

238. Synthese von Astaxanthin aus β -Jonon. I. Erschliessung der enantiomeren C_{15} -Wittigsalze durch chemische und mikrobiologische Racematspaltung von (\pm) -3-Acetoxy-4-oxo- β -jonon

von Elisabeth Becher^{b)}, Robert Albrecht^{b)}, Kurt Bernhard^{a)}, Hans G.W. Leuenberger^{1)b)}, Hans Mayer^{a)}, Robert K. Müller^{1)a)}, Willy Schüep^{a)} und Hans P. Wagner^{b)}

Abteilung für Vitamin- und Ernährungsforschung^{a)} und Zentrale Forschungseinheiten^{b)},
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

Herrn Dr. R. Rüegg zum 60. Geburtstag gewidmet

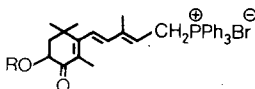
(19. VI. 81)

Synthesis of Astaxanthin from β -Ionone. I. A Route to the Enantiomeric C_{15} -Wittig Salts by Chemical and Microbial Resolution of (\pm) -3-Acetoxy-4-oxo- β -ionone

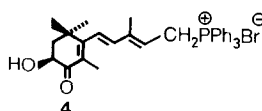
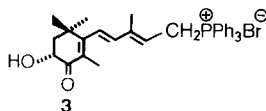
Summary

Racemic 3-acetoxy-4-oxo- β -ionone (**10**) was synthesized from the industrially accessible intermediate β -ionone (**5**). Resolution of **10** into its enantiomers was achieved *via* the corresponding diastereomeric camphanates and by microbial resolution. Site-selective alkylation of racemic and of optically pure 3-acyloxy-4-oxo- β -ionones with vinyl magnesium chloride at -70° furnished the corresponding 3-acyloxy-4-oxo-9-vinyl- β -ionols which could be transformed to the Wittig salts **1**, **3** and **4**, respectively, following known procedures [1].

1. Einleitung. - In der vorangehenden Mitteilung haben *Widmer, Zell et al.* [1] über wesentliche Verbesserungen der von Oxosophoron ausgehenden Astaxanthin-synthese von *Kienzle & Mayer* [2] berichtet.



1 R=H
2 R=Ac



¹⁾ Korrespondenzautoren.

Die vorliegende Arbeit beinhaltet Synthesen der C_{15} -Wittigsalze **1–4** aus β -Jonon (**5**), das als Zwischenprodukt aller bekannten industriellen Vitamin-A- und Carotinoid-Synthesen [3] [4] eine attraktive, bereits 13 C-Atome umfassende Ausgangsverbindung darstellt.

In der hier beschriebenen Synthesevariante wurde aus **5** in vier Stufen racemisches 3-Acetoxy-4-oxo- β -jonon (**10**)²⁾ erhalten, das chemisch oder mikrobiologisch in die Enantiomeren aufgetrennt wurde. Stellungsselektive Alkylierung von 3-Acyloxy-4-oxo- β -jononen führte zu den entsprechenden 3-Acyloxy-4-oxo-9-vinyl- β -jonolen, die in Analogie zu bekannten Verfahren [1] [2] zu den C_{15} -Wittigsalzen umgesetzt wurden.

2. Synthese von rac-3-Acetoxy-4-oxo- β -jonon (10) (s. *Schema 1*). – Jonon-Derivate sind nicht nur geeignete Bausteine für Carotinoid-Synthesen [6], sondern spielen auch in der Chemie der Aroma- und Riechstoffe eine bedeutende Rolle [7]. So wurden z. B. in 4-Stellung oxygenierte Jonone im *Osmanthus*-Absolue [8] sowie im Fruchtsaft der gelben Passionsfrucht [9] gefunden. Das 4-Oxo- β -jonon (**6**) ist auch Bestandteil des Aromas von Schwarztee [10] und der neutralen Tabakfraktionen [11]. *Prelog & Meier* [12] isolierten **6** aus dem Harn von Kaninchen, die mit β -Jonon (**5**) gefüttert worden waren. Den ersten synthetischen Zugang zu **6** erschloss *Henbest* [13], der **6** aus **5** über 4-Brom- β -jonon und 4-Hydroxy- β -jonon in ca. 13proz. Ausbeute erhielt. Ausgehend von α -Jonon kann das nach *Rosenberger* [14] gut zugängliche 4-Hydroxy- β -jonon unter den von *Heusler et al.* [15] modifizierten Bedingungen der *Oppenauer*-Oxydation allylierter Alkohole nahezu quantitativ zu **6** oxydiert werden [16]. Eine Oxydation von **5** zu **6** mit Natriumchlorat in Gegenwart katalytischer Mengen Jod wurde kürzlich in einem Patent beschrieben [17].

Wir haben gefunden, dass durch Umsetzung von **5** mit Pyridiniumchlorochromat [18] in Dimethylsulfoxid bei 100° **6** in 50–60proz. Ausbeute erhalten werden kann [19] [20]. Diese Variante der allylischen Oxydation erwies sich als sicher (s. jedoch Fussnote 5 im exper. Teil!) und liess sich in orientierenden Versuchen [16] auch auf andere Substrate übertragen, vgl. auch Kap. 6. Dabei wurde α -Jonon

²⁾ Die Numerierung der Verbindungen erfolgte nach den Regeln der Carotinoid-Nomenklatur, vgl. [5]. Die systematischen Namen der neuen Verbindungen lauten:

[5-(4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphonium-bromid (**1, 3 und 4**),

3-(3,3-Äthylendioxy-1-butenyl)-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexenon (äthylenacetal) (**7**),

3-(3,3-Äthylendioxy-1-butenyl)-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexenon (**8**),

Essigsäure-[4-(3,3-äthylendioxy-1-butenyl)-3,5,5-trimethyl-2-oxo-3-cyclohexenyl]ester (**9**),

Essigsäure-[3,5,5-trimethyl-2-oxo-4-(3-oxo-1-butenyl)-3-cyclohexenyl]ester (**10, 17 und 18**),

Essigsäure-[4-(3-hydroxy-3-methyl-1,4-pentadienyl)-3,5,5-trimethyl-2-oxo-3-cyclohexenyl]ester (**11 und 27**),

6-Hydroxy-3-(3-hydroxy-3-methyl-1,4-pentadienyl)-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexenon (**12**),

Essigsäure-[4-(3-hydroxy-3-methyl-1-penten-4-ynyl)-3,5,5-trimethyl-2-oxo-3-cyclohexenyl]ester (**13 und 26**),

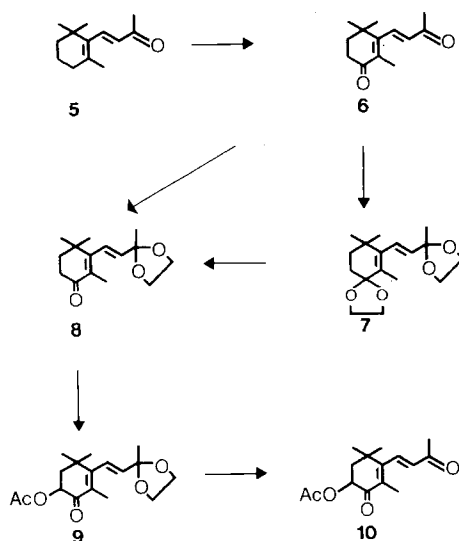
6-Hydroxy-2,4,4-trimethyl-3-(3-oxo-1-butenyl)-2-cyclohexenon (**14, 19 und 20**),

Camphansäure-[3,5,5-trimethyl-2-oxo-4-(3-oxo-1-butenyl)-3-cyclohexenyl]ester (**15 und 16**),

Camphansäure-[4-(3-hydroxy-3-methyl-1,4-pentadienyl)-3,5,5-trimethyl-2-oxo-3-cyclohexenyl]ester (**21 und 22**) und

6-Hydroxy-3-(3-hydroxy-3-methyl-1,4-pentadienyl)-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexenon (**23 und 24**).

Schema 1



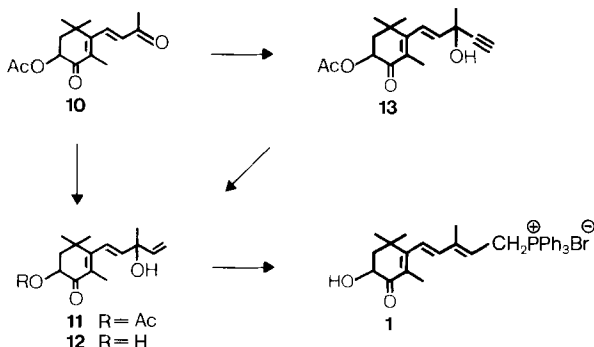
allerdings nicht in 3-Oxo-*a*-jonon übergeführt, sondern ergab ebenfalls **6**. Zur stellungspezifischen Einführung der 3-Oxy-Funktion musste die C(9)-Carbonylgruppe geschützt werden. Das hierzu geeignete Monoacetal **8** liess sich aus **6** auf zwei Wegen erhalten. Wurde **6** in Gegenwart einer katalytischen Menge Toluolsulfonsäure mit 1,5 Mol-Äquiv. Äthylenglycol und 1,2 Mol-Äquiv. Orthoameisensäure-triäthylester umgesetzt, so wurde ein Rohprodukt gefasst, das aus Monoacetal **8**, Diacetal **7** und Reaktant **6** im Verhältnis 8:1:1 bestand. Aus diesem Gemisch liess sich **8** durch Kristallisation (Pentan, -20° , Impfkristalle) in ca. 50proz. Ausbeute isolieren. Die Mutterlaugen konnten durch saure Hydrolyse nahezu quantitativ in **6** zurückgeführt werden. Präparativ vorteilhafter erwies sich der Weg über das Diacetal **7**, das ohne Isolierung innert weniger Min. bei 25° selektiv zu **8** deacetalisiert wurde. Die Ausbeute an 96proz. Rohprodukt (GC.-Analyse) betrug 96%, nach der Kristallisation 87%. Das auf diese Weise sehr einfach zugängliche Monoacetal **8** erwies sich als geeignetes Ausgangsprodukt zur Synthese verschiedener 3,4-oxygenierter Xanthophylle [16] [19] [21].

Die Oxydation von **8** zu **9** mit Blei(IV)acetat in siedendem Toluol war für präparativ kleine Ansätze (weniger als ca. 1 mol) eine geeignete, ergiebige Methode³⁾. Besonders vorteilhaft ist die Tatsache, dass das bei dieser Oxydation anfallende Blei(II)acetat durch Filtration nahezu vollständig abgetrennt und durch Umsatz mit Ozon oder Peressigsäure in Gegenwart eines Kobaltsalzes in Blei(IV)acetat zurückgeführt werden kann [16] [22].

Die Hydrolyse von **9** mit Essigsäure bzw. Salzsäure in Methanol/Wasser lieferte die Schlüsselverbindung **10** (58–65% Ausbeute bzgl. **8**).

³⁾ Eine von Künzi [23] durchgeführte Untersuchung hat indessen gezeigt, dass Umsetzungen mit Blei(VI)acetat in siedendem Toluol in Ansatzgrössen über ca. 1 mol sicherheitstechnisch als kritisch eingestuft werden müssen.

