

## 237. Technische Verfahren zur Synthese von Carotinoiden und verwandten Verbindungen aus Oxo-isophoron. I. Modifizierung der *Kienzle-Mayer-Synthese* von (3*S*, 3'*S*)-Astaxanthin<sup>1)</sup>

von Erich Widmer, Reinhard Zell, Teodor Lukáč, Marco Casadei<sup>2)</sup>, Peter Schönholzer und Emil A. Broger

Zentrale Forschungseinheiten der *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, CH-4002 Basel

(19. VI. 81)

---

Technical Procedures for the Synthesis of Carotenoids and Related Compounds from 6-Oxo-isophorone.  
I. Modification of the *Kienzle-Mayer-Synthesis* of (3*S*, 3'*S*)-Astaxanthin

### Summary

An efficient synthesis of (3*S*, 3'*S*)-astaxanthin (**1a**) in high yield and optical purity starting from (4*R*, 6*R*)-4-hydroxy-2,2,6-trimethylcyclohexanone (**4**) is reported. The absolute configuration of **1a**, previously derived from ORD. data, has been confirmed by X-ray analysis of **5**, a derivative of 6-oxo-isophorone (**2**). The key features of the improved synthesis are the two-step conversion of **4** to the key intermediate (4*S*)-2,6,6-trimethyl-4-hydroxy-2-cyclohexen-1-one (**14**), a new method for the partial reduction of the sterically hindered triple bond of (*S*)-6-hydroxy-3-(5-hydroxy-3-methyl-3-penten-1-ynyl)-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexen-1-one (**32**), and *Wittig* olefination of the dialdehyde 1,6-dimethyl-1,3,5-octatrienedial (**38**) using phosphonium salt **37** with a free hydroxyl group.

---

**1. Einleitung.** - Astaxanthin, einem in der Fauna - vor allem bei Fischen und Crustaceen - weit verbreiteten Pigment [1] wurde durch *Andrewes et al.* [2] die (3*S*, 3'*S*)-Konfiguration **1a** zugeordnet (*Schema 1*). Sehr überraschend waren daher neuere Befunde, die gezeigt haben, dass nicht nur das (*S*, *S'*)-Isomere **1a**, sondern alle optischen Isomeren dieses Carotinoide in der Natur vorkommen; so wurden z. B. aus Hummereiern alle optischen Isomeren des Astaxanthins isoliert [3]. Schon früher war in einer Hefe (3*R*, 3'*R*)-Astaxanthin (**1c**) aufgefunden worden [4].

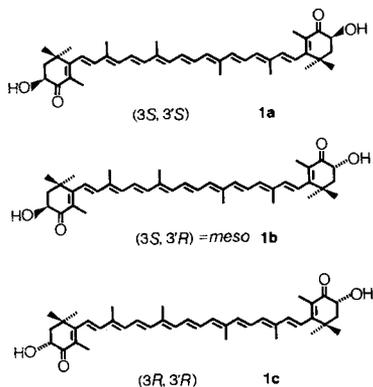
Vor drei Jahren wurde die bisher einzige Totalsynthese von (3*S*, 3'*S*)-Astaxanthin (**1a**) veröffentlicht [5] und damit auch die früher aufgrund von CD.-Spektren abgeleitete absolute Konfiguration [2] bestätigt. Diese Synthese [5] enthielt jedoch einige Engpässe, die eine Überarbeitung des Konzeptes im Hinblick auf ein technisches Verfahren zur Herstellung von Astaxanthin notwendig machten.

---

<sup>1)</sup> Teilweise vorgetragen am 6th International Symposium on Carotenoids 1981, Liverpool, U.K.

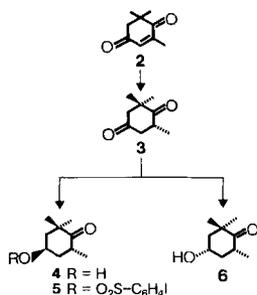
<sup>2)</sup> Jetzt Chemiebetriebe Basel.

Schema 1



**2. Ergebnisse.** - Das (4*R*, 6*R*)-4-Hydroxy-2, 2, 6-trimethylcyclohexanon (**4**) ist seit kurzem leicht zugänglich geworden [6] (s. *Schema 2*). Die absolute Konfiguration am C(6) war damals aus ORD.-Spektren des chemischen Vorläufers **3** abgeleitet worden [7]; diejenige am C(4) ergab sich dann aus den <sup>1</sup>H-NMR.-Spektren des Hydroxyketons **4** [8]. Die hier beschriebene Röntgenstrukturanalyse des *p*-Jodbenzolsulfonsäureesters **5** hat diese Zuordnung nunmehr bestätigt (s. Kap. 3).

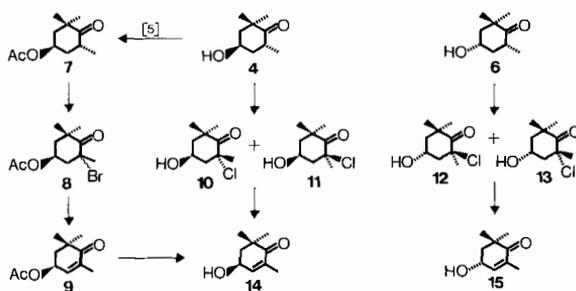
Schema 2



Das (4*R*, 6*R*)-Hydroxyketon **4** liess sich bisher [5] nur über vier Stufen (**4** → **7** → **8** → **9** → **14**) und mit teilweise teuren Reagenzien in das (4*S*)-Hydroxyketon **14** überführen (s. *Schema 3*). Da dieser chirale Baustein bei der Synthese einer ganzen Reihe von optisch aktiven Naturprodukten eine zentrale Stellung einnimmt (vgl. z. B. die Übersichten in [9] und [10]), erschien eine Vereinfachung seiner Synthese besonders lohnend.

In der Folge zeigte sich, dass ohne Schutz der Hydroxylfunktion durch einfaches Behandeln von **4** mit Sulfurylchlorid direkt und in fast quantitativer Ausbeute das Gemisch der diastereomeren  $\alpha$ -Chlorketone **10** und **11** entstand. Auch die anschließende Dehydrochlorierung mit 5-Äthyl-2-methylpyridin bot keine Probleme mehr, so dass der chirale Baustein **14** nunmehr in zwei einfachen Stufen und in über 92% Gesamtausbeute aus **4** zugänglich geworden ist.

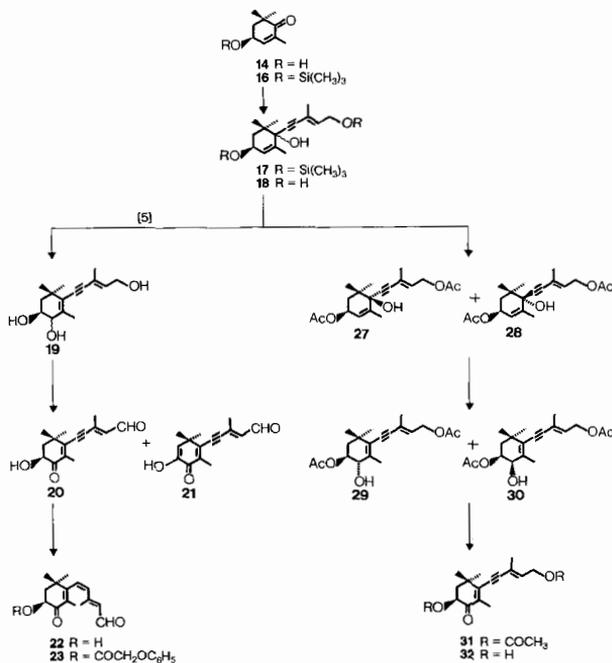
Schema 3



Bei der katalytischen Hydrierung des chiralen Diketons **3** entstand jeweils in geringer Menge (*ca.* 10% [6]) auch das *cis*-Hydroxyketon **6** mit (4*S*, 6*R*)-Konfiguration. In völlig analoger Weise stellten wir daraus über **12/13** auch das ungesättigte Hydroxyketon **15** mit (4*R*)-Konfiguration her. Seine Überführung in (3*R*, 3'*R*)-Astaxanthin (**1c**) auf ganz neuem Wege sowie weitere, neuartige Zugänge zu (4*R*)- und (4*S*)-Bausteinen der enantiomeren Astaxanthine **1a-1c** sollen demnächst beschrieben werden [11].

