenden Stelle die absolute Konfiguration der natürlichen 3-Hydroxy-Carotinoide. Wegen des fermentativ eingeführten chiralen Zentrums treten die Antipoden der Diastereomeren **7** und **8** nicht auf.

Ausgehend von **7** sollte die Synthese von natürlichen Hydroxy-Carotinoiden und anderen strukturell verwandten Naturstoffen keine prinzipiellen Schwierigkeiten mehr bieten und mit Hilfe der in der Carotinoid-Chemie benützten Methoden durchführbar sein²⁾. (4*R*,6*R*)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon (**7**) darf daher als ideale, chirale Schlüsselverbindung bezeichnet werden.

3. Fermentative Reduktion von Oxo-isophoron (2). -- Als Biokatalysator für die stereospezifische Reduktion von Oxo-isophoron (**2**) hat sich Presshefe sehr gut bewährt. Sie vermag an **2** nicht nur die Doppelbindung, sondern in unterschiedlichem Ausmass auch die beiden Ketogruppen zu reduzieren. Die Entstehung der Hauptprodukte **6**, **8**, und **9** in einer Schüttelkultur mit einer Startkonzentration von 10 g Oxo-isophoron (**2**) pro Liter ist in Fig. 1 als Funktion der Reaktionsdauer dargestellt.



Das vierte Produkt **10** wird nur in geringen Mengen gebildet. Es erreicht nach einer Fermentationsdauer von *ca.* 24 Std. einen Sättigungswert, der lediglich 1% des eingesetzten Oxo-isophorons (**2**) ausmacht und sich im weiteren Verlauf der Fermentation nicht mehr verändert.

Daraus ergeben sich folgende Schlussfolgerungen: a) Die Reduktion der Doppelbindung verläuft sehr schnell. Die Konzentration an gesättigtem Diketon **6** nimmt rasch zu, bis nach 32 Std. bzw. nach weitgehendem Verbrauch von **2** ein Maximalwert von 83% erreicht wird. Danach nimmt die Konzentration von **6** infolge fortgesetzter Bildung des Hydroxyketons **8** aus **6** ab. b) Die beiden ungesättigten Hydroxyketone **9** und **10** entstehen nur langsam und erreichen Sättigungswerte von 6 bzw.

²⁾ Die Überführung von **7** in natürliche Hydroxy-Carotinoide, z. B. (3*R*,3'*R*)-Zeaxanthin und (3*R*)-Cryptoxanthin, ist durch *H. Mayer et al.* (Hoffmann-La Roche & Co. AG) erfolgreich durchgeführt worden (Veröffentlichung in Vorbereitung).

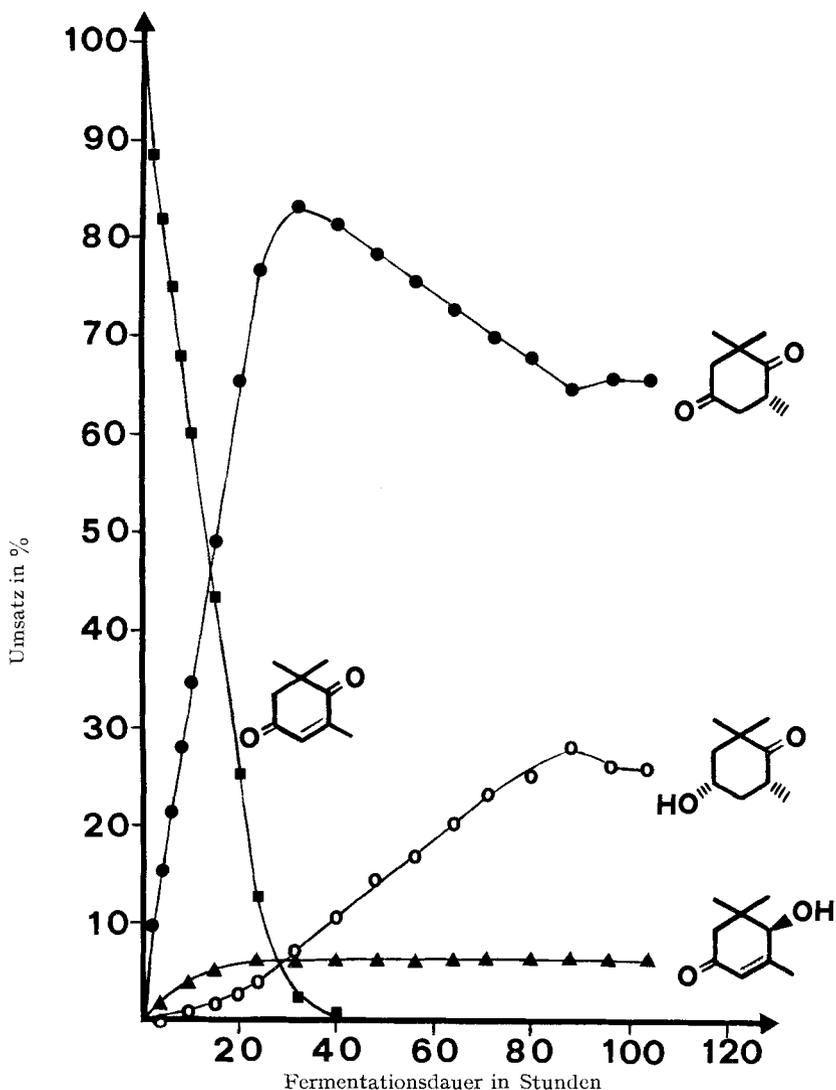


Fig.1. Fermentative Umwandlung von Oxo-isophoron (2) (10 g/l) durch Presshefe (siehe Text)

1%, sobald die Eduktkonzentration auf 0 gesunken ist. Die Konzentration von **9** und **10** nimmt auch bei langer Fermentationsdauer nicht mehr ab, und Diole treten keine auf. Daraus kann geschlossen werden, dass nach Hydrierung einer Ketogruppe ein weiterer fermentativer Angriff auf die Doppelbindung oder auf die zweite Ketogruppe nicht mehr möglich ist.

3.1. *Wahl der Reaktionsparameter.* Zur Erzielung einer maximalen Ausbeute an gesättigtem Diketon **6** muss die Fermentation abgebrochen werden, sobald die maximale Konzentration an **6** erreicht ist. Fig. 2 zeigt, dass dieser Maximalwert von der gewählten Anfangskonzentration an Oxo-isophoron (**2**) abhängig ist. Der

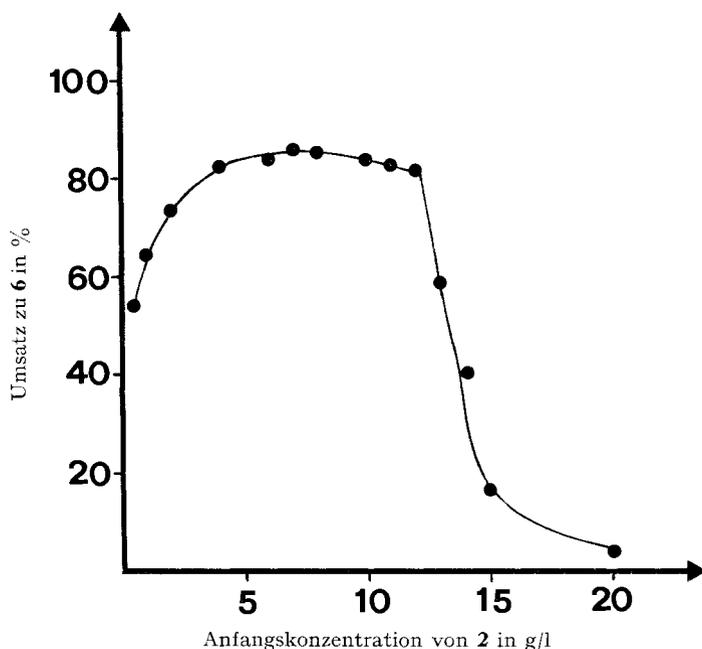


Fig. 2. Ausbeute an Diketon 6 als Funktion der Anfangskonzentration an Oxo-isophoron (2). (Es wird die Maximalausbeute von 14 Gärungen angegeben)

