

67. Technische Verfahren zur Synthese von Carotinoiden und verwandten Verbindungen aus 6-Oxo-isophoron. V. Synthese von Astacin¹⁾

von Erich Widmer^{a)}, Teodor Lukáč^{a)}, Kurt Bernhard^{b)} und Reinhard Zell^{a)}

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

Herrn Prof. Dr. Walter Boguth zum 65. Geburtstag gewidmet

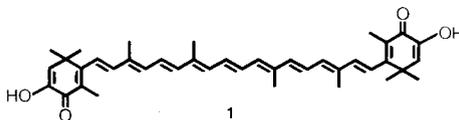
(26. X. 81)

Technical Procedures for the Synthesis of Carotenoids and Related Compounds from 6-Oxo-isophorone¹⁾.
V. Synthesis of Astacene

Summary

Starting from optically inactive astaxanthin intermediates, the highly oxygenated carotenoid astacene was synthesized in seven steps (55% overall yield from 6-oxo-isophorone). Key features of the new approach are base- and acid-catalyzed rearrangements of acetylenic intermediates such as those described in *Schemes 2, 7 and 8*.

1. Einleitung. – Es ist bekannt, dass α -Hydroxyketone, eine auch im Astaxanthin vorliegende Gruppierung, in basischem Milieu durch Luftsauerstoff sehr leicht zu α -Diketonen dehydriert werden [2]; die Diosphenole genannten Produkte liegen dabei weitgehend als Keto-enole vor und stellen ein sehr stabiles Strukturelement dar.



Astacin 1 wurde schon vielfach aus biologischem Material isoliert, ein Beweis für das *natürliche* Vorkommen von 1 steht jedoch noch aus. Bei der grossen Neigung von Astaxanthin, unter Autoxydation in 1 überzugehen, dürfte es sich in den bisher untersuchten Beispielen einer Isolierung von 1 wohl eher um Artefakte gehandelt haben.

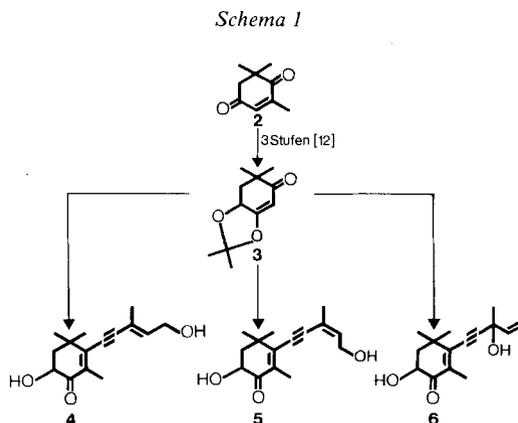
¹⁾ Teil 4 dieser Reihe: [1].

Die Konstitution von Astacin wurde schon sehr früh aufgeklärt [3][4]. Die bisher bekannt gewordenen Synthesen dieses Carotinoides gehen alle vom fertigen Carotinoid-Gerüst aus. *Kuhn & Sørensen* [5] konnten 1938 natürliches Astaxanthin durch Luftoxydation in alkalischem Milieu zu **1** dehydrieren (vgl. auch [6]). Die Reaktion verläuft wahrscheinlich über ein Enolat-Anion, welches sich durch eine tiefblaue Farbe zu erkennen gibt [5]. Später konnte gezeigt werden, dass bestimmte Ketone sich in Gegenwart von *t*-BuOK sehr leicht zu Diosphenolen autoxydieren [7]. Der Arbeitsgruppe von *Weedon* gelang auch die entsprechende Autoxydation am C₄₀-Oxocarotinoid Canthaxanthin [8] [9] (vgl. auch [10]). Astacin **1** wurde dabei in Ausbeuten von ca. 90% isoliert.

Astacin besitzt ein gewisses Interesse als potentiell Ausgangsmaterial für die Synthese von Astaxanthin. Zwar ist bisher kein Verfahren zur regioselektiven Hydrierung der 2,3-Doppelbindungen bekannt geworden. Jedoch gelang bereits eine elektrochemische Reduktion unter acylierenden Bedingungen, welche die Isolierung von Astaxanthin in einer Ausbeute von 10% erlaubte [11].

Im Rahmen unseres Gesamtkonzeptes zur Synthese von Carotinoiden aus 6-Oxo-isophoron berichten wir anschliessend über eine neuartige Synthese von Astacin **1**. Die dabei benutzten Bausteine sind Zwischenprodukte unserer kürzlich veröffentlichten Synthese von optisch inaktivem Astaxanthin [12].

2. Ergebnisse und Diskussion. – Verbindung **4** (*Schema 1*) mit (9*E*)-Konfiguration²) wurde bereits in [12] beschrieben. Die Herstellung der Verbindungen **5** und **6** erfolgte unter analogen Bedingungen (s. *Exper. Teil*).

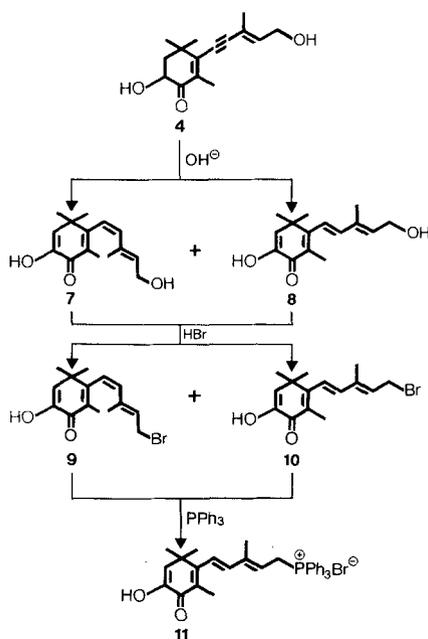


Alkalische Isomerisierung von 4. Wurde das (9*E*)-Derivat **4** mit methanolischer KOH-Lösung bei RT. behandelt (*Schema 2*), so bildete sich in fast quantitativer Ausbeute ein Gemisch der (7*Z*)- und (7*E*)-Olefine **7** (Hauptprodukt) und **8**. Obwohl zur Aufklärung des Mechanismus dieser äusserst leicht verlaufenden Reaktion kei-

²⁾ Die in dieser Mitteilung (auch in den NMR.-Daten im *Exper. Teil*) verwendete Numerierung entspricht der Carotinoid-Nomenklatur [13], während die ausführliche IUPAC-Nomenklatur nur in den Titeln des *Exper. Teils* angewandt wird.

ne weiteren Untersuchungen angestellt wurden, erscheint der Ablauf der Reaktion nach *Schema 3* plausibel: Unter dem Einfluss der Base bildet sich zunächst das Endiol **12** aus; dieses isomerisiert sich unter [1,7]-Verschiebung eines enolischen Protons in das Allen **13** und dieses zu den sehr stabilen Diosphenolstrukturen **7** und **8**. In der Literatur sind derartige prototrope, basenkatalysierte Propargyl-Allen-Umlagerungen wohlbekannt [14].

