

## 116. Synthese von diastereo- und enantio-selektiv deuterierten $\beta$ , $\epsilon$ -, $\beta$ , $\beta$ -, $\beta$ , $\gamma$ - und $\gamma$ , $\gamma$ -Carotininen

von Hans Peter Märki<sup>1)</sup> und Conrad Hans Eugster

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(23.III.1981)

### Synthesis of Diastereo- and Enantioselectively Deuterated $\beta$ , $\epsilon$ -, $\beta$ , $\beta$ -, $\beta$ , $\gamma$ - and $\gamma$ , $\gamma$ -Carotenes

#### Summary

We describe the synthesis of (1'R, 6'S)-[16', 16', 16'-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]- $\beta$ ,  $\epsilon$ -carotene, (1R, 1'R)-[16, 16, 16, 16', 16', 16'-<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]- $\beta$ ,  $\beta$ -carotene, (1'R, 6'S)-[16', 16', 16'-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]- $\beta$ ,  $\gamma$ -carotene and (1R, 1'R, 6S, 6'S)-[16, 16, 16, 16', 16', 16'-<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]- $\gamma$ ,  $\gamma$ -carotene by a multistep degradation of (4R, 5S, 10S)-[18, 18, 18-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-didehydroabietane to optically active deuterated  $\beta$ -,  $\epsilon$ - and  $\gamma$ -C<sub>11</sub>-endgroups and subsequent building up according to schemes C<sub>11</sub> → C<sub>14</sub><sup>C<sub>26</sub></sup> C<sub>40</sub> and C<sub>11</sub> → C<sub>14</sub>; C<sub>14</sub> + C<sub>12</sub> + C<sub>14</sub> → C<sub>40</sub>.

NMR- and chiroptical data allow the identification of the geminal methyl groups in all these compounds. The optical activity of all-(E)-[<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]- $\beta$ ,  $\beta$ -carotene, which is solely due to the isotopically different substituent not directly attached to the chiral centres, is demonstrated by a significant CD.-effect at low temperature. Therefore, if an enzymatic cyclization of [17, 17, 17, 17', 17', 17'-<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]lycopine can be achieved, the steric course of the cyclization step would be derivable from NMR.- and CD.-spectra with very small samples of the isolated cyclic carotenes. A general scheme for the possible course of the cyclization steps is presented.

**1. Einleitung.** - Seit der ersten Aufklärung der absoluten Konfiguration eines Carotins mit  $\epsilon$ -Endgruppe [2] sind in rascher Folge weitere Carotine und Carotinoide<sup>2)</sup> und verwandte Verbindungen<sup>3)</sup> durch chiroptische Korrelation in ihrer absoluten Konfiguration aufgeklärt worden. Das bemerkenswerteste Resultat dieser Untersuchungen dürfte die Erkenntnis sein, dass in der Carotinreihe kein stereospezifischer Ringschluss festzustellen ist<sup>4)</sup>; es erscheint sogar möglich, dass in einem Carotinoid mit zwei cyclischen Endgruppen sterisch verschiedenartige Faltungen des acyclischen Vorläufers durchlaufen werden. Die bisher vorgeschla-

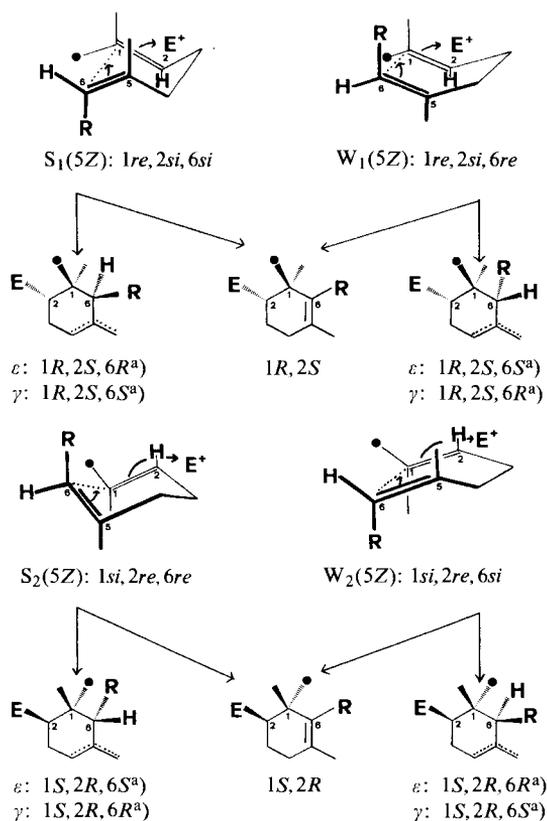
1) Aus der Dissertation [1].

2) Carotinoide: s. die Zusammenfassungen in [1] [3-5].

3) Ionone [2] [6], Irone [7], Tabak-Aromastoffe [8].

4) Die bisher vorliegenden Daten sind im Hinblick auf die hervorgehobene Problematik zusammengefasst in [1] [4].



Schema 2. Sessel-(*S*-) und Wannens-(*W*-)faltungen mit (*Z*)-konfigurierter C(5), C(6)-Doppelbindung


a) Zur Chiralitätsbestimmung gelten  $CH_3 = CD_3$  und  $E = D$ .

Daraus ergeben sich acht stereochemisch verschiedene Faltungen; je vier für die (*5E*)- und (*5Z*)-Konfiguration im acyclischen Vorläufer. Diese vier Faltungen gliedern sich in die Sesselformen  $S_1$ , bzw.  $S_2$ , und Wannensformen  $W_1$  bzw.  $W_2$ . Sie implizieren, dass die endständigen Methylgruppen an C(1) des Vorläufers ihre spezifische Lage beibehalten. Wenn die absolute Konfiguration von C(1)/C(2) oder C(6) bekannt ist, reduziert sich die Zahl der Faltungsmöglichkeiten je um einen Faktor 2. Eine weitere Einschränkung ergäbe sich aus der Kenntnis der Konfiguration an der C(5), C(6)-Doppelbindung im Vorläufer. Das hier und in [4] entwickelte Postulat, dass die Geometrie der C(5), C(6)-Doppelbindung im acyclischen Vorläufer die Chiralität an C(6) der  $\epsilon$ - und  $\gamma$ -Endgruppe mitbestimmt, stützt sich auf das wohlbekannte Phänomen der verbreiteten (*Z/E*)-Isomerie in Carotinen und Carotinoiden [15] [5]<sup>8</sup>). Es erlaubt auch eine Deutung der bisher

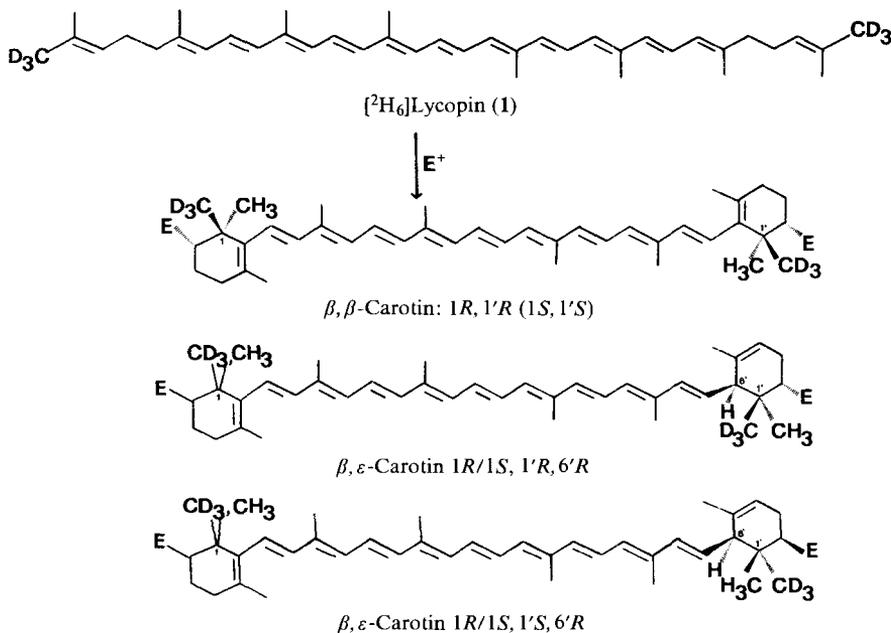
<sup>8</sup>) (*5Z*)- und (*5Z,5'Z*)-Lycopin, (*5Z*)-, (*5'Z*)- und (*5Z,5'Z*)-Neurosporin sind noch nicht als Naturprodukte bekannt. Ihr zweifellos nicht einfacher Nachweis dürfte erst möglich werden, wenn synthetische Vergleichsproben zur Verfügung stehen. Arbeiten mit diesem Ziel sind im Gange [16].

unerklärbaren Resultate des Einbaus von (2*R*)-[2-<sup>14</sup>C, 2-<sup>3</sup>H<sub>1</sub>]- und (2*S*)-[2-<sup>14</sup>C, 2-<sup>3</sup>H<sub>1</sub>]-Mevalonat in der Tomaten-Mutante «*Del*» [17] und *Flavobacterium dehydrogenans* [18]: *Vose et al.* isolierten (6*R*)- $\epsilon$ , $\psi$ -Carotin und beobachteten den Verlust von pro-(*S*)-H-C(2); *Fahey & Milborrow* (2*R*, 2'*R*, 6*R*, 6'*R*)-Decaprenoxanthin mit Verlust von pro-(*R*)-H-C(2) [1].

Die *Schemata 1* und *2* zeigen, dass entscheidende Einblicke in die Stereochemie des Ringschlusses gewonnen werden können, wenn die Chiralität an C(1) sowohl in der  $\epsilon$ - als auch in der  $\gamma$ - und  $\beta$ -Endgruppe eines Carotins bestimmt werden kann. Dazu ist eine Differenzierung der diastereotopen bzw. enantiotopen Methylgruppen an C(1) durch NMR.-spektroskopische und durch chiroptische Methoden notwendig. Sie ist Voraussetzung für Inkorporationsversuche mit stereoselektiv markierten Vorläufern<sup>9)</sup>. Für diese Zielsetzung kam nur eine Markierung des Vorläufers mit D in Betracht; s. *Schema 3*.

Sofern der Vorläufer in konfigurativ identischen Faltungen cyclisiert wird, weist das gebildete  $\beta$ , $\beta$ -Carotin an C(1) und C(1') entweder (1*R*, 1'*R*)- oder (1*S*, 1'*S*)-Chiralität auf. Andernfalls ist eine Mesoform zu erwarten. Da die C(1)-Methylgruppen sich im NMR.-Spektrum nicht unterscheiden lassen, blieb nur die Hoffnung, die durch die CD<sub>3</sub>-Gruppe induzierte Chiralität mit chiroptischen Methoden nachzuweisen.

Schema 3. Erwartete Carotine aus der Cyclisierung von [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]Lycopin (1)

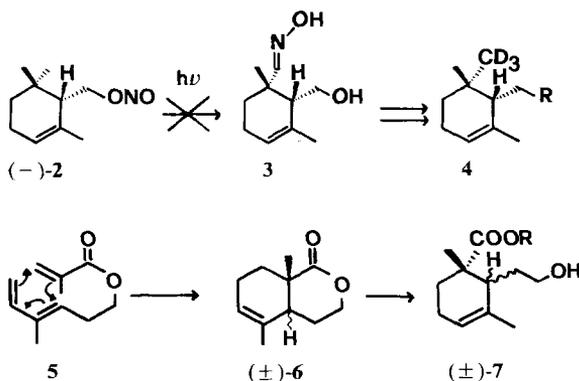


<sup>9)</sup> Synthese von [17,17,17,17',17',17'-<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]Lycopin [19] [20]. Über enzymatische Cyclisierungen von Lycopin zu  $\beta$ , $\beta$ - und  $\beta$ , $\epsilon$ -Carotin s. [21-25].

Das bei der Cyclisierung von [ $^2\text{H}_6$ ]Lycopin (**1**) zu erwartende  $\beta,\epsilon$ - und  $\beta,\gamma$ -Carotin lässt jedoch keine durch chiroptische Methoden erfassbare Chiralitätsbestimmung für C(1) zu, da die sehr schwachen Effekte durch die starken, von C(6') dominierten Cotton-Effekte überdeckt sein werden<sup>10</sup>). Dagegen ist in diesen Fällen die Konfiguration an C(1') durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie feststellbar, weil die geminalen Methylgruppen diastereotop sind und getrennte Signale liefern<sup>11</sup>) - *allerdings sind bisher keine Zuordnungen möglich gewesen!* Aus diesen Gründen ergab sich als Ziel dieser Arbeit die Synthese von optisch aktiven  $\beta,\epsilon$ -,  $\beta,\beta$ -,  $\beta,\gamma$ - und  $\gamma,\gamma$ -Carotinen mit an C(1) bzw. C(1') selektiv deuterierten Methylgruppen und deren eingehende spektroskopische und chiroptische Charakterisierung. Damit sollte die Konfigurationsbestimmung cyclischer Carotine möglich sein, die enzymatisch aus geeignet markierten Vorläufern gebildet werden.

**2. Synthesekonzepte.** - Zur Synthese optisch aktiver, an einer der beiden geminalen Methylgruppen stereoselektiv perdeuterierter  $\epsilon$ -,  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Carotinendgruppen kann man entweder von einem geeigneten cyclischen Terpenoid bekannter absoluter Konfiguration ausgehen, bei dem eine der beiden geminalen Methylgruppen funktionalisiert ist, oder aber versuchen, diese Endgruppen durch stereoselektive Reaktionen und eine Racematspaltung auf einer geeigneten Stufe aus leicht zugänglichen achiralen Bausteinen aufzubauen. Die erste Serie von Versuchen zielte auf die selektive Funktionalisierung einer der beiden Methylgruppen in optisch aktiver Verbindung **2** (s. *Schema 4*) mit Hilfe der *Barton-Reaktion* [28]. Sie ergab nicht das gewünschte Resultat (Bildung der Verbindung **4** über das Zwischenprodukt **3**). Eine weitere Versuchsreihe betraf die intramolekulare *Diels-Alder-Reaktion* an Verbindung **5**. Dieser Weg zur Synthese von **7** wurde wegen zu geringer Ausbeute an monomerem Zwischenprodukt **6** (25%) ebenfalls aufgegeben.

Schema 4. *Funktionalisierungsversuche an geminalen Methylgruppen*



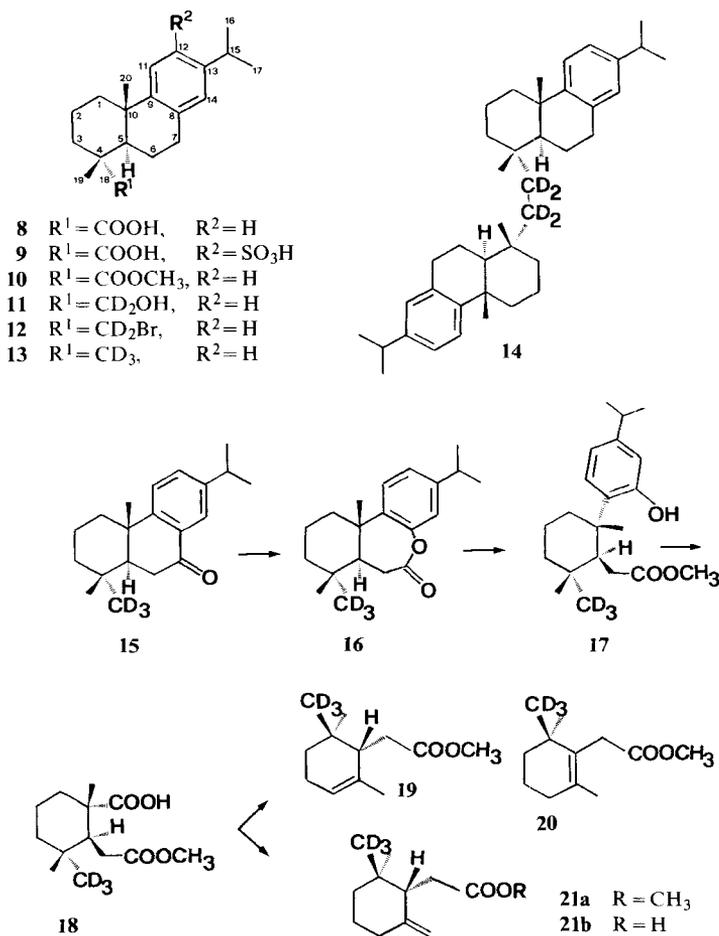
<sup>10</sup>) Für die Zusammenstellung von CD.-Daten von Carotinen und Carotinoiden s. [26].

<sup>11</sup>) Vgl. die Zusammenstellung in [27a].

Wir gingen deshalb für unsere Synthesen von der kommerziell zugänglichen (+)-Dehydroabietinsäure (**8**) aus und erhielten die gewünschten, stereoselektiv deuterierten  $\varepsilon$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Endgruppen durch die Reaktionsfolge **8**  $\Rightarrow$  **13** und anschließenden oxydativen Abbau der Ringe B und C (s. *Schema 5*).

**3. C<sub>11</sub>-Endstücke aus Dehydroabietinsäure** (s. *Schema 5*). - (+)-Dehydroabietinsäure (**8**) wurde über die 12-Sulfonsäure **9** gereinigt [29]. Nach Desulfonierung und Veresterung mit CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> gingen wir schliesslich von 90 g reinem Dehydroabietinsäuremethylester (**10**) aus. Reduktion mit LiAlD<sub>4</sub> ergab den primären Alkohol **11**; die Umwandlung des sterisch stark gehinderten Alkoholes **11** in das Bromid **12** gelang durch Modifizierung einer Methode von *Bose & Lal* [30]. Dazu wurde **11** mit 3 mol Triphenylphosphin und 4 mol *N*-Bromsuccinimid in Tetrahydrofuran mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt. So erhielten wir **12** in 70–95% Ausbeute,

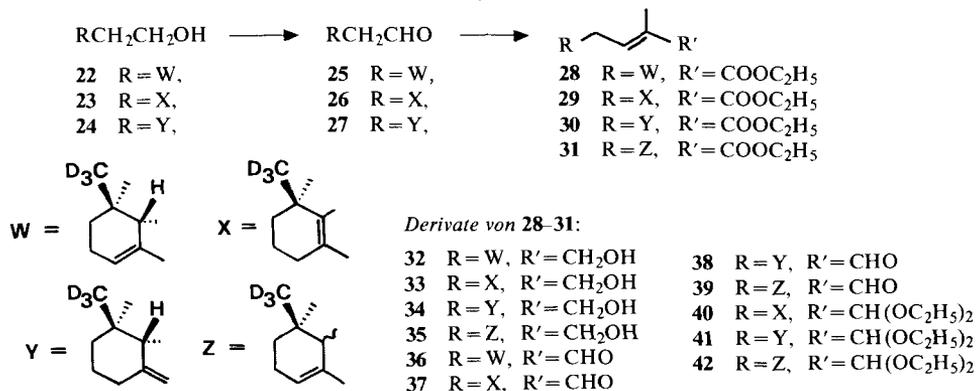
Schema 5. Abbau von (+)-Dehydroabietinsäure (**8**)



Smp. 62°. Wird das Bromid **12** zwecks Reduktion zum [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-Kohlenwasserstoff **13** zuerst in seine *Grignard*-Verbindung übergeführt und dann mit D<sub>2</sub>O hydrolysiert, so erhält man **13** (45%) neben seinem Dimerisierungsprodukt **14** (42,5%), Smp. 150–151°. Verwendet man dagegen Li(Et)<sub>3</sub>BD [31] in siedendem THF, so kann **13** in 90% Ausbeute erhalten werden; die Reaktion verläuft jedoch wesentlich langsamer als bei Neopentylbromid [31]. *d*<sub>3</sub>-Dehydroabietan (**13**) lässt sich mit *Jones*-Reagens [32] in 95% Ausbeute zum 7-Oxo-dehydroabietan **15**, Smp. 89–90°, oxydieren, das mit Pertrifluoressigsäure nach *Baeyer-Villiger* zum Lacton **16** oxydiert wurde (vgl. [33]). Die Verbindung **16** haben wir nicht gereinigt, sondern direkt durch Methanolyse in das Phenol **17** (63%) übergeführt; **17** konnte in Anlehnung an Arbeiten von *Hardegger et al.* [34] durch energische Ozonolyse in Ameisensäure/Methanol 8:2 in 36% Ausbeute zur Carbonsäure **18** abgebaut werden. Durch KMnO<sub>4</sub>-Oxydation in gepuffertem Milieu wurde die Ausbeute auf 46% gesteigert; allerdings nur, wenn nicht mehr als 1 mmol eingesetzt wurde. Wird die Carbonsäure **18** einer oxydativen Decarboxylierung mit Pb(OAc)<sub>4</sub> unterworfen, so erhält man ein Gemisch der isomeren Homo- $\epsilon$ -,  $\gamma$ - und  $\beta$ -Cyclogeraniumsäuremethylester **19**, **20** und **21a** im Verhältnis 1:0,35:1,5. Ausbeute und Isomerenverhältnis liessen sich durch Variation der Reaktionsbedingungen (thermisch, photochemisch nach [35]) kaum beeinflussen. Durch Chromatographie an Kieselgel-Fertigsäulen (*Merck*) liess sich das Reaktionsgemisch in reines  $\epsilon$ -Isomer **19** (16% Ausbeute,  $[\alpha]_D^{22} = -76,6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)<sup>12</sup>), eine Mischfraktion und ein Gemisch der  $\beta$ - und  $\gamma$ -Isomeren **20** und **21a** (Isomerenverhältnis 12:88, Ausbeute 18%) auftrennen. Das Isomeren-gemisch **20/21a** liess sich analytisch an mit AgNO<sub>3</sub> imprägnierten Kieselgelplatten auftrennen. Anschliessend wurde **21a** zu **21b** verseift. Auf eine präparative Isomerentrennung wurde auf dieser Stufe verzichtet, da die Verluste zu gross waren und ein Teil des  $\gamma$ -Isomeren auf einer späteren Stufe sowieso in die thermodynamisch stabileren  $\beta$ - und  $\epsilon$ -Isomeren isomerisiert werden musste (vgl. Kap. 5).