Schema 2



3. Herstellung von racemischem C_{15} -Wittigsalz **1 aus **10**.** - Im Rahmen dieser Arbeit wurde gefunden, dass sich 3-Acetoxy-4-oxo- β -jonone bei Temperaturen um *ca.* -70° in THF mit Vinyl-Grignard-Reagens [24] oder Lithiumacetylid stellungsselektiv an C(9) alkylieren lassen. Durch Umsetzung von **10** mit 1,5 Mol-Äquiv. Vinylmagnesiumchlorid in THF bei -70° wurde nach Aufarbeitung mit wässriger Ammoniumchloridlösung ein öliges Rohprodukt erhalten, das laut GC.-Analyse **11** in 77proz. Ausbeute enthielt. Versuche, aus diesem Rohprodukt mit einfachen Methoden und ohne wesentliche Verluste reines **11** zu isolieren, blieben ohne Erfolg.

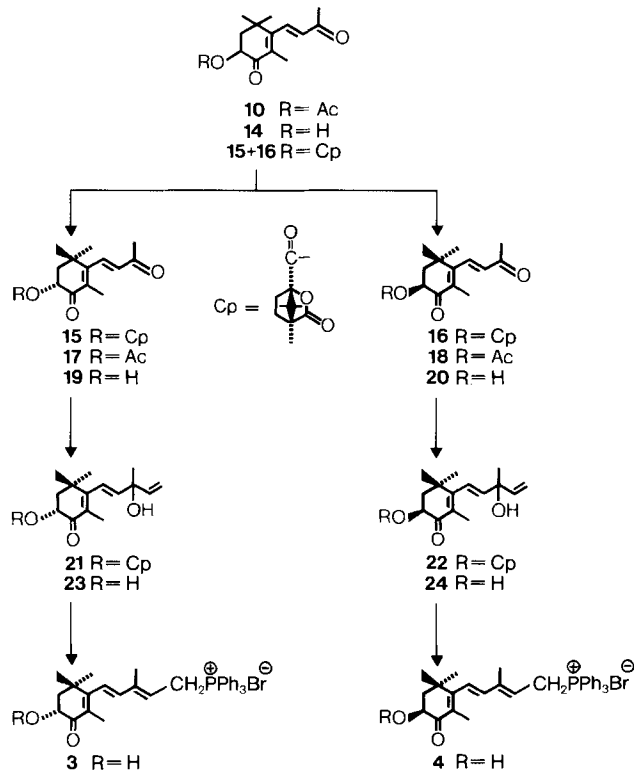
Auch konnte durch Variation der Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen die Bildung von Nebenprodukten nicht unterdrückt werden. Deshalb wurde das Rohprodukt **11** unter striktem Sauerstoffausschluss bei 0° zum Dihydroxyketon **12** verseift und dieses in Analogie zum in [1] beschriebenen Verfahren über das Bromid in **1** übergeführt (Ausbeute *ca.* 30% bzgl. **10**).

Das acetylierte C_{15} -Wittigsalz **2** wurde ebenfalls nach [1] aus **11** erhalten. Da **2** als schlecht kristallisierendes (9Z/9E)-Gemisch (Verhältnis *ca.* 1:4 gemäss $^1\text{H-NMR}$, sowie HPLC.) anfiel und zudem in der Wittig-Kondensation mit C_{10} -Dialdehyd nach Kienzle & Mayer [2] unter Verseifung bescheidene Ausbeuten an Astaxanthin lieferte, wurde diese Variante nicht weiter bearbeitet.

Ein besserer wenn auch zweistufiger Zugang zu **11** wurde über die Hydroxypenteninyl-Verbindung **13** erschlossen. Nach Umsatz von **10** mit Lithiumacetylid (THF, -70°) in Gegenwart von Lithiumbromid wurde mit Toluol verdünnt, bei -40° mit Eisessig versetzt und wässrig aufgearbeitet. Nach Säulenchromatographie und Kristallisation der einheitlichen Fraktionen aus *t*-Butylmethyläther/Hexan wurde das Diastereomergemisch **13** in 84proz. Ausbeute kristallin (Schmelzbereich $81-90^\circ$) und analysenrein erhalten. Erwartungsgemäss liess sich **13** über Lindlar-Katalysator in Methanol zu **11** hydrieren. Auf diesem Weg war **1** aus **10** in einer Gesamtausbeute von *ca.* 60% zugänglich.

4. Chemische Racematspaltung von 3-Acetoxy-4-oxo- β -jonon (10**).** - Im Jahre 1974 war dem aus der grünen Alge *Haematococcus pluvialis* isolierten Astaxanthin die (3S,3'S)-Konfiguration zugeordnet worden (Andrewes *et al.* [25]). Mittels CD.-Korrelation wurde später dieselbe Konfiguration an einigen weiteren Astaxanthin-

Schema 3



proben anderer biologischer Herkunft nachgewiesen [26]. Hingegen wurde gezeigt, dass das aus der roten Hefe *Phaffia rhodozyma* gewonnene Astaxanthin die (3*R*, 3'*R*)-Konfiguration besitzt (Andrewes *et al.* [27]).

Ein Ziel der vorliegenden, 1977 begonnenen Versuchsreihe war es, einen ersten Weg zum (*R*)-konfigurierten C₁₅-Wittigsalz **3** zu erschliessen, um in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Widmer (vgl. auch [28]) sowohl (3*R*, 3'*R*)- als auch (3*R*, 3'*S*;*meso*)-Astaxanthin erstmals zugänglich zu machen.

Im folgenden wird eine Racematspaltung von 3-Acetoxy-4-oxo- β -jonon (**10**) durch Auftrennung der entsprechenden diastereomeren 3-Camphanoyloxy-Verbindungen beschrieben. Diese von Gerlach *et al.* [29] eingeführte Methode hat ihre hervorragende Eignung zur Racematspaltung von α -Hydroxycarbonyl-Verbindungen sowohl zu präparativen wie zu analytischen Zwecken bereits mehrfach bewiesen [19–21] [24] [30–32].

Das 3-Acetoxy-4-oxo- β -jonon (**10**) wurde unter striktem Sauerstoffausschluss bei -5° in Methanol mit 1*N* NaOH zur entsprechenden Hydroxyverbindung **14** verseift, die sich in bis zu 85proz. Ausbeute kristallin fassen liess. Meist wurde aber das trockene Rohprodukt in Pyridin mit dem käuflichen⁴⁾ (–)-Camphanoylchlorid

⁴⁾ Fluka AG, CH-9470 Buchs.



Figur. Erste Kristallisation von **15/16** aus Essigester/Hexan. Neben dem prismenartigen Kristall von **15** sind die zu Büscheln angeordneten Nadeln von **16** zu erkennen (Photo M. Beck)

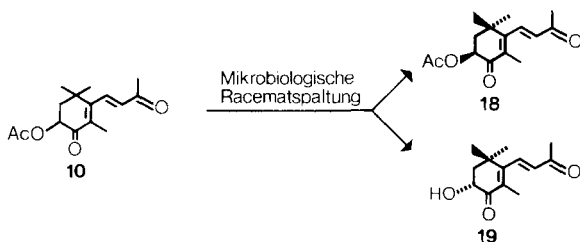
direkt zum Gemisch **15/16** verestert. Das Estergemisch wurde durch Säulenchromatographie oder durch fraktionierende Kristallisation aus Essigester/Hexan (Figur) oder aus Diisopropyläther in **15** (Smp. 125–126°) und **16** (Smp. 132,5–133°) aufgetrennt. Die Camphansäureester **15** und **16** sind chemisch recht beständig: Lösungen von **15/16** in Essigester/Hexan, die viele Wochen bei RT. ohne Lichtausschluss und Inertbegasung aufbewahrt worden waren, zeigten keine Anzeichen von Zersetzung.

Die Ester **15** und **16** wurden getrennt zu den Hydroxyverbindungen **19** bzw. **20** verseift und letztere zu **17** bzw. **18** acetyliert. Analog zu früheren Befunden [31] trat bei der Verseifung mit 1N NaOH in Methanol bei –5 bis 0° zu ca. 1,5–3% Racemisierung ein, eine methodologische Einschränkung, die vorläufig für die alkalische Verseifung der Camphansäureester von α -Hydroxycarbonyl-Verbindungen allgemein zu gelten scheint.

Die reinen, durch HPLC. überprüften Ester **15** und **16** wurden wie oben für **10** beschrieben in 70–75proz. Ausbeute zu den kristallinen hydroxypentadienyl-substituierten Estern **21** bzw. **22** umgesetzt und letztere zu **23** bzw. **24** verseift, die anschliessend über die nicht isolierten primären Bromide in die C₁₅-Phosphoniumsalze **3** bzw. **4** [1] [28] umgewandelt wurden. Aus einer typischen Reaktionsfolge **15** → **3** wurde ausgehend von 99,8proz. **15** (HPLC.) nach Wittig-Kondensation von **3** mit C₁₀-Dialdehyd (= all-trans-2,7-Dimethyl-2,4,6-octatriendial) (**3R,3'R**)-Astaxanthin erhalten, das 2,7% meso-Astaxanthin enthielt (HPLC. der Dicumphansäureester vgl. [30]).

5. Mikrobiologische Racematspaltung von 3-Acetoxy-4-oxo- β -jonon (10). – *Oritani & Yamashita* [33] haben durch asymmetrische Hydrolyse der entsprechenden Essigsäureester eine Reihe terpenoider, sekundärer Alkohole in optisch aktiver Form hergestellt. Bevorzugt wurden *Bacillus subtilis*, *Absidia hyalospora* und *Trichoderma sp.* verwendet. Die optische Reinheit der Produkte war je nach Substrat und Mikroorganismus sehr unterschiedlich. In Anlehnung an diese Arbeiten haben

Schema 4



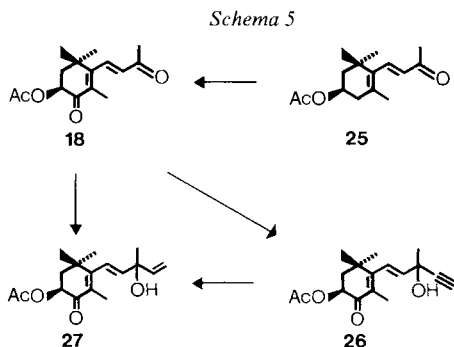
wir uns zum Ziel gesetzt, mit Hilfe von Mikroorganismen die Verbindung **10** enantioselektiv zu hydrolysieren (Schema 4).

In einer ersten Serie von Experimenten wurden elf Bakterienstämme der Gattungen *Aerobacter*, *Bacillus* und *Pseudomonas* sowie elf Pilzstämmen der Gattungen *Absidia*, *Fusarium*, *Geotrichum*, *Rhodotorula* und *Torulopsis* aus unserer Kultursammlung ausgewählt, in geeigneten Medien angezüchtet und unter Zusatz von 1 g Racemat **10** pro Liter während vier Tagen im Schüttelkolben weiter inkubiert. Anschliessend wurden 5 ml Kulturflüssigkeit nach Entfernen der Zellen durch Zentrifugation mit Essigester extrahiert und im GC analysiert. Bei erfolgter partieller Hydrolyse wurde der unverändert gebliebene Essigsäureester extrahiert, durch präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt und sein Drehwert gemessen. Die besten Ergebnisse wurden mit dem Pilz *Absidia hyalospora* Lendner (IFO 8022) erzielt. Weitere Versuche mit diesem Mikroorganismus im Laborfermenter zeigten jedoch, dass die optische Reinheit des isolierten Hydrolyseproduktes nur ca. 60% betrug.

In einer weiteren Serie von Experimenten wurden Bakterienstämme aus Bodenproben isoliert und in gleicher Weise auf ihre Fähigkeit zur enantioselektiven Hydrolyse von **10** geprüft. Unter einer grösseren Zahl von Eigenisolaten fiel ein Stamm, der später von der *National Collection of Industrial Bacteria* (Aberdeen, Scotland) als *Bacillus* sp. identifiziert wurde, durch besonders hohe Enantioselektivität auf. Dieser Stamm hydrolysierte selektiv den (R)-Ester **17** zur optisch aktiven Hydroxyverbindung **19** und liess den (S)-Ester **18** weitgehend unverändert. Die weiteren Arbeiten konzentrierten sich daher auf diesen Stamm.

