

271. Synthese und Chiralität der enantiomeren 6-Hydroxy- α -ionone sowie von *cis*- und *trans*-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro- β -iononen

von Walter Eschenmoser, Peter Uebelhart und Conrad Hans Eugster

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

(5. X. 81)

Synthesis and Chirality of the Enantiomeric 6-Hydroxy- α -ionones and of *cis*- and *trans*-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro- β -ionones

Summary

We describe the synthesis of (–)-(5*R*,6*S*)-5,6-dihydroxy-5,6-dihydro- β -ionone (**10**) and (+)-(5*S*,6*S*)-5,6-dihydroxy-5,6-dihydro- β -ionone (**12**). The absolute configuration of these compounds has been established by correlation with (*R*)-4-hydroxy- β -ionone (**1**).

Therefore, by comparison, the 5,6-dihydroxy-5,6-dihydro- β -ionone recently isolated from *Rehmannia glutinosa* var. *purpurea* by *Endo et al.* [4] has the (5*R*,6*R*)-configuration ((–)-**12**). The same holds for the 5- β -D-glucopyranoside (**15**) isolated from *Aeginetia indica* var. *gracilis*.

Synthese und Chiralität der enantiomeren 4-Hydroxy- β -ionone¹⁾ haben wir vor kurzem bekanntgegeben [1]. Damit ist enantiomerenreines (*R*)-4-Hydroxy- β -ionon (**1**) auf einfache und präparativ brauchbare Weise zugänglich geworden.

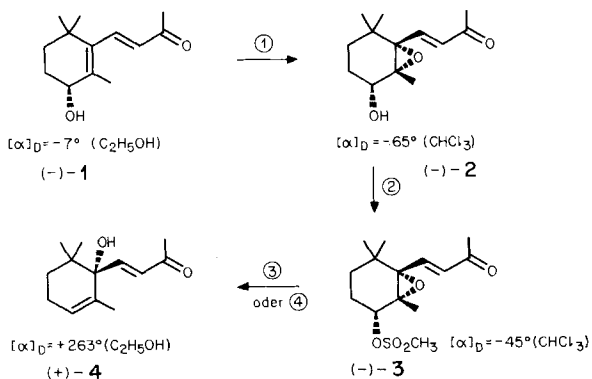
In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir die Verwendung von **1** zur Synthese und Aufklärung der absoluten Konfiguration von weiteren hydroxylierten Iononderivaten, welche in der Natur aufgefunden worden sind [2–4].

Epoxydierung von (–)-**1** nach *Sharpless* [5] ergab das *cis*-Hydroxyepoxyionon (–)-**2** [6]. Nach Mesylierung (88%) und reduktiver Eliminierung der Mesyloxygruppe mit gleichzeitiger Epoxidöffnung nach *Yasuda et al.* [7] entstand (+)-**4** (formale 1,3-Wanderung der Hydroxylgruppe und der Chiralität von C(4) nach C(6)). Mit dem von [7] angegebenen Reduktionsmittel (Na-Naphthalid/Tetrahydrofuran) konnte allerdings nur eine Ausbeute von ca. 10% (+)-**4** erreicht werden. Etwas besser geeignet ist die reduktive Öffnung mittels NaI/Zn in 1,2-Dimethoxyäthan (Ausbeute ca. 30%).

Noch etwas höher liegt sie, wenn das Epoxydion (–)-**5** [6] nach *Wharton* [8–10], allerdings mit einem Überschuss an Hydrazinhydrat, reduziert wird. Nach Spaltung des Hydrazons mit Brenztraubensäure erhielten wir (+)-**4** in ca. 40proz. Ausbeute. Innerhalb der Fehlergrenze besitzt diese Verbindung identische Eigenschaften wie diejenige, die *via* Mesylat hergestellt wurde.

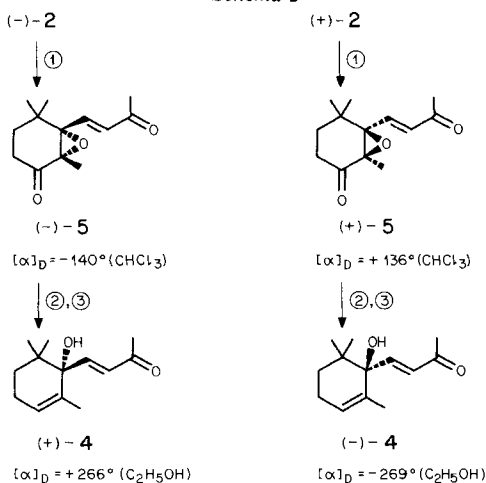
¹⁾ Bei den Iononderivaten wird die Carotinumeroierung verwendet.

Schema 1



- ① *t*-BuOOH/VO(acac)₂; 81%
- ② MsCl/CH₂Cl₂/(C₂H₅)₃N; 88%
- ③ Na-Naphthalid/THF; 9%
- ④ NaI/Zn/DME; 26%

Schema 2

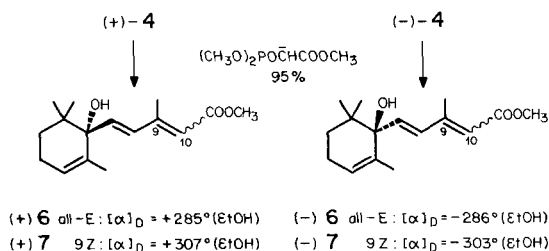


- ① HCrO₄⁻/H₃O⁺/Et₂O; 89%
- ② NH₂NH₂·H₂O/H₂O/CH₃OH, 0° [8–10];
- ③ CH₃COCOOH/CH₃COOH; 41%

Dieselbe Reaktionssequenz wurde am enantiomeren (+)-2 durchgeführt. (-)-4 ist bereits von [11] aus (-)-(S)- α -Ionen²⁾ [12] mittels Selendioxid-Oxydation hergestellt worden. Damit ist erneut bewiesen, dass die Selendioxid-Oxydation³⁾ an optisch aktivem α -Ionen mit praktisch vollständiger Konfigurationserhaltung abläuft.