Maximalwert erhöht sich zunächst mit steigender Initialkonzentration an Oxo-isophoron (2), durchläuft ein breites Plateau mit Werten von mehr als 80% und sinkt beim Einsatz von mehr als 12 g/l (2) stark ab. Bei höheren Konzentrationen von 2 setzt offenbar eine Substrathemmung ein, die sich zwischen 7 und 12 g/l durch eine Verlangsamung der Fermentation und oberhalb von 12 g/l durch eine Inaktivierung der Zellen bemerkbar macht. Für die Umwandlung von 2 in grossem Massstab ist deshalb eine Eduktkonzentration von 10 g/l gewählt worden. Diese Konzentration stellt einen Kompromiss dar zwischen dem Bestreben nach hohem Substrateinsatz und der sich durch Substrathemmung verlängernden Fermentationsdauer.

Eine Untersuchung weiterer Reaktionsparameter ergibt folgende Richtlinien für eine optimale Prozessführung:

Reaktionstemperatur: Die fermentative Hydrierung verläuft am schnellsten bei 30°.

Medium. Es genügt eine einfache Zuckerlösung von 25 g/l in entionisiertem Wasser.

Hefekonzentration: Der optimale Einsatz beträgt 50 g Nasshefe pro Liter.

pH-Wert: Massnahmen zur Regelung des pH-Wertes sind nicht notwendig, da die Reaktion im weiten Bereich von pH 3–7 unbeeinträchtigt abläuft.

Belüftung: Die Umsetzung wird schneller und vollständiger, wenn das Reaktionsgefäss belüftet wird.

Sterilisation von Medium und Fermentersystem sowie alle Massnahmen zur Verhütung einer mikrobiellen Kontamination sind nicht nötig, da unter unseren Bedingungen nie störende Fremdinfektionen aufgetreten sind.

Aktivität der Hefe: Die biokatalytische Aktivität der Hefe ist nach einer Umwandlung von 10 g Oxo-isophoron (**2**) pro Liter noch keineswegs erschöpft. Die Biomasse einer Schüttelkultur kann nach beendeter Transformation abzentrifugiert und im gleichen Volumen frischen Mediums erneut zur Umsetzung von 10 g Oxo-isophoron (**2**) pro Liter erfolgreich eingesetzt werden. Dieses Verfahren ist wiederholt worden, bis ein deutlicher Rückgang in der Aktivität festgestellt wird. Dabei zeigt die gleiche Hefe in sechs aufeinanderfolgenden Einsätzen eine nahezu unveränderte Aktivität.

Periodische Eduktzugabe zur Erhöhung der Effizienz: Um die volle Kapazität der Hefe im gleichen Arbeitsgang auszunutzen, ohne dass die Geschwindigkeit der Gärung durch Substrathemmung beeinträchtigt wird, sind Versuche mit wiederholter Eduktzugabe durchgeführt worden. So zeigt beispielsweise ein (200 l)-Ansatz mit 2 kg Oxo-isophoron (**2**) (10 g/l) nach 24 Std. fast kein Ausgangsmaterial mehr und es werden wieder 2 kg **2** und zudem 5 kg Zucker zugeführt. Nach weiteren 24 Std. werden nochmals 1 kg **2** (5 g/l) und 2,5 kg Zucker zugesetzt. Der Verlauf dieser Fermentation ist in Fig. 3. wiedergegeben. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Aktivität bei der Reduktion der dritten Portion Oxo-isophoron (**2**) bereits stark vermindert ist. Nach einer Fermentationsdauer von 90 Std. ist das eingesetzte **2** – total 5 kg bzw. 25 g/l – weitgehend umgesetzt und zu 81% in das gesättigte Diketon **6** verwandelt

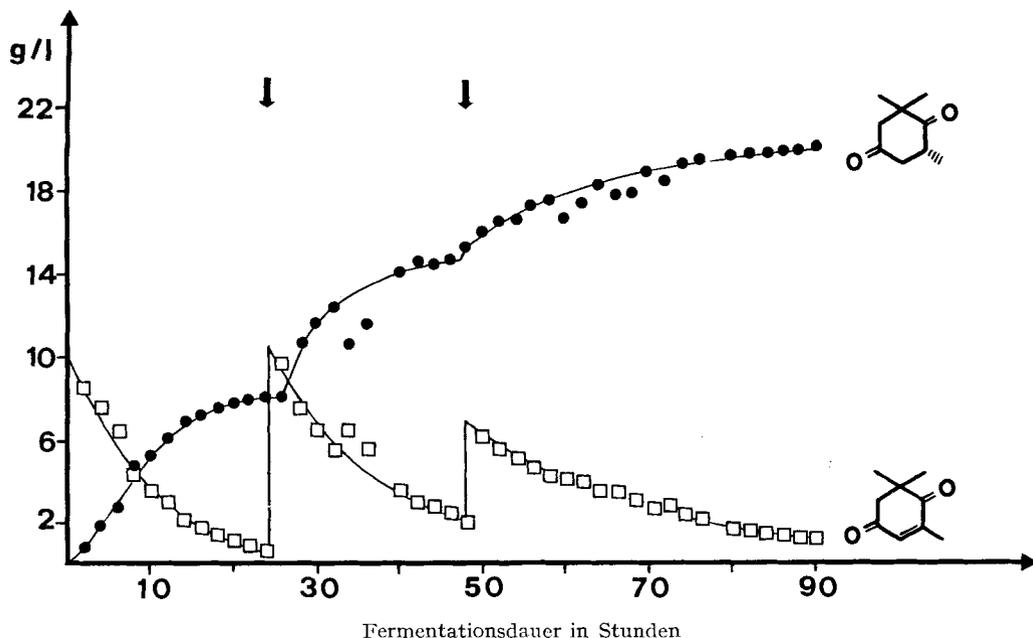


Fig.3. Zeitlicher Verlauf der fermentativen Umwandlung von Oxo-isophoron (**2**) zu gesättigtem Diketon **6** bei wiederholter Eduktzugabe im (200 l)-Fermentationsgefäss bei 30°. Total sind 25 g Oxo-isophoron (**2**) pro Liter eingesetzt worden (10 g/l zu Beginn, 10 g/l nach 24 Std., 5 g/l nach 48 Std.)

worden. Aus der Gärbrühe sind 3,6 kg gut kristallisierendes, optisch reines Produkt **6** isoliert worden. Dies entspricht einer Ausbeute von 72%.