Zur Synthese von (3*S*, 3'*S*)-Astaxanthin (**1a**) stellten wir zunächst in bekannter Weise [5] über **16** das Gemisch der diastereomeren Disilyläther **17** bzw. der Triole **18** her (*Schema 4*). Das Konzept von *Kienzle & Mayer* [5] erforderte nun den Aufbau

Schema 4



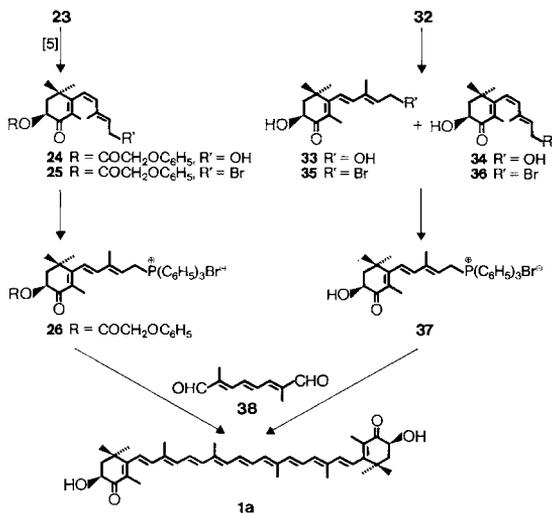
des Hydroxy-ketoaldehyds **20** aus **19**, da nur die Präsenz einer zusätzlichen, konjugierten Carbonylfunktion in der Seitenkette eine katalytische Partialhydrierung der Dreifachbindung mit genügender Selektivität ermöglichte ( $\rightarrow$  **22**).

Die dafür notwendige regioselektive Oxydation der diastereomeren Triole **19** erwies sich jedoch als eigentlicher Engpass dieses Synthesekonzeptes, indem sich auch bei milder Oxydation mit  $\text{MnO}_2$  eine partielle Dehydrierung zur optisch inaktiven Tricarbonylverbindung **21** nicht unterdrücken liess. Insbesondere bei grossen Ansätzen konnte **20** nurmehr durch Säulenchromatographie rein isoliert werden, und die Ausbeute fiel unter 50%. Andere Oxydationssysteme erwiesen sich als unbrauchbar.

Da wir kürzlich zeigen konnten [12], dass sich die sterisch gehinderte Dreifachbindung von **32** (s. *Schema 4*) mit 2 Atom-Äquiv. Zink in Eisessig leicht und selektiv zu einer Doppelbindung reduzieren lässt, bot sich ein verändertes Synthesekonzept für Astaxanthin (**1a**) an. Dabei wurde die Oxydation  $19 \rightarrow 20$  umgangen, und auch die anschliessende Rückreduktion der Aldehydfunktion ( $23 \rightarrow 24$ ) mit teuren Hydriden [5] entfiel. Dem neuen Synthesekonzept folgend wurde Triol **18** zunächst selektiv acetyliert. Das resultierende Diastereomeregemisch **27/28** wurde ohne weitere Reinigung durch Verwendung eines Orthovanadat-Katalysators [13] unter wasserfreien Bedingungen einer Allylumlagerung unterworfen. Oxydation von **29/30** mit aktivem Braunstein, die nun erwartungsgemäss keinerlei Probleme mehr bot, und basenkatalysierte Alkohololyse des Diesters **31** lieferten das Dihydroxyketon **32** [14]. Alle Reaktionen zur Überführung von **16** in **32** verliefen in guter Ausbeute (Totalausbeute an (*9E*)-Isomeren **32**: 58%), und eine Reinigung der Zwischenprodukte war nicht erforderlich.

Wie oben erwähnt, wurde **32** durch Zink in Eisessig in *ca.* 90% Ausbeute partiell reduziert [12]. Dabei entstand ein Gemisch des (*7E*)-Isomeren **33** und des thermodynamisch stabileren (*7Z*)-Isomeren **34** im Verhältnis von *ca.* 1:6. Als Neben-

Schema 5

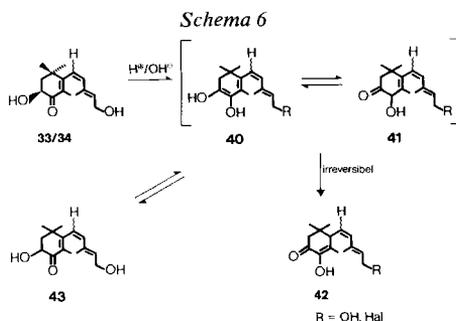


reaktion (ca. 10%) wurde Hydrogenolyse der primären Hydroxylgruppe beobachtet.

Wir hatten schon früher gezeigt [12], dass die durch ihre Lage in  $\alpha$ -Stellung zur Carbonylgruppe desaktivierte Ring-Hydroxylgruppe unter den Bedingungen der nachfolgenden Reaktionen nicht reagiert. Auf die in der bisherigen Synthese [5] benutzte teure Phenoxyacetyl-Schutzgruppe (s. **22**  $\rightarrow$  **23**  $\rightarrow$  **24**  $\rightarrow$  **25**  $\rightarrow$  **26**) wurde deshalb verzichtet. Die primäre allylische Hydroxylgruppe im Gemisch **33/34** liess sich durch Behandeln mit wässriger HBr-Lösung in bekannter Weise [15] selektiv durch ein Br-Atom ersetzen ( $\rightarrow$  **35/36**). Ohne Isolierung wurde **35/36** mit Triphenylphosphin unter gleichzeitiger Isomerisierung in ausgezeichneter Ausbeute (70% bzgl. **32**) zum all-*trans*-Phosphoniumbromid **37** umgesetzt<sup>3)</sup>. Im Gegensatz zum geschützten Phosphoniumsalz **26** liess sich **37** ausgezeichnet kristallisieren und reinigen, was besonders im Hinblick auf ein technisches Verfahren von entscheidender Bedeutung ist.

Bei Einhalten der beschriebenen Bedingungen (s. exper. Teil) verliefen die Schritte **33/34**  $\rightarrow$  **35/36**  $\rightarrow$  **37** völlig problemlos. Wurde jedoch **33/34** mit wässriger HHal-Lösung bei ca. 30°, oder aber mit KOH-Lösung behandelt, so entstanden in irreversibler Reaktion die entsprechenden tautomeren Produkte **42** (Schema 6). Dabei dürfte sich ein Gleichgewicht zwischen den tautomeren Hydroxyketonen **33/34** und **41** über das Endiol **40** ausbilden, wobei sich **40** und **41** irreversibel zum stabileren Diosphenol **42** isomerisieren können [16-18]<sup>4)</sup>. Diesen leichten Zugang zum iso-Astaxanthin-Baustein **42** haben wir inzwischen auch präparativ ausgenutzt [19].

Bei der Umsetzung von **33/34** mit HBr-Lösung während 15 Minuten bei 0° trat keine wesentliche Racemisierung ( $\leq 1\%$ ) ein, welche im Prinzip über das Endiol **40** (R=OH) möglich wäre. Erst eine Reaktionsdauer von 1 Std. und mehr bewirkte partielle Racemisierung am C(3); aus analytischen Gründen wurde deren Ausmass erst am Endprodukt **1a** bestimmt (s. unten).



Die anschliessende *Wittig*-Kondensation von 2 mol **37** mit 1 mol C<sub>10</sub>-Dialdehyd **38** [1] und Natriummethanolat als Base verlief problemlos und lieferte (3*S*,3'*S*)-Astaxanthin (**1a**) in ca. 65% Ausbeute und hoher optischer Reinheit; die spektroskopischen Daten stimmten mit Literaturwerten [20] überein. Wurde die *Wittig*-Olefinierung in 1,2-Epoxybutan als Lösungs- und Kondensationsmittel (HBr-Akzeptor) durchgeführt, so ergab sich ein Produkt von besonders hoher enantio-

<sup>3)</sup> Mit wässriger HCl-Lösung wurden die zu **35/36** analogen allylischen Chloride erhalten, die sich, da weniger reaktiv, in nur 55proz. Ausbeute in das **37** entsprechende Phosphoniumchlorid überführen liessen.

<sup>4)</sup> Bei der Rückreaktion von **40** entsteht natürlich das Racemat **43**.

merer Reinheit, wie die HPLC.-Analyse der daraus hergestellten Di-(–)-camphan-säureester (Methodik s. [21] [22]) ergab: 97,7% (3*S*, 3'*S*)- (**1a**) und nur 2,2% (3*S*, 3'*S*; *meso*)-Astaxanthin (**1b**).