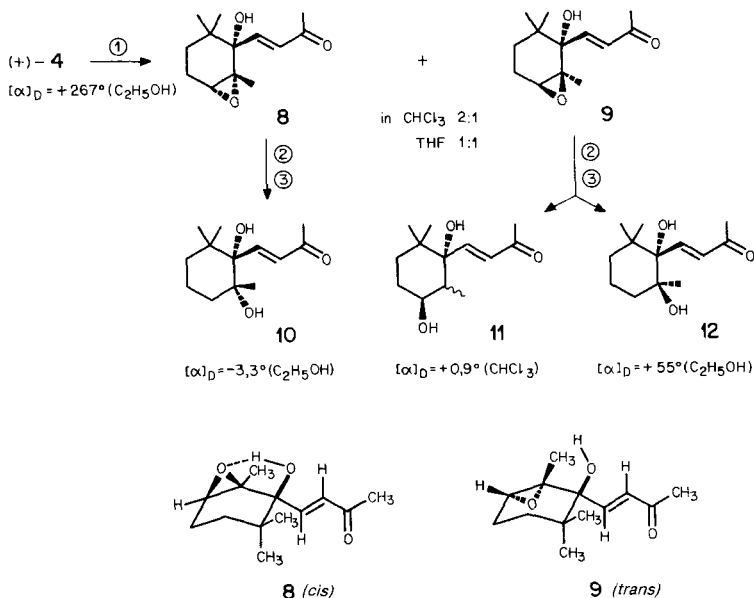
- 2) Die von den japanischen Autoren [11] verwendeten Chiralitätssymbole sind nicht korrekt angewendet worden.
- 3) Vergleiche die Diskussion über den sterischen Verlauf der SeO₂-Oxydation an asymmetrischen Zentren in [13][14].

Schema 3



Wittig-Horner-Reaktion mit Phosphonoessigsäure-trimethylester an $(+)-4$ und $(-)-4$ lieferte nach chromatographischer Trennung der 9-(Z/E)-Isomeren die reinen C_{15} -Ester $(+)-6$, $(-)-6$, $(+)-7$ und $(-)-7$ ⁴⁾.

Schema 4



- ① *m*-Chlorperbenzoesäure; 83%
- ② Diisobutylaluminiumhydrid
- ③ Mangandioxid

Wurde $(+)-4$ mit *m*-Chlorperbenzoesäure epoxydiert, so entstanden die diastereomeren Hydroxyepoxide 8 und 9 in einem vom verwendeten Lösungsmittel abhängigen Verhältnis. Die Verbindungen 8 und 9 liessen sich durch Säulenchromatographie leicht trennen. Die Epoxydierung nach Sharpless lieferte auch hier nur die *cis*-Verbindung 8 . Die Strukturzuordnung erfolgte durch spektroskopische Me-

4) Das nicht getrennte 9-(Z/E)-Gemisch aus $(-)-4$ ist in [11] beschrieben worden.

thoden. Nur eines der beiden Diastereomeren zeigt im Nah-IR. eine starke, verdünnungsunabhängige, intramolekulare H-Brücke. Aus sterischen Gründen kann es sich nur um die *cis*-Verbindung **8** handeln.

Dieser Befund liess sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum besonders schön durch das unterschiedliche Kopplungsverhalten des Hydroxylprotons nachweisen: In **8** erlaubt die konformative Fixierung der Hydroxylgruppe eine *W*-Anordnung mit dem H-C(7) ($^4J(\text{HO}, \text{H-C}(7)) = 1,7$ Hz). Diese Kopplung ist in **9** nicht zu beobachten, da aus geometrischen Gründen keine intramolekulare H-Brücke möglich ist und deshalb die Austauschgeschwindigkeit in konzentrierter Lösung so gross ist, dass sich alle Kopplungen mit dem OH-Proton ausmitteln.

Auch im $^{13}\text{C-NMR}$. von **11** gibt der auffällig grosse Wert von 6,3 Hz für die $^3J(\text{HO}, \text{C}(7))$ Auskunft über die Geometrie der intramolekularen H-Brücke. Aus der Beziehung $^3J(\text{C}, \text{H}) \approx 0,6 \cdot ^3J(\text{H}, \text{H})$ [15] geht hervor, dass eine C,H-Kopplungskonstante von 6,3 Hz einer H,H-Wechselwirkung von etwa 11 Hz entspricht. Auf den vorliegenden Fall angewendet, ist das gleichbedeutend mit einem Torsionswinkel von *ca.* 160° [16] im Fragment C(7)–C(6)–O–H. Diese zwischen dem OH-Proton und H–C(7) gefundene *W*-Kopplung von 1,7 Hz verlangt für das genannte Strukturelement genau die aus $^3J(\text{HO}, \text{C}(7))$ abgeleitete Geometrie! Die erwähnten Kopplungen wurden durch Spinentkopplung und H/D-Austausch bewiesen. Damit sind die Strukturen von **8** und **9** sichergestellt.

Durch die Reduktion der Epoxidgruppe mit DIBAL und nachfolgende Oxydation mit MnO_2 entstand aus **8** ausschliesslich (5*R*,6*S*)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro- β -ionon (**10**). Weniger selektiv verlief die Reduktion des *trans*-Epoxids **9**, wo neben dem erwarteten (+)-(5*S*,6*S*)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro- β -ionon (**12**), Smp. 105,5–106,2°, auch noch das labile 4,6-Dihydroxy-5,6-dihydro- β -ionon **11** gebildet wurde.

Damit sind die optisch aktiven « β -Iononglykole» **10** und **12** erstmals hergestellt worden. Ihre Struktur ergibt sich zweifelsfrei aus der Synthese. Spektroskopisch lassen sich die beiden Diastereomeren leicht im $^1\text{H-NMR}$. unterscheiden; s. *Tabelle 1*. Chemische Eigenschaften s. [17]. Racemisches 5,6-Dihydroxy- β -ionon, Smp. 111°, mit nicht spezifizierter *cis*- oder *trans*-Konfiguration ist erstmals von *Karrer & Stürzinger* [18] hergestellt worden; spätere Angaben, s. [19–22]. Dass die säurekatalysierte Epoxidöffnung am Epoxy- β -ionon tatsächlich zum *trans*-Diol führt, haben erstmals *Akhtar et al.* [23] bewiesen. Die Tatsache, dass jedoch (\pm)-5,6-Epoxy-5,6-dihydro- β -apo-10'-carotinsäure-methylester bei der säurekatalysierten Epoxidöffnung ein *cis*-Diol lieferte [24] [25], hat während einiger Zeit zu einer gewissen Unsicherheit bezüglich des Verlaufes dieser säurekatalysierten Epoxidöffnung geführt [25]⁵⁾.

