

84. Synthese und Circular dichroismus optisch aktiver Carotenoidmodelle

von Richard Buchecker, Urs Marti und Conrad Hans Eugster

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

(24.11.82)

Synthesis and Circular Dichroism of Optically Active Carotenoid Models

Summary

The synthesis of the following optically active carotenoidic model compounds are described: (–)-(3*S*, 3′*S*)-3, 3′-diisopropenyl-16, 17, 18, 16′, 17′, 18′-hexanor- β , β -carotene (**1**), (3*R*, 3′*R*)-19, 20, 19′, 20′-tetranor-zeaxanthin (**2**) and (6*R*, 6′*R*)-19, 20, 19′, 20′-tetranor- ϵ , ϵ -carotene (**3**). These compounds were synthesized for the following reasons: 1) the presence of methyl groups at C(1), C(1′), C(5), C(5′) of cyclic carotenoids profoundly affects the torsional angle of the C(6), C(7)- and C(6′), C(7′)-bonds. Sign and magnitude of this angle are, according to recent theories [4] [5], responsible for a helical chromophore and for strong conservative [4] *Cotton* effects. CD. measurements of **1** give experimental support to these statements. In comparison to zeaxanthin, **1** exhibits weaker and less temperature dependent *Cotton* effects. Of more significance, the shape of the curve is no longer conservative, as expected. This constitutes experimental evidence for the contention that the β -endgroups and the polyene chain indeed form an inherently dissymmetric chromophore in optically active β , β -carotene derivatives; 2) the slightly *S*-shaped form of the polyene chain of carotenoids, shown by X-ray analyses [12] [13], is mainly ascribed to the presence of the methyl groups in the chain. Models **2** and **3** therefore are assumed to be linear. CD. studies of these compounds should consequently give information about the influence of deviation from linearity and planarity of the polyene on the CD. spectra of carotenoids. CD. measurements of **2** and **3** show that the lack of methyl groups does not alter the general type of the curve. Only the intensity and to some extent the position of the *Cotton* effects are influenced. Carotenoids with the ϵ -endgroup possess inherently symmetric but asymmetrically distorted chromophores.

The assumption that non-conservative CD. spectra could become conservative upon cooling [4] is experimentally confirmed by model **3**.

The rule stating that pairs of all-(*E*) and mono-(*Z*) isomers of carotenoids with only one cyclic endgroup should have CD. spectra with the same sign [5] is disproved by the CD. spectra of four stereoisomeric rubixanthins (s. *Fig. 5*).

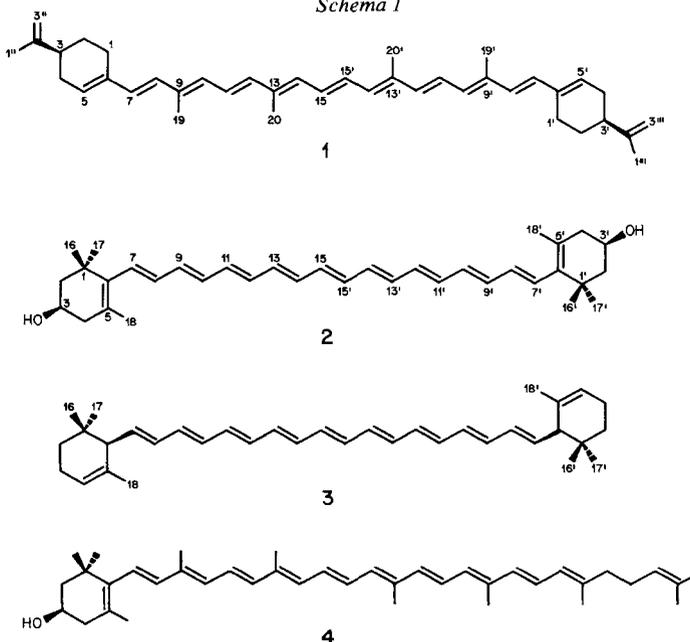
The UV./VIS. spectrum of **3**, λ_{\max} 447 (ϵ 216000), 418 (ϵ 189000) exhibits the highest molecular extinction ever reported for a carotenoid.

1. Einleitung. – Chiroptische Methoden haben zur Bestimmung der absoluten Konfiguration eines Carotinoids grosse Bedeutung erlangt. Die im Verlauf der vergangenen 10 Jahre veröffentlichten CD.-Daten¹⁾ sind vor kurzem zusammengefasst [4] und modellmässig gedeutet worden [4–6]. Wesentliche Erkenntnisse sind:

1) β -Endgruppe und Polyenkette bilden einen inhärent dissymmetrischen Chromophor²⁾, da die C(5), C(6)- und die C(7), C(8)-Doppelbindungen aus sterischen Gründen nicht koplanar liegen³⁾. Der Cyclohexenring nimmt eine durch Substituenten an C(2) oder C(3) oder C(4) bestimmte Halbsesselkonformation ein und erzwingt damit auch eine bevorzugte Helizität des Chromophors. Abkühlung begünstigt die für diese Helizität verantwortliche Konformation der C(6), C(7)-Bindung und verstärkt damit den *Cotton-Effekt* [5]. Carotinoide, die diese Merkmale aufweisen, zeigen im Bereich von 220–500 nm fünf bis sechs *Cotton-Effekte* mit alternierenden Vorzeichen, die nach [4] als *konservativ* bezeichnet werden. Die Anwendung des «*twisted diene models*» [8] und der sog. *C₂-Regel* [9] erlaubt die Deutung der mehrfach beobachteten Umkehr des Vorzeichens der *Cotton-Effekte* bei Auftreten von (*Z*)-Geometrie an einer Doppelbindung des Polyens [4–6];

2) Carotinoide mit einer ϵ -Endgruppe gehören eher zum Typus des inhärent symmetrischen, jedoch asymmetrisch gestörten²⁾ Chromophors. Ihre CD.-Spektren sind *nicht-konservativ* ([4]: ihr Kurvenverlauf zeigt mehrere Maxima gleichen Vorzeichens);

Schema 1



1) Frühere ORD.-Messungen s. [1]; erste CD.-Messungen an konfiguratив gesicherten Carotinoiden s. [2] [3] und darauffolgende Arbeiten; Zusammenstellung s. [4].

2) Im Sinne von [7].

3) Zusammenstellung von Röntgenstrukturdaten s. [5].

3) Eine grössere Zahl von optisch aktiven Carotinen und Carotinoiden können weder dem konservativen noch dem nicht-konservativen Typus zugeordnet werden [4].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, optisch aktive Carotinoide zu synthetisieren, um die Gültigkeit der theoretischen Vorstellungen von [4] und [5] in folgender Hinsicht zu überprüfen: Einfluss der Methylgruppen an C(1), C(1'), C(5) und C(5') auf den Torsionswinkel C(5),C(6)–C(7),C(8)⁴) und Einfluss der Methylgruppen an C(9), C(9'), C(13) und C(13') auf Planarität und Linearität des Nonaen-Chromophors.

Von der Modellverbindung **1** ist zu erwarten, dass sie wegen des Wegfalls der sterischen Hinderung durch die Methylgruppen an C(1), C(1'), C(5), C(5') keinen inhärent dissymmetrischen Chromophor bildet und demzufolge keinen konservativen CD. aufweisen wird⁵).

Carotine und Carotinoide, d. h. Polyene mit vier Methylgruppen in der Polyenkette, sind, wie Röntgenstrukturanalysen ergeben haben [12] [13], nicht linear gebaut, sondern zeigen eine leichte *S*-förmige Abweichung von der Linearität. Da die in [4] berechneten reinen π -Modelle Linearität und Koplanarität der Polyenkette voraussetzen, war es notwendig, Tetranorcarotinoide vom Typus **2** und **3** zu synthetisieren, um den Einfluss der Methylgruppen H₃C(19), H₃C(19'), H₃C(20), H₃C(20') auf ihren CD. kennenzulernen.

Vor kurzem haben wir aus Hagebutten von *Rosa pomifera* vier (*Z/E*)-isomere Rubixanthine isoliert [14]; s. **4** für das (all-*E*)-Isomere. Ihre CD.-Spektren sollen hier im Zusammenhang mit der C₂-Regel besprochen werden.

2. Synthese von (3*S*,3'*S*)-3,3'-Diisopropenyl-16,17,18,16',17',18'-hexanor- β , β -carotin (I)⁴)⁶ (s. *Schemata 1* und *2*). – Ausgehend von (–)-Perillaldehyd (**5**)⁷) wurde mit dem (*E*)-Ylid **6**⁸) der Ester **7** in 73proz. Ausbeute hergestellt. Die Verknüpfung erfolgte ausschliesslich mit (*E*)-Konfiguration (*J*(7,8)=16 Hz), auch blieb die Konfiguration der C(9),C(10)-Doppelbindung erhalten (Signal von H₃C–C(9) bei 2,3 ppm). Nach Reduktion zum Alkohol **8** (79%) und Oxydation zum Aldehyd **9** (94%) erfolgte Kondensation mit dem Bis(phosphoran) **10**⁹) zum gewünschten Carotinoid **1**, mit allerdings mässiger Ausbeute. Ein einfacherer Weg führte zum Alkohol **11**, dem Bromid **12** und dem Triphenylphosphoniumsalz **13**. Leider trat bei der *Wittig*-Kondensation des Ylids aus **13** mit Crocetinindial fast vollständige Racemisierung ein. Das so erhaltene rac. **1** stimmte in den physikalischen Daten, mit Ausnahme des höheren Schmelzpunktes und der fehlenden optischen Aktivität, mit (–)-**1** überein. Es dürfte auch Anteile der *meso*-Verbindung enthalten.

⁴) Die Carotinoid-Beifferung wurde zur Erleichterung der Vergleiche beibehalten.

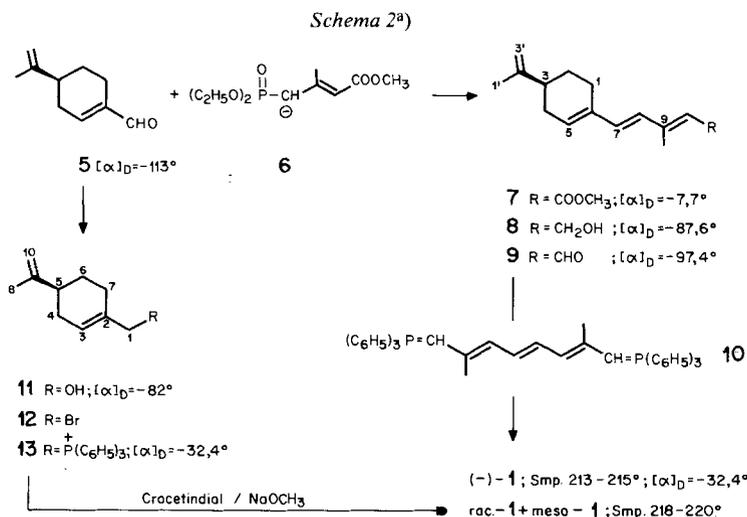
⁵) Der Einfluss der Verdrillung der C(6),C(7)-Bindung auf das Elektronenspektrum ist wohl bekannt (vgl. [10] und [11], bes. S. 237 und 244 und viele spätere Arbeiten in der Carotinoidchemie).

