

249. Synthese von optisch aktiven, natürlichen Carotinoiden und strukturell verwandten Verbindungen. III. Synthese von (+)-Abscisinsäure, (-)-Xanthoxin, (-)-Loliolid, (-)-Actinidiolid und (-)-Dihydroactinidiolid

von Frank Kienzle, Hans Mayer, Rudolf E. Minder und Hans Thommen
Forschungsabteilung der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

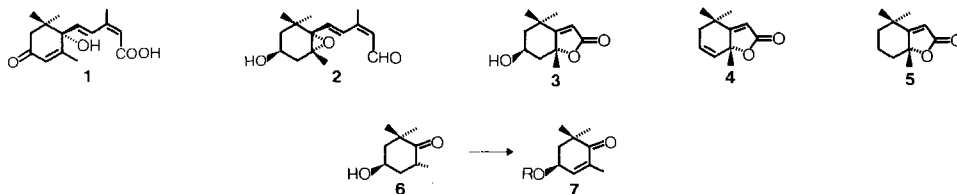
(10. VII. 78)

Synthesis of optically active natural carotenoids and structurally related compounds. III. Synthesis of (+)-abscisic acid, (-)-xanthoxin, (-)-loliolide, (-)-actinidiolide, and (-)-dihydroactinidiolide

Summary

The syntheses of (+)-abscisic acid (**1**), (-)-xanthoxin (**2**), (-)-loliolide (**3**), (-)-actinidiolide (**4**), and of (-)-dihydroactinidiolide (**5**) from one common starting material are reported. The syntheses yield also some enantiomeric or diastereomeric analogues.

Die weitverbreiteten Pflanzenwuchsregulatoren (+)-Abscisinsäure (**1**) und (-)-Xanthoxin (**2**) sowie die ebenfalls ubiquitären terpenoiden Aromastoffe (-)-Loliolid (**3**), (-)-Actinidiolid (**4**) und (-)-Dihydroactinidiolid (**5**) sind nicht nur strukturell miteinander verwandt, man findet sie auch oft im Gemisch als photochemische Abbauprodukte von natürlichen Xanthophyllen wie Zeaxanthin [1] und Violaxanthin [2].

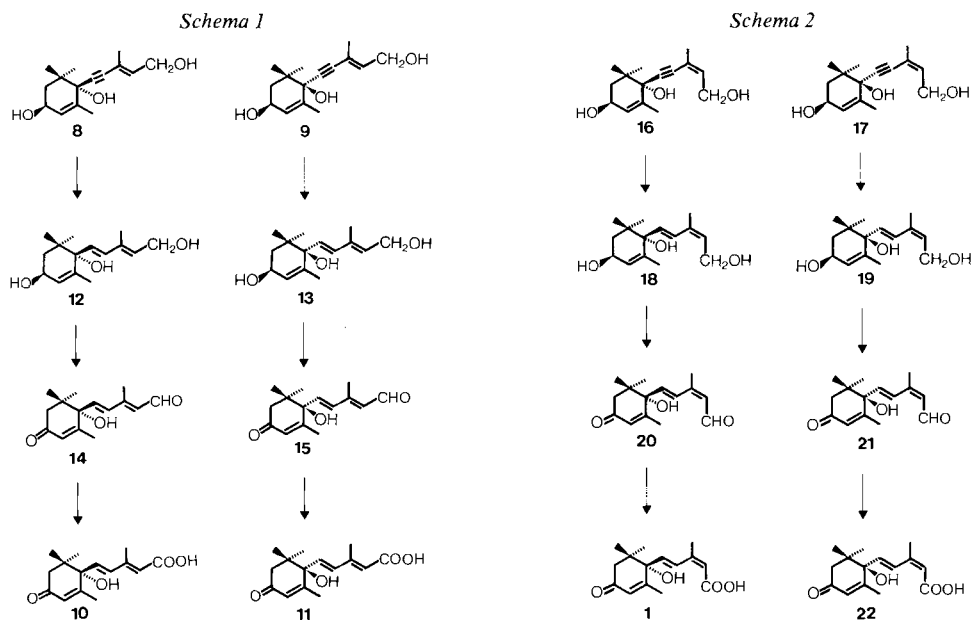


Diese strukturelle Verwandtschaft legt eine Synthese der Verbindungen von einem gemeinsamen Ausgangsmaterial nahe. So konnten wir ausgehend von dem durch *Leuenberger et al.* [3] seit kurzem leicht zugänglichen (4*R*,6*R*)-4-Hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexan (**6**) nicht nur die oben genannten Verbindungen, sondern auch die entsprechenden Enantiomeren bzw. Diastereomeren herstellen. Im folgenden soll darüber berichtet werden.

(+)-Abscisinsäure. In der vorangehenden Mitteilung [4] berichteten wir über die Anlagerung von (*E*)-Trimethylsilyl-(3-methyl-2-penten-4-ynyl)-äther an das aus **6** über mehrere Stufen erhältliche ungesättigte Keton **7** (R = Si(CH₃)₃). Die

beiden so erhaltenen isomeren Trihydroxyverbindungen **8** und **9** konnten nun, wie in *Schema 1* gezeigt, in die beiden enantiomeren all-*trans*-Abscisinsäuren **10** und **11** übergeführt werden. Die Synthese folgte dabei im Prinzip einem schon von uns für die entsprechenden racemischen Verbindungen bearbeiteten Weg [5].

In analoger Weise war es möglich, durch Anlagerung von (*Z*)-Trimethylsilyl-(3-methyl-2-penten-4-ynyl)äther ein 4:1 Gemisch der beiden Trihydroxyverbindungen **16** und **17** herzustellen, die in (+)-Abscisinsäure (**1**) und dessen Enantiomeres **22** übergeführt wurden (*Schema 2*).



Da Angaben über physikalische Konstanten der in der Literatur bekannten Verbindungen oft differieren oder sich auf MS- und ORD.-Daten beschränken, haben wir in *Tabelle 1* die Schmelzpunkte und optischen Drehwerte der bei diesen Synthesen auftretenden Zwischen- und Endprodukte zusammengestellt. Diese Daten verhalten sich für Enantiomerenpaare wie erwartet, mit Ausnahme von **14** und **15**, die einen Drehwert von $+450^\circ$ bzw. -493° aufweisen. Die Elementaranalysen für beide Verbindungen waren im Einklang mit der Struktur. Die Drehungen wurden wiederholt gemessen. Die Umwandlung von **14** in **10** und **15** in **11** gab Produkte mit Drehwerten von $+387,5^\circ$ bzw. $-394,2^\circ$ (in [6] findet man übrigens für **10** $+320^\circ$ und für **11** -330°), also innerhalb der Fehlergrenze spiegelbildliche Werte. Die Diskrepanz in den Werten für **14** und **15** ist uns deshalb nicht erklärlich.