Aus dem Wert von 2,2% *meso*-Astaxanthin lässt sich für das benutzte Phosphoniumsalz **37** ein (*S*)-Gehalt von immerhin 98,9% berechnen. Dies bedeutet, dass, wie oben angedeutet, auf den Stufen **32** → **37** (*Schema 5*) nur eine sehr geringfügige Racemisierung (*ca.* 1%) eingetreten war. Für die Synthese optisch hochreiner, symmetrischer Carotinoide werden also grosse Anforderungen an die enantiomere Reinheit der benutzten Phosphoniumsalze gestellt<sup>5</sup>). Diese Resultate demonstrieren auch, dass die quantitative HPLC.-Analyse eine recht empfindliche Methode zur Bestimmung der optischen Reinheit von Astaxanthin darstellt.

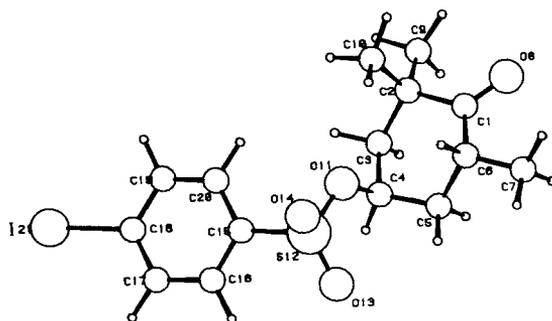
Damit war es also gelungen, die bekannte [5] Synthese von (3*S*, 3'*S*)-Astaxanthin (**1a**) durch Reduktion der Reaktionsschritte und Eliminierung der Engpässe wesentlich zu vereinfachen. Das resultierende Verfahren ist in der Stufenzahl zwar immer noch relativ aufwendig, erlaubt aber die problemlose Herstellung von beliebigen Mengen von (3*S*, 3'*S*)-Astaxanthin (**1a**) in hoher optischer Reinheit.

**3. Absolute Konfiguration von 5.** – 3.1. *Kristalldaten.* C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>IO<sub>4</sub>S, Mol.-Gew. 422,28. Kristallsystem: monoklin; Raumgruppe *P*2<sub>1</sub>, *Z* = 2. Zellkonstanten: *a* = 16,073(6) Å, *b* = 6,297(3) Å, *c* = 8,336(4) Å, β = 98,08°(3); Volumen der Elementarzelle: 835,32 Å<sup>3</sup>; berechnete Dichte = 1,69 gcm<sup>-3</sup>. Kristall farblos, Grösse 0,2 × 0,2 × 0,5 mm<sup>3</sup>, μ = 18,98 cm<sup>-1</sup> (λ = 0,71069 Å).

3.2. *Diffraktometerdaten.* Die zur Strukturbestimmung verwendeten Beugungsintensitäten wurden mit einem Vierkreisdiffraktometer *Hilger & Watts Y 290/PDP 8* gemessen. Strahlung *MoKα* (λ = 0,71069) (*Zr*-Filter). Messbereich 0–24°, 'Scan' ω-2θ.

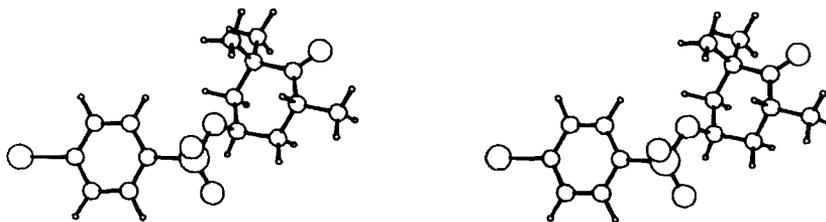
3.3. *Strukturbestimmung.* Mit einer *Patterson*-Berechnung wurde die Lage des Jodatoms gefunden, diejenige der übrigen Atome mit einer Differenz-*Fourier*-Berechnung. Die Verfeinerung der Atome erfolgte anisotrop mit 'full matrix least squares' [23]. Die Parameter der Wasserstoffatome wurden vor jedem Zyklus berechnet und als konstante Werte mitgeführt. Konvergenz wurde bei einem *R*-Wert von 5,0% für 1406 Reflexe mit *I* > 2,5σ(*I*) erreicht.

3.4. *Resultate.* Die wichtigsten Daten wie Koordinaten der Atome, Bindungslängen und -winkel [24] sind in den *Tabellen 1–5* zusammengestellt. Die Numerierung der Atome kann *Figur 1* entnommen werden. *Figur 2* ist eine *PLUTO*-Stereo-*projektion* [25] von **5**.



Figur 1. *Stereoprojektion und Numerierung der Atome von 5*

<sup>5</sup>) Für einen Gehalt von 1% *meso*-Astaxanthin (**1b**) im Endprodukt **1a** muss das verwendete Phosphoniumsalz also einen Enantiomeregehalt von 99,5% aufweisen.



Figur 2. PLUTO-Stereoprojektion von 5.

Tabelle 1. Koordinaten der Atome (Standardabweichungen)

Atome	x	y	z
C(1)	0,4000 (6)	-0,0841 (17)	0,5599 (12)
C(2)	0,3979 (5)	0,0160 (23)	0,7274 (11)
C(3)	0,3809 (7)	0,2546 (18)	0,7099 (14)
H(1)-C(3)	0,4393	0,3305	0,6934
H(2)-C(3)	0,3612	0,3092	0,8215
C(4)	0,3149 (7)	0,3264 (16)	0,5715 (12)
H(1)-C(4)	0,3181	0,4968	0,5591
C(5)	0,3299 (7)	0,2263 (20)	0,4152 (13)
H(1)-C(5)	0,2798	0,2735	0,3218
H(2)-C(5)	0,3892	0,2833	0,3852
C(6)	0,3328 (6)	-0,0203 (23)	0,4223 (11)
H(1)-C(6)	0,2735	-0,0846	0,4467
C(7)	0,3448 (10)	-0,1121 (31)	0,2626 (16)
H(1)-C(7)	0,3435	-0,2836	0,2632
H(2)-C(7)	0,4028	-0,0582	0,2249
H(3)-C(7)	0,2923	-0,0531	0,1793
O(8)	0,4496 (5)	-0,2239 (15)	0,5401 (11)
C(9)	0,4816 (7)	-0,0165 (34)	0,8346 (15)
H(1)-C(9)	0,5005	-0,1812	0,8425
H(2)-C(9)	0,4727	0,0402	0,9532
H(3)-C(9)	0,5298	0,0766	0,7895
C(10)	0,3273 (8)	-0,1052 (22)	0,8006 (15)
H(1)-C(10)	0,3209	-0,0083	0,9051
H(2)-C(10)	0,3456	-0,2641	0,8397
H(3)-C(10)	0,2681	-0,1107	0,7216
O(11)	0,2317 (4)	0,2591 (12)	0,6090 (8)
S(12)	0,1518 (2)	0,3961 (4)	0,5488 (3)
O(13)	0,1672 (5)	0,5270 (18)	0,4174 (8)
O(14)	0,0841 (5)	0,2478 (14)	0,5273 (10)
C(15)	0,1407 (5)	0,5587 (13)	0,7173 (10)
C(16)	0,1055 (6)	0,7568 (19)	0,6872 (11)
H(1)-C(16)	0,0897	0,8130	0,5643
C(17)	0,0903 (6)	0,8850 (19)	0,8178 (12)
H(1)-C(17)	0,0605	1,0383	0,7972
C(18)	0,1142 (6)	0,8104 (14)	0,9734 (11)
C(19)	0,1498 (6)	0,6060 (19)	1,0032 (12)
H(1)-C(19)	0,1665	0,5478	1,1254
C(20)	0,1624 (6)	0,4853 (21)	0,8743 (11)
H(1)-C(20)	0,1899	0,3293	0,8941
I(21)	0,0924	1,0000	1,1706

Tabelle 2. *Anisotrope Temperaturfaktoren*

$$T = e^{-\nu p} (B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{23}kl + B_{13}hl + B_{12}hk)$$