⁶) IUPAC-Bezeichnung: (all-*E*)-1,18-Bis[(*S*)-4-isopropenyl-1-cyclohexen-1-yl]-3,7,12,16-tetramethyl-1,3,5,7,9,11,13,15,17-octadecanonaen.

⁷) In [15] sind $[\alpha]_D$ -Werte bis $-150,4^\circ$ (in Substanz?, Lösungsmittel?) angegeben. Das von uns verwendete, von *Aldrich Chemicals* bezogene Präparat hatte $[\alpha]_D = -113^\circ$ in Äthanol. Es lieferte nach Reduktion einen Alkohol (**11**) mit wesentlich höherer Drehung als das von [16] durch Reduktion von **5** hergestellte Präparat.

⁸) Hergestellt nach [17].

⁹) Nach der Methode von [18] (s. auch [19]).



^{a)} Alle Drehungen in Äthanol.

Die ausgesprochene Feinstruktur der Elektronenspektren von **1** mit hoher Extinktion (s. *Tab. 1* und *Fig. 1*) und der hohe Smp. zeigen, dass eine (all-*E*)-Konfiguration vorliegen muss. Dies wird gestützt durch das ¹H-NMR.-Spektrum, in dem die Signale der vier Methylgruppen in der Polyenkette fast zusammenfallen (1,97 und 1,96 ppm), sowie durch das einfache Muster der Vinylprotonen. Der Vergleich der UV./VIS.-Daten mit β , β -Carotin und Lycopin zeigt, dass ein praktisch ungehinderter Undecaenchromophor wie im Lycopin vorliegt (s. *Tab. 1*).

3. Synthese von (3*R*,3'*R*)-19,20,19',20'-Tetranor-zeaxanthin (2**)¹⁰⁾** (s. *Schema 3*). – Die Synthese wurde entsprechend dem Aufbauschema C₁₂ + C₆ → C₁₈ $\xrightarrow{\text{Dimer}}$ C₃₆ geplant und ausgeführt. Die Olefinierungsschritte sollten nach Methoden erfolgen, die erfahrungsgemäss vorwiegend (*E*)-Konfiguration der Doppelbindungen erzeugen. Aus (*R*)-3-Hydroxy- β -ionon (**14**) [23] wurde nach *Schutz* der Hydroxyl-

Tabelle 1. VIS.-Spektraldaten von **1**, β , β -Carotin und Lycopin

I ^{a)}		I ^{b)}		I		II ^{c)}		II ^{d)}	
493	154000	460	133700	478	122000	501	156400	503	172000
462	172000	434	155800	452	139000	470	174800	472,5	186000
434	114000	S 412	111500	429	97000	444	118000	443	123000
287	45200					294	45000	295	52000
278	28500	270	15000	272	21700				

^{a)} In EPA (diese Arbeit); ^{b)} in Hexan (diese Arbeit); I = β , β -Carotin in Hexan [20]; II = Lycopin; ^{c)} in Hexan [21]; ^{d)} in Hexan [22].

Für β , β -Carotin und Lycopin sind in der Literatur z.T. stark abweichende quantitative Spektraldaten publiziert.

¹⁰⁾ IUPAC-Bezeichnung: (all-*E*)-1,18-bis-[(*R*)-4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl]-1,3,5,7,9-11,13,15,17-octadecanonaen.

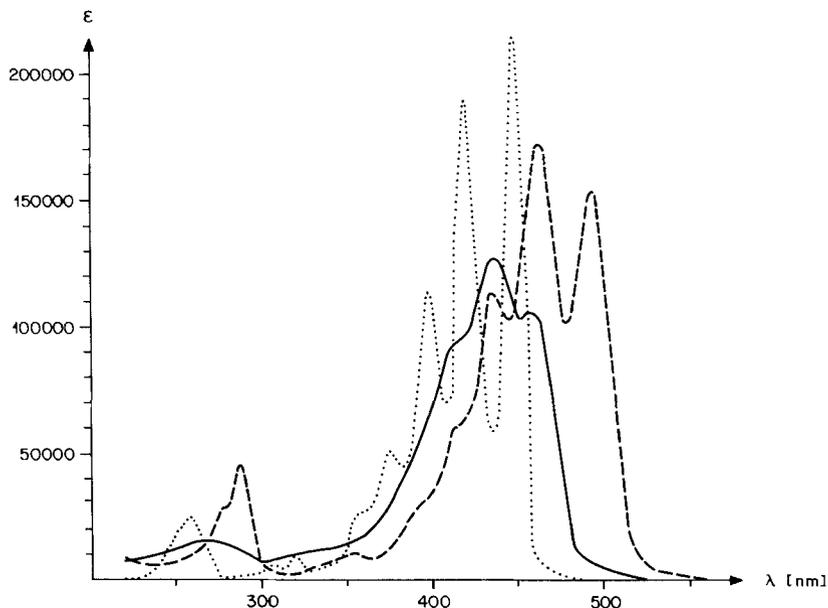
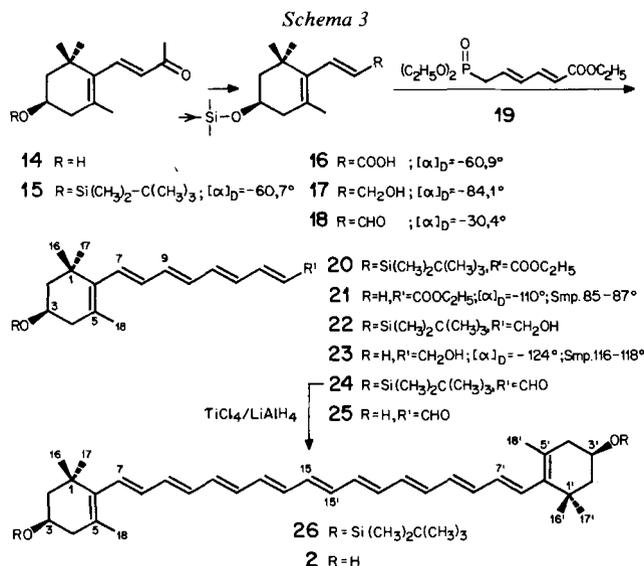


Fig. 1. UV./VIS.-Spektren der Modellverbindungen **1** (----- in Hexan), **2** (— in EPA) und **3** (..... in Hexan)

funktion (**15**) und Hypobromit-Abbau die Carbonsäure **16** hergestellt. Nach üblicher Reduktion zu **17** und Oxydation zu **18** wurde mit dem Phosphonat **19** in Tetrahydrofuran mit fester KOH kondensiert (nach [24]). Der Hydroxyester **21** ((-)-(*R*)-3-Hydroxy-19,20-dinor-vitamin-A-säureäthylester) wurde in blassgelben Kristallen, Smp. 85–87°, erhalten. Der Vergleich der UV-, ¹H-NMR.- und ¹³C-NMR.-Daten mit denjenigen, die an 19,20-Dinor-vitamin-A-säureester gemessen worden sind [25] [26] brachte ausgezeichnete Übereinstimmung und bewies die (all-*E*)-Konfiguration unserer Verbindung. Nach Reduktion von **20** bzw. **21** mit DIBAH in Äther zu den Alkoholen **22** und **23** (Smp. 116–118°) wurden durch MnO₂-Oxydation die empfindlichen Aldehyde **24** und **25** erhalten. Reduktive Kupplung von **24** nach der Methode von *Ishida & Mukayama* [27] gab ohne Schwierigkeiten das wohlkristallisierte silylierte Carotinoid **26**, in gelbbraunen Kristallen mit Metallglanz, Smp. 180–181°, wenn auch in mässiger Ausbeute. Diese Verbindung ist ohne Zweifel (all-*E*)-konfiguriert: Im UV./VIS.-Spektrum ist kein «*cis*-Pik» der zentralen Doppelbindung zu erkennen (s. *Fig. 1*): Die Vinylregion weist nur 2 Signale bei 6,14 (4 H) und 6,30 (14 H) ppm auf und das ¹³C-NMR.-Spektrum zeigt nur Signale für die halbe Anzahl C-Atome. Somit ist die Verbindung C₂-symmetrisch und hat Struktur **26**. Auffallend ist der schmale Bereich, in dem die sp²-C-Atome der Kette absorbieren: Sie erscheinen zwischen 131,42 bis 134,24 ppm (vgl. mit dem Bereich von 125,0–138,5 für Zeaxanthin [26]). Darüberhinaus kann bei normalen Carotinoiden eine (*Z*)-Isomerie, verglichen mit dem

¹¹⁾ Vgl. analoge, wenn auch nicht so ausgeprägte Verschiebungen bei 19,19'-Dinor-β,β-carotin im Vergleich mit β,β-Carotin [30].


 Tabelle 2. VIS.-Spektraldaten von **26**, **2** und Zeaxanthin

26 ^{a)}	2 ^{b)}	III	IV
458	459	481	477
110000	106000	125300	121000
433	435	453	449
133500	127000	142100	137000
412	415	Sh. 432	Sh. 430
98000	95000	99200	97200
272	269	275	273
13000	14700	23000	20500

a) In Hexan/Äther 1:1 (diese Arbeit).

b) In EPA (diese Arbeit); III = (3*S*, 3'*S*)-Zeaxanthin in CH₂Cl₂/Hexan [29]; IV = *meso*-Zeaxanthin in CH₂Cl₂/Hexan [29].

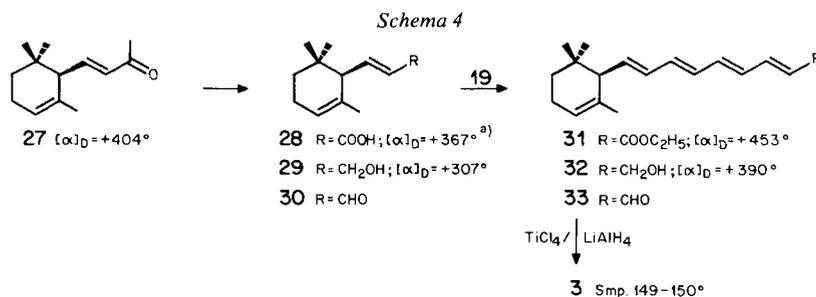
jeweiligen (*E*)-Isomeren eine Verschiebungsdifferenz von bis zu 8 ppm bewirken [26].

Halolyse mit Tetraäthylammoniumfluorid [28] führte zum gesuchten Tetranorzeaxanthin (**2**), bräunlich-gelbe Kristalle, Smp. 207–208°. Abgesehen von den Signalen der Silylsubstituenten sind die ¹H- und ¹³C-NMR.-Spektren von **2** und **26** identisch. In UV./VIS.-Spektren von **26** und **2** fallen im Vergleich mit Zeaxanthin (s. Tab. 2 und Fig. 1) die starken hypso- und hypochromen Verschiebungen auf¹¹⁾. Im Massenspektrum von **2** wird erwartungsgemäss weder der *M*⁺-92-Pik (Abspaltung von Toluol) noch der *M*⁺-106-Pik (Abspaltung von Xylol) beobachtet. Prominent ist die Abspaltung von Benzol.

4. Synthese von (6*R*, 6'*R*)-19, 20, 19', 20'-Tetranor-*ε*, *ε*-carotin (3)¹²⁾ (s. Schema 4). – Aus (+)-(R)-*α*-Ionon (27)¹³⁾ wurden analog zu Kap. 3 über die Stufen **28, **29** und **30****

¹²⁾ IUPAC-Bezeichnung: (all-*E*)-1,18-Bis[(*R*)-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-yl]-1,3,5,7,9,11,13,15,17-octadecanonaen.

¹³⁾ Herstellung gemäss Vorschrift in [31] und dort zitierter früherer Literatur.



^{a)} Für das Enantiomere wurde früher $[\alpha]_D^{25} = -245,5^\circ$ gefunden.

Tabelle 3. VIS.-Spektraldaten von 3 und verwandten Carotinoiden mit Nonaen-Chromophor

3 ^{a)}	V		VI		VII		VIII		IX		
447	216000	471	161000	475	152900	468	155900	469	162200	472	?
418	189000	441	161000	445	154400	438	154100	438,5	161100	443	165000
397	115000	417	100000	420	101200	414	99800	415	103500	419	?
375	52700										
360	20700								332	11500	
				331	8180				320,5	10130	
259	27400	267	35000	268	35600	265,5	33900	267	32870		

^{a)} Diese Arbeit; in Hexan, Mittel aus drei Messungen; V = (±)-ε, ε-Carotin in Hexan [33]; VI = (+)-ε, ε-Carotin in Cyclohexan [34]; VII = (1R, 1'R, 6S, 6'S)-[16, 16, 16, 16', 16', 16'-²H₆]-γ, γ-Carotin in Hexan [35]; VIII = Neurosporin in Hexan [36]; vgl. auch [37]; IX = Sarcinaxanthin in Aceton [38].

die C₁₈-Verbindungen 31, 32 und 33 aufgebaut. Für die C₁₂-Verbindungen ist die (E)-Konfiguration durch ¹H-NMR.-Spektren gesichert. Für die C₁₈-Verbindungen ist die (all-E)-Konfiguration schwieriger zu beweisen; folgende Argumente sprechen dafür: hohe Extinktion und Lage der UV.-Maxima von 32¹⁴⁾ und sieben sp²-C-Atome der Kette absorbieren im schmalen Bereich von 130,75 bis 133,94 ppm. Oxydation mit MnO₂ gab den Aldehyd 33, dessen ¹H- und ¹³C-NMR.-Spektren im gemeinsamen Strukturbereich gut mit denjenigen des Esters 31 übereinstimmen.

Reduktive Kupplung an 33 gab das gesuchte 19, 20, 19', 20'-Tetranor-ε, ε-carotin (3), bräunlich-orange Kristalle, Smp. 149–150°. UV./VIS.- und ¹H-NMR.-Spektren zeigen, dass es sich um eine symmetrische und (all-E)-Verbindung handelt; s. Figur 1, Tabelle 3 und Formel 3 in Schema 1.

Das Tetranor-carotin 3 zeigt ungewöhnlich ausgeprägte Feinstruktur und die höchste bisher an einem Polyen gemessene Extinktion. Im Massenspektrum ist das für eine anwesende ε-Endgruppe typische Fragment (M⁺ – 78) gut ausgebildet; erstaunlicherweise fehlt dagegen die Abspaltung von Benzol.

5. CD.-Spektren. – 5.1. CD.-Spektren von 1 (s. Fig. 2) zeigen, dass nicht mehr ein konservativer Typus vorliegt; der Kurvenverlauf weicht von allen bisher gemessenen β, β-Carotinoiden mit Substituenten an C(2) oder C(3) oder C(4) ab. Zudem

¹⁴⁾ Das sog. α-Vitamin A [33] hat λ_{max}. 324 (38200), 310 (45500), 298 (32900); zum Vergleich 32: 318 (39100), 303 (44200), 291 (30300), beide in C₂H₅OH.

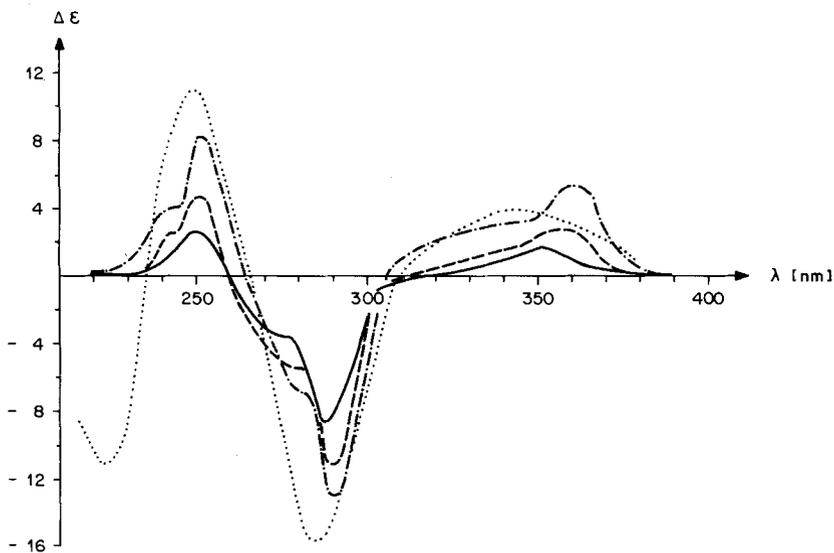


Fig. 2. CD-Spektren der Modellverbindung 1 (in EPA, bei 22° —, -90° - - - -, -180° - · - · -) und von (3R,3'R)-Zeaxanthin (bei 22°, in Dioxan · · · ·)

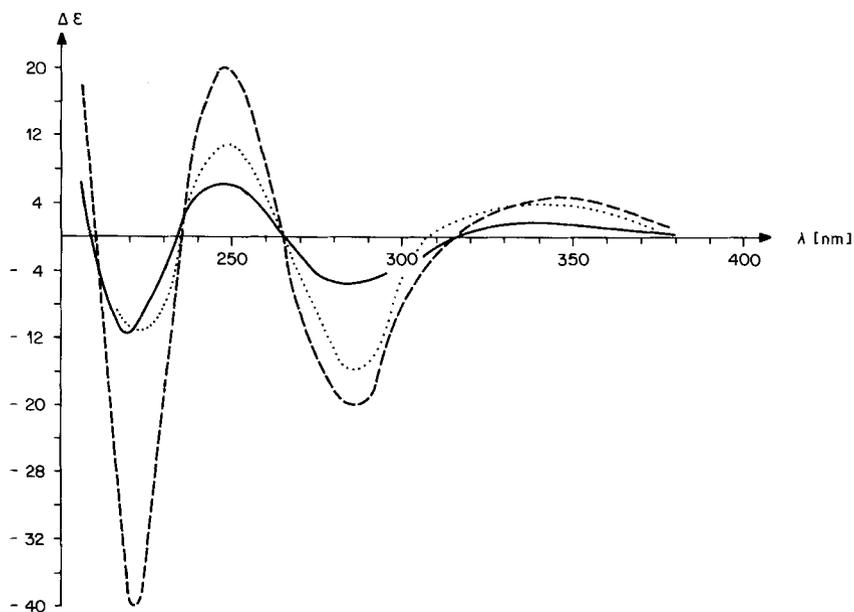


Fig. 3. CD-Spektren der Modellverbindung 2 (in EPA, bei 22° —, -90° - - - -) und von (3R,3'R)-Zeaxanthin (bei 22°, in Dioxan · · · ·)

sind die Intensitäten geringer. Diese nehmen beim Abkühlen nur um das Zweifache zu und nicht um einen Faktor 4–6 wie beim Zeaxanthin [5] bzw. (1*R*,1'*R*)-[16,16,16,16',16',16'-²H₆]-β,β-Carotin [35]. *Dieses experimentelle Ergebnis ist eine schöne Bestätigung für die Theorie, wonach die starken, konservativen Cotton-Effekte von optisch aktiven Carotinen und Carotinoiden mit β-Endgruppen auf bevorzugte Konformationen mit nicht-koplanaren C(5), C(6)- und C(7), C(8)-Doppelbindungen beruhen* [4] [5].

5.2. *CD.-Spektren von 2.* Sie entsprechen in Form und Temperaturabhängigkeit ungefähr denen von (3*R*,3'*R*)-Zeaxanthin (s. Fig. 3). Der ganze Verlauf ist konservativ. Das Fehlen der Methylgruppen der Polyenkette beeinflusst vor allem die Intensitätsverhältnisse der Einzelbanden, ändert aber den zugrundeliegenden Typus nicht.

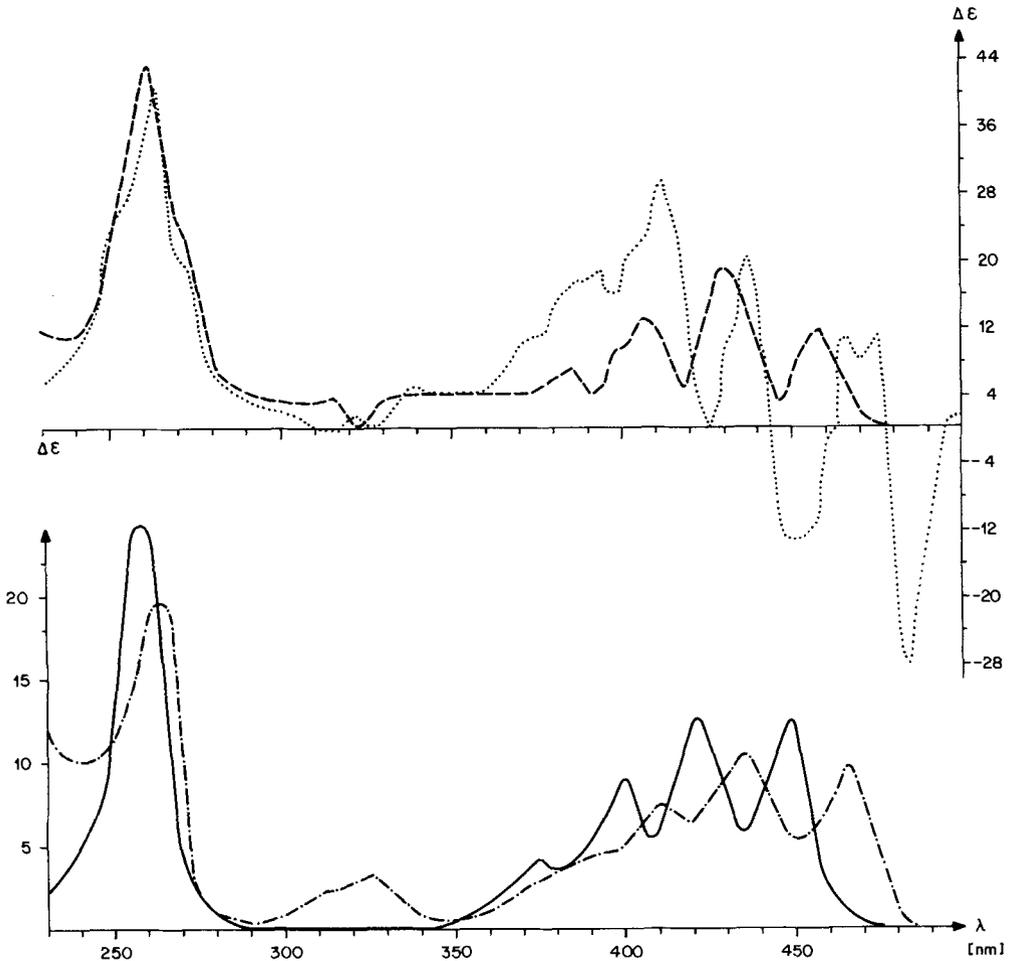


Fig. 4. CD.-Spektren der Modellverbindung 3 (in EPA, bei 22° —, -90° ----, -180° ·····) und von (6*R*,6'*R*)-ε,ε-Carotin (bei 22°, in Hexan ----)

5.3. *CD-Spektren von 3*. Sie sind in *Figur 4*, zusammen mit einer neuen Aufnahme des Spektrums von (6*R*, 6'*R*)- ϵ,ϵ -Carotin¹⁵⁾, abgebildet. Überraschend sind die starken *Cotton*-Effekte im Sichtbaren, ihre ausgeprägte Feinstruktur und die Veränderungen, die beim Abkühlen auftreten. Bei -90° sind einige Banden bathochrom verschoben und bedeutend intensiver; bei -180° treten Aufspaltungen und im langwelligen Bereich sogar Vorzeichenwechsel auf. Damit ist die in [4] diskutierte Möglichkeit, wonach *nicht-konservative CD-Spektren beim Abkühlen in konservative, mindestens im langwelligen Bereich, übergehen könnten, erstmals experimentell nachgewiesen*.

Es ist möglich, dass die sehr grossen *Cotton*-Effekte auf eine Wechselwirkung der π -Elektronen der C(4), C(5)-Doppelbindung mit π -Elektronen der konjugierten Kette zurückzuführen sind (vgl. [40]). Abkühlung könnte solche Konformationen begünstigen, bei denen optimale Überlappung auftritt.

Da Röntgenstrukturanalysen von Tetranor-Carotinoiden vom Typus 2 und 3 fehlen, kann nur vermutet werden, dass die Polyenkette in diesen Molekeln linearen Bau aufweist. *Auf jeden Fall ist der Einfluss der Methylgruppen in der Polyenkette nicht von entscheidender Bedeutung für den Charakter des Circular-dichroismus* und die von *Sturzenegger et al.* [4] verwendeten π -Modelle sind auch von diesem Gesichtspunkt aus berechtigt.

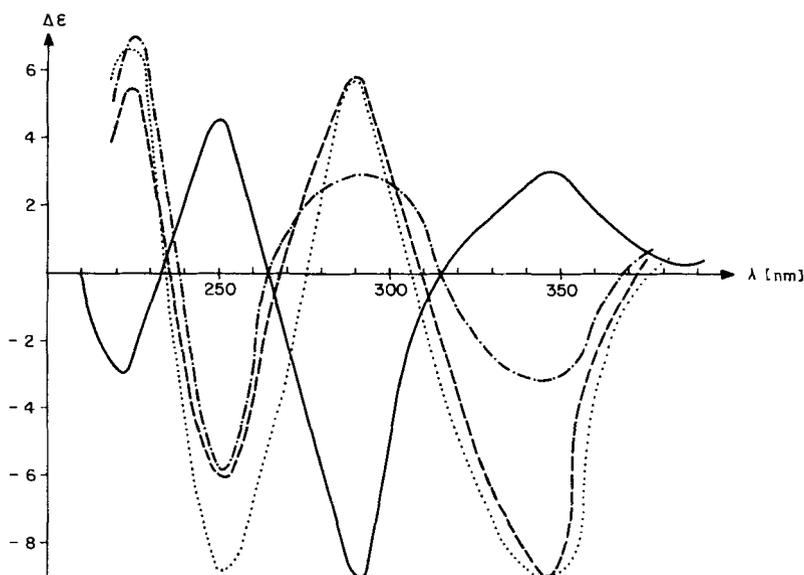


Fig. 5. *CD-Spektren isomerer Rubixanthine* (in EPA, bei 22°): *all-trans* — (quantitativ) und der drei *mono-cis*-Isomeren *Rubi A* - - - - -, *Rubi B* ····· und *Rubi C* - · - · - (qualitativ)

¹⁵⁾ Synthese, absolute Konfiguration und frühere CD-Kurven sind in [34] bzw. [39] [32] bzw. [3a,c] zu finden. Die neue Aufnahme erfolgte durch fünffache Akkumulation an einem Circular-dichrographen *Jasco J-500 C* bei RT. und $c = 5,74 \cdot 10^{-6}$ M.

Die neuerdings aus Hagebutten von *Rosa pomifera* isolierten (*Z/E*)-isomeren Rubixanthine¹⁶⁾ zeigen die in *Figur 5* abgebildeten CD.-Spektren. Unerwartet ist, dass die (*Z*)-Isomeren gegenüber dem (all-*E*)-Isomeren (**4**) nahezu spiegelbildliche Cotton-Effekte aufweisen. Noack & Thomson hatten postuliert [5] [6], dass monocyclische Carotinoide beim Übergang der (all-*E*)-Form in eine (mono-*Z*)-Struktur keine Inversion des CD.-Spektrums erleiden sollten. Sie stützten sich auf das Beispiel des (all-*E*)- und (9*Z*)-7,8-Didehydro-12'-apo-astaxanthins. Unsere Befunde zeigen, dass dieses Postulat («rule 2» in [5] [6]) revidiert werden muss.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit, Herrn R. Kyburz für NMR.-Spektren, Fr. J. Brecher für ihre experimentelle Mitarbeit, den analytischen Abteilungen unseres Instituts für Massen- und IR.-Spektren und den Herren Dres. H. Mayer und R. K. Müller (F. Hoffmann-La Roche, Basel) für die Überlassung von (*R*)-3-Acetyloxy- β -ionon.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Angaben über verwendete Geräte und Arbeitstechniken s. [41]. Alle Versuche wurden, soweit möglich, unter N₂ oder Ar ausgeführt. UV./VIS.-Spektren in Äthanol, sofern nicht anders angegeben. EPA = Äther/2-Methylbutan/Äthanol 5:5:2. CD.-Spektren bei tiefen Temperaturen wurden bezüglich der Volumenkontraktion korrigiert (1‰ Grad⁻¹ [5]). [α]_D-Werte wurden bei RT. (22°) in Äthanol gemessen. Bei NMR.-Spektren tragen die Atome die Nummer der Carotinoidnomenklatur.

1. *Herstellung von (2E,4E)-5-[(S)-4-Isopropenyl-1-cyclohexen-1-yl]-3-methyl-2,4-pentadiensäuremethylester (7).* Zu einer Suspension von 0,83 g pulverisierter KOH in 28 ml trockenem THF wurde bei RT. unter Rühren ein Gemisch von 0,84 g (-)-Perillaldehyd (**5**; Aldrich Chemicals; [α]_D = -113° (Äthanol), -125,2° (in Substanz)) und 1,75 g Phosphonat **6** [17] [42] in 5 ml THF getropft. Nach 6 Std. wurde mit Äther verdünnt, über Celite filtriert und eingedampft. Destillation des Rückstands bei 105°/0,04 Torr (Kugelrohr) gab 1,01 g (73%) schwach gelbes Öl; [α]_D = -7,7°. – UV.: 303 (26600). – CD. (Äthanol): ca. 300 (-0,4). – ¹H-NMR. (90 MHz, CDCl₃): 1,74 (s, 3 H, 3 H-C(1')); 1,2-1,8 (m, 2 H, 2 H-C(2)); 2,0-2,5 (m, 5 H, 2 H-C(1), H-C(3) und 2 H-C(4)); 2,30 (s, 3 H, H₃C-C(9)); 3,68 (s, 3 H, 3 H-CO); 4,72 (s, 2 H, 2 H-C(3')); 5,77 (s, 1 H, H-C(10)); 5,98 (br. s, 1 H, H-C(5)); 6,14 und 6,62 (AB, J = 16, 2 H, H-C(7) und H-C(8)). – MS.: 246 (3, M⁺), 213 (1, M⁺-15), 218 (5, M⁺-26), 215 (3, M⁺-31), 205 (18, M⁺-41), 150 (8, M⁺-41-15), 187 (11, M⁺-59), 68 (100).

2. *Herstellung von (2E,4E)-5-[(S)-4-Isopropenyl-1-cyclohexen-1-yl]-3-methyl-2,4-pentadienol (8).* Die Lösung von 1 g **7** in 45 ml trockenem Äther wurde bei 0° und unter Rühren mit 10,75 ml 1N DIBAH in Hexan tropfenweise versetzt. Nach 2,5 Std. wurden einige Tropfen Methanol, dann etwas Wasser zugegeben und schliesslich mit 5proz. H₂SO₄-Lösung angesäuert. Die übliche Aufarbeitung ergab 699 mg **8** als farbloses Öl, Sdp. 105-110°/0,04 Torr (Kugelrohr). [α]_D = -87,6°. – UV.: 281 (26900), 271 (33000), 261 (26900). – CD. (Äthanol): ca. 265 (-1,25). – ¹H-NMR. (90 MHz, CDCl₃): 1,71 (s, 3 H, 3 H-C(1')); 1,79 (s, 3 H, H₃C-C(9)); 1,2-1,9 (m, 2 H, 2 H-C(2)); 2,0-2,5 (m, 5 H, 2 H-C(1), 2 H-C(4) und H-C(3)); 4,24 (d, J = 7, 2 H, 2 H-C(11)); 4,70 (s, 2 H, 2 H-C(3')); 5,67 (t, J = 7, 1 H, H-C(10)); 5,82 (br. s, 1 H, H-C(5)); 6,19 und 6,23 (AB, J = 16, 2 H, H-C(7) und H-C(8)).

3. *Herstellung von (2E,4E)-5-[(S)-4-Isopropenyl-1-cyclohexen-1-yl]-3-methyl-2,4-pentadienal (9).* Die Lösung von 292 mg **8** in 30 ml trockenem Essigester wurde mit 5 g MnO₂ «Merck» bei RT. 30 Min. gut gerührt. Nach Filtration durch Celite und Eindampfen wurde der Rückstand destilliert. Ausbeute 272 mg (94%), Sdp. 110°/0,04 Torr (Kugelrohr). [α]_D = -97,4°. – UV.: 326,5 (qual.). – ¹H-NMR. (90 MHz, CDCl₃): 1,76 (s, 3 H, 3 H-C(1')); 1,2-1,9 (m, 2 H, 2 H-C(2)); 2,29 (s, 3 H, H₃C-C(9)); 2,0-2,5 (m, 5 H, 2 H-C(1), 2 H-C(4) und H-C(3)); 4,73 (s, 2 H, 2 H-C(3')); 5,98 (d, J = 9, 1 H, H-C(10)); 6,09 (br. s, 1 H, H-C(5)); 6,27 und 6,73 (AB, J = 16, 2 H, H-C(7) und H-C(8)); 10,14 (d, J = 9, 1 H, H-C=O).

¹⁶⁾ Vgl. die nachfolgende Mitteilung [14].

4. *Synthese des Carotinoidmodells (-)-1*. Die Lösung von 529 mg Bis(phosphoran) **10** [18] [19] [43] in 5 ml abs. Methanol wurde bei -30° mit 0,2 ml 1N CH_3ONa versetzt. Hierauf wurden gleichzeitig und unter Rühren die Lösungen von 1,23 ml 1N CH_3ONa und 272 mg **9** in 1,3 ml abs. Methanol zugetropft. Die Lösung wurde hierauf auf RT. kommen gelassen und 3 Std. gerührt. Nach weiteren 3 Std. bei 55° wurde gekühlt, mit Äther verdünnt, mit Wasser ausgewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Zur Entfernung von Triphenylphosphinoxid wurde der erhaltene Rückstand in Hexan gelöst und diese Lösung mehrmals mit Methanol/Wasser 9:1 gewaschen. Nach erneutem Eindampfen und Trocknen des roten Rückstandes wurden 175 mg (26%) rohes Carotinoid **1** erhalten, das direkt aus $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ kristallisiert und umkristallisiert wurde. Feine, ziegelrote Nadelchen, Smp. 215° (evakuierte Kapillare, unkorrt.). $[\alpha]_{\text{D}} = -25,9^\circ$ (CH_2Cl_2). – UV./VIS.: s. *Tabelle 1*. – CD. (EPA): 365 (0), ca. 350 (+1,8), 320 (0), 288 (-8,7), 280 (-5,4), 258 (0), 250 (+2,7), 245-210 (0); Tief-temperaturmessungen s. *Figur 2*. – $^1\text{H-NMR}$. (200 MHz, CDCl_3): 1,2-1,7 (m, 4 H, 2 H-C(2,2')); 1,76 (s, 6 H, 3 H-C(1', 1'')); 1,96 und 1,97 (je s, je 6 H, $\text{H}_3\text{C-C}(9,9')$ und $\text{H}_3\text{C-C}(13,13')^{17}$); 1,8-2,5 (m, 10 H, allylische H); 4,74 (s, 4 H, 2 H-C(3'') und 2 H-C(3''')); 5,89 (m, 2 H, H-C(5) und H-C(5'')); 6,18-6,45 (m, 10 H, H-C(7,7', 8,8', 10,10', 12,12', 14,14'')); 6,60-6,78 (m, 4 H, H-C(11,11', 15,15')). – MS: 532 (58, M^+), 440 (4, $\text{M}^+ - 92$), 426 (10, $\text{M}^+ - 106$), 91 (100).

5. *Herstellung von (-)-Perillylalkohol (11)*. Die Lösung von 5 g **5** in 50 ml Äthanol/Äther 9:1 wird mit der Lösung von 1,4 g NaBH_4 in 1 Std. bei RT. stehengelassen; nach üblicher Aufarbeitung und Destillation bei $100^\circ/17$ Torr (Kugelrohr) resultierten 4,405 g **11** (87%). $[\alpha]_{\text{D}} = -82^\circ$. – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, CDCl_3): 1,2-1,65 (m, 2 H, 2 H-C(6)); 1,73 (s, 3 H, 3 H-C(8)); 1,88 (s, 1 H, H-O); 2,06 (m, 5 H, 2 H-C(4), 2 H-C(7) und H-C(5)); 3,98 (s, 2 H, 2 H-C(1)); 4,71 (s, 2 H, 2 H-C(10)); 5,68 (m, 1 H, H-C(3)).

6. *Herstellung von Perillylbromid (12)*. Die Lösung von 2 g **11** in 100 ml trockenem Äther, wurde bei -20° unter Rühren tropfenweise mit 1,43 g PBr_3 versetzt. Dann wurde auf RT. erwärmt und 5 Std. weiter gerührt. Darauf wurde die Lösung auf Eis gegossen, mit H_2O und NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Eindampfen wurden 2,55 g **12** erhalten, das sofort weiterverarbeitet wurde. – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, CDCl_3): 1,2-1,65 (m, 2 H, 2 H-C(6)); 1,73 (s, 3 H, 3 H-C(8)); ca. 2,0-2,35 (m, 5 H, 2 H-C(4), 2 H-C(5) und H-C(7)); 3,93 (s, 2 H, 2 H-C(1)); 4,71 (s, 2 H, 2 H-C(10)); 5,88 (m, 1 H, H-C(3)).

7. *Herstellung von (-)-Perillyl-triphenylphosphoniumbromid (13)*. Das im *Kap. 6* erhaltene **12** (2,55 g) wurde zusammen mit 3,11 g Triphenylphosphin in 50 ml Benzol gelöst und 3 Tage bei RT. stehengelassen. Das Phosphoniumsalz kristallisierte in langen, farblosen Spießsen aus; Ausbeute 4,52 g (80%); Smp. 109° (Zers.); $[\alpha]_{\text{D}} = -32,4^\circ$. – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz, CDCl_3): 1,63 (s, 3 H, 3 H-C(8)); 1,2-2,3 (m, 7 H, 2 H-C(6), 2 H-C(4), 2 H-C(7) und H-C(5)); 4,37-4,77 (m, 4 H, 2 H-C(1) und 2 H-C(10)); 5,63 (m, 1 H, H-C(3)); 7,76 (m, 15 H, arom. H).

8. *Synthese von (\pm)-I-meso-1*. Die Lösung von 198 mg **13** in 2 ml Äther wurde unter Ar und Rühren bei RT. mit 0,5 ml 1N NaOCH_3 versetzt. Nach 40 Min. wurde die Lösung von 40 mg Crocetindial in 1,5 ml CH_2Cl_2 zugefügt. Nach 20stdg. Stehenlassen wurde mit 100 ml CH_2Cl_2 verdünnt und mit Ammoniumchlorid-, Hydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Das erhaltene Produkt wurde an Kieselgel 60 (*Merck*-Kolonnen, $3,4 \times 25$ cm) mit Toluol chromatographiert. Aus der Hauptzone wurden 69 mg (\pm)-I-meso-1 erhalten, aus der Nebenzone 6,5 mg C_{32} -Aldehyd (Mono-olefinierungsprodukt, das nicht weiter untersucht wurde). Umkristallisation von (\pm)-I-meso-1 aus Benzol gab ziegelrote, glänzende Kristalle, Smp. $218-220^\circ$ (evakuierte Kapillare, nicht korrt.). Spektraldaten, mit Ausnahme von $[\alpha]_{\text{D}}$ und CD. entsprachen genau denjenigen von (-)-1.

9. *Herstellung von (-)-(R)-3-t-Butyldimethylsilyloxy- β -ionon (15)*. Die Lösung von 4,4 g (-)-(R)-3-Hydroxy- β -ionon in 35 ml CH_2Cl_2 wurde zunächst mit 0,8 g 4-Dimethylaminopyridin und 2,65 g Triäthylamin und hierauf mit einer Lösung von 3,65 g *t*-Butyldimethylchlorosilan in 60 ml CH_2Cl_2 tropfenweise in Ar-Atmosphäre und unter Rühren versetzt. Da nach 24 Std. Rühren bei RT. immer noch **14** nachzuweisen war, wurden weitere 660 mg (*t*-Butyl)dimethylchlorosilan zugefügt und die Lösung etwas erwärmt. Sobald das Hydroxyionon umgesetzt war, wurde mit 150 ml Äther verdünnt und die Lösung nacheinander mit Wasser, CuSO_4 - und NaCl -Lösung ausgewaschen. Übliche Aufarbeitung mit anschliessender Chromatographie an desaktiviertem Kieselgel 60 (*Merck*; Zugabe von 10% H_2O) mit Hexan/Äther 2:1 ergab 6,5 g eines zähen, gelblichen Öls. $[\alpha]_{\text{D}} = -60,7^\circ$. – UV.: 290 nm (qual.). –

¹⁷⁾ Zuordnungen austauschbar.

¹H-NMR. (80 MHz, CDCl₃): 0,08 (s, 6 H, 2 H₃C(Si)); 0,87 (s, 9 H, (H₃C)₃C); 1,09 (s, 6 H, 3 H–C(1)); 1,26–2,3 (m, 4 H, 2 H–C(2) und 2 H–C(4)); 1,75 (s, 3 H, H₃C–C(5)); 2,28 (s, 3 H, 3 H–C(9)); 3,90 (m, 1 H, H–C(3)); 6,07 und 7,19 (AB, J = 15, 2 H, H–C(7) und H–C(8)).

10. *Herstellung von (–)-3-[(R)-4-*t*-Butyldimethylsilyloxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl]propensäure (16)*. Zur Lösung von 7,5 g NaOH in 36 ml Wasser wurden unter Rühren und Eiskühlung langsam zunächst 3,2 ml Br₂, dann die Lösung von 6,5 g **15** in 15 ml Dioxan getropft und je 1 Std. bei 0° und RT. gerührt. Nach Verdünnen mit 50 ml Wasser wurde das gebildete Brommethan und ein Teil des Dioxans durch Einengen i.V. entfernt. Hierauf wurde die Lösung von 1,87 g Na₂S₂O₅ in 30 ml Wasser zugegeben, mit 5proz. H₂SO₄-Lösung angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 6,5 g rohe Carbonsäure erhalten. Sie bestand zu ca. $\frac{2}{3}$ aus **16** und $\frac{1}{3}$ aus entsilyliertem **16**.

Daten von 16. Sdp. 110°/0,01 Torr (Kugelrohr); [α]_D = –62,9°. – UV.: 272, 207 (qual.). – ¹H-NMR. (90 MHz, CDCl₃): 0,08 (s, 6 H, 2 H₃C(Si)); 0,88 (s, 9 H, (H₃C)₃C); 1,08 (s, 6 H, 2 H₃C(1)); 1,47 (t, J(2,3) ≈ J(gem.) ≈ 12, 1 H, H_{ax}–C(2)); 1,69 (d × d, J(2,3) = 4, J(gem.) = 12, 1 H, H_{eq}–C(2)); 1,76 (s, 3 H, H₃C–C(5)); 2,19 (m, 2 H, 2 H–C(4)); 3,87 (m, 1 H, H–C(3)); 5,76 und 7,43 (AB, J = 16, H–C(7) und H–C(8)). – MS.: 267 (11, M⁺ – *t*-Butyl), 249 (4, M⁺ – 57 – 18), 211 (100, M⁺ – 57 – 56); 193 (9, M⁺ – 131).

11. *Herstellung von (–)-3-[(R)-4-*t*-Butyldimethylsilyloxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl]propen-1-ol (17)*. Zur Suspension von 371 mg LiAlH₄ in 5 ml Äther wurde unter Rühren bei 0° die Lösung von 793 mg **16** in 10 ml Äther getropft. Nach Rühren bei RT. über Nacht wurde Äther, der etwas Essigester und Wasser enthält, zugegeben, mit 5proz. H₂SO₄-Lösung angesäuert und wie üblich aufgearbeitet. Nach Destillation bei 100°/0,04 Torr (Kugelrohr) wurden 646 mg (85%) **17** erhalten, [α]_D = –84,1°. – UV.: 232 (qual.). – ¹H-NMR. (80 MHz, CDCl₃): 0,08 (s, 6 H, 2 H₃C(Si)); 0,90 (s, 9 H, (H₃C)₃C); 1,01 und 1,03 (2 s, 6 H, 2 H₃C(1)); 1,68 (s, 3 H, H₃C–C(5)); 1,2–1,7 (m, 3 H, 2 H–C(2) und H–O); 1,75–2,2 (m, 2 H, 2 H–C(4)); ca. 3,8 (m, 1 H, H–C(3)); 4,21 (d, J = 5,5, 2 H, 2 H–C(9)); 5,62 (AB-Teil, d × t, J(8,7) = 16, J(8,9) = 5,5, 1 H, H–C(8)); 6,10 (AB-Teil, d, J(7,8) = 16, 1 H, H–C(7)).

12. *Herstellung von (–)-3-[(R)-4-*t*-Butyldimethylsilyloxy-2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl]propenal (18)*. Die Lösung von 120 mg **17** in 10 ml trockenem Essigester wurde mit 1,5 g MnO₂ (Merck) 30 Min. bei RT. intensiv gerührt. Nach Filtration durch Celite, Eindampfen und Destillation des Rückstandes bei 90°/0,04 Torr (Kugelrohr) wurden 98 mg (82%) von semikristallinem **18** erhalten; [α]_D = –30,4°. – UV.: 289, 217 (qual.). – ¹H-NMR. (90 MHz, CDCl₃): 0,05 (s, 6 H, 2 H₃C(Si)); 0,86 (s, 9 H, (H₃C)₃C); 1,09 (s, 6 H, 2 H₃C(1)); ca. 1,2–1,7 (m, 2 H, 2 H–C(2)); 1,77 (s, 3 H, 3 H–C(5)); ca. 1,8–2,5 (m, 2 H, 2 H–C(4)); ca. 3,9 (m, 1 H, H–C(3)); 6,16 (AB-Teil, d × d, J(8,7) = 16, J(8,9) = 7, 1 H, H–C(8)); 7,2 (AB-Teil, d, J(7,8) = 16, 1 H, H–C(7)); 9,52 (d, J = 7, 1 H, CHO).

13. *Herstellung von 5-Äthoxycarbonyl-2,4-pentadienyl-phosphonsäurediäthylester (19)*. Bei RT. wurden 9,65 g 6-Brom-sorbinsäureäthylester [44] und 7,31 g Triäthylphosphit zusammengegeben und hierauf unter N₂-durchleiten 16 Std. auf 50° gehalten. Dann wurde noch 30 Min. auf 100° erhitzt. Nach Destillation bei 150°/0,02 Torr (Kugelrohr) wurden 11 g (90%) eines blassgelben Öls erhalten.

14. *Herstellung von (R)-3-*t*-Butyldimethylsilyloxy-19,20-dinor-vitamin-A-säureäthylester (20)*. Die Suspension von 114 mg fein gepulverter KOH in 2 ml THF wurde bei RT. und unter N₂ langsam und tropfenweise mit einer Lösung von 117 mg **18** und 210 mg **19** in 2 ml THF versetzt. Nach 2 Std. wurde durch eine Schicht Kieselgel 60 (Merck) filtriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Hexan/Äther 1:1 aufgenommen und mit demselben Lösungsmittel an Kieselgel 60, desaktiviert mit 10% Wasser, chromatographiert. Ausbeute 93 mg (57%) gelbes Öl. – UV.: 351 (qual.).

15. *Herstellung von (–)-(R)-3-Hydroxy-19,20-dinor-vitamin-A-säureäthylester (21)*. Wurde das unter Kap. 10 beschriebene Gemisch von $\frac{2}{3}$ **16** und $\frac{1}{3}$ entsilyliertem **16** nach Kap. 14 mit dem Phosphonat **19** olefiniert, so ergab die chromatographische Trennung, wie in Kap. 14 beschrieben, aus 4,0 g Gemisch **20/21** 1,89 g **20** und 658 mg **21**. Nach Kristallisation aus Äther/Hexan, blassgelbe Kristalle, Smp. 85–87°; [α]_D = –110°. – UV.: 351 (42300). – CD.: 298 (0), ca. 250 (–2,1), 215 (0). – ¹H-NMR. (80 MHz, CDCl₃): 1,08 (s, 6 H, 3 H–C(16,17)); 1,27 (t, J = 7, 3 H, COOCH₂CH₃); ca. 1,2–1,7

¹⁸⁾ Die ¹H-NMR.-Spektren von (all-*E*)-19,20-Dinor-vitamin-A-säuremethylester und von (R)-3-Hydroxy-vitamin-A-säure und ihrem Methylester sind in [25] bzw. [45] zu finden.

¹⁹⁾ Rauschentkoppelt; Zuordnungshilfen [26] und durch Teilentkoppung.

(*m*, 2 H, 2 H–C(2)); 1,75 (*s*, 3 H, 3 H–C(18)); *ca.* 1,8–2,5 (*m*, 2 H, 2 H–C(4)); *ca.* 4,13 (*m*, 1 H, H–C(3)); 4,22 (*qa*, *J* = 7, COOCH₂CH₃); 5,86 (*d*, *J* = 16, H–C(14)); *ca.* 5,9–7,1 (*m*, 6 H, vinyl. H); 7,36 (*d* × *d*, *J*(13,14) = 16, *J*(13,12) = 10, 1 H, H–C(13)¹⁸). – ¹³C-NMR. (20 MHz, CDCl₃)¹⁹: 14,3 (COOCH₂CH₃); 21,6 (C(18)); 28,7 und 30,2 (C(16,17)¹⁷); 37,0 (C(1)); 42,7 (C(4)); 48,5 (C(2)); 60,2 (COOCH₂CH₃); 64,6 (C(3)); 120,3 (C(14)); 128,3 (C(5)); 129,4 (C(12)); 130,5 (C(13)); 133,5 (C(8)); 133,7 (C(7)); 137,1 (C(6)); 138,0 (C(9)); 140,9 (C(11)); 144,5 (C(13)); 167,2 (C(15)).

16. *Herstellung von (R)-3-(t-Butyl)dimethylsilyloxy-19,20-dinor-vitamin-A (22)*. Die Lösung von 1,5 g **20** in 150 ml Äther wurde bei 0° und unter N₂ mit 15 ml DIBAH (1M in Hexan) reduziert. Nach 15 Min. wurden 15 ml Wasser zugegeben und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (λ_{max} 318 nm (qual.)) wurde sofort weiterverarbeitet; s. *Kap. 18*.

17. *Herstellung von (-)-(R)-3-Hydroxy-19,20-dinor-vitamin-A (23)*. Analog zu *Kap. 16* wurden 200 mg Ester **21** reduziert. Nach Chromatographie an Alox (Akt. IV nach Brockmann & Schodder) mit Hexan/Essigester 1:1 wurden 141 mg (81%) gelbliche Kristalle, Smp. 116–118° erhalten; [α]_D = –124° (Methanol). – UV.: 318 (48700). – CD.: 350 (0), *ca.* 319 (schwach negativ), 290 (0), *ca.* 266 (schwach positiv), 253 (0), *ca.* 233 (–1,1). – ¹H-NMR. (80 MHz, CDCl₃): 1,06 (*s*, 6 H, 3 H–C(16,17)); *ca.* 1,2–1,7 (*m*, 2 H, 2 H–C(2)); 1,72 (*s*, 3 H, 3 H–C(18)); *ca.* 1,75–2,6 (*m*, 2 H, 2 H–C(4)); *ca.* 3,9 (*m*, 1 H, H–C(3)); 4,18 (*d*, *J* = 7, 2 H, 2 H–C(15)); 6,10 und 6,22 (je br. *s*, 2 H und 6 H, vinyl. H). – ¹³C-NMR. (20 MHz, CDCl₃)¹⁹: 21,8 (C(18)); 28,7 und 30,3 (C(16,17)¹⁷); 37,0 (C(1)); 42,6 (C(4)); 48,5 (C(2)); 63,4 (C(15)); 65,0 (C(3)); 127,2 (C(5)); 131,2, 131,3, 131,5, 131,7, 131,9, 133,4, 134,0 und 134,2 (8 sp²-C-Atome der Polyenkette); 137,3 (C(6)).

18. *Herstellung von (R)-3-(t-Butyl)dimethylsilyloxy-19,20-dinor-vitamin-A-aldehyd (24)*. Das im *Kap. 16* beschriebene **22** wurde in 150 ml Essigester gelöst und mit 15 g MnO₂ (Merck) 15 Min. bei RT. intensiv gerührt. Nach Filtration durch *Celite* und Eindampfen wurden 1,26 g **24** (93%) in ölgiger Form erhalten. Er wurde sofort für die reduktive Dimerisierung (s. *Kap. 20*) eingesetzt.

19. *Herstellung von (R)-3-Hydroxy-19,20-dinor-vitamin-A-aldehyd (25)*. Analog zu *Kap. 18* wurden 135 mg **23** in 35 ml Essigester mit 1,8 g MnO₂ oxydiert. Die erhaltenen 129 mg wurden an Kieselgel 60 (Merck) mit CH₂Cl₂/Hexan 4:1 und anschließend nochmals an ZnCO₃/*Celite* 2:1 mit Toluol/Hexan/Aceton 10:10:1 bis 2 chromatographiert. Erhalten wurden 51,6 mg reines **25** als gelbes, zersetzliches Öl. – UV.: 367 (28900). – CD.: 430 (0), *ca.* 384 (+0,4), 340 (0), *ca.* 269 (–1,3), 227 (0), 210 (positive Endabsorption). – ¹H-NMR. (80 MHz, CDCl₃): 1,05 (*s*, 6 H, 3 H–C(16,17)); *ca.* 1,2–1,7 (*m*, 2 H, 2 H–C(2)); 1,73 (*s*, 3 H, 3 H–C(18)); *ca.* 1,75–2,4 (*m*, 2 H, 2 H–C(4)); *ca.* 3,95 (*m*, 1 H, H–C(3)); *ca.* 5,8–7,7 (*m*, 8 H, vinyl. H); 9,49 (*d*, *J* = 8, 1 H, CHO). – ¹³C-NMR. (20 MHz, CDCl₃)¹⁹: 21,6 (C(18)); 28,7 und 30,2 (C(16,17)¹⁷); 37,0 (C(1)); 42,7 (C(4)); 48,5 (C(2)); 67,4 (C(3)); 128,8 (C(5)); 137,1 (C(6)); 129,3, 130,2, 130,6, 133,3, 134,9, 139,7, 142,9 und 152,0 (8 sp²-C-Atome der Polyenkette); 193,4 (C(15)).

20. *Herstellung von (3R,3'R)-3,3'-Bis[(t-butyl)dimethylsilyloxy]-19,20,19',20'-tetranor-zeaxanthin (26)*. Zu 20 ml trockenem THF wurden unter N₂ und Rühren bei 0° 0,30 ml frisch destilliertes TiCl₄ und hierauf 215 mg LiAlH₄ gegeben. Dann wurde 20 Min. unter Rückfluss erhitzt. Hierauf wurde eine Lösung von 630 mg **24** und 200 mg 1,8-bis(Dimethylamino)naphthalin in 10 ml THF in die siedende Lösung gegeben und 40 Min. weiter erhitzt. Nach Abkühlen wurden nacheinander 20 ml Hexan, 20 ml Äther und 20 ml 20proz. K₂CO₃-Lösung (in Wasser) zugegeben. Es folgte Filtration des Gemisches durch *Celite*. Das Filtrat wurde mit Wasser neutral gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an Alox (Aktivität IV) mit Toluol/Hexan 1:1 chromatographiert. Erhalten wurden 175 mg (29%) **26**, gelbbraune Kristalle mit Metallglanz, Smp. 180–181° (evakuierte Kapillare, nicht korr.), aus CH₂Cl₂/Methanol. – UV./VIS. (Hexan/Äther 1:1): s. *Tabelle 2*. – CD. (EPA): 360 (0), 336 (+0,7), 315 (0), 282 (–4,1), 262 (0), 246 (+3,8), 233 (0), 220 (–6,6), 212 (0). – ¹H-NMR. (200 MHz, CDCl₃): 0,08 (*s*, 12 H, 2 × 2 H₃C(Si)); 0,90 (*s*, 18 H, 2 (H₃C)₃C); 1,05 und 1,06 (je *s*, 12 H, 3 H–C(16,16',17,17'¹⁷)); 1,35–1,75 (*m*, *ca.* 4 H, 2 H–C(2,2')); 1,73 (*s*, 6 H, 3 H–C(18,18')); 2–2,4 (*m*, 4 H, 2 H–C(4,4')); *ca.* 3,93 (*m*, 2 H, H–C(3,3')); 6,14 (*s*, 4 H, H–C(7,7',8,8')); 6,30 (*s*, 16 H, vinyl. H). – ¹³C-NMR. (50,3 MHz, CDCl₃)^{19,20}: 4,55 (C(Si)); 18,26 (C(CH₃)₃), 21,67 (C(18,18')); 25,95 ((CH₃)₃C); 28,63 und 30,20 (C(16,16') und C(17,17'¹⁷)); 36,98 (C(1,1')); 43,30 (C(4,4')); 48,96 (C(2,2')); 65,54 (C(3,3')); 128,13 (C(5,5')); 131,42, 131,72, 132,81, 133,14, 133,38, 133,55 (4 C),

²⁰) Zusätzlich wurde für die Zuordnungen die INEPT (Insensitive Nuclei Enhanced by Polarization Transfer)-Technik [46] angewandt.

133,93 und 134,24 (sp^2 -C-Atome der Polyenkette); 137,12 (C(6,6')). – MS.: 740 (25, M^+), 662 (2, $M^+ - 78$), 608 (1, $M^+ - 132$), 566 (1, $M^+ - 174$), 73 (100).

21. *Herstellung von (3R,3'R)-3,3'-Dihydroxy-19,19',20,20'-tetranor-zeaxanthin (2)*. Die Lösung von 320 mg **26** in 15 ml THF wurde mit 600 mg Tetraäthylammoniumfluorid versetzt und anschliessend 4 Std. bei RT. gerührt. Hierauf wurde mit Äther verdünnt und die Lösung mit Wasser ausgewaschen. Nach üblicher Aufarbeitung erfolgte eine Säulenchromatographie an $ZnCO_3/Celite$ 3:1 mit Hexan/Äther 1:1. Aus der Hauptzone wurden 110 mg **2** erhalten, bräunlich-gelbe Kristalle aus CH_2Cl_2 /Hexan/Methanol, Smp. 207–208°. – UV./VIS. (EPA): s. *Tabelle 2*. – CD. (EPA, RT.): 400 (0), ca. 340 (+1,4), 313 (0), 283 (–6,0), 265 (0), 247 (+6,7), 233 (0), 220 (–12,6), 210 (0); –90°: 385 (0), 371 (+4,7), 337 (0), 285 (–19,1), 265 (0), 248 (+20,4), 235 (0), 221 (–40,8), 210 (0); s. auch *Figur 3*. – 1H -NMR. (200 MHz, $CDCl_3$): 1,07 (s, 12 H, 3 H–C(16,16',17,17')), 1,56 (s, OH); 1,3–1,7 (m, 4 H, 2 H–C(2,2')); 1,745 (s, 6 H, 3 H–C(18,18')), 2,04 (A-Teil $\times d$, J (gem)=18, J (4,3)=10, 2 H, H_{ax} -C(4,4')); 2,395 (B-Teil $\times d$, J (gem)=18, J (4,3)=4, 2 H, 2 H_{aq} -C(4,4')); ca. 4,0 (m, 2 H, H–C(3,3')); 6,14 (s, 4 H, H–C(7,7',8,8')); 6,30 (s, 14 H, vinyl. H). – ^{13}C -NMR. (50,3 MHz, $CDCl_3$)¹⁹⁾²⁰⁾: 21,65 (C(18,18')); 28,72 und 30,19 (C(16,16') und C(17,17')¹⁷⁾); 37,05 (C(1,1')); 42,71 (C(4,4')); 48,54 (C(2,2')); 127,31–137,37 (sp^2 -C-Atome). – MS.: 512 (51, M^+), 494 (1, $M^+ - H_2O$), 486 (1, $M^+ - 28$), 434 (4, $M^+ - Benzol$), 390 (1, $M^+ - 122$), 382 (1, $M^+ - 130$), 57 (100).

22. *Herstellung von (+)-(R)-3-(2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)-(E)-propensäure (28)*. Der Hypobromitabbau an 3,39 g (+)-*a*-Ionen [31] ($[a]_D = 404^\circ$) wurde analog zu *Kap. 10* durchgeführt und lieferte 2,75 g **28** (80%), Sdp. 150°/0,01 Torr (Kugelrohr) als farbloses Öl; $[a]_D = +367^\circ$ ([36]: –245,5° für das Enantiomere). – 1H -NMR. (90 MHz, $CDCl_3$): 0,82 und 0,89 (je s, je 3 H, 2 H_3C (1)); 1,55 (s, 3 H, 3 H–C(5)); 1,0–1,7 (m, 2 H, 2 H–C(3)); 2,02 (m, 2 H, 2 H–C(2)); 2,28 (d, $J=10$, 1 H, H–C(6)); 5,47 (m, 1 H, H–C(4)); 5,77 (d, $J=16$, 1 H, H–C(8)); 6,90 ($d \times d$, $J=16$ und 10, H–C(7)); 11,1 (s, 1 H, COOH). – ^{13}C -NMR. (20 MHz, $CDCl_3$)¹⁹⁾²⁰⁾: 22,74 (C(5)); 23,03 (C(3)); 26,81 und 27,69 (2 CH_3 (1)); 31,18 (C(2)); 32,54 (C(1)); 54,17 (C(6)); 121,79 (C(4)); 122,84 (C(8)); 131,67 (C(5)); 152,85 (C(7)); 172,12 (C(9)).

23. *Herstellung von (+)-(R)-3-(2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)-(E)-2-propenol (29)*. Die übliche Reduktion mit 0,95 g $LiAlH_4$ an 2,75 g **28** in 15 ml Äther ergab 2,51 g **29** (91%), farbloses Öl, Sdp. 110–115°/0,01 Torr (Kugelrohr); $[a]_D = +307^\circ$. – 1H -NMR. (80 MHz, $CDCl_3$): 0,80 und 0,86 (2 s, je 3 H, 2 H_3C (1)); ca. 1–1,5 (m, 2 H, 2 H–C(3)); 1,55 (s, 3 H, H_3C -C(5)); 1,99 (m, 3 H, 2 H–C(2) und H–C(6)); 2,78 (s, 1 H, OH); 4,08 (d, 2 H, 2 H–C(9)); 5,38 (m, 1 H, H–C(4)); ca. 5,53 (m, 2 H, H–C(7) und H–C(8)). – ^{13}C -NMR. (20 MHz, $CDCl_3$)¹⁹⁾²⁰⁾: 23,09 (H_3C -C(5)); 23,31 (C(3)); 27,16 und 27,78 (2 H_3C -C(1)); 31,79 (C(2)); 32,19 (C(1)); 54,32 (C(6)); 63,52 (C(9)); 121,18 (C(4)); 131,04 und 133,29 (C(7) und C(8)¹⁷⁾); 134,23 (C(5)).

24. *Herstellung von (+)-(R)-3-(2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)-(E)-2-propenal (30)*. Die Oxydation von 2,31 g **29** erfolgte durch Behandlung mit 21 g MnO_2 (Merck) in 80 ml Essigester während 3 Std. bei RT. und gab nach analoger Aufarbeitung wie unter *Kap. 12* 2,16 g (94%) **30**, farbloses Öl, Sdp. 100–105°/12 Torr (Kugelrohr). – UV.: 224° (qual.). – 1H -NMR. (90 MHz, $CDCl_3$): 0,85 und 0,92 (s, je 3 H, 2 H_3C (1)); ca. 1,2–1,5 (m, 2 H, 2 H–C(2)); 1,53 (s, 3 H, H_3C -C(5)); 2,03 (m, 2 H, 2 H–C(3)); 2,4 (d, $J=10$, 1 H, H–C(6)); 5,5 (m, 1 H, H–C(4)); 6,07 ($d \times d$, $J(8,7)=16$, $J(8,9)=8$, 1 H, H–C(8)); 6,63 ($d \times d$, $J(7,8)=16$, $J(7,6)=10$, 1 H, H–C(7)); 9,5 (d, $J(9,8)=8$, 1 H, CHO).

25. *Herstellung von (+)-(R)-9-(2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)-(all-E)-2,4,6,8-nonatensäure-äthylester (31)*. In 60 ml trockenem THF wurden 4,8 g fein pulverisierte KOH suspendiert. Dazu wurde bei 0° langsam und unter gutem Rühren eine Lösung von 2,16 g **30** und 8,3 g **19** in 40 ml THF innert 20 Min. getropft. Nach 3 Std. Rühren bei RT. wurde durch Kieselgel 60 (Merck) filtriert und das Filtrat i.V. bis auf ca. $\frac{1}{4}$ eingeeengt. Hierauf wurde der Rückstand mit Äther verdünnt und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute 2,05 g rohes **31**. Nach Chromatographie an Kieselgel 60 (desaktiviert mit 10% H_2O) mit Hexan/Essigester 7:3 wurden 1,49 g (41%) reiner **31** erhalten; gelbes Öl; $[a]_D = +453^\circ$. – UV.: 337 (41300). – CD.: 370 (0), 335 (+3,4), 280 (0), 238 (+3,1). – 1H -NMR. (90 MHz, $CDCl_3$): 0,83 und 0,90 (2 s, je 3 H, 3 H_3C -C(16,17)¹⁷⁾); 1,27 (t, $COOCH_2CH_3$); 1,2–1,5 (m, 2 H, 2 H–C(2)); 1,58 (s, 3 H, 3 H_3C -C(18)); 1,8–2,3 (m, 2 H–C(3)); 2,16 (d, $J=10$, 1 H, H–C(6)); 4,17 (qa, 2 H, $COOCH_2CH_3$); 5,39 (m, H–C(4)); 5,44–6,9 (m, vinyl. H); 7,28 ($d \times d$, $J(7,8)=16$, $J(7,6)=10$, 1 H, H–C(7)). – ^{13}C -NMR. (20 MHz, $CDCl_3$)¹⁹⁾²⁰⁾: 14,32 ($COOCH_2CH_3$); 22,98 (C(18)); 23,08 (C(3)); 27,50 und 27,61 (C(16) und C(17)¹⁷⁾); 31,64 (C(2)); 32,60 (C(1)); 54,89 (C(6)); 60,05 ($COOCH_2CH_3$), 121,34 (C(4)); 133,60 (C(5)); 144,49 (C(7)); 120,38, 129,26, 130,14, 137,44, 139,33 und 141,03 (übrige sp^2 -C-Atome); 166,95 (CO). – MS.: 300 (11, M^+), 285 (1, $M^+ - 15$),

271 (1, $M^+ - 29$), 255 (1, $M^+ - 45$), 244 (24, $M^+ - 56$), 227 (2, $M^+ - 73$), 215 (16, $M^+ - 85$), 197 (7, $M^+ - 103$), 91 (100).

26. *Herstellung von (+)-(R)-9-(2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)-(all-E)-2,4,6,8-nonatetraen-1-ol (32)*. Die Lösung von 1,49 g **31** in 150 ml Äther wurde bei 0° durch langsames Zutropfen von 18 ml 1M DIBAH in Hexan reduziert. Nach 20 Min. wurden langsam 20 ml Wasser zugetropft, 1 Std. weitergerührt, darauf die Wasserphase mit 2N HCl angesäuert und wie üblich aufgearbeitet. Nach Chromatographie an Alox (neutral, Aktivität IV) mit Hexan/Essigester 1:1 wurden 1,31 g (100%) eines gelben Öls erhalten; $[\alpha]_D = +390^\circ$. – UV.: 318 (39100), 303 (44200), 291 (30300), ca. 281 (16700). – CD.: 340 (0), 317 (+6,8), 303 (+9,0), 290 (+6,6), ca. 288 (+3,0), 235 (0), 205 (positive Endabsorption). – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz, CDCl_3): 0,82 und 0,89 (2 s, je 3 H, 3 H–C(16,17)²¹); ca. 1,1–1,5 (m, 2 H–C(2)); 1,58 (s, 3 H, 3 H–C(18)); ca. 1,75–2,25 (m, 3 H, 2 H–C(3) und H–C(6)); 4,19 (d, $J=6$, 2 H, 2 H–C(15)); ca. 5,25–6,1 (m, 5 H, H–C(4) und 4 weitere vinyl. H); 6,20 (s, 4 H, 4 vinyl. H). – $^{13}\text{C-NMR}$. (20 MHz, CDCl_3)^{19,20}): 23,00 (C(18) und C(3)); 27,00 und 27,55 (C(16) und C(17)¹⁷); 31,67 (C(2)); 32,51 (C(1)); 54,77 (C(6)); 62,91 (C(15)); 120,98 (C(4)); 130,75–133,94 (7 Signale); 136,38 (C(7)²¹).

27. *Herstellung von (R)-9-(2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexen-1-yl)-(all-e)-2,4,6,8-nonatetraenol (33)*. Die Behandlung von 1,31 g **32** mit 15 g MnO_2 (Merck) in 120 ml Essigester während 40 Min. bei RT. gab nach analoger Aufarbeitung wie im Kap. 12 1,19 g Rohprodukt und nach Chromatographie an $\text{ZnCO}_3/\text{Celite}$ 3:1 mit Toluol/Hexan 1:1 0,82 g (64%) **33**. – UV.: λ_{max} 351 S, 339, 325 S (in Äther, qual.). – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz, CDCl_3): 0,80 und 0,90 (je s, je 3 H, 3 H–C(16,17)); 1,2–1,5 (m, 2 H, 2 H–C(2)); 1,57 (s, 3 H, 3 H–C(18)); 1,75–2,5 (m, 3 H, 2 H–C(3) und H–C(6)); 5,42 (m, 1 H, H–C(4)); ca. 5,4–6,75 (m, vinyl. H); 7,10 ($d \times d$, $J(7,8)=16$, $J(7,6)=10$, 1 H, H–C(7)); 9,54 (d, $J=8$, 1 H, CHO). – $^{13}\text{C-NMR}$. (20 MHz, CDCl_3)^{19,20}): 22,95 (C(18)); 23,04 (C(3)); 26,94 und 27,61 (C(16) und C(17)¹⁷); 31,55 (C(2)); 32,62 (C(1)); 54,87 (C(6)); 121,44 (C(4)); 133,39 (C(5)); 129,13, 129,66, 130,60, 131,42, 139,01, 140,54 und 142,98 ($\text{sp}^2\text{-C-Atome}$); 151,78 (C(7)); 193,08 (CO).

28. *Herstellung von (6R,6'R)-19,20,19',20'-Tetranor- ϵ,ϵ -carotin (3)*. Aus 820 mg **33** wurden in zwei Ansätzen analog der Vorschrift in Kap. 20 63 mg **3** erhalten. Kristalle aus Hexan/ CH_2Cl_2 /Methanol, Smp. 149–150° (evakuierte Kapillare, nicht korrr.). – UV./VIS. (Hexan): s. Tabelle 3. – CD. (EPA, RT.): 465 (+12,5), 421 (+12,5), 400 (+8,9), ca. 375 (+4,5), 345 (0), 280 (0), 258 (+24,1), 225 (0); s. Figur 4. – $^1\text{H-NMR}$. (200 MHz, CDCl_3): 0,82 (s, 6 H, 3 H–C(16,16')²¹); 0,895 (s, 6 H, 3 H–C(17,17')²¹); 1,175 (m, 4 H, 2 H–C(2,2')); 1,425 (m, 4 H, 2 H–C(2,2')); 1,58 (s, 6 H, 3 H–C(18,18')); 2,02 (m, 4 H, 2 H–C(3,3')); 2,16 (d, $J=10$, 2 H, H–C(6,6')); 5,41 (m, 2 H, H–C(4,4')); 5,57 ($d \times d$, $J(7,8)=14$, $J(7,6)=10$, 2 H, H–C(7,7')); 6,08 ($d \times d$, $J(8,7)=14$, $J(8,9)=9$, 2 H, H–C(8,8')); Sch. 6,24 und 6,285 (s, 14 H, vinyl. H). – $^{13}\text{C-NMR}$. (50,3 MHz, CDCl_3): 23,03 (C(18,18')); 23,14 (C(3,3')); 26,99 (C(17,17')); 27,67 (C(16,16')); 31,65 (C(2,2')); 32,61 (C(1,1')); 54,85 (C(6,6')); 121,05 (C(4,4')); 131,25, 132,08, 132,71, 133,08, 133,39, 133,57, 133,62, 134,03 und 136,78 ($\text{sp}^2\text{-C-Atome}$ der Polyenkette). – MS.: 480 (100, M^+), 465 (0,5, $M^+ - 15$), 454 (1, $M^+ - 26$), 424 (11, $M^+ - 56$), 403 (0,5, $M^+ - 77$), 374 (1,5, $M^+ - 106$), 368 (2, $M^+ - 112$), 358 (4, $M^+ - 122$), 346 (3, $M^+ - 134$), 302 (3,5, $M^+ - 178$), 91 (72).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] L. Bartlett, W. Klyne, W.P. Mose, P.M. Scopes, G. Galasko, A.K. Mallams, B.C.L. Weedon, J. Szabolcs & G. Tóth, *J. Chem. Soc. (C)* 1969, 2527.
- [2] N. Arpin & S. Liaen-Jensen, *Phytochemistry* 8, 185 (1969); G. Borch, S. Norgård & S. Liaen-Jensen, *Acta. Chem. Scand.* 25, 401 (1971).
- [3] a) R. Buchecker, H. Yokoyama & C.H