

36. Synthese von [16,16,16,16',16',16'-²H₆]Lycopin

von **Arnold Hofer** und **Conrad Hans Eugster**

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

(20. XI. 81)

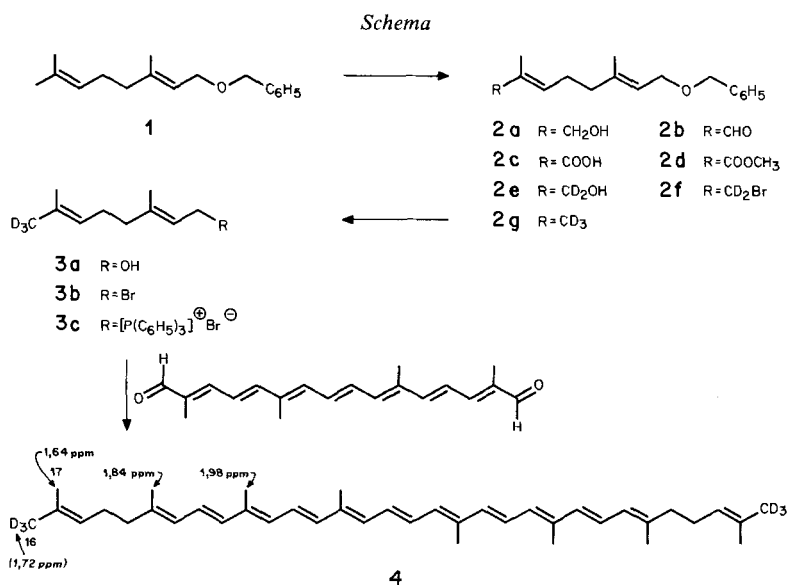
Synthesis of [16,16,16,16',16',16'-²H₆]Lycopene

Summary

Lycopene having at both ends the deuteriated methyl groups *trans* to the chain has been synthesized for further biochemical experiments aimed to elucidate the stereochemistry of the cyclization step.

Incidentally a gas-chromatographic separation of the isotopomers **1** and **2g** has been observed.

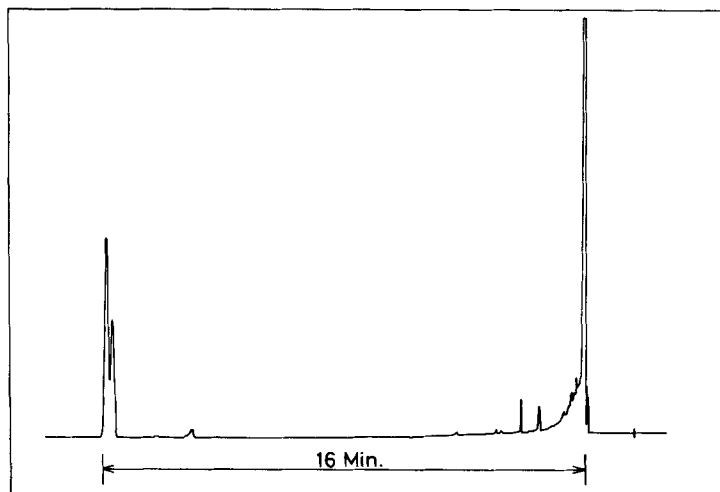
Der Übergang von acyclischen in cyclische Carotine erfolgt im wesentlichen auf der Stufe von Neurosporin oder Lycopin [1] [2]. Dabei bleibt offensichtlich die Individualität der endständigen Methylgruppen gewahrt [3]. Demnach muss die biologische Cyclisierung eines selektiv an C(16) oder C(17) markierten Lycopins zu einem Chiralitätszentrum an C(1) führen. Falls dessen Chiralität bestimmt werden



kann, lassen sich Rückschlüsse auf die Konfiguration der Faltung des acyclischen Vorläufers ziehen [4]. Zur Erkennung der Chiralität an C(1) von β,β -, β,ϵ -, β,γ -, γ,γ -Carotin sind in vorangegangenen Arbeiten ([5] [6]) alle Voraussetzungen geschaffen worden; sie bedingen eine Markierung des Vorläufers durch Deuterium. In der vorliegenden Mitteilung wird die Synthese von $[16,16,16,16',16',16'\text{-}^2\text{H}_6]$ -Lycopin beschrieben¹⁾. Da die von früheren Autoren benutzten Methoden zur Synthese von selektiv deuterierten Carotinen und Carotinoiden [8–10]²⁾ für unsere Zielmolekel nicht unmittelbar geeignet waren, haben wir die im *Schema* zusammengestellte Sequenz ausgearbeitet.