**4. Aufbau C<sub>11</sub> → C<sub>14</sub>** (s. *Schema 6*). - Die verschiedenen Homocyclogeraniumsäuremethylester-Fractionen wurden mit LiAlH<sub>4</sub> in nahezu quantitativer Ausbeute

Schema 6. Aufbau C<sub>11</sub> → C<sub>14</sub>



<sup>12)</sup> Für (+)-Homo- $\alpha$ -cyclogeraniumsäuremethylester ist  $[\alpha]_D^{24} = +69^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>) angegeben [36].

zu den  $C_{11}$ -Alkoholen **22**–**24** reduziert. Die anschliessende Oxydation zum Aldehyd wurde am  $\epsilon$ - $C_{11}$ -Alkohol **22** nach der *Pfitzner-Moffat*-Variante, die an Polymer gebundenes Carbodiimid verwendet [37], in 86% Ausbeute erreicht. Zur Oxydation des Isomerengemisches **23/24** (12:88) und einer Mischfraktion mit **22**, **23** und **24** wurde Pyridiniumdichromat [38] in  $CH_2Cl_2$  verwendet; so liess sich die Oxydation mit 90% Ausbeute und bedeutend weniger Aufwand durchführen. Die anschliessende Umsetzung der  $C_{11}$ -Aldehyde **25**, **26** und **27** mit  $\alpha$ -Äthoxycarbonyl-äthyliden-triphenylphosphoran in siedendem Benzol verlief mit Ausbeuten um 82% und führte zu reinem **28** und je einem Isomerengemisch **29/30** (12:88) bzw. **28/29/30**. In Übereinstimmung mit [39] [40] haben wir bei dieser *Wittig*-Reaktion bei den drei isomeren  $C_{14}$ -Äthylestern jeweils nur das Stereoisomere mit (*E*)-Konfiguration an der endständigen Doppelbindung beobachtet.

**5. Isomerisierung der  $C_{14}$ -Äthylester **28**, **29** und **30** mit  $Rh_2(CO)_4Cl_2$**  (s. *Schema 6*). – Zur Isomerisierung des  $\gamma$ -Isomeren **30** und des  $\epsilon$ -Isomeren **28** ins thermodynamisch stabilere  $\beta$ -Isomere **29** durften keine starken Säuren verwendet werden, da befürchtet werden musste, dass dabei eine Ringöffnung eintreten könnte. Bei erneutem Ringschluss hätte das zu einer Zufallsverteilung der Isotopenmarkierung in den geminalen Methylgruppen geführt. Es ist jedoch bekannt, dass verschiedene Übergangsmetallionen der Gruppe VIII die Isomerisierung von Olefinen katalysieren können [41]; dabei ist  $RhCl_3 \cdot 3 H_2O$  als besonders wirksamer Katalysator bekannt [41–44]. Es zeigte sich jedoch, dass in unserem Fall  $RhCl_3 \cdot 3 H_2O$  undeuterte, racemische Verbindung **28** zwar zu isomerisieren vermag (Äthanol, 100°, Bombenrohr), dass aber die Reaktion so langsam verlief, dass das thermodynamische Gleichgewicht nicht erreicht wurde, da sich der Katalysator während der langen Reaktionsdauer zersetzte. Etwas bessere Resultate erzielten wir mit bis(Acetonitril)palladium ( $2^+$ )-chlorid<sup>13</sup>). In diesem Fall wurde aus undeutertem, racemischem Analogon von **28** annähernd das thermodynamische Gleichgewicht erreicht (100 Std., 120°, Toluol, Bombenrohr). Jedoch trat Zersetzung des Katalysators ein. Die besten Resultate erzielten wir schliesslich mit  $Rh_2(CO)_4Cl_2$ , einem Katalysator, dessen Verwendung unseres Wissens noch nie für einfache Isomerisierungen von Olefinen beschrieben worden ist; er hat jedoch als Katalysator für Umlagerungen und als *Lewis*-Säure schon verschiedentlich Anwendung gefunden [46–48].

Bei 116° (Bombenrohr, 96 Std., Toluol) liessen sich alle drei undeuterten und racemischen Analoga zu **28**, **29** und **30** einzeln mit über 90% Ausbeute zu je demselben Isomerengemisch bestehend aus  $\frac{2}{3}$  undeutertem **29** und  $\frac{1}{3}$  undeutertem **28** isomerisieren, wobei sich der Katalysator nur wenig zersetzte. Somit wurde gezeigt, insbesondere durch die Umsetzung des reinen  $\beta$ -Isomeren, dass das thermodynamische Gleichgewicht erreicht worden war. Da die Isomerisierung des  $\gamma$ -Isomeren über das  $\epsilon$ -Isomere abläuft, stellt das thermodynamische Gleichgewicht gleichzeitig den grösstmöglichen Anteil an  $\beta$ -Isomeren dar. Ausgehend vom  $\epsilon$ -Isomeren **28** und einem Isomerengemisch, das **28**, **29** und **30** enthielt, erhielten wir unter den gleichen Reaktionsbedingungen ein Isomeren-

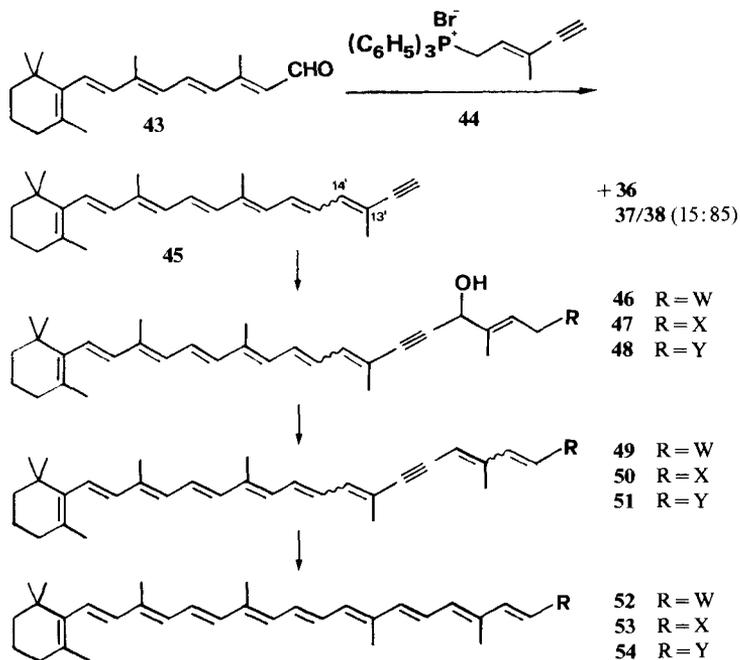
<sup>13</sup>) Hergestellt analog der Vorschrift für bis(Benzonitril)palladium ( $2^+$ )-chlorid [45].

gemisch bestehend aus  $\frac{2}{3}$   $\beta$ -Isomerem **29** und  $\frac{1}{3}$   $\epsilon$ -Isomerem **31**, was dem erwähnten thermodynamischen Gemisch entspricht. Dabei wird in **31** das Zentrum C(1') racemisiert (aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ersichtlich). Mechanistisch dürfte die Isomerisierung über einen  $\pi$ -Allyl-Rhodium-Komplex ablaufen, in welchem das H-Atom, dessen 1,3-Verschiebung katalysiert wird, intermediär ans Rhodium gebunden ist [49].

**6. Modifizierung der C<sub>14</sub>-Endgruppen **28, 29, 30** und **31**** (s. Schema 6). - Für die Carotinsynthesen mussten die Esterfunktionen der C<sub>14</sub>-Endgruppen **28, 29, 30** und **31** in geeigneter Weise modifiziert werden. Das reine  $\epsilon$ -Isomere **28** sowie die Isomerengemische **29/31** (2:1) und **29/30** (12:88) wurden durch Hydrid-Reduktion und anschliessende Oxydation mit «basischem» MnO<sub>2</sub> [50] in die entsprechenden Aldehyde übergeführt. Während für die  $\epsilon$ - (**28, 31**) und  $\beta$ -Isomeren (**29**) die Hydrid-Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> glatt verlief, trat beim  $\gamma$ -Isomeren (**30**) teilweise Reduktion der C(2),C(3)-Doppelbindung ein. Diese Nebenreaktion liess sich durch Verwendung von DIBAH unterbinden. Das Isomerengemisch **37/38** wurde durch HPLC. präparativ getrennt. Das Aldehydgemisch **37/39** (2:1) sowie der reine  $\gamma$ -Aldehyd **38** wurden anschliessend mit Triäthylorthoformiat und *p*-Toluolsulfonsäure nach [51] acetalisiert.

**7. Synthese von (1'R,6'S)-[16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]- $\beta$ , $\epsilon$ -Carotin (**52**)** (s. Schema 7). - [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]- $\beta$ , $\epsilon$ -Carotin (**52**) wurde durch Kondensation des  $\epsilon$ -C<sub>14</sub>-Aldehydes **36** mit dem

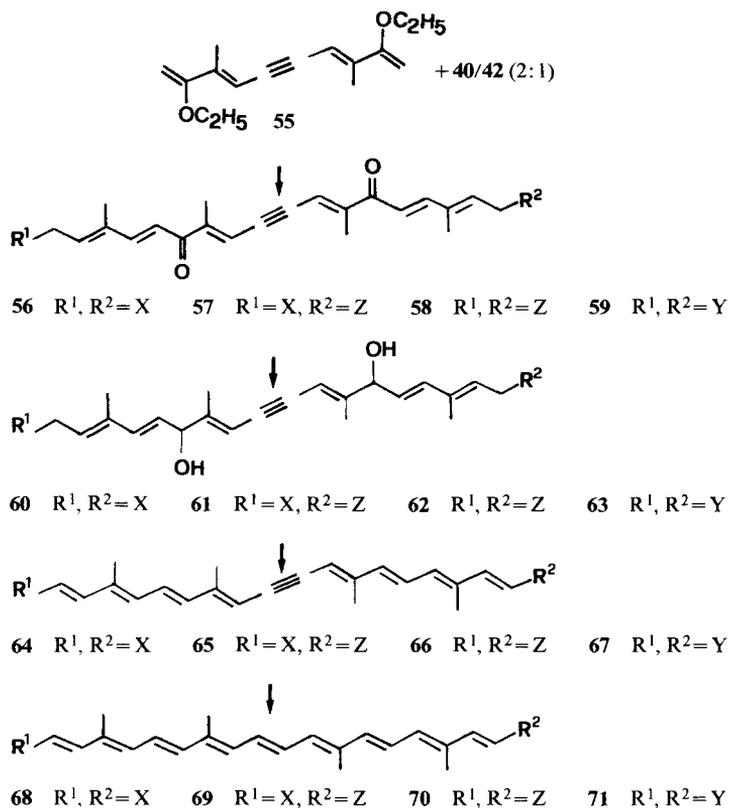
Schema 7. Synthese von (1'R,6'S)-[16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]- $\beta$ , $\epsilon$ -Carotin (**52**) und (1'R,6'S)-[16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]- $\beta$ , $\gamma$ -Carotin (**54**)



bisher noch nicht beschriebenen acetylenischen  $C_{26}$ -Kohlenwasserstoff **45**, der aus Vitamin-A-Aldehyd (**43**) und 3-Methyl-2-penten-4-ynyl-triphenyl-phosphonium-bromid (**44**) [52] in 46% Ausbeute erhältlich war, aufgebaut. Bei Verwendung eines Überschusses an Lithiumsalz des acetylenischen Kohlenwasserstoffes wurde das Kondensationsprodukt **46** in 84% Ausbeute bezüglich **36** erhalten. Wasserabspaltung mit HBr in der Kälte analog [52] lieferte den Kohlenwasserstoff **49** als Isomerengemisch in 78% Ausbeute, wenn nichtumgesetztes **46** zurückisoliert und ein zweites Mal eingesetzt wurde. Aus dem Isomerengemisch kristallisierte all-(*E*)-**49** aus, Smp. 133–135°. Die Verbindung **49** wurde einer *Lindlar*-Hydrierung unterworfen und das erhaltene (*Z*)-Carotin isomerisiert und kristallisiert. So wurde all-(*E*)-[ $^2H_3$ ]- $\beta, \epsilon$ -Carotin (**52**) in 37% Ausbeute erhalten, Smp. 181–182°. Wie erwartet, stimmt das UV./VIS.-Spektrum von **52** mit demjenigen von natürlichem (6'*R*)- $\beta, \epsilon$ -Carotin überein, während sein CD.-Spektrum das Spiegelbild des Spektrums von natürlichem  $\beta, \epsilon$ -Carotin [53] lieferte. Sein  $^1H$ -NMR.-Spektrum deckt sich bis auf die eine durch die  $CD_3$ -Substitution ausgelöschte  $CH_3$ -Gruppe mit demjenigen von  $\beta, \epsilon$ -Carotin [27a].

**8. Synthese von (1*R*, 1'*R*)-[16,16,16,16',16',16'- $^2H_6$ ]- $\beta, \beta$ -Carotin (**68**)** (s. *Schema 8*). - Das Isomerengemisch [ $^2H_3$ ]- $\beta$ - $C_{14}$ -Diäthylacetal (**40**) und [ $^2H_3$ ]- $\epsilon$ - $C_{14}$ -Diäthylacetal (**42**) (2:1) wurde mit dem Dienoläther **55** unter Zusatz von  $ZnCl_2$  als Katalysator [54] kondensiert. Die Hydrolyse des primär gebildeten, nicht isolierten  $C_{40}$ -Diacetals mit je einer Äthoxyfunktion in  $\beta$ -Stellung zur Acetalgruppierung lieferte direkt das gewünschte  $C_{40}$ -Diketon in 26% Ausbeute. Dabei dürfte es sich, wie der spätere Syntheseverlauf gezeigt hat, um ein Isomerengemisch gehandelt haben, das nur unwesentlich vom statistisch erwarteten Isomerengemisch **56/57/58** 4:1 abwich. Einzig der Anteil an  $\epsilon, \epsilon$ -Isomerem **58** dürfte kleiner gewesen sein, da sich im Kristallisationsschritt die beiden Hauptkomponenten **56** und **57** angereichert hatten. Die Ausbeute von 26% ist verglichen zu den annähernd 70%, die in [54] für die analoge Reaktion mit  $\beta$ - $C_{14}$ -Diäthylacetal beschrieben worden sind, bescheiden<sup>14)</sup>. Das Isomerengemisch der  $C_{40}$ -Diketone liess sich durch  $LiAlH_4$ -Reduktion in der Kälte annähernd quantitativ in das Gemisch der isomeren Dirole **60/61/62** überführen. Die doppelte Wasserabspaltung liess sich am Diolgemisch unter den gleichen Bedingungen durchführen, wie schon für das  $\beta, \epsilon$ -Isomere **46**; allerdings verlief sie hier leichter; das Gemisch der acetylenischen Kohlenwasserstoffe **64**, **65** und **66** wurde in 83% Ausbeute erhalten. Die *Lindlar*-Hydrierung am acetylenischen Kohlenwasserstoffgemisch **64/65/66** wurde ebenfalls analog zur Hydrierung von **49** durchgeführt. Das dabei gebildete  $\beta, \beta$ -,  $\beta, \epsilon$ - und  $\epsilon, \epsilon$ -Carotingenemisch **68/69/70** liess sich an  $MgO$ /*Celite* chromatographisch auftrennen; es zeigte sich nun, dass nur sehr wenig vom  $\epsilon, \epsilon$ -Isomeren **70** vorhanden war; es war zudem so stark mit Überhydrierungsprodukten verunreinigt, dass es nicht eindeutig

<sup>14)</sup> In einer grösseren Zahl von Modellansätzen mit undeuterten Ausgangsmaterialien konnten wir trotz rigorosem Feuchtigkeitsausschluss keine besseren Ausbeuten erzielen. Es ist jedoch zu beachten, dass in [54] mit Ansätzen von 100 g Ausgangsmaterial gearbeitet wurde, und dass das in Lösung relativ instabile Diketon bei der Hydrolyse direkt auskristallisierte, während wir uns auf Ansätze von weniger als 100 mg beschränken mussten.

Schema 8. Synthese von  $[^2\text{H}_6]$ - $\beta$ , $\beta$ -Carotin (**68**) und  $[^2\text{H}_6]$ - $\gamma$ , $\gamma$ -Carotin (**71**)


charakterisiert werden konnte. Das  $\beta$ , $\beta$ -Isomere **68** und das  $\beta$ , $\epsilon$ -Isomere **69** liess sich jedoch einzeln isomerisieren und kristallisieren; sie wurden in 19% bzw. 18% Ausbeute erhalten.  $[^2\text{H}_6]$ - $\beta$ , $\beta$ -Carotin (**68**) hat Smp. 176–177°. Sein UV./VIS. Spektrum stimmt mit demjenigen von undeutertem  $\beta$ , $\beta$ -Carotin überein, ebenso sein  $^1\text{H}$ -NMR.-Spektrum [27a] (bis auf die um 50% reduzierte Intensität der geminalen  $\text{CH}_3$ -Gruppen). Bei  $[^2\text{H}_6]$ - $\beta$ , $\epsilon$ -Carotin (**69**) handelt es sich um ein Diastereomerengemisch. Verbindung **69** zeigt Smp. 152,5–153°, hat ein UV./VIS. Spektrum wie  $\beta$ , $\epsilon$ -Carotin und verhält sich im  $^1\text{H}$ -NMR.-Spektrum wie ein  $\beta$ , $\epsilon$ -Carotin, bei welchem jede der beiden geminalen Methylgruppen je zu 50% durch  $\text{CD}_3$  substituiert ist. Verbindung **69** erlaubt somit im Vergleich mit  $[^2\text{H}_3]$ - $\beta$ , $\epsilon$ -Carotin (**52**) auch eine  $^2\text{H}$ -NMR.-spektroskopische Zuordnung der geminalen Methylgruppen in der  $\epsilon$ -Endgruppe (vgl. Kap. 11.a)).

**9. Synthese von (1'R,6'S)-[16',16',16'- $[^2\text{H}_3]$ ]- $\beta$ , $\gamma$ -Carotin (**54**)** (s. Schema 7). Die Synthese von  $[^2\text{H}_3]$ - $\beta$ , $\gamma$ -Carotin (**54**) wurde ausgehend von einem Isomeren gemisch **37/38** (15:85) analog der Synthese von  $[^2\text{H}_3]$ - $\beta$ , $\epsilon$ -Carotin (**52**) durchgeführt (vgl. Kap. 7). Allerdings liess sich die Wasserabspaltung zum Didehydro

carotin **51** nicht mehr mit HBr in der Kälte durchführen; unter den Bedingungen, unter welchen im Falle der  $\varepsilon$ -Endgruppe die Wasserabspaltung ablief, beobachteten wir in diesem Falle nur eine Allylumlagerung der OH-Funktion. Die Wasserabspaltung liess sich jedoch in siedendem Benzol mit Spuren von *p*-Toluolsulfonsäure [55] in einer Ausbeute von 80% durchführen. Lindlar-Hydrierung, Isomerisierung, chromatographische Abtrennung des noch vorhandenen  $[^2\text{H}_3]$ - $\beta,\beta$ -Carotines (**53**) und anschliessende Kristallisation lieferten schliesslich all-(*E*)- $[^2\text{H}_3]$ - $\beta,\gamma$ -Carotin (**54**) in 16% Ausbeute. All-(*E*)- $\beta,\gamma$ -Carotin (**54**) hat Smp. 174,5–175,5°; seine UV./VIS.- und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren stimmen mit den in [56] beschriebenen und an selbst hergestelltem undeutertem ( $\pm$ )- $\beta,\gamma$ -Carotin überprüften Daten überein (bis auf die eine im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ausgelöschte geminale Methylgruppe).

**10. Synthese von (1*R*,1'*R*,6*S*,6'*S*)-[16,16,16,16',16',16'- $^2\text{H}_6$ ]- $\gamma,\gamma$ -Carotin (**71**)** (s. Schema 8). -  $[^2\text{H}_6]$ - $\gamma,\gamma$ -Carotin (**71**) wurde aus isomerenfreiem  $\gamma$ -C<sub>14</sub>-Acetal **41** analog der Synthese des  $[^2\text{H}_6]$ - $\beta,\beta$ -Carotines (**68**) hergestellt (vgl. Kap. 8). Die Ausbeute an Diketon **59** war in diesem Falle 17% und damit noch geringer als im Falle der  $\beta,\beta$ -Synthese. Zur Isolierung dieses in Lösung noch weniger stabilen Diketons musste ein zusätzlicher chromatographischer Reinigungsschritt unternommen werden. Auch in diesem Falle konnte die Wasserabspaltung von **63**, die zu Verbindung **67** führte, nur mit extrem geringen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in siedendem Benzol in befriedigender und reproduzierbarer Ausbeute durchgeführt werden (59%). Lindlar-Hydrierung, Isomerisierung und Kristallisation von **67** lieferte schliesslich all-(*E*)- $[^2\text{H}_6]$ - $\gamma,\gamma$ -Carotin (**71**) in 36% Ausbeute, Smp. 203–203,5°. Ebenso wie bei  $[^2\text{H}_3]$ - $\beta,\gamma$ -Carotin (**54**) stimmen die Daten der UV./VIS.- und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **71** mit denjenigen von undeutertem ( $\pm$ )- $\gamma,\gamma$ -Carotin nach [56] und selbst hergestelltem undeutertem ( $\pm$ )- $\gamma,\gamma$ -Carotin überein (mit Ausnahme der durch die CD<sub>3</sub>-Substitution ausgelöschten beiden geminalen Methylgruppen).