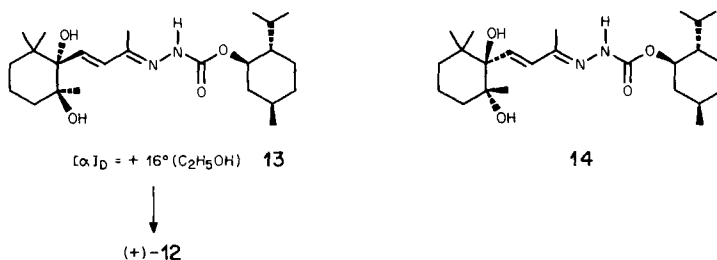
Offensichtlich sind alle bisher hergestellten « β -Iononglykole» racemische *trans*-Verbindungen. Die *cis*-Dihydroxyverbindung ist unseres Wissens noch nie hergestellt worden.

Das *trans*-Diol (+)-**12** liess sich wesentlich einfacher durch Racematspaltung am (\pm)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro- β -ionon [18] mit der Menthylhydrazonmethode [27] [28] gewinnen. Nach 3- bis 4maliger Umkristallisation des Diastereomere ngemi-

⁵⁾ S. auch die nachfolgende Mitteilung ([26]).

sches **13/14** aus Äther/Hexan und anschließender Spaltung des schwerlöslichen Hydrazons **13** mittels Brenztraubensäure [28] wurde optisch reines (5*S*,6*S*)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro- β -ionon ((+)-**12**) in guter Ausbeute gewonnen.

Schema 5

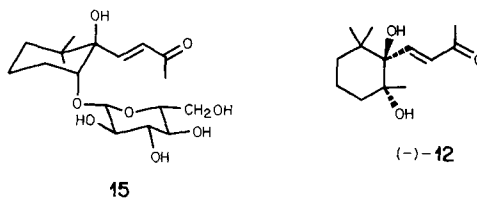


5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro- β -ionone mit nicht zugeordneter Konfiguration sind in neuerer Zeit als Naturprodukte bekanntgeworden. Das aus Tee-Öl isolierte «*threo*»-Dihydroxy- β -ionon [29] mit $[\alpha]_D = +4,1^\circ$ (Äthanol) ist möglicherweise weitgehend racemisiertes **12**. *Endo et al.* [4] haben aus *Rehmannia glutinosa var. purpurea* ebenfalls ein *trans*-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro- β -ionon isoliert, dem aufgrund der mitgeteilten Spektraldaten und chiroptischen Daten und Vergleich mit unseren Syntheseprodukten die (5*R*,6*R*)-Konfiguration ((-)-**12**) zukommt (s. *Tabelle 1*).

Tabelle 1. Vergleich der physikalischen Daten der synthetisierten 5,6-Dihydroxy-ionone (-)-**10** und (+)-**12** sowie des Naturproduktes (-)-**12**

| | (-)- 10 | (+)- 12 | (-)- 12 [4] |
|---|---|--|--|
| CD. | 220 (0), 240 (+0,96) (CH ₃ CN) | 214 (-3,72), 242 (+3,79) (C ₂ H ₅ OH) | 212 (+4,52), 242 (-5,21) (C ₂ H ₅ OH) |
| $[\alpha]_D$ (C ₂ H ₅ OH) | -3,3° | +57,1° | -15,7° |
| IR. (CHCl ₃) | 3560/1672/1625 | 3610/3480/1675/1625 | 3600/3450/1670/1620 |
| ¹ H-NMR. (CDCl ₃) | 2 H ₃ C-C(1) 0,85/1,13 H ₃ C-C(5) 1,16 H ₃ C-C(9) 2,28 2 HO 1,57/2,62 H-C(7) 7,02 H-C(8) 6,49 | 0,83/1,13 1,22 2,32 1,54/1,57 7,33 6,33 | 0,82/1,13 1,23 2,30 1,73 7,35 6,33 |

Schema 6



Dieselben Autoren konnten aus *Aeginetia indica* var. *gracilis* ein β -D-Glucosid von *trans*-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro- β -ionon isolieren. Ihm konnte durch Vergleich mit unseren Befunden Struktur **15** zugeordnet werden.

Für die Unterstützung dieser Arbeit danken wir dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die finanzielle Hilfe; Herrn Prof. W. v. Philipsborn und Mitarbeitern für NMR-Spektren; Herrn Dr. U. Vögeli für die wertvollen Diskussionen; Herrn Prof. M. Hesse und Mitarbeitern für Massenspektren; Herrn H. Frohofer für IR-Spektren und Mikroanalysen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Angaben über verwendete Geräte und Techniken s. [30]. Zusätzliche Geräte: Optische Drehungen: Perkin-Elmer Polarimeter 241. Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Merck), zum Teil als Fertigsäulen in Verbindung mit Pumpe Ismatec, HPLC. an Kieselgel SI 60/7 μ (Säulen 250 \times 25 mm) mit Du Pont 830 prep. Liquid Chromatograph (λ_{254} Detektor). Analytische Gas-Chromatographie: Kolontypen: HB: 5100 + KOH, Länge = 30 m, \varnothing = 0,4 mm; SE 52(A): Länge = 20 m, \varnothing = 0,25 mm.

1. *Herstellung von (-)-(4R,5R,6S)-4-Hydroxy-5,6-epoxy-5,6-dihydro- β -ionon ((-)-**2**).* Eine Lösung von 1,7 g (8,2 mmol) von (-)-**1** ($[\alpha]_D = -7^\circ$ ($c = 1,04$, Äthanol)) in 25 ml Benzol wurde gemäss [6] epoxydiert und aufgearbeitet. Nach der Säulenchromatographie an Kieselgel-60 (Merck) mit Hexan/Aceton 7:3 wurde das Produkt bei $120^\circ/10^{-2}$ sublimesiert; 1,48 g (-)-**2** (6,6 mmol, 81%), farblose Kristalle, Smp. $89-90^\circ$ (subl.), $[\alpha]_D = -65^\circ$ ($c = 1,04$, CHCl_3). – CD. (CH_3CN): 202 (0), 230 (-7,84), 260 (-0,77), 300 (0). – Die übrigen spektroskopischen Daten stimmen mit denjenigen in [6] überein.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (224,30) Ber. C 69,61 H 8,99% Gef. C 69,35 H 9,05%