Mit dieser Synthese wären die Verbindungen **1**, **10**, **11** und **22**, die bislang nur sehr schwer zugänglich waren [6-9a] [12], leicht und in grösserem Maßstab verfügbar.

(-)-Xanthoxin. Der Pflanzenwuchsregulator Xanthoxin besteht laut seinen Entdeckern [10] [11] aus einem Gemisch der *trans/cis*-Verbindung **2** und des ent-

Tabelle 1. *Physikalische Konstanten der synthetischen Abscisinsäuren und der bei der Synthese auftretenden Zwischenprodukte*

Verbindung	Schmelzpunkt	$[\alpha]_D^{20}$	Verbindung	Schmelzpunkt	$[\alpha]_D^{20}$
1	161–163°	+ 426,5 ^{oa})	20	127–128°	+ 450,5 ^{ob})
10	160–162°	+ 387,5 ^{oa})	21	127–128°	+ 450,4 ^{ob})
22	162–163°	– 426,2 ^{oa})	8	Öl	+ 178,0 ^{ob})
11	162–163°	– 394,2 ^{oa})	9	116–117°	– 144,5 ^{ob})
16	87– 89°	+ 209,9 ^{ob})	12	144–147°	+ 271,2 ^{ob})
17	164–167°	– 135,0 ^{ob})	14	93– 95°	+ 450,2 ^{ob})
18	68– 70°	+ 215,8 ^{ob})	15	92– 95°	– 493,0 ^{ob})
19	Öl	–			

a) 0,005N methanolische H₂SO₄. b) C₂H₅OH.

sprechenden *trans/trans*-Isomeren¹⁾. Die letztere Verbindung ist anscheinend weniger biologisch aktiv [12]. Zwei Synthesen von Xanthoxin sind bekannt [13] [14]. Im ersten Fall [13] wurde nur ein racemisches Gemisch in bezug auf die Konfiguration des Epoxyringes (*cis* oder *trans* zur Hydroxylgruppe) erhalten. Die zweite Synthese [14] benutzte als Ausgangsprodukt ein schwer zugängliches Oxydationsprodukt von Violaxanthin und lieferte nur ein mit Mühe trennbares *cis/trans*-Isomerengemisch.

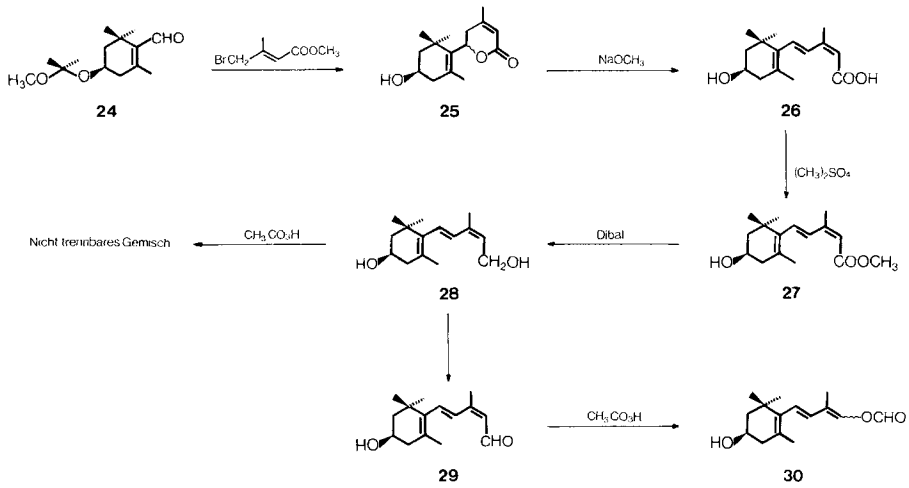
Die im folgenden beschriebene Synthese lieferte auf eindeutigen Wege reines (–)-Xanthoxin (**2**) und ein Diastereomeres, das sogenannte *epi*-Xanthoxin (**23**).

Ausgehend von dem schon für eine Synthese von (3*R*,3'*R*)-Zeaxanthin wichtigen Aldehyd **24** [15], der ebenfalls leicht aus **6** zugänglich ist, erhielten wir in einer *Reformatsky*-Reaktion mit γ -Bromsenecioester ein kristallines Diastereomeren-gemisch der Lactone **25**. Erhitzen mit Natriummethylat setzte daraus die Säure **26** frei, die eine einheitliche *trans/cis*-Konfiguration aufwies. Eine ähnliche Umwandlung von β -Cyclocitral in eine entsprechende C₁₅-Säure wurde schon früher beschrieben [16]. Veresterung mit Dimethylsulfat und Reduktion des so erhaltenen kristallinen Esters **27** mit Diisobutylaluminiumhydrid führte zu der Dihydroxyverbindung **28**. Versuche, die Cyclohexendoppelbindung zu epoxidieren, gaben nur untrennbare Gemische verschiedener Verbindungen. Ein ähnlicher Versuch am Aldehyd **29** scheiterte ebenfalls; es wurde nur das Produkt **30** einer *Baeyer-Villiger*-Umlagerung isoliert (*Schema 3*).

Sehr gut verlief jedoch eine Epoxidierung des Esters **27** (*Schema 4*). Man erhielt ein ~ 1:5 Gemisch der beiden Epoxide **31** und **32**, die durch Säulenchromatographie und anschliessende Umkristallisation gereinigt wurden. Der Schmelzpunkt des in kleinerer Menge auftretenden Produktes **31** (Xanthoxinsäuremethylester) stimmte zwar mit der Angabe von [12] überein, genügte aber zur Identifizierung *allein* nicht. Einen zusätzlichen Hinweis für die Richtigkeit der Strukturzuordnung kann man jedoch aus der Literatur entnehmen, die besagt, dass bei der Epoxidierung von 3-Hydroxycyclohexenderivaten dasjenige Epoxid als Nebenprodukt

¹⁾ Da die strukturell verwandte Abscisinsäure (**1**) eine *trans/cis*-Konfiguration zeigt, wäre es denkbar, dass reines Xanthoxin ebenfalls die gleiche Konfiguration besitzt, dass also das *trans/trans*-Isomere während der Isolierung entstanden ist. Die grosse Neigung von **2** zur Isomerisierung konnten wir an unserem reinen Material nachweisen.