Schema 2

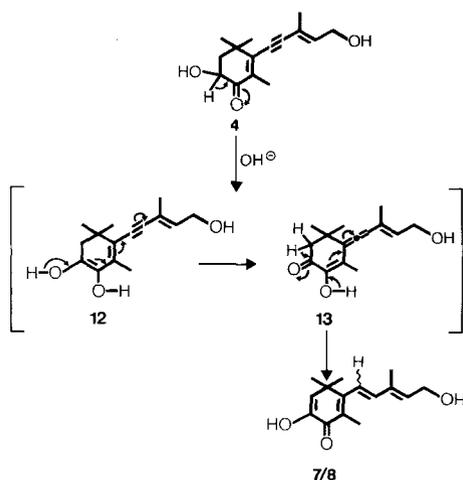


Das als Hauptprodukt entstandene (*7Z*)-Isomer **7** liess sich zwar durch einfache Kristallisation aus dem Produktgemisch isolieren; üblicherweise konnte jedoch das Gemisch **7/8** direkt weiter verwendet werden. Nach Herstellung der allylischen Bromide **9** und **10** in Lösung³⁾ wurden diese mit Triphenylphosphin in Methylenechlorid umgesetzt (s. [12]). Hierbei fiel das Phosphoniumsalz **11** in sehr hoher Ausbeute (94% bzgl. **4**) als (3:2)-Gemisch der (*7E,9E*)- und (*7E,9Z*)-Isomeren an, was jedoch für die weitere Verwendung in dieser Synthese ohne Bedeutung ist. Bei Bedarf kann die all-*trans*-Konfiguration von **11** durch einfache thermische Behandlung in Essigester erzielt werden.

Bevor wir andere Zugänge zum Phosphoniumsalz **11** diskutieren, möchten wir noch näher auf die unterschiedliche Reaktivität des (*9Z*)-Isomeren **5** unter basischen Bedingungen eingehen.

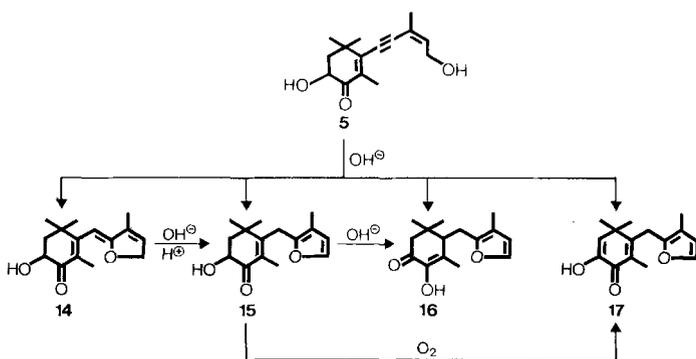
³⁾ Die hier diskutierten allylischen Bromide **9**, **10** und **23** sind wesentlich stabiler als die entsprechenden Astaxanthin-Bausteine [12]; so konnte z. B. eines der in **23** enthaltenen Isomeren kristallin isoliert werden (s. *Exper. Teil*).

Schema 3



Alkalische Isomerisierung von 5. Wurde das Acetylderivat **5** mit methanolischer KOH-Lösung, d. h. exakt gleich wie das (*9E*)-Isomere **4**, behandelt, so nahm die Reaktion einen vollständig anderen Verlauf (*Schema 4*). Die zuvor isolierten Hauptprodukte **7** und **8** waren DC.-analytisch überhaupt nicht nachzuweisen; vielmehr war ein völlig neues Gemisch entstanden, aus dem die drei tautomeren Verbindungen **14**–**16** und ihr formales Oxydationsprodukt **17** isoliert wurden. Das Tautomere **14** mit exocyclischer Doppelbindung erwies sich als wenig stabil und lagerte sich in wenigen Stunden sowohl an Kieselgel wie in methanolischer KOH-Lösung in das stabilere Furan-Derivat **15** um.

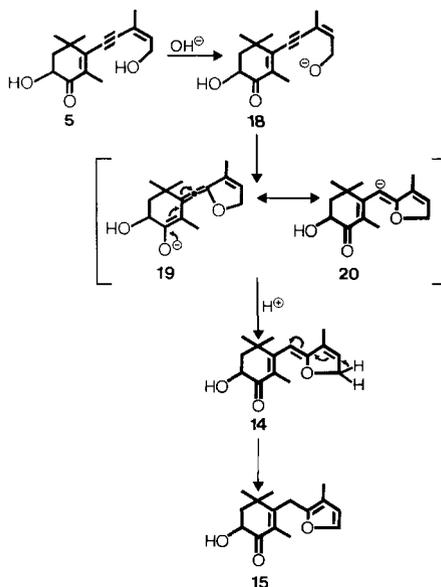
Schema 4



Das Auftreten der hier diskutierten heterocyclischen Derivate überrascht nicht weiter. Es ist bekannt, dass (*Z*)-Enole der Konfiguration **5** unter sauren wie basischen Bedingungen zu Furanen bzw. Dihydrofuranen cyclisiert werden, wobei als

Zwischenprodukt zunächst ein Derivat mit exocyclischer Doppelbindung, also analog **14**, auftritt [15]. Auf unsere Situation übertragen, liesse sich der Mechanismus so interpretieren (*Schema 5*), dass primär eine intramolekulare Addition des Alkoholat-Anions an die Dreifachbindung unter Ausbildung des Allens **19** stattfindet, welches im Gleichgewicht mit anderen mesomeren Grenzstrukturen, etwa **20**, steht. Durch Aufnahme eines Protons wird dann die wenig stabile, aber trotzdem isolierbare Verbindung **14** sowie ihr stabileres tautomeres Folgeprodukt **15** gebildet.

Schema 5



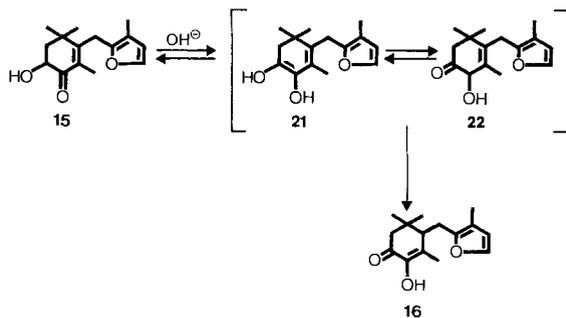
Als Alternative zu diesem plausiblen, jedoch nicht experimentell belegten Mechanismus wäre auch eine Hydratisierung der Acetylenfunktion von **5** mit anschliessender Cyclisierung des gebildeten Ketons denkbar.

Im Einklang mit einer kürzlich von uns veröffentlichten Beobachtung [16] (vgl. auch [17–20]) lassen sich das Auftreten des ebenfalls isolierten Tautomeren **16** und seine experimentell nachgewiesene Entstehung aus **15** so erklären (*Schema 6*), dass unter den basischen Reaktionsbedingungen primär das tautomere α -Hydroxyketon **22** über das Endiol **21** gebildet und anschliessend irreversibel zum stabileren Diosphenol **16** isomerisiert wird.