Benzyl((2*E*)-geranyl)äther (**1**) wurde zuerst mit SeO_2 zum rohen Alkohol **2a**³⁾, hierauf mit MnO_2 zum Aldehyd **2b** und schliesslich mit Ag_2O zur Carbonsäure **2c** oxidiert. Die Reinigung erfolgte auf der Ester-Stufe **2d**. Nach Reduktion mit LiAlD_4 zu **2e**, Bromierung nach [13] (\rightarrow **2f**) und erneuter Reduktion mit LiAlD_4 wurde der deuterierte Benzyl(geranyl)äther **2g** erhalten. Aus bekannten mechanistischen Gründen ist sichergestellt, dass diese Reaktionsfolge zur Deuterierung der zur ungesättigten Kette *trans*-ständigen Methylgruppe führen muss⁴⁾.

Bemerkenswert ist der Befund, dass sich die Isotop-Isomeren **1** und **2g** im Gas-Chromatogramm trennen lassen (s. *Fig. 1*). Die deuterierte Verbindung hat die grössere Retentionszeit.



Figur. Gas-Chromatogramm (40-m-Kolonne, 0,32 mm \varnothing ; UCON HB 5100, bei 185° (Block 280°), 0,8 atm H_2) von **1** (Retentionszeit 15'42'') und **2g** (Retentionszeit 15'54'')

Die nachfolgenden Reaktionsstufen wurden analog [18] durchgeführt. Das so gewonnene $[16,16,16,16',16',16'\text{-}^2\text{H}_6]$ Lycopin schmilzt bei 167–168,5°. In $^1\text{H-NMR}$ -

1) Vorläufige Mitteilung s. [4]; s. auch [7].

2) Zusammenstellung s. [7].

3) Vgl. [11], Fussnote 4, sowie [12].

4) Vgl. [14] [15]. Zusätzliche spektroskopische Argumente sind: In der ψ -Endgruppe absorbiert die *trans*-ständige Methylgruppe sowohl im ^1H - als auch im $^{13}\text{C-NMR}$ bei tieferem Feld [16] [17]; in **2g** fehlt dieses Signal. Weitere $^{13}\text{C-NMR}$ -Messungen an **2g** und **2d**, s. *Exper. Teil*.

Spektren fehlt erwartungsgemäss das bei tieferem Feld erscheinende Signal der endständigen Methylgruppen (1,72 ppm für die *trans*-Methylgruppe in Lycopin). Die Lage der Absorptionsbanden im UV./VIS.-Spektrum entspricht genau der ¹H-Verbindung; auch sind die Extinktionswerte innerhalb der Fehlergrenze identisch. Das von *Enzell et al.* [19] beschriebene Fragmentierungsverhalten von Lycopin in Massenspektren liess sich mit der [²H₆]-Verbindung in jeder Hinsicht bestätigen.

Mit dem hier beschriebenen [²H₆]Lycopin **4** steht nun ein wertvolles Ausgangsmaterial zur Abklärung der Stereochemie im biologischen Cyclisierungsschritt zur Verfügung.

Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für die Unterstützung dieser Arbeit, der Fa. *F. Hoffmann-La Roche* für die Überlassung von Crocetinindial, Herrn Dr. *U. Vögeli* für die Hilfe bei der Interpretation von ¹³C-NMR.-Spektren und den analytischen Abteilungen unseres Instituts für spektroskopische Messungen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Techniken und Geräte s. [6].