Schema 3



entsteht, das den Epoxidring in *trans*-Stellung zur Hydroxylgruppe besitzt [17]. Die NMR.-Spektren von **31** und **32** wie auch die der entsprechenden Folgeprodukte (**2**, **23**, **33**, **34**) zeigten leider nur sehr geringe Unterschiede, so dass eine genaue Identifizierung der Produkte nicht möglich war.

Eine zusätzliche Verwirrung entstand dadurch, dass Verbindung **31** in [18] als (+)-Xanthoxinsäuremethylester, und Verbindung **32** als (-)-Xanthoxinsäuremethylester angesprochen werden. Beide Verbindungen zeigen jedoch *negative* Drehwerte (siehe Tab. 2). Glücklicherweise gibt es Angaben über ein CD.-Spektrum des entsprechenden Acetates von **32** [18], das bei 267 nm ein negatives

Schema 4

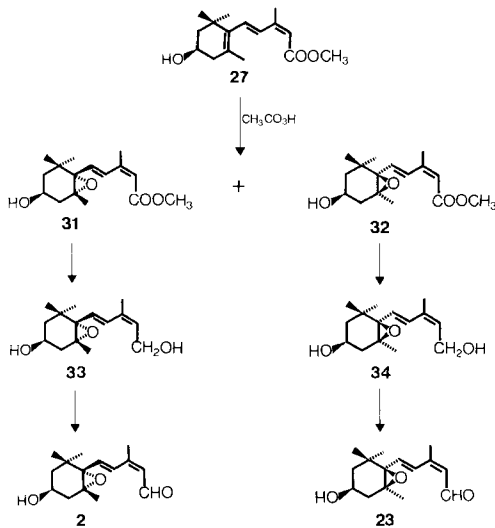


Tabelle 2. Physikalische Konstanten der in der Synthese von (-)-Xanthoxin auftretenden Zwischen- und Endprodukte

Verbindung	Schmelzpunkt	Drehwert [α] _D ²⁰	Verbindung	Schmelzpunkt	Drehwert [α] _D ²⁰
2	85- 86°	- 65,0 ^{ob})	29	Öl	- 73,7 ^{oa})
23	85- 86°	- 25,1 ^{ob})	31	137-139°	- 43,2 ^{ob})
26	163-165°	- 62,1 ^{oa})	32	145-146°	- 27,0 ^{ob})
27	78- 79°	- 50,6 ^{oa})	33	88- 89°	- 66,2 ^{ob})
28	108-110°	- 110,7 ^{oa})	34	69- 70°	- 11,9 ^{ob})

a) In C₂H₅OH. b) In CHCl₃.

Maximum zeigt. Da ein CD-Spektrum von unserer Verbindung **32** dort ebenfalls ein negatives Maximum, **31** hingegen ein positives Maximum aufweist (siehe Anhang), ist die Strukturzuordnung eindeutig möglich.

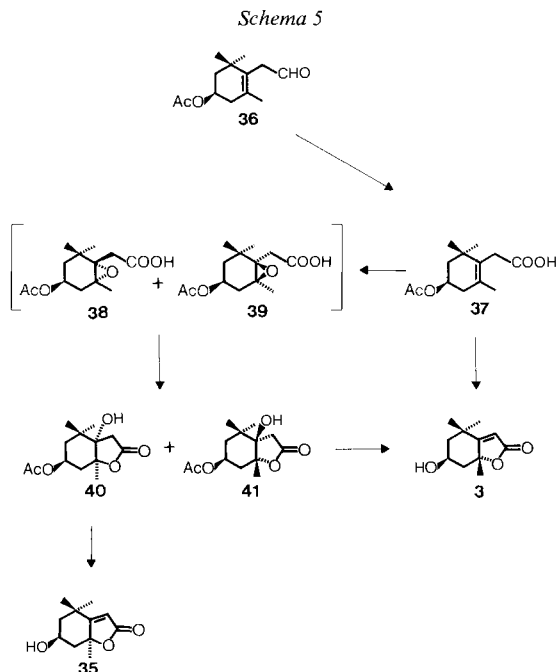
Reduktion der Estergruppen in **31** und **32** mit DIBAL zu den entsprechenden Hydroxyverbindungen **33** bzw. **34** verlief ohne Komplikationen. Oxydation mit Mangandioxid gab dann (-)-Xanthoxin (**2**) und *epi*-Xanthoxin (**23**) (Schema 4), beide in kristalliner Form. (-)-Xanthoxin war bis jetzt nur in öligiger Form bekannt, was vermutlich auf das Vorliegen eines Gemisches zurückzuführen ist. In Tabelle 2 sind die Schmelzpunkte und Drehwerte der in dieser Synthese erhaltenen Zwischen- und Endprodukte aufgeführt. Die meisten dieser Verbindungen sind neu. Bei den in der Literatur bekannten fehlen die in Tabelle 2 gemachten Angaben.

(-)-Loliolid, (-)-Actinidiolid und (-)-Dihydroactinidiolid. Racemisches Loliolid wurde schon des öfteren synthetisiert [19-22], natürliches (-)-Loliolid (**3**) hingegen wurde bis jetzt nur durch Photo-Oxydation von natürlichem Zeaxanthin [1] oder natürlichem Violanthin [2] [12] sowie als Essigsäureester durch Abbau von natürlichem Luteinepoxid [22a] erhalten. Für racemisches Actinidiolid und dessen Dihydroverbindung sind ebenfalls einige Synthesen bekannt [22-26]. Optisch aktives (-)-Dihydroactinidiolid wurde aus **3** durch Dehydratisierung und nachfolgender katalytischer Hydrierung gewonnen [1].

Im folgenden soll die Herstellung von **3** und dessen Diastereomerem **35** sowie von (-)-Actinidiolid (**4**) und **5** beschrieben werden.

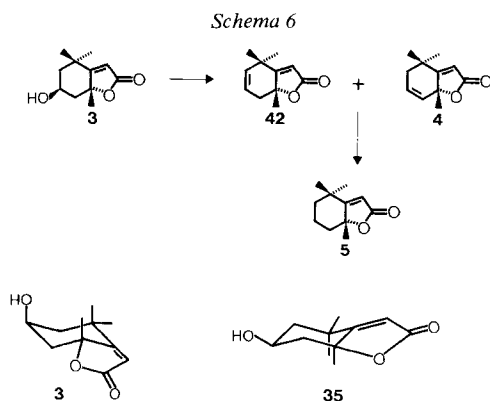
Ausgangsmaterial war wiederum **6**, das in sehr guter Ausbeute in den optisch aktiven Aldehyd **36** übergeführt wurde [15]. Jones-Oxydation von **36** gab die kristalline Säure **37**, deren Epoxidierung mit Peressigsäure zu einem Gemisch der beiden Epoxide **38** und **39** führte. Ohne Reinigung und Trennung wurden die beiden Epoxide durch Kochen in Benzol unter Zusatz katalytischer Mengen BF₃-Ätherat in die entsprechenden Lactone **40** und **41** umgewandelt. Das zu **3** führende Lacton **41** war dabei das Hauptprodukt (Verhältnis **40:41** ungefähr 1:3). Durch Säulenchromatographie und anschliessende Umkristallisation war es möglich, beide Verbindungen rein zu erhalten. Die genaue Struktur von **40** und **41** liess sich am besten durch eine Röntgenstrukturanalyse ermitteln. Wie auch NMR.-Daten bestätigten, liegen die Cyclohexanringe beider Verbindungen in Sesselform vor, wobei die Methylgruppe am Lactonring jeweils axial angeordnet ist. Eine