Produktthemmung. Die sich während der Umwandlung akkumulierenden Produkte scheinen ebenfalls eine hemmende Wirkung auf die Aktivität des Biokatalysators auszuüben. Dies geht aus der Tatsache hervor, dass bei periodischer Eduktzugabe die Reaktionsgeschwindigkeit bereits nach der Umwandlung von zwei Portionen Oxo-isophoron (**2**) (je 10 g/l) deutlich absinkt. Zu diesem Effekt trägt das Diketon **6** nicht mehr in vollem Umfang bei, da es nach Erreichen seiner Sättigungskonzentration von ca. 1% in der Gärbrühe laufend auskristallisiert.

Dämpfung der Produktthemmung durch Senkung der Reaktionstemperatur. Um das leicht kristallisierende Diketon **6** noch wirksamer aus der Fermentationsbrühe auszuscheiden, sind Experimente mit periodischer Eduktzufuhr bei tieferen Temperaturen durchgeführt worden. Bei diesen länger dauernden Versuchen hat sich eine suboptimale Arbeitstemperatur von 20° als ein guter Kompromiss erwiesen. Der verlängerten Reaktionsdauer stehen folgende Vorteile gegenüber: 1) langsamere Inaktivierung der Hefe durch vermehrtes Auskristallisieren des hemmenden Produktes und 2) geringerer Zuckerkonsum.

3.2. *Das optimierte Verfahren.* Der im exper. Teil im Detail beschriebene Ansatz ist unter Berücksichtigung aller wesentlichen Ergebnisse unserer Untersuchungen ausgeführt worden. Unter periodischem Eduktzusatz können in einem (200 l)-Fermentationsgefäß 13 kg Oxo-isophoron (**2**) (65 g/l) bei einem Zuckerkonsum von nur 15 kg (75 g/l) in einem Arbeitsgang umgesetzt werden. Bei 20° beträgt die Reaktionsdauer 17 Tage. Die Fermentation wird mit 5% Presshefe und 2 kg Oxo-isophoron (**2**) in einer 2,5proz. Zuckerlösung gestartet. Die weitere Zugabe von **2** erfolgt in Portionen von je 1 kg (5 g/l) immer erst dann, wenn die Eduktkonzentration auf weniger als 5 g/l abgesunken ist. Auf diese Weise arbeitet man stets mit relativ hohen, jedoch noch nicht toxischen (Oxo-isophoron)-Konzentrationen. Die Nachfütterung mit Zucker erfolgt in Mengen von je 2 kg, nach Fermentationsdauer von 3, 6, 9, 12 und 15 Tagen. Den Verlauf dieser Umwandlung zeigt Fig. 4. Die Reaktionsgeschwindigkeit bleibt während der ersten 8 Tage nahezu konstant und beträgt täglich 5 g/l (linearer Anstieg der Produktkurve in Fig. 4.). Die Ausbeute beträgt 87%. Aus dem Ansatz sind 10,57 kg optisch reines **6** isoliert worden. Dies entspricht einer effektiven Ausbeute von 80,3%.

3.3. *Absolute Konfiguration und physikalische Daten von (6R)-2,2,6-Trimethyl-1,4-cyclohexandion (6).* Das isolierte Fermentationsprodukt **6** besitzt einen Smp. von 91–92° (Racemat: 66–67°). Das ORD.-Spektrum zeigt einen stark negativen Cotton-Effekt und die spezifische Drehung beträgt $[\alpha]_D^{20} = -270^\circ$ ($c = 0,4\%$, Methanol). Mit Hilfe der Oktantenregel kann unter Addition der Beiträge beider Carbonylgruppen auf (6R)-Konfiguration geschlossen werden.

Die optische Reinheit des Produktes lässt sich mit Hilfe der Kernresonanz in Gegenwart von $\text{Eu}(\text{HFC})_3$ als chiraalem Verschiebungsreagens leicht überprüfen. Für Routinearbeiten genügt der Smp. als Reinheitskriterium.

3.4. *Versuche mit anderen Mikroorganismen.* 100 verschiedene Mikroorganismen-Stämme (16 Hefen, 33 Pilze, 15 gram-positive und 19 gram-negative Bakterien sowie 17 Actinomyceten) sind bezüglich ihrer Fähigkeit zur biokatalytischen Re-

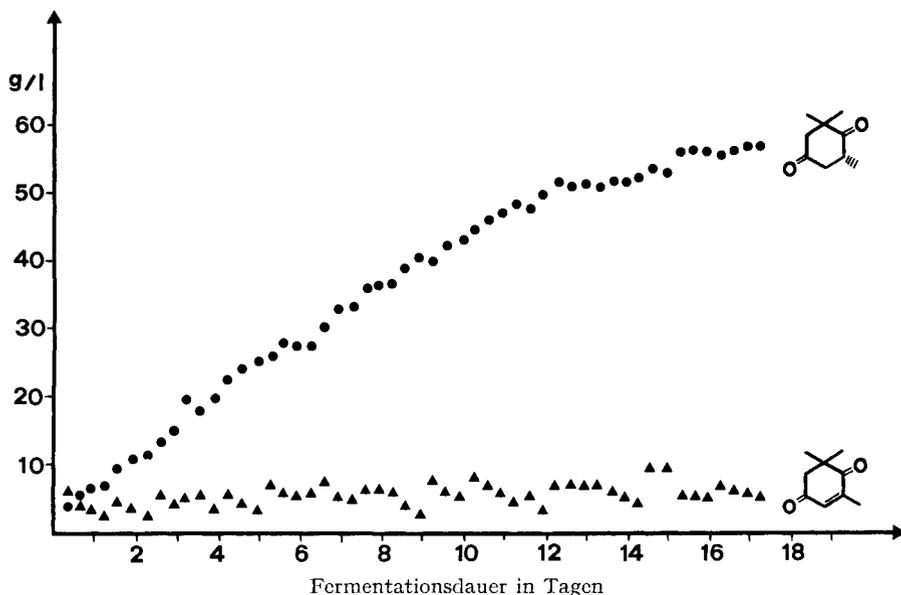
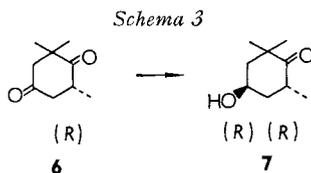


Fig. 4. Zeitlicher Verlauf der fermentativen Umwandlung von Oxo-isophoron (2) zum gesättigten Diketon 6 bei periodischer Eduktzugabe im (200 l)-Fermentationsgefäss bei 20° (siehe Text)

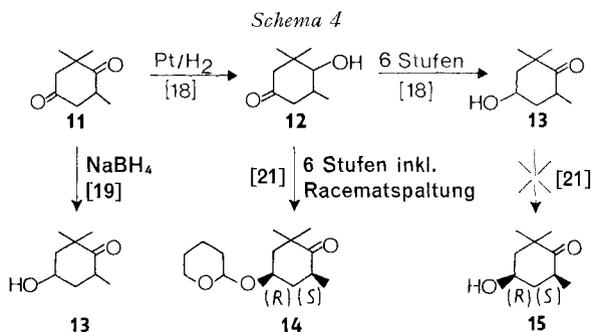
duktion von Oxo-isophoron (2) untersucht worden. In allen Fällen wird die Bildung von gesättigtem Diketon 6 beobachtet. Dessen Ausbeute und die Anteile an unerwünschten Nebenprodukten sind jedoch sehr unterschiedlich. Diese Resultate zeigen, dass die Fähigkeit zur Reduktion der Doppelbindung am Oxo-isophoron (2) im Reiche der Mikroorganismen sehr weit verbreitet ist.