1. *Synthese von Benzyl((2E)-(3,7-dimethyl-2,6-octadienyl)äther (Benzyl(geranyl)äther; 1).* Die Lösung von 100 g Geraniol in 200 ml Dioxan wurde zu 17,5 g NaH, suspendiert in 500 ml trockenem Dioxan in einem 2-l-Rundkolben, unter Rühren so getropft, dass eine ruhig ablaufende Reaktion gewährleistet war. Dann wurde 1 Std. unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt und langsam die Lösung von 82 g Benzylchlorid in 200 ml Dioxan zugegeben. Darauf wurde erneut 1 Std. unter schwachem Rückfluss erwärmt. Hierauf wurde das Lösungsmittel i. V. verdampft, der Rückstand mit verd. Salzsäure neutralisiert und mit Äther extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 110–125 g (69–79%; je nach Ansatz) **1** erhalten, Sdp. 175°/15 Torr. Für eine andere Herstellungsmethode s. [12]. – ¹H-NMR. (CCl₄): 7,19 (s, 5 H, C₆H₅CH₂); 5,05 und 5,32 (s und t, br., je 1 H, H–C(2) und H–C(6)); 4,39 (s, 2 H, C₆H₅CH₂); 3,92 (d, 2 H, H₂C(1)); 2,04 (s, 4 H, H₂C(4) und H₂C(5)); 1,60 (s, 3 H, H₃C(8)); 1,56 (s, 6 H, CH₃C(7) *cis* zu C(5) und H₃C(3)). – MS.: 244 (2, M⁺), 153 (5, M⁺–C₇H₇), 136 (10, M⁺–C₇H₇OH *McLafferty*-Umlagerung), 123 (22, M⁺–C₆H₅CH₂OCH₂), 91 (100, C₇H₇⁺), 69 (75, (CH₃)₂C=CHCH₂⁺).

C₁₇H₂₄O (244,38) Ber. C 83,55 H 9,90% Gef. C 83,64 H 9,60%

2. *Synthese von (2E,6E)-8-Benzyl-2,6-dimethyl-2,6-octadienol (2a).* Vgl. [12]. Die Mischung von 49 g **1** und 11 g Selendioxid in 300 ml 95proz. Äthylalkohol wurde 1,5 Std. unter Rückfluss erhitzt und dann 1 Std. bei –20° gehalten. Darauf wurde auf *Celite* filtriert und das Filtrat eingedampft. Das erhaltene rötliche Öl wurde in Äther aufgenommen und nacheinander mit Wasser, NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO₄ wurde eingedampft und dann an Aluminiumoxid (*Fluka*) mit CH₂Cl₂ chromatographiert. Sobald die unpolaren Anteile ausgewaschen waren, wurden die polaren (Alkohole, Aldehyde) mit CH₂Cl₂/Äthanol 9:1 ausgewaschen; je nach Ansatz 16–30 g (31–57%) **2a** und 30–15 g **1**. Für kleinere Mengen wurde eine weitere Reinigung von **2a** durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester nach [12] erzielt. – ¹H-NMR. (CDCl₃): 7,31 (s, 5 H, C₆H₅CH₂); 5,41 (br. m, 2 H, H–C(3) und H–C(7)); 4,48 (s, 2 H, C₆H₅CH₂); 4,0 (dt., J=7, 2 H, H₂C(8)); 3,90 (s, 2 H, H₂C(1)); 2,1 (br. s, 4 H, H₂C(4) und H₃C(5)); 1,63 (s, 6 H, H₃C–C(2) und H₃C–C(6)).

3. *Synthese von (2E,6E)-8-Benzyl-2,6-dimethyl-2,6-octadienal (2b).* Ein Gemisch von 36 g rohem **2a**, 330 g MnO₂⁵⁾ und 1 l Essigester wurde 6 Std. intensiv geschüttelt. Nach Filtration über *Celite* und Eindampfen i. V. wurden 30 g rohes **2b** erhalten, das sofort weiterverarbeitet wurde.

5) In Anlehnung an [20] wie folgt hergestellt: Die heisse Lösung von 695 g KMnO₄ in 4,5 l Wasser wurde durch gleichzeitiges Zutropfen der Lösungen von 1,014 kg MnSO₄·H₂O in 1,2 l Wasser und 400 g NaOH in 1 l Wasser so reduziert, dass das pH stets zwischen 7 und 9 lag und die Lösung noch etwas überschüssiges KMnO₄ enthielt. Dann wurde zentrifugiert, gründlich bis zur Farblosigkeit des Waschwassers ausgewaschen, i. V. getrocknet und gemahlen.