2. *Herstellung von (-)-(4R,5R,6S)-4-Mesyloxy-5,6-epoxy-5,6-dihydro- β -ionon ((-)-**3**).* Einer Mischung von 326 mg (1,45 mmol) (-)-**2** und Triäthylamin (0,25 ml) gelöst in 3 ml Methylenchlorid wurde eine Lösung von 200 mg (1,75 mmol) Mesylchlorid in 1 ml Methylenchlorid, bei -15° langsam zugepfropft. Es wurde noch 1 Std. bei RT. gerührt, dann in Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt, die Wasserphase mit Äther extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Das Mesylat (-)-**3** wurde aus Methylenchlorid/Pentan (nicht heizen!) kristallisiert. Ausbeute 388 mg (88%), Smp. $110-113^\circ$ (Zers.), $[\alpha]_D = -45^\circ$, $c = 0,99$ (CHCl_3). – UV. (CH_3CN): 226 (13 700). – CD. (CH_3CN): 204 (0), 228 (-6,70), 250 (-1,49), 300 (0). – IR. (CH_2Cl_2): 2965s, 2940s, 2875m, 1700s, 1678s, 1630s, 1450w, 1385w, 1360s, 1332s, 1175s, 1085m, 1040w, 1020m, 985m, 970m, 950s, 920s, 878m, 830m. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 0,98 und 1,11 (je s, je 3 H, 2 $\text{H}_3\text{C-C}(1)$); 1,29 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C-C}(5)$); 2,28 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C-C}(9)$); 3,08 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C-SO}_2$); 1,0–2,0 (m, 2 CH_2); 4,96 (t, $J = 6$, 1 H, H-C(4)); 6,27 (d, $J = 16$, 1 H, H-C(8)); 6,97 (d, $J = 16$, 1 H, H-C(7)).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{SO}_5$ (302,39) Ber. C 55,61 H 7,33 S 10,60% Gef. C 55,71 H 7,03 S 10,53%

3. *Reduktion von (-)-**3** mit Natrium-Naphthalid zu (+)-**4**.* Eine Lösung von 3,0 mmol Na-Naphthalin in 10 ml THF wurden bei 5° 151 mg (0,5 mmol) (-)-**3** in 1 ml THF zugepfropft. Nach Entfernen des Kühlbades wurde noch 15 Min. gerührt und danach die Reaktion durch Zugabe von 1 g NH_4Cl beendet. Hydrolyse mit Eiswasser, Extraktion mit Äther und übliche Aufarbeitung ergab ein Rohprodukt, aus welchem durch Chromatographie auf einer Kieselgelplatte mit Pentan/Aceton 7:3 und nachfolgender Kristallisation aus Hexan 9,4 mg (9%) (+)-**4** vom Smp. 90° gewonnen wurden; $[\alpha]_D = +263^\circ$ ($c = 0,74$, Äthanol). Die übrigen Daten stimmen mit den in Kap. 7 aufgeführten überein.

4. *Reduktion von (-)-**3** mit Natriumiodid/Zink zu (+)-**4**.* Die Lösung von 152 mg (0,5 mmol) (-)-**3** in 3 ml Dimethoxyäthan wurde mit 170 mg Natriumiodid, 170 mg Zinkstaub und 0,17 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wurde 1 Std. unter Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen mit Äther verdünnt. Zur Aufarbeitung wurde das anorganische Material abfiltriert, die Ätherphase mit 5proz. wässriger NaHCO_3 - und 5proz. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Chromatographie des Rohproduktes auf einer präparativen Kieselgelplatte mit Pentan/Aceton 7:3 und nachfolgender Kristallisation aus Hexan ergab 27,6 mg (26%) kristallines (+)-**4**, Smp. 91° , $[\alpha]_D = +261^\circ$ ($c = 0,552$, Äthanol). Die übrigen Daten stimmen mit den in Kap. 7 aufgeführten überein.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (208,30) Ber. C 94,96 H 9,68% Gef. C 94,73 H 9,94%

5. *Herstellung von (-)-(5S,6S)-4-Oxo-5,6-epoxy-5,6-dihydro- β -ionon ((-)-5).* Nach [6] wurden 1,02 g (4,5 mmol) (-)-2 oxydiert und aufgearbeitet. Die Ausbeute an Keton (-)-5 vom Smp. 63° betrug 89%, $[\alpha]_D = -140^\circ$ ($c = 1,156$, CHCl_3). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den publizierten [6] überein.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (229,29) Ber. C 70,24 H 8,16% Gef. C 70,39 H 8,17%

6. *Herstellung von (+)-(5R,6R)-4-Oxo-5,6-epoxy-5,6-dihydro- β -ionon ((+)-5).* Auf die unter 5 bzw. in [6] beschriebene Weise wurde ausgehend von (+)-2 [1] das Keton (+)-5 vom Smp. 62° gewonnen; $[\alpha]_D = +136^\circ$. Die übrigen Daten stimmen mit denen der enantiomeren Verbindung (-)-5 überein.

7. *Herstellung von (+)-(S)-6-Hydroxy- α -ionon ((+)-4) aus (-)-5 durch Wharton-Reaktion.* Die Lösung von 1,05 g (4,7 mmol) (-)-5 in 1 ml Methanol, wurde 1½ Std. langsam unter Rühren zu einer gekühlten (-5°) Lösung von 2 ml 98proz. Hydrazinhydrat und 1 ml Methanol getropft (Gasentwicklung!). Nach 2 Std. Rühren bei -5° wurde die Lösung 16 Std. bei +5° aufbewahrt. Zur Aufarbeitung wurde in Äther aufgenommen und die Ätherphase wiederholt mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde dann (zur Hydrazonhydrolyse) zu einer Lösung von 16 ml Eisessig, 4 ml Wasser und 2,3 ml Brenztraubensäure gegeben, die Lösung nach 6 Std. Rühren bei RT. mit Wasser verdünnt, mit Na_2CO_3 auf ca. pH 8 gebracht, 4mal mit Äther extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, durch Zugaben von Aktivkohle entfärbt und filtriert. Nach Chromatographie an einer Kieselgel-Säule mit Hexan/Aceton 4:1 und Umkristallisation aus Hexan wurden 401 mg (41%) ((+)-4) vom Smp. 90,5–91,3° gewonnen; $[\alpha]_D = +266^\circ$ ($c = 1,038$, Äthanol). – UV. (CH_3CN): 228 (13000). – CD. (CH_3CN): 197 (0), 210 (+5,17), 235 (+13,60), 279 (0), 320 (-1,25), 380 (0). – IR. (CH_2Cl_2): 3600 m , 2960 s , 2920 s , 2870 m , 2810 w , 1695 s , 1675 s , 1625 s , 1450 m , 1380 w , 1360 s , 1310 w , 1180 m , 1110 m , 1080 m , 1030 w , 1020 w , 990 m . – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 0,92 und 0,99 (je s, je 3 H, 2 $\text{H}_3\text{C-C}(1)$); 1,58 (d , $J = 2$, $\text{H}_3\text{C-C}(5)$); 2,27 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C-C}(9)$); 1,2–2,2 (m , 2 H_2C und OH); 5,55 (m , 1 H, H-C(4)); 6,30 (d , $J = 16$, H-C(8)); 6,83 (d , $J = 16$, H-C(7)). – MS. 208 (5, M^+), 190 (2), 175 (3), 165 (14), 152 (11), 134 (8), 109 (100), 81 (22), 43 (52).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (208,30) Ber. C 74,96 H 9,68% Gef. C 74,73 H 9,94%