durch SOCl_2 katalysierte Wasserabspaltung und nachfolgende Hydrolyse der Estergruppe führte dann zu **3** bzw. **35** (Schema 5). Die Säure **37** konnte auch analog einer von Demole & Enggist [21] in der racemischen Serie verwendeten Methode (Jod-Lactonisierung mit I_2/KI) direkt in **3** verwandelt werden. Der dabei zunächst entstehende Essigsäureester von **3** wurde nicht charakterisiert, sondern sofort zu **3** verseift.



Durch Dehydratisierung von **3** mit POCl_3 in Pyridin entstand ein (1:2)-Gemisch der beiden isomeren Actinidiolide **4** und **42** (Schema 6). Obwohl beide Substanzen kristallin sind, war eine Reinigung durch wiederholte Umkristallisation aus Hexan nur teilweise möglich. Erst eine präparative Gas-Chromatographie lieferte beide Verbindungen rein. Die NMR.-Spektren von **4** und **42** sind sehr ähnlich (Tab. 3). Durch Entkopplungsexperimente liess sich aber feststellen, dass ein Proton der jeweiligen CH_2 -Gruppe im Cyclohexenring mit einer benachbarten Methylgruppe fernkoppelt, d.h. in **4** mit einer der beiden gem. Methylgruppen und in **42** mit der am Lactonring stehenden Methylgruppe. Dadurch waren beide Strukturen eindeutig zuzuordnen. Das NMR.-Spektrum von **4** stimmte in groben Zügen mit dem eines Racemates dieser Struktur [21] ebenfalls überein.

Durch Pd/C katalysierte Hydrierung eines Gemisches aus **4** und **42** führte schliesslich in guter Ausbeute zu (-)-Dihydroactinidiolid (**5**) (Schema 6). Versuche, in ähnlicher Weise aus **35** das enantiomere (+)-Dihydroactinidiolid zu erhalten, scheiterten an der Unmöglichkeit, **35** zu dehydratisieren. Das ist nicht erstaunlich, da nur in **3** die Hydroxylgruppe axial angeordnet ist; in **35**, wo die OH-Gruppe äquatorial liegt, ist eine *trans*-Eliminierung von Wasser nicht möglich.

Tabelle 3. $^1\text{H-NMR}$ -Daten (chemische Verschiebungen in ppm, 270 MHz; CDCl_3) von **4** und **42**

4	1,31(3 H, s)	1,34(3 H, s)	1,62(3 H, s)	2,23(1 H, q)	5,72(1 H, s)	5,80(2 H, m)
42	1,31(3 H, s)	1,32(3 H, s)	1,58(3 H, s)	2,45(1 H, q)	5,50(2 H, m)	5,76(1 H, s)

Experimenteller Teil

Für die Aufnahme und Diskussion der Spektren sowie für die Ausführung der Mikroanalysen danken wir unserer physikalischen Abteilung.

Allgemeines. Vgl. [4].

(1*S*,4*S*)-1-[(*Z*)-5-Hydroxy-3-methyl-3-penten-1-ynyl]-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1,4-diol (**16**) und dessen (1*S*,4*R*)-Isomeres (**17**). Die Herstellung dieser beiden Verbindungen erfolgte analog der von **8** und **9** [4] unter Verwendung von (*Z*)-Trimethylsilyl-(3-methyl-2-penten-4-ynyl)äther (Herstellung wie das entsprechende *trans*-Isomere; Sdp. 59–60°/16 Torr [4]).

16 (Hauptprodukt): Smp. 87–89°, $[\alpha]_D^{20} = +209,9^\circ$ ($c = 1\%$, in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (250,34) Ber. C 71,97 H 8,86% Gef. C 71,81 H 8,86%

17: Smp. 164–166°; $[\alpha]_D^{20} = -135,0^\circ$ ($c = 1\%$, in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (250,34) Ber. C 71,97 H 8,86% Gef. C 71,74 H 8,53%

(1*S*,4*S*)-1-[(1*E*,3*Z*)-5-Hydroxy-3-methyl-1,3-pentadienyl]-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1,4-diol (**18**). Zu einer Lösung von 90 g **16** in 1500 ml abs. THF wurden im Laufe von 30 Min. 540 ml Natrium-dihydro-bis[2-methoxyethoxy]aluminat (70% in Toluol) getropft. Dann wurde 2 Std. gerührt, vorsichtig auf ges. NH_4Cl -Lösung gegossen und 3mal mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Beim Kochen des Rückstandes mit CH_2Cl_2 kristallisierte das Produkt (64 g) aus. Umkristallisieren aus CH_2Cl_2 /Hexan. Smp. 68–70°; $[\alpha]_D^{20} = +215,8^\circ$ ($c = 1\%$, in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3 \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_2\text{Cl}_2$ Ber. C 58,73 H 7,72% Gef. C 58,89 H 8,19%

Trotz intensivem Trocknen i. HV. konnte das Kristall- CH_2Cl_2 nicht entfernt werden.

(1*R*,4*S*)-1-[(1*E*,3*Z*)-5-Hydroxy-3-methyl-1,3-pentadienyl]-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1,4-diol (**19**). In analoger Weise wie für die Synthese von **18** angegeben wurden aus 1,6 g **17** 1,4 g **19** (Öl) erhalten.

(1*S*,4*S*)-1-[(1*E*,3*E*)-5-Hydroxy-3-methyl-1,3-pentadienyl]-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1,4-diol (**12**). Analog **18** lassen sich aus 40 g **8** 31 g **12** herstellen. Smp. 144–147°, $[\alpha]_D^{20} = +271,2^\circ$ ($c = 1\%$, in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (252,35) Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,24 H 9,65%

(1*R*,4*S*)-1-[(1*E*,3*E*)-5-Hydroxy-3-methyl-1,3-pentadienyl]-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1,4-diol (**13**). Analog **18** lassen sich aus 12 g **9** 8,2 g **13** herstellen, das bis jetzt nicht kristallisiert werden konnte.