4. *Synthese von (2E,6E)-8-Benzoyloxy-2,6-dimethyl-2,6-octadiensäure (2c)*. Nach der Methode von *Asinger* [21] wurden 24 g rohes **2b** mit 25 g AgNO₃ und 300 ml 4proz. NaOH-Lösung oxidiert. Nach Filtration und gründlichem Auswaschen des Filtrückstandes mit heissem Wasser wurden im Filtrat die Neutralkteile mit Äther extrahiert und, nach Ansäuern mit 5proz. HCl-Lösung (nicht HNO₃), die sauren Anteile mit Äther aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 10–12 g (38–47%) rohes **2b** erhalten.

5. *Synthese von (2E,6E)-8-Benzoyloxy-2,6-dimethyl-2,6-octadiensäure-methylester (2d)*. Rohes **2b** wurde mit Diazomethan in Äther verestert. Die Reinigung erfolgte durch Destillation, Sdp. 150–155°/0,01 Torr (Luftbad, Kugelrohr), Ausbeute 24% bzgl. rohem **2a**. Eine analysenreine Probe wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester 3:2 und Redestillation erhalten. – ¹H-NMR. (CCl₄): 7,20 (s, 5 H, C₆H₅CH₂); 6,65 (t, J=6, 1 H, H-C(3)); 5,36 (t, J=6, 1 H, H-C(7)); 4,39 (s, 2 H, C₆H₅CH₂); 3,94 (d, J=6, 2 H, H₂C(8)); 3,60 (s, 3 H, COOCH₃); 2,2 (br. m, 4 H, H₂C(4) und H₂C(5)); 1,82 und 1,62 (2 s, je 3 H, H₃C-C(2) und H₃C-C(6)). – ¹³C-NMR. (D₆-Aceton; Strukturbeweis): Für COOCH₃ (168,3 ppm) ist im unentkoppelten Spektrum eine Aufspaltung in 32 Linien zu erwarten (³J mit COOCH₃, H₃C-C(2), H-C(3)). Selektive Entkopplung durch Einstrahlen bei 171,5 Hz (Mitte der Methylregion im ¹H-NMR. ergibt 6 Linien im Intensitätsverhältnis 1:3:4:4:3:1 (Überlagerung von *2a* mit den Intensitätsverhältnissen 1:3:3:1). ³J_{red} zu COOCH₃ ist 2,96 Hz, zu H-C(3) 6,08. Rückrechnung auf ³J_O ergibt ³J(C(1), COOCH₃)=3,7 Hz und ³J(C(1), H-C(3))=6,3 Hz. Nach [17] ist ³J=6,5–7,6 Hz typisch für Carbonyl-C und Methinproton in *cis*-Stellung (J=12,8–14,5 Hz für *trans*). Damit ist spektroskopisch sichergestellt, dass **2d** (2E)-Konfiguration hat. – MS.: 256 (1, M⁺-CH₃OH), 229 (2, M⁺-COOCH₃), 197 (3, M⁺-C₇H₇), 180 (12 M⁺-C₇H₇OH, *McLafferty*-Umlagerung), 165 (11, M⁺-C₇H₇), 121 (17, C₆H₅CH₂OCH₂⁺), 91 (100, C₇H₇⁺).

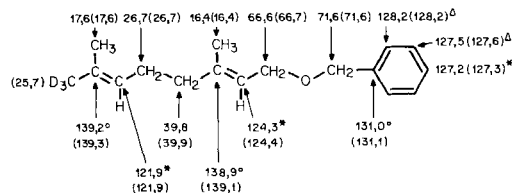
C₁₈H₂₄O₃ (288,39) Ber. C 74,97 H 8,39% Gef. C 74,46 H 8,66%