Das letzte isolierte Produkt (**17**, *Schema 4*) stellt ein formales Oxydationsprodukt der drei Tautomeren **14–16** dar und ist, wie Versuche gezeigt haben, durch Dehydrierung von **15**, nicht aber von **16**, entstanden.

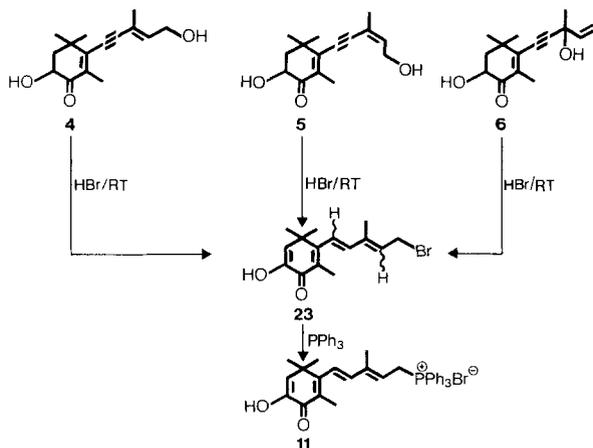
Säurekatalysierte Umlagerung von 4–6. Kürzlich berichteten wir über die problemlose Herstellung allylischer Bromide unter Erhalt einer Acetylenfunktion, indem die Substrate **4** bzw. **5** mit 63proz. wässriger HBr-Lösung bei -15° umgesetzt

Schema 6



wurden ([1]; vgl. auch *Schema 8*). Wurde jedoch die Reaktion bei RT. durchgeführt, so trat wiederum eine tautomere Umlagerung unter Bildung der (*Z/E*)-Bromide **23** ein (*Schema 7*), unabhängig davon, ob **4**, **5** oder **6** als Substrate eingesetzt wurden. Die (*Z/E*)-Bromide **23** wurden normalerweise nur in Lösung aus dem Reaktionsgemisch isoliert³) und dann gleich mit Triphenylphosphin umgesetzt. Das Produkt wurde wiederum als (*Z/E*)-Gemisch isoliert und liess sich leicht durch thermische Isomerisierung in das all-*trans*-Isomere **11** überführen. Allerdings erreichten die Ausbeuten an **11** nur 54–74% (auf **4–6** bezogen).

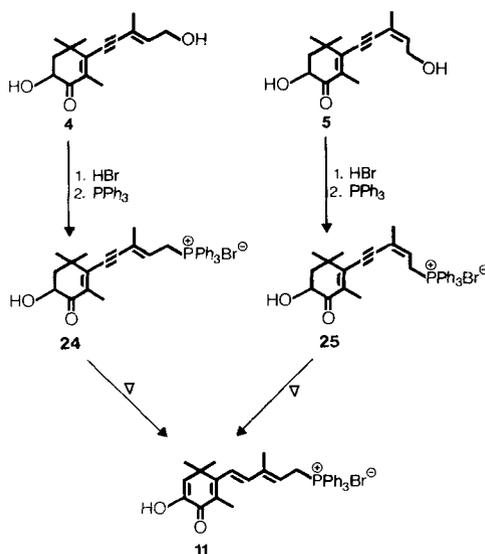
Schema 7



Thermische Isomerisierung von 24 bzw. 25. Die seit kurzem leicht zugänglichen acetylenischen Phosphoniumsalze **24** und **25** ([1] und *Schema 8*) liessen sich durch kurzzeitige thermische Behandlung bei 170° ebenfalls in den Astacinbaustein **11**

umlagern. Hierbei erreichte die Ausbeute 70% bzgl. **24** bzw. **25**; mit den ca. 75% Ausbeute bei der Herstellung der acetylenischen Salze [1] ergab sich damit eine Gesamtausbeute für **4(5) → 11⁴** von ca. 50%.

Schema 8



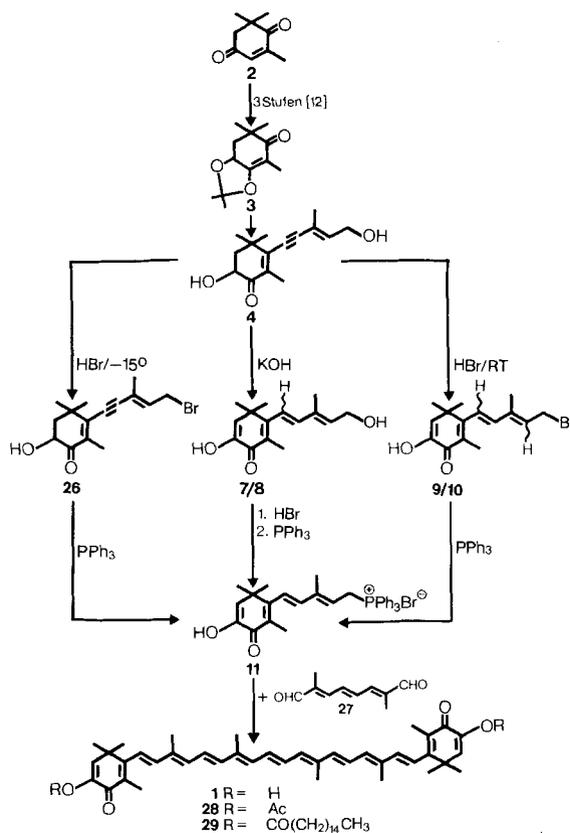
Von den drei hier diskutierten Verfahren zur Herstellung des Schlüsselbausteins **11** erscheint daher die erste Variante (*Schema 2*) mit 94% Ausbeute (bzgl. **4**) am vorteilhaftesten. Sie ist auch experimentell besonders einfach und rasch durchzuführen. Als weniger geeignet stellen sich dagegen die Varianten B (*Schema 7*) und C (*Schema 8*) mit Gesamtausbeuten von ca. 70 bzw. 50% dar.

Schlussstufe. Die letzte Stufe der Sequenz, die Wittig-Olefinierung des C₁₀-Dials **27** [21], bot erwartungsgemäss keinerlei Probleme und lieferte auf Anhieb 80% Ausbeute (bzgl. **27**) des relativ stabilen Carotinoides **1** (*Schema 9*). Wegen der sauren Natur der Enolfunktion mussten hierzu jedoch zwei Mol.-Äquiv. Base eingesetzt werden. Bei äquimolekularen Mengen betrug die Ausbeute an **1** nur 22%. Genau wie beim eng verwandten Astaxanthin [12][22], jedoch im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Asterinsäure [1], war hier die Epoxid-Variante (s. *Exper. Teil, Kap. 6.2*) mit 91% Ausbeute dem Methanolat-Verfahren bezüglich Ausbeute überlegen. Beide Varianten ergaben hierbei ein sehr reines Produkt (**1**).

4) Als (5:1)-Gemisch der (9E/9Z)-Isomeren.

Damit ist es gelungen, Astacin 1 in 7 einfachen Syntheseschritten bzw. 4 Reinigungsoperationen und einer Gesamtausbeute von 55% aus 6-Oxo-isophoron 2 aufzubauen. Die ersten vier Stufen sind identisch mit dem neuen Astaxanthin-Konzept [12], was das Verfahren besonders ökonomisch gestaltet.