8. *Herstellung von (-)-(R)-6-Hydroxy- α -ionon ((-)-4) aus (+)-5 durch Wharton-Reaktion.* Ausgehend von (+)-5 wurde auf die in Kap. 7 beschriebene Weise 6-Hydroxy- α -ionon ((-)-4) hergestellt. Smp. 91,1–91,6°, $[\alpha]_D = 269^\circ$ ($c = 0,458$, Äthanol). – CD. (CH_3CN): 199 (0), 210 (-4,9), 237 (-12,50), 280 (0), 323 (+0,97), 370 (0). – Die übrigen spektroskopischen Daten stimmen mit denjenigen des Enantiomeren (+)-4 überein.

9. *Herstellung von (S)-6-Hydroxy- α -ionylidenessigsäuremethylester ((+)-6) und (+)-7.* Eine Suspension in 40 ml trockenem DMF von 873 mg wiederholt mit Pentan gewaschenem, 55proz. Natriumhydrid in Mineralöl wurde unter Rühren und N_2 mit Phosphonoessigsäure-trimethylester (3,8 g, 20,9 mmol) versetzt. Nach 1 Std. bei 0° wurde die Lösung von 860 mg (4,13 mmol) (+)-4 in 5 ml DMF zuge tropft. Es wurde über Nacht bei RT. gerührt und anschliessend 2 Std. auf 80° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser versetzt, mehrmals mit Äther extrahiert und die vereinigten Ätherphasen mit ges. wässriger NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Das Gemisch der *E/Z*-Isomeren (+)-6/(+)-7 (1045 mg, 95%), wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Benzol/Essigester 9:1) getrennt. Die Isomeren (+)-6 und (+)-7 wurden im Verhältnis 3:1 gewonnen. Das unpolare (+)-6 wurde aus Pentan bei -15° in kristalliner Form erhalten (Smp. 49,5–50°).

Daten von (+)-6. $[\alpha]_D = +285^\circ$ ($c = 0,476$, Äthanol). – UV. (CH_3CN): 263 (27600). – CD. (CH_3CN): 205 (0), 214 (+1,07), 265 (+10,2), 303 (0). – IR. (CCl_4): 3620 m , 3020 w , 2970 s , 2950 s , 2930 s , 2880 m , 2840 m , 1720 s , 1635 m , 1615 s , 1435 s , 1385 m , 1358 m , 1260 w , 1275 w , 1235 s , 1190 w , 1160 s , 1110 w , 1090 w , 1040 m , 980 m , 920 w . – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 0,89 und 0,97 (je s, je 3 H, 2 $\text{H}_3\text{C-C}(1)$); 1,60 (d , $J = 1,5$, 3 H, $\text{H}_3\text{C-C}(5)$); 2,29 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C-C}(9)$); 3,70 (s, 3 H, COOCH_3); 1,56 (s, 1 H, OH), 1,2–2,2 (m , 2 H_2C); 5,51 (m , 1 H, H-C(4)); 5,80 (s, 1 H, H-C(10)); 6,07 (d , $J = 16$, 1 H, H-C(8)); 6,36 (d , $J = 16$, 1 H, H-C(7)). – MS. 264 (17, M^+), 232 (21), 208 (16), 190 (13), 176 (90), 161 (37), 148 (100), 133 (59), 105 (31), 91 (33), 81 (15), 69 (23), 55 (31), 51 (8).

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (264,37) Ber. C 72,69 H 9,15% Gef. C 72,62 H 8,95%

Daten von (+)-7. $[\alpha]_D = +307^\circ$ ($c = 0,422$, Äthanol). – UV. (CH_3CN): 265 (20100). – CD. (CH_3CN): 202 (0), 224 (+2,24), 269 (+9,41), 320 (0). – IR. (CCl_4): 3620 m , 3020 w , 2970 s , 2950 s , 2900 s , 2880 m , 2840 m , 1720 s , 1635 m , 1605 s , 1450 s , 1435 s , 1380 m , 1362 w , 1240 s , 1220 s , 1190 w , 1160 s , 1120 w , 1070 w , 1050 m , 990 m , 980 m , 920 m . – $^1\text{H-NMR}$. (CCl_4): 0,89 und 0,98 (je s, je 3 H, 2 $\text{H}_3\text{C-C}(1)$); 1,61 (d , $J = 1,5$, 3 H, $\text{H}_3\text{C-C}(5)$); 2,00 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C-C}(9)$); 3,70 (s, 3 H, COOCH_3); 1,2–2,2 (m , 2 H_2C und OH); 5,53 (m , 1 H, H-C(4)); 5,67 (s, 1 H, H-C(10)); 6,11 (d , $J = 16$, 1 H, H-C(7)); 7,70 (d , $J = 16$, 1 H, H-C(8)).

10. *Herstellung von (R)-6-Hydroxy- α -ionylidenessigsäuremethylester ((-)-6 und (-)-7)*. Nach Kap. 9 wurden 800 mg (3,84 mmol) (-)-4 umgesetzt. Die Ausbeute an Isomerenmischung betrug 94%. Die Trennung erfolgte durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Benzol/Essigester 7:1). Das unpolare (-)-6 wurde nach Destillation (Kugelrohr, 120°/10⁻²) aus Äther/Pentan kristallin (Smp. 61,3–61,9°) erhalten. Die Kristallisation von (9Z)-Isomeren (-)-7 blieb erfolglos.