4. Selektive chemische Reduktion von (6R)-2,2,6-Trimethyl-1,4-cyclohexandion (6) zum (4R,6R)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon (7). – 4.1. *Allgemeines.* Die direkte Überführung des optisch aktiven Diketons 6 ins



(R,R)-Hydroxyketon 7 stellt an die Selektivität der Reaktion beträchtliche Anforderungen: a) keine Racemisierung an C(6), verursacht durch Enolisierung unter nicht-neutralen Bedingungen; b) keine Bildung von Diolen, d.h. kein gleichzeitiger Angriff des Reduktionsmittels auf beide Carbonylgruppen; c) ausschliessliche Reduktion der Carbonylgruppe an C(4); d) ausschliesslicher Angriff des Wasserstoffs von der α -Seite her unter Bildung des Hydroxyketons 7.

Diese Selektivitätsanforderungen müssen im Hinblick auf ein technisches Verfahren möglichst gut erfüllt werden, da sonst schwer trennbare oder gänzlich unbrauchbare Gemische gebildet werden. Die in der Literatur beschriebenen Reduk-



tionen des racemischen Diketons **11** sind diesbezüglich nicht sehr ermutigend. Für die Überführung von **11** ins racemische Hydroxyketon **13** benötigten *Mori et al.* [18] eine Sequenz mit nicht weniger als 7 Schritten. Vorher bekannte Verfahren [19] [20] zur Herstellung von **13** waren von *Mori et al.* offenbar untersucht, aber als weniger attraktiv verworfen worden. Derselbe Autor beschrieb kurz darauf die Überführung des racemischen Diketons **11** in den Tetrahydropyranyläther **14** des (4*R*,6*S*)-Hydroxyketons **15**, ebenfalls in 7 Schritten [21]. Die Racematspaltung erfolgte am bei der Hydrierung in hoher Ausbeute anfallenden, diäquatorialen *trans*-Hydroxyketon **12**. Das freie (4*R*,4*S*)-Hydroxyketon **15** wurde nicht hergestellt und konnte auch durch Racematspaltung des Hydroxyketons **13** nicht gewonnen werden.

Es ist bemerkenswert, dass bei der Hydrierung des Diketons **11** in Gegenwart von Platin sehr selektiv nur die sterisch gehinderte Carbonylgruppe angegriffen wird. *Oritani & Yamashita* [19] reduzierten andererseits direkt und selektiv die sterisch weniger gehinderte Carbonylgruppe mittels Natriumborhydrid, ohne jedoch experimentelle und quantitative Angaben zu machen.

Unsere Vorversuche mit racemischem Material haben bei der Natriumborhydrid-Reduktion grosse Unspezifität und eine starke Tendenz zur weiter gehenden Reduktion gezeigt. Andere metallorganische Reduktionsmittel ergaben demgegenüber wesentlich günstigere Resultate. Von verschiedenen Hydrierungskatalysatoren [22] zeigt speziell *Raney*-Nickel ein im Vergleich zum Platin entgegengesetztes Verhalten: es wird bevorzugt die sterisch weniger gehinderte Carbonylgruppe zum Alkohol reduziert. Wir haben sowohl die katalytische Hydrierung mit *Raney*-Nickel als auch die Reduktion mit metallorganischen Reduktionsmitteln bezüglich einer selektiven und stereospezifischen Reduktion von (6*R*)-2,2,6-Trimethyl-1,4-cyclohexandion (**6**) einer eingehenden Prüfung unterzogen.

4.2. *Reduktion mit Triisobutylaluminium.* Über die Stereoselektivität bei der Reduktion von cyclischen Ketonen im allgemeinen [23] [24] und von Dihydro-isophoron im besonderen [25–28] ist schon viel berichtet worden. Zur Steigerung der Stereoselektivität der Reagentien werden bevorzugt partiell durch Alkoxy- bzw. Aryloxyreste substituierte Metallhydride verwendet. Durch das derart vergrösserte Volumen des Reduktionsmittels soll ein möglichst ausschliesslicher Angriff an der sterisch weniger gehinderten Stelle gewährleistet werden. Im Hinblick auf die Konfiguration der Reduktionsprodukte aus cyclischen Ketonen ist zu beachten, dass unter dem Einfluss sterisch hindernder Substituenten nicht die Produktstabilität, sondern die sterischen Gegebenheiten der Moleküle den Verlauf der Reduktion bestimm-

men [24]. Die Stereoselektivität solcher Reagentien ist gross bei zusätzlicher intermolekularer Assoziation (z.B. bei Methoxyderivaten) und mit sehr sperrigen Alkoxy- bzw. Aryloxy-Substituenten unter der Bedingung, dass im Reaktionsmedium keine Disproportionierung des Reduktionsmittels erfolgt. Reagentien dieser Art sind jedoch relativ teuer.

Orientierende Versuche mit verschiedenen Reduktionsmitteln ergaben die in Tab. 1 festgehaltenen Resultate. Daraus geht hervor, dass unser Beispiel keineswegs einen Modellfall darstellt und nur das Triisobutylaluminium (TIBA) ausgeprägt die gewünschte Regio- und Stereoselektivität (\rightarrow **7**) gewährleistet. Die anderen Reagentien führen bevorzugt zum unerwünschten Hydroxyketon **12a** (4*S*, 5*R*-Komponente des Racemates **12**) oder greifen unspezifisch beide Ketogruppen gleichzeitig an.

Die eingehendere Untersuchung der Stereoselektivität der Reaktion mit TIBA ergab zunächst ein recht verwirrendes Bild: Mit 1 bis 1,5 Äquivalenten Reduktionsmittel bildet sich zwar vorwiegend **7**, lässt sich aber unter keinen Umständen ein voller Umsatz erzielen. Höhere Überschüsse an Reagens lösen dieses Problem, ergeben aber bei schlechter Reproduzierbarkeit entweder hohe Ausbeuten an unerwünschtem *cis*-Hydroxyketon **8** oder sehr grosse Mengen Diolgemisch (**16**; vgl. Tab. 1). Zur Erklärung dieses Phänomens kann angenommen werden, dass das erste Äquivalent TIBA zunächst die Carbonylgruppe an C(4) komplexiert. Je nachdem, ob darauf die Reduktion aus diesem Komplex heraus oder aber durch ein zweites Äquivalent TIBA von aussen erfolgt, entsteht bevorzugt *trans*-Hydroxyketon **7**, *cis*-Hydroxyketon **8** und (oder) Diolgemisch **16**.

Bei genauester Einhaltung der im exper. Teil beschriebenen Bedingungen ist die stereoselektive Bildung des *trans*-Hydroxyketons **7** mittels TIBA befriedigend und gut reproduzierbar. Besonders zu beachten sind die genaue Dosierung und schnelle Zugabe des Reagens, die Reaktionstemperatur von -40° und die sofortige, möglichst neutrale Aufarbeitung zur Vermeidung von Epimerisierung an C(6).