(2Z,4E)-5-[(S)-1-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-4-oxo-2-cyclohexen-1-yl]-3-methyl-2,4-pentadienal (20). Eine Lösung von 62 g **18** in 2 l CH₂Cl₂ wurde mit 1,5 kg MnO₂ versetzt, 3 Std. bei RT. gerührt, dann abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand aus CH₂Cl₂/Hexan umkristallisiert: 50,8 g **20**, Smp. 127-128°, [α]_D²⁰ = +450,5° (c = 1%, in C₂H₅OH). IR. (in KBr): Starke Banden bei 3456, 1666, 1651, 1134 cm⁻¹. Schwächere Banden bei 2772, 1587, 1030, 993, 967, 915 und 875 cm⁻¹.

C₁₅H₂₀O₃ (248,32) Ber. C 72,55 H 8,12% Gef. C 72,39 H 8,24%.

(2Z,4E)-5-[(R)-1-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-4-oxo-2-cyclohexen-1-yl]-3-methyl-2,4-pentadienal (21). In analoger Weise, wie für die Synthese von **20** angegeben, wurden aus 1,2 g **19** 0,8 g Aldehyd **21** erhalten. Smp. 127-128°, [α]_D²⁰ = -450,4° (c = 1%, in C₂H₅OH).

C₁₅H₂₀O₃ (248,32) Ber. C 72,55 H 8,12% Gef. C 72,43 H 8,04%

(2E,4E)-5-[(S)-1-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-4-oxo-2-cyclohexen-1-yl]-3-methyl-2,4-pentadienal (14). Analog **20** lassen sich aus 28 g **12** 22 g **14** herstellen. Smp. 93-95°, [α]_D²⁰ = +450,2° (c = 1%, in C₂H₅OH).

C₁₅H₂₀O₃ (248,32) Ber. C 72,55 H 8,12% Gef. C 72,41 H 8,28%.

(2E,4E)-5-[(R)-1-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-4-oxo-2-cyclohexen-1-yl]-3-methyl-2,4-pentadienal (15). Analog **20** lassen sich aus 2,5 g **13** 1,8 g **15** herstellen. Smp. 92-95°, [α]_D²⁰ = -493,5° (c = 1%, in C₂H₅OH).

C₁₅H₂₀O₃ (248,32) Ber. C 72,55 H 8,12% Gef. C 72,43 H 8,04%

(2Z,4E)-5-[(S)-1-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-4-oxo-2-cyclohexen-1-yl]-3-methyl-2,4-pentadiensäure ((+)-Abscisinsäure) (1). Eine Lösung von 16 g Silbernitrat (*Degussa*) in 40 ml Wasser wurde mit einer Lösung von 4,9 g NaOH in 24 ml Wasser gemischt und nach dem Abkühlen auf 0° mit 32 ml Methanol versetzt. Dann wurde, immer bei 0° und unter Rühren, eine Lösung von 10 g **20** in 40 ml Methanol zugetropft. Nach 1 Std. bei 0° wurde abfiltriert, auf Wasser gegossen, mit kalter 1N H₂SO₄ angesäuert, mit Methylenchlorid extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Essigester/Hexan umkristallisiert: 5,6 g **1**, Smp. 161-163°, [α]_D²⁰ = +411,1° (c = 1%, in C₂H₅OH), = +426,5° (c = 1%, in 0,005N methanolischer H₂SO₄; [27]: = +430°).

(2E,4E)-5-[(R)-1-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-4-oxo-2-cyclohexen-1-yl]-3-methyl-2,4-pentadiensäure (10). Analog zu **1** lassen sich aus 2,5 g **14** 1,35 g **10** herstellen: Smp. 160-162°, [α]_D²⁰ = +387,5° (c = 1%, in 0,005N methanolischer H₂SO₄).

C₁₅H₂₀O₄ (264,32) Ber. C 68,16 H 7,63% Gef. C 67,96 H 7,62%.

(2Z,4E)-5-[(R)-1-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-4-oxo-2-cyclohexen-1-yl]-3-methyl-2,4-pentadiensäure ((-)-Abscisinsäure) (22). Analog zu **1** lassen sich aus 5 g **21** 3,0 g **22** herstellen: Smp. 162-163°, [α]_D²⁰ = -426,2° (c = 1%, in 0,005N H₂SO₄).

C₁₅H₂₀O₄ (264,32) Ber. C 68,16 H 7,63% Gef. C 67,87 H 7,61%.

(2E,4E)-5-[(R)-1-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-4-oxo-2-cyclohexen-1-yl]-3-methyl-2,4-pentadiensäure (11). Analog zu **1** lassen sich aus 1 g **15** 0,3 g **11** herstellen: Smp. 162-163°, [α]_D²⁰ = -394,2° (c = 1%, in 0,005N H₂SO₄).

C₁₅H₂₀O₄ (264,32) Ber. C 68,16 H 7,63% Gef. C 67,97 H 7,60%.

(2Z,4E)-5-[(R)-4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl]-3-methyl-2,4-pentadiensäure (26). In einem Dreihalskolben mit Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler wurden 40 g Zn-Staub mit trockenem THF knapp bedeckt. Dann wurden unter Rühren 40 ml einer Lösung von 87 g Aldehyd **24** [15] und 120 g γ -Brom-seneciösäuremethylester in 300 ml trockenem THF zugetropft. Das Gemisch wurde kurz bis zum Eintreten der exothermen Reaktion erwärmt. In der Folge wurde unter Rühren innert 30 Min. der Rest der obigen Lösung zugetropft und noch 2 Std. unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen wurden 200 ml einer ges. NH₄Cl-Lösung zugetropft und das Gemisch mit Äther extrahiert. Die organische Phase wurde 1mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und ohne Trocknen eingedampft. Der feuchte Rückstand wurde in 800 ml THF aufgenommen, mit 200 ml 2N H₂SO₄ versetzt und 30 Min. gerührt. Dann wurde der grösste Teil des THF i.RV. entfernt und der Rückstand mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde 1mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Digerieren des Rückstandes mit Äther gab zunächst 38 g **25**. Chromatographie der

Mutterlauge an Kieselgel gab noch zusätzliche 19 g **25** (zusammen 57 g = 64%). Eine kleine Probe wurde aus CH_2Cl_2 /Hexan umkristallisiert: Smp. 164–166°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (250,34) Ber. C 71,97 H 8,86% Gef. C 71,59 H 8,80%