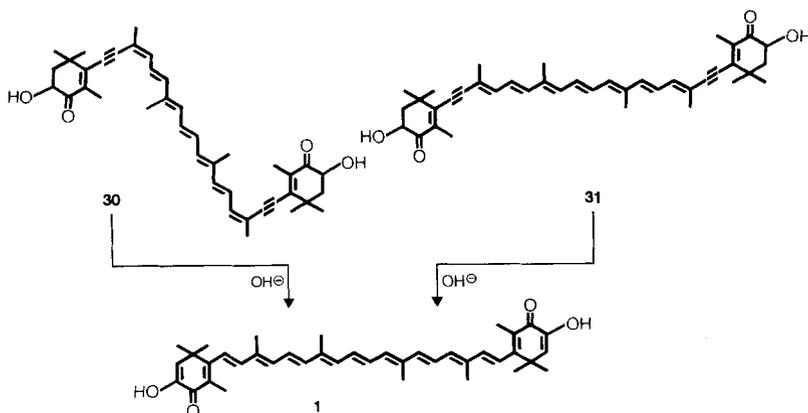
Schema 9



Übertragung der Sequenz 4 → 7/8 auf C₄₀-Carotinoide. Die auf der C₁₅-Stufe quantitativ ablaufende Reaktion 4 → 7 (s. *Exper. Teil, Kap. 3*) wurde anschliessend auch an den diacetylenischen C₄₀-Carotinoiden 30 und 31 [23] [1] untersucht. Hierzu waren etwas energiereichere Bedingungen notwendig: So führte Erhitzen von 30 oder 31 mit 5proz. propanolischer KOH-Lösung unter Rückfluss zu einem komplexen Gemisch, welches aufgrund von HPLC.-Untersuchungen 10–14% Astacin 1 enthielt.

Damit war einmal mehr demonstriert, dass chemische Reaktionen auf der C₄₀-Stufe fertig aufgebauten Carotinoiden oft mit grossen Problemen verbunden sein können, zumal auch die Reinigung der entstandenen Gemische schwierig wird.

Schema 10



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

Experimenteller Teil²⁾

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

Allgemeines. Für Angaben zur Arbeitstechnik s. [16]. Zusätzliche Abkürzung: t_R = Retentionszeit.

1. *Herstellung von (3'Z)-6-Hydroxy-3-(5'-hydroxy-3'-methyl-3'-penten-1'-inyl)-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (5).* – 1.1. *Grignard-Variante.* Zu einem Grignard-Reagens aus 182,6 g Magnesium-Spänen (7,5 mol) und 987 g (9,1 mol) Äthylbromid in 2,2 l trockenem THF wurden bei 40° 1,264 kg (7,5 mol) (3-Methyl-2-penten-4-yn-1-yl)-trimethylsilyläther [24] in 1,2 l trockenem THF getropft und bei dieser Temperatur 2 Std. gerührt. Dann wurde eine Lösung von 631 g (3,0 mol) 3 [12] in 1,2 l trockenem THF zugesetzt und das Gemisch nach 19 Std. Rühren bei 40° mit 6 l 3proz. Schwefelsäure und 4 l Äther extrahiert; die Ätherextrakte wurden neutralgewaschen, getrocknet und i. RV. eingedampft. Der Rückstand wurde ca. 2 Std. i. RV. i. HV. von tiefsiedenden Reagentien befreit; das Rohprodukt (925 g dunkles Öl) wurde aus 1,5 l heissem Isopropyläther kristallisiert: 218 g (29,3%), Smp. 76–77°. Aus dem Mutterlaugenrückstand (710 g) wurden nach Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Äther 1:1) und Kristallisation der Produktfraktionen weitere 193 g (25,9%) mit Smp. 76–77° erhalten. Gesamtausbeute: 411 g (55,2%) 5. DC. (Äther/Hexan 3:1): Rf 0,28, Smp. 76–77°. GC. (5% QF 1): t_R 14,4 Min. (silyliert). – IR.: 3470 m (OH), 2178 w (C≡C), 1663 s (C=O, konj.), 1575 m (C=C, konj.) – ¹H-NMR. (60 MHz)²⁾: 1,30 und 1,35 (2s, 2 H₃C–C(1)); 1,78 (d × d, J ≈ 13 und 13, H_{ax}–C(2)); 2,00 (ca. s, H₃C–C(5) und H₃C–C(9)); 2,23 (d × d, J = 13 und 6, H_{ax}–C(2)); ca. 3,0 (br., 1 HO), ca. 3,9 (br., 1 HO); 4,37 (d × d, J = 13 und 6, H_{ax}–C(3)); 4,40 (ca. d, J = 6,5 und zusätzliche Fernkopplung, 2H–C(11)); 6,03 (t, J = 6,5 und zusätzliche Fernkopplung, H–C(10)). – MS.: 248 (25, M⁺), 230 (17), 204 (100), 187 (33), 176 (65), 161 (48), 133 (44), 105 (40), 91 (59), 77 (48), 41 (53).

C₁₅H₂₀O₃ (248,32) Ber. 72,55 H 8,12% Gef. C 72,61 H 8,27%

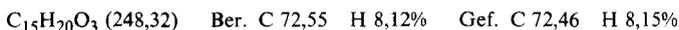
1.2. *Butyllithium-Variante.* Zu 217 g (1,0 mol) (3-Methyl-2-penten-4-yn-1-yl)-trimethylsilyläther [24] in 1 l abs. THF wurden bei –10° in 20 Min. 920 ml einer 1,4-molaren BuLi-Lösung in Hexan und anschliessend eine Lösung von 210,3 g (1,0 mol) 3 [12] in 300 ml abs. THF getropft. Das Gemisch wurde bei +10° bis zum vollständigen Umsatz (DC.), d. h. noch ca. 4 Std. gerührt, bei 0° mit 1 l 10proz. H₂SO₄-Lösung versetzt, ca. 1,5 Std. hydrolysiert (DC.) und dann mit 3 l Äther und 2 l halbges. wässriger

NaHCO₃-Lösung aufgearbeitet. Die organischen Phasen ergaben nach Eindampfen i. RV. 281 g Rohprodukt **5** als gelbes Öl, die aus 250 ml Isopropyläther umkristallisiert wurden: 192,0 g **5**, farblose Kristalle, Smp. 77–78°. Die Mutterlauge (88 g) wurde zunächst i. RV. mit Trockeneiskühler von überschüssigem Reagens befreit und der Rückstand (66,8 g) aus 100 ml Isopropyläther kristallisiert: 36,0 g (14,5%) **5**, Smp. 77–78°, (GC-Reinheit: 99,3%). Totalausbeute an reinem Produkt 226,4 g (91,2%). Das Produkt war in allen spektroskopischen Eigenschaften identisch mit dem aus Kap. 1.1 erhaltenen Material.