**11. Spektroskopische und chiroptische Daten.** - a) *NMR-Spektren.* Die Synthesen von  $[^2\text{H}_3]$ - $\beta,\varepsilon$ -Carotin (**52**) und  $[^2\text{H}_3]$ - $\beta,\gamma$ -Carotin (**54**) sowie  $[^2\text{H}_6]$ - $\gamma,\gamma$ -Carotin (**71**) erlauben erstmals die Zuordnung der geminalen Methylgruppen in der  $\varepsilon$ - bzw.  $\gamma$ -Endgruppe sowie einer ganzen Reihe synthetischer Vorstufen; s. Tabelle. Im Falle von  $[^2\text{H}_3]$ - $\beta,\varepsilon$ -Carotin (**52**) wurden die geminalen Methylgruppen auch im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zugeordnet. Beachtenswert ist, dass im Falle der  $\varepsilon$ -Endgruppen die relativen Differenzen der beiden geminalen Methylgruppen

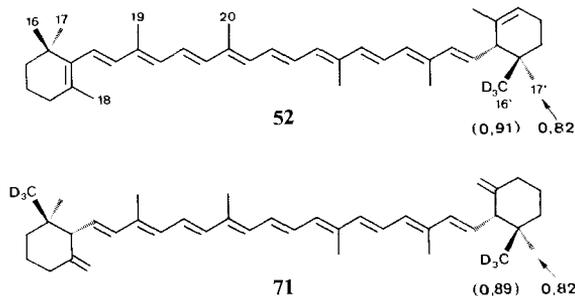


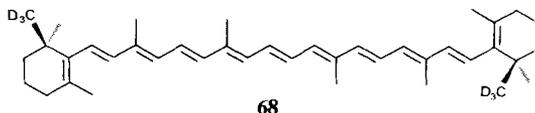
Tabelle. Zuordnung der NMR.-Signale der geminalen Methylgruppen in  $\epsilon$ - und  $\gamma$ -Endgruppen

Verbindung	Beobachteter Kern	Messfrequenz [MHz]	Lösungsmittel	$\delta$ ( <i>trans</i> -CH <sub>3</sub> ) [ppm]	$\delta$ ( <i>cis</i> -CH <sub>3</sub> ) [ppm]	$\delta$ ( <i>trans</i> -CH <sub>3</sub> )- $\delta$ ( <i>cis</i> -CH <sub>3</sub> ) [ppm]
<i>\epsilon</i> -Typen						
19	<sup>1</sup> H	100	CCl <sub>4</sub>	0,96	0,86	+ 0,10
22	<sup>1</sup> H	100	CCl <sub>4</sub>	0,87	0,90	- 0,03
25	<sup>1</sup> H	60	CCl <sub>4</sub>	0,94	0,82	+ 0,12
28	<sup>1</sup> H	100	CCl <sub>4</sub>	0,895 <sup>a)</sup>	0,875 <sup>a)</sup>	+ 0,02 <sup>a)</sup>
32	<sup>1</sup> H	100	<i>d</i> <sub>5</sub> -Pyridin	0,888 <sup>a)</sup>	0,912 <sup>a)</sup>	- 0,024 <sup>a)</sup>
36	<sup>1</sup> H	60	<i>d</i> <sub>6</sub> -Benzol	0,84	0,74	+ 0,10
49	<sup>1</sup> H	100	CDCl <sub>3</sub>	0,91	0,82	+ 0,09
52	<sup>1</sup> H	100	CDCl <sub>3</sub>	0,91	0,82	+ 0,09
52	<sup>13</sup> C	25,2	CDCl <sub>3</sub>	27,0 <sup>b)</sup>	27,5 <sup>b)</sup>	- 0,5 <sup>b)</sup>
$\gamma$ -Typen						
34	<sup>1</sup> H	90	CCl <sub>4</sub>	0,92	0,80	0,12
38	<sup>1</sup> H	90	CCl <sub>4</sub>	0,97	0,85	0,12
48	<sup>1</sup> H	90	CCl <sub>4</sub>	0,93	0,83	0,10
51	<sup>1</sup> H	90	CCl <sub>4</sub>	0,87	0,80	0,07
54	<sup>1</sup> H	200	CDCl <sub>3</sub>	0,89	0,82	0,07
59	<sup>1</sup> H	200	CDCl <sub>3</sub>	0,97	0,86	0,11
71	<sup>1</sup> H	200	CDCl <sub>3</sub>	0,89	0,82	0,07

a) Eindeutige Zuordnung durch Messung eines Gemisches der deuterierten mit der entsprechend undeuterierten Verbindung.  
b) <sup>13</sup>C-NMR.-Signale mit Daten für  $\epsilon$ , $\epsilon$ -Carotin aus [27b] korreliert.

stark variieren; auf einige Stufen fielen die beiden Signale in CCl<sub>4</sub> oder CDCl<sub>3</sub> zusammen und liessen sich nur durch Variation der Lösungsmittel trennen. In zwei Fällen überkreuzten sich die Signale der beiden Methylgruppen. Bei den  $\gamma$ -Endgruppen dagegen wurden nur geringe Unterschiede bei den einzelnen Verbindungen beobachtet. [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]- $\beta$ , $\epsilon$ -Carotin (69) verhält sich, da das Zentrum C(6') racemisiert ist, wie ein  $\beta$ , $\epsilon$ -Carotin, bei welchem jede der beiden geminalen Methylgruppen zu 50% durch CD<sub>3</sub> substituiert ist. Bei 61,4 MHz gelang es nun, an dieser Molekel alle drei verschiedenen Deuteriomethylgruppen, diejenige in der  $\beta$ -Endgruppe und die beiden der  $\epsilon$ -Endgruppe, im <sup>2</sup>H-NMR.-Spektrum zu beobachten. Im Vergleich mit dem <sup>2</sup>H-NMR.-Spektrum von [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]- $\beta$ , $\epsilon$ -Carotin (52) lassen sich damit die geminalen Methylgruppen der  $\epsilon$ -Endgruppe auch im <sup>2</sup>H-Spektrum zuordnen. Die chemischen Verschiebungen der drei CD<sub>3</sub>-Signale stimmen innerhalb der Messgenauigkeit mit denjenigen der drei CH<sub>3</sub>-Signale im <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum von undeuteriertem  $\beta$ , $\epsilon$ -Carotin überein. Es ist deshalb nicht überraschend, dass die chemische Verschiebung der einzelnen CD<sub>3</sub>-Gruppe in 52 mit derjenigen des tieferfeldigen der beiden CD<sub>3</sub>-Gruppensignale der  $\epsilon$ -Endgruppe übereinstimmt; die chemische Verschiebung der CH<sub>3</sub>-Gruppe im  $\epsilon$ -Ring von 52 ist ja identisch mit derjenigen des höherfeldigen CH<sub>3</sub>-Gruppensignales in undeuteriertem  $\beta$ , $\epsilon$ -Carotin.

b) CD.-Spektren. [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]- $\beta$ , $\beta$ -Carotin (68). Von entscheidender Bedeutung war das CD.-Spektrum der Verbindung 68, deren Chiralität einzig und allein auf



Isotopensubstitution und zudem nicht direkt am Chiralitätszentrum beruht. Chiroptische Eigenschaften solcher Molekeln sind beispielsweise für (+)-(S)-[1,1,1- $^2\text{H}_3$ ]-2-Propanol [57] und für [2,2- $^2\text{H}_2$ ]-Citronensäure [58] beschrieben worden. Das CD.-Spektrum von **68** zeigt nun bei Raumtemperatur in Hexan nur eine Andeutung eines negativen Maximums bei ca. 290 nm. Tieftemperatur-CD.-Spektren in EPA (Äther/Isopentan/Äthanol 5:5:2) bei  $-100^\circ$ ,  $-150^\circ$  und  $-180^\circ$ <sup>15)</sup> brachten jedoch eine mit Abnahme der Temperatur in ihrer Intensität stark zunehmende, ganz eindeutige CD.-Kurve zu Tage (s. Fig. 1). Sie zeigt positive Maxima bei 357 und 251 nm und negative Maxima bei 290 und 227 nm. Bei  $-180^\circ$  wurden  $\Delta\epsilon$ -Werte bis  $-8$  gemessen. Die beobachtete CD.-Kurve stimmt in ihrem gesamten Kurvenverlauf, d. h. in der Lage aller positiven und negativen Maxima und Nulldurchgänge vollkommen mit derjenigen von all-(E)-(3R,3'R)-Zeaxanthin (**72**) [60] [61] überein; dabei betragen die Extinktionswerte  $\Delta\epsilon$  bei Raumtemperatur ca. 1,6%, bei

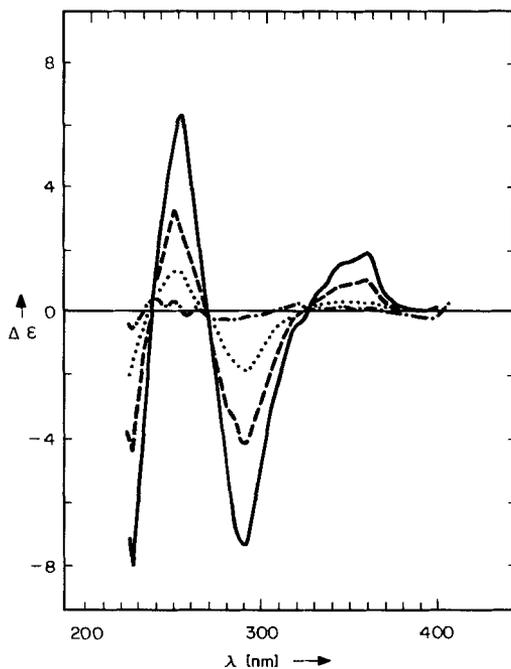
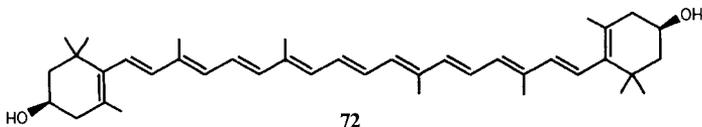


Fig. 1. CD.-Spektren von (1R,1'R)-[16,16,16,16',16',16'- $^2\text{H}_6$ ]- $\beta$ , $\beta$ -Carotin (**68**) in EPA (Äther, Isopentan, Äthanol 5:5:2). - - - - +  $25^\circ$ , ······ 100°, - - - - 150°, ——— 180°

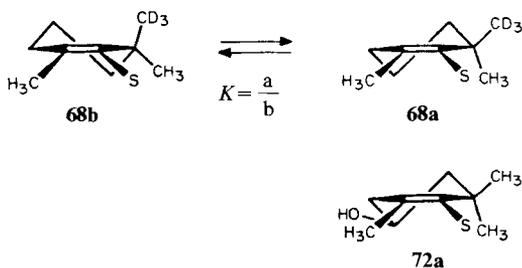
<sup>15)</sup> Vgl. die Angaben in [59].

– 100° ca. 4,5%, bei – 150° ca. 6,6% und bei – 180° ca. 9,9% derjenigen des Zeaxanthin (72) [60].

Der identische Kurvenverlauf der CD.-Spektren von [<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-β,β-Carotin (68) und Zeaxanthin (72) legt nahe, dass wir im Falle der Verbindung 68 einen kleinen Anteil desselben chiralen Chromophors beobachten, wie er von *Noack & Thomson* [60] sowie *Sturzenegger et al.* [26] für Zeaxanthin (72) postuliert worden ist. Der Grund für diese Beobachtung wäre eine geringe Stabilisierung des Konformeren 68a (mit pseudoäquatorialer CD<sub>3</sub>-Gruppe), welches, im Gegensatz zum Konformeren 68b (mit pseudoaxialer CD<sub>3</sub>-Gruppe), mit dem Hauptkonformeren 72a von Zeaxanthin [13] übereinstimmt.



Mit Annahme, die Isotopsubstitution beeinflusse einzig das Konformergleichgewicht 68a ⇌ 68b, konnten wir aus der Temperaturabhängigkeit unserer CD.-Spektren im Vergleich mit derjenigen des Zeaxanthins [60] für das Gleichgewicht 68a ⇌ 68b ein  $\Delta G_{298K}$  von  $-85 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1}$  abschätzen. Dieser Wert passt gut zu den an Cyclohexan- und Cyclohexanoderivaten beobachteten  $-\Delta G^\circ$  (axial ⇌ äquatorial)-Wert-Unterschieden (CH<sub>3</sub> vs. CD<sub>3</sub>), die zwischen 46 und 80  $\text{J} \cdot \text{mol}^{-1}$  variieren [62] [63], wobei immer die weniger raumerfüllende CD<sub>3</sub>-Gruppe [64] [65] den kleineren ( $-\Delta G^\circ$ )-Wert besitzt. Der Befund, dass die voluminösere CH<sub>3</sub>-Gruppe im Cyclohexenhalbsessel die pseudoaxiale Lage bevorzugt, stimmt mit einer Reihe von Literaturangaben [66–69] überein, die über dieselbe Beobachtung an verschiedenen Cyclohexenderivaten berichten. Wir können jedoch nicht zwingend ausschliessen, dass die Substitution von CH<sub>3</sub> durch CD<sub>3</sub> nicht nur das Konformergleichgewicht 68a ⇌ 68b beeinflusst (68a und 68b sind in Abwesenheit von Isotopen enantiomer), sondern auch die relative Besetzung der möglichen Konformere um die C(6),C(7)-Einfachbindung [70] [71] (diese Konformere sind jedoch bereits ohne Isotopen diastereomer). Ferner könnte der beobachtete CD.-Effekt einzig und allein auf die chirale Störung durch die Isotopsubstitution zurückzuführen sein, ohne dass die relativen Anteile aller möglichen Konformere dadurch beeinflusst würden; allerdings würden wir in diesem Falle einen wesentlich anderen Kurvenverlauf erwarten.



$[^2H_3]$ - $\beta, \epsilon$ -Carotin (**52**). Das CD.-Spektrum von  $[^2H_3]$ - $\beta, \epsilon$ -Carotin (**52**) stimmt mit dem Spiegelbild des CD.-Spektrums von natürlichem ( $6'R$ )- $\beta, \epsilon$ -Carotin [53] überein (s. Fig. 2). Wie zu erwarten war, ist der Einfluss der  $CD_3$ -Substitution bei Anwesenheit eines weiteren Chiralitätszentrums (C(6')) nicht mehr zu beobachten. Sehr ähnliche CD.-Spektren zeigen auch 11',12'-Didehydro-**52** (**49**) und (11'Z)-**52** (s. Fig. 2). Von besonderem Interesse ist die Tatsache, dass im Falle von (11'Z)-**52** keine Umkehr des CD.-Spektrums eintritt. Es handelt sich dabei um den ersten und bisher einzigen Fall eines (Z)-Isomeren einer Verbindung, die ein sog. nicht konservatives CD.-Spektrum im Bereiche von 600–200 nm zeigt. Für diesen Fall haben Noack & Thomson [60] sowie Sturzenegger *et al.* [26] vorausgesagt, es dürfe keine CD.-Umkehr eintreten, was auch beobachtet wurde.

$[^2H_3]$ - $\beta, \gamma$ -Carotin (**54**) und  $[^2H_6]$ - $\gamma, \gamma$ -Carotin (**71**). Durch den Abbau von Dehydroabietinsäure (**8**) haben wir die  $\gamma$ -Carotinendgruppe erstmals auf synthetischem Wege in optisch reiner Form erhalten<sup>16</sup>). Die absolute Konfiguration von natürlichem  $\beta, \gamma$ -Carotin [73] ist zwar bereits durch Synthese aus beiden, allerdings nur schwach angereicherten Antipoden des  $\gamma$ -Ionons bestimmt worden [72].  $\gamma, \gamma$ -Carotin ist in der Natur zwar in Spuren vorgefunden worden [74]; bis heute wurde aber sein CD.-Spektrum nicht beschrieben, so dass die absolute Konfiguration

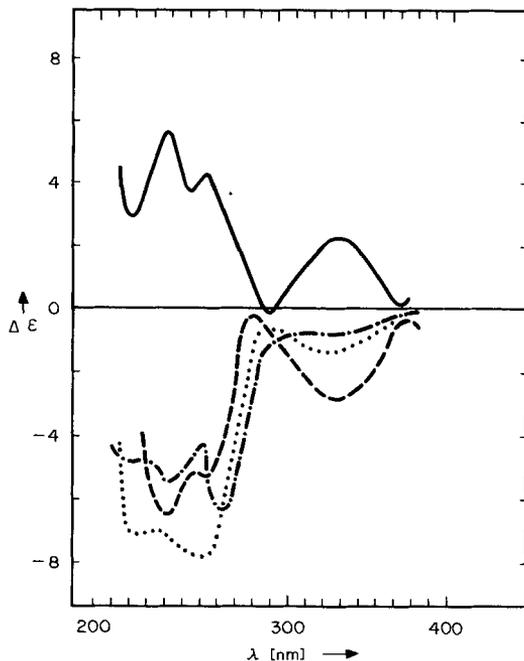


Fig. 2. Vergleich des CD.-Spektrums von *all*-(*E*)-(6'*R*)- $\beta, \epsilon$ -Carotin (in Dioxan) [53] (—) mit den CD.-Spektrums von *all*-(*E*)-**49** (· · · · ·) (in Hexan), *all*-(*E*)-**52** (-----) und (11'Z)-**52** (- · - · - · -) (je in Äthanol)

<sup>16</sup>) Für Synthesen von partiell optisch aktivem  $\gamma$ -Ionon s. [2] [6] [72].

offen bleibt. Optisch angereichertes oder gar optisch voll aktives  $\gamma,\gamma$ -Carotin wurde bis heute nicht synthetisiert. Das CD-Spektrum von all-(*E*)-[ $^2\text{H}_3$ ]- $\beta,\gamma$ -Carotin (**54**) (s. Fig. 3) stimmt mit demjenigen des natürlichen ( $6'S$ )- $\beta,\gamma$ -Carotines überein. Dadurch wird die Ableitung der absoluten Konfiguration des natürlichen  $\beta,\gamma$ -Carotines [72] bestätigt. Das CD-Spektrum von all-(*E*)-[ $^2\text{H}_6$ ]- $\gamma,\gamma$ -Carotin (**71**) ist in seinem Kurvenverlauf demjenigen des  $\beta,\gamma$ -Carotines sehr ähnlich; der  $\Delta\epsilon$ -Wert am UV.-Pik (267 nm) ist etwa doppelt so hoch wie bei  $\gamma,\gamma$ -Carotin.

c) *MS.-Spektren*. Die MS.-Spektren von [ $^2\text{H}_3$ ]- $\beta,\epsilon$ - (**52**), [ $^2\text{H}_6$ ]- $\beta,\beta$ - (**68**), [ $^2\text{H}_6$ ]- $\beta,\epsilon$ - (**69**), [ $^2\text{H}_3$ ]- $\beta,\gamma$ - (**54**) und [ $^2\text{H}_6$ ]- $\gamma,\gamma$ -Carotin (**71**) zeigen den durch die Isotopen-substitution erwarteten, um 3 bzw. 6 Masseneinheiten erhöhten Molekularpik. Alle beobachteten und zugeordneten Fragmente zeigen die erwartete Verschiebung durch die Isotopsubstitution [75] [56].

**12. Schlussfolgerungen.** – Mit den hier beschriebenen, stereoselektiv deuterierten und optisch aktiven Carotinen und mit deren spektroskopischen Analysen wird es möglich sein, die durch enzymatische Cyclisierung aus markierten Vorläufern, z. B. Lycopin (**1**), gebildeten cyclischen Carotine bezüglich ihrer Chiralität an den Zentren C(1'), C(6') ( $\beta,\epsilon$ ), C(1), C(1') ( $\beta,\beta$ ), C(1'), C(6') ( $\beta,\gamma$ ) und C(1), C(1'), C(6), C(6') ( $\gamma,\gamma$ ) rasch und mit geringen Substanzmengen aufzuklären. Es ist nicht sicher, ob es gelingen wird, Lycopin *in vitro* durch reine Cyclasen zu cyclisieren. Man müsste

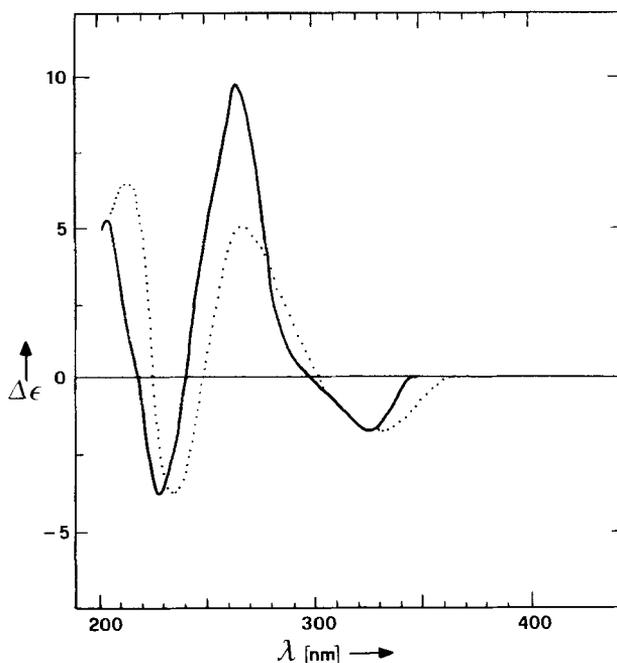


Fig. 3. CD-Spektren von [ $^2\text{H}_3$ ]- $\beta,\gamma$ -Carotin (**54**) (· · · · ·) und [ $^2\text{H}_6$ ]- $\gamma,\gamma$ -Carotin (**71**) (—) (je in Hexan)

dann unter Umständen auf relativ rohe Zellaufschlüsse zurückgreifen. Dabei liesse sich nicht verhindern, dass parallel eine beachtliche Menge undeutertes Carotin aufgebaut wird [24] [25]. Falls dann der Gehalt an deuteriertem Carotin unter *ca.* 10 bis 20% liegt, müsste die Analyse der Konfiguration der geminalen Methylgruppen in der  $\epsilon$ -Endgruppe mit  $^2\text{H}$ -NMR.-Spektroskopie erfolgen. Dies ist ja durch die Auflösung der geminalen  $\text{CD}_3$ -Gruppen an  $[\text{H}_6]$ - $\beta$ , $\epsilon$ -Carotin (**69**) sowie deren Zuordnung mit Hilfe des  $[\text{H}_3]$ - $\beta$ , $\epsilon$ -Carotines (**52**) möglich geworden.  $^2\text{H}$ -NMR.-spektroskopisch müssten sich Gemische mit nur wenigen Prozenten an deuteriertem Carotin analysieren lassen.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir: dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Gesuche Nr. 2.515-0.76 und Nr. 2.018-0.78) für die finanzielle Hilfe; Herrn *Gérald Werner* für experimentelle Mithilfe; den Herren Prof. G. *Wagnière* und A. *Meier* (Physikalisch-chemisches Institut der Universität) sowie Herrn Dr. K. *Noack* (F. Hoffmann-La Roche, Basel) für CD.-Spektren; Herrn Prof. W. v. *Philipsborn* und Mitarbeitern für NMR.-Spektren; Herrn Dr. E. *Bartholdi* (Spectrospin AG, Fällanden) für  $^2\text{H}$ -NMR.-Spektren; Herrn Prof. M. *Hesse* und Mitarbeitern für Massenspektren; Herrn H. *Frohofer* für Mikroanalysen und IR.-Spektren.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Angaben über verwendete Geräte und Techniken s. [76] [77]. Zusätzliche Geräte: Optische Drehungen: *Zeiss LEP A2*-Spektrometer.  $^2\text{H}$ -NMR.: *Bruker WH 400* Spektrometer (61,4 MHz). - Spektraldaten: UV./VIS. (Lösungsmittel):  $\lambda_{\text{max}}$  in nm ( $\epsilon$  quant. Spektren),  $E_{\text{rel}}$  (qual. Spektren).  $^2\text{H}$ -NMR. (Lösungsmittel) (Messfrequenz):  $\delta$  in ppm,  $[\text{H}_{12}]$ -TMS = 0 (Multiplizität, Anzahl Deuteronen, Zuordnung). - Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (*Merck*), zum Teil als Fertigsäulen in Verbindung mit Pumpe *Ismatec*, HPLC. an Kieselgel SI 60/7 $\mu$  (2 Säulen in Serie, je 250  $\times$  25 mm) mit *Du Pont 830* prep. Liquid Chromatograph ( $\lambda_{254}$  Detektor). *Alox* (*Woelm Pharma GmbH & Co.*, neutral), MgO Ph.H.V. und *Celite Hyflo Super Cel.* - Analytische Gas-Chromatographie: Kolonnentypen: HB: 5100 + KOH, Länge = 30 m,  $\varnothing$  = 0,4 mm; SE 52(A): Länge = 20 m,  $\varnothing$  = 0,25 mm; SE 52(B): Länge = 26 m,  $\varnothing$  = 0,31 mm; Angabe der Chromatogramme: (Kolonnentyp), a/b $^\circ$ , c atm; RZ. = e Min. (a = Kolonnentemperatur, b = Injektortemperatur, c = Kolonnenträgergasdruck, e = Retentionszeit). - Ozonolyse: *Welsbach* Ozonisator Modell T-23.