4.3. *Selektive Hydrierung mit Raney-Nickel*. Mori [21] hat bewiesen und mit Erstaunen festgestellt, dass das Racemate des Diketons **6**, nämlich **11**, mit Platin in hoher Ausbeute an der sterisch gehinderten Stelle zum racemischen Hydroxyketon **12** hydriert wird (vgl. Tab. 2, Verfahren 1). Nicht minder erstaunlich ist es, dass mit Raney-Nickel als Katalysator das gleiche Ausgangsmaterial mit entgegengesetzter Regioselektivität ins racemische Isomerengemisch **7** + **8** übergeführt wird [22] (vgl. Tab. 2, Verfahren 4).

Analoge Umsetzungen mit optisch aktivem Diketon **6** haben diese Resultate bestätigt, offenbaren aber gleichzeitig die Problematik der Stereoselektivität. Bei der mit Platin katalysierten Hydrierung von **6** entsteht in 78prozentiger Ausbeute das optisch aktive Hydroxyketon **12** [29]. Mit käuflichem, unbehandeltem Raney-Nickel als Katalysator (analog Verfahren 4 in Tab. 2) entsteht das gewünschte *trans*-Hydroxyketon **7** nur in höchstens 50% Ausbeute. Die Nebenprodukte, *cis*-Hydroxyketon **8** und Racemate, sind unbrauchbar und erschweren die Aufarbeitung.

Die Tatsache, dass die Hydrierung mit Raney-Nickel bei Zusatz von Natriumcarbonat noch vermehrt die unerwünschten *cis*-Isomeren **8** und **15** liefert (vgl. Tab. 2, Verfahren 3), haben wir dahin gedeutet, dass das unter sterischer Reaktionskontrolle [24] entstehende *trans*-Hydroxyketon **7** mit axialer Hydroxylgruppe sekundär zum triäquatorialen *cis*-Hydroxyketon **15** der Konfiguration (4*R*, 6*S*) isomerisiert wird.

Tabelle 1. Reduktion des optisch aktiven Diketons **6** mit verschiedenen Reagentien

Experiment	Reduktionsmittel	Lösungsmittel	Reaktionstemperatur (°C)	Reaktionsdauer (Min.)	Prozentuale Zusammensetzung der Reaktionsgemische				
					7	8	12a^{a)}	16	
1	NaBH ₄	250 Äthanol	-30	14	4	Spur	22	74	-
2	NaBH ₄	25 Äthanol	RT.	10	35	17	32	Spur	16
3	NaBH ₄	25 Methanol	RT.	10	15	5	27	Spur	52
4	NaBH ₄	240 Tetrahydrofuran	RT.	90	18	31	22,5	2,5	23
5	LiAlH ₄	240 Tetrahydrofuran	RT.	210	15	4	14	21	46
6	LiAlH(O-C(CH ₃) ₃) ₃	240 Tetrahydrofuran	RT.	180	15	5	80	Spur	-
7	NaAlH ₂ (O-CH ₂ -CH ₂ -O) ₂	55 Benzol	RT.	30	5,3	3	4,2	0,5	87
8	NaAlH ₂ (O-CH ₂ -CH ₂ -O) ₂	100 Pyridin	RT.	40	17	5	49	2	27
9	AlH((CH ₃) ₂ CH-CH ₂) ₃	280 Toluol	-40	30	24	20	4	16	36
10	Al((CH ₃) ₂ CHCH ₂) ₃	140 Toluol	-40	30	67	9	2	2	20
11	Al((CH ₃) ₂ CHCH ₂) ₃	> 200 Toluol	-40	30	7	85	1	7	-

^{a)} **12a** = (4*S*, 5*R*)-Komponente des Razemates **12**.

Eingeleitet wird dieser Vorgang durch Enolisierung der Ketogruppe unter dem Einfluss der Base mit nachfolgender Inversion an C(6). Neben dem gewünschten *trans*-Hydroxyketon **7** enthalten solche Gemische also nicht nur das primär gebildete (4*S*,6*R*)-Hydroxyketon **8**, sondern auch das (4*R*,6*S*)-Hydroxyketon **15** und in geringer Menge auch das *trans*-Isomere **17**.

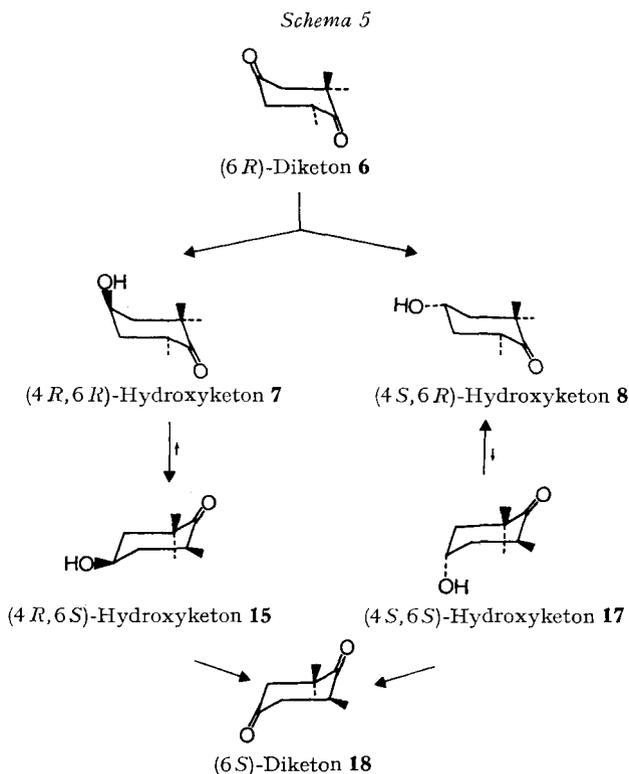
Durch sukzessive Eliminierung der üblicherweise in *Raney*-Nickel enthaltenen Base durch verschiedene Waschprozesse und durch Senkung der Katalysatormenge lassen sich Hydrierungsprodukte mit steigendem Gehalt an *trans*-Hydroxyketon **7** herstellen. Als Nachteil dieser Verfahrensmodifikationen ergeben sich längere Reaktionsdauern. Mit völlig neutralem Katalysator ist die Hydrierung blockiert. Unter den im exper. Teil beschriebenen Bedingungen – einschliesslich Vorbehandlung des Katalysators – entsteht das gewünschte *trans*-Hydroxyketon **7** in bis zu 85% Ausbeute mit dem *cis*-Isomeren **8** als einzigem Nebenprodukt (vgl. Tab. 2, Verfahren 5). Variation des Lösungsmittels, Änderung der Reaktionstemperatur oder Verwendung von Katalysatorzusätzen bringen keine weitere Verbesserung. Es sollte in Konzentrationen von 16 bis 25% Diketon **6** gearbeitet werden, da sonst Schwierigkeiten auftreten. So kommt bei allzu grosser Verdünnung die Hydrierung aus bisher nicht geklärten Gründen plötzlich zum Stillstand. Der Katalysator kann unter jeweiligem Zusatz eines Viertels seines Gewichtes an frischem Material mehrmals wiederverwendet werden.