Das obige Rohprodukt (56 g) wurde in einer Lösung von 13,5 g Na in 640 ml Äthanol 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde der Alkohol zum grössten Teil abgedampft und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Nach Abkühlen auf 0° wurde vorsichtig mit 10proz. H_3PO_4 angesäuert und die ausfallende rohe Säure **26** abfiltriert. Nach Umkristallisation des Rohproduktes (56 g) aus Aceton/Hexan wurden 52 g reines **26** erhalten, Smp. 163–165°, $[\alpha]_D^{20} = -62,1^\circ$ ($c = 1\%$, in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (250,34) Ber. C 71,97 H 8,86% Gef. C 71,78 H 8,76%

(2Z,4E)-5-[(R)-4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl]-3-methyl-2,4-pentadiensäure-methylester (**27**). Ein Gemisch aus 52 g **26**, 1 l Aceton, 135 g K_2CO_3 und 52 ml Dimethylsulfat wurde 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das Aceton zum grössten Teil abgedampft, der Rückstand auf Wasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde je 1mal mit 5proz. NaHCO_3 -Lösung und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (56 g) wurde aus Essigester/Hexan umkristallisiert: 52 g reiner Ester **27**, Smp. 78–79°, $[\alpha]_D^{20} = -50,6^\circ$ ($c = 1\%$, in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (264,36) Ber. C 72,69 H 9,15% Gef. C 72,72 H 9,05%

(R)-4[(1E,3Z)-5-Hydroxy-3-methyl-1,3-pentadienyl]-3,5,5-trimethyl-3-cyclohexen-1-ol (**28**). Eine Lösung von 15,8 g **27** in 300 ml trockenem Äther wurde bei -10° tropfenweise mit 150 ml einer 20proz. Diisobutylaluminiumhydridlösung (DIBAL) in Toluol (v/v) versetzt (30 Min.). Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 30 Min. gerührt und anschliessend 50 ml Methanol vorsichtig zugetropft. Dann wurde auf Wasser gegossen, mit Äther extrahiert, die organische Phase 2mal mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Nach Umkristallisation des Rückstandes aus Essigester/Hexan resultierten 12,2 g reiner **28**, Smp. 108–110°, $[\alpha]_D^{20} = -110,7^\circ$ ($c = 1\%$, in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (236,35) Ber. C 76,23 H 10,24% Gef. C 75,99 H 10,35%

(2Z,4E)-5-[(1S,2R,4S)-1,2-Epoxy-4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-cyclohexyl]-3-methyl-2,4-pentadiensäure-methylester (**31**) und (2Z,4E)-5-[(1R,2S,4S)-1,2-Epoxy-4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-cyclohexyl]-3-methyl-2,4-pentadiensäure-methylester (**32**). Zu einer Lösung von 50 g **27** in 1 l CHCl_3 wurden 25 g NaOCOCH_3 gegeben und unter Rühren bei RT. 50 ml 40proz. Peressigsäure getropft. Nach 2 Std. bei RT. wurde auf Wasser gegossen und die organische Phase abgetrennt. Die Chloroformphase wurde 2mal mit Wasser und 1mal mit ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Essigester/Hexan 1:2). Auf diese Weise wurden 3,4 g der etwas schneller laufenden Verbindung **31** und 16 g der langsameren Verbindung **32** rein erhalten, die zur Bestimmung der physikalischen Daten noch aus Aceton/Hexan umkristallisiert wurden.

31: Smp. 137–139°, $[\alpha]_D^{20} = -43,2^\circ$ ($c = 1\%$, in CHCl_3). - IR. (in KBr): 3478s, 1688s, 1633m, 1597m, 1380m, 1364w, 1246s, 1184s, 1177s, 1150m, 1130m, 1058m, 990m, 860w, und 849w.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (280,36) Ber. C 68,55 H 8,63% Gef. C 68,40 H 8,33%

32: Smp. 144–145°, $[\alpha]_D^{20} = -27,0^\circ$ ($c = 1\%$, in CHCl_3). - IR. (in KBr): 3500s, 1692s, 1631m, 1599s, 1381m, 1363w, 1286s, 1184s, 1174s, 1126m, 1040m, 985m, 865w und 853w.

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (280,36) Ber. C 68,55 H 8,63% Gef. C 68,49 H 8,57%.

Durch Eindampfen der Mutterlauge und Mischfraktionen wurden noch 21,3 g eines Gemisches beider Substanzen erhalten.

(2Z,4E)-5-[(1R,2S,4S)-1,2-Epoxy-4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-cyclohexyl]-3-methyl-2,4-pentadien-1-ol (**34**). Eine Lösung von 14 g **32** in 1,4 l Toluol wurde bei -70° tropfenweise innert 30 Min. mit 195 ml

einer 20proz. (*v/v*) Diisobutylaluminiumhydridlösung in Toluol versetzt und 1 Std. bei -70° gerührt. Nach Zugabe von 10 ml 2-Propanol wurde auf ges. NH_4Cl -Lösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte nach längerem Stehen bei 0° . Nach Umkristallisation aus Essigester/Hexan wurden 9 g reines **34**, Smp. $69-70^\circ$ erhalten, $[\alpha]_D^{20} = -11,9$ ($c = 1\%$, in CHCl_3). - IR. (in KBr): 3450s, 1653w, 1621w, 1035s, 967m und 894w.

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (252,35) Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,56 H 9,77%

(2Z,4E)-5-[(1S,2R,4S)-1,2-Epoxy-4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-cyclohexyl]-3-methyl-2,4-pentadien-1-ol (**33**). In ähnlicher Weise wie für die Synthese von **34** beschrieben wurden aus 2,5 g **31** nach Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid 1,2 g reines **33** erhalten: Smp. $88-89^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = -66,2^\circ$ ($c = 1\%$, in CHCl_3). - IR. (in KBr): 3486s, 1655w, 1052s, 1036m, 1006s, 968s und 880w.