6. *Synthese von (2E,6E)-[1,1,2-H₂]-8-Benzoyloxy-2,6-dimethyl-2,6-octadienol (2e)*. Die Lösung von 10 g **2d** in 30 ml Äther wurde mit 1,22 g LiAlD₄ in 30 ml abs. Äther bei RT. reduziert und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute 90%, Sdp. 150–160°/0,01 Torr (Luftbad, Kugelrohr). – ¹H-NMR. (CCl₄): 7,23 (s, 5 H, C₆H₅CH₂); 5,33 (br. m, 2 H, H-C(3) und H-C(7)); 4,38 (s, 2 H, C₆H₅CH₂); 3,92 (d, J=7, 2 H, H₂C(8)); 3,27 (s, 1 H, HO-C(1)); 2,03 (s, 4 H, H₂C(4) und H₂C(5)); 1,60 (s, 6 H, H₃C-C(2) und H₃C-C(6)). – MS.: 262 (1, M⁺), 229 (4, M⁺-CD₂OH), 174 (3), 154 (7, M⁺-C₇H₇OH, *McLafferty*-Umlagerung), 91 (78, C₇H₇⁺), 77 (25, C₆H₅⁺), 65 (24), 51 (23), 43 (100).

C₁₇H₂₂D₂O₂ (262,4) Ber. C 77,81 H+D 9,31% Gef. C 77,48 H+D 9,39%

7. *Synthese von Benzyl((2E,6E)-[8,8,2-H₂]-8-brom-3,7-dimethyl-2,6-octadienyl)äther (2f)*. Die Lösung von 5,25 g **2e** in 80 ml trockenem Äther wurde nach [13] bei 0° mit 1,68 g CaH₂ und 2,175 g PBr₃ versetzt und 5 Std. gerührt. (Da wider Erwarten etwas Reduktion durch CaH₂ eintrat, wäre die Verwendung von CaD₂ besser.) Nach Zugabe von Methanol, Filtration und Eindampfen wurde rohes **2f** erhalten. Es wurde sofort weiterreduziert. – ¹H-NMR. (CCl₄): 7,20 (s, 5 H, C₆H₅CH₂); 5,32 (br. t, J=7, 1 H, H-C(6)); 5,06 (br. s, 1 H, H-C(2)); 4,39 (s, 2 H, C₆H₅CH₂); 3,92 (d, J=8, H₂C(1)); 2,04 (br. s, 4 H, H₂C(4) und H₂C(5)); 1,60 (s, 6 H, H₃C-C(7) und H₃C-C(3)).

8. *Synthese von Benzyl((2E,6E)-[8,8,8²-H₃]-3,7-dimethyl-2,6-octadienyl)äther (2g)*. Die Lösung von **2f** in 100 ml trockenem Äther wurde bei 0° mit 0,42 g LiAlD₄ versetzt, 5 Std. bei RT. reduziert und dann wie üblich aufgearbeitet. Nach Filtration durch Aluminiumoxid (*Fluka*, Akt. II) mit CH₂Cl₂ und Destillation bei 150°/0,08 Torr (Luftbad, Kugelrohr) Ausbeute 57% bzgl. **2e**. *Figur 1*. – ¹H-NMR. (CCl₄): 7,20 (s, 5 H, C₆H₅CH₂); 5,32 (br. t, J=7, 1 H, H-C(6)); 5,06 (br. s, 1 H, H-C(2)); 4,39 (s, 2 H, C₆H₅CH₂); 3,92 (d, J=7, H₂C(1)); 2,04 (br. s, 4 H, H₂C(4) und H₂C(5)); 1,60 (s, 6 H, H₃C-C(3) und H₃C-C(7) *cis* zu C(5)). – ¹³C-NMR. (D₆-Aceton, Werte in Klammern von 1):



(nicht eindeutig zugeordnete Werte sind gekennzeichnet (Δ, *, °))

MS.: 247 (2, M^+), 156 (5, $M^+-C_7H_7$), 139 (15, $M^+-C_7H_7OH$), *McLafferty*-Umlagerung), 126 (16, $M^+-C_6H_5-CH_2OCH_2$), 91 (100, $C_7H_7^+$), 72 (75, $CD_3C(CH_3)=CHCH_2^+$).