Daten von (-)-6. $[\alpha]_D^{25} = -286^\circ$ ($c = 0,54$, Äthanol). – UV. (CH₃CN): 263 (28 100). – CD. (CH₃CN): 200 (0), 212 (-2,14), 266 (-10,7), 305 (0). – Die übrigen spektroskopischen Daten stimmen mit den von (+)-6 überein.

C₁₆H₂₄O₃ (264,37) Ber. C 72,69 H 9,15% Gef. C 72,49 H 8,96%

Daten von (-)-7. $[\alpha]_D^{25} = -303^\circ$ ($c = 0,298$, Äthanol). – UV. (CH₃CN): 265 (20 100). – CD. (CH₃CN): 207 (0), 211 (-1,50), 269 (-9,40), 308 (0). – Für die übrigen Daten s. unter (+)-7.

11. *Epoxydierung von (+)-4 zu (-)-(4R,5R,6S)- und (+)-(4S,5S,6S)-4,5-Epoxy-6-hydroxy-4,5-dihydro- α -ionon (8 bzw. 9)*. Zu einer Lösung von 680 mg (3,55 mmol) 90proz. *m*-Chlorperbenzoesäure in 20 ml CHCl₃ wurde unter Eiskühlung eine Lösung von 700 mg (3,36 mmol) (+)-4 in 10 ml Chloroform getropft. Danach wurde (unter Argon) 20 Std. bei RT. gerührt, anschliessend mit wässriger NaHCO₃-Lösung verdünnt und 3mal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel-60 (Merck) mit Äther/Pentan 3:2 als Laufmittel chromatographiert, wobei zwei Produkte erhalten wurden. Das unpolare Produkt wurde bei 0° aus Hexan kristallisiert, wobei 285 mg (1,27 mmol) 8 als farblose Kristalle vom Smp. 42° sowie 123 mg als ölige Mutterlauge gewonnen wurden. Das polare Produkt wurde aus Äther/Hexan und Benzol/Hexan umkristallisiert, wobei 218 mg (0,97 mmol) 9 in Form farbloser Kristalle vom Smp. 108° erhalten wurden. Die Gesamtausbeute der Epoxydierung betrug 83%. Wurde bei der Epoxydierung als Lösungsmittel THF anstelle von CHCl₃ verwendet, so bildeten sich 8 und 9 bei 75% Ausbeute im Verhältnis 1:1.

Daten von 8. $[\alpha]_D^{25} = -20,4^\circ$ ($c = 1,066$, Äthanol). – UV. (CH₃CN): 225 (13 400). – CD. (CH₃CN): 195 (0), 201 (+6,78), 214 (0), 228 (-4,71), 250 (-0,48), 260 (0). – IR. (CHCl₃): 3540*m*, 2970*s*, 2930*s*, 2870*m*, 1700*s*, 1682*s*, 1630*s*, 1472*m*, 1438*m*, 1380*m*, 1360*s*, 1335*w*, 1300*m*, 1275*s*, 1260*s*, 1245*m*, 1215*w*, 1175*m*, 1150*m*, 1135*s*, 1065*m*, 1055*w*, 1018*w*, 999*s*, 962*m*, 898*s*. – ¹H-NMR. (CDCl₃) (200 MHz): 0,79 und 0,93 (je *s*, je 3 H, 2 H₃C-C(1)); 1,25 (*s*, 3 H, H₃C-C(5)); 2,30 (*s*, 3 H, H₃C-C(9)); 1,0–2,2 (*m*, 4 H, 2 H₂C); 2,92 (*d*, $J = 1,5$, 1 H, HO-C(6)); 3,28 (*s*, br. (*t*), 1 H, H-C(4)); 6,66 (*d*, $J = 15,5$, 1 H, H-C(8)); 6,86 (*d* \times *d*, $J = 15,5/1,5$, 1 H, H-C(7)). – ¹³C-NMR. (CDCl₃): 21,3 (CH₂(3)); 21,9 (CH₃-C(5)); 23,4 und 23,5 (2 CH₃-C(1)); 27,9 (CH₂(2)); 28,8 (CH₃-C(9)); 36,6 (C(1)); 61,6 (C(5)); 63,2 (CH(4)); 75,4 (C(6)); 129,5 (CH(8)); 145,5 (CH(7)); 197,4 (C(9)). – MS. s. *Daten von 9* (kein Unterschied!).

C₁₃H₂₀O₃ (224,30) Ber. C 69,61 H 8,99% Gef. C 69,41 H 8,79%

Daten von 9. $[\alpha]_D^{25} = +172^\circ$ ($c = 0,892$, Äthanol). – UV. (CH₃CN): 224 (12 000). – CD. (CH₃CN): 200 (-0,68), 207 (0), 225 (+8,21), 240 (+3,62), 260 (0). – IR. (CHCl₃): 3610*m*, 3500*w*, 2970*s*, 2870*m*, 1695*m*, 1675*s*, 1650*m*, 1625*m*, 1465*m*, 1435*m*, 1420*m*, 1390*m*, 1380*m*, 1360*s*, 1260*s*, 1178*w*, 1150*w*, 1120*w*, 1095*w*, 1068*s*, 988*s*, 965*w*, 898*s*, 855*w*. – ¹H-NMR. (CDCl₃) (200 MHz): 0,83 und 0,93 (je *s*, je 3 H, 2 H₃C-C(1)); 1,26 (*s*, 3 H, H₃C-C(5)); 2,32 (*s*, 3 H, H₃C-C(9)); 1,69 (*s* br., 1 H, D₂O austauschbar, OH); 3,13 (*m*, 1 H, H-C(4)); 1,0–2,1 (*m*, 4 H, 2 CH₂); 6,38 (*d*, $J = 16$, 1 H, H-C(8)); 7,04 (*d*, $J = 16$, 1 H, H-C(7)). – ¹³C-NMR. (CDCl₃): 19,1 (CH₃-C(5)); 21,4 (CH₂(3)); 23,1 und 24,6 (2 CH₃-C(1)); 27,1 (CH₃-C(9)); 30,1 (CH₂(2)); 36,2 (C(1)); 60,2 (CH(4)); 61,7 (C(5)); 75,8 (C(6)); 129,7 (CH(8)); 148,9 (CH(7)); 198,5 (C(9)). – MS. 224 (<1, M⁺), 208 (<1), 206 (1), 181 (5), 163 (8), 155 (10), 141 (13), 125 (88), 109 (60), 98 (100), 71 (73), 55 (67), 43 (98).