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (252,35) Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,15 H 9,83%

(2Z,4E)-5-[(1S,2R,4S)-1,2-Epoxy-4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-7-cyclohexyl]-3-methyl-2,4-pentadienol (**2**) ((-)-Xanthoxin). In gleicher Weise wie für die Synthese von **23** angegeben wurden aus 3,4 g **33** (Umkristallisation aus Äther) 1,1 g reines Xanthoxin (**2**) erhalten: Smp. $85-86^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = -56,0^\circ$ ($c = 1\%$, in CHCl_3). - IR. (in KBr): 3510s, 2786w, 1663s, 1630s, 1589m, 1377m, 1367m, 1355m, 1130s, 1057m, 968m und 885w.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (250,34) Ber. C 71,97 H 8,86% Gef. C 72,02 H 9,07%

(2Z,4E)-5-[(1R,2S,4S)-1,2-Epoxy-4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-cyclohexyl]-3-methyl-2,4-pentadienol (**23**). Eine Lösung von 7,5 g **34** in 500 ml CH_2Cl_2 wurde 1 Std. lang mit 150 g aktivem MnO_2 bei RT. gerührt. Dann wurde filtriert und gut mit CH_2Cl_2 nachgewaschen. Eindampfen des Filtrates und Umkristallisieren des Rückstandes aus Äther gab 6,0 g reines **23**, Smp. $85-86^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = -25,1^\circ$ ($c = 1\%$, in CHCl_3). - IR. (in KBr): 3466s, 2776w, 1659s, 1632s, 1587m, 1396m, 1375m, 1362m, 1128s, 1056m, 1043m, 979m, 962m und 865w.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (250,34) Ber. C 71,97 H 8,86% Gef. C 72,22 H 9,02%

(R)-4-Acetoxy-2,6,6-trimethyl-cyclohexen-essigsäure (**37**). Zu einer Lösung von 100 g **36** [15] ($\sim 95\%$ z. Ware) in 1,5 l Aceton wurden unter Rühren bei 5° innert 90 Min. 155 ml einer 8N Jones-Reagenslösung getropft. Dann wurde noch weitere 3 Std. gerührt, bevor das überschüssige Oxydationsmittel durch Zugabe von 25 ml 2-Propanol zerstört wurde. Die Lösung wurde dekantiert und eingedampft. Die bei der Dekantierung zurückbleibenden Chromsalze wurden in Wasser gelöst und zum Rückstand der Acetonabdampfung gegeben. Das Gemisch wurde nun mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen und Eindampfen verblieben 105 g Rohprodukt, das nach Umkristallisation aus CH_2Cl_2 /Hexan 51,5 g reines **37**, Smp. $101-102^\circ$, gab, $[\alpha]_D^{20} = -105,4^\circ$ ($c = 1\%$, in CHCl_3). - IR. (in KBr): 3184 br., 1737, 1695, 1272, 1165 (alle s), 1386, 1364, 1028 (alle m).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (240,3) Ber. C 64,98 H 8,39% Gef. C 64,92 H 8,35%

(3aS,6S,7aS)-6-Acetoxy-3a-hydroxy-4,4,7a-trimethyl-2-oxo-octahydro-benzofuran (**40**) und (3aR,6S,7aR)-6-Acetoxy-3a-hydroxy-4,4,7a-trimethyl-2-oxo-octahydro-benzofuran (**41**). Eine Lösung von 56 g **37** in 1,8 l CH_2Cl_2 wurde mit 100 ml 35proz. Peressigsäure versetzt, 3Std. bei RT. gerührt und dann auf Wasser gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt, 4mal mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Die Lösung des öligen Rückstands (69 g) in 1,5 l Benzol wurde mit 10 ml BF_3 -Ätherat versetzt, 1 Std. bei RT. gerührt, 2mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (72 g) wurde mit Essigester/Hexan 1:2,5 säulenchromatographiert. So konnten 33,4 g reines **41**, 13,3 g reines **40** und 12,2 g eines Gemisches beider Substanzen erhalten werden. Dünnschichtchromatographisch läuft **41** etwas langsamer als **40**.

41: Smp. $154-156^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = -23,6^\circ$ ($c = 1\%$, in CHCl_3). - IR. (in KBr): 3460s, 1753s, 1745s, 1381m, 1355w, 1255s, 1168m, 1085m, 1065m, 1015m, 942s.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (256,30) Ber. C 60,92 H 7,87% Gef. C 60,61 H 7,81%

40: Smp. 162°, $[\alpha]_D^{20} = +21,6^\circ$ ($c = 1\%$, in CHCl_3). - IR. (in KBr): 3412s, 1754s, 1743s, 1381m, 1362m, 1242s, 1165m, 1090m, 1030m, 940m.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (256,30) Ber. C 60,92 H 7,87% Gef. C 60,79 H 7,63%

(6S, 7aR)-6-Hydroxy-4,4,7a-trimethyl-2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-benzofuran (3), (-)-Loliolid. a) Aus **41**: Eine Lösung von 46,2 g **41** in 460 ml Pyridin wurde auf 0° abgekühlt, innert 10 Min. mit 15,4 ml Thionylchlorid tropfenweise versetzt, 30 Min. bei 0° gerührt, auf ein Gemisch von Eis und 600 ml 10N H_2SO_4 gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde 1mal mit 10proz. H_2SO_4 und 1mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in 670 ml Methanol gelöst und nach Zugabe einer Lösung von 45,2 g K_2CO_3 in 340 ml H_2O 90 Min. bei RT. gerührt. Der grösste Teil des Methanols wurde abgedampft und der Rückstand mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Essigester/Hexan umkristallisiert: 30,7 g **3**, Smp. 151–152°, $[\alpha]_D^{20} = -104,6^\circ$ ($c = 1\%$, in CHCl_3) [Lit. [1]: Smp. 151,5–153°, $[\alpha]_D^{20} = -97,2^\circ$ (CHCl_3)].

b) Aus **37**²⁾: 1,5 g **37** wurden mit einer Lösung von 2,15 g NaHCO_3 in 50 ml Wasser zunächst 2 Std. bei RT. und anschliessend 45 Min. bei 40° gerührt. Die so erhaltene klare Lösung wurde dann innerhalb 20 Min. unter Rühren bei RT. zu einer Lösung von 4,05 g Jod und 8,05 g KI in 54 ml Wasser getropft. Nach 20 Std. Rühren bei RT. wurde das Gemisch mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10proz. NaHSO_3 -Lösung, Wasser, 5proz. Na_2CO_3 -Lösung und schliesslich nochmals mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,24 g hellgelbes Pulver) wurde in 12 ml Pyridin gelöst und 20 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde Äther zugesetzt und die ätherische Phase mit 2N HCl extrahiert. Nach dem Neutralwaschen mit 5proz. NaHCO_3 -Lösung und Wasser, Trocknen und Abdampfen resultierten 0,85 g eines gelben Öls, das sofort in 50 ml Methanol gelöst wurde. Nach Zugabe von 4 Tropfen 50proz. wässriger KOH-Lösung wurde 3 Std. bei RT. gerührt. Dann mit 10proz. Schwefelsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach dem Neutralwaschen mit 5proz. NaHCO_3 -Lösung und Wasser, Trocknen und Abdampfen resultierten 0,509 g eines grauen Kristallpulvers. Umkristallisation aus Essigester/Hexan ergab 0,358 g **3**, Smp. 150–151°, $[\alpha]_D^{20} = -107,2^\circ$ ($c = 1\%$, in CHCl_3). - CD. (Äthanol): 217,9 (–12,53).