9. *Synthese von (2E,6E)-[8,8,8- 2H_3]-3,7-Dimethyl-2,6-octadienol (3a)*. Die Lösung von 1 g **2g** in 25 ml trockenem THF wurde auf -78° gekühlt. Dann wurden 100 ml wasserfreies Diäthylamin einkondensiert und unter N_2 langsam kleine, mit Äthanol angeätzte Li-Stückchen solange zugegeben, bis die blaue Farbe während 15 Min. deutlich bestehen blieb. Nach Zugabe von etwas Methanol und Wärmen auf RT. wurde Wasser zugegeben, bis eine klare Lösung entstand. Nach Verdampfen der Lösungsmittel i. V. wurde mit Äther extrahiert und wie üblich aufgearbeitet: je nach Ansatz 575–630 mg (90–99%) **3a**, Sdp. 70%/0,08 Torr (Luftbad, Kugelrohr); Ausbeute nach Destillation 313–353 mg (49–56%). – 1H -NMR. (CCl_4): 5,35 (br. t, $J=7$, 1 H, H-C(6)); 5,08 (br. s, 1 H, H-C(2)); 4,03 (d, $J=7$, 2 H, $H_2C(1)$); 3,22 (s, 1 H, HO); 2,02 (s, 4 H, $H_2C(4)$ und $H_2C(5)$); 1,64 und 1,60 (2 s, je 3 H, $H_3C-C(3)$ und $H_3C-C(7)$). – MS.: 157 (7, M^+), 139 (6, M^+-H_2O), 126 (11, M^+-CH_2OH), 111 (11), 93 (21), 84 (16), 72 (100), $CD_3C(CH_3)=CHCH_2^+$).

$C_{10}H_{15}D_3O$ (157,28) Ber. C 76,37 H + D 11,75% Gef. C 76,53 H + D 12,11%

10. *Synthese von (2E,6E)-[8,8,8- 2H_3]-1-Brom-3,7-dimethyl-2,6-octadien (3b)*. Die Lösung von 1,0 g **3a** in 2,5 ml Pentan und 0,1 ml Pyridin wurde bei -25° mit 720 mg PBr_3 tropfenweise versetzt. Nach 30 Min. Rühren wurde mit 4 ml Eiswasser versetzt, mit mehr Pentan extrahiert, der Extrakt mit Wasser und $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft: 93% rohes **3b**.

11. *Synthese von ((2E,6E)-[8,8,8- 2H_3]-3,7-Dimethyl-2,6-octadienyl)triphenylphosphonium-bromid (3c)*. Aus 1,33 g **3b** und 1,49 g Triphenylphosphin in 13 ml Benzol wurde nach 24 Std. bei RT. ein rohes Salz erhalten, das nach Filtration mit 10 ml Aceton ausgekocht wurde: 1,45 g (47,3%) **3c**,

$C_{28}H_{29}BrD_3P$ (482,48) Ber. C 69,70 H + D 6,76 Br 16,56% Gef. C 68,69 H + D 6,49 Br 17,39%