**1. Nicht deuterierte Modell- und Vergleichssubstanzen.** - Homo- $\epsilon$ -cyclogeraniumsäure-methylester (undeutertes **19**) (racemisch) wurde aus Citral über  $\epsilon$ -Cyclogeraniumsäure [78] und anschließende Homologisierung [36] erhalten.  $\epsilon$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ - $\text{C}_{14}$ -Aldehyd (die nicht deuterierten, racemischen Analoga zu **36**, **37** und **38**) wurden durch *Darzens*-Reaktion aus den jeweiligen Iononen erhalten; dabei wurde für das  $\epsilon$ - und  $\gamma$ -Isomere nach [79] verfahren und anschliessend nach [80] isomerisiert. Das  $\beta$ -Isomere erhielten wir in einem Einstufenverfahren nach [80].  $\gamma$ -Ionon haben wir von Prof. O. *Jeger* (ETH Zürich) geschenkt erhalten (50% im Ionengemisch) und reinigten es an einer Spaltrohrkolonne (*Fischer HMS 300*).  $\epsilon$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ - $\text{C}_{14}$ -Äthylester (die nicht deuterierten, racemischen Analoga zu **28**, **29** und **30**) erhielten wir aus den entsprechenden  $\text{C}_{14}$ -Aldehyden durch Oxydation mit  $\text{MnO}_2$  in Gegenwart von HCN und Äthanol nach [81]. Aus diesen Modellsubstanzen haben wir folgende Verbindungen zunächst nicht deuteriert und racemisch hergestellt, bevor wir sie dann nach den so ausgearbeiteten Verfahren aus den deuterierten Abbauprodukten von Dehydroabietinsäure synthetisierten: **19**, **22**, **25**, **28-42**, **46-54**, **56-71**.

**2. Abbau von (+)-Dehydroabietinsäure (8).** - 2.1. (+)-*Dehydroabietinsäuremethylester* (**10**). *Ca.* 400 g Dehydroabietinsäure (**8**) (roh, *ICN-Pharmaceuticals*) wurden zur Reinigung nach [29] an C(12) sulfoniert, kristallisiert, anschliessend wieder desulfoniert und mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  verestert. Dabei resultierten 78,5 g reiner Dehydroabietinsäuremethylester (**10**).

2.2. (4*R*,5*R*,10*S*)-18-Hydroxy-[18,18- $^2\text{H}_2$ ]dehydroabietan (**11**). Die Lösung von 31,4 g (0,100 mol) **10** in 60 ml abs. Äther wurde zu 2,6 g (0,062 mol)  $\text{LiAlD}_4$  (*ca.* 20proz. Überschuss) gelöst in 160 ml Äther unter  $\text{N}_2$  und Feuchtigkeitsausschluss innerhalb von 30 Min. getropft. Anschliessend wurde 18 Std.

unter Rückfluss erhitzt. Da eine hydrolysierte Probe nach GC. immer noch 1,1% **10** aufwies, wurden noch 130 mg (0,0031 mol) LiAlD<sub>4</sub> hinzugefügt und weitere 7 Std. unter Rückfluss erhitzt. Hierauf wurden bei 0° 12 ml Essigester und anschliessend 100 ml 2N HCl langsam zuge tropft. Nach Zugabe von 100 ml Äther wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase noch 2mal ausgeäthert, die vereinigten Ätherphasen mit NaCl-Lösung neutral gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Nach dem Trocknen bei 100°/15 Torr und anschliessend i.HV. bei 50-60° erhielten wir 28,8 g (0,10 mol) **11**. Insgesamt wurden 82 g **11** hergestellt; er liess sich in kleinen Mengen im Kugelrohr bei 130-150°/0,0001 Torr destillieren. - IR. (CCl<sub>4</sub>): 3640m, 2960s, 2940s, 2870m, 2200w, 2100w, 1500m, 1460m, 1385m, 1365m, 1105s. - <sup>1</sup>H-NMR. (CCl<sub>4</sub>) (60 MHz): 0,72 und 1,07 (je s, je 3 H, H<sub>3</sub>C(19,20)); 1,085 (d, J(15/16,17)=7, 6 H, H<sub>3</sub>C(16 und 17)); 1,30 bis 2,20 (10 H, H<sub>2</sub>C(1,2,3,6), H-C(5) und OH)); 2,80 bis 2,95 (m, 3 H, H<sub>2</sub>C(7) und H-C(15)); 6,60 bis 7,00 (m, 3 H, H-C(11,12,14)). - MS.: 288 (15, M<sup>+</sup>), 285 (7), 273 (50), 255 (100), 185 (29), 173 (50), 159 (50).

C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> D <sub>2</sub> O	Ber. C 83,28	H + D (als H) 10,56	H 9,78	D/(H + D) 6,66%
(288,46)	Gef. „ 83,09	„ „ 10,85	„ 9,85	„ 6,60%

2.3. (4R,5R,10S)-18-Bromo-[18,18-<sup>2</sup>H<sub>2</sub>]-dehydroabietan (**12**). Zu einer Lösung von 18,55 g (0,104 mol) *N*-Bromosuccinimid in 200 ml abs. THF wurden 27,4 g (0,104 mol) Triphenylphosphin gelöst in 100 ml abs. THF so getropft, dass die Innentemp. nie über 38° stieg; anschliessend wurde eine Lösung von 9 g (0,0312 mol) **11** in 30 ml abs. THF zuge tropft und 17 Std. unter Rückfluss erhitzt. Kontrollprobe: mit Äther verdünnt, mit Thiosulfatlösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und im GC. analysiert: ca. 10% Bromid. Nach dem Abkühlen auf RT. wurden 6,2 g (0,035 mol) *N*-Bromosuccinimid hinzugefügt und die Lösung weitere 4,5 Std. unter Rückfluss erhitzt: nach GC. 97% Bromid. Nach dem Abkühlen wurde mit 100 g SiO<sub>2</sub> versetzt und i.V. eingedampft. Der braune Rückstand wurde hierauf auf eine Säule mit 100 g Kieselgel gegeben und mit 3 l Hexan eluiert. Das Eluat wurde eingedampft und das aus THF gebildete 1,4-Dibrombutan bei 60-70°/0,01 Torr abdestilliert. Als Rückstand blieben 10,2 g (0,0291 mol, 93%) **12**, das in farblosen Kristallen erstarrte. Gesamthaft wurden 75 g **12** mit Ausbeuten zwischen 70 und 95% hergestellt, Sdp. 120-130°/0,0001 Torr (Kugelrohr), Smp. 62° (Methanol). - IR. (CCl<sub>4</sub>): 3000m, 2960s, 2930s, 2860m, 2260w, 2180m, 1500m, 1460m, 1380m, 1360w, 1100m, 1060w, 960w. - <sup>1</sup>H-NMR. (CCl<sub>4</sub>) (60 MHz): 1,05 und 1,17 (je s, je 3 H, H<sub>3</sub>C(19,20)); 1,17 (d, J(15/16,17)=7, 6 H, H<sub>3</sub>C(16,17)); 1,30 bis 2,60 (m, 9 H, H<sub>2</sub>C(1,2,3,6) und H-C(5)); 2,60 bis 3,00 (m, 3 H, H<sub>2</sub>C(7) und H-C(15)); 6,73 bis 7,10 (m, 3 H, H-C(11,12,14)). - MS.: 352 (21, M<sup>+</sup>), 350 (21, M<sup>+</sup>), 337 (100), 335 (100), 255 (96), 159 (70).

C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> D <sub>2</sub> Br	Ber. C 68,37	H + D (als H) 8,38	Br 22,74%
(351,36)	Gef. „ 68,44	„ „ 8,16	„ 22,55%

2.4. (4R,5S,10S)-[18,18,18-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-Dehydroabietan (**13**). Zu 100 ml einer 1M Lösung von Li(Et)<sub>3</sub>BD in THF wurden unter N<sub>2</sub> und Feuchtigkeitsausschluss 16,7 g (0,0476 mol) Bromid **12** in 70 ml abs. THF getropft und anschliessend 72 Std. unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsablauf wurde gas-chromatographisch verfolgt; nach 72 Std. war noch 1% **12** vorhanden. Nun wurden unter Eiskühlung 100 ml 2N HCl zuge tropft, das Gemisch anschliessend mehrmals mit Äther extrahiert, die vereinigten Ätherphasen mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Nach dem Trocknen bei 70°/15 Torr erhielten wir 11,7 g (0,0429 mol, 90%) eines farblosen Öles, Sdp. 110-130°/0,0001 Torr (Kugelrohr). Gesamthaft wurden 45 g **13** hergestellt. - UV. (Äthanol): 277 (645), 268 (616), 223 (3880). - CD. (Äthanol): 225 (+1,60). - IR. (CCl<sub>4</sub>): 2990m, 2960s, 2920s, 2860m, 2840m, 2200m, 2060m, 1610m, 1500s, 1460m, 1440m, 1380s, 1360m, 1065m, 1055m, 885m. - <sup>1</sup>H-NMR. (CCl<sub>4</sub>) (60 MHz): 0,96 und 1,20 (je s, je 3 H, H<sub>3</sub>C(19,20)); 1,25 (d, J(15/16,17)=7, 6 H, H<sub>3</sub>C(16,17)); 1,25 bis 2,50 (m, 9 H, H<sub>2</sub>C(1,2,3,6) und H-C(5)); 2,60 bis 3,00 (m, 3 H, H<sub>2</sub>C(7) und H-C(15)); 6,75 bis 7,15 (m, 3 H, H-C(11,12,14)). - MS.: 273 (18, M<sup>+</sup>), 258 (100), 255 (19), 185 (64), 173 (53), 159 (99).

C <sub>20</sub> H <sub>27</sub> D <sub>3</sub> (273,47)	Ber. C 87,84	H + D (als H) 11,18%	Gef. C 87,72	H + D (als H) 11,15%
---	--------------	----------------------	--------------	----------------------

2.5. Reduktion des Bromides **12** über die Grignard-Verbindung. Unter N<sub>2</sub> und Feuchtigkeitsausschluss wurden 1,350 g (0,0556 mol) Mg (i.HV. sublimiert) mit einem Kristall Jod und anschliessend etwas abs. Äther versetzt und darauf 11,3 g (0,0332 mol) Bromid **12** in 60 ml abs. Äther langsam zuge tropft. Die Reaktion sprang leicht an. Anschliessend wurde 2 Std. unter Rückfluss erhitzt und hierauf 14 Std. bei RT. stehengelassen. Nun wurden langsam 15 ml D<sub>2</sub>O zuge tropft (schwach exotherme Reaktion); anschliessend wurde noch 1 ml D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 5 ml D<sub>2</sub>O, dann zusätzliche 30 ml 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

zugetropt und so lange gerührt, bis alles Mg gelöst war. Anschliessend übliche Aufarbeitung wie bei 2.4. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert: **13**, Ausbeute 3,94 g (0,0145 mol, 45%), Sdp. 110-130°/0,0001 Torr (Kugelrohr). Der glasige Rückstand wurde aus Diisopropyläther kristallisiert, 3,70 g (0,00683 mol, 42,5%) **14**, Smp. 150-151°. - UV. (Äthanol): 275 (182), 269 (204), 216 (2040). - CD. (Äthanol): 209 (+0,261). - IR. (CCl<sub>4</sub>): 3000m, 2960s, 2930s, 2870m, 2200w, 2100w, 1500m, 1460m, 1385m, 1365m, 885w. - <sup>1</sup>H-NMR. (CCl<sub>4</sub>) (60 MHz): 0,90 und 1,17 (je s, je 6 H, H<sub>3</sub>C(19,19',20,20')); 1,17 (d, J=7, 12 H, H<sub>3</sub>C(16,16',17,17')); 1,20 bis 2,50 (m, 18 H, H<sub>2</sub>C(1,1',2,2',3,3',6,6') und H-C(5,5')); 2,70 bis 3,00 (m, 6 H, H<sub>2</sub>C(7,7') und H-C(15,15')); 6,70 bis 7,10 (m, 6 H, H-C(11,11',12,12',14,14')). - MS.: 542 (17, M<sup>+</sup>), 527 (40), 256 (18), 185 (42), 173 (100).

C<sub>40</sub>H<sub>54</sub>D<sub>4</sub> (542,91) Ber. C 88,49 H+D (als H) 10,85% Gef. C 88,37 H+D (als H) 11,03%

2.6. (4R,5S,10S)-[18,18,18-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-7-Oxo-dehydroabietan (**15**). Zur Lösung von 5,2 g (0,0190 mol) [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-Dehydroabietan (**13**) in 380 ml Aceton wurden unter Rühren 152 ml Jones-Reagens [32] innert 5 Min. so getropft, dass die Innentemp. nicht über 35° anstieg. Darauf wurde 50 Min. bei 26-28° Innentemp. gerührt, anschliessend auf 1 l halbkonz. NaCl-Lösung gegossen und 3 mal mit je 250 ml Äther extrahiert und wie bei 2.4 aufgearbeitet: 5,2 g (0,0181 mol, 95%) kristallines [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-7-Oxo-dehydroabietan (**15**), das für die weitere Synthese rein genug war. Insgesamt wurden 44 g **15** hergestellt. Zur Reinigung wurde **15** an Alox (Akt.II) mit Pentan/Äther 95:5 chromatographiert und aus Äthanol umkristallisiert, Smp. 89-90°. - UV. (Äthanol): 303 (2200), 255 (11500), 214 (20400). - CD. (Äthanol): 326 (+3,86), 296 (-3,42), 252 (-3,64). - IR. (CCl<sub>4</sub>): 2960s, 2920s, 2870m, 2850m, 2210w, 2060w, 1685s, 1610m, 1490m, 1460m, 1380m, 1300m, 1250m, 1195m. - <sup>1</sup>H-NMR. (Benzol-d<sub>6</sub>) (100 MHz): 0,73 und 0,98 (je s, je 3 H, H<sub>3</sub>C(19,20)); 1,11 (d, J(15/16,17)=7, 6 H, H<sub>3</sub>C(16,17)); 1,20 bis 1,70 (m, 5 H, ein H-C(1), H<sub>2</sub>C(2,3)); 1,55 (d×d, J(6α/5α)=6, J(6β/5α)=12, 1 H, H<sub>α</sub>-C(5)); 2,03 (d×m, J=14, 1 H, ein H-C(1)); 2,45 (d×d, J(6α/6β)=18, J(5α/6β)=12, 1 H, H<sub>β</sub>-C(6)); 2,63 (d×d, J(6β/6α)=18, J(5α/6α)=6, 1 H, H<sub>α</sub>-C(6)); 2,72 (Septett, 1 H, J=7, H-C(15)); 7,06 (d, J(12/11)=8, 1 H, H-C(11)); 7,18 (d×d, J(11/12)=8, J(14/12)=2, 1 H, H-C(12)); 8,23 (d (nicht aufgelöst), 1 H, H-C(14)). - MS.: 287 (33, M<sup>+</sup>), 272 (100), 230 (33), 201 (42), 199 (55), 187 (46).

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>D<sub>3</sub>O Ber. C 83,57 H+D (als H) 9,93 H 8,76 D/(H+D) 10,7%  
(287,45) Gef. „ 83,35 „ „ 9,98 „ 8,99 „ 10,4%

2.7. 2-[(1'S,2'S,6'R)-2',6'-Dimethyl-2'-(2''-hydroxy-4''-isopropyl)phenyl-6'-trideuteriomethyl-cyclohexyl]-essigsäuremethylester (**17**). Zu 120 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden unter Eiskühlung 21,72 ml Trifluoressigsäureanhydrid, 16,8 ml 90proz. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung und 25,2 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> gegeben. Dann wurden bei einer Innentemp. von 3-6° 6 g (0,0209 mol) **15** in 120 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugegeben. Anschliessend wurde noch 3 Std. bei 0-5° gerührt, dann mit CHCl<sub>3</sub> versetzt und die org. Phase 5mal mit halbgesättigter NaCl-Lösung gewaschen (bis zur Neutralreaktion und negativem KJ-Test), über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Nach kurzem Trocknen i.HV. resultierten 6,8 g **16** als Öl (IR. (CCl<sub>4</sub>): 1750, 1150), das direkt zu **17** weiterverarbeitet wurde: nach Lösen in 200 ml CH<sub>3</sub>OH und Zugabe eines Tropfens konz. HCl-Lösung wurde 70 Min. unter Rückfluss erhitzt. Der nach dem Abkühlen und Eindampfen i.V. verbliebene Rückstand wurde in Äther aufgenommen und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- und NaCl-Lösungen gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i.V. eingedampft. Ausbeute 6,4 g Öl, das an 100 g Alox (Akt.II) mit Äther chromatographiert wurde. Erhalten wurden 4,4 g (0,0131 mol, 63%) kristallines **17**. Insgesamt wurden 20 g Phenol **17** hergestellt, Smp. 132-134° (aus Methanol). - UV. (Äthanol): 283 (2300), 277 (2200), 222 (7100) (S), 210 (10000). - CD. (Äthanol): 280 (+2,52), 274 (+2,64), 230 (+6,78). - IR. (CCl<sub>4</sub>): 3410s, 2960s, 2920s, 2870m, 2850m, 2210w, 2060w, 1720s, 1615m, 1570w, 1460m, 1440s, 1420s, 1385s, 1365s, 1315s, 1285s, 1230s, 1195s, 1175s. - <sup>1</sup>H-NMR. (Benzol-d<sub>6</sub>) (100 MHz): 0,97 und 1,40 (je s, je 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2',6')); 1,22 (d, J=7, 6 H, H<sub>3</sub>C(1'',3'')); 1,45 bis 2,00 (m, 6 H, H<sub>2</sub>C(3',4',5')); 2,23 (d, J=5, 2 H, H<sub>2</sub>C(2)); 2,75 (Septett, J=7, 1 H, H-C(2'')); 3,09 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C des Esters); 3,61 (t, J=5, 1 H, H-C(1'')); 6,65 (d×d, J(6''/5'')=8, J(3''/5'')=2, 1 H, H-C(5'')); 6,73 (d, J(5''/3'')=2, 1 H, H-C(3'')); 7,16 (d, J(5''/6'')=8, 1 H, H-C(6'')); 7,48 (s, 1 H, OH (verschwindet bei Zugabe von D<sub>2</sub>O)). - MS.: 335 (41, M<sup>+</sup>), 317 (5), 304 (9), 303 (20), 276 (3), 275 (12), 260 (57), 163 (100), 147 (60).

C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>D<sub>3</sub>O (335,49) Ber. C 75,18 H+D (als H) 9,71% Gef. C 74,96 H+D (als H) 9,89%

2.8. (1'S,2'S,6'R)-2-Methoxycarbonylmethyl-1,3-dimethyl-3-trideuteriomethyl-1-cyclohexancarbonsäure (**18**). Die Lösung von 335 mg (0,001 mol) Phenol **17** in 140 ml Aceton *puriss.* wurde mit 3,35 g

MgSO<sub>4</sub> und 3,35 g KMnO<sub>4</sub> versetzt und 2 Std. bei RT. gerührt. Dann wurden je 50 ml H<sub>2</sub>O und Äther zugefügt und hierauf bei 0° 10 ml 5N HCl und 6,6 g NaHSO<sub>3</sub> in 20 ml H<sub>2</sub>O so zugegeben, dass die Lösung immer sauer blieb. Nach Zugabe von 200 ml H<sub>2</sub>O wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase noch 2mal ausgeäthert, die vereinigten Ätherphasen wie bei 2.4 aufgearbeitet: Rohausbeute 335 mg Öl. Insgesamt wurden in 14 analogen Ansätzen 4,77 g (0,0142 mol) Phenol **17** umgesetzt. Die vereinigten Rohprodukte wurden an 100 g Kieselgel chromatographiert. Mit Toluol wurden weniger polare Nebenprodukte eluiert, mit Toluol/Äther 19:1 1,6 g (0,00653 mol, 46%) Säure **18**. Insgesamt wurden auf diese Weise 3,4 g **18** hergestellt. **18** liess sich im Kugelrohr ohne Anhydridbildung destillieren, Sdp. 120–130°/0,0001 Torr. – IR. (CCl<sub>4</sub>): 3400 bis 2500 br. (COOH), 2990s, 2950s, 2930s, 2870s, 2850s, 2210w, 2060w, 1745s, 1700s, 1470m, 1460m, 1440m, 1390m, 1310m, 1280m, 1265m, 1195m, 1175m, 1160m, 1110w. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>) (100 MHz): 0,99 und 1,30 (je s, je 3 H, H<sub>3</sub>C–C(2',6')); 1,35 bis 2,00 (m, 6 H, H<sub>2</sub>C–C(3',4',5')); 2,10 bis 2,60 (m, 3 H, H–C(1'), H<sub>2</sub>C(2), komplexes AA'B-System); 3,68 (s, 3 H, CH<sub>3</sub> am Ester); 10,94 (s, 1 H, COOH). – MS.: kein M<sup>+</sup>: 227 (M<sup>+</sup>–H<sub>2</sub>O), 213 (M<sup>+</sup>–HOCH<sub>3</sub>), 199 (227–CO), 184 (199–CH<sub>3</sub>).