C₁₃H₂₀O₃ (224,30) Ber. C 69,61 H 8,99% Gef. C 69,79 H 8,96%

12. *Herstellung von (5R,6S)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro- β -ionon (10)*. Die Lösung von 280 mg (1,25 mmol) 8 in 25 ml Äther/THF 2:1 wurde bei 0° unter N₂ mit ca. 2,5 ml DIBAL (Fluka) versetzt und 5 Std. bei RT. gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Essigester versetzt, mit wässriger NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und mit Essigester extrahiert. Das Rohprodukt wurde in 25 ml Essigester gelöst und bei RT. mit 2,6 g Mangandioxid während 40 Min. oxidiert. Nach Filtration durch Celite wurde das Gemisch auf einer Kieselgelplatte mit CHCl₃/CH₃COCH₃ 4:1 chromatographiert, worauf nach Kristallisation aus Äther/Pentan 181 mg (64%) 10 vom Smp. 69–70° erhalten wurden; $[\alpha]_D^{25} = 3,3^\circ$ ($c = 0,48$, Äthanol). – UV. (CH₃CN): 227 (11 140). – CD. (CH₃CN): 220 (0), 240 (+0,96). – IR. (CHCl₃): 3560*m* br., 3020*m*, 2980*m*, 2940*s*, 2890*s*, 1690*s*, 1670*s*, 1642*w*, 1625*s*, 1455*m*, 1420*w*, 1360*s*, 1270*m*, 1175*m*, 1120*s*, 1070*m*, 1040*w*,

1005s, 990s, 968w, 930m, 920w, 895w, 870w, 825w. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 0,85 und 1,13 (je s, je 3 H, 2 $\text{H}_3\text{C-C}(1)$); 1,16 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C-C}(5)$); 1,57 (s, 1 H, OH, D_2O -Austausch); 1,2–1,9 (m, mehrere CH_2); 2,28 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C-C}(9)$); 2,62 (s, 1 H, OH, D_2O -Austausch); 6,49 (d, $J = 16$, 1 H, H-C(8)); 7,02 (d, $J = 16$, 1 H, H-C(7)). – MS. 226 (0,5, M^+), 208 (2), 165 (3), 139 (5), 123 (13), 109 (26), 98 (20), 71 (17), 69 (23), 55 (10), 43 (100).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (226,32) Ber. C 68,99 H 9,80% Gef. C 68,70 H 9,58%

13. Herstellung von (5S,6S)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro- β -ionon (**12**) und 4,6-Dihydroxy-5,6-dihydro- β -ionon (**11**). Die Verbindung **9** (222 mg, 0,99 mmol) wurde auf die in Kap. 11 beschriebene Weise reduziert und oxidiert. Das Rohprodukt wurde auf zwei Kieselgelplatten mit Essigester/Hexan 7:3 chromatographiert, das unpolare Produkt anschliessend nochmals auf einer Platte mit Benzol/Essigester 3:2 chromatographiert, worauf nach Kristallisation aus Äther/Pentan 57 mg **12** vom Smp. 105–106° erhalten wurden. Das polarere Produkt (27 mg **11**) wurde ebenfalls kristallin erhalten, doch trat schon bei 40° Zersetzung ein.

Daten von **12**. $[\alpha]_{\text{D}} = +55^\circ$ ($c = 0,28$, Äthanol). – CD. (CH_3CN): 210 (–4,27), 236 (+4,14); (MeOH): 214 (–3,72), 242 (+3,79). – UV. (CH_3CN): 229 (11 200); (MeOH): 231 (10 800). – IR. (CHCl_3): 3610s, 3480m, 3020w, 3000m, 2940s, 2870s, 1675s, 1642m, 1625s, 1475w, 1455m, 1430m, 1390m, 1360s, 1260s, 1125s, 1065s, 1005s, 990s, 968s, 930m, 918m, 895w, 870m, 835m. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 0,83 und 1,13 (je s, je 3 H, 2 $\text{H}_3\text{C-C}(1)$); 1,22 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C-C}(5)$); 1,54 (s, 1 H, OH, D_2O -Austausch!); 1,57 (s, 1 H, OH, D_2O -Austausch!); 0,9–1,8 (m, mehrere CH_2); 2,32 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C-C}(9)$); 6,33 (d, $J = 16$, 1 H, H-C(8)); 7,33 (d, $J = 16$, 1 H, H-C(7)). – MS. 226 (1, M^+), 208 (4), 165 (5), 139 (9), 123 (23), 109 (29), 97 (14), 71 (18), 69 (15), 55 (10), 43 (100).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (226,32) Ber. C 68,99 H 9,80% Gef. C 69,31 H 9,71%

Daten von **11**. $[\alpha]_{589} = +0,9^\circ$, $[\alpha]_{578} = +0,7^\circ$, $[\alpha]_{546} = +0,1^\circ$, $[\alpha]_{436} = -8,3^\circ$ ($c = 1,23$, CHCl_3). – UV. (CH_3CN): 225 (12 200). – CD. (CH_3CN): 203 (0), 234 (–1,41), 262 (0). – IR. (CHCl_3): 3610m, 3460w, 2960s, 2940s, 2870m, 1692m, 1672s, 1642w, 1622s, 1458m, 1420w, 1390m, 1360s, 1255s, 1175w, 1140m, 1070w, 1045m, 1020m, 1000s, 965m, 915w. – $^1\text{H-NMR}$. (CDCl_3): 0,84 und 1,07 (je s, je 3 H, 2 $\text{H}_3\text{C-C}(1)$); 0,93 (d, $J = 6,5$, 1 H, $\text{H}_3\text{C-C}(5)$); 1,2–2,0 (m, 2 CH_2 , 1 CH und 2 OH); 2,29 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C-C}(9)$); 3,57 (sext. $J \approx 5$, 1 H, H-C(4)); 6,29 (d, $J = 16$, 1 H, H-C(8)); 6,76 (d, $J = 16$, 1 H, H-C(7)). – MS. 226 (1, M^+), 208 (1), 193 (1), 175 (1), 149 (4), 139 (4), 127 (11), 106 (1), 99 (67), 81 (40), 71 (22), 55 (28), 43 (100).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (226,32) Ber. C 68,99 H 9,80% Gef. C 69,23 H 10,09%