(6S, 7aS)-6-Hydroxy-4,4,7a-trimethyl-2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-benzofuran (35). In derselben Art wie für die Synthese von **3** beschrieben, wurden aus 20,5 g **40** 13,2 g reines **35** gewonnen, Smp. 122–123°, $[\alpha]_D^{20} = +83,6^\circ$ ($c = 1\%$, in CHCl_3) [Lit. [1]: Smp. nicht angegeben, $[\alpha]_D^{20} = +80,6^\circ$ (CHCl_3)].

(R)-4,4,7a-Trimethyl-2-oxo-2,4,5,7a-tetrahydro-benzofuran (4) und (R)-4,4,7a-trimethyl-2-oxo-2,4,7,7a-tetrahydro-benzofuran (42). Ein Gemisch von 19,6 g (-)-Loliolid, 100 ml Pyridin und 5 ml POCl_3 wurde 1 Std. lang bei 90° gerührt. Dann wurde auf ein Gemisch aus Eis und 10proz. H_2SO_4 gegossen und 3mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden 2mal mit 2N H_2SO_4 und 1mal mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (14,5 g) wurde flach destilliert (Sdp. 60–75°/0,01 Torr). Das ölige Destillat (10,2 g) bestand aus einem (2:1)-Gemisch der beiden Verbindungen **4** und **42** (GC.: Säule OV 101, 2M, T 150°). Ein kleiner Teil davon wurde durch präp. Gas-Chromatographie aufgetrennt. Für die Weiterverarbeitung ist eine Trennung nicht nötig. Physikalische Konstanten:

4: Smp. 59–60°, $[\alpha]_D^{20} = -225,5^\circ$ ($c = 1\%$, in CHCl_3).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (178,23) Ber. C 74,13 H 7,92% Gef. C 74,06 H 8,07%

42: Smp. 72–73°, $[\alpha]_D^{20} = -117,5^\circ$ ($c = 1\%$, in CHCl_3).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (178,23) Ber. C 74,13 H 7,92% Gef. C 74,11 H 8,12%

(R)-4,4,7a-Trimethyl-2-oxo-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-benzofuran (5). Eine Lösung von 4 g des (2:1)-Gemisches aus **4** und **42** in 200 ml Essigester wurde in Anwesenheit von 400 mg 5proz. Pd/C unter H_2 -Atmosphäre bis zur Aufnahme von 520 ml (Theorie: 500 ml) H_2 geschüttelt. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde im Kugelrohr bei 0,05 Torr (Heizofen: 60°) destilliert. Nach 2maliger Umkristallisation des Destillates wurden 2,65 g reines **5**, Smp. 69–71°, $[\alpha]_D^{20} = -119,9^\circ$ ($c = 1\%$, in CHCl_3) erhalten [Lit. [1]: Smp. nicht angegeben, $[\alpha]_D^{20} = -86,3^\circ$ in CHCl_3].

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (180,25) Ber. C 73,30 H 8,95% Gef. C 73,04 H 8,91%

²⁾ Wir danken Herrn J.-M. Santer für die Durchführung dieses Experiments.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] S. Isoe, S. B. Hyeon, S. Katsamura & T. Sakan, *Tetrahedron Letters* 1972, 2517.
[2] R. S. Burden & H. F. Taylor, *ibid.* 1970, 4071.
[3] H. G. W. Leuenberger, W. Boguth, E. Widmer & R. Zell, *Helv.* 59, 1832 (1976).
[4] F. Kienzle & H. Mayer, *Helv.* 61, 2609 (1978).
[5] H. Mayer, N. Rigassi, U. Schwieter & B. C. L. Weedon, *Helv.* 59, 1424 (1976).
[6] J. C. Bonnafous, J. C. Mani, J. L. Olive & M. Mousseron-Canet, *Tetrahedron Letters* 1973, 1119.
[7] J. W. Cornforth, W. Draber, B. V. Milborrow & G. Ryback, *Chem. Commun.* 1967, 114.
[8] E. Sondheimer, E. C. Galson, Y. P. Chang & D. C. Walton, *Science* 174, 829 (1971).
[9] T. Oritani & K. Yamashita, *Agric. Biol. Chemistry* 37, 1115 (1973).
[9a] M. Koreda, G. Weiss & K. Nakanishi, *J. Amer. chem. Soc.* 95, 239 (1973).
[10] H. F. Taylor & R. S. Burden, *Nature* 1970, 302.
[11] R. S. Burden & H. F. Taylor, *Tetrahedron Letters* 1970, 4071.
[12] H. F. Taylor & R. S. Burden, *Proc. Roy. Soc. Lond. B.* 180, 317 (1972).
[13] T. Oritani & K. Yamashita, *Agric. Biol. Chemistry* 37, 1215 (1973).
[14] H. F. Taylor & R. S. Burden, *J. Expt. Bot.* 24, 873 (1973).
[15] H. Mayer *et al.*, *Helv.* in Vorbereitung.
[16] K. Eiter, E. Truscheit & H. Oediger, *Angew. Chem.* 72, 948 (1960).
[17] B. C. L. Weedon in 'Carotenoids', Kapitel V: Stereochemistry, O. Isler, Editor, Birkhäuser Verlag, Basel 1971.
[18] B. V. Milborrow & M. Garmston, *Phytochemistry* 12, 1597 (1973).
[19] Z. Horii, T. Yagami, M. Ito & M. Hanaoka, *Chem. pharm. Bull.* 16, 848 (1968).
[20] J. N. Marx & F. Sondheimer, *Tetrahedron, Suppl.* 8, Part I, 1 (1966).
[21] E. Demole & P. Enggist, *Helv.* 51, 481 (1968).
[22] Z. Horii, M. Ito, I. Minami, M. Yamauchi, M. Hanaoka & T. Momose, *Chem. pharm. Bull.* 18, 1967 (1970).
[22a] H. Cadosch & C. H. Eugster, *Helv.* 57, 1466 (1974).
[23] S. Isoe, S. B. Hyeon & T. Sakan, *Tetrahedron Letters* 1969, 279.
[24] B. R. von Wartburg, H. R. Wolf & O. Jeger, *Helv.* 56, 1948 (1973).
[25] S. Kurata, Y. Inouye & H. Kakisawa, *Tetrahedron Letters* 1973, 5153.
[26] B. R. von Wartburg & H. R. Wolf, *Helv.* 57, 916 (1974).
[27] J. W. Cornforth, B. W. Milborrow & G. Ryback, *Nature* 206, 715 (1965).