4.4. *Isolierung des (4*R*,6*R*)-Hydroxyketons 7 aus Reaktionsgemischen.* Rohprodukte von Reduktionen mit TIBA enthalten ca. 20% Ausgangsmaterial (vgl. Tab. 1). Dieses wird ungefähr zur Hälfte durch Kristallisation aus Diisopropyläther abgetrennt. Das verbleibende Gemisch kann zwar an Kieselgel chromatographisch getrennt werden, doch ist diese Methode für Ansätze im technischen Massstab ungeeignet und birgt zudem, wie die Erfahrung gezeigt hat, die Gefahr einer partiellen Epimerisierung an C(6) in sich. Von verschiedenen organischen Lösungsmitteln gibt im Verteilungsversuch mit Wasser Diisopropyläther einen relativ günstigen Trenneffekt. Polaritätsmässig liegt das Ausgangsmaterial **6** zwischen dem *trans*-Hydroxyketon **7** und dem am stärksten polaren *cis*-Hydroxyketon **8**. Diese Polaritätsunterschiede ermöglichen eine weitgehende Auftrennung von Reaktionsgemischen der beschriebenen Art durch Gegenstromverteilung in einer *Craig*-Apparatur.

Aus der Lage des Ausgangsmaterials **6** in der Polaritätsreihe zwischen den beiden Reduktionsprodukten geht aber klar hervor, dass zur besseren Effizienz des Trennverfahrens eduktfreie Rohprodukte angestrebt werden sollten. Dieser Umstand und andere ökonomische Überlegungen haben den Anlass zur Entwicklung des Hydrierverfahrens mit *Raney*-Nickel gegeben, welches wesentlich leichter trennbare Rohprodukte liefert (vgl. Tab. 1 und 2). Bei den Gegenstrom-Trennoperationen fällt auch das *cis*-Isomere **8** in grösseren Mengen in reiner Form an.

4.5. *Stabilität, Konformation und Isomerisierung der Hydroxyketone 7 und 8.* Das unter sterischer Reaktionskontrolle [24] in hoher Ausbeute hergestellte (4*R*,6*R*)-Hydroxyketon **7** besitzt eine axiale und das (4*S*,6*R*)-Hydroxyketon **8** (Nebenprodukt) eine äquatoriale Hydroxylgruppe. Dadurch ist **7** relativ instabil. Durch Änderung der Ringkonformation ist eine Stabilisierung nicht möglich, da die Alternativform zwei axiale Methylgruppen aufweist und daher energetisch noch ungünstiger ist.

Eine Stabilisierung ist jedoch möglich bei gleichzeitiger Inversion der Konfiguration am C(6) über die Enolform der Carbonylgruppe.



Beim Umgang mit dem Hydroxyketon **7** sind daher saure oder basische Bedingungen und auch höhere Temperaturen zu vermeiden. Bei 24 Std. Kochen in Tetrachlorkohlenstoff z.B. werden bereits 50% **7** ins (4*R*, 6*S*)-Hydroxyketon **15** umgelagert. Bei Einwirkung von Salzsäure (vgl. exper. Teil) stellt sich schon bei Raumtemperatur sowohl ausgehend von **7** als auch ausgehend von **8** in wenigen Minuten ein Gleichgewicht ein, das in beiden Fällen zu 85% das entsprechende *cis*-Isomere mit äquatorialer Hydroxylgruppe enthält. Diese Isomerisierungen können, da sie ohne Nebenreaktionen verlaufen und die jeweiligen Diastereomerenpaare im Gegenstromverfahren praktisch quantitativ trennbar sind, zu präparativen Zwecken genützt werden. Dies ist für die Alkylierung der Ketogruppe mit nachfolgender Wasserabspaltung unter Umständen von Bedeutung.

Wir haben die beiden (6*S*)-Hydroxyketone **15** und **17** aus den Äquilibriumsgemischen isoliert, charakterisiert und durch Oxydation mit Chromsäure aus beiden Verbindungen das (6*S*)-Diketon **18** erhalten. Dieses besitzt eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +270^\circ$ ($c = 0,2\%$ Methanol) und damit wie erwartet den gleichen absoluten Betrag wie das fermentativ hergestellte (6*R*)-Diketon **6**.

Die physikalischen Daten der in dieser Arbeit beschriebenen optisch aktiven Trimethylcyclohexanderivate sind in Tab. 3 zusammengefasst.

Experimenteller Teil

1. Analytik. – 1.1. *Überwachung von Fermentationsansätzen.* Proben von 5–10 ml wurden 2mal mit Methylchlorid extrahiert und der Eindampfrückstand aus den vereinigten und getrockneten Methylchloridphasen in Dioxan aufgenommen. Die Dioxanlösung wurde auf einem programmierbaren Gas-Chromatographen unter folgenden Bedingungen analysiert: (2 m)-Glassäule beschickt mit Carbowax 20 M 5%, Starttemperatur 120°, Temperaturanstieg 3,3°/Min., Endtemperatur 200°.

1.2. *Überwachung der Herstellung und Reinheit der Hydroxyketone.* – *Vorbereitung der Proben.* Hydrierproben wurden vom Katalysator befreit. Bei Reduktionen mit metallorganischen Reagentien wurden die Proben mit 10proz. Salzsäure zersetzt und dann neutral gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden mit Essigester extrahiert und diese Extrakte separat untersucht. Äquilibrierungsproben wurden mit Natriumhydrogencarbonatlösung neutral gewaschen. Roh- und Reinprodukte wurden in Methylchlorid gelöst.

Gas-Chromatogramme. (2 m-Glassäule, beschickt mit QF₁ 5%, Blocktemperatur 180°, Säulentemperatur 130°). *Dünnschichtchromatogramme* wurden auf DC.-Fertigplatten, Kieselgel F₂₅₄ (Merck), ausgeführt, mit Komarowskys Reagens besprüht und mit dem Heissluftfön entwickelt.

1.3. *Schmelzpunkte* sind korrigiert.

1.4. *Optische Reinheit.* Notwendige Überprüfungen erfolgten mittels ¹H-NMR. unter Zusatz von Eu(HFC)₃ als chiraalem Verschiebungsreagens.

2. Fermentative Umwandlung von Oxo-isophoron (2) zum (6R)-2,2,6-Trimethyl-1,4-cyclohexandion (6). – 2.1. *Mikroorganismen.* Als Biokatalysator wurde handelsübliche Presshefe (Fa. Klipfel, Rheinfelden, Schweiz) verwendet. Alle Transformationsexperimente wurden mit stationären Zellen durchgeführt.

2.2. *Fermentationsgefässe.* Grossansätze wurden in einem Umwurf-Fermenter der Firma *Biologische Verfahrenstechnik*, Basel, mit einem Arbeitsvolumen von 200 l ausgeführt. Bei Kleinansätzen erfolgte die Bebrütung entweder als Schüttelkultur in einem mit Watte verschlossenen Erlenmeyerkolben in einem thermostatisierten Brutraum oder in einem thermostatisierbaren Laborfermenter.

2.3. *Umwandlung von 2 in 6.* In einem (200 l)-Umwurf-Fermenter wurde eine Lösung von 5 kg Zucker in 200 l entionisiertem Wasser auf 20° thermostatisiert und mit 10 kg Presshefe versetzt. Unter Rühren (800 U/Min.) und Belüften (3200 l/Std.) wurde die Suspension nach einer Angärzeit von 30 Min. mit 2 kg Oxo-isophoron (2) versetzt. Zur Schaumbekämpfung wurden 20 ml Polypropylen-glycol-monobutyläther zugesetzt. Der Umsatz wurde analytisch verfolgt und jedes umgesetzte volle kg Oxo-isophoron (2) durch eine entsprechende Menge neuen Ausgangsmaterials ersetzt, bis nach einer Fermentationsdauer von 17 Tagen total 13 kg Oxo-isophoron (2) zugegeben und zum grössten Teil umgesetzt waren. Nach 3, 6, 9, 12 und 15 Tagen wurden zudem jeweils 2 kg Zucker zugegeben (totaler Zuckerzusatz: 15 kg).