Atome	$B_{11}$	$B_{22}$	$B_{33}$	$B_{23}$	$B_{13}$	$B_{12}$
C(1)	0,0032	0,0158	0,0166	0,0001	0,0032	0,0010
C(2)	0,0038	0,0170	0,0136	0,0023	0,0020	-0,0006
C(3)	0,0043	0,0147	0,0165	-0,0058	-0,0013	-0,0016
C(4)	0,0044	0,0105	0,0164	-0,0032	0,0039	-0,0011
C(5)	0,0045	0,0216	0,0134	0,0092	0,0040	0,0025
C(6)	0,0039	0,0220	0,0131	-0,0067	0,0025	0,0027
C(7)	0,0061	0,0504	0,0160	-0,0164	0,0017	0,0120
O(8)	0,0050	0,0247	0,0230	-0,0041	0,0033	0,0071
C(9)	0,0048	0,0296	0,0208	-0,0024	-0,0020	-0,0006
C(10)	0,0052	0,0241	0,0166	0,0062	0,0054	-0,0037
O(11)	0,0039	0,0155	0,0146	0,0030	0,0044	0,0038
S(12)	0,0045	0,0145	0,0101	-0,0025	0,0015	0,0041
O(13)	0,0076	0,0232	0,0130	0,0081	0,0064	0,0094
O(14)	0,0050	0,0214	0,0187	-0,0141	-0,0033	0,0011
C(15)	0,0032	0,0104	0,0106	-0,0011	0,0014	-0,0005
C(16)	0,0033	0,0145	0,0124	0,0024	0,0013	0,0009
C(17)	0,0034	0,0200	0,0138	-0,0022	0,0003	-0,0005
C(18)	0,0032	0,0070	0,0140	-0,0036	0,0017	0,0016
C(19)	0,0049	0,0150	0,0112	0,0013	0,0026	0,0015
C(20)	0,0046	0,0129	0,0132	0,0009	0,0024	0,0050
I(21)	0,0050	0,0196	0,0148	-0,0099	0,0026	0,0047

Tabelle 3. *Bindungslängen (Standardabweichungen) in Å*

Bindung	Länge	Bindung	Länge
C(2)-C(1)	1,536 (0,015)	S(12)-O(11)	1,570 (0,007)
C(6)-C(1)	1,514 (0,014)	O(13)-S(12)	1,421 (0,009)
O(8)-C(1)	1,215 (0,013)	O(14)-S(12)	1,425 (0,009)
C(3)-C(2)	1,530 (0,018)	C(15)-S(12)	1,767 (0,009)
C(9)-C(2)	1,520 (0,013)	C(16)-C(15)	1,378 (0,014)
C(10)-C(2)	1,562 (0,015)	C(20)-C(15)	1,385 (0,013)
C(4)-C(3)	1,522 (0,015)	C(17)-C(16)	1,404 (0,015)
C(5)-C(4)	1,497 (0,015)	C(18)-C(17)	1,383 (0,014)
O(11)-C(4)	1,478 (0,012)	C(19)-C(18)	1,416 (0,015)
C(6)-C(5)	1,555 (0,018)	I(21)-C(18)	2,101 (0,009)
C(7)-C(6)	1,489 (0,016)	C(20)-C(19)	1,355 (0,015)

Tabelle 4. *Bindungswinkel (Standardabweichungen)*

Winkel	Grad	Winkel	Grad
C(6)-C(1)-C(2)	118,4 (0,8)	S(12)-O(11)-C(4)	120,0 (0,6)
O(8)-C(1)-C(2)	121,3 (1,0)	O(13)-S(12)-O(1)	109,9 (0,4)
O(8)-C(1)-C(6)	120,1 (1,0)	O(14)-S(12)-O(11)	104,8 (0,5)
C(3)-C(2)-C(1)	110,0 (0,9)	O(14)-S(12)-O(13)	119,7 (0,5)
C(9)-C(2)-C(1)	110,4 (0,9)	C(15)-S(12)-O(11)	103,5 (0,4)
C(9)-C(2)-C(3)	108,7 (1,2)	C(15)-S(12)-O(13)	108,9 (0,5)
C(10)-C(2)-C(1)	105,3 (1,0)	C(15)-S(12)-O(14)	108,7 (0,5)

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Winkel	Grad	Winkel	Grad
C(10)-C(2)-C(3)	112,7 (1,0)	C(16)-C(15)-S(12)	117,7 (0,7)
C(10)-C(2)-C(9)	109,6 (1,0)	C(20)-C(15)-S(12)	121,1 (0,7)
C(4)-C(3)-C(2)	117,4 (0,9)	C(20)-C(15)-C(16)	121,1 (0,9)
C(5)-C(4)-C(3)	110,8 (0,9)	C(17)-C(16)-C(15)	119,4 (0,9)
O(11)-C(4)-C(3)	108,0 (0,8)	C(18)-C(17)-C(16)	118,4 (1,0)
O(11)-C(4)-C(5)	108,9 (0,8)	C(19)-C(18)-C(17)	121,7 (0,9)
C(6)-C(5)-C(4)	113,3 (0,9)	I(21)-C(18)-C(17)	119,1 (0,7)
C(5)-C(6)-C(1)	107,9 (1,0)	I(21)-C(18)-C(19)	119,1 (0,7)
C(7)-C(6)-C(1)	114,0 (0,9)	C(20)-C(19)-C(18)	118,2 (0,9)
C(7)-C(6)-C(5)	111,1 (1,1)	C(19)-C(20)-C(15)	121,1 (1,1)

Tabelle 5. Torsionswinkel

Winkel	Grad	Winkel	Grad
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	41,6	C(2)-C(3)-C(4)-O(11)	70,0
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-49,2	C(3)-C(4)-O(11)-S(12)	148,5
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	56,0	C(4)-O(1)-S(12)-C(15)	-95,5
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-56,3	O(1)-S(12)-C(15)-C(16)	149,7
C(5)-C(6)-C(1)-C(2)	51,1	S(12)-C(15)-C(16)-C(17)	175,6
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-44,0		

Wir danken folgenden Kollegen für zahlreiche spektroskopische und analytische Untersuchungen: Dr. G. Englert und Dr. W. Arnold (NMR.), Dr. W. Vetter und W. Meister (MS.), Frau Dr. M. Grosjean (UV./VIS., opt. Drehungen), Dr. L. Chopard (IR.), Dr. K. Noack (CD.), Dr. M. Vecchi, E. Glinz und V. Meduna (HPLC.) sowie Dr. A. Dirscherl (Mikroanalysen).

### Experimenteller Teil

Den Herren Karl Bolliger, Peter Bösiger, Markus Colussi, Markus Durrer und Rolf Meier danken wir für ihre vorzügliche experimentelle Mitarbeit.

*Allgemeines.* Alle Reaktionen wurden unter Inertgas ausgeführt. Organische Extrakte wurden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Rotationsverdampfer (RV.) bei 30–40°/15 Torr eingedampft. Die Schmelzpunkte (Smp.) sind korrigiert. RT. = Raumtemperatur. - *Dünnschichtchromatographie* (DC.) mit Fertigplatten Kieselgel F<sub>254</sub> (Merck). *Säulenchromatographie* mit Kieselgel 60 (0,063–0,2 mm; Merck). - *Analytische Gas-Chromatogramme* (GC.) an den Geräten Perkin-Elmer 3920 bzw. Sigma 3+10 (FID) aufgenommen; Trägergas Stickstoff; Glassäulen 2 m; Beladung in (%) angegeben, auf Gaschrom Q als Träger. Elektronische Integration, Angaben in Flächenprozenten. *Spezifische Drehungen* [α] wurden bei RT. entweder mit einem Polarimeter Modell Perkin-Elmer 241 gemessen oder stammen aus ORD.-Kurven. *UV./VIS.-Spektren:* Beckman DK-2A; Angabe von λ<sub>max</sub> (E<sub>1</sub><sup>1%</sup><sub>cm</sub>) in nm. CD.-Spektren: Jonan-185-Dichrograph; Angabe von λ<sub>max</sub>(dε) in nm (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). - *IR.-Spektren:* Beckman IR9, Angaben in cm<sup>-1</sup>, w=schwache, m=mittlere, s=starke Absorption; KBr-Pille (Feststoffe) bzw. NaCl-Zelle mit 0,02 mm dicker Distanzfolie (bei Ölen). - *<sup>1</sup>H-NMR.-Spektren:* Varian A-60D, Bruker HX-90/15, HX-270 und WM-400 FT; chemische Verschiebungen in ppm relativ zu TMS (=0 ppm), Kopplungskonstanten J in Hz; s=Singulett, d=Dublett, t=Triplett, qa=Quadruplett, m=Multipllett. Lösungen in CDCl<sub>3</sub>, sofern nicht anders vermerkt. Die optische Reinheit wurde, wo möglich, auch mit Eu(hfc)<sub>3</sub> überprüft. - *MS.-Spektren:* Aufgenommen mit MS9

(Manchester). Angabe der Massenzahlen  $m/z$ , in Klammern die relativen Intensitäten in % bzgl. höchstem Pik (= 100%).