Durch Optimierung des Nährmediums und der Fermentationsbedingungen sowie durch Selektion leistungsfähigerer Mutanten unter den Überlebenden nach UV.-Behandlung konnte die Konzentration des Racemats **10** von 2,5 g/l bis auf 30 g/l gesteigert werden. Bis zu dieser Konzentration wurde im Laborfermenter durch enantioselektive Hydrolyse eine nahezu vollständige Racematspaltung erzielt. Die optische Reinheit des durch Extraktion, Gegenstromverteilung und Umkristallisation isolierten (S)-3-Acetoxy-4-oxo-β-jonons (**18**) betrug 96,8%. Bezogen auf das eingesetzte Racemat lag die Ausbeute bei ca. 39% (78% d. Th.).

6. (S)-3-Acetoxy-4-oxo-β-jonon (18) aus (R)-3-Acetoxy-β-jonon (25); Überführung von 18 in 27. - (R)-3-Acetoxy-β-jonon (**25**) ist als Zwischenprodukt der kürzlich veröffentlichten ersten Totalsynthese von (3R,3'R)-Zeaxanthin [6] [20] [34] in grösseren Mengen zugänglich. Wir haben deshalb nach Möglichkeiten gesucht,



25 in **18** überzuführen. Durch Anwendung der in Kap. 2 beschriebenen Pyridiniumchlorochromat-Oxydation auf **25** wurden neben 26% zurückgewonnenem Reaktant **25** 23% (31% bzgl. umgesetztem **25**) DC.-einheitliches **18** isoliert. Mehrmalige Kristallisation führte zu analysenreinem **18** (Smp. 68–70°, $[\alpha]_D^{20} = -101^\circ$). Die eingedampften Mutterlaugen aus diesen Kristallisationen wiesen einen gas-chromatographisch bestimmten Gehalt von 92,4% und $[\alpha]_D^{20} = -93,6^\circ$ auf. Diese Befunde zeigen, dass **18** unter diesen Oxydationsbedingungen nicht oder höchstens in geringem Mass racemisiert wurde.

Das (*S*)-3-Acetoxy-4-oxo-β-jonon (**18**) wurde analog **10** (Kap. 3) in **26** übergeführt, säulenchromatographisch vorgereinigt und destilliert. Trotz intensiver Bemühungen konnte das analysenreine C(9)-Epimerengemisch **26** im Gegensatz zu **13** von uns nicht kristallin erhalten werden.

Das nach Partialhydrierung von **26** und Verseifung des so erhaltenen **27** isolierte (3*S*)-Dihydroxytrienon **24** schmolz bei 36–38° (**12**: 49,3–51,5°).

Aus der mikrobiologischen Racematspaltung stammendes **18** wurde über **26**, **27** und **24** in **4** übergeführt. Das so erhaltene (*S*)-C₁₅-Wittigsalz **4** wies Smp. 184–185° und $[\alpha]_D^{20} = -62,3^\circ$ auf.

Für die Aufnahme und Interpretation der Spektren danken wir den Herren Dr. G. Englert, Dr. W. Arnold und W. Grunauer (NMR.), W. Meister (MS.), Dr. L. Chopard (IR.), und Frau Dr. M. Grosjean (UV. und optische Drehungen). Für die Elementaranalysen danken wir Herrn Dr. A. Dirschler, für die HPLC.- und GC.-Analysen den Herren Dr. M. Vecchi und Dr. R. Maurer. Frau P. Henriot, Herrn K. Holzhauser, Fräulein K. Jakob, Herrn E. Schmidlin und Herrn H. Schneider danken wir für die ausgezeichnete experimentelle Mitarbeit.

Für die Durchsicht des Manuskriptes möchten wir Herrn Dr. H. Wolf bestens danken.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Vgl. [35]. Abweichend davon: Reaktionen wurden nicht unter Lichtausschluss durchgeführt. Die angegebenen chemischen Verschiebungen von Multipletten im ¹H-NMR. beziehen sich auf die arithmetischen Mittel dieser Multiplette.

1. *Herstellung von 4-Oxo-β-jonon (6).* In einem 2,5-l-4-Hals-Sulfierkolben mit Innenthermometer wurden unter Ar 100 ml DMSO vorgelegt und auf 100° erwärmt. Nun wurden unter mechanischem Rühren bei einer Ölbadtemp. um 105° innert ca. 3 Std. gleichzeitig 192 g (1,0 mol) β-Jonon (**5**) und

eine Lösung von 647 g (3 mol) Pyridiniumchlorochromat [18] in 1100 ml DMSO zugetropft⁵). Nach beendeter Zugabe wurde 2 Std. gerührt, auf ca. 40° abgekühlt und das schwarze Gemisch in feinem Strahl in 2000 ml gut gerührten Äther gegossen⁶). Die Ätherphase wurde abdekantiert und auf ein Gemisch von 1000 g Eis, 1000 ml ges. NaCl-Lösung und 200 ml 3N HCl gegossen. Nach Verteilung wurde die wässrige Phase noch 1mal mit 500 ml Äther ausgezogen. Die vereinigten Ätherphasen wurden 2mal mit je 500 ml halbges. und 1mal mit 500 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Das Rohprodukt (169 g braun-gelbes Öl) wurde in 400 ml Hexan aufgenommen und unter Animpfen bei –10° kristallisiert: 107,6 g (52%) **6**, blassgelbe Blättchen, Smp. 51,5–53,5° ([13]: 51–52°), Rf (Äther/Hexan 4:1) ca. 0,39. – UV. (EtOH): 275 (10284). – IR. (KBr): 1674_s (C=O konj.). – ¹H-NMR. (60 MHz): 1,20 (s, 6 H, 2 H₃C–C(1)); 1,70–2,10 (m, 2 H, 2 H–C(2)); 1,81 (d, J ≈ 1, 3 H, H₃C–C(5)); 2,15–2,85 (m, 2 H, 2 H–C(3)); 2,36 (s, 3 H, H₃C–C(9)); 6,16 (d, J = 16, 1 H, H–C(8)); 7,23 (d, J ≈ 16, zusätzliche Fernkopplung, 1 H, H–C(7)). – ¹³C-NMR. (22,63 MHz, CDCl₃): 13,20 (qa, H₃C(5)); 27,38 (qa, H₃C(1)); 27,65 (qa, H₃C(9)); 34,22 (t, H₂C(3)); 35,62 (s, C(1)); 37,65 (t, H₂C(2)); 131,56 (s, C(5)); 133,77 (d, C(8)); 140,04 (d, C(7)); 157,53 (s, C(6)); 196,79 und 197,76 (2 s, C(4) und C(9)). – MS.: 206 (46, M⁺), 191 (12), 163 (100), 150 (20), 149 (22), 135 (25), 121 (47), 43 (87).

C₁₃H₁₈O₂ (206,29) Ber. C 75,69 H 8,80% Gef. C 75,62 H 9,03%

2. Herstellung von 4-Oxo-β-jonon-9-(äthylencetacetyl)² (**8**). – 2.1. Durch selektive Acetalisierung von **6**. Zu einer Suspension von 79,45 g (0,385 mol) **6**, 68,5 g (0,462 mol) Orthoameisensäure-triäthylester und 35,85 g (0,579 mol) Äthylenglycol wurden unter Rühren 385 mg *p*-Toluolsulfonsäure gegeben. Nach 30 Min. wurden 1,93 g Na₂CO₃ zugegeben. Es wurde 5 Min. gerührt, auf ein Gemisch von 500 g Eis und 500 ml halbkonz. NaCl-Lösung gegossen und das Reaktionsgut 4mal mit je 500 ml Äther extrahiert. Die organischen Phasen wurden neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft: 98,1 g braungelbes Öl, das in 260 ml Pentan aufgenommen wurde. Durch Kristallisation unter Verwendung von Impfkristallen und unter Rühren bei –20° wurden 50,0 g (52%) **8** erhalten, Smp. 35–37°, gemäss GC. (SE 30) 99proz. Zur Analyse wurde eine Probe an Kieselgel (Äther/Hexan 4:1) chromatographiert und aus Pentan bei –10° kristallisiert: weisses Pulver, Smp. 38–39°, im GC. einheitlich, Rf (Äther/Hexan 4:1) ca. 0,47. – UV. (EtOH): 257 (11780). – IR. (KBr): 1671_s (C=O konj.), 1601_m (C=C konj.). – ¹H-NMR. (60 MHz): 1,17 (s, 6 H, 2 H₃C–C(1)); 1,56 (s, 3 H, H₃C–C(9)); 1,67–2,10 (m, 2 H, 2 H–C(2)); 1,80 (d, J ≈ 1, H₃C–C(5)); 2,30–2,76 (m, 2 H, 2 H–C(3)); 3,86–4,20 (m, 4 H, OCH₂CH₂O); 5,55 (d, J ≈ 16, 1 H, H–C(8)); 6,40 (d mit zusätzlicher Fernkopplung, J ≈ 16, 1 H, H–C(7)). – MS.: 250 (19, M⁺), 235 (100), 163 (27), 100 (29), 87 (86), 73 (52), 49 (83).

C₁₅H₂₂O₃ (250,34) Ber. C 71,97 H 8,86% Gef. C 71,93 H 8,98%

2.2. Durch positionsselektive Deacetalisierung des Diacetals **7**. Zu einem Gemisch von 206,3 g (1,0 mol) **6**, 500 g (3,38 mol) Orthoameisensäure-triäthylester und 500 g (8,06 mol) Äthylenglycol wurde 1 g *p*-Toluolsulfonsäure gegeben und das Gemisch 1 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde auf ein Gemisch von 1000 g Eis, 100 ml 1N NaOH und 500 ml konz. NaCl-Lösung gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde ohne Trocknung i.RV. eingedampft. Das zurückbleibende Öl (384 g, gemäss GC. (5% OV 17, 150°) 88,3% **7** und 5,7% **8**) wurde in 1200 ml Wasser/Methanol/Eisessig 10:10:1 7,5 Min. bei RT. gerührt. (Falls das Gemisch nach 3 Min. nicht homogen war, wurden 50–100 ml Methanol zugegeben.) Zur Aufarbeitung wurde auf ein Gemisch von 1000 g Eis und 500 ml ges. NaCl-Lösung gegossen und mit 1000 ml Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde 2mal mit je 500 ml 1N NaOH/konz. NaCl-Lösung 1:1 gewaschen, über je 50 g Na₂CO₃ und MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (240 g, gemäss GC. 96% **8** und 2,4% **6**) wurde in 650 ml Pentan gelöst und unter Rühren bei –20° kristallisiert: 217 g (87%) **8**, Smp. 35–37°, im GC. 97,4% **8** und 1,9% **6**.

- 5) Wurden alle Reaktionskomponenten in unveränderten Mengenverhältnissen gemeinsam erhitzt, so stieg bei einer Ansatzgrösse von 1 mol durch spontane Reaktionswärme die Innentemp. auf ca. 170°, was sicherheitstechnisch bedenklich ist [23].
- 6) Dadurch ging das Produkt in die Ätherphase und die Chromsalze schieden sich als unlöslicher Teer ab. Bei direkter Extraktion bildeten sich schwer zu brechende Emulsionen.