2.4. *Isolierung des Fermentationsproduktes.* Die durch die mehrtägige Belüftung auf ca. 180 l eingedickte Gärbrühe – eine feine Suspension von Mycel und auskristallisiertem Produkt – wurde zur Verbesserung der Filtrierbarkeit mit 5 kg Dicalite-Speedex (Filterhilfsmittel) verrührt und dann genutscht. Filtrat und Festkörper wurden separat, aber analog aufgearbeitet: Durch erschöpfende Extraktion mit Methylchlorid und Eindampfen der Extraktionslösungen wurden aus dem Festkörper 9,43 kg durchkristallisiertes Material und aus dem Filtrat 3,63 kg ölige Kristallsuspension isoliert. Ebenfalls separat wurden die beiden Rohproduktchargen in Diisopropyläther aufgenommen, mit Aktivkohle behandelt und aus Diisopropyläther kristallisiert. Total wurden so 10,57 kg (80,3%) reines (6R)-2,2,6-Trimethyl-1,4-cyclohexandion (6) isoliert, Smp. 91–92°, $[\alpha]_D^{20} = -270^\circ$ ($c = 0,4\%$, Methanol).

3. Selektive Reduktion des Fermentationsproduktes zum (4R,6R)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon (7). – 3.1. *Reduktion mit 1,4 Mol-Äquiv. TIBA.* In einem (10 l)-Sulfierkolben, versehen mit Rührer, Thermometer, CaCl₂-Rohr und einer Vorrichtung zum Arbeiten unter Inertgas, wurden unter Rühren 120 g (0,78 mol) (6R)-2,2,6-Trimethyl-1,4-cyclohexandion (6) in 4,7 l Toluol gelöst. Die Apparatur wurde unter Argon gesetzt und die Lösung anschliessend auf –40° gekühlt. Die entstandene Kristallsuspension wurde unter fortgesetztem Rühren möglichst rasch, d. h. in ca. 15 Sek., mit 216 g (270 ml) Triisobutylaluminium (TIBA) in 810 ml Toluol versetzt. Die trotz intensiver Kühlung auf –17° gestiegene Temperatur des Gemisches

wurde sofort wieder auf -40° gesenkt. Nach total 30 Min. Reaktion wurde die hellgelbe Lösung mit 1480 ml 10proz. Salzsäure versetzt und noch weitere 10 Min. gerührt. Wegen der Gefahr der Isomerisierung des Produktes **7** zu **15** wurde unverzüglich unter Zusatz von Eis mit Methylchlorid erschöpfend extrahiert. Das ölige Rohprodukt (116 g) wies gemäss gas-chromatographischer Analyse folgende Zusammensetzung auf: 66% (4*R*,6*R*)-Hydroxyketon **7**, 10% (4*S*,6*R*)-Hydroxyketon **8**, 19% Edukt **6**, 2% Diole und 3% isomere Hydroxyketone.

Das Gemisch wurde in 65 ml heissem Diisopropyläther gelöst und 15 Std. bei 5° stehen gelassen. Das auskristallisierte Ausgangsmaterial wurde abfiltriert (12 g bzw. 10% der eingesetzten Menge) und die Mutterlauge durch Verteilung zwischen Wasser und Diisopropyläther in einem *Craigschen* Verteilungsapparat, bestehend aus 106 (2 l)-Elementen, getrennt.

Es wurden folgende Ausbeuten an Reinsubstanzen erzielt³⁾: 72 g (69,1%) (4*R*,6*R*)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon (**7**): Smp. 49,5–50,5° (aus Äther/*n*-Hexan), $[\alpha]_D^{20} = -113,6^\circ$ ($c = 0,4\%$, Methanol); 5,5 g (5,3%) (4*S*,6*R*)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon (**8**): Smp. 51,5–52,5° (aus Äther/*n*-Hexan), $[\alpha]_D^{20} = -104,9^\circ$ ($c = 0,8\%$, Methanol); 5,1 g (4,2%) Ausgangsmaterial **6**.

3.2. *Reduktion mit Wasserstoff*. 600 g wasserfeuchtes Raney-Nickel⁴⁾ wurden zur Verminderung der Basizität mit 1,2 l entionisiertem Wasser während 1 Min. verrührt, dann genutscht und auf der Nutsche mit weiteren 1,2 l Wasser und anschliessend unter Aufschlännen und Argonbegasung mit 3,6 l Methanol gewaschen. Der methanolfeuchte Katalysator wurde sofort mit 5 l Methanol in ein (10 l)-Hydriergefäss gespült.

Nach Zugabe von 1500 g (6*R*)-2,2,6-Trimethyl-1,4-cyclohexandion (**6**) wurde unter Wasserstoff gesetzt und die Hydrierung unter Rühren gestartet. Nach Aufnahme von 1 Mol-Äquiv. Wasserstoff (ca. 233 l) kam die Reaktion zum Stillstand. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat mit 15 ml Eisessig versetzt und eingedampft. Das ölige Rohprodukt, 1517 g ((**7**/**8**)-Gemisch 82:18), wurde mit Diisopropyläther auf 3 l verdünnt und je 1 l davon in die ersten drei (2 l)-Elemente eines 106stufigen *Craig*-Apparates eingefüllt. Eine Verteilungsoperation zwischen Diisopropyläther und Wasser ergab 1162 g 95proz. (4*R*,6*R*)-Hydroxyketon **7**, woraus durch Kristallisation aus Diisopropyläther 1020 g isomerenfreie Reinsubstanz, Smp. 49,5–50,5°, gewonnen wurden.

Durch weitere, analoge Auftrennung der restlichen Gemische wurden insgesamt folgende Ausbeuten erzielt: 1172 g (77,2%) (4*R*,6*R*)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon (**7**): Smp. 49,5–50,5° (aus Äther/*n*-Hexan), $[\alpha]_D^{20} = -113,9^\circ$ ($c = 0,8\%$, Methanol); 170 g (11,2%) (4*S*,6*R*)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon (**8**): Smp. 51,5–52,5° (aus Äther/*n*-Hexan), $[\alpha]_D^{20} = -104,2^\circ$ ($c = 0,8\%$, Methanol).

4. **Äquillibrierung der optisch aktiven Hydroxyketone.** – 4.1. *Herstellung von (4*R*,6*S*)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon (**15**)*. 750 g (4*R*,6*R*)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon (**7**) wurden in 4,5 l Methylchlorid gelöst, mit 150 ml 37proz. Salzsäure versetzt und 30 Min. bei RT. gerührt. Das Gemisch wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutral gewaschen und restliches Produkt aus den wässrigen Phasen mit Methylchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und eingedampft. Das ölige Rohprodukt, bestehend aus 86% (4*R*,6*S*)-Hydroxyketon **15** und 14% (4*R*,6*R*)-Hydroxyketon **7**, wurde mit Diisopropyläther auf 2 l verdünnt und je 1 l davon in die ersten beiden (2 l)-Elemente eines 106stufigen *Craig*-Apparates eingefüllt. Eine Verteilungsoperation zwischen Diisopropyläther und Wasser über sämtliche Elemente ergab 574 g bis zu 99,3% angereichertes (4*R*,6*S*)-Hydroxyketon **15**. Durch Kristallisation aus Äther/*n*-Hexan wurden 505 g (67%) isomerenfreie Reinsubstanz gewonnen: Smp. 52–53°, $[\alpha]_D^{20} = +107,4^\circ$ ($c = 0,8\%$, Methanol).