C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>D<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (245,33) Ber. C 63,65 (H + D) (als H) 9,17% Gef. C 63,93 (H + D) (als H) 8,88%

2.9. 2-[(1'S,6'R)-2',6'-Dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-essigsäuremethylester (**19**), 2-[(6'R)-2',6'-Dimethyl-6'-trideuteriomethyl-1'-cyclohexenyl]-essigsäuremethylester (**20**), 2-[(1'S,2'R)-2'-Methyl-6'-methyliden-2'-trideuteriomethyl-cyclohexyl]-essigsäure (**21b**) und deren Methylester (**21a**). Zu einer Lösung von 473,6 mg Pb(OAc)<sub>4</sub> (85proz.) in 30 ml abs. Benzol (Pyrex-Gefäss, magnetisch gerührt) wurden 223 mg (0,91 mmol) der Säure **18** in 5 ml abs. Benzol gegeben und die Lösung anschliessend 15 Min. mit N<sub>2</sub> gespült. Darauf wurde während 12 Min. bei 10–15° mit einer Hg-Hochdrucklampe (150 W) bestrahlt; dabei bildete sich ein weisser, flockiger Niederschlag; nach Zugabe von Äther und Wasser wurde über *Hylfo* filtriert. Die organische Phase wurde 2mal mit H<sub>2</sub>O, 2mal mit halbkonz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und anschliessend mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und i.R.V. vorsichtig eingedampft. Der Rückstand enthielt laut GC. 33,4% **19**, 11,0% **20** und 55,5% **21a** und wurde direkt an einer Kieselgelfertigsäule mit Benzol und 2,8 atm Überdruck (*Ismatec*-Pumpe, Brechungsindexdetektor) chromatographiert. Dabei resultierten 28 mg (0,141 mmol, 15,5%) reines **19**, Sdp. 100–120°/15 Torr, eine Zwischenfraktion mit ca. gleich grossen Mengenanteilen **19**, **20** und **21a** und 32 mg (0,161 mmol, 17,7%) eines Gemisches von **20** (14,8%) und **21a** (85,2%), Sdp. 100–120°/15 Torr. Insgesamt wurden 3,4 g **18** in Ansätzen von 200 bis 600 mg umgesetzt; dabei variierte das Verhältnis **19/21a/20** zwischen 1:(1,4 bis 1,6):(0,3 bis 0,4) (GC.). Hergestellt wurden 400 mg reines **19**, 420 mg Gemisch **20/21a** (12:88) und Mischfraktionen **19**, **20** und **21a**. Das Gemisch **20/21a** liess sich analytisch an einer präparativen Platte (25 g Kieselgel, 2,5 g AgNO<sub>3</sub>) mit Diisopropyläther/Pentan 1:5 auftrennen. **21a** wurde anschliessend zu **21b** verseift.

Daten von **19**. GC. (HB, 113/180°, 0,3): 6,22. [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = –76,6° (c = 0,966, CHCl<sub>3</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR. (CCl<sub>4</sub>) (100 MHz): 0,86 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(6')); 1,10 bis 1,60 (m, 2 H, H<sub>2</sub>C(5')); 1,67 (d, J = 2, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(2')); 1,80 bis 2,05 (m, 2 H, H<sub>2</sub>C(4')); 2,10 bis 2,40 (*quasi s* bei 2,22, 3 H, H–C(1'), CH<sub>2</sub>(2)); 3,62 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 5,30 (m, 1 H, H–C(3')).

Daten von **20**. GC. (HB, 113/180°, 0,3): 6,37. [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = 0° (c = 0,250, Hexan).

Daten von **21a**. GC. (HB, 113/180°, 0,3): 6,60. – <sup>1</sup>H-NMR. (CCl<sub>4</sub>) (100 MHz): 0,80 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(2')); 1,00 bis 1,70 (m, 4 H, H<sub>2</sub>C(3',4')); 1,80 bis 2,30 (m, 2 H, H<sub>2</sub>C(5')); 2,30 bis 2,60 (m, *quasi s* bei 2,36, 3 H, H–C(1'), H<sub>2</sub>C(2)); 3,55 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 4,54 und 4,70 (je s, je 1 H, H<sub>2</sub>C=C(6')).

Daten von **21b**. Farbloses Öl, Sdp. 130–150°/0,05 Torr. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +11,7° (c = 2,086, Äthanol). – <sup>1</sup>H-NMR. (CCl<sub>4</sub>) (60 MHz): 0,80 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(2')); 1,00 bis 1,70 (m, 4 H, H<sub>2</sub>C(3',4')); 1,90 bis 2,30 (m, 2 H, H<sub>2</sub>C(5')); 2,38 (s, 3 H, H–C(1'), H<sub>2</sub>C(2)); 4,60 und 4,72 (je s, je 1 H, H<sub>2</sub>C=C(6')); 6,43 (s, 1 H, COOH).

3. Aufbau C<sub>11</sub> → C<sub>14</sub>. – 3.1. 2-[(1'S,6'R)-2',6'-Dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-äthan-1-ol (**22**), 2-[(6'R)-2',6'-Dimethyl-6'-trideuteriomethyl-1'-cyclohexenyl]-äthan-1-ol (**23**), 2-[(1'S,2'R)-2'-Methyl-6'-methyliden-2'-trideuteriomethyl-cyclohexyl]-äthan-1-ol (**24**). Unter N<sub>2</sub> und Kühlung im Wasserbad wurden zur Lösung von 250 mg (1,26 mmol) **19** in 30 ml abs. Äther langsam 160 mg LiAlH<sub>4</sub> gegeben und 40 Min. unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurden unter Eiskühlung zuerst 3 ml Essigester, anschliessend 0,5N HCl langsam zusetztropft, die Phasen getrennt, die wässrige Phase noch 2mal mit Äther ausgezogen und wie bei 2.4 aufgearbeitet. Erhalten wurden 205 mg (1,20 mmol, 95%) **22** als

farbloses Öl, Sdp. 130–150°/15 Torr (Kugelrohr). In analoger Weise wurden 31,5 mg eines Gemisches **22/23/24** und 280 mg **23/24** (12:88 (GC.)) hergestellt.

*Daten von 22*. GC. (SE 52(A), 110/170°, 0,5): 4,6.  $[\alpha]_D^{25} = -107,1^\circ$  ( $c = 0,717$ , Äthanol). -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CCl}_4$ ) (100 MHz): 0,90 (*s*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(6')$ ); 1,20 bis 1,80 (*m*, 4 H,  $\text{H}_2\text{C}(2,5')$ ); 1,70 (*s*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2')$ ); 2,0 (*m*, 3 H,  $\text{H}-\text{C}(1')$ );  $\text{H}_2\text{C}(4')$ ); 2,85 (*s*, 1 H, OH); 3,57 (*t*,  $J = 7$ , 2 H,  $\text{H}_2\text{C}(1)$ ); 5,26 (*br. s.*, 1 H,  $\text{H}-\text{C}(3)$ ).

*Daten von 23/24* (12:88). GC. (SE 52(A), 110/170°, 0,5): 4,1 (**24**); 4,9 (**23**).  $[\alpha]_D^{25} = +8,7^\circ$  ( $c = 2,980$ , Äthanol); Korrektur für **24** (**23** praktisch inaktiv):  $+9,9^\circ$ . -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CCl}_4$ ) (90 MHz): 0,85 (*s*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2')$  (**24**)); 1,00 (*s*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(6')$  (**23**)); 1,20 bis 1,90 (*m*, 7 H,  $\text{H}_2\text{C}(2,3',4')$ , OH (**24**)); 8 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2')$ ,  $\text{H}_2\text{C}(4',5')$  und OH (**23**)); 1,90 bis 2,40 (*m*, 3 H,  $\text{H}-\text{C}(1')$  und  $\text{H}_2\text{C}(5')$  (**24**); 4 H,  $\text{H}_2\text{C}(2,3')$  (**23**)); 3,30 bis 3,70 (*m*, je 2 H, je  $\text{H}_2\text{C}(1)$ ); 4,58 und 4,71 (je *m*, je 1 H,  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(6')$  (**24**)).

3.2. 2-[(1'S,6'R)-2',6'-Dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-acetaldehyd (**25**). Zu 3 g polymer gebundenem Carbodiimid nach *Weinschenker et al.* [37] (max. 3,5 mmol Carbodiimid pro g), aufgeschlämmt in 35 ml abs. Benzol wurden 40 ml abs. DMSO, 20 Tropfen Pyridin und 15 Tropfen Trifluoressigsäure gegeben und anschließend 205 mg (1,20 mmol) **22** in 5 ml Benzol hinzugefügt. Das Gemisch wurde 21 Std. unter Argon gerührt und, da im GC. einer aufgearbeiteten Probe immer noch Reaktant zu finden war, mit weiteren 4 g polymer gebundenem Carbodiimid versetzt und weitere 18 Std. gerührt. Das Polymer wurde nun abfiltriert, mit Benzol und Hexan gewaschen, die vereinigten Waschlösungen 4mal mit Wasser und 2mal mit NaCl-Lösung gewaschen und wie bei 2.4 aufgearbeitet. Ausbeute 175 mg (1,03 mmol, 86%) **25** als farbloses Öl, Sdp. 110–130°/15 Torr. - GC. (SE 52(A), 110/180°, 0,5): 3,11.  $[\alpha]_D^{25} = -92,1^\circ$  ( $c = 0,370$ , Äthanol). -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CCl}_4$ ) (60 MHz): 0,82 (*s*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(6')$ ); 1,00 bis 1,50 (*m*, 2 H,  $\text{H}_2\text{C}(5')$ ); 1,63 (*br. s.*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2')$ ); 1,80 bis 2,10 (*m*, 3 H,  $\text{H}-\text{C}(1')$  und  $\text{H}_2\text{C}(4')$ ); 2,32 (*br. s.*, 2 H,  $\text{H}_2\text{C}(2)$ ); 5,33 (*br. s.*, 1 H,  $\text{H}-\text{C}(3')$ ); 9,78 (*t*,  $J = 1$ , 1 H,  $\text{H}-\text{C}(1)$ ).

3.3. 2-[(6'R)-2',6'-Dimethyl-6'-trideuteriomethyl-1'-cyclohexenyl]-acetaldehyd (**26**), 2-[(1'S,2'R)-2'-Methyl-6'-methyliden-2'-trideuteriomethyl-cyclohexenyl]-acetaldehyd (**27**). Die Aufschlammung von 616 mg (1,64 mmol) Pyridinium-dichromat [38] in 100 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde mit einer Lösung von 183,6 mg (1,07 mmol) des Isomerengemisches **23/24** (12:88) in 5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt und 19 Std. bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 200 ml Hexan wurde über eine kurze Kieselgelsäule (3,1 × 4,5 cm) filtriert, mit Äther nachgewaschen und die vereinigten Filtrate i.R.V. vorsichtig eingedampft. Der Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert: 161,2 mg (0,954 mmol, 89%) Gemisch **26/27** als farbloses Öl, Sdp. 110–130°/15 Torr. Insgesamt wurden 238 mg des Gemisches **26/27** und 28 mg eines Gemisches **25/26/27** hergestellt.

*Daten von 26/27* (12:88). GC. (SE 52(A), 110/160°, 0,5): 3,26 (**27**); 3,43 (**26**).  $[\alpha]_D^{25} = +28,3^\circ$  ( $c = 1,500$ , Äthanol); Korrektur für **27** (**26** praktisch inaktiv):  $+32,2^\circ$ . -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CCl}_4$ ) (90 MHz): 0,78 (*s*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2')$  (**27**)); 0,96 (*s*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(6')$  (**26**)); 1,20 bis 1,80 (*m*, 4 H,  $\text{H}_2\text{C}(3',4')$  (**27**); 7 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2')$  und  $\text{H}_2\text{C}(4',5')$  (**26**)); 1,80 bis 2,35 (*m*, 2 H,  $\text{H}_2\text{C}(5')$  (**27**); 2 H,  $\text{H}_2\text{C}(3')$  (**26**)); 2,40 (*m*, 3 H,  $\text{H}_2\text{C}(2)$  und  $\text{H}-\text{C}(1')$  (**27**)); 3,00 (*br. s.*, 2 H,  $\text{H}_2\text{C}(2)$  (**26**)); 4,50 und 4,78 (je *br. s.*, je 1 H,  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(6')$  (**27**)); 9,40 (*t*,  $^3J = 1,5$ , 1 H,  $\text{H}-\text{C}(1)$  (**26**)); 9,53 (*t*,  $^3J = 1,5$ , 1 H,  $\text{H}-\text{C}(1)$  (**27**)).

3.4. 2-Methyl-4-[(1'S,6'R)-2',6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-(E)-2-butencarbon-säureäthylester (**28**), 2-Methyl-4-[(6'R)-2',6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-1'-cyclohexenyl]-(E)-2-buten-carbonsäureäthylester (**29**), 2-Methyl-4-[(1'S,2'R)-2'-methyl-6'-methyliden-2'-trideuteriomethyl-cyclohexenyl]-(E)-2-butencarbon-säureäthylester (**30**). Zur Lösung von 175 mg (1,03 mmol) Aldehyd **25** in 10 ml abs. Benzol wurden 550 mg  $\alpha$ -Äthoxycarbonyläthyliden-triphenylphosphoran [82] in 15 ml abs. Benzol gefügt und 17 Std. unter  $\text{N}_2$  und unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Benzol i.R.V. abgedampft und der Rückstand mehrmals mit Hexan trituriert. Die Hexanlösung wurde wiederum eingedampft und der Rückstand an 15 g Kieselgel (2 × 10 cm) mit Hexan/Äther 100:5 chromatographiert. Der so erhaltene Ester **28** wurde destilliert: 214 mg (0,846 mmol, 82%) farbloses Öl, Sdp. 110–130°/0,01 Torr. In analoger Weise wurden 29,1 mg eines Gemisches **28/29/30** und 290 mg **29/30** (12:88 (GC.)) hergestellt.

*Daten von 28*: GC. (SE 52(A), 130/180°, 0,8): 8,26.  $[\alpha]_D^{25} = -133,2^\circ$  ( $c = 0,680$ , Äthanol). -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CCl}_4$ ) (100 MHz): 0,875 (*s*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(6')$ ); 1,00 bis 1,50 (*m*, 2 H,  $\text{H}_2\text{C}(5')$ ); 1,27 (*t*,  $J = 7$ , 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ); 1,66 (*m*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2')$ ); 1,79 (*m*, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$ ); 1,85 bis 2,10 (*m*, 3 H,  $\text{H}-\text{C}(1')$  und  $\text{H}_2\text{C}(4')$ ); 2,25 (*t*,  $J = 7$ , 2 H,  $\text{H}_2\text{C}(4)$ ); 4,12 (*qa*,  $J = 7$ , 2 H,  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ ); 5,35 (*br. s.*, 1 H,  $\text{H}-\text{C}(3')$ ); 6,74 (*t*  $\times$  *qa*,  $J(\text{H}_2\text{C}(4)/\text{H}-\text{C}(3)) = 7$ ,  $J(\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)/\text{H}-\text{C}(3)) = 2$ , 1 H,  $\text{H}-\text{C}(3)$ ).

*Daten von 29/30* (12:88). GC. (SE 52(A), 130/180°, 0,8): 9,48 (**29**), 9,02 (**30**).  $[\alpha]_D^{25} = +11,7^\circ$  ( $c = 2,060$ , Äthanol); Korrektur für **30** (**29** quasi inaktiv):  $+13,3^\circ$ . -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CCl}_4$ ) (90 MHz): 0,87

(s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2') (30)); 0,99 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(6') (29)); 1,27 (t, J=7, 3 H, COOCH<sub>3</sub> (29/30)); 1,20 bis 1,80 (m, 4 H, H<sub>2</sub>C(3',4') (30); 7 H, H<sub>3</sub>C-C(2') und H<sub>2</sub>C(4',5') (29)); 1,80 (br. s, 3 H, je H<sub>3</sub>C-C(2) (29/30)); 1,90 bis 2,40 (m, 7 H, H<sub>2</sub>C(4,5'), H-C(1') (30) und H<sub>2</sub>C(3') (29)); 2,82 (d, J=7, 2 H, H<sub>2</sub>C(4) (29)); 4,12 (qa, J=7, 4 H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (29/30)); 4,51 und 4,76 (2 br. s, je 1 H, H<sub>2</sub>C=C(6') (30)); 6,40 (t × qa, J(H<sub>2</sub>C(4)/H-C(3))=7, J(H<sub>3</sub>C-C(2)/H-C(3))=2, 1 H, H-C(3) (29)); 6,54 (t × qa, J(H<sub>2</sub>C(4)/H-C(3))=7, J(H<sub>3</sub>C-C(2)/H-C(3))=2, 1 H, H-C(3) (30)).

**4. Isomerisierung der C<sub>14</sub>-Äthylester 28, 29 und 30 mit Rh<sub>2</sub>(CO)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> - Isomerengemisch von 29 und 2-Methyl-4[(1'ξ,6'R)-2',6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-(E)-2-butencarbonsäureäthylester (31) (2:1).** Die entgaste Lösung von 45,3 mg (0,179 mmol) Ester 28 und 14,5 mg (0,0373 mmol) Rh<sub>2</sub>(CO)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> in 140 µl trockenem Toluol wurde 96 Std. im Bombenrohr auf 116° erhitzt. Anschliessend wurde an Kieselgel (1,6 × 11 cm) mit Hexan/Aceton 98:2 chromatographiert und der isolierte Ester im Kugelrohr destilliert; Ausbeute 42,4 mg (0,166 mmol, 93,6%) Isomerengemisch 29/31 (2:1) (GC., <sup>1</sup>H-NMR.); farbloses Öl, Sdp. 110-130°/0,01 Torr. Weitere 26,1 mg Isomerengemisch 29/31 wurden durch analoge Umsetzung des Isomerengemisches 28/29/30 erhalten. - GC. (SE 52(A), 130/180°; 0,8); 9,48 (29); 8,26 (31). - <sup>1</sup>H-NMR. (CCl<sub>4</sub>) (90 MHz): 0,84 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(6') (31, (1'S)-Isomer)), 0,86 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(6') (31, (1'R)-Isomere)); 0,93 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(6') (29)); 1,00 bis 1,50 (m, 4 H, H<sub>2</sub>C(4',5') (29); 2 H, H<sub>2</sub>C(5') (31)); 1,24 (t, J=7, 3 H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (29/31)); 1,50 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2') (29)); 1,63 (m, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2') (31)); ca. 1,80 (m, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2) (29, 31)); 1,70 bis 2,10 (m, 2 H, H<sub>2</sub>C(3') (29); 3 H, H-C(1') und H<sub>2</sub>C(4') (31)); 2,23 (t, J=7, 2 H, H<sub>2</sub>C(4) (31)); 2,78 (d, J=7, 2 H, H<sub>2</sub>C(4) (29)); 4,10 (qa, J=7, 2 H, COOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (29, 31)); 5,33 (br. s, 1 H, H-C(3') (31)); 6,42 (t × qa, J(H<sub>2</sub>C(4)/H-C(3))=7, J(H<sub>3</sub>C-C(2)/H-C(3))=2, 1 H, H-C(3) (29)); 6,71 (t × qa, J(H<sub>2</sub>C(4)/H-C(3))=7, J(H<sub>3</sub>C-C(2)/H-C(3))=2, 1 H, H-C(3) (31)).

**5. Modifizierung der C<sub>14</sub>-Endstücke 28, 29, 30, 31. - 5.1. 2-Methyl-4[(1'S,6'R)-2',6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-(E)-2-buten-1-ol (32), 2-Methyl-4[(6'R)-2',6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-1'-cyclohexenyl]-(E)-2-buten-1-ol (33), 2-Methyl-4[(1'ξ,6'R)-2',6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-(E)-2-buten-1-ol (35).** Zu einer Lösung von 125 mg LiAlH<sub>4</sub> in 10 ml abs. Äther wurden bei -18° 124,5 mg (0,492 mmol) 28 in 7 ml abs. Äther getropft und das Gemisch anschliessend 45 Min. bei -15° bis 0° gerührt. Darauf wurden 2 ml Essigester, 5 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und anschliessend Wasser zugegeben und wie bei 2.4 aufgearbeitet. Ausbeute: 103 mg (0,488 mmol, 99%) 32, farbloses Öl, Sdp. 130-150°/0,01 Torr. In analoger Weise wurden 54 mg Isomerengemisch 33/35 (2:1 (GC.)) hergestellt.

**Daten von 32.** GC. (SE 52(A), 130/180°; 0,8); 4,43. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -112° (c=0,733, Äthanol). - <sup>1</sup>H-NMR. (Pyridin-d<sub>5</sub>) (100 MHz): 0,912 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(6')); 1,00 bis 1,60 (m, 2 H, H<sub>2</sub>C(5')); 1,71 und 1,82 (je s, je 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2) und H<sub>3</sub>C-C(2')); 1,85 bis 2,10 (m, 3 H, H-C(1') und H<sub>2</sub>C(4')); 2,24 (t, J=7, 2 H, H<sub>2</sub>C(4)); 4,31 (s, 2 H, H<sub>2</sub>C(1)); 5,35 (br. s, 1 H, H-C(3')); 5,78 (t, J=7, 1 H, H-C(3)).

**Daten von 33/35 (2:1).** GC. (SE 52(A), 130/180°; 0,8); 4,43 (35); 5,05 (33). - d<sub>0</sub>-33: <sup>1</sup>H-NMR. (CCl<sub>4</sub>) (90 MHz): 0,97 (s, 6 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(6')); 1,30 bis 1,75 (m, 4 H, H<sub>2</sub>C(4',5')); 1,53 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2')); 1,67 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2)); 1,80 bis 2,00 (m, 2 H, H<sub>2</sub>C(3')); 2,70 (d, J=7, 2 H, H<sub>2</sub>C(4)); 3,65 (s, 1 H, OH); 3,83 (s, 2 H, H<sub>2</sub>C(1)); 5,15 (t, J(H<sub>2</sub>C(4)/H-C(3))=7, 1 H, H-C(3)).