2. Herstellung von 6-Hydroxy-3-(3'-hydroxy-3'-methyl-4'-penten-1'-inyl)-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (**6**). Zu 48,0 g 3-Methyl-1-penten-4-yn-4-ol (0,5 mol; [21]) in 500 ml trockenem THF und 200 ml CH₂Cl₂ wurden unter Kühlen auf –20° zunächst 500 ml einer 2 BuLi-Lösung in Hexan und nach 1,5 Std. 52,6 g (0,25 mol) **3** [12] in 250 ml trockenem THF getropft. Nach 24 Std. Rühren bei RT. wurde das Gemisch mit 800 ml Eiswasser und 2,8 l Äther aufgearbeitet, die Ätherphase mit Wasser neutralgewaschen, getrocknet und i. RV. eingedampft. Der Rückstand (143,2 g röliches Öl) wurde durch Chromatographie an 3 kg Kieselgel mit Hexan/Äther aufgetrennt: 34,9 g (56,2%) öliges Produkt **6**, DC. (Äther/Hexan 5:1): Rf 0,44 (**6**) und 0,55 (**3**). – IR.: 3448_m (OH), 2206_w (C≡C), 1681_s (C=O konj.), 1588_m (C=C, konj.), 992_m, 930_m (C=CH₂). – ¹H-NMR. (60 MHz): 1,30 und 1,35 (2s, 2 H₃C–C(1)); 1,67 (s, H₃C–C(9)); 1,76 (d × d, J = 13 und 13, H_{ax}-C(2)); 2,00 (s, H₃C–C(5)); 2,23 (d × d, J = 13 und 6, H_{äq}-C(2)); 2,96 (br., 1 HO); 3,72 (br., 1 HO); 4,33 (d × d, J = 13 und 6, H–C(3) axial); 5,18 und 5,50 (d × d, J_{trans} = 17, J_{cis} = 9,8, J_{gem} = 1,6, 2 H–C(11)); 6,07 (d × d, J_{trans} = 17, J_{cis} = 9,8, H–C(10)). – MS.: 248 (1, M⁺), 233 (15), 215 (10), 205 (36), 204 (54), 176 (28), 161 (55), 133 (36), 105 (27), 91 (31), 55 (45), 43 (100).

3. Herstellung von (2'Z)- und (2'E)-6-Hydroxy-3-(5'-hydroxy-3'-methyl-1',3'-pentadienyl)-2,4,4-trimethyl-2,5-cyclohexadien-1-on (**7/8**). Eine Lösung von 250 g (1 mol) **4** [12] in 750 ml abs. Methanol wurde unter Kühlen auf RT. mit 500 ml 25proz. methanolischer KOH-Lösung innerhalb 5 Min. versetzt. Sobald nach DC. die Reaktion beendet war, d. h. nach ca. 1 Std., wurde durch Zusatz von ca. 700 ml 10proz. Salzsäure unter Kühlen auf RT. der pH auf 7,0 eingestellt. Das Gemisch wurde mit 1 l Essigester extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, dann getrocknet und i. RV. eingedampft: 258 g braunes Kristallisat, das direkt in die nächste Stufe (Kap. 4) eingesetzt wurde.

Isolierung von **7**. Aus einem wie oben durchgeführten 0,5-mol-Ansatz (Rohprodukt **7/8**: 124,5 g) wurden nach Kristallisation aus 500 ml Isopropyläther 53,3 g (43,0%) **7** vom Smp. 127–129° erhalten. Der Mutterlaugenrückstand (75 g) lieferte nach Kristallisation aus 250 ml Isopropyläther weitere 23,1 g (18,6%) **7**, Smp. 127–129°, sowie 49 g Mutterlaugenrückstand als braunes Öl. Insgesamt wurden somit 76,4 g (61,5%) **7** vom Smp. 127–129° isoliert. DC. (Äther): Rf 0,28 (**4**) bzw. 0,31 (**7**). – IR.: 3511_m (OH), 1618_s (C=O, konj.), 1676_w, 1604_m, 1575_w (C=C, konj.) 1311_m, 1252_m (Enol). – ¹H-NMR. (80 MHz): 1,30 (2s, 2 H₃C–C(1)); 1,60 (d, J ≈ 0,8, H₃C–C(9)); 1,86 (d, J = 1, H₃C–C(5)); 1,89 (br., HO–C(11)); 4,16 (d, J = 6,5, 2 H–C(11)); 5,71 (t, J = 6,5 und zusätzliche Fernkopplung, H–C(10)); 5,93 (d, J = 12,5 und zusätzliche Fernkopplung, H–C(7)); 6,10 (s, H–C(2)); 6,27 (d, J = 13, H–C(8)); 6,45 (br., HO–C(3)). – MS.: 248 (60, M⁺), 230 (75), 217 (40), 215 (100), 203 (95), 187 (62), 175 (60), 91 (63), 83 (87), 43 (72), 41 (60).



Isolierung von **8**: Die 49 g Rückstand aus der zweiten Mutterlauge bei der Isolierung von **7** wurden durch Flash-Chromatographie [27] an 550 g Kieselgel (0,04–0,063 mm) mit Äther/Hexan 2:1 aufgetrennt: 31,5 g (12,6% bzgl. **4**) **8** als helles Öl; DC. (Äther): Rf 0,31. – IR. 3389_m (OH), 1682_s (C=O, konj.), 1620_s (C=C, konj.), 1329_m, 1250_m (Enol). – ¹H-NMR. (60 MHz): 1,29 (s, H₃C–C(16) und H₃C–C(17)); 1,92 (m, J ≈ 1, H₃C–C(19)); 2,05 (s, H₃C–C(18)); ca. 2,1 (br., HO–C(11)); 4,38 (d, J = 6,5, 2H–C(11)); 5,83 (ca. t, J = 6,5, H–C(10)); 6,08 (s, H–C(2)); 6,35 (s, H–C(7) und H–C(2')); 6,50 (br., HO–C(3)).

4. Herstellung von [5-(4'-Hydroxy-2',6',6'-trimethyl-3'-oxo-1',4'-cyclohexadien-1'-yl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid (**11**). – 4.1 Aus **7/8**. Der nach Kap. 3 erhaltene rohe Eindampfrückstand (258 g) wurde in 1,5 l CH₂Cl₂ gelöst, die Lösung bei 0° innerhalb 20 Min. mit 300 ml 63proz. wässriger HBr-Lösung versetzt und 15 Min. bei 0° gerührt. (DC. Äther): Rf 0,36 (**7/8**) und 0,65 (**9/10**). Nach Extraktion der abgetrennten wässrigen Phase mit CH₂Cl₂ (2mal mit je 250 ml) wurden die organischen Phasen neutralgewaschen, getrocknet und unverzüglich weiterverwendet. Nach Zusatz von 304 g (1,16 mol) Triphenylphosphin wurde bis zum vollständigen Umsatz (DC.: Äther) weitergerührt (ca. 1 Std.); die Lösung wurde i. RV. auf 1,1 l eingengt und über Nacht bei +4° gelagert, wobei Produkt **11** auskristallisierte. Die Suspension wurde filtriert, der Rückstand mit Essigester gründlich ausgewaschen und bei 30° i. V. getrocknet: 541,0 g **11** (94,3% bzgl. **4**, also über die Stufen **7/8** und **9/10**), Smp. 224–226°; DC. (Essigsäurebutylester/Ameisensäure/Wasser 40:9:1): Rf 0,45 (**11**). Das Produkt war nach