1. *Herstellung von p-Jodbenzolsulfonsäure-[(1R,5R)-3,3,5-trimethyl-4-oxocyclohexyl]ester (5)*. Ein Gemisch von 333 mg (1,1 mmol) *p*-Jodbenzolsulfonylchlorid und 156 mg (1,0 mmol) **4** [6] in 5 ml Pyridin wurde 18 Std. bei RT. gerührt, dann mit Eiswasser hydrolysiert und 2mal mit Essigester extrahiert. Die Extrakte wurden mit 10proz. Schwefelsäure und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Diisopropyläther kristallisiert, Smp. 101–102°. - ORD. ( $c=0,39$ , Dioxan):  $[\alpha]_{589} = -44$ ,  $[\alpha]_{315} = +1230$ ,  $[\alpha]_{282} = 92,7$ . -  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz)<sup>6)</sup>: 1,00 (s, H<sub>3</sub>C(18)); 1,04 und 1,28 (2 s, H<sub>3</sub>C(16) und H<sub>3</sub>C(17)); *ca.* 1,5–2,6 (m, 2 H–C(2) und 2 H–C(4)); *ca.* 3,1 (m, H<sub>ax</sub>–C(5)); 4,91 ( $t \times t$ ,  $J \approx 3,5$ , H<sub>ax</sub>–C(3)); 7,68–8,00 (arom. H, Zentren eines AA'BB'-Teilspektrums).

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>IO<sub>4</sub>S Ber. C 42,67 H 4,53 I 30,05 S 7,59%  
(422,28) Gef. „ 42,13 „ 4,36 „ 30,46 „ 7,78%

2. *Herstellung von (2R,4S)- und (2S,4S)-2-Chlor-4-hydroxy-2,6,6-trimethylcyclohexanon (10 bzw. 11)*. Zu einer Lösung von 4,0 kg (25,6 mol) **4** [6] in 12 l Methylenchlorid wurde bei 15–20° unter Eiskühlung und Rühren innert 45 Min. eine Lösung von 3,82 kg (2,3 l; 28,2 mol) Sulfurylchlorid in 4 l Methylenchlorid getropft. Nach vollständigem Umsatz (GC.), d. h. nach *ca.* 30 Min., wurden bei 15–20° der Reihe nach 1,4 l Wasser, 22 l 15proz. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und 2,6 l 25proz. Ammoniaklösung zugegeben. Das Gemisch (pH *ca.* 10) wurde *ca.* 20 Std.<sup>7)</sup> bei RT. gerührt. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde noch 2mal mit 10 l Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit 3 l 5proz. Salzsäure und 2mal 5 l Wasser neutralgewaschen, getrocknet und eingedampft: 4,747 kg (97,2%) öliges Rohprodukt (GC.: 56% **10** und 44% **11**), das ohne Reinigung in die nächste Stufe (Herstellung von **14**) eingesetzt wurde. Zur Charakterisierung wurde Rohprodukt aus einem anderen Ansatz an Kieselgel (Hexan/Äther 3:1) getrennt und **10** und **11** aus Hexan kristallisiert. **10**: Smp. 60–61°; DC. (Äther): Rf 0,49; GC. (5% XE-60): Retentionszeit 3,9 Min.;  $[\alpha]_{589}^{20} = -99,0$  ( $c=0,1$ , EtOH). - ORD. ( $c=0,1$ , EtOH):  $[\alpha]_{589} = -99$ ,  $[\alpha]_{546} = -131$ ,  $[\alpha]_{436} = -292$ ,  $[\alpha]_{405} = -424$ ,  $[\alpha]_{365} = -913$ . - CD.: 315 (–1,94), 257 (–0,09), 250 Sch. (–0,13). - IR.: 3556s (OH), 1706s (C=O), 1386w, 1375w, 1365w (gem. Dimethyl), 1046s (OH). -  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz)<sup>6)</sup>: 1,15 und 1,47 (2 s, H<sub>3</sub>C(16) und H<sub>3</sub>C(17)); 1,65 (s, H<sub>3</sub>C(18)); *ca.* 1,6–2,9 (m, 2 H–C(2), 2 H–C(4) und HO–C(3)); 4,53 ( $t \times t$ ,  $J=11$  und 4,5, H<sub>ax</sub>–C(3)). - MS.: 190 (1, M<sup>+</sup>, 1 Cl), 155 (3), 109 (8), 88 (100), 71 (83), 57 (33), 41 (29).

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub> (190,68) Ber. C 56,69 H 7,93 Cl 18,59% Gef. C 56,96 H 8,17 Cl 18,72%

**11**: Smp. 65–67°; DC. (Äther): Rf 0,43; GC. (5% XE-60): Retentionszeit 4,04 Min.;  $[\alpha]_{589}^{20} = +20,8$  ( $c=1,0$ , EtOH). - ORD. ( $c=0,1$ , EtOH):  $[\alpha]_{589} = +15$ ,  $[\alpha]_{578} = +18$ ,  $[\alpha]_{546} = +22$ ,  $[\alpha]_{436} = +44$ ,  $[\alpha]_{365} = +107$ . - CD.: 320 (+0,52), 280 (–0,21), 214 (+0,20). - IR.: 3358s, 3310m (OH), 1715s (C=O), 1381w, 1360w (gem. Dimethyl), 1039s (OH). -  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz)<sup>6)</sup>: 1,17 und 1,31 (2 s, H<sub>3</sub>C(16) und H<sub>3</sub>C(17)); 1,68 (s, H<sub>3</sub>C(18)); *ca.* 1,4–2,6 (m, 2 H–C(2), 2 H–C(4) und HO–C(3)); *ca.* 4,2 (br., H<sub>ax</sub>–C(3)). - MS.: 190 (0,8, M<sup>+</sup>, 1 Cl), 155 (3), 109 (8), 88 (100), 71 (91), 57 (35), 41 (33).

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub> (190,68) Ber. C 56,69 H 7,93 Cl 18,59% Gef. C 56,96 H 8,15 Cl 18,45%

3. *Herstellung von (4S)-4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (14)*. Ein Gemisch von 4,721 kg (*ca.* 24,7 mol) rohem **10/11** und 12,4 kg (13,5 l) 5-Äthyl-2-methyl-pyridin wurde unter Rückfluss gerührt. Nach vollständigem Umsatz (GC.), d. h. nach *ca.* 1 Std., wurde die Lösung auf RT. gekühlt, unter Eiskühlung mit 20 l Eiswasser und 6,8 l 37proz. Salzsäure versetzt und 5mal mit Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte wurden mit 5proz. Salzsäure, ges. wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft: 3,765 kg Rohprodukt. Nach Destillation bei 91–94°/0,003 Torr wurden 3,636 kg (95,2% bzgl. **10/11**, 92,6% bzgl. **4**) **14** erhalten. DC. (Äther): Rf 0,40; GC. (5% XE-60): Retentionszeit 2,8 Min.;  $[\alpha]_{589}^{20} = -46,7$  ( $c=1,0$ , EtOH). - ORD. ( $c=1,68$ , EtOH):  $[\alpha]_{589} = -44$ ,  $[\alpha]_{546}$

<sup>6)</sup> Zur Beschreibung der  $^1\text{H-NMR}$ -Daten wurden die betreffenden Verbindungen nach der Carotinoide-Nomenklatur numeriert.

<sup>7)</sup> Diese lange Reaktionsdauer erwies sich zur Zerstörung eines Nebenproduktes unbekannter Struktur als notwendig.

= -46,  $[\alpha]_{436} = +10$ ,  $[\alpha]_{405} + 158$ ,  $[\alpha]_{365} = +1192$ . - CD.: 339 (+1,43), 272 Sch. (-0,12), 236 (-13,58). - IR.: 3438*m* (OH), 1677*s* (C=O, konj.), 1047*w*, 1020*w* (OH). - <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz)<sup>6</sup>: 1,12 und 1,13 (2 *s*, H<sub>3</sub>C(16) und H<sub>3</sub>C(17)); 1,77 (*d* × *d*, *J* je 1,5, H<sub>3</sub>C(18)); 1,82 (*d* × *d*, *J* ≈ 13 und ≈ 11, H<sub>ax</sub>-C(2)); 2,17 (*d* × *d* × *d*, *J* = 13, 6 bzw. 2, H<sub>aq</sub>-C(2)); 2,55 (*d*, *J* = 6,2, HO-C(3)); 4,56 (*m*, H<sub>ax</sub>-C(3)); 6,65 (*m*, H-C(4)). - MS.: 154 (6, M<sup>+</sup>), 111 (16), 98 (100), 70 (47), 69 (26), 41 (19).

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (154,21) Ber. C 70,10 H 9,15% Gef. C 69,88 H 9,12%

4. Herstellung von (2*S*,4*R*)- und (2*R*,4*R*)-2-Chlor-4-hydroxy-2,6,6-trimethylcyclohexanon (**12** bzw. **13**). Aus 156,2 g (1,0 mol) **6** [6] wie in Kap.2 beschrieben. Das Rohprodukt (181,7 g; 57% **12** und 43% **13**) wurde direkt in die nächste Stufe (Herstellung von **15**) eingesetzt. Die Auftrennung der Diastereomeren gelang an Kieselgel (Hexan/Äther 3:1), die Kristallisation aus Hexan.

Daten von **12**. Smp. 59-60°; DC. (Äther): Rf 0,49; GC. (5% QF-1): Retentionszeit 8,3 Min.;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +98,0^{\circ}$  (*c* = 1,0, EtOH). - Spektroskopische Daten wie **10**.

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub> (190,68) Ber. C 56,69 H 7,93 Cl 18,59% Gef. C 56,37 H 8,08 Cl 18,65%

Daten von **13**. Smp. 66-67°; DC. (Äther): Rf 0,43; GC. (5% QF-1): Retentionszeit 6,8 Min.;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20,5^{\circ}$  (*c* = 0,4, EtOH). - Spektroskopische Daten wie **11**.

C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>ClO<sub>2</sub> (190,68) Ber. C 56,69 H 7,93 Cl 18,59% Gef. C 56,54 H 7,95 Cl 18,69%

5. Herstellung von (4*R*)-4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (**15**). Die Dehydrochlorierung von 181,7 g **12/13** erfolgte wie in Kap.3 beschrieben. Nach Destillation von 133,6 g rohem **15** bei 80-81°/0,07 Torr wurden 116,1 g **15** (79,0% bzgl. **12/13**; 75,3% bzgl. **6**) erhalten. DC. (Äther): Rf 0,44; GC. (5% XE-60): Retentionszeit 2,86 Min.;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 46,2^{\circ}$  (*c* = 1,0, EtOH). - ORD. (*c* = 0,1, EtOH):  $[\alpha]_{589} = +45$ ,  $[\alpha]_{578} = +45$ ,  $[\alpha]_{546} = +47$ ,  $[\alpha]_{436} = -6$ ,  $[\alpha]_{365} = -1095$ . - CD.: 340 (-1,54), 236 (+13,30). - IR.: 3448*m* (OH), 1681*s* (C=O, konj.), 1049*m*, 1020*m* (OH). - <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz)<sup>6</sup>: 3,26 (*d*, *J* = 6,2, HO-C(3)); sonst gleich wie **14**. - MS.: 154 (5, M<sup>+</sup>), 111 (13), 98 (100), 70 (45), 69 (25), 41 (19).

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (154,21) Ber. C 70,10 H 9,15% Gef. C 70,09 H 9,49%

6. Herstellung von (1*S*,4*R*)- und (1*S*,4*S*)-Essigsäure-[4-((E)-5-acetoxy-3-methyl-3-penten-1-ynyl)-4-hydroxy-3,5,5-trimethyl-2-cyclohexen-1-yl]ester (**27** bzw. **28**). Eine Lösung von 700 g (ca. 2,8 mol) rohem **18** [5] in 3 l Pyridin und 0,9 l Acetanhydrid wurde 17 Std. bei RT. gerührt (DC.: Äther/Hexan 3:1), i.RV. eingedampft, der Rückstand in 4 l Äther aufgenommen und die Lösung mit 6 l 5proz. Salzsäure, 4 l gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 4 l Wasser gewaschen, getrocknet und i.RV. eingedampft: 865,4 g (92,4%) öliges Rohprodukt, das ohne Reinigung in die nächste Stufe (Herstellung von **29/30**) eingesetzt wurde. DC. (Hexan/Äther 3:1): Rf 0,47 (**27/28**). Aus einem anderen Ansatz wurde **27** an Kieselgel (Hexan/Äther) gereinigt und aus Hexan/Äther kristallisiert. Smp. 55-56°;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 92,2^{\circ}$  (*c* = 1,0, EtOH). - IR.: 3506*w* (OH), 2236*w* (C≡C), 1742*s* (C=O, Ester), 1377*m*, 1364*m* (gem. Dimethyl), 1248*s*, 1022*m* (Ester). - <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz)<sup>6</sup>: 1,07 und 1,18 (2 *s*, H<sub>3</sub>C(16) und H<sub>3</sub>C(17)); *ca.* 1,88 (*m*, H<sub>3</sub>C(18) und H<sub>3</sub>C(19)); 2,03 und 2,06 (2 *s*, 2 CH<sub>3</sub>COO); 4,62 (*d*, *J* = 7, 2 H-C(11)); *ca.* 5,3 (br., H-C(3)); 5,44 (*m*, H-C(4)); 5,90 (*t*, *J* = 7 und zusätzliche Fernkopplung, H-C(10)). - MS.: 316 (1, M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O), 278 (5), 274 (10), 232 (12), 214 (22), 199 (29), 176 (43), 161 (39), 105 (18), 91 (23), 43 (100).

7. Herstellung von (1*S*,2*S*)- und (1*S*,2*R*)-Essigsäure-[4-((E)-5-acetoxy-3-methyl-3-penten-1-ynyl)-2-hydroxy-3,5,5-trimethyl-3-cyclohexen-1-yl]ester (**29** bzw. **30**). Die 865,4 g Rohprodukt **27/28** von oben wurden in 6 l Essigester gelöst, inert 10 Min. mit einer Lösung von 55 ml OV[OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>Cl (0,23 mol; [13]) in 220 ml Essigester (enthaltend 0,93 g (25,5 mmol) trockenen Chlorwasserstoff) versetzt und bei RT. gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC.), d.h. nach ca. 2 Std., wurde das Gemisch auf 6 l ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegossen. Die abgetrennte organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft: 864,4 g (99,8%) öliges Rohprodukt, das wiederum ohne Reinigung in die nächste Stufe (Herstellung von **31**) eingesetzt wurde. DC. (Hexan/Äther 3:1): Rf 0,26 (**29**) und 0,32 (**30**). Das Isomere **29** wurde aus einem anderen Ansatz durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Äther 4:1) als öliges Produkt isoliert,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 23,2^{\circ}$  (*c* = 1,0, EtOH). - IR.: 3488*m* (OH), 2220*w* (C≡C), 1747*s* (C=O, Ester), 1377*m*, 1364*m* (gem. Dimethyl), 1249*s*, 1032*s*

(Ester). -  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz)<sup>6)</sup>: 1,17 und 1,20 (2 s,  $\text{H}_3\text{C}(16)$  und  $\text{H}_3\text{C}(17)$ ); ca. 1,7 (m, 2 H-C(2)); 1,93 (ca. s, verbreitert durch Fernkopplung,  $\text{H}_3\text{C}(19)$ ); 1,97 (d,  $J=1$ ,  $\text{H}_3\text{C}(18)$ ); 2,05 und 2,08 (2 s, 2  $\text{CH}_3\text{COO}$ ); ca. 2,8 (br., HO-C(4)); 4,07 (d,  $J \approx 7,5$ , H-C(4)); 4,63 (d,  $J=7$ , 2 H-C(11)); 4,93 (d  $\times$  d  $\times$  d,  $J=10,5$ , 7,5 und 4,5, H-C(3)); 5,87 (t,  $J=7$  und zusätzliche Fernkopplung, H-C(10)). - MS.: 316 (1,  $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ ), 274 (94), 259 (20), 215 (17), 214 (13), 199 (66), 186 (26), 171 (19), 91 (18), 43 (100).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5$  (334,41) Ber. C 68,24 H 7,84% Gef. C 68,19 H 7,92%

8. Herstellung von (S)-Essigsäure-[4-(E)-5-acetoxy-3-methyl-3-penten-1-ynyl]-3,5,5-trimethyl-2-oxo-3-cyclohexen-1-yl]ester (31). Eine Lösung von 240 g (ca. 0,71 mol) rohem **29/30** in 5 l Benzol wurde mit 2,4 kg aktivem Mangandioxid 20 Std. bei RT. gerührt, filtriert und eingedampft: 232 g (98,3%) öliges Rohprodukt. GC. (5% SE-30): Retentionszeit 12,6 Min., Reinheit ca. 83%. Dieses Produkt wurde direkt in die nächste Stufe eingesetzt (Herstellung von **32**). Reines Produkt zur spektroskopischen Charakterisierung wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Äther 3:1) gewonnen: öliges **31**. DC. (Hexan/Äther 3:1): Rf 0,53; GC. (5% SE-30): Retentionszeit 12,6 Min.;  $[\alpha]_D^{20} = -133,4^\circ$  ( $c=1,0$ , EtOH). - IR.: 2186w (C $\equiv$ C), 1749s (C=O, Ester), 1688s (C=O, konj.), 1583w (C=C, konj.), 1378m, 1366s (gem. Dimethyl), 1244s (Ester). -  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz)<sup>6)</sup>: 1,32 und 1,38 (2 s,  $\text{H}_3\text{C}(16)$  und  $\text{H}_3\text{C}(17)$ ); 1,98 (ca. s,  $\text{H}_3\text{C}(18)$  und  $\text{H}_3\text{C}(19)$ ); 2,08 und 2,18 (2 s, 2  $\text{CH}_3\text{COO}$ ); 4,72 (d,  $J=7$ , 2 H-C(11)); 5,54 (d  $\times$  d,  $J=10$  und 9,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(3)$ ); 6,11 (ca. t,  $J=7$  und zusätzliche Fernkopplung, H-C(10)). - MS.: 332 (4,  $M^+$ ), 272 (16), 244 (14), 204 (31), 202 (36), 187 (18), 186 (16), 159 (21), 143 (15), 129 (12), 91 (17), 77 (15), 43 (100).

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5$  (332,40) Ber. C 68,66 H 7,28% Gef. C 68,23 H 7,14%

9. Herstellung von (S)-6-Hydroxy-3-(5-hydroxy-3-methyl-3-penten-1-ynyl)-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (32) [14]. Eine Lösung von 89,0 g rohem **31** (ca. 0,27 mol) in 900 ml Methanol wurde bei  $-3^\circ$  mit 3,6 g (18,5 mmol) Natriummethylat versetzt und bei  $0^\circ$  gerührt. Nach vollständigem Umsatz (DC.), d.h. nach ca. 30 Min., wurde die Lösung mit 1,5 l ges. NaCl-Lösung versetzt und 3mal mit 500 ml Essigester extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet und i.R.V. eingedampft: 68,0 g Rohprodukt, die durch Kristallisation aus 200 ml Isopropyläther gereinigt wurden: 38,2 g (57,4%) **32**; Reinigung der Mutterlauge<sup>8)</sup> (26,5 g) an Kieselgel (Hexan/Äther 1:1) und Kristallisation aus Isopropyläther ergab noch 4,8 g **32**. Total 43,0 g (64,7%) reines **32**<sup>9)</sup>; Smp. 90-92 $^\circ$ ; DC. (Hexan/Äther 3:1): Rf 0,33; GC. (5% QF-1): Retentionszeit 16,2 Min. (silyliertes **32**);  $[\alpha]_D^{20} = -202,6^\circ$  ( $c=1,0$ , EtOH).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3$  (248,32) Ber. C 72,55 H 8,12% Gef. C 72,40 H 8,11%

10. Herstellung von (S)-6-Hydroxy-3-(5-hydroxy-3-methyl-1,3-pentadienyl)-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (33/34). Eine Lösung von 21,5 g (86,6 mmol) **32** in 730 ml Methylenchlorid/Eisessig 60:13 von  $0^\circ$  wurde mit 14,3 g (0,2 mol) Zinkstaub versetzt und bis zu vollständigem Umsatz bei  $0^\circ$  gerührt (ca. 4 Std., DC.), dann filtriert, mit Wasser, ges.  $\text{NaHCO}_3$ - und ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft: 23,1 g öliges Rohprodukt; DC. (Äther): Rf 0,33 (33) und 0,28 (34); das Gemisch wurde direkt in die nächste Stufe (Herstellung von **35/36**) eingesetzt. Zur Isolierung des (7Z)-Isomeren **34** wurde an Kieselgel (Hexan/Äther 3:1) gereinigt und aus Äther bei  $0^\circ$  kristallisiert; Smp. 84-86 $^\circ$ ; DC. (Äther): Rf 0,28;  $[\alpha]_D^{20} = -58,5^\circ$  ( $c=1,0$ , EtOH). - CD.: 322 (-0,42), 289 (+0,40), 250 (-6,17), 220 (+4,56), 207 (+2,76). - IR.: 3350s (OH), 1694s, 1675s (C=O, konj.), 1599m (C=C, konj.), 1374w, 1368w (gem. Dimethyl), 1081m, 1029m (OH), 991m, 961m (CH=CH, trans). -  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz)<sup>6)</sup>: 1,18 und 1,32 (2 s,  $\text{H}_3\text{C}(16)$  und  $\text{H}_3\text{C}(17)$ ); 1,64 (ca. s,  $\text{H}_3\text{C}(19)$ ); 1,71 (d,  $J=1$ ,  $\text{H}_3\text{C}(18)$ ); ca. 1,78 (d  $\times$  d,  $J$  je 13,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(2)$ ); 2,18 (d  $\times$  d,  $J=13$  und 5,8,  $\text{H}_{\text{aq}}\text{-C}(2)$ ); ca. 2,05 (br., HO-C(11)); ca. 3,7 (br., HO-C(3)); 4,18 (d,  $J=6$ , 2 H-C(11)); 4,28 (d  $\times$  d,  $J=13$  und 6,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(3)$ ); 5,67 (ca. t,  $J=6$  und zusätzliche Fernkopplung, H-C(10)); ca. 5,8 (d,  $J=12,5$ , H-C(7)); 6,18 (d,  $J=12,5$ , H-C(8)). - MS.: 250 (18,  $M^+$ ), 217 (16), 206 (20), 175 (42), 147 (100), 135 (52), 133 (50), 119 (58), 107 (48), 91 (50), 41 (58).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$  (250,34) Ber. C 71,97 H 8,86% Gef. C 71,60 H 8,91%

<sup>8)</sup> Enthielt noch viel **32** im Gemisch mit seinem (9Z)-Isomeren, das nicht mehr kristallisiert werden konnte. Retentionszeit des silylierten (9Z)-Isomeren im GC. (5% QF-1) 14,4 Min.

<sup>9)</sup> Totale Ausbeute an **32** bzgl. **18**: 58,6%.

11. *Herstellung von [5-(S)-4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-3-oxo-1-cyclohexen-1-yl]-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid (37)*. Eine Lösung von 10,7 g (ca. 43 mmol) rohem **33/34** in 35 ml Methylenchlorid wurde bei 0° innert 5 Min. mit 5 ml 63proz. wässriger HBr-Lösung versetzt und noch 10 Min. bei 0° gerührt (DC. (Äther): Rf 0,61 (35/36)). Die abgetrennte wässrige Phase wurde mit 2mal 25 ml Methylenchlorid extrahiert, die Extrakte wurden mit je 100 ml halbges. NaCl-Lösung, Wasser und halbges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, getrocknet, zur Stabilisierung mit 1 ml 1-Buten-oxid versetzt und i.RV. auf ca. 50 ml konzentriert. Die dunkle Lösung, welche die Bromide **35/36** enthielt, wurde unverzüglich weiterverwendet: Nach Zusatz von 12,5 g (47,5 mmol) Triphenylphosphin wurde bei RT. bis zum vollständigen Umsatz (DC.: Äther) weitergerührt (ca. 2 Std.). Die Lösung wurde i.RV. auf 50 ml konzentriert, dann bei RT. unter Rühren innert 20 Min. mit 250 ml Essigester versetzt, wobei **37** zu kristallisieren begann; die Suspension wurde ca. 30 Min. bei 0° gerührt, abfiltriert, der Rückstand mit Essigester gewaschen und bei 30° getrocknet: 17,1 g (67,7% bzgl. **32**), Smp. 173–174°. DC. (Essigsäure-butylester/Ameisensäure/Wasser 40:9:1): Rf 0,34;  $[a]_D^{20} = -67,9^\circ$  ( $c = 1,0$ , EtOH). - IR.: 3308w (OH), 1686s, 1667s (C=O, konj.), 1589m, 1484m (Aromat), 1114s (P-Phenyl), 989w (CH=CH, *trans*), 747s, 723s, 690m (monosubst. Benzol). - <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz)<sup>6</sup>): 1,12 und 1,27 (2 s, H<sub>3</sub>C(16) und H<sub>3</sub>C(17)); 1,53 (d, J<sub>P,H</sub>=4 und zusätzliche Fernkopplung, H<sub>3</sub>C(19)); 1,74 (d×d, J=13, H<sub>ax</sub>-C(2)); 1,81 (s, H<sub>3</sub>C(18)); 2,17 (d×d, J=13 und 6, H<sub>aq</sub>-C(2)); ca. 3,2 (br., HO-C(3)); 4,30 (d×d, J=13 und 6, H<sub>ax</sub>-C(3)); 4,97 (d×d, J<sub>P,H</sub>=15, J<sub>1</sub>=7, zusätzliche Fernkopplung, 2 H-C(11)); ca. 5,6 (m, J<sub>P,H</sub>≈7, H-C(10)); 6,15 (s, H-C(7) und H-C(8)); ca. 7,5–8,2 (m, arom. H).