**5.2. 2-Methyl-4[(1'S,2'R)-2'-methyl-6'-methyliden-2'-trideuteriomethyl-cyclohexenyl]-(E)-2-buten-1-ol (34) (als Gemisch mit 33).** - a) *Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub>* Analog 5.1 wurden 204,4 mg (0,808 mmol) Isomerengemisch 30/29 (88:12) reduziert. Dabei wurden 167 mg (0,791 mmol, 98%) eines farblosen Öls erhalten, das ohne weitere Reinigung mit MnO<sub>2</sub> oxydiert wurde. - b) *Reduktion mit DIBAH.* Zur Lösung von 74 mg (0,293 mmol) Isomerengemisch 30/29 (88:12) in 20 ml abs. Äther wurde bei 0° unter N<sub>2</sub> und Feuchtigkeitsausschluss innerhalb 7 Min. eine Lösung von 2,5 ml 1M DIBAH-Lösung in Hexan in 5 ml abs. Äther getropft und das Ganze weitere 15 Min. bei 0° gerührt. Anschliessend wurde reichlich ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und ges. Seignette-Salzlösung zugegeben, 1,5 Std. bei RT. gerührt und wie bei 2.4 aufgearbeitet. Ausbeute: 60 mg (0,284 mmol, 97%) Isomerengemisch 34/33 als farbloses Öl, Sdp. 130-150°/0,01 Torr.

**Daten von 34/33 (88:12).** GC. (SE 52(A), 130/180°; 0,8); 4,49 (34); 5,05 (33). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +5,4° (c=0,71, Äthanol); Korrektur für 34 (33 quasi inaktiv): +6,1°. - <sup>1</sup>H-NMR. (CCl<sub>4</sub>) (90 MHz): 0,80 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2') (34)); 0,92 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(6') (33)); 1,10 bis 1,80 (m, 4 H, H<sub>2</sub>C(3',4') (34); 7 H, H<sub>3</sub>C-C(2') und H<sub>2</sub>C(4',5') (33)); 1,60 (br. s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2) (33/34)); 1,80 bis 2,30 (m, 5 H, H<sub>2</sub>C(4,5') und H-C(1') (34); 2 H, H<sub>2</sub>C(3') (33)); 2,66 (d, J=7, 2 H, H<sub>2</sub>C(4) (33)); 3,27 (Verunreinigung); 3,82

(s. je 2 H, je  $\text{H}_2\text{C}(1)$ ); 4,45 und 4,68 (je br. s, je 1 H,  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(6')$  (**34**)); 5,18 ( $t \times qa$ ,  $J(\text{H}_2\text{C}(4)/\text{H}-\text{C}(3)) = 7$ ,  $J(\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)/\text{H}-\text{C}(3)) = 2$ , 1 H,  $\text{H}-\text{C}(3)$  (**34**));  $\text{H}-\text{C}(3)$  (**33**) nicht zu sehen, unter dem Signal 5,18.

5.3. 2-Methyl-4[(1'S,6'R)-2',6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-(E)-2-buten-1-al (**36**), 2-Methyl-4[(6'R)-2',6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-1'-cyclohexenyl]-(E)-2-buten-1-al (**37**), 2-Methyl-4[(1'ξ,6'R)-2',6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-(E)-2-buten-1-al (**39**). Zu 1 g basischem  $\text{MnO}_2$  [50] aufgeschlämmt in 3 ml Essigester wurde die Lösung von 103 mg (0,488 mmol) Allylalkohol **32** in 2 ml Essigester gefügt und das Ganze 70 Min. unter  $\text{N}_2$  gerührt. Anschliessend wurden noch 0,5 g  $\text{MnO}_2$  hinzugefügt. Nach 15 Min. wurde über *Hyflo* filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert: 96 mg (0,459 mmol, 94%) **36** als farbloses Öl, Sdp. 80–110°/0,01 Torr. In analoger Weise wurden 53,3 mg Isomerengemisch **37/39** (2:1 (GC.)) hergestellt.

Daten von **36**. GC. (SE 52(A), 130/180°, 0,5); 6,95.  $[\alpha]_D^{25} = -132^\circ$  ( $c = 0,587$ , Äthanol). –  $^1\text{H-NMR}$ . (Benzol- $d_6$ ) (60 MHz): 0,74 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(6')$ ); 1,00 bis 1,60 ( $m$ , 2 H,  $\text{H}_2\text{C}(5')$ ); 1,53 und 1,69 (je s, je 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$  und  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2')$ ); 1,60 bis 2,00 ( $m$ , 3 H,  $\text{H}-\text{C}(1)$  und  $\text{H}_2\text{C}(4')$ ); 2,13 ( $t$ ,  $J = 7$ , 2 H,  $\text{H}_2\text{C}(4)$ ); 5,30 (br. s, 1 H,  $\text{H}-\text{C}(3')$ ); 6,15 ( $t \times qa$ ,  $J(\text{H}_2\text{C}(4)/\text{H}-\text{C}(3)) = 7$ ,  $J(\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)/\text{H}-\text{C}(3)) = 2$ , 1 H,  $\text{H}-\text{C}(3)$ ); 9,20 (s, 1 H,  $\text{H}-\text{C}(1)$ ).

Daten von **37/39** (2:1). GC. (SE 52(A), 130/195°, 0,5); 6,95 (**39**); 7,82 (**37**).

Daten von  $d_0$ -**37**. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CCl}_4$ ) (90 MHz): 1,02 (s, 6 H,  $(\text{CH}_3)_2-\text{C}(6')$ ); 1,56 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2')$ ); 1,30 bis 1,80 ( $m$ , 4 H,  $\text{H}_2\text{C}(4',5')$ ); 1,78 ( $m$ , 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$ ); 1,85 bis 2,10 ( $m$ , 2 H,  $\text{H}_2\text{C}(3')$ ); 3,02 ( $d$ ,  $J = 7$ , 2 H,  $\text{H}_2\text{C}(4)$ ); 6,20 ( $t \times m$ ,  $J = 7$ , 1 H,  $\text{H}-\text{C}(3)$ ); 9,30 (s, 1 H,  $\text{H}-\text{C}(1)$ ).

5.4. 2-Methyl-4[(1'S,2'R)-2'-methyl-6'-methyliden-2'-trideuteriomethyl-cyclohexyl]-(E)-2-buten-1-al (**38**). Analog 5.3 wurden 156,5 mg (0,742 mmol) des Alkoholgemisches **34/33** aus der  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion 5.2.a oxydiert. Das Rohprodukt wurde anschliessend an Kieselgel ( $1,6 \times 11$  cm) mit Hexan/Aceton 95:5 chromatographiert und sowohl die Aldehyde enthaltende (Sdp. 80–110°/0,01 Torr) als auch die Alkohole enthaltende Zone (Sdp. 130–150°/0,01 Torr) im Kugelrohr destilliert. So wurden 104 mg (0,498 mmol, 67%) Isomerengemisch **38/37** (ca. 85:15) und 30,8 mg (0,145 mmol, 19,5%) einer stark verunreinigten Alkoholfraktion erhalten, die im wesentlichen aus dem an der C(2),C(3)-Doppelbindung hydrierten  $\gamma$ -Produkt bestand ( $^1\text{H-NMR}$ ). Obiges Isomerengemisch **38/37** wurde durch HPLC. mit Hexan/Chloroform/Methanol 150:10:0,05 als Eluierungsmittel aufgetrennt: nach Kugelrohrdestillation 44,5 mg reiner Aldehyd **38** (aus 70 mg **38/37**).

Analog 5.3 wurden ebenso 74 mg (0,351 mmol) Alkoholgemisch **34/33**, das durch DIBAH-Reduktion gebildet worden war, oxydiert; das Rohprodukt, das diesmal laut GC. kein hydriertes  $\gamma$ -Produkt mehr enthielt, wurde wie beschrieben durch HPLC. aufgetrennt und destilliert: Sdp. 80–110°/0,01 Torr, 49,1 mg (0,235 mmol, 67%) reiner  $\gamma$ -Aldehyd **38**. GC. (SE 52(B), 150/200°, 0,8); 2,26.  $[\alpha]_D^{25} = +24,4^\circ$  ( $c = 1,40$ , Chloroform). –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CCl}_4$ ) (90 MHz): 0,85 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2')$ ); 1,10 bis 1,80 ( $m$ , 4 H,  $\text{H}_2\text{C}(3',4')$ ); 1,67 (br. s, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$ ); 1,80 bis 2,25 ( $m$ , 3 H, vermutlich  $\text{H}_2\text{C}(5')$  und  $\text{H}-\text{C}(1')$ ); 2,25 bis 2,60 ( $m$ , 2 H, vermutlich  $\text{H}_2\text{C}(4)$ ); 4,48 und 4,75 (je br. s, je 1 H,  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(6')$ ); 6,25 ( $t \times m$ ,  $J = 7$ , 1 H,  $\text{H}-\text{C}(3)$ ); 9,26 (s, 1 H,  $\text{H}-\text{C}(1)$ ).

5.5. 2-Methyl-4[(6'R)-2',6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-1'-cyclohexenyl]-(E)-2-buten-1-al-diäthylacetal (**40**), 2-Methyl-4[(1'S,2'R)-2'-methyl-6'-methyliden-2'-trideuteriomethyl-cyclohexyl]-(E)-2-buten-1-al-diäthylacetal (**41**), 2-Methyl-4[(1'ξ,6'R)-2',6'-dimethyl-6'-trideuteriomethyl-2'-cyclohexenyl]-(E)-2-buten-1-al-diäthylacetal (**42**). Zu einer Lösung von 53,3 mg (0,255 mmol) Isomerengemisch **37/39** (2:1) in 2 ml Triäthylorthoformiat wurde ein Gemisch aus 2 ml abs. Äthanol, 4 ml Triäthylorthoformiat und einem Kriställchen frisch i.V. geschmolzener *p*-Toluolsulfonsäure [51] gegeben. Im Laufe von 4 Tagen wurde immer wieder eine Spur *p*-Toluolsulfonsäure in 0,5 ml Triäthylorthoformiat zugegeben, bis die Acetalbildung (GC.) abgeschlossen war. Zur Aufarbeitung wurde 1 ml trockenes Pyridin zugesetzt, mit Hexan verdünnt, je 2mal mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ - und  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet, eingedampft und im Kugelrohr i.HV. destilliert. Ausbeute 65,8 mg (0,233 mmol, 91%) Isomerengemisch **40/42** (2:1 (GC.)), Sdp. 110–130°/0,01 Torr.

Analog wurden aus 93,6 mg (0,448 mmol) Aldehyd **38** 123,6 mg (0,437 mmol, 97%) Acetal **41** erhalten.

Daten von **40/42** (2:1). GC. (SE 52(A), 130/200°, 0,8); 8,57 (**42**); 9,56 (**40**).

Daten von  $d_0$ -**40/42** (2:1). –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CCl}_4$ ) (90 MHz): 0,83 (s, 6 H,  $(\text{CH}_3)_2-\text{C}(6')$  ( $d_0$ -**42**)); 0,92 (s, 6 H,  $(\text{CH}_3)_2-\text{C}(6')$  ( $d_0$ -**40**)); 1,10 ( $t$ ,  $J = 7$ , alle  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ ); 1,30 bis 1,70 ( $m$ , 10 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$ ,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2')$  und  $\text{H}_2\text{C}(4',5')$  ( $d_0$ -**40**);  $m$ , 8 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$ ,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2')$  und  $\text{H}_2\text{C}(5')$  ( $d_0$ -**42**)); 1,80 bis 2,00 ( $m$ , 2 H,  $\text{H}_2\text{C}(3')$  ( $d_0$ -**40**);  $m$ , 3 H,  $\text{H}_2\text{C}(4')$  und  $\text{H}-\text{C}(1')$  ( $d_0$ -**42**)); 2,12 ( $t$ ,  $J = 7$ , 2 H,  $\text{H}_2\text{C}(4)$  ( $d_0$ -**42**));

2,67 (*d*, *J* = 7, 2 H, H<sub>2</sub>C(4) (*d*<sub>0</sub>-40)); 3,10 bis 3,70 (*m*, alle CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,43 (br. s. 1 H, H-C(1) (*d*<sub>0</sub>-40); 1 H, H-C(1) (*d*<sub>0</sub>-42)); 5,22 (*t* × *m*, *J* = 7, 1 H, H-C(3) (*d*<sub>0</sub>-40)); 5,48 (*t* × *m*, *J* = 7, H-C(3) (*d*<sub>0</sub>-42)).

Daten von **41**. GC. (SE 52(B), 150/200°, 0,8): 4,51.

Daten von *d*<sub>0</sub>-*rac*-**41**<sup>17)</sup>. - <sup>1</sup>H-NMR. (CCl<sub>4</sub>) (90 MHz): 0,84 und 0,95 (je s, je 3 H (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(2')<sup>18)</sup>); 1,13 (*t*, *J* = 7, 6 H, beide CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 1,30 bis 1,70 (*m*, 4 H, H<sub>2</sub>C(3',4')); 1,53 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(2)); 1,80 bis 2,30 (*m*, 5 H, H<sub>2</sub>C(4,5') und H-C(1')); 3,20 bis 3,60 (*m*, 4 H, beide CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>O); *ca.* 4,43 (br. s. 1 H, H-C(1)); *ca.* 4,43 und 4,68 (je br. s, je 1 H, H<sub>2</sub>C=C(6')); 5,30 (*t* × *m*, *J* = 7, 1 H, H-C(3)).

**6. Synthese des acetylenischen Kohlenwasserstoffes 45 (11',12'-Didehydro-β-apo-11'-carotin).** Zu einer Lösung von 3,3 g 3-Methyl-2-penten-4-in-yl-triphenylphosphonium-bromid (**44**) [52] in 50 ml DMF wurden unter Argon 1,3 ml 30proz. NaOCH<sub>3</sub>-Lösung in CH<sub>3</sub>OH gegeben und anschliessend bei 0° eine Lösung von 1,03 g (3,62 mmol) Vitamin-A-Aldehyd (**43**) in 10 ml DMF langsam getropft. Nach 5 Std. Rühren bei 0° wurden nochmals 900 mg Phosphoniumsalz **44** und 0,35 ml Base hinzugefügt. Nach weiteren 17 Std. wurde mit 90 ml Methanol und 10 ml Wasser versetzt und 3mal mit Hexan extrahiert; die vereinigten Hexanphasen wurden wie bei 2.4 aufgearbeitet. Der Rückstand wurde an 160 g Alox (Akt. IV, 3 × 20 cm) mit Toluol chromatographiert. Da die Kohlenwasserstoffzone noch eine Spur Triphenylphosphin enthielt, wurde sie in 5 ml Äther aufgenommen, anschliessend wurde 3 Std. bei RT. unter Argon bei RT. und 18 Std. bei -5° gelassen; anschliessend filtriert, eingedampft und erneut an 150 g Alox (Akt. IV, 3 × 18 cm) mit Toluol chromatographiert. Nach dem Trocknen bei 0,01 Torr erhielten wir 577 mg (1,67 mmol, 46%) **45** als orangefarbenes Öl (Isomerenmischung). - UV./VIS. (Äthanol): 409 (S) (62900), 392 (66400), 290 (10900). - IR. (CCl<sub>4</sub>): 3320s, 3040m, 2960s, 2930s, 2870s, 2830m, 2090m, 1450m, 1395w, 1380m, 1360w, 970s. - <sup>1</sup>H-NMR. (CCl<sub>4</sub>) (60 MHz): 1,03 (*s*, 6 H, H<sub>3</sub>C(16,17)); 1,20 bis 1,60 (*m*, 4 H, H<sub>2</sub>C(2,3)); 1,72 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C(18)); 1,97 (*s*, 9 H, H<sub>3</sub>C(19,20,20')); *ca.* 2,00 (*m*, 2 H, H<sub>2</sub>C(4)); 2,87 und 3,20 (je s, je *ca.* 0,5 H, H-C(11') (Isomerenmischung an der C(13'), C(14')-Doppelbindung); 6,00 bis 6,60 (*m*, 9 H, alle olefinischen Hs).

**7. Synthese von (1'R,6'S)-[16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-β,*c*-Carotin (52).** - 7.1. (1'R,6'S,10'E)-[16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-11',12'-Didehydro-7',10'-dihydro-10'-hydroxy-β,*c*-carotin (**46**). Zur Lösung von 325,7 mg (0,94 mmol) **45** in 6 ml abs. THF (Feuchtigkeitsausschluss, N<sub>2</sub>-Box) wurde innerhalb 5 Min. eine Lösung von 550 µl Butyllithium in Hexan (0,90 mmol) in 4 ml THF getropft. Anschliessend wurde 3 Std. bei RT. gerührt, dann 96 mg (0,460 mmol) **36** in 3 ml THF langsam zugetropft und nach weiteren 30 Min. durch Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und anschliessend Wasser und Äther aufgearbeitet. Es wurde 3mal mit Äther extrahiert und wie bei 2.4 aufgearbeitet. Der Rückstand wurde nun an 80 g Alox (Akt. IV, 2 × 20 cm) mit Toluol chromatographiert. Nach dem Abtrennen der im Überschuss eingesetzten Verbindung **45** wurden 214,8 mg (0,387 mmol, 84%) **46** als gelbes Öl erhalten. - UV./VIS. (Äther): 415 (0,91), 395 (1), 292 (0,16). - *d*<sub>0</sub>-*rac*-**46**: IR. (CCl<sub>4</sub>): 3610 (CHOH), 2210 (C≡C). - <sup>1</sup>H-NMR. (CCl<sub>4</sub>) (60 MHz): 0,93 (*s*, 6 H, H<sub>3</sub>C(16',17')); 1,03 (*s*, 6 H, H<sub>3</sub>C(16,17)); 1,71 (*s*, 9 H, H<sub>3</sub>C(18,18',19')); 1,97 (*s*, 9 H, H<sub>3</sub>C(19,20,20')); 4,77 (*m*, 1 H, H-C(10')); 5,34 (*m*, 2 H, H-C(4'), H-C(8')); 6,00 bis 6,60 (*m*, 9 H, übrige vinyl. H).

7.2. (1'R,6'S)-[16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-11',12'-Didehydro-β,*c*-carotin (**49**). Zur Lösung von 102,7 mg (0,185 mmol) **46** in 1 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden unter Feuchtigkeitsausschluss bei -45° bis -50° 12 Tropfen Essigsäure und 12 Tropfen 48proz. wässrige HBr-Lösung gegeben und die Mischung 2,5 Min. gerührt. Dann wurde ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben und auf RT. erwärmt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase nochmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgezogen und die vereinigten CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phasen wie bei 2.4 aufgearbeitet. Der Rückstand wurde an 70 g Alox (Akt. IV, 19 × 2 cm) mit Toluol chromatographiert. Dabei erhielten wir 63,8 mg (0,119 mmol, 64%) öliges **49** und 31,5 mg unveränderten Reaktant **46**. Setzt man nicht umgesetztes **46** noch einmal unter analogen Bedingungen um, so kann die Ausbeute an öligem **49** auf 78% gesteigert werden. Insgesamt wurden 160 mg **49** hergestellt. Smp. 133-135° (evakuierte Kapillare; aus Äthanol). - UV./VIS. (Hexan): 456,5 (79500), 430,5 (99000), 267,5 (21800). - CD. (Hexan): *ca.* 326 (-1,44), *ca.* 262 (-8,05), *ca.* 220 (-7,18). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3040w, 3010m, 2960s, 2930s, 2870s, 2220w, 2160w, 2070w, 1630w, 1575w, 1450m, 1395w, 1380m, 1365w, 970s. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>)

<sup>17)</sup> Das undeutiertere, racemische Analogon zu **41** enthielt *ca.* 12% β-Isomeres. Die zum β-Isomeren gehörenden <sup>1</sup>H-NMR.-Signale wurden nicht aufgeführt.

<sup>18)</sup> *cis/trans*-Zuordnung wurde nicht unternommen, da von **41** kein Spektrum gemessen wurde. Mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ist es analog den übrigen Derivaten.

(100 MHz): 0,82 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C(17')); 1,03 (*s*, 6 H, H<sub>3</sub>C(16,17)); 1,55 (*br. s*, 3 H, H<sub>3</sub>C(18')); 1,20 bis 1,60 (*m*, 6 H, H<sub>2</sub>C(2,3,2')); 1,72 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C(18)); 1,97 (*s*, 9 H, H<sub>3</sub>C(19,20,20')); 2,01 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C(19)); *ca.* 2,00 (*m*, 4 H, H<sub>2</sub>C(4,3')); 2,15 (*d*, *J*(7'/6')=9, 1 H, H-C(6')); 5,42 (*br. s*, 1 H, H-C(4')); 5,40 bis 5,80 (*m*, 2 H, H-C(7',8')); 6,07 (*d*, *J*(8'/10')=3, 1 H, H-C(10')); 6,10 bis 6,90 (*m*, 9 H, übrige Vinyl-H). - MS.: 537 (100, M<sup>+</sup>), 522 (11, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 478 (10, M<sup>+</sup>-(56+3), Retro-Diels-Alder), 463 (6, M<sup>+</sup>-(59+15)), 411 (20, M<sup>+</sup>-Trideuterio-*ε*-Ring), 400 (8, M<sup>+</sup>-137 (C(7),C(8)-Doppelbindungsbruch mit H-Verschiebung)), 397 (8, M<sup>+</sup>-140 (C(7),C(8)-Doppelbindungsbruch mit H-Verschiebung)), 126 (61, Trideuterio-*ε*-Ring), 119 (80).