Die restlichen Mischfraktionen (242 g) könnten durch erneute *Craig*-Verteilung praktisch vollständig aufgetrennt werden.

4.2. *Herstellung von (4*S*,6*S*)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon (**17**)*. 400 g (4*S*,6*R*)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon (**8**) wurden in 2 l Methylchlorid gelöst, mit 50 ml 37proz. Salzsäure versetzt und 60 Min. bei RT. gerührt. Das Gemisch wurde wie unter 4.1. aufgearbeitet. Das Rohprodukt, bestehend aus 84% (4*S*,6*R*)-Hydroxyketon **8** und 16% (4*S*,6*S*)-

3) Die Ausbeuten an Hydroxyketonen verstehen sich unter Berücksichtigung der total zurückgewonnenen 14,2% Ausgangsmaterial **6**.

4) Handelsprodukt der Firma *Demierre*, Genf.

Hydroxyketon **17** wurde durch Verteilung zwischen Wasser und Diisopropyläther in einer *Craig*-Apparatur aufgetrennt: 49 g (12,3%) (4*S*,6*S*)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon (**17**): Smp. 50–51° (aus Äther/*n*-Hexan), $[\alpha]_D^{20} = +113,5^\circ$ ($c = 0,6\%$, Methanol); 326 g (81,8%) (4*S*,6*R*)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon (**8**), umkristallisiert aus Äther/*n*-Hexan.

5. (6*S*)-2,2,6-Trimethyl-1,4-cyclohexandion (18**) durch Oxydation von (4*R*,6*S*)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon (**15**).** – 6 g Chromtrioxid (*p.a.*) wurden in einem (100 ml)-Messkolben in 5,2 ml Wasser gelöst und mit Essigsäure (*p.a.*) auf 100 ml verdünnt.

5 g (32 mmol) (4*R*,6*S*)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanon (**15**) wurden in 50 ml Essigsäure (*p.a.*) gelöst und unter Rühren während 4 Min. mit 20 ml obiger Chromsäurelösung (12 mmol Chromtrioxid) versetzt. Nach 30 Min. wurde das grüne Gemisch analog nochmals mit 20 ml Chromsäurelösung (12 mmol Chromtrioxid) versetzt und weitere 2 $\frac{1}{2}$ Std. bei RT. geführt. Nach Zugabe von 400 g Eis wurde das Produkt **18** mit Methylenchlorid erschöpfend extrahiert. Das weisse, kristalline Rohprodukt (4,8 g) wurde aus Äther/*n*-Hexan kristallisiert: 4,1 g **18** (82%), Smp. 91–91,5°, $[\alpha]_D^{20} = +270^\circ$ ($c = 0,2\%$, Methanol).

Für die Aufnahme und Interpretation der Spektren möchten wir den Herren Dr. G. Englert und Dr. W. Arnold (Kernresonanzspektren) und Dr. K. Noack (ORD.- und CD.-Untersuchungen) bestens danken. Der gleiche Dank gebührt den Herren Dr. M. Vecchi und G. Oesterheld für eine grosse Anzahl gas-chromatographischer Analysen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. W. Goodwin, in 'Chemistry and Biochemistry of Plant Pigments', T. W. Goodwin, Ed., Academic Press, London 1965, S. 127.
- [2] L. Bartlett, W. Klyne, W. P. Mose, P. M. Scopes, G. Galasko, A. K. Mallams, B. C. L. Weedon, J. Szabolcs & G. Tóth, J. chem. Soc. (C) 1969, 2527.
- [3] A. J. Aasen, S. Liaaen-Jensen & G. Borch, Acta chem. scand. 26, 404 (1972).
- [4] T. E. de Ville, M. B. Hursthouse, S. W. Russell & B. C. L. Weedon, Chem. Commun. 1969, 1311.
- [5] J. R. Hlubucek, J. Hora, S. W. Russell, T. P. Toubé & B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. Perkin I, 1974, 848.
- [6] O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, G. Saucy & P. Zeller, Helv. 39, 2041 (1956).
- [7] O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, G. Saucy & P. Zeller, Helv. 40, 456 (1957).
- [8] O. Isler, M. Montavon, R. Rüegg & P. Zeller, Liebigs Ann. Chem. 603, 129 (1957).
- [9] D. E. Loeber, S. W. Russell, T. P. Toubé & B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. (C) 1971, 404.
- [10] O. Isler, 'Carotenoids', Birkhäuser-Verlag, Basel 1971, S. 331; K. Mori, Tetrahedron 30, 1065 (1974); T. Oritani & K. Yamashita, Agric. biol. Chemistry 37, 1215 (1973); U.S.Pat. 3,380,456; H. Mayer, M. Montavon, R. Rüegg & O. Isler, Helv. 50, 1606 (1967).
- [11] M. S. Kharasch & P. O. Fawney, J. Amer. chem. Soc. 63, 2308 (1941).
- [12] J. Meinwald & L. Hendry, J. org. Chemistry 36, 1446 (1971).
- [13] J. N. Marx & F. Sondheimer, Tetrahedron 1966 (Suppl. 8), 1.
- [14] M. Seuret & E. Widmer (F. Hoffmann-La Roche & Co. AG), Belg. Pat. 830, 723 (1975).
- [15] E. Widmer (F. Hoffmann-La Roche & Co. AG), Belg. Patent 826,113 (1975).
- [16] W. Brenner (F. Hoffmann-La Roche & Co. AG), Schweiz. Patentanmeldung Nr. 8187/74 (1974).
- [17] H. G. W. Leuenberger, Publikation in Vorbereitung.
- [18] K. Mori, H. Ohki, K. Okada, Y. Takei & M. Matsui, Agric. biol. Chemistry 37, 2907 (1973).
- [19] T. Oritani & K. Yamashita, Agric. biol. Chemistry 37, 1215 (1973).
- [20] Z.-i. Horii, T. Yagami, M. Ito & M. Hanaoka, Chem. pharm. Bull. 16, 848 (1968).
- [21] K. Mori, Tetrahedron 30, 1065 (1974).
- [22] K. Steiner (F. Hoffmann-La Roche & Co. AG), unveröffentlicht.
- [23] J. Mátek & M. Černý, Synthesis 1972, 217.
- [24] H. C. Brown & H. R. Deck, J. Amer. chem. Soc. 87, 5620 (1965).
- [25] H. Haubenstock & E. B. Davidson, J. org. Chemistry 28, 2772 (1963).
- [26] H. Haubenstock, J. org. Chemistry 38, 1765 (1973).
- [27] H. Haubenstock, J. org. Chemistry 40, 926 (1975).
- [28] G. E. Heinsohn & E. C. Ashby, J. org. Chemistry 38, 4232 (1973).
- [29] R. Barner & G. Hirth (F. Hoffmann-La Roche & Co. AG), unveröffentlicht.