14. Herstellung von (+)-(5S,6S)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro- β -ionon-(–)-menthylhydrazon (**13**) aus (\pm)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro- β -ionon ((\pm))-**12**. Die Lösung von 9 g (39,8 mmol) (\pm)-**12** [18] und 8,6 g (39,8 mmol) (–)-Menthyl-N-aminocarbamat [27] in 60 ml Äthanol/Wasser 95,5 (enthaltend 2% Natriumacetat und 1% Essigsäure) wurde 5 Std. unter Rückfluss erhitzt, dann mit halbgesättigter wässriger NaCl-Lösung versetzt, mehrmals mit Äther extrahiert, die Ätherphasen über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde über eine Kieselgelsäule mit Hexan/Aceton 7:3 filtriert und der Eindampfungsrückstand aus Äther/Hexan kristallisiert. Nach 4maliger Umkristallisation wurden 5,56 g (66%) des reinen Diastereomeren **13** vom Smp. 114–120° gewonnen; $[\alpha]_{\text{D}} = +16^\circ$ ($c = 0,572$, Äthanol). – UV. (Äthanol): 261 (26 100). – IR. (CHCl_3): 3600m, 3380m, 2950s, 2920s, 2862s, 1735s, 1700s, 1640w, 1490s, 1450m, 1385w, 1370m, 1305w, 1290w, 1150w, 1130w, 1050m, 1015w, 980m, 960m, 920w. – MS.: 422 (5, M^+), 284 (9), 224 (11), 129 (100), 123 (31), 109 (35), 97 (25), 83 (69), 69 (67), 55 (85), 43 (69).

15. (5S,6S)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro- β -ionon ((+))-**12** durch Spaltung von **13**. Die Lösung von 3,34 g (7,9 mmol) **13** in 80 ml 80proz. Essigsäure gelöst, wurde 6 Std. bei RT. mit 3,5 ml Brenztraubensäure gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit halbgesättigter wässriger NaCl-Lösung versetzt und mehrmals mit Äther extrahiert, die vereinigten Extrakte vorsichtig mit ges. wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde über eine kurze Kieselgelsäule mit Hexan/Aceton 2:1 chromatographiert und aus Pentan/Äther kristallisiert; es resultierten 1,50 g (84%) (+)-**12** vom Smp. 105–106° und $[\alpha]_{\text{D}} = +57^\circ$ ($c = 0,758$, Äthanol). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den bereits beschriebenen (Kap. 13) überein.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *A. Haag, W. Eschenmoser & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* **63**, 10 (1980).
- [2] *C. R. Enzell, I. Wahlberg & A. J. Aasen*, *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe* **34**, 1 (1977).
- [3] *G. Ohloff*, *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe* **35**, 431 (1978).
- [4] *T. Endo, H. Taguchi, H. Sasaki & I. Yosioka*, *Chem. Pharm. Bull.* **27**, 2807 (1979).
- [5] *K. B. Sharpless & R. C. Michaelson*, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6136 (1973).
- [6] *B. Frei, H. R. Wolf & O. Jeger*, *Helv. Chim. Acta* **62**, 1668 (1979).
- [7] *A. Yasuda, H. Yamamoto & H. Nozaki*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **52**, 1757 (1979).
- [8] *P. S. Wharton & D. H. Bohlen*, *J. Org. Chem.* **26**, 3615 (1961).
- [9] *E. Klein & G. Ohloff*, *Tetrahedron* **19**, 1091 (1963).
- [10] *G. Ohloff & G. Uhde*, *Helv. Chim. Acta* **53**, 531 (1970).
- [11] *T. Oritani & K. Yamashita*, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2521; *T. Oritani, K. Yamashita & H. Meguro*, *Agric. Biol. Chem.* **36**, 885 (1972).
- [12] *R. Buchecker, R. Egli, H. Regel-Wild, Ch. Tschärner & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* **56**, 2548 (1973); *C. H. Eugster, R. Buchecker, Ch. Tschärner, G. Uhde & G. Oloff*, *Helv. Chim. Acta* **52**, 1729 (1969).
- [13] *A. F. Thomas & W. Bucher*, *Helv. Chim. Acta* **53**, 770 (1970).
- [14] *N. Rabjohn*, *Org. React.* **24**, 261 (1976).
- [15] *U. Vögeli*, Dissertation, Universität Zürich 1978.
- [16] *R. R. Fraser, M. Kaufman & P. Morand*, *Can. J. Chem.* **47**, 403 (1969).
- [17] *W. Eschenmoser, P. Uebelhart & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta*, in Vorbereitung.
- [18] *P. Karrer & H. Stürzinger*, *Helv. Chim. Acta* **29**, 1829 (1946).
- [19] *D. L. Roberts*, US Patent 3400158 (1968), *Chem. Abstr.* **69**, 96916 (1968).
- [20] *S. Tamura & M. Nagao*, *Agric. Biol. Chem.* **34**, 1393 (1970).
- [21] *K. Ina, T. Takano, Y. Imai & Y. Sakato*, *Agric. Biol. Chem.* **36**, 1033 (1972).
- [22] *W. Skorianetz & G. Ohloff*, *Helv. Chim. Acta* **56**, 2151 (1973).
- [23] *M. Akhtar, A. E. Faruk, C. J. Harris, G. P. Moss, St. W. Russel & B. C. L. Weedon*, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1978, 1511.
- [24] *W. Vetter, G. Englert, N. Rigassi & U. Schwieter*, in: *Carotenoids* (Ed. O. Isler) Seite 230 ff., Birkhäuser Basel 1971.
- [25] *B. C. L. Weedon*, *Pure Appl. Chem.* **35**, 113 (1973).
- [26] *M. Acemoglu, W. Eschenmoser & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* **64**, 2691 (1981).
- [27] *H. Sobotka, E. Bloch, H. Cahnmann, E. Feldbau & E. Rosen*, *J. Am. Chem. Soc.* **65**, 2061 (1943).
- [28] *W. Eschenmoser, P. Uebelhart & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* **62**, 2534 (1979).
- [29] *H. Etoh, K. Ina & M. Iguchi*, *Agric. Biol. Chem.* **44**, 2999 (1980).
- [30] *R. Buchecker & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* **63**, 2531 (1980).