¹H-NMR.-Untersuchungen ein ca. (3:2)-Gemisch der (7*E*,9*Z*)- und (7*E*,9*E*)-Isomeren, das direkt in die Wittig-Kondensation (Kap. 6) eingesetzt werden kann. Durch 2stdg. Rühren einer Suspension dieses Isomeregemisches in Essigester unter Rückfluss wurde all-*trans* **11** in praktisch quantitativer Ausbeute erhalten. – IR.: 3404*w* (OH), 1630*s* (C=O, konj.), 1590*m* (C=C, konj.), 1252*m* (Enol), 1114*m* (P-Phenyl). – ¹H-NMR. (80 MHz)²): 1,23 (2*s*, 2 H₃C–C(1)); 1,55 (*m*, *J*≈4, H₃C–C(9)); 1,96 (*s*, H₃C–C(5)); 4,95 (*d*×*d*, *J*=15 und 8, 2H–C(11)); 5,60 (*ca. t*, *J*≈7,5, H–C(10)); 6,04 (*s*, H–C(2)); 6,22 (*s*, H–C(7)) und H–C(8)); 6,38 (*s*, HO–C(3)).

C₃₃H₃₄BrO₂P (573,52) Ber. C 68,27 H 6,16 Br 13,13% Gef. C 68,23 H 6,16 Br 13,34%

4.2. Aus **4** via **23**. Eine Lösung von 24,8 g (0,1 mol) **4** [12] in 250 ml CH₂Cl₂ wurde unter Rühren und Kühlen auf 20° innerhalb 15 Min. mit 50 ml 63proz. wässriger HBr-Lösung versetzt und bis zum beendeten Umsatz (DC. (Äther): Rf 0,36 (**14**)), d. h. noch ca. 1,5 Std. nachgerührt. Die abgetrennte wässrige Phase wurde mit 100 ml CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase neutralgewaschen, getrocknet und i. RV. auf 100 ml eingengt. Nach Filtration über 100 g Kieselgel 60 wurden die Eluate i. RV. eingedampft: 32 g gelbgrünes Öl. Dieses wurde in 450 ml Essigester mit 30,4 g Triphenylphosphin (0,12 mol) bei RT. umgesetzt (16 Std.), wobei allmählich Produkt **11** auskristallisierte. Dieses wurde abfiltriert, mit Essigester gründlich ausgewaschen und bei 30° i. V. getrocknet: 31,3 g (54,6% bzgl. **4**), Smp. 198–200°, Gemisch der (7*E*,9*E*)- und (7*E*,9*Z*)-Isomeren.

4.3. Aus **5** via **23**. Aus 2,5 g **5** (10 mmol, Kap. 1) wurde zunächst analog zu 4.2 das Gemisch der isomeren Bromide **23** hergestellt und dieses wie beschrieben mit Triphenylphosphin umgesetzt: 4,2 g (73,7% bzgl. **5**), Smp. 199–202°, Gemisch der (7*E*,9*E*)- und (7*Z*,9*E*)-Isomeren. In einem weiteren Ansatz wurde das ölige Bromidgemisch **23** aus Isopropyläther fraktioniert kristallisiert. Hierbei wurde eines der in **23** enthaltenen Isomeren, dasjenige mit (7*Z*,9*Z*)-Konfiguration, rein erhalten: Smp. 80–82°. – IR.: 3398*m* (OH), 1623*s* (C=O, konj.), 1678*w*, 1603*m*, 1578*w* (C=C, konj.) 1252*m*, 1199*m* (Enol). – ¹H-NMR. (60 MHz)²): 1,30 (*ca. s*, 2 H₃C–C(1)); 1,70 (*ca. s*, H₃C–C(9)); 1,85 (*d*, *J*=12, H₃C–C(5)); 4,10 (*d*, *J*=8,5, 2H–C(11)); 5,78 (*ca. t*, *J*=8,5 und zusätzliche Fernkopplung, H–C(10)); 6,17 (*s*, H–C(2)); 6,31 und 6,80 (2*d*, *J*=13, H–C(7) und H–C(8)); 6,60 (*s*, HO–C(3)). – MS.: 310 (5, M⁺, Br), 281 (3, Br), 231 (100), 203 (35), 187 (30), 119 (28), 91 (35), 83 (63), 55 (38), 43 (35).

C₁₅H₁₉BrO₂ (311,22) Ber. C 57,89 H 6,15 Br 25,67% Gef. C 57,77 H 6,15 Br 25,85%

4.4. Aus **6** via **23**. Aus 10,8 g (43,5 mmol, Kap. 2) **6** wurde analog zu 4.2 über das Bromidgemisch **23** das Phosphoniumsalz **11** hergestellt: 13,7 g (54,9% bzgl. **6**), Smp. 195–198°. Wiederum wurde ein (7*E*,9*E*)- und (7*Z*,9*E*)-Isomeren-Gemisch isoliert.

4.5. Aus **24** bzw. **25**. In einem 10-ml-Rundkolben wurde 1,0 g (1,7 mmol) **24** oder **25** [1] 10 Min. im Ölbad von 170° erhitzt. Die anfänglich bräunliche Schmelze verfestigte sich bald wieder. Nach Abkühlen auf 0° wurde in 6 ml CH₂Cl₂ gelöst, Produkt **11** durch allmählich zugetropfte 30 ml Essigester ausgefällt, abfiltriert, mit Essigester gründlich nachgewaschen und i. HV. getrocknet: 0,72 g (70,2%); DC. (Essigester/Aceton/Ameisensäure 8:1:1): Rf 0,25 (**24** oder **25**) bzw. 0,37 (**11**), Smp. 230–232°. Nach HPLC.-Untersuchungen bestand das Produkt jeweils aus einem (9*E*/*Z*)-Gemisch im Verhältnis 5:1, unabhängig davon, ob zur Synthese **24** oder **25** eingesetzt worden war.

5. Isomerisierung des (9*Z*)-Zwischenproduktes **5** unter alkalischen Bedingungen; Isolierung der Produkte (**14**–**17**) (Schema 4). Nach Umsetzung von 12,5 g (50,3 mmol) **5** in 125 ml abs. Methanol mit 25 ml 25proz. methanolischer KOH-Lösung bei RT. wurde das schwarze Gemisch mit 10proz. Salzsäure neutralisiert und dann mit Essigester extrahiert; die organische Phase wurde mit NaCl-Lösung neutralgewaschen, getrocknet und i. RV. eingedampft: 13,8 g Rückstand in Form eines dunklen Öls. Durch Chromatographie an 400 g Kieselgel 60 mit Hexan/Äther 4:1 wurden die Produkte **14**–**17** abgetrennt und aus Isopropyläther kristallisiert.

6-Hydroxy-2,4,4-trimethyl-3-(3-methyl-1-oxa-3-cyclopenten-2-yliden)methyl-2-cyclohexen-1-on (**14**, s. Schema 4). Ausbeute: 2,0 g (16,0%); DC. (Äther): Rf 0,31 (**5**) und 0,39 (**17**); Smp. 95–97°. Das Produkt ist instabil und lagert sich in Lösung innerhalb weniger Stunden in **15** um. – IR.: 3388*m* (OH), 1631*s* (C=O, konj.), 1585*w*, 1513*w* (C=C, konj.), 1259*m* (Enoläther). – ¹H-NMR. (60 MHz)²): 1,18 und 1,26 (2*s*, 2 H₃C–C(1)); 1,68 (*d*×*d*, *J*=13 und 13, H_{ax}–C(2)); 1,73 (*s*, H₃C–C(5)); 1,92 (*ca. s*, *J*=1,8, H₃C–C(9)); 2,10 (*d*×*d*, *J*=13,6 und 6, H_{ax}–C(2)); *ca.* 3,35 (br., HO–C(3)); 4,17 (*d*×*d*, *J*=13,6 und 6, H–C(3), axial); 4,90 (*m*, 2H–C(11) und H–C(7)); 6,13 (*m*, H–C(10)). – MS.: 248 (53, M⁺), 205 (21), 204 (30), 161 (21), 123 (100), 95 (27), 91 (28), 41 (22).

6-Hydroxy-2,4,4-trimethyl-3-(3-methylfurfuryl)-2-cyclohexen-1-on (15, s. Schema 4). Ausbeute: 2,6 g (20,8%); DC. (Äther): Rf 0,49. Smp. 59–61°. – IR.: 3490m (OH), 1675s (C=O, konj.), 1610w, 1515w (C=C, konj.). – ¹H-NMR. (60 MHz)²: 1,16 und 1,23 (2s, 2 H₃C–C(1)); 1,70 (d × d, J ≈ 13 und ≈ 13, H_{ax}–C(2)); 1,78 (s, H₃C–C(5)); 2,00 (s, H₃C–C(9)); 2,07 (d × d, J = 13 und 6, H_{aq}–C(2)); 3,28 (d, J = 1,8, HO–C(3)); 3,48 (s, 2H–C(7)); 4,18 (d × d × d, J = 13 und 6 und 1,8, H–C(3) axial); 6,10 (d, J = 1,8, H–C(10)); 7,15 (d, J = 1,8, H–C(11)). – MS.: 248 (46, M⁺), 204 (30), 189 (24), 175 (40), 161 (17), 95 (100), 82 (25), 81 (25), 41 (32).

C₁₅H₂₀O₃ (248,32) Ber. C 72,55 H 8,12% Gef. C 72,42 H 8,08%

2-Hydroxy-3,5,5-trimethyl-4-(3-methylfurfuryl)-2-cyclohexen-1-on (16, s. Schema 4). Ausbeute: 1,5 g (11,8%); DC. (Äther): Rf 0,63; Smp. 75–77°. – IR.: 3398s (OH), 1667s (C=O, konj.), 1646m, 1510m (C=C, konj.), 1176m, 1146m (Enol). – ¹H-NMR. (270 MHz)²: 1,08 und 1,19 (2s, 2 H₃C–C(1)); 1,63 (s, H₃C–C(5)); 1,87 (s, H₃C–C(9)); 2,16 (d × d, J = 17,5 und 1, ein H–C(2)); 2,37 (d, J = 17,5, das andere H–C(2)); 2,37 (d × d, J = 8 und 5, H–C(6)); 2,71 und 2,96 (d × d, J = 15 bzw. 8 und 5, 2H–C(7)); 6,07 (s, HO–C(4)); 6,14 (d × qa, J = 1,9 und ≈ 0,3, H–C(10)); 7,23 (d, J = 1,9, H–C(11)). – MS.: 248 (1, M⁺), 153 (8), 95 (100).

C₁₅H₂₀O₃ (248,32) Ber. C 72,55 H 8,12% Gef. C 72,75 H 8,24%

6-Hydroxy-2,4,4-trimethyl-3-(3-methylfurfuryl)-2,5-cyclohexadien-1-on (17, s. Schema 4). Ausbeute: 1,5 g (12,1%); DC. (Äther): Rf 0,61; Smp. 130–132°. – IR.: 3520m (OH), 1661s (C=O, konj.), 1640m, 1630m, 1578m (C=C, konj.), 1268m (Enol). – ¹H-NMR. (80 MHz)²: 1,29 (s, H₃C–C(1)); 1,92 (s, H₃C–C(5)); 2,04 (s, H₃C–C(9)); 3,66 (s, 2 H–C(7)); 6,02 (s, H–C(2)); 6,15 (d, J = 2, H–C(10)); ca. 6,3 (br., HO–C(3)); 7,16 (d, J = 2, H–C(11)). – MS.: 246 (10, M⁺), 203 (5), 164 (15), 123 (20), 109 (31), 95 (100), 91 (11).

C₁₅H₁₈O₃ (246,31) Ber. C 73,15 H 7,37% Gef. C 72,80 H 7,36%

6. *Herstellung von Astacin (1).* 6.1. *Verfahren A.* Unter Ar wurde eine Lösung von 372,8 g (0,52 mol) **11** (aus Kap. 4.1) und 32,85 g (0,20 mol; [21]) **27** in 2 l CH₂Cl₂ im Verlauf von 90 Min. mit 240 ml (1,04 mol)⁵ einer 4,35-m CH₃ONa-Lösung in CH₃OH unter Rühren versetzt. Das Gemisch wurde 2,5 Std. ohne Kühlung nachgerührt, dann auf Eiswasser gegossen, 3mal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase neutralgewaschen, getrocknet und das CH₂Cl₂ unter Destillation bei Normaldruck gegen simultan zugegebenen CH₃OH ausgetauscht. Das auskristallisierte Astacin **1** wurde bei –20° unter Ar abfiltriert, in CH₂Cl₂ gelöst, das Lösungsmittel unter Destillation bei Normaldruck wie oben gegen Heptan ausgetauscht und die entstandene Suspension zur Isomerisierung des **1**-(Z/E)-Gemisches 21 Std. unter Rückfluss und Rühren erhitzt. All-*trans*-**1** wurde bei RT. abfiltriert und in der oben beschriebenen Weise 1mal aus CH₂Cl₂/CH₃OH umkristallisiert: 94,6 g (79,8% bzgl. **27**) **1** als dunkelviolette Kristalle; DC. (CH₂Cl₂/Aceton/Ameisensäure 95:5:3): Rf 0,30; Smp. 224–226°. – UV./VIS. (CHCl₃): 498 (2018)). Die übrigen spektroskopischen Daten entsprachen denen der Literatur [9] (vgl. auch [25]⁶).

C₄₀H₄₈O₄ · 0,1 CH₂Cl₂ (592,82 + 0,1 CH₂Cl₂) Ber. C 79,91 H 8,05% Gef. C 79,91 H 8,02%

6.2. *Verfahren B.* Analog zu unserem in [12] veröffentlichten Verfahren B (Epoxid-Variante) wurden 28,7 g (50,0 mmol) **11** und 3,4 g (20,7 mmol) **27** [21] in 250 ml 1,2-Epoxybutan insgesamt 11,2 g (91,3% bzgl. **27**) **1** erhalten; Smp. 219–220°. – UV./VIS. (CHCl₃): 495 (1845). HPLC.-Daten einer wie üblich, aber unter Lichtausschluss acetylierten Probe: 93,4% **1**.

7. *Herstellung von Astacindiacetat (28).* Nach Umsetzung von 50,0 g (84,3 mmol) **1** mit 3 l Acetanhydrid/Pyridin/CH₂Cl₂ 0,5:0,5:2 (RT., 16 Std.) und Eindampfen i. RV. wurden 58,7 g Rohprodukt erhalten. Nach 2maliger Rekristallisation aus CH₂Cl₂/CH₃OH in der unter Kap. 6.1 beschriebenen Weise wurden 48,7 g (85,3%) **28** erhalten; DC. (CH₂Cl₂/(CH₃)₂CO/HCOOH 95:5:3): Rf 0,30 (**1**) und 0,60 (**28**); Smp. 234–236⁷). – UV./VIS. (CHCl₃): 492 (1730)⁸). – Die übrigen spektroskopischen Daten entsprachen denen der Literatur [9] (vgl. auch [25]).

C₄₄H₅₂O₆ (676,89) Ber. C 78,08 H 7,74% Gef. C 78,10 H 7,69%

⁵) Mit der halben Menge Base sank die Ausbeute auf 22%.

⁶) Smp. 223–225°; UV. (Äthanol): 484 (2020).

⁷) [25]: Smp. 234–236°; UV. (Äthanol): 485 (1780).

⁸) [25]: Smp. 118–120°; UV. (Äthanol): 485 (1050); [26]: Smp. 121°.

8. *Herstellung von Astacindipalmitat (29)*. Durch Umsatz von 3,3 g Astacin **1** (5,6 mmol) mit 3,4 g Palmitoylchlorid (12,2 mmol) in 50 ml Pyridin (45°; 4 Std.) und Aufarbeiten mit 700 ml 1,7N H₂SO₄, 400 ml CH₂Cl₂ und 100 ml ges. wässriger NaHCO₃-Lösung wurde ein Rohprodukt erhalten, das in der unter 6.1 beschriebenen Weise 2mal aus CH₂Cl₂/CH₃OH kristallisiert wurde: 5,0 g (83,5%) **29** als rotviolette, etwas klebrige Kristalle; DC. (CH₂Cl₂/(CH₃)₂CO 19:1): Rf 0,60 (**1**) und 0,64 (**29**); Smp. 111–113⁸⁸. – UV./VIS. (CHCl₃): 492 (872⁸). – Die übrigen spektroskopischen Daten entsprachen denen der Literatur [26] (vgl. auch [25]).

C₇₂H₁₀₈O₆ · 0,2 CH₂Cl₂ (1069,65 + 0,2 CH₂Cl₂) Ber. C 79,60 H 10,02% Gef. C 79,07 H 9,88%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Zell & E. Widmer, *Helv. Chim. Acta* **64**, 2463 (1981).
- [2] B. C. L. Weedon in 'Carotenoids', O. Isler, Herausgeber, Birkhäuser-Verlag, Basel 1971.
- [3] P. Karrer & L. Loewe, *Helv. Chim. Acta* **17**, 745 (1934).
- [4] P. Karrer, L. Loewe & H. Hübner, *Helv. Chim. Acta* **18**, 96 (1935).
- [5] R. Kuhn & N. A. Sørensen, *Chem. Ber.* **71**, 1879 (1938).
- [6] R. Berger, G. Borch & S. Liaaen-Jensen, *Acta chem. Scand.* **B 31**, 243 (1977).
- [7] D. Arigoni, D. H. R. Barton, E. J. Corey, O. Jeger, L. Caglioti, S. Dev, P. G. Ferrini, E. R. Glazier, A. Melera, S. K. Pradhan, K. Schaffner, S. Sternhell, J. F. Templeton & S. Tobinaga, *Experientia* **16**, 41 (1960).
- [8] J. B. Davis & B. C. L. Weedon, *Proc. Chem. Soc.* **1960**, 182.
- [9] R. D. G. Cooper, J. B. Davis, A. P. Leftwick, C. Price & B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1975**, 2195.
- [10] M. Hodler, unveröffentlicht.
- [11] E. A. H. Hall, G. P. Moss, J. H. P. Utley & B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1978**, 387.
- [12] E. Widmer, R. Zell, E. A. Broger, Y. Crameri, H. P. Wagner, J. Dinkel, M. Schlageter & T. Lukáč, *Helv. Chim. Acta* **64**, 2436 (1981).
- [13] *Pure Appl. Chem.* **41**, 407 (1975).
- [14] J. H. Wotiz in 'Chemistry of Acetylenes', H. G. Viehe, Herausgeber, Marcel Dekker-Verlag, New York 1969, S. 371.
- [15] R. Fuks & H. G. Viehe in 'Chemistry of Acetylenes', H. G. Viehe, Herausgeber, Marcel Dekker-Verlag, New York 1969, S. 521.
- [16] E. Widmer, R. Zell, T. Lukáč, M. Casadei, P. Schönholzer & E. A. Broger, *Helv. Chim. Acta* **64**, 2405 (1981).
- [17] E. Widmer, R. Zell & T. Lukáč, in Vorbereitung.
- [18] S. Patai, Herausgeber, 'The Chemistry of the Carbonyl Group', Interscience Publ., London 1966, S. 778.
- [19] K. Yoshida & T. Kubota, *Tetrahedron* **21**, 759 (1965).
- [20] R. E. Ireland, P. S. Grand, R. E. Dicherson, J. Bordner & D. R. Rydjeski, *J. Org. Chem.* **35**, 570 (1970).
- [21] O. Isler, Herausgeber, 'Carotenoids', Birkhäuser-Verlag, Basel, 1971.
- [22] R. Zell, E. Widmer, T. Lukáč, H. G. W. Leuenberger, P. Schönholzer & E. A. Broger, *Helv. Chim. Acta* **64**, 2447 (1981).
- [23] K. Bernhard, F. Kienzle, H. Mayer & R. K. Müller, *Helv. Chim. Acta* **63**, 1473 (1980).
- [24] F. Kienzle & H. Mayer, *Helv. Chim. Acta* **61**, 2609 (1978); F. Kienzle, H. Mayer, R. E. Minder & H. Thommen, *Helv. Chim. Acta* **61**, 2616 (1978).
- [25] P. Schudel & J. Metzger, *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, unveröffentlicht.
- [26] R. Kuhn, J. Stene & N. A. Sørensen, *Chem. Ber.* **72**, 1688 (1939).
- [27] W. C. Still, M. Kahn & A. Mitra, *J. Org. chem.* **43**, 2923 (1978).