7.3. (1'R,6'S)-[16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-β,ε-Carotin (52). Nach Vorhydrieren von 187,3 mg Lindlar-Katalysator in 5 ml Essigester und 13 µl Chinolin wurden 62 mg (0,115 mmol) **49** zugegeben und während 1,5 Std. hydriert. Darauf wurde über *Celite* filtriert, mit Äther verdünnt, 2mal mit eiskalter Iproz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen, anschließend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert und wie bei 2.4 aufgearbeitet. Zur Isomerisierung wurde der Rückstand in *ca.* 35 ml Heptan gelöst und unter Bestrahlung mit einer 250-W-Wolfram-Lampe 1,5 Std. unter Rückfluss erhitzt. In insgesamt zwei analogen Ansätzen wurden 142 mg (0,264 mmol) **49** umgesetzt und die Rohprodukte vereinigt. Durch wiederholtes Kristallisieren aus Äthanol konnten 53,2 mg (0,987 mmol, 37%) kristallines **52** erhalten werden; dabei wurden die Mutterlaugen jeweils zur erneuten Isomerisierung mit H<sub>2</sub>O 15 Std. unter Argon und unter Rückfluss erhitzt; anschließend wurde das Carotin durch Ätherextraktion zurückgewonnen und erneut kristallisiert. Umkristallisation aus Heptan: Smp. (korrigiert, evakuierte Kapillare): 181-182°. - UV./VIS. (Hexan): 473,5 (124000), 444,5 (136000), 421,5 (91900), 268 (23600). - CD. (Äthanol): *ca.* 332 (-2,94), *ca.* 260 (-5,59), *ca.* 241 (-6,53). - IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3040<sub>w</sub>, 3010<sub>m</sub>, 2960<sub>s</sub>, 2930<sub>s</sub>, 2870<sub>s</sub>, 2220<sub>w</sub>, 2070<sub>w</sub>, 1570<sub>w</sub>, 1455<sub>m</sub>, 1400<sub>w</sub>, 1380<sub>w</sub>, 1370<sub>w</sub>, 1360<sub>w</sub>, 970<sub>s</sub>. - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>) (100 MHz): 0,82 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C(17')); 1,03 (*s*, 6 H, H<sub>3</sub>C(16,17)); 1,58 (*br. s*, 3 H, H<sub>3</sub>C(18')); 1,20 bis 1,60 (*m*, 6 H, H<sub>2</sub>C(2,3,2')); 1,72 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C(18)); 1,91 (*s*, 3 H, H<sub>3</sub>C(19')); 1,97 (*s*, 9 H, H<sub>3</sub>C(19,20,20')); 2,00 (*m*, 4 H, H<sub>2</sub>C(4,3')); 2,16 (*d*, *J*(7'/6')=9, 1 H, H-C(6')); 5,40 (*br. s*, 1 H, H-C(4')); 5,51 (*d* × *d*, *J*(6'/7')=9, *J*(8'/7')=15, 1 H, H-C(7')); 6,00 bis 6,90 (*m*, 13 H, restliche vinyl. H). - <sup>2</sup>H-NMR. (CHCl<sub>3</sub>) (61,4 MHz): 0,903 (*s*, 3 D, D<sub>3</sub>C(16')). (Messung ohne Lock, CDCl<sub>3</sub>=7,286). - <sup>13</sup>C-NMR. (CDCl<sub>3</sub>) (25,2 MHz) (H-entkoppelt<sup>19</sup>,<sup>20</sup>): 12,7 (H<sub>3</sub>C(19,20,20')); 13,1 (H<sub>3</sub>C(19')); 19,2 (H<sub>2</sub>C(3)); 21,7 (H<sub>3</sub>C(18)); 23,0 (H<sub>2</sub>C(3')), H<sub>3</sub>C(18'); 27,0 (Lage der H<sub>3</sub>C(16') nach [27b], D<sub>3</sub>C(16') nicht zu sehen); 27,5 (H<sub>3</sub>C(17')); 28,9 (H<sub>3</sub>C(16,17)); 31,6 (H<sub>2</sub>C(2')); 32,2 (C(1')); 33,0 (H<sub>2</sub>C(4)); 34,2 (C(1)); 39,5 (H<sub>2</sub>C(2)); 54,7 (HC(6')); 120,6 (HC(4')); 129,1 (C(5)); 134,2 (C(5')); 137,7 (C(6)); weitere, nicht zugeordnete Signale der Olefinregion bei: 124,8, 126,4, 129,7, 130,0, 130,6, 130,8, 132,1, 135,3, 135,7, 136,0, 136,2, 136,9, 137,5. - MS.: 539 (100, M<sup>+</sup>), 542 (2,5, M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 480 (5, M<sup>+</sup>-(56+3) (Retro-Diels-Alder)), 447 (25, M<sup>+</sup>-Toluol), 433 (2,5, M<sup>+</sup>-Xylol), 413 (5, M<sup>+</sup>-126 (Trideuterio-*ε*-Ring)), 402 (2,5, M<sup>+</sup>-137 (C(7),C(8)-Doppelbindungsbruch mit H-Verschiebung)), 388 (10, M<sup>+</sup>-(92+59)), 321 (7,5, M<sup>+</sup>-(92+126)), 126 (25, Trideuterio-*ε*-Ring), 119 (40).

7.4. (11'Z)-(1'R,6'S)-[16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-β,ε-Carotin ((11'Z)-**52**). Analog zu obiger Vorschrift (7.3) wurden 6,2 mg kristallines **49** hydriert. Das dabei gebildete (11'Z)-**52** wurde ohne Reinigung analysiert. - UV./VIS. (Äthanol): 473 (68000), 444 (85000), 425 (70000), 332 (21000), 270 (22000). - CD. (Äthanol): *ca.* 330 (-1,22), 268 (-6,34), 240 (-5,65).

8. Synthese von (1'R,6'S)-[16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-β,γ-Carotin **54**. - 8.1. (1'R,6'S,10'ξ)-[16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-11',12'-Didehydro-7',10'-dihydro-10'-hydroxy-β,γ-carotin (**48**). (1R)-[16,16,16'-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-11,12-Didehydro-7,10-dihydro-10-hydroxy-β,γ-carotin (**47**). Zur Lösung von 155 mg (0,448 mmol) **45** in 5 ml abs. THF (Feuchtigkeitsausschluss, N<sub>2</sub>-Box) wurde innerhalb 5 Min. eine Lösung von 230 µl Butyllithium in Hexan (0,368 mmol, 0,82 Mol-Äquiv.) in 5 ml abs. THF getropft. Anschließend wurde 30 Min. bei RT. gerührt, dann eine Lösung von 33,3 mg (0,160 mmol, 0,36 Mol-Äquiv.) Aldehydgemisch **38/37** (*ca.* 85:15) in 5 ml THF langsam zugegeben und nach weiteren 30 Min. analog 7.1 aufgearbeitet. Nach analoger Chromatographie an Alox IV wurden 80,8 mg (0,146 mmol, 91%) des Alkoholgemisches **48/47** als gelbes Öl erhalten.

<sup>19</sup>) Zuordnung der Endgruppen- und Kettenmethylsignale wurden mit Hilfe der Daten von β,β-Carotin und *c,c*-Carotin nach [27b] erhalten.

<sup>20</sup>) Verunreinigung bei 29,6 ppm; gleichzeitig zeigte diese Probe im 60-MHz-<sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum einen Pik bei 1,26 ppm von der Intensität einer CH<sub>3</sub>-Gruppe. Diese Verunreinigung ist nur im <sup>13</sup>C-NMR.-Spektrum, für welches viel Substanz gesammelt werden musste, vorhanden.

*Daten von 48/47* (ca. 85:15). UV./VIS. (Äther): 414 (0,91), 394 (1), 291 (0,14). - IR. (CCl<sub>4</sub>): 3610<sub>m</sub>, 3030<sub>w</sub>, 2930<sub>s</sub>, 2860<sub>m</sub>, 2210<sub>m</sub>, 2060<sub>w</sub>, 1445<sub>m</sub>, 1390<sub>w</sub>, 1375<sub>m</sub>, 1360<sub>m</sub>, 965<sub>s</sub>. - <sup>1</sup>H-NMR. (CCl<sub>4</sub>) (90 MHz): 0,83 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C(17')) (48); 1,00 (s, 6 H, H<sub>3</sub>C(16,17)) (48); s, 9 H, H<sub>3</sub>C(17,16',17') (47); 1,20 bis 1,80 (m, 8 H, H<sub>2</sub>C(2,3,2',3')) (48/47); 1,67 (s, 6 H, H<sub>3</sub>C(18,19')) (48); s, 9 H, H<sub>3</sub>C(18,18',19) (47); 1,93 (s, 9 H, H<sub>3</sub>C(19,20,20')) (48); s, 9 H, H<sub>3</sub>C(19',20,20') (47); 1,80 bis 2,30 (m, 7 H, H<sub>2</sub>C(4,4',7')). H-C(6') (48); 4 H, H<sub>2</sub>C(4,4') (47); 2,72 (d, J=7, 2 H, H<sub>2</sub>C(7) (47)); 4,50 und 4,72 (je br. s, je 1 H, 2 H-C(18') (48)); 4,72 (br. s, 1 H, H-C(8') (48); 1 H, H-C(10') (47); 5,43 (br. s, 1 H, H-C(10') (48); 1 H, H-C(10) (47)); 5,90 bis 6,90 (m, je 9 H, je restliche vinyl. H).

8.2. (1'R,6'S)-[16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-11',12'-Didehydro-β,γ-carotin (51), (1R)-[16,16,16-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-11,12-Didehydro-β,β-carotin (50). Die Lösung von 47,8 mg (0,0861 mmol) des Gemisches 48/47 in 100 ml trockenem Benzol wurde zum Sieden erhitzt. Während unter N<sub>2</sub> kontinuierlich Benzol abdestilliert wurde, wurden auf einmal 5 ml einer ges. Lösung von p-Toluolsulfonsäure in Benzol zugegeben und die Lösung 15 Min. unter stetigem Abdestillieren von Benzol weiter erhitzt. Anschliessend wurde die Lösung abgekühlt, mit Äther versetzt, die organische Phase mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- und NaCl-Lösung gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wurde an Alox IV (1,6 × 14,5 cm) mit Toluol/Hexan 1:1 chromatographiert. Dabei resultierten 37,0 mg (0,0689 mmol, 80,0%) Isomerengemisch 51/50 als orangefarbenes Öl. Insgesamt wurden 57 mg 51/50 hergestellt.

*Daten von 51/50* (ca. 85:15). - UV./VIS. (Äther): ca. 449 (S) (0,80), 425 (1), 328 (0,37), ca. 268 (0,26). - IR. (CCl<sub>4</sub>): 3030<sub>m</sub>, 2960<sub>s</sub>, 2930<sub>s</sub>, 2860<sub>s</sub>, 2200<sub>m</sub>, 2150<sub>w</sub>, 2060<sub>w</sub>, 1640<sub>w</sub>, 1440<sub>m</sub>, 1390<sub>w</sub>, 1375<sub>m</sub>, 1360<sub>m</sub>, 1260<sub>m</sub>, 1090<sub>m</sub>, 1010<sub>m</sub>, 965<sub>s</sub>. - <sup>1</sup>H-NMR. (CCl<sub>4</sub>) (90 MHz): 0,80 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C(17')) (51); 1,00 (s, 6 H, H<sub>3</sub>C(16,17)) (51); s, 9 H, H<sub>3</sub>C(17,16',17') (50); 1,20 bis 1,80 (m, 8 H, H<sub>2</sub>C(2,3,2',3')) (51/50); 1,67 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C(18) (51); s, 6 H, H<sub>3</sub>C(18,18') (50)); 1,93 (s, 12 H, H<sub>3</sub>C(19,19',20,20')) (51/50); 1,80 bis 2,20 (m, 4 H, H<sub>2</sub>C(4,4') (51/50)); 2,45 (d, J=8, 1 H, H-C(6') (51)); 4,50 und 4,67 (je s, je 1 H, 2 H-C(18') (51)); 5,35 bis 5,60 (m, 2 H, H-C(7',8') (51); 2 H, H-C(7,8) (50)); 5,80 bis 6,80 (m, je 10 H, je restliche vinyl. H).

8.3. (1'R,6'S)-[16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-β,γ-Carotin (54), (1R)-[16,16,16-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-β,β-Carotin (53). Analog 7.3 wurden 37,0 mg (0,0689 mmol) 51/50 mit Lindlar-Katalysator hydriert, aufgearbeitet und in Heptan isomerisiert. Anschliessend wurde an MgO/Celite 2:1 (trockengestopft, 3,6 × 25 cm) mit Hexan/Aceton 100:1 chromatographiert. Da keine vollständige Auftrennung in 54 und 53 erzielt wurde (Isomerengemische!), wurde eine breite Mischfraktion isoliert. Aus der am stärksten adsorbierten Zone konnten aus Äthanol 4,2 mg (0,00779 mmol, 11,3%) und nach Isomerisierung der Mutterlauge in bidest. H<sub>2</sub>O analog 7.3 weitere 1,7 mg (0,00315 mmol, 4,6%) kristallines [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-β,γ-Carotin 54 erhalten werden. Aus einer äthanolischen Lösung der Mischzone liessen sich 1 mg (0,0019 mmol, 2,7%) und nach analoger Isomerisierung weitere 1,9 mg (0,0035 mmol, 5,1%) Mischkristallisat 54/53 erhalten. Aus der weniger stark adsorbierten Zone wurden ca. 0,2 mg kristallines [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-β,β-Carotin 53 erhalten, das nur noch sehr wenig 54 enthielt. Das Mischkristallisat 54/53 liess sich analytisch und in kleinen Mengen auch präparativ an Alox-Fertigplatten mit Hexan/Äther 100:2 auftrennen. (Rf-Werte: 53: 0,22; 54: 0,11; knapp getrennt; bei stärkerer Belastung der Platte wesentlich grössere Rf-Werte.) Für Smp., UV./VIS. und CD. wurden ca. 2 mg Mischkristallisat 54/53 an einer präparativen Aloxplatte wie oben beschrieben aufgetrennt (bei dieser Belastung nicht mehr völlig getrennt, kleine Mischzone) und 54 aus Hexan rekristallisiert.

*Daten von 54*. Smp. (korrigiert, evakuierte Kapillare): 174,5 bis 175,5°. - UV./VIS. (Hexan): 472 (127500), 443,5 (138700), 420 (93500), 267 (24300). - CD. (Hexan): 360 (0), 330 (-2,1), 302 (0), 268 (+5,0), 249 (0), 237, (-3,4), 225 (0), 214 (+6,5). - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>) (200 MHz): 0,82 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C(17')); 1,03 (s, 6 H, H<sub>3</sub>C(16,17)); 1,72 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C(18)); 1,20 bis 1,80 (m, 8 H, H<sub>2</sub>C(2,2',3,3')); 1,97 (s, 12 H, H<sub>3</sub>C(19,19',20,20')); 1,90 bis 2,40 (m, 4 H, H<sub>2</sub>C(4,4')); 2,53 (d, J(7'/6')=9, 1 H, H-C(6')); 4,60 und 4,76 (je br. s, je 1 H, H<sub>2</sub>C(18')); 5,87 (d × d, J(6'/7')=9, J(8'/7')=15, 1 H, H-C(7')); 6,10 bis 6,80 (m, 13 H, restliche Vinyl-H der Kette). - MS.: 539 (100, M<sup>+</sup>), 447 (16,2, M<sup>+</sup>-Toluol), 333 (2,1, M<sup>+</sup>-206 (C(11'),C(12')-Doppelbindungsbruch mit H-Verschiebung)), 269,5 (6,6, M<sup>2+</sup>), 119 (71,0), 105 (81,1).

9. Synthese von (1R,1'R)-[16,16,16,16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-β,β-Carotin (68). - 9.1. (1R,1'R)-[16,16,16,16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-15,15'-Didehydro-7,7',12,12'-tetrahydro-β,β-carotin-12,12'-dion (56), (1R,1'R,6'ξ)-[16,16,16,16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-15,15'-Didehydro-7,7',12,12'-tetrahydro-β,ε-carotin-12,12'-dion (57). Zur Lösung von 65,8 mg (0,233 mmol) Isomerengemisch 40/42 (2:1) und 29,1 mg (0,118 mmol) 55 [54] in ca. 0,5 ml trockenem Benzol wurde eine solche von 3 Tropfen 10proz. Lösung von ZnCl<sub>2</sub> in

Essigester in 0,5 ml Benzol langsam getropft (Feuchtigkeitsausschluss, N<sub>2</sub>-Trockenbox, trockene Lösungsmittel, ZnCl<sub>2</sub> vor Gebrauch i.H.V. geschmolzen). Nach 14 Std. wurde das Gemisch mit dem dabei gebildeten C<sub>40</sub>-Diacetal (UV. (Äther): 274 (1), 291 (0,93); nur noch schwache Absorption im Bereich des Dienolätherspektrums: 317 (0,29)) mit 2 ml einer Lösung von 1,3 g NaOAc in 1 ml H<sub>2</sub>O und 8 ml HOAc versetzt und 5 Std. unter N<sub>2</sub> auf 95° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde auf eine eisgekühlte ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegossen, 2mal mit Äther extrahiert und wie bei 2.4 aufgearbeitet. Beim Triturieren mit Hexan kristallisierte das Rohprodukt. Durch 3malige Kristallisation aus Äther/Hexan wurden 16,2 mg hellgelbe Kristalle erhalten. Durch Chromatographie der Mutterlauge an Alox (Akt. IV, 1,5 × 10 cm) mit Toluol, bei der neben polareren Komponenten auch eine Spur des C<sub>26</sub>-Monokondensationsproduktes abgetrennt wurden und anschließender Kristallisation ergaben sich insgesamt 17,2 mg (0,030 mmol, 26%) Isomerengemisch **56/57** (ca. 1:1). - UV. (Hexan): 342 (50400), 254 (21900). - <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>) (200 MHz): 0,87, 0,89 (je s, je 3 H, je H<sub>3</sub>C(17') (**57**, 6'S und 6'R-Isomere)); 0,96 (s, 6 H, H<sub>3</sub>C(17,17') (**56**)); s, 3 H, H<sub>3</sub>C(17) (**57**)); 1,53 (s, 6 H, H<sub>3</sub>C(18,18') (**56**)); s, 3 H, H<sub>3</sub>C(18) (**57**)); 1,68 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C(18') (**57**)); 1,40 bis 1,80 (m, 8 H, H<sub>2</sub>C(2,2',3,3') (**56**)); m, 6 H, H<sub>2</sub>C(2,2',3) (**57**)); 1,88 (s, 6 H, H<sub>3</sub>C(19,19') (**56**)); s, 6 H, H<sub>3</sub>C(19,19') (**57**)); 1,80 bis 2,10 (m, 4 H, H<sub>2</sub>C(4,4') (**56**)); m, 5 H, H<sub>2</sub>C(4,3'), H-C(6') (**57**)); 2,17 (s, 6 H, H<sub>3</sub>C(20,20') (**56**)); s, 6 H, H<sub>3</sub>C(20,20') (**57**)); 2,38 (t, J=7, 2 H, H<sub>2</sub>C(7') (**57**)); 2,94 (d, J=7, 4 H, H<sub>2</sub>C(7,7') (**56**)); d, J=7, 2 H, H<sub>2</sub>C(7) (**57**)); 5,39 (br. s, 1 H, H-C(4') (**57**)); 5,87 (t, J=7, 2 H, H-C(8,8') (**56**)); t, J=7, 1 H, H-C(8) (**57**)); 6,10 (t, J=7, 1 H, H-C(8') (**57**)); 6,55 (d, J=15, 2 H, H-C(11,11') (**56**)); d, J=15, 2 H, H-C(11,11') (**57**)); 6,68 (s, 2 H, H-C(14,14') (**56**)); s, 2 H, H-C(14,14') (**57**)); 7,32 (d, J=15, 2 H, H-C(10,10') (**56**)); d, J=15, 1 H, H-C(10) (**57**)); 7,33 (d, J=15, 1 H, H-C(10') (**57**)). - MS.: 574 (6, M<sup>+</sup>+2), 573 (7, M<sup>+</sup>+1), 572 (9, M<sup>+</sup>), 446 (5), 431 (30), 291 (93), 126 (100).

9.2. (1R,1'R,12ξ,12'ξ)-[16,16,16,16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-15,15'-Didehydro-7,7',12,12'-tetrahydro-β,β-carotin-12,12'-diol (**60**), (1R,1'R,6'ξ,12ξ,12'ξ)-[16,16,16,16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-15,15'-Didehydro-7,7',12,12'-tetrahydro-β,ε-carotin-12,12'-diol (**61**). Zur Lösung von 10,4 mg Isomerengemisch **56/57** (ca. 1:1) in ca. 3 ml trockenem Äther wurde bei ca. -80° eine Spatelspitze LiAlH<sub>4</sub>, aufgeschlämmt in 1 ml Äther, getropft. Nach 10 Min. Rühren bei -80° wurde ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zugegeben, aufgewärmt, die Phasen getrennt und wie bei 2.4 aufgearbeitet. Nach dem Trocknen i.H.V. erhielten wir 10,4 mg Isomerengemisch **60/61** als farbloses Öl. Insgesamt wurden 15,5 mg Isomerengemisch **60/61** hergestellt. - UV. (Äther): 279 (0,78), 238 (1).

9.3. (1R,1'R)-[16,16,16,16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-15,15'-Didehydro-β,β-carotin (**64**), (1R,1'R,6'ξ)-[16,16,16,16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-15,15'-Didehydro-β,ε-carotin (**65**). Zu 10,4 mg (0,018 mmol) Isomerengemisch **60/61** in 1 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden bei -60° 15 Tropfen Eisessig und 15 Tropfen 48proz. wässrige HBr-Lösung gegeben und das Gemisch 2,5 Min. bei -50 bis -60° gerührt. Anschliessend wurde ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Äther zugegeben, aufgewärmt und wie bei 2.4 aufgearbeitet. Nach Chromatographie an Alox (Akt. IV, 1,6 × 10 cm) mit Toluol resultierten 8,1 mg (0,015 mmol, 83%) Isomerengemisch **64/65** als hellrotes Öl. Insgesamt wurden 12,3 mg Isomerengemisch **64/65** hergestellt. - UV./VIS. (Äther): 448 (0,83), 425 (1), ca. 330 (0,27), ca. 275 (0,21).