12. *Synthese von [16,16,16,16',16',16'- 2H_6]Lycopin (4)*. Vgl. [18]. Die Lösung von 200 mg **3c** in 2 ml trockenem Äther wurde mit 0,5 ml 1N $NaOC_2H_5$ versetzt und hierauf 40 Min. bei RT. gerührt. Dann wurde mit 40 mg Crocetindial in 1,5 ml CH_2Cl_2 versetzt. Nach 24 Std. Rühren bei RT. wurde wie üblich aufgearbeitet, das Carotingemisch an Kieselgel mit Toluol chromatographiert und das erhaltene [2H_6]Lycopin aus CH_2Cl_2 /Äthanol, CS_2 /Äthanol und hierauf noch 2mal aus Hexan/Äthanol umkristallisiert. Ausbeute je nach Ansatz 32,5–44,5 mg (44–61%) **4**, Smp. 167–168,5°. Spektraldaten (in eckigen Klammern Werte für das unter gleichen Bedingungen gemessene [2H_0]Lycopin). – UV./VIS. (Hexan): 444 (118000), 470 (174800), 501 (156000) [444 (118200), 470 (174800), 501 (156400)]. – 1H -NMR. ($CDCl_3$): 5,8–6,8 (m, 14 H, Methinprotonen); 5,14 (br. s, 2 H, H-C(2) und H-C(2')); 2,15 (m, 8 H, $H_2C(3)$, $H_2C(3')$, $H_2C(4)$, $H_2C(4')$); 1,98 (s, 12 H, $H_3C(18)$, $H_3C(18')$, $H_3C(19)$, $H_3C(19')$); 1,84 (s, 6 H, $H_3C(5)$, $H_3C(5')$); 1,72 (m, Spur von $D_2HC(16)$ und $D_2HC(16')$ *trans* zu C(3) bzw. C(3')); 1,65 (s, 6 H, $H_3C(17)$ und $H_3C(17')$) [analog und 1,72 ($H_3C(16)$ und $H_3C(16')$)]. – MS.: 542 (100, M^+); 470 (6, $M^+-CD_3C(CH_3)=CHCH_2$); 450 (11, $M^+-Toluol$); 436 (24, $M^+-Xylol$); 119 (38, $(C_7H_5)(CH_3)_2^+$); 105 (53, $(C_7H_6)(CH_3)^+$); 91 (71, $C_7H_7^+$) [536, 467, 444, 430, 119, 105, 91].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. Britton, *Pure Appl. Chem.* 47, 223 (1976).
- [2] T. W. Goodwin, in 'Current Trends in the Biochemistry of Lipids', Academic Press, London 1972.
- [3] G. Britton, W. J. S. Lockley, N. J. Patel, T. W. Goodwin & G. Englert, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1977, 655; G. Britton, T. W. Goodwin, W. J. S. Lockley, A. P. Munday, N. J. Patel & G. Englert, *ibid.* 1979, 27.
- [4] C. H. Eugster, *Pure Appl. Chem.* 51, 463 (1979).
- [5] H. P. Märki, 'Synthesen von stereoselektiv deuterierten Carotinen', Dissertation, Universität Zürich 1980.
- [6] H. P. Märki & C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* 64, 1257 (1981).
- [7] A. Hofer, 'Chemische Synthese und Biosynthese von spezifisch isotoptenmarkierten Carotinen', Dissertation, Universität Zürich 1981.

- [8] *H. Budzikiewicz, H. Brzezinka & B. Johannes*, *Monatsh. Chem.* **101**, 579 (1970); *idem*, *Z. Naturforsch. B* **29**, 429 (1974).
- [9] *U. Schwieter, G. Englert, N. Rigassi & W. Vetter*, *Pure Appl. Chem.* **20**, 365 (1969).
- [10] *A. Eidem & S. Liaaen-Jensen*, *Acta Chem. Scand. B* **28**, 273 (1974); *J. E. Johansen & S. Liaaen-Jensen*, *ibid.* **28**, 301, 349 (1974).
- [11] *E. E. van Tamelen & S. A. Marson*, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 5614 (1975).
- [12] *L. J. Altman, L. Ash & St. Marson*, *Synthesis* **1974**, 129.
- [13] *E. J. Corey, D. E. Cane & L. Libit*, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 7016 (1971).
- [14] *U. T. Bhalerao & H. Rapoport*, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4835, 5311 (1971).
- [15] *D. Arigoni, A. Vasella, K. B. Sharpless & H. P. Jensen*, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 7917 (1973).
- [16] *W. Vetter, G. Englert, N. Rigassi & U. Schwieter*, in 'Carotenoids', Herausgeber O. Isler, H. Gutmann & U. Solms, Birkhäuser Verlag, Basel 1971, 208, Tabelle 5.
- [17] *U. Vögeli & W. v. Philipsborn*, *Org. Magn. Reson.* **7**, 617 (1975).
- [18] *O. Isler, H. Gutmann, H. Lindlar, A. Montavon, R. Rüegg, G. Ryser & P. Zeller*, *Helv. Chim. Acta* **39**, 463 (1956).
- [19] *C. R. Enzell, G. W. Francis & S. Liaaen-Jensen*, *Acta Chem. Scand.* **23**, 727 (1969).
- [20] *J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen & T. Walker*, *J. Chem. Soc.* **1952**, 1094.
- [21] *F. Asinger*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **75**, 656 (1942).