C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>BrO<sub>2</sub>P (575,53) Ber. C 68,87 H 6,31 Br 13,88% Gef. C 68,56 H 6,36 Br 13,71%

12. *Herstellung von (3S,3'S)-Astaxanthin (1a)*. *Verfahren A*. Unter Ar wurde eine Lösung von 11,5 g (20,0 mmol) **37** und 1,36 g (8,3 mmol) **38** in 70 ml Methylenchlorid innert 20 Min. bei 0° unter Rühren mit 4,6 ml (20,0 mmol) 4,35M Lösung von Natriummethylat in Methanol versetzt. Das Gemisch wurde 1 Std. bei 0° und 3 Std. bei RT. gerührt, dann auf Eiswasser gegossen, 3mal mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigte organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel unter Destillation bei Normaldruck gegen simultan zugetropftes Methanol ausgetauscht. Das auskristallisierte Astaxanthin wurde bei 0° unter Ar abfiltriert, in Methylenchlorid gelöst, das Lösungsmittel unter Destillation bei Normaldruck wie oben gegen Heptan ausgetauscht und die Suspension zur Isomerisierung des (Z/E)-Gemisches 16 Std. unter Rückfluss gerührt. Das all-*trans*-Isomere **1a** wurde bei 0° abfiltriert und in der oben beschriebenen Weise 1mal aus Methylenchlorid/Methanol umkristallisiert: 3,2 g (64,7% bzgl. **38**) **1a** als dunkelviolette Kristalle, Smp. 216–218°. DC. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton/Ameisensäure 95:5:3): Rf 0,30. HPLC. des Di(-)-Camphanates ([21][22]): 94,6% (3S,3'S)-Isomeres **1a** und 4,2% (3S,3'R; *meso*)-Isomeres **1b**. - UV./VIS. (Chloroform): 492 (1920). - IR.: 3486m (OH), 1664s (C=O, konj.), 1607m, 1557s (C=C, konj.), 1399w, 1390m, 1366w (gem. Dimethyl), 1076s, 1039m (OH), 969s (CH=CH, *trans*).

C<sub>40</sub>H<sub>52</sub>O<sub>4</sub>·0,15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (596,85 + 0,15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) Ber. C 78,81 H 8,60% Gef. C 79,17 H 8,63%

*Verfahren B*. Eine Suspension von 10,95 g (19,0 mmol) **37** und 1,30 g (7,9 mmol) **38** in 100 ml 1,2-Epoxybutan wurde unter Ar 20 Std. unter Rückfluss gerührt. Die rote Lösung wurde unter Destillation bei Normaldruck auf halbes Volumen konzentriert und das restliche Lösungsmittel schliesslich in der beschriebenen Weise gegen Äthanol ausgetauscht. Auskristallisiertes Astaxanthin wurde unter Ausschluss von Sauerstoff bei 0° abfiltriert und dann wie oben 1mal in Heptan isomerisiert sowie 1mal aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Methanol umkristallisiert: 3,1 g (65,7% bzgl. **38**) dunkelviolette Kristalle, Smp. 223–225°. HPLC. des Di(-)-Camphanates ([21][22]): 97,7% (3S,3'S)-Isomeres **1a** und 2,1% (3S,3'R; *meso*)-Isomeres **1b**. - UV./VIS. (Chloroform): 492 (2019). - IR. und MS.: identisch mit denjenigen des Produktes aus *Verfahren A*. - CD. und <sup>1</sup>H-NMR. (400 MHz): identisch mit publizierten Werten [20].

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *O. Isler* (Herausgeber), 'Carotenoids', Birkhäuser-Verlag, Basel 1971.
- [2] *A. G. Andrewes, G. Borch, S. Liaaen-Jensen & G. Snatzke*, *Acta Chem. Scand.* **B28**, 370 (1974).
- [3] *H. Rønneberg, B. Renstrøm, K. Aareskjold, S. Liaaen-Jensen, M. Vecchi, F. J. Leuenberger, R. K. Müller & H. Mayer*, *Helv. Chim. Acta* **63**, 711 (1980).
- [4] *A. J. Andrewes & M. P. Starr*, *Phytochemistry* **15**, 1009 (1976).
- [5] *F. Kienzle & H. Mayer*, *Helv. Chim. Acta* **61**, 2609 (1978).
- [6] *H. G. W. Leuenberger, W. Boguth, E. Widmer & R. Zell*, *Helv. Chim. Acta* **59**, 1832 (1976).
- [7] *K. Noack, F. Hoffmann-La Roche & Co., Ltd.*, Basel, unveröffentlicht.
- [8] *G. Englert & W. Arnold, F. Hoffmann-La Roche & Co., Ltd.*, Basel, unveröffentlicht.
- [9] *H. Mayer*, *Pure Appl. Chem.* **51**, 535 (1979).
- [10] *R. K. Müller, K. Bernhard, F. Kienzle, H. Mayer & A. Rüttimann*, *Food Chem.* **5**, 15 (1980).
- [11] *R. Zell, E. Widmer, T. Lukáč, H. G. W. Leuenberger, P. Schönholzer & E. A. Broger*, *Helv. Chim. Acta.* **64**, 2447 (1981).
- [12] *E. Widmer, R. Zell, E. A. Broger, Y. Cramer & H. G. W. Leuenberger*, Europ. Patentanmeldung 79101400, publ. unter No. 5748 (12.12.1979).
- [13] *R. K. Mittal & R. C. Mehrotra*, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **332**, 189 (1964).
- [14] Auf anderem Wege erstmals hergestellt durch *K. Bernhard, F. Kienzle, H. Mayer & R. K. Müller*, *Helv. Chim. Acta* **63**, 1473 (1980).
- [15] *Houben-Weyl*, Bd. 5/3, S. 833.
- [16] *S. Patei* (Herausgeber), 'The Chemistry of the Carbonyl Group', Interscience Publ., London 1966, S. 778.
- [17] *K. Yoshida & T. Kubota*, *Tetrahedron* **21**, 759 (1965).
- [18] *R. E. Ireland, P. S. Grand, R. E. Dickerson, J. Bordner & D. R. Rydjeski*, *J. Org. Chem.* **35**, 570 (1970).
- [19] *R. Zell, E. Widmer & T. Lukáč*, in Vorbereitung.
- [20] *G. Englert, F. Kienzle & K. Noack*, *Helv. Chim. Acta* **60**, 1209 (1977).
- [21] *M. Vecchi & R. K. Müller*, *J. High Resol. Chromatogr. & Chromatogr. Commun.* **2**, 195 (1977).
- [22] *R. K. Müller, K. Bernhard, H. Mayer, A. Rüttimann & M. Vecchi*, *Helv. Chim. Acta* **63**, 1654 (1980).
- [23] *G. M. Sheldrick*, Universität Göttingen, SHELX-System 1977.
- [24] *W. Klyne & V. Prelog*, *Experientia* **16**, 521 (1960).
- [25] *W. D. S. Motherwell*, Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Cambridge, England; User Manual, April 1978.