9.4. (1R,1'R)-[16,16,16,16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-β,β-Carotin (**68**), (1R,1'R,6'ξ)-[16,16,16,16',16',16'-<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]-β,ε-Carotin (**69**). Nach Vorhydrieren von 25,3 mg Lindlar-Katalysator in 3 ml Essigester mit 2 µl Chinolin wurden 8,1 mg Isomerengemisch **64/65** zugegeben und während 1,5 Std. hydriert. Darauf wurde über Celite filtriert, das Filtrat mit Äther verdünnt, 2mal mit eiskalter 1proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung gewaschen, anschliessend mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert, mit NaCl-Lösung nachgewaschen und nach Zusatz von Toluol i.R.V. eingedampft. Zur Isomerisierung wurde der Rückstand in 30 ml Heptan gelöst und unter Bestrahlung mit einer 250-W-Wolfram-Lampe 1,5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend wurde an MgO/Celite 1:1 (1,6 × 25 cm) mit Hexan/Aceton 100:1 chromatographiert; dabei wurde eine stark adsorbierte β,β-Carotin- (**68**) und eine weniger stark adsorbierte β,ε-Carotin-Zone (**69**) erhalten. Als Vorlauf war eine Spur ε,ε-Carotin zu sehen. Die Verbindungen **68** und **69** wurden zur Isomerisierung einzeln je in ca. 25 ml bidest. H<sub>2</sub>O unter N<sub>2</sub> 15 Std. unter Rückfluss erhitzt (dabei wurde ein mit Glas eingefasster Magnetrührer verwendet). Anschliessend wurden die Carotine durch Ätherextraktion zurückgewonnen und **68** aus Hexan und **69** aus Äthanol kristallisiert. Aus insgesamt 12,3 mg (0,023 mmol) Isomerengemisch **64/65** wurden 2,3 mg (0,0042 mmol, 19%) kristallines **68** und 2,2 mg (0,0041 mmol, 18%) kristallines **69** erhalten. Im <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum von **68** wurde die völlige Abwesenheit von **69** nachgewiesen. Für Smp., UV./VIS., CD. und MS. wurde die Substanzprobe des <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrums von **68** aus Hexan kristallisiert.

**Daten von 68.** Smp. (korrigiert, evakuierte Kapillare): 176–177°. - UV./VIS. (Hexan): 478 (120000), 450 (136000), 271 (20300). - CD. (EPA (Äther/Isopentan/Äthanol 5:5:2),  $E_{(271)} = 1,28$ ,  $-180^\circ$ ): 357 (+1,9), 324 (0), 290 (-7,5), 267 (0), 251 (+6,2), 236 (0), 227 (-8,0). - CD. ( $-150^\circ$ ): 355 (+1,0), 323 (0), 290 (-4,2), 268 (0), 249 (+3,2), 235 (0), 227 (-4,3). -  $-100^\circ$ : 358 (+0,3), 322 (0), 290 (-1,9), 265 (0), 250 (+1,3), 234 (0). -  $+20^\circ$ : ca. 280 (ca. -0,3). -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)<sup>21</sup>): 1,02 (s, 6 H,  $\text{H}_3\text{C}(17,17')$ ); ca. 1,46 (m, 4 H,  $\text{H}_2\text{C}(2,2')$ ); ca. 1,60 (m, 4 H,  $\text{H}_2\text{C}(3,3')$ ); 1,72 (s, 6 H,  $\text{H}_3\text{C}(18,18')$ ); 1,97 (s, 12 H,  $\text{H}_3\text{C}(19,19',20,20')$ ); 2,02 (m, 4 H,  $\text{H}_2\text{C}(4,4')$ ); 6,14 (m, 6 H,  $\text{H-C}(7,7',8,8',10,10')$ ); 6,24 (d,  $J \approx 10$ , 2 H,  $\text{H-C}(14,14')$ ); 6,34 (d,  $J = 15$ , 2 H,  $\text{H-C}(12,12')$ ); 6,55 bis 6,75 (m, 4 H,  $\text{H-C}(11,11',15,15')$ ). - MS.: 542 (86,  $M^+$ ), 450 (45,  $M^+$  - Toluol), 436 (1,5,  $M^+$  - Xylol), 435 (2,5,  $M^+$  - (Toluol +  $\text{CH}_3$ )), 402 (2,  $M^+$  - 140 (C(7), C(8)-Doppelbindungsbruch mit H-Verschiebung)), 384 (1,5,  $M^+$  - 158), 271 (23,  $M^{2+}$ ), 119 (99), 72 (100).

**Daten von 69.** Smp.<sup>22</sup>) (korrigiert, evakuierte Kapillare): 152,5–153°. - UV./VIS.<sup>22</sup>) (Hexan): 472 (124000), 444 (135200), 420 (91500), 267 (22900). -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz): 0,81 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}(17)$ , (6'S)-Isomeres); 0,90 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}(17')$ , (6'R)-Isomeres); 1,02 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}(17)$ ); 1,58 (br. s, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}(18')$ ); 1,20 bis 1,60 (m, 6 H,  $\text{H}_2\text{C}(2,3,2')$ ); 1,71 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}(18)$ ); 1,91 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}(19')$ ); 1,97 (s, 9 H,  $\text{H}_3\text{C}(19,20,20')$ ); 2,03 (m, 4 H,  $\text{H}_2\text{C}(4,3')$ ); 2,19 (d,  $J(7'/6') = 9$ , 1 H,  $\text{H-C}(6')$ ); 5,40 (br. s, 1 H,  $\text{H-C}(4')$ ); 5,51 (d x d,  $J(6'/7') = 9$ ,  $J(8'/7') = 15$ , 1 H,  $\text{H-C}(7')$ ); 6,00 bis 6,80 (m, 13 H, restliche vinyl. H). -  $^2\text{H-NMR}$ . ( $\text{CHCl}_3$ , 61,4 MHz, Messung ohne Lock,  $\text{CDCl}_3 = 7,286$ ): 0,815 (s, 3 D,  $\text{D}_3\text{C}(16')$ , (6'R)-Isomeres); 0,903 (s, 3 D,  $\text{D}_3\text{C}(16')$ , (6'S)-Isomeres); 1,022 (s, 3 D,  $\text{D}_3\text{C}(16)$ ). - MS.: 542 (95,  $M^+$ ), 483 (5,  $M^+$  - 59 (retro-Diels-Alder)), 450 (40,  $M^+$  - Toluol), 416 (4,  $M^+$  - 126 (Trideuterio- $\epsilon$ -Ring)), 402 (2,  $M^+$  - 140 (C(7), C(8)- und C(7'), C(8')-Doppelbindungsbruch mit H-Verschiebung)), 391 (20,  $M^+$  - (92 + 59)), 324 (13,  $M^+$  - (92 + 126)), 126 (65), 119 (100).

**10. Synthese von (1R,1'R,6S,6'S)-[16,16,16,16',16'- $^2\text{H}_6$ ]- $\gamma,\gamma$ -Carotin (71).** - 10.1. (1R,1'R,6S,6'S)-[16,16,16,16',16'- $^2\text{H}_6$ ]-15,15'-Didehydro-7,7',12,12'-tetrahydro- $\gamma,\gamma$ -carotin-12,12'-dion (59). Analog 9.1 wurden 123,6 mg (0,437 mmol)  $\gamma\text{-C}_{14}$ -Acetall 41 mit dem Dienoläther 55 kondensiert. Im Gegensatz zu 9.1 wurde 59 nicht durch direktes Auskristallisieren erhalten, sondern zunächst an Alox (Akt. IV,  $1,5 \times 12$  cm) mit Toluol chromatographiert und erst anschliessend aus Hexan kristallisiert. Durch mehrmaliges Kristallisieren wurden schliesslich 19,7 mg (0,0344 mmol, 16%) 59 erhalten. - Smp. (evakuierte Kapillare): 111–113°. - UV. (Hexan): 341 (49800), ca. 250 (21400), 227 (21400). - CD. (Hexan) (sehr schwach): ca. 342 (max. +0,5,  $E = 3,1!$ ), 220 (+1,6,  $E = 1,32$ ). -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ) (200 MHz): 0,86 (s, 6 H,  $\text{H}_3\text{C}(17,17')$ ); 1,20 bis 1,70 (m, 8 H,  $\text{H}_2\text{C}(2,2',3,3')$ ); 1,84 (s, 6 H,  $\text{H}_3\text{C}(19,19')$ ); 1,80 bis 2,55 (m, 10 H,  $\text{H}_2\text{C}(4,4',7,7')$  und  $\text{H-C}(6,6')$ ); 2,16 (s, 6 H,  $\text{H}_3\text{C}(20,20')$ ); 4,52 und 4,79 (je br. s, je 2 H,  $\text{H}_2\text{C}(18,18')$ ); 5,98 (t,  $J = 7$ , 2 H,  $\text{H-C}(8,8')$ ); 6,57 (d,  $J = 15$ , 2 H,  $\text{H-C}(11,11')$ ); 6,71 (s, 2 H,  $\text{H-C}(14,14')$ ); 7,34 (d,  $J = 15$ , 2 H,  $\text{H-C}(10,10')$ ). - MS.: 574 (8,  $M^+$  + 2), 573 (11,  $M^+$  + 1), 572 (23,  $M^+$ ), 557 (5), 446 (42), 432 (34), 126 (93), 81 (100).

10.2. (1R,1'R,6S,6'S,12 $\zeta$ ,12' $\xi$ )-[16,16,16,16',16'- $^2\text{H}_6$ ]-15,15'-Didehydro-7,7',12,12'-tetrahydro- $\gamma,\gamma$ -carotin-12,12'-diol (63). Insgesamt 19 mg 59 wurden analog 9.2 reduziert. - UV. (Äther): 281 (0,793), 238 (1).

10.3. (1R,1'R,6S,6'S)-[16,16,16,16',16'- $^2\text{H}_6$ ]-15,15'-Didehydro- $\gamma,\gamma$ -carotin (67). Die Lösung von 9 mg (0,016 mmol) 63 in 18 ml trockenem Benzol wurde unter  $\text{N}_2$  zum Sieden erhitzt und mit 0,9 ml einer ges. Lösung von *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol versetzt. Nach 5 Min. wurde analog 8.2 aufgearbeitet und an Alox IV chromatographiert. Dabei resultierten 5,1 mg (0,0094 mmol, 59%) 67 als orangerotes Öl (Isomerengemisch). - UV./VIS. (Äther): 445 (0,916), 419 (1), 326 (0,302), 313 (0,238), 269 (0,276).

10.4. (1R,1'R,6S,6'S)-[16,16,16,16',16'- $^2\text{H}_6$ ]- $\gamma,\gamma$ -Carotin (71). Analog 9.4 wurden 4,4 mg (0,0081 mmol) 67 hydriert, isomerisiert und kristallisiert; dabei resultierten 1,6 mg (0,0029 mmol, 36%) kristallines 71, das für Smp., UV./VIS. und CD. aus Hexan rekristallisiert wurde. Insgesamt wurden 4,0 mg 71 hergestellt. - Smp. (korrigiert, evakuierte Kapillare): 203–203,5°. - UV./VIS. (Hexan): 468 (155900), 438 (154100), 414 (99800), 265,5 (33900). - CD. (Hexan): 345 (0), 328 (-2,0), 297 (0), 266 (+9,7), 240 (0), 228 (-3,4), 218 (0). -  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ) (200 MHz): 0,82 (s, 6 H,  $\text{H}_3\text{C}(17,17')$ ); 1,20 bis 1,70 (m, 8 H,  $\text{H}_2\text{C}(2,2',3,3')$ ); 1,96 (s, 12 H,  $\text{H}_3\text{C}(19,19',20,20')$ ); 1,90 bis 2,20 (m, 2 H, je

<sup>21</sup>) Zuordnung mit Hilfe von [27a].

<sup>22</sup>) Für Smp. und UV./VIS. wurde 69 aus Hexan rekristallisiert.

1 H-C(4,4'); 2,20 bis 2,40 (*m*, 2 H, je 1 H-C(4,4')); 2,52 (*d*,  $J(7/6$  bzw.  $7'/6')=9$ , 2 H, H-C(6,6')); 4,60 und 4,76 (je *br. s.*, je 2 H, H<sub>2</sub>C(18,18')); 5,86 (*d* × *d*,  $J(6/7$  bzw.  $6'/7')=9$ ,  $J(8/7$  bzw.  $8'/7')=15$ , 2 H, H-C(7,7')); 6,10 bis 6,80 (*m*, 12 H, restliche vinyl. H der Kette). - MS.: 542 (100, *M*<sup>+</sup>), 450 (9.2, *M*<sup>+</sup> - Toluol), 416 (1.7, *M*<sup>+</sup> - 126 (*d*<sub>3</sub>- $\gamma$ -Ring)), 384 (1.4, *M*<sup>+</sup> - 158), 336 (1.7, *M*<sup>+</sup> - 206 (C(11), C(12)- hzw. C(11'), C(12')-Doppelbindungsbruch mit H-Verschiebung)), 271 (3.0, *M*<sup>2+</sup>), 105 (51).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H.P. Märki, Synthesen von stereoselektiv deuterierten Carotinen, Dissertation, Univ. Zürich 1980.
- [2] C.H. Eugster, R. Buchecker, Ch. Tschärner, G. Uhde & G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* 52, 1729 (1969).
- [3] S. Liaaen-Jensen, *Pure Appl. Chem.* 47, 129 (1976).
- [4] C.H. Eugster, *Pure Appl. Chem.* 51, 463 (1979).
- [5] S. Liaaen-Jensen, *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe* 39, 123 (1980).
- [6] R. Buchecker, R. Egli, H. Regel-Wild, Ch. Tschärner, C.H. Eugster, G. Uhde & G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* 56, 2548 (1973).
- [7] G. Ohloff, E. Otto, V. Rautenstrauch & G. Snatzke, *Helv. Chim. Acta* 56, 1874 (1973).
- [8] D. Behr, I. Wahlberg, T. Nishida & C.R. Enzell, *Acta Chem. Scand.* B 32, 391 (1978); *ibidem*, *ibid.* B 33, 701 (1979).
- [9] A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger & D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* 38, 1890 (1955).
- [10] G. Stork & A.W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 5068 (1955).
- [11] F.B. Mallory, J.T. Gordon & R.L. Conner, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 1362 (1963); Y. Tsuda, A. Morimoto, T. Sano, Y. Inubushi, F.B. Mallory & J.T. Gordon, *Tetrahedron Lett.* 1965 (1427).
- [12] a) G. Britton, *Pure Appl. Chem.* 47, 223 (1976); b) T.W. Goodwin, in: 'Natural Substances formed biologically from Mevalonic acid', Academic Press, London 1970.
- [13] G. Britton, W.J.S. Lockley, N.J. Patel, T.W. Goodwin & G. Englert, *Chem. Commun.* 1977, 655; G. Britton, T.W. Goodwin, W.J.S. Lockley, A.P. Munday, N.J. Patel & G. Englert, *ibid.* 1979, 27.
- [14] A. Ben-Aziz, G. Britton & T.W. Goodwin, *Phytochemistry* 12, 2759 (1973).
- [15] L. Zechmeister, *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe* 18, 223 (1960).
- [16] A. Zumbrunn, Dissertation in Vorbereitung.
- [17] I.R. Vose, G. Britton & T.W. Goodwin, unpublizierte Arbeiten, zitiert in [12] a).
- [18] D. Fahey & B.V. Milborrow, *Phytochemistry* 17, 2077 (1978).
- [19] A. Hofer, Chemische Synthese und Biosynthese von spezifisch isotoopenmarkierten Carotinen, Dissertation, Univ. Zürich 1981.
- [20] A. Hofer & C.H. Eugster, Publikation in Vorbereitung.
- [21] J.W. Porter & S.L. Spurgeon, *Pure Appl. Chem.* 51, 609 (1979).
- [22] S.C. Kushwaha, C. Subbarayan, D.A. Beeler & J.W. Porter, *J. Biol. Chem.* 244, 3635 (1969).
- [23] S.C. Kushwaha, G. Suzue, C. Subbarayan & J.W. Porter, *J. Biol. Chem.* 245, 4708 (1970).
- [24] H.M. Hill, S.K. Calderwood & L.J. Rogers, *Phytochemistry* 10, 2051 (1971).
- [25] P.M. Bramley, A. Than & B.H. Davies, *Phytochemistry* 16, 235 (1977).
- [26] V. Sturzenegger, R. Buchecker & G. Wagnière, *Helv. Chim. Acta* 63, 1074 (1980).
- [27] a) W. Vetter, G. Englert, N. Rigassi & U. Schwietler, in: Carotenoids (Ed. O. Isler, H. Gutmann & U. Solms) Seite 189ff., Birkhäuser Basel 1971; b) G. Englert, *Helv. Chim. Acta* 58, 2367 (1975).
- [28] D.H.R. Barton & J.M. Beaton, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 199 (1962).
- [29] L.F. Fieser & W.P. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.* 60, 2631 (1938).
- [30] A.K. Bose & B. Lal, *Tetrahedron Lett.* 1973, 3937.
- [31] H.C. Brown & S. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 1669 (1973).
- [32] A. Bowers, T.G. Halsall, E.R.H. Jones & A.J. Lemin, *J. Chem. Soc.* 1953, 2548.
- [33] A. Tahara & Y. Ohtsuka, *Jap. Pat.*; ref. *Chem. Abstr.* 81, 105755 (1974).
- [34] H. Corrodi & E. Hardegger, *Helv. Chim. Acta* 38, 2030, 2038 (1955); A. Züst, F. Lohse & E. Hardegger, *ibid.* 43, 1274 (1960).
- [35] J.K. Kochi, J.D. Bacha & T.W. Bethea, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 6538 (1967).
- [36] M. Ribi & C.H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* 52, 1732 (1969).
- [37] N.M. Weinshenker, C.M. Shen & J.Y. Wong, *Org. Synth.* 56, 95 (1977).

- [38] E.J. Corey & G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* 1979, 399.
- [39] H. O. House & G. H. Rasmusson, *J. Org. Chem.* 26, 4278 (1961).
- [40] S. Escher, P. Loew & D. Arigoni, *Chem. Commun.* 1970, 823.
- [41] J. F. Harrod & A. J. Chalk, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1776 (1964).
- [42] P. A. Grieco, M. Nishizawa, N. Marinovic & W. J. Ehmann, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 7102 (1976).
- [43] J. Andrieux, D. H. R. Barton & H. Patin, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1977, 359.
- [44] P. A. Grieco & N. Marinovic, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2545.
- [45] M. S. Kharasch, R. C. Seyler & F. R. Mayo, *J. Am. Chem. Soc.* 60, 882 (1938).
- [46] H. Hogeveen & T. B. Middelkoop, *Tetrahedron Lett.* 1973, 3671, 4325.
- [47] S. Pürro, A. Pryde, J. Zsindely & H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 61, 266 (1978).
- [48] P. X. Iten & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* 61, 1134 (1978).
- [49] P. Golborn & F. Scheinmann, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1973, 2870.
- [50] J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen & T. Walker, *J. Chem. Soc.* 1952, 1094.
- [51] O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg & P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* 39, 249 (1956).
- [52] O. Isler, L. H. Chopard-dit-Jean, M. Montavon, R. Rüegg & P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* 40, 1256 (1957).
- [53] R. Buchecker & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* 54, 327 (1971).
- [54] O. Isler, M. Montavon, R. Rüegg & P. Zeller, *Liebigs Ann. Chem.* 603, 129 (1957).
- [55] P. Karrer & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* 33, 1172 (1950).
- [56] A. G. Andrewes & S. Liaaen-Jensen, *Acta Chem. Scand.* 27, 1401 (1973).
- [57] K. Mislow, R. E. O'Brien & H. Schaefer, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 1940 (1962).
- [58] C. Martius & G. Schorre, *Liebigs Ann. Chem.* 570, 140 (1950).
- [59] H. P. Märki & C. H. Eugster, *Chem. Commun.* 1980, 527.
- [60] K. Noack & A. J. Thomson, *Helv. Chim. Acta* 62, 1902 (1979).
- [61] R. Buchecker, *Dissertation*, Univ. Zürich 1972.
- [62] K. W. Baldry & M. J. T. Robinson, *Tetrahedron* 33, 1663 (1977).
- [63] H. Booth & J. R. Everett, *Can. J. Chem.* 58, 2714 (1980).
- [64] R. E. Carter & L. Melander, *Adv. Phys. Org. Chem.* 10, 1 (1973).
- [65] K. Mislow, R. Graeve, A. J. Gordon & G. H. Wahl, jr., *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1733 (1964).
- [66] E. W. Garbisch, jr., *J. Org. Chem.* 27, 4243, 4249 (1962).
- [67] F. Johnson, *Chem. Rev.* 68, 375 (1968).
- [68] Y. Senda, S. Imaizumi, S. Ochiai & K. Fujita, *Tetrahedron* 30, 539 (1974).
- [69] Y. Senda & S. Imaizumi, *Tetrahedron* 30, 3813 (1974).
- [70] B. Pullman, J. Langlet & H. Berthot, *J. Theor. Biol.* 23, 492 (1969); *idem*, *J. Mol. Struct.* 6, 139 (1970).
- [71] B. Honig, B. Hudson, B. D. Sykes & M. Karplus, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 68, 1289 (1971).
- [72] M. Hallenstvet, R. Buchecker, G. Borch & S. Liaaen-Jensen, *Phytochemistry* 16, 583 (1977).
- [73] N. Arpin, J.-L. Fiasson, M. P. Bouchez-Dangye-Caye, G. W. Francis & S. Liaaen-Jensen, *Phytochemistry* 10, 1595 (1971).
- [74] A. G. Andrewes, H. Kjøsen, S. Liaaen-Jensen, K. H. Weisgraber, R. J. J. C. Lousberg & U. Weiss, *Acta. Chem. Scand.* 25, 3878 (1971).
- [75] B. Johannes, H. Brzezinka & H. Budzikiewicz, *Org. Mass. Spectrom.* 9, 1095 (1974).
- [76] R. Buchecker & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* 63, 2531 (1980); R. Buchecker, C. H. Eugster & C. Litchfield, *ibid.* 60, 2870 (1977).
- [77] T. Miyase, P. Rüedi & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* 60, 2789 (1977).
- [78] Ch. Tschärner, *Dissertation*, Univ. Zürich, 1960.
- [79] P. Naegeli, Patent der L. Givaudan & Cie. S.A., Vernier-Genf, von 1975, DOS 2514815.
- [80] H. Oediger & K. Eiter, *Chem. Ber.* 97, 549 (1964).
- [81] E. J. Corey, N. W. Gilman & B. E. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 5616 (1968).
- [82] O. Isler, H. Gutmann, M. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser & P. Zeller, *Helv. Chim. Acta* 40, 1242 (1957).