3. *Herstellung von 4-Oxo- β -jonon-4,9-bis(äthylenacetal)²* (7). Analog Vorschrift 2.1 unter Verwendung von je 8 Moläquiv. Orthoameisensäure-triäthylester und Äthylenglycol wurde 7 in praktisch quantitativer Ausbeute erhalten. Umkristallisation aus sehr wenig Hexan bei 0° lieferte 7 in weissen, harten, dicht sternförmigen Nadeln vom Smp. 45,5–46°, Rf (Äther/Hexan 4:1) ca. 0,53. - IR. (KBr): 1644_w (C=C konj.). - ¹H-NMR. (60 MHz): 1,02 (s, 6 H, 2 H₃C-C(1)); 1,51 (s, 3 H, H₃C-C(9)); 1,5–2,0 (m, 4 H, 2 H-C(2) und 2 H-C(3)); 1,64 (d, *J* ≈ 1,5, H₃C-C(5)); 3,76–4,10 (m, 4 H, OCH₂CH₂O); 5,42 (d, *J* = 16, 1 H, H-C(8)); 6,22 (d, *J* ≈ 16, mit zusätzlicher Fernkopplung, 1 H, H-C(7)). - MS.: 294 (4, M⁺), 279 (41), 207 (80), 99 (46), 87 (100), 43 (34).

C₁₇H₂₆O₄ (294,39) Ber. C 69,36 H 8,90% Gef. C 69,19 H 8,99%

4. *Herstellung von (±)-3-Acetoxy-4-oxo- β -jonon²* (10) über (±)-3-Acetoxy-4-oxo- β -jonon-9-(äthylenacetal)² (9). - 4.1. *Umsetzung von 8 zu 9*. Eine Aufschlammung von 375 g (0,15 mol) 8 (Smp. 35–37°), 133 g (0,3 mol) Bleitetraacetat⁷) (Merck-Schuchart, zur Synthese, vor Gebrauch über Nacht bei RT. i.HV. vom Eisessig befreit) und 600 ml Toluol⁸) wurde unter Rühren 8 Std. unter Rückfluss gekocht. Es wurde auf RT. abgekühlt und vom entstandenen Blei(II)acetat abfiltriert⁹). Das Filtrat wurde eingedampft: 54 g gemäss GC. (5% OV-17) 73proz. 9. Zur Isolierung von 9 wurde an Kieselgel chromatographiert (Äther/Hexan 4:1) und aus Äther/Hexan kristallisiert: derbe, farblose Nadeln vom Smp. 57–58°, Rf (Äther/Hexan 4:1) ca. 0,42. - UV. (EtOH): 249 (11870). - IR. (KBr): 1746_s (C=O, Ester), 1682_s (C=O, konj. Keton), 1596_m (C=C konj.). - ¹H-NMR. (60 MHz): 1,13 (s, 3 H, H₃C-C(1)); 1,33 (s, 3 H, H₃C-C(1)); 1,57 (s, 3 H, H₃C-C(9)); 1,8–2,3 (m, 2 H, 2 H-C(2)); 1,83 (d, *J* ≈ 1,5, 3 H, H₃C-C(5)); 2,20 (s, 3 H, CH₃COO); 3,83–4,20 (m, 4 H, OCH₂CH₂O); 5,56 (d × d, $\sum (J_{2,3} + J_{2,3'}) \approx 20$, 1 H, H-C(3)); 5,64 (d, *J* ≈ 16, 1 H, H-C(8)); 6,40 (d mit zusätzlicher Fernkopplung, *J* ≈ 16, 1 H, H-C(7)). - MS.: 308 (6, M⁺), 293 (77), 220 (16), 87 (100), 43 (81).

C₁₇H₂₄O₅ (308,37) Ber. C 66,21 H 7,85% Gef. C 66,48 H 7,95%

4.2. *Deacetalisierung 9 → 10*. Das Rohprodukt 9 (54 g) wurde über Nacht bei RT. in 525 ml Wasser/Methanol/Eisessig 10:10:1 gerührt¹⁰). Dann wurde mit 1000 ml Eiswasser versetzt und 4mal mit je 300 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit ges. NaCl-Lösung, ges. NaHCO₃-Lösung und nochmals mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Zur Kristallisation wurde das Rohprodukt (44,1 g, GC.-Gehalt: 71,3%) in 100 ml Äther aufgenommen und unter Rühren auf 0° gekühlt. Durch allmähliche Zugabe von insgesamt 120 ml Hexan und unter Verwendung von Impfkristallen wurden 23 g (58% bzgl. 8) 10 als weisses Pulver vom Smp. 65–67° erhalten, Rf (Äther/Hexan 4:1) ca. 0,33. - UV. (EtOH): 272 (10090). - IR. (KBr): 1740_s (C=O, Ester); 1693_s und 1647_s (C=O, konj.); 1644_s, 1625_m und 1604_m (C=C, konj.), 1643_s, 1040_s, 987_m. - ¹H-NMR. (60 MHz): 1,20 (s, 3 H, H₃C-C(1)); 1,36 (s, 3 H, H₃C-C(1)); 1,75–2,20 (m, 2 H, 2 H-C(2)); 1,84 (d, *J* ≈ 1,5, 3 H, H₃C-C(5)); 2,18 (s, 3 H, CH₃COO); 2,33 (s, 3 H, H₃C-C(9)); 5,54 (d × d, $\sum (J_{2,3} + J_{2,3'}) \approx 20$, 1 H, H-C(3)); 6,20 (d, *J* ≈ 16, 1 H, H-C(8)); 7,23 (d mit zusätzlicher Fernkopplung, *J* ≈ 16, 1 H, H-C(7)). - MS.: 264 (1, M⁺), 176 (51), 161 (18), 136 (89), 134 (16), 121 (22), 91 (13), 43 (100).

C₁₅H₂₀O₄ (264,32) Ber. C 68,16 H 7,63% Gef. C 67,92 H 7,64%

5. *Herstellung von 3-Acetoxy-9-äthynyl-4-oxo- β -jonon¹²* (13) als (3RS,9RS)-Diastereomerenmisch. In eine auf -70° gekühlte Lösung von 26 g (0,3 mol) Lithiumbromid in 420 ml abs. THF wurden unter Rühren 7,6 l (ca. 0,32 mol, Messung mit Rotameter) Acetylen eingeleitet. Nach Zutropfen von 180 ml 1,7M Butyllithiumlösung in Hexan wurde weitere 30 Min. gerührt und dann innert 45 Min. bei -70° eine Lösung von 66 g (0,25 mol) 10 in 100 ml abs. THF zugegeben. Nach Verdünnen mit 100 ml Toluol wurde bei -40° 15 Min. gerührt. Dann wurde das Gemisch mit 34 ml (0,6 mol) Eisessig und danach mit 50 ml Wasser versetzt. Nach der Aufarbeitung mit Toluol wurde das Rohprodukt an Kieselgel (CH₂Cl₂/Äther 98:2) chromatographiert. Kristallisation der DC.-einheitlichen

7) Bei grösseren Ansätzen sollte das Blei(IV)acetat aus Sicherheitsgründen während einiger Std. portionenweise zugegeben werden [23].

8) Benzol und Cyclohexan als Lösungsmittel ergaben schlechtere Resultate.

9) Zur Regenerierung von Blei(II)acetat zu Blei(IV)acetat vgl. [22].

10) Oder Methanol/1N HCl 5:1 während 3 Std. (Ausbeute 8 → 10: 65%).

Fractionen aus *t*-Butyl-methyl-äther/Hexan *ca.* 1:2 ergab 61 g (84%) **13** als feines weisses Pulver, Schmelzbereich 81–90°, Rf (CH₂Cl₂/Aceton 9:1) *ca.* 0,4. - UV. (EtOH): 262 (11960). - IR. (KBr): 3463s (OH), 3245s (C≡CH), 2104w (C≡CH), 1734s (C=O, Ester), 1688s (C=O konj.), 1601s (C=C konj.). - ¹H-NMR. (80 MHz): 1,18 (*s*, 3 H, H₃C–C(1)); 1,33 (*s*, 3 H, H₃C–C(1)); 1,64 (*s*, 3 H, H₃C–C(9)); 1,64 (*s*, 3 H, H₃C–C(9)); 1,80–2,28 (*m*, 2 H, 2 H–C(2)); 1,83 (*d*, *J* ≈ 1,5, 3 H, H₃C–C(5)); 2,18 (*s*, 3 H, CH₃CO); 2,59 (*br. s.*, 1 H, HO); 2,63 (*s*, 1 H, H–C(11)); 5,50 (*d* × *d*, Σ (*J*_{2,3} + *J*_{2,3}) ≈ 20, 1 H, H–C(3)); 5,75 (*d*, *J* ≈ 16, 1 H, H–C(8)); 6,51 (*d* mit zusätzlicher Fernkopplung, *J* ≈ 16, 1 H, H–C(7)). - MS.: 290 (2, *M*⁺), 247 (20), 205 (21), 136 (95), 134 (24), 121 (32), 91 (22), 69 (40), 43 (100).

C₁₇H₂₂O₄ (290,36) Ber. C 70,32 H 7,64% Gef. C 70,35 H 7,76%

6. Herstellung von 3-Acetoxy-4-oxo-9-vinyl-β-jonol^P (**11**) als (3*RS*,9*RS*)-Diastereomerenmischung. -

6.1. Durch Hydrierung von **13**. Eine Lösung von 5,8 g (20 mmol) **13** in 100 ml Methanol wurde mit 7,5 ml 0,5proz. Lösung von 3,6-Dithiaoctan-1,8-diol in Methanol und mit 7,5 ml 0,75proz. Lösung von 2-(Dimethylamino)äthanol in Methanol versetzt. Nach Zugabe von 200 mg Lindlar-Katalysator wurde bei RT. und Normaldruck hydriert (H₂-Aufnahme *ca.* 425 ml, Reaktionsdauer *ca.* 4 Std.). Dann wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat i.RV. eingedampft: 5,51 g gelbliches Öl gemäss GC. (5% SE 30, 190°) 96proz. Zur Analyse wurde im Kugelrohr bei *ca.* 150°/0,05 Torr destilliert: **11** als farbloses Öl, nicht analysenrein. Rf (CH₂Cl₂/Äther 4:1; Sprühreagens: Phosphormolybdänsäure/H₂SO₄) *ca.* 0,35. - UV. (EtOH): 267 (11440). - IR. (Film): 3474m (OH), 3087w (C=CH₂), 1744s (C=O, Ester), 1683s (C=O konj.), 1596m (C=C konj.), 1376s, 1239s, 1081m, 1041s, 974m, 922m. - ¹H-NMR. (80 MHz): 1,19 (*s*, 3 H, H₃C–C(1)); 1,34 (*s*, 3 H, H₃C–C(1)); 1,48 (*s*, 3 H, H₃C–C(9)); 1,65–2,30 (*m*, 2 H, 2 H–C(2)); 1,83 (*d*, *J* ≈ 1,5, 3 H, H₃C–C(5)); 2,19 (*s*, 3 H, CH₃COO); 2,63 (*br. s.*, 1 H, HO); 5,09 (*d* × *d*, *J* ≈ 10, *J* ≈ 1,5, 1 H, H–C(11)); 5,28 (*d* × *d*, *J* ≈ 17, *J* ≈ 1,5, 1 H, H–C(11)); 5,50 (*d* × *d*, Σ (*J*_{2,3} + *J*_{2,3}) ≈ 20, 1 H, H–C(3)); 5,77 (*d*, *J* ≈ 16, 1 H, H–C(8)); 6,03 (*d* × *d*, *J* ≈ 16, *J* ≈ 9, 1 H, H–C(10)); 6,31 (*d* mit Fernkopplung, *J* = 16, 1 H, H–C(7)). - MS.: 292 (<1, *M*⁺), 249 (61), 207 (66), 189 (17), 161 (31), 136 (33), 121 (31), 71 (34), 55 (32), 43 (100).

6.2. Durch positionsselektive Vinylierung von **10**. Zu einer auf –70° gekühlten Lösung von 39,6 g (0,15 mol) **10** in 300 ml abs. THF wurden unter Rühren innert *ca.* 1½ Std. 560 ml *ca.* 0,04M Vinylmagnesiumchloridlösung in THF so getropft, dass die Reaktionstemp. mit einem Trockeneis/2-Propanol-Bad zwischen –65 und –75° gehalten werden konnte. Reaktionskontrolle mittels DC. (Äther/Hexan 4:1). Dann wurde innert 30 Min. eine Lösung von 40 g NH₄Cl in 150 ml Wasser zugetropft. Dabei wurde die Reaktionstemp. auf –45° ansteigen gelassen. Das Gemisch wurde auf Eiswasser gegossen und mit Äther extrahiert, die organische Phase neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft: 54,5 g gelbes Öl (Gehalt an **11** gemäss GC. 62%). Aus diesem Rohprodukt liess sich reines **11** durch Chromatographie an Kieselgel (Äther/Hexan 1:1) isolieren. Daten von **11** unter 6.1.

7. Herstellung von 3-Hydroxy-4-oxo-9-vinyl-β-jonol^P (**12**) als (3*RS*,9*RS*)-Diastereomerenmischung und Überführung von **12** in das racemische C₁₅-Wittigsalz² **1**. - 7.1. Hydrolyse von **11**. Durch eine auf 0° gekühlte Lösung von 54,5 g rohem **11** (GC.: 62proz., vgl. 6.2) in 300 ml Methanol wurde unter Rühren *ca.* 10 Min. durch ein Einleitungsrohr Ar geleitet. Dann wurden innert 20 Min. 150 ml 1N NaOH zugetropft; Reaktionskontrolle mittels DC. (Äther/Hexan 4:1). Anschliessend wurde mit *ca.* 130 ml 1N HCl neutralisiert, mit 500 ml Eiswasser verdünnt und 4mal mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 2mal mit halbkonz. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Der Rückstand (39,7 g) wurde rasch an 500 g Kieselgel fraktionsweise filtriert: 23,4 g gelbes Öl, gemäss GC. 82proz. **12**, das wie unten beschrieben in **1** übergeführt wurde. Zur Analyse gelangte eine Probe von **12**, die an Kieselgel chromatographiert und als Äther/Hexan bei 0° kristallisiert worden war: farblose, grobe Prismen vom Smp. 49,5–51,5°, Rf (Äther/Hexan 4:1) *ca.* 0,28. - UV. (EtOH): 266 (11220). - IR. (KBr): 3476s (OH), 1672s (C=O konj.), 1599m (C=C konj.), 1178s (Alkohol-II-Bande), 970m (CH=CH, *trans*), 991s und 926m (CH=CH₂). - ¹H-NMR. (60 MHz): 1,16 (*s*, 3 H, H₃C–C(1)); 1,32 (*s*, 3 H, H₃C–C(1)); 1,48 (*s*, 3 H, H₃C–C(9)); 1,7–2,5 (*m*, 2 H, 2 H–C(2)); 1,90 (*d*, *J* ≈ 1,5, 3 H, H₃C–C(5)); 3,7 (*br.*, 1 H, HO); 4,37 (*d* × *d*, Σ (*J*_{2,3} + *J*_{2,3}) ≈ 20, 1 H, H–C(3)); 5,16 (*d* × *d*, *J* ≈ 10, *J* ≈ 1,5, 1 H, H–C(11)); 5,32 (*d* × *d*, *J* ≈ 17, *J* ≈ 1,5, 1 H, H–C(11)); 5,80 (*d*, *J* ≈ 16, 1 H, H–C(8)); 6,10 (*d* × *d*, *J* ≈ 17, *J* ≈ 10, 1 H, H–C(10)); 6,37 (*d* mit zusätzlicher Fernkopplung, *J* ≈ 16, 1 H, H–C(7)). - ¹³C-NMR. (22,63 MHz): 13,36 (*qa*, H₃C–C(5)); 25,68

(*qa*, H₃C–C(1)); 27,97 und 28,05¹¹⁾ (je *qa*, H₃C–C(9)); 30,37 (*qa*, H₃C–C(1)); 36,70 (*s*, C(1)); 45,43 (*t*, C(2)); 69,31 (*d*, C(3)); 73,35 (*s*, C(9)); 112,88 (*t*, C(11)); 123,36 (*d*, C(16)); 127,19 (*s*, C(5)); 142,92, 143,55 und 143,63¹²⁾ (je *d*, C(7) und C(8)); 162,19 (*s*, C(6)); 200,57 (*s*, C(4)). – MS.: 250 (0,5, M⁺), 207 (88), 189 (19), 147 (27), 136 (64), 121 (57), 1 (35), 71 (59), 55 (50), 43 (100).

C₁₅H₂₂O₃ (250,34) Ber. C 71,97 H 8,86% Gef. C 71,94 H 8,93%

7.2. *Herstellung von racemischem C₁₅-Wittigsalz 1* [1]. Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 23,4 g rohem **12** (GC.: 82proz.) in 150 ml abs. CH₂Cl₂ wurden unter Rühren innert 35 Min. 27,9 ml 63proz. KBr-Lösung getropft. Nach 10 Min. wurde auf 250 ml 10proz. NaCl-Lösung gegossen und extrahiert. Die organische Phase wurde neutral gewaschen, nach Zusatz von 1 ml 1,2-Epoxybutan über Na₂SO₄ getrocknet, mit Essigester auf das doppelte Volumen verdünnt und dann i.RV. bei 30° Badtemp. auf ein Volumen von ca. 200 ml eingeeengt. Nach erneuter Zugabe von 500 ml Essigester wurde wieder auf ein Volumen von ca. 200 ml eingeeengt. Die dunkel gefärbte Bromidlösung wurde innert ca. 1 Std. zu einer Lösung von 24,6 g (94 mmol) Triphenylphosphin in 360 ml Essigester und 1 ml 1,2-Epoxybutan getropft, wobei die Kristallisation von **1** nach ca. 30 Min. einsetzte. Nach Rühren bei RT. über Nacht, Abfiltrieren und Trocknen bis zur Gewichtskonstanz wurden 26,5 g **1** (31% bzgl. **10**) als weisses Pulver vom Smp. 170–175° erhalten. Für die Daten von **1** vgl. [1].

8. *Herstellung von (±)-3-Hydroxy-4-oxo-β-jonon²⁾ (14)*. Durch eine Lösung von 21,1 g (80 mmol) **10** in 80 ml Methanol wurde 10 Min. unter Rühren durch ein Einleitungsrohr Ar geleitet. Nach Abkühlen auf –5° wurden innert 30 Min. 80 ml 1N NaOH getropft. Das Gemisch wurde auf ein Gemisch von 250 g Eis und 250 ml ges. NaCl-Lösung gegossen und 4mal mit je 200 ml Äther extrahiert. Die organischen Phasen wurden 2mal mit je 100 ml halbkonz. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft: 17,5 g blassbraunes Öl¹³⁾, das aus Äther/Hexan kristallisiert¹⁴⁾ wurde: 15,2 g (85%) **14** in drei Kristallfraktionen¹⁵⁾, blassgelbes Pulver, Smp. 48,5–50°. Zur Analyse wurde noch 1mal umkristallisiert, Smp. 49,5–51°, Rf (Äther/Hexan 4:1) ca. 0,21. – UV. (EtOH): 274 (10000). – IR. (KBr): 3496s (OH), 1684s und 1658s (C=O konj.), 1602m (C=C konj.), 1381m und 1364m (gem. Dimethyl), 1082s (Alkohol-II-Bande), 982s und 965s (CH=CH, *trans*). – ¹H-NMR. (60 MHz): 1,20 (*s*, 3 H, H₃C–C(1)); 1,37 (*s*, 3 H, H₃C–C(1)); 1,58–2,5 (*m*, 2 H, 2 H–C(2)); 1,88 (*d*, *J* ≈ 1,5); 2,37 (*s*, 3 H, CH₃CO); 3,67 (*br. s*, 1 H, HO); 4,40 (*d* × *d*, Σ (*J*_{2,3} + *J*_{2,3}) ≈ 20, 1 H, H–C(3)); 6,26 (*d*, *J* = 16,7, 1 H, H–C(8)); 7,26 (*d* mit zusätzlicher Fernkopplung, *J* = 16,7, 1 H, H–C(7)). – MS.: 222 (5, M⁺), 194 (34), 179 (10), 151 (16), 136 (100), 121 (31), 43 (53).

C₁₃H₁₈O₃ (222,28) Ber. C 70,24 H 8,16% Gef. C 70,44 H 8,24%

9. *Racematspaltung von 14 durch Auftrennung der entsprechenden diastereomeren Camphansäureester 15/16* [29]. – 9.1. *Herstellung des Estergemisches 15/16*. Eine Lösung von 26,4 g (0,12 mol) **14** (Smp. 46–47°) in 120 ml Pyridin wurde unter Ar auf 0° gekühlt und unter Rühren auf einmal mit 31,2 g (0,144 mol) (–)-Camphanoylchlorid (*Fluka, purum*; vor Gebrauch bei ca. 65°/0,01 Torr sublimiert) versetzt. Nach 10 Min. wurde das Eisbad entfernt und 2 Std. weitergerührt. Das Gemisch wurde auf Eis gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen wurden in Gegenwart von Eis 2mal mit Wasser und 4mal mit je 250 ml 1N HCl gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. vom Lösungsmittel befreit: 56,3 g **15/16** als gelbes Öl. Aus Essigester/Hexan praktisch quantitativ kristallisierbar: grünlich gefärbtes Kristallinat, Schmelzbereich 102–110°. DC. (Äther/Hexan 4:1, 2mal entwickelt): zwei Flecke mit Rf 0,36 (**15**) und 0,31 (**16**).

9.2. *Auftrennung von 15/16 durch Chromatographie*. Die Hälfte des oben (9.1) erhaltenen Rohproduktes wurde an 2,8 kg Kieselgel chromatographiert. Durch Elution mit Äther/Hexan 4:1 und Kristallisation der DC.-einheitlichen Fraktionen aus Essigester/Hexan wurden 6,7 g (28%, d.h. 56% d.Th.) (*R*)-Ester **15** (Daten unter 9.5) vom Smp. 130–132°, und 5,0 g (21%, d.h. 42% d.Th.) (*S*)-Ester **16** (Daten unter 9.6) vom Smp. 132–134° erhalten.

¹¹⁾ Getrennte Signale der beiden Diastereomeren.

¹²⁾ C(7) oder C(8) erscheint wegen Diastereomerie doppelt.

¹³⁾ Dieses Rohprodukt konnte, wie unter 9.1 beschrieben, direkt in das Estergemisch **15/16** übergeführt werden (77% Ausbeute bzgl. **10**).

¹⁴⁾ Mehrere Std. Stehenlassen bei 0°, **14** besitzt eine sehr geringe Kristallisationstendenz und neigt dazu, aus Äther/Hexan auszuölen, wobei oft nachträgliche Kristallisation eintritt.

¹⁵⁾ Die dritte Kristallfraktion (3,2 g) liess sich erst nach Chromatographie der Mutterlauge erhalten.

9.3. *Auftrennung von 15/16 durch fraktionierende Kristallisation aus Essigester/Hexan.* Bei ca. 50° wurden 2,0 g **15/16** (Schmelzbereich 102–110°, vgl. 9.1) in 5 ml Essigester unter Erwärmen gelöst. Nach Zugabe von 10 ml Hexan wurde mit 1 mg **16** angeimpft und innert 3 Std. auf RT. abkühlen gelassen (Gefäss leicht isoliert, langsames Abkühlen scheint einen positiven Einfluss zu haben). Es wurden 830 mg farbloses Kristallinat erhalten, das gemäss HPLC.-Analyse aus 85,9% **16** und 14,1% **15** bestand. Erneute Umkristallisation aus 7,5 ml Essigester/Hexan 1:2 ergab 609 mg **16** (HPLC.: 98,6proz.).

Weitere, analog durchgeführte Versuche: a) Die 1. Umkristallisation von 2,0 g **15/16** aus 5 ml Essigester/11 ml Hexan ergab 630 mg (96,3% **16**), die 2. Umkristallisation aus 2,5 ml Essigester/5 ml Hexan 590 mg (99,5% **16**). b) Die 1. Umkristallisation von 2,0 g **15/16** aus 5 ml Essigester/10,5 ml Hexan ergab 867 mg (85,7% **16**), die 2. Umkristallisation aus 2,5 ml Essigester/5 ml Hexan 593 mg (98,5% **16**).

Der (R)-Ester **15** liess sich ebenfalls durch Kristallisation erhalten, in der Regel aber nur dann, wenn eine auf 70–80% angereicherte Lösung vorlag.

9.4. *Auftrennung von 15/16 durch fraktionierende Kristallisation aus Diisopropyläther.* Im Achatmörser wurde 1,0 g **15/16** (Schmelzbereich 102–110°, vgl. 9.1) fein pulverisiert und unter Rückflussbedingungen (ca. 5 Min.) in 50 ml Diisopropyläther (frisch durch basisches Alox, Akt. I, filtriert) gelöst. Nach Abkühlen auf ca. 40° wurde mit 10,0 mg **16** angeimpft. Durch weiteres langsames Abkühlenlassen auf RT. innert 2 Std. wurden 480 mg Kristallinat erhalten, das 66,3% **16** enthielt. 2. Umkristallisation (440 mg aus 25 ml Diisopropyläther, angeimpft mit 1,5 mg **16**): 180 mg 96,1proz. **16**; 3. Umkristallisation (150 mg aus 10 ml Diisopropyläther, ohne Impfkristalle): 116 mg 99,6proz. **16**, Smp. 132,5–133°.

9.5. *Daten von (R)-3-Camphanoyloxy-4-oxo- β -jonon² (**15**)* (Herstellung vgl. 9.1 und 9.2). Kristallisation aus Essigester/Hexan: farblose Prismen, Smp. 125–126°, $[\alpha]_D^{20} = +71,9^\circ$. - UV. (EtOH): 273 (10650). - IR. (KBr): 1795s (C=O, 5-Ringlacton), 1742s (C=O, Ester), 1691s (C=O konj.), 1620w und 1608w (C=C konj.), 1364m (CH₃CO-Methyl), 1270m und 1170m (Ester), 983w und 972w (CH=CH, *trans*). - ¹H-NMR. (60 MHz): 1,16 (br. s, 9 H); 1,23 (s, 3 H); 1,40 (s, 3 H); 1,5–2,9 (m, 6 H); 1,84 (d, $J \approx 1,5$, 3 H, H₃C–C(5)); 2,36 (s, 3 H, CH₃CO); 5,53 ($d \times d$, $\sum(J_{2,3} + J_{2,3}) \approx 20$, 1 H, H–C(3)); 6,28 (d, $J \approx 16,5$, 1 H, H–C(8)); 7,22 (d mit zusätzlicher Fernkopplung, $J \approx 16,5$, 1 H, H–C(7)). - MS.: 402 (3, M⁺), 359 (22), 206 (16), 191 (19), 176 (30), 162 (21), 136 (100), 109 (29), 83 (48), 55 (27), 43 (51).

C₂₃H₃₀O₆ (402,49) Ber. C 68,64 H 7,51% Gef. C 68,67 H 7,67%

9.6. *Daten von (S)-3-Camphanoyloxy-4-oxo- β -jonon² (**16**)* (Herstellung vgl. 9.1, 9.2, 9.3 und 9.4). Kristallisation aus Essigester/Hexan: zu Sternchen angeordnete farblose Nadeln, Smp. 132,5–133°, $[\alpha]_D^{20} = -96,2^\circ$. - UV. (EtOH): 273 (10760). - IR. (KBr): 1790s, 1780s (C=O, 5-Ringlacton), 1762s (C=O, Ester), 1699s und 1683s (C=O konj.), 1614m und 1600w (C=C konj.), 1266m und 1178s (Ester), 982w und 964w (CH=CH, *trans*). - ¹H-NMR. (60 MHz): 1,13 (br. s, 9 H); 1,24 (s, 3 H); 1,42 (s, 3 H); 1,5–2,85 (m, 6 H); 1,86 (d, $J \approx 1,5$, 3 H, H₃C–C(5)); 2,37 (s, 3 H, CH₃CO); 5,70 ($d \times d$, $\sum(J_{2,3} + J_{2,3}) \approx 20$, 1 H, H–C(3)); 6,23 (d, $J \approx 16,5$, 1 H, H–C(8)); 7,26 (d mit zusätzlicher Fernkopplung, $J \approx 16,5$, 1 H, H–C(8)). - MS.: 402 (3, M⁺), 359 (19), 206 (17), 191 (18), 176 (26), 162 (22), 136 (100), 109 (27), 83 (45), 55 (25), 43 (44).

C₂₃H₃₀O₆ (402,49) Ber. C 68,64 H 7,51% Gef. C 68,64 H 7,63%

9.7. *Herstellung von (R)-3-Acetoxy-4-oxo- β -jonon² (**17**)* durch Veresterung von **19** (s. unten) in Acetanhydrid/Pyridin bei RT. Kristallisation aus Äther/Hexan: kristallines, weisses Pulver vom Smp. 67–68°, $[\alpha]_D^{20} = +97,2^\circ$ (c = 1%, EtOH). - UV. (EtOH): 273 (10500). - IR. (KBr): 1794s (C=O, Ester), 1677s (C=O konj.), 1652m und 1609w (C=C konj.), 1286s und 1275s (Ester), 1047m (CH₃COO), 972m (CH=CH, *trans*). - ¹H-NMR. (60 MHz): 1,18 (s, 3 H, H₃C–C(1)); 1,36 (s, 3 H, H₃C–C(1)); 1,77–2,3 (m, 2 H, 2 H–C(2)); 1,83 (d, $J \approx 1,5$, 3 H, H₃C–C(5)); 2,17 (s, 3 H, CH₃COO); 2,34 (s, 3 H, CH₃CO); 5,52 ($d \times d$, $\sum(J_{2,3} + J_{2,3}) \approx 20$, 1 H, H–C(3)); 6,18 (d, $J \approx 16$, 1 H, H–C(8)); 7,16 (d mit zusätzlicher Fernkopplung, $J = 16$, 1 H, H–C(7)). - MS.: 264 (0,5, M⁺), 221 (5), 194 (7), 176 (42), 142 (16), 136 (80), 121 (22), 91 (15), 43 (100).

C₁₅H₂₀O₄ (264,32) Ber. C 68,16 H 7,63% Gef. C 67,93 H 7,69%

9.8. *Herstellung von (S)-3-Acetoxy-4-oxo- β -jonon² (**18**)* analog 9.7 und durch mikrobiologische

Racematspaltung von **10**, vgl. Kap. 13. Kristallisation aus Äther/Hexan: feinkristallines weisses Pulver vom Smp. 67–68°, $[\alpha]_D^{20} = -97,3^\circ$ ($c = 1\%$, EtOH). - UV. (EtOH): 276 (10590). - IR. (KBr): 1747s (C=O, Ester), 1378m und 1364m (gem. Dimethyl), 1236s und 1225s (Ester), 972m (CH=CH, *trans*). - $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 1,20 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1)$); 1,38 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1)$); 1,7–2,3 (m, Zentrum *s*-artig bei 2,0, 2 H, 2 H–C(2)); 1,85 (*d*, $J \approx 1.5$, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(5)$); 2,18 (s, 3 H, CH_3OO); 2,36 (s, 3 H, CH_3CO); 5,54 ($d \times d$, $\Sigma(J_{2,3} + J_{2,3}) \approx 20$, 1 H, H–C(3)); 6,23 (*d*, $J \approx 16.5$, 1 H, H–C(8)); 7,26 (*d* mit zusätzlicher Fernkopplung, $J \approx 16.5$, 1 H, H–C(7)). - MS.: 264 (0,5, M^+), 221 (6), 176 (50), 161 (19), 136 (75), 121 (23), 91 (16), 43 (100).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (264,32) Ber. C 68,16 H 7,63% Gef. C 68,14 H 7,66%

9.9. Herstellung von (R)-3-Hydroxy-4-oxo- β -jonon² (**19**) durch Verseifung von **15** analog zur Vorschrift **10** → **14**, s. Kap. 8. Durch Veresterung des erhaltenen **19** mit (–)-Camphanoylchlorid/Pyridin gefolgt von HPLC.-Analyse der Camphansäureester wurde gefunden, dass bei der Verseifung **15** → **19** in geringem Mass (ca. 3%) Racemisierung eingetreten war. Die Hydroxydione **19** und **20** sind demnach optisch nicht ganz rein. Zur mikrobiologischen Herstellung von **19** aus **10**, s. Kap. 13. Kristallisation von **19** aus EtOH: derbe, farblose Nadeln vom Smp. 35–36,5°, $[\alpha]_D^{20} = +91,8^\circ$ ($c = 1\%$, EtOH). - UV. (EtOH): 274 (10010). - IR. (KBr): 3486m (OH), 1680s (C=O konj.), 1616m (C=C konj.), 1364m (COCH₃), 1077s (Alkohol-II-Bande), 994m und 983m (CH=CH, *trans*). - $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 1,17 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1)$); 1,34 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1)$); 1,54–2,5 (m, 2 H, 2 H–C(2)); 1,84 (*d*, $J \approx 1.5$, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(5)$); 2,35 (s, 3 H, CH_3CO); 3,60 (sehr br., 1 H, HO); 4,37 ($d \times d$, $\Sigma(J_{2,3} + J_{2,3}) \approx 20$, 1 H, H–C(3)); 6,22 (*d*, $J \approx 16.5$, 1 H, H–C(8)); 7,23 (*s* mit zusätzlicher Fernkopplung, $J \approx 16.5$, 1 H, H–C(7)). - MS.: 222 (10, M^+), 194 (34), 179 (12), 151 (17), 136 (81), 121 (29), 91 (18), 43 (100).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (222,28) Ber. C 70,24 H 8,16% Gef. C 70,20 H 8,16%

9.10. Herstellung von (S)-3-Hydroxy-4-oxo- β -jonon² (**20**), vgl. 9.9. Kristallisation aus Äther/Hexan: farbloses Pulver, Smp. 36–37°, $[\alpha]_D^{20} = -97,2^\circ$ ($c = 0,5\%$, EtOH), zur optischen Reinheit vgl. 9.9. - UV. (EtOH). - IR. (KBr): 3510m und 3488m (OH), 1681s (C=O konj.), 1608m (C=C konj.), 1079s (Alkohol-II-Bande), 983s (CH=CH, *trans*). - $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 1,18 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1)$); 1,37 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1)$); 1,56–2,4 (m, 2 H, 2 H–C(2)); 1,88 (*d*, $J \approx 1.5$, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(5)$); 2,37 (s, 3 H, CH_3CO); 3,67 (*d*, $J \approx 2$, HO); 4,38 ($d \times d \times d$, $J \approx 13$, $J \approx 6$, $J \approx 2$, 1 H, H–C(3)); 6,22 (*d*, $J \approx 16.5$, 1 H, H–C(8)); 7,26 (*d* mit zusätzlicher Fernkopplung, $J \approx 16.5$, 1 H, H–C(7)). - MS.: 222 (7, M^+), 194 (46), 179 (13), 151 (21), 136 (100), 121 (43), 91 (23), 43 (67).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (222,28) Ber. C 70,24 H 8,16% Gef. C 70,48 H 8,28%

10. Positionselektive Alkylierung von **15** und **16**. 10.1. Herstellung von (3R)-3-Camphanoyloxy-4-oxo-9-vinyl- β -jonon² (**21**; C(9)-Epimerengemisch). Zu einer unter Ar auf ca. –75° gekühlten Lösung von 4,02 g (10 mmol) **15** in 70 ml abs. THF wurden unter Rühren innert ca. 10 Min. 11,0 ml 0,95 M Vinylmagnesiumchloridlösung in THF getropft. Nach 20 Min. wurde auf ein Gemisch von ca. 100 g Eis und 5 g NH_4Cl gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ätherphasen wurden mehrmals mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. ohne Erwärmung eingedampft. Das Rohprodukt (4,5 g viskoses Öl) wurde über Kieselgel (Äther/Hexan 1:1) filtriert und aus Äther/Hexan kristallisiert: 3,1 g (72%) **21**, farblose Nadeln vom Smp. 124–126°, $[\alpha]_D^{20} = +108,8^\circ$ ($c = 0,8\%$, EtOH). - IR. (KBr): 3534m (OH), 1780s (C=O, 5-Ringlacton), 1745s, 1725s (C=O, Ester), 1682s (C=O konj.), 1596s (C=C konj.), 1378m und 1370m (gem. Dimethyl), 1273s und 1170s (Ester), 1110s und 1060s (Alkohol-II-Banden), 988m, 981m, 929s. - $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 1,14 (br. s, 9 H); 1,18 (s, 3 H); 1,34 (s, 3 H); 1,46 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(9)$); 1,5–2,7 (m, 6 H); 1,83 (*d*, $J \approx 1.5$, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(5)$); 2,05 (br. s, 1 H, HO); 5,08 ($d \times d$, $J \approx 9$, $J \approx 1.5$, 1 H, H–C(11)); 5,24 ($d \times d$, $J \approx 17$, $J \approx 1.5$, 1 H, H–C(11)); 5,58 ($d \times d$, $J \approx 17$, $J \approx 1.5$, 1 H, H–C(11)); $\Sigma(J_{2,3} + J_{2,3}) \approx 20$, 1 H, H–C(3)); 5,68 (*d*, $J \approx 16.5$, 1 H, H–C(8)); 6,0 ($d \times d$, $J \approx 17$, $J \approx 10$, 1 H, H–C(10)); 6,27 (*d* mit zusätzlicher Fernkopplung, $J \approx 16.5$, 1 H, H–C(7)). - MS.: 430 (1, M^+), 412 (6), 387 (49), 232 (13), 207 (78), 189 (43), 175 (39), 161 (60), 153 (42), 135 (59), 109 (100), 107 (52), 83 (72), 55 (64), 43 (54).

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (430,54) Ber. C 69,74 H 7,96% Gef. C 69,67 H 8,01%

10.2. Herstellung von (3S)-3-Camphanoyloxy-4-oxo-9-vinyl- β -jonon² (**22**; C(9)-Epimerengemisch). Vgl. 10.1. Kristallisation aus Äther/Hexan: farblose Nadeln vom Smp. 119–120°, $[\alpha]_D^{20} = -93,4^\circ$

($c=0,7\%$, EtOH). - IR. (KBr): 3542 m (OH), 1784 s (C=O, 5-Ringlacton), 1761 s (Ester), 1679 s (C=O konj.), 1597 m (C=C konj.), 1378 m und 1373 m (gem. Dimethyl), 1263 s und 1176 s (Ester), 1002 s , 978 m , 934 m . - $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 1,14 (br. s, 9 H); 1,18 (s, 3 H); 1,46 (s, 3 H, H₃C-C(9)); 1,65-2,75 (m, 7 H); 5,11 ($d \times d$, $J \approx 10$, $J \approx 1,5$, 1 H, H-C(11)); 5,24 ($d \times d$, $J \approx 17$, $J \approx 1,5$, 1 H, H-C(11)); 5,65 ($d \times d$, $\Sigma(J_{2,3} + J_{2',3'}) \approx 20$, 1 H, H-C(3)); 5,73 (d , $J \approx 16,5$, 1 H, H-C(8)); 6,04 ($d \times d$, $J \approx 17$, $J \approx 10$, 1 H, H-C(10)); 6,31 (d mit zusätzlicher Fernkopplung, $J \approx 16,5$, 1 H, H-C(7)). - MS.: 430 (1, M^+), 412 (10), 387 (23), 232 (17), 207 (32), 199 (35), 189 (30), 186 (40), 175 (34), 171 (55), 161 (40), 153 (30), 145 (81), 109 (100), 83 (100), 55 (87), 41 (75).

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (430,54) Ber. C 69,74 H 7,96% Gef. C 69,69 H 8,10%

11. *Überführung von 21 via 23 in das (R)-C₁₅-Wittigsalz²* 3. Durch eine auf 0° gekühlte Lösung von 4,3 g (10 mmol) 21 in 30 ml Methanol wurde unter Rühren ca. 10 Min. Ar geleitet. Dann wurden innert ca. 10 Min. 10 ml 1N NaOH zugetropft. Das Gemisch wurde auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Die organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und i.RV. ohne Erwärmung eingedampft: 2,9 g öliges 23, $[\alpha]_D^{20} = +125,8^\circ$ ($c=1\%$, EtOH). Proben von 23 wurden mit (-)-Camphanoylchlorid rückverestert; die HPLC.-Analyse zeigte neben 21 1,5-3% 22.

Das ölige 23 (2,9 g) wurde direkt analog Kap. 7.2 (vgl. [1]) in 3 übergeführt: 4,0 g (78% bzgl. 21) 3, Smp. 178-180°, $[\alpha]_D^{20} = +64,4^\circ$ ($c=1\%$, EtOH).

Die Sequenz 21 → 3 bzw. 22 → 4 (s. Kap. 12) ergab Gesamtausbeuten zwischen 67 und 78%.

Rückgewinnung der (-)-Camphansäure aus der Verseifung 21 → 23. Die wässrige Phase der Extraktion (vgl. oben) wurde mit 1N HCl auf pH 1-2 gestellt und mehrmals mit Äther ausgezogen: 1,9 g (96%) (-)-Camphansäure als kristallisierendes Öl, Smp. 191-192°. Dieses Material wurde nach einer Vorschrift von Gerlach [36] durch Umsetzung mit Thionylchlorid unter Rückflussbedingung wieder in (-)-Camphanoylchlorid (Ausbeute: >90%) übergeführt.

12. *Überführung von 22 via 24 in das (S)-C₁₅-Wittigsalz²* 4. Sie erfolgte analog zu Kap. 7. In einem typischen Ansatz wurden aus 7,0 g (16,3 mmol) 22 via 24 ($[\alpha]_D^{20}$ des rohen 24 = -108,2, $c=1\%$, EtOH) 6,2 g (66%) 4 vom Smp. 158-164° und $[\alpha]_D^{20} = -61,0^\circ$ ($c=1\%$, EtOH) erhalten. Dieses Produkt wurde bei RT. in 35 ml CH₂Cl₂ gelöst und durch Zugabe von 70 ml Essigester zur Kristallisation gebracht: 5,7 g (61%) 4 vom Smp. 182-184° und $[\alpha]_D^{20} = -63,9^\circ$ ($c=1\%$, EtOH; [1]: -67,9°).

13. *Herstellung von (S)-3-Acetoxy-4-oxo-β-jonon² (18) durch mikrobiologische Racematspaltung.* - 13.1. *Kontrolle des Umsatzes und der optischen Reinheit.* Umsatz: Eine Probe von 5 ml Kulturflüssigkeit wurde zentrifugiert, ein aliquoter Teil des Überstandes mit Essigester extrahiert und im GC. analysiert (2-m-Glassäule, beschickt mit 5% Siliconöl (Methyl) (May & Baker), Blocktemp. 210°, Säulentemp. 175°, Trägergas N₂, FID). Als interner Standard diente Palmitinsäureäthylester.

Optische Reinheit: Ein aliquoter Teil der Gärbrühe wurde filtriert und das Filtrat 2mal erschöpfend mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in wenig Essigester gelöst und im präp. DC. (Merck, Kieselgel 60 F 254 5 mm) mit Essigester/Hexan 1:1 getrennt. Nach Elution der im UV. sichtbaren Streifen mit Essigester und Eindampfen wurde der Rückstand in EtOH aufgenommen (1proz. Lösung) und dessen Drehung gemessen. Der Drehwert von optisch reinem 18 ist $[\alpha]_D^{20} = -103^\circ$ ($c=1\%$, EtOH) und von optisch reinem 19 $[\alpha]_D^{20} = +95^\circ$ ($c=1\%$, EtOH).

13.2. *Fermentation.* In einem Laborfermenter wurden 8 l Nährmedium der folgenden Zusammensetzung sterilisiert: Fleischextrakt: 4 g/l; Bacto-Pepton: 1,5 g/l; Glucose: 4 g/l (separat sterilisiert); Leitungswasser. Dieser Fermenter wurde mit 80 ml einer 24 Std. alten Schüttelkultur von *Bacillus sp.* beimpft und unter den folgenden Bedingungen bebrütet: pH 7,1, Temp. 28°, Rührfrequenz 600 U/Min., Belüftung 0,38 vvm. Als Antischaummittel wurden 1,6 ml Polypropylenglycol-monobutyläther (Ucon 625) zugefügt. Nach einer Vorwachstumsdauer von 24 Std. wurden 208 g 10, gelöst in DMSO, zugesetzt. Der Umsatz wurde analytisch verfolgt. Nach einer Inkubationsdauer von 53 Std. war die Reaktion beendet und die Fermentation wurde abgebrochen.

13.3. *Produktsolierung.* Die Gärbrühe wurde in einem 15-l-Ausrührgefäß 4mal mit je 2 l Essigester extrahiert. Der vereinigte Extrakt wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel i.RV. entfernt. Der ölige Rückstand wurde einer Gegenstromverteilung im System Toluol/Heptan/Methanol/Wasser 1:1:1 unterworfen. Mit 8 Scheidetrichern gelang unter Verwendung eines Phasenvolumens von je 500 ml (Totalvolumen einer Phase 8 l) eine saubere Trennung der Produkte 18 und 19. Nach Eindampfen der organischen Phase wurde 18 aus wenig Diisopropyläther umkristal-

lisiert, Smp. 66-68°. Auf diese Weise wurden 88,5 g (39,1% bzgl. **10**; 78,2% d.Th.) **18** mit einer optischen Reinheit von 96,8% erhalten.

14. *Herstellung von 18 durch allylische Oxydation von (R)-3-Acetoxy- β -jonon (25)*. Vgl. Kap. 1. Eine Lösung von 25 g (0,1 mol) **25** [6] [20] und 64,5 (0,3 mol) Pyridiniumchlorochromat in 75 ml Dimethylsulfoxid wurde 24 Std. bei 100° gerührt. Dann wurde wie unter Kap. 1 beschrieben aufgearbeitet. Eindampfen der Ätherphase lieferte 15,1 g braunes Öl, das an Kieselgel chromatographiert wurde. Äther/Hexan 4:1 eluierte zuerst 6,5 g (26%) **25**, dann 6,0 g (23%) **18**. Mehrmalige Kristallisation aus Äther/Hexan lieferte 590 mg **18** als weisses, fein kristallines Pulver vom Smp. 68-70°. $[\alpha]_D^{20} = -101^\circ$ ($c = 1\%$, EtOH), gemäss GC. (SE 30) 99proz. - IR., ¹H-NMR. und MS.: identisch mit denjenigen von authentischem Material, vgl. Kap. 9.8.

C₁₅H₂₀O₄ (264,32) Ber. C 68,16 H 7,63% Gef. C 68,04 H 7,63%

Die vereinigten Mutterlaugen wurden i.RV. eingedampft: 4,7 g gelbes, kristallisierendes Öl, $[\alpha]_D^{20} = -93,6^\circ$; GC.: 92,4%.

15. *Herstellung von (3S)-3-Acetoxy-9-äthynyl-4-oxo- β -jonon² (26; C(9)-Epimerengemisch)*. Herstellung analog **13**, vgl. Kap. 5. Das chromatographierte, im DC. einheitliche **26** konnte von uns nicht zur Kristallisation gebracht werden. Im Kugelrohr bei ca. 190°/0,05 Torr destillierte **26** als farbloses Öl. Rf (Äther/Hexan 4:1) ca. 0,35, gemäss GC. (SE 30) 98proz., $[\alpha]_D^{20} = -148,4$ ($c = 1\%$, EtOH). - UV. (EtOH): 262 (11780). - IR. (Film): 3428m (OH), 3269m (C≡CH), 2111w (C≡CH), 1730s (C=O, Ester), 1675s (C=O konj.), 1599m (C=C konj.). - ¹H-NMR. (80 MHz): 1,18 (s, 3 H, H₃C-C(1)); 1,33 (s, 3 H, H₃C-C(1)); 1,64 (s, 3 H, H₃C-C(9)); 1,8-2,3 (m, 2 H, 2 H-C(2)); 1,83 (d, $J \approx 1.5$, 3 H, H₃C-C(5)); 2,18 (s, 3 H, CH₃CO); 2,48 (br., 1 H, HO); 2,63 (s, 1 H, H-C(11)); 5,51 (d×d, $\Sigma(J_{2,3} + J_{2,3}) \approx 20$, 1 H, H-C(3)); 5,76 (d, $J \approx 16$, 1 H, H-C(8)); 6,54 (d mit zusätzlicher Fernkopplung, $J \approx 16$, 1 H, H-C(7)). - MS.: 290 (1, M⁺), 247 (15), 205 (19), 161 (16), 136 (83), 133 (26), 121 (33), 91 (22), 69 (37), 43 (100).

C₁₇H₂₂O₄ (290,36) Ber. C 70,32 H 7,64% Gef. C 70,19 H 7,93%

16. *Herstellung von (3S)-3-Acetoxy-4-oxo-9-vinyl- β -jonon² (27; C(9)-Epimerengemisch)*. - 16.1. *Durch partielle katalytische Hydrierung von 26* (analog Kap. 6.1). Das vom Katalysator befreite Rohprodukt wurde an Kieselgel (CH₂Cl₂/Äther 9:1) chromatographiert. Die einheitlichen Fraktionen wurden im Kragenkolben bei 135-137°/0,05 Torr destilliert: **27** als farbloses Öl, nach GC. (5% SE 30, 190°) 98proz., $[\alpha]_D^{20} = -149,2^\circ$ ($c = 1\%$, EtOH). - UV. (EtOH): 268 (11450). - IR. (Film): 3474m, 3087w, 1744s, 1682s, 1596m, 1376s, 1235s br., 1041s, 974m, 923m. - ¹H-NMR. (60 MHz, CHCl₃): 1,16 (s, 3 H, H₃C-C(1)); 1,32 (s, 3 H, H₃C-C(1)); 1,46 (s, 3 H, H₃C-C(9)); 1,65-2,2 (m, 2 H, 2 H-C(2)); 1,82 (d, $J \approx 1.5$, 3 H, H₃C-C(5)); 2,16 (s, 3 H, CH₃COO); 5,13 (d×d, $J \approx 10$, $J \approx 1.5$, 1 H, H-C(11)); 2,28 (d×d, $J \approx 17$, $J \approx 1.5$, 1 H, H-C(11)); 5,53 (d×d, $\Sigma(J_{2,3} + J_{2,3}) \approx 20$, 1 H, H-C(3)); 5,74 (d, $J \approx 16.5$, 1 H, H-C(8)); 6,07 (d×d, $J \approx 17$, $J \approx 10$, 1 H, H-C(10)); 6,31 (d mit zusätzlicher Fernkopplung, $J \approx 16.5$, 1 H, H-C(7)). - MS.: 277 (0,5), 274 (1), 249 (60), 207 (62), 189 (16), 161 (31), 136 (32), 121 (30), 91 (18), 71 (32), 55 (32), 43 (100).

C₁₇H₂₄O₄ (292,38) Ber. C 69,84 H 8,27% Gef. C 69,77 H 8,48%

Durch Verseifung von **27** analog zur Vorschrift in Kap. 7.1 wurde (3S)-3-Hydroxy-4-oxo-9-vinyl- β -jonon² (**24**; C(9)-Epimerengemisch) erhalten, welches aus Äther/Hexan bei ca. -15° unter Rühren als weisses Pulver kristallisierte, Smp. 36-38°, $[\alpha]_D^{20} = -155,7^\circ$ ($c = 1\%$, EtOH). - UV. (EtOH): 266 (11255). - IR. (Film): 3428s br. (OH), 3087w (CH=CH₂), 1663s (C=O konj.), 1592m (C=C konj.).

C₁₅H₂₂O₃ (250,34) Ber. C 71,97 H 8,86% Gef. C 71,97 H 8,89%

Aus dieser Qualität **24** wurde wie oben (Kap. 7.2) beschrieben (S)-C₁₅-Wittigsalz **4** erhalten, Smp. 184-185°, $[\alpha]_D^{20} = -62,3^\circ$ ($c = 1\%$, EtOH).

16.2. *Durch positionsselektive Vinylierung von 18* (analog Kap. 6.2). Das Rohprodukt wurde chromatographiert. Die DC.-einheitlichen Fraktionen wurden im Kugelrohr bei ca. 155°/0,05 Torr destilliert: farbloses Öl, gemäss GC. (SE 30) 97proz., $[\alpha]_D^{20} = -148,4^\circ$ ($c = 1\%$, EtOH).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Widmer, R. Zell, T. Lukáč, H. Casadei, P. Schönholzer & E. A. Broger, *Helv. Chim. Acta* 64, 2405 (1981).
- [2] F. Kienzle & H. Mayer, *Helv. Chim. Acta* 61, 2609 (1978).
- [3] A. Nürrenbach, *Chemie für Labor und Betrieb* 28, 171 (1977).
- [4] O. Isler, *Pure Appl. Chem.* 51, 447 (1979).
- [5] IUPAC Commission on Nomenclature of Organic Chemistry and the IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, 'Nomenclature of Carotenoids (Rules approved 1974)', *Pure Appl. Chem.* 41, 407 (1975).
- [6] H. Mayer, *Pure Appl. Chem.* 51, 535 (1979).
- [7] G. Ohloff, in «Fortschritte in der Chemie organischer Naturstoffe», Vol. 35, begründet von L. Zechmeister, herausgegeben von W. Herz, H. Griesebach & G.W. Kirby, Springer Verlag, Wien, New York 1978, S. 431.
- [8] R. Kaiser & O. Lamparsky, *Helv. Chim. Acta* 61, 373 (1978).
- [9] E. Demole, P. Enggist, M. Winter, A. Furrer, K.H. Schulte-Elte, B. Egger & G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* 62, 67 (1979).
- [10] K. Ina & H. Eto, *Agric. Biol. Chem.* 35, 962 (1971).
- [11] D.L. Davis, K.L. Stevens & L. Jurd, *J. Agric. Food Chem.* 24, 187 (1976).
- [12] V. Prelog & H.L. Meier, *Helv. Chim. Acta* 33, 1276 (1950).
- [13] H. Henbest, *J. Chem. Soc.* 1951, 1074.
- [14] M. Rosenberger, DOS 2801 908; M. Rosenberger, P. McDougal, G. Saucy & J. Bahr, *Pure Appl. Chem.* 51, 871 (1979).
- [15] K. Heusler, J. Kalvoda, P. Wieland & A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* 44, 179 (1961).
- [16] R.K. Müller, unveröffentlicht.
- [17] H. Jaedicke & J. Paust, DOS 2704 406 (Anmeldetag 3.2.77).
- [18] E.J. Corey & J.W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2647.
- [19] R.K. Müller, H. Mayer, K. Noack, J.J. Daly, J.D. Tauber & S. Liaaen-Jensen, *Helv. Chim. Acta* 61, 2881 (1978).
- [20] R.K. Müller, K. Bernhard, F. Kienzle, H. Mayer & A. Rüttimann, *Food Chem.* 5, 15 (1980).
- [21] R.K. Müller, K. Bernhard & M. Vecchi, *Pure Appl. Chem.*, im Druck.
- [22] G.P. Shulman, *Can. J. Chem.* 42, 974 (1964); G.P. Shulman, U.S. 3361741; *Chem. Abstr.* 68, 80051j (1968).
- [23] H. Künzi, persönliche Mitteilung.
- [24] H. Mayer & R.K. Müller, Europäische Patentanmeldung 79 101401.2., publiziert unter Nr. 5749, Priorität 02.06.78.
- [25] A.G. Andrewes, G. Borch, S. Liaaen-Jensen & G. Snatzke, *Acta Chem. Scand.*, Ser. B, 28, 730 (1974).
- [26] A. Veerman, G. Borch, R. Pedersen & S. Liaaen-Jensen, *Acta Chem. Scand.*, Ser. B, 29, 525 (1975).
- [27] A.G. Andrewes, M.P. Starr, H.J. Phaff & W. Hope, Fourth Int. Symp. on Carotenoids, Berne (Switzerland) 1975, Abstracts Contributed Papers, S. 4; A.G. Andrewes & M.P. Starr, *Phytochemistry* 15, 1009 (1976).
- [28] E. Widmer, R. Zell, E.A. Broger & Y. Cramer, Europäische Patentanmeldung 79 101400.2, publiziert unter Nr. 5748, Priorität 02.06.78.
- [29] H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* 51, 1587 (1968); H. Gerlach & W. Müller, *ibid.* 55, 2277 (1972); H. Gerlach, K. Oertle & A. Thalmann, *ibid.* 59, 755 (1976).
- [30] M. Vecchi & R.K. Müller, *J. High Resol. Chromatogr. & Chromatogr. Commun.* 2, 195 (1979).
- [31] R.K. Müller, K. Bernhard, H. Mayer, A. Rüttimann & M. Vecchi, *Helv. Chim. Acta* 63, 1654 (1980).
- [32] K. Schiedt, F.J. Leuenberger & M. Vecchi, *Helv. Chim. Acta* 64, 449 (1981).
- [33] T. Oritani & K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* 37, 1697 (1973); *ibidem*, *ibid.* 37, 1923 (1973); *ibidem*, *ibid.* 38, 1961 (1974); *ibidem*, *ibid.* 38, 1965 (1974); *ibidem*, *ibid.* 39, 89 (1975).
- [34] H. Mayer, W. Boguth, H.G.W. Leuenberger, E. Widmer & R. Zell, Fourth Int. Symp. on Carotenoids, Berne (Switzerland), 1975, Abstracts Contributed Papers, S. 43.
- [35] K. Bernhard, F. Kienzle, H. Mayer & R.K. Müller, *Helv. Chim. Acta* 63, 1473 (1980).
- [36] H. Gerlach, persönliche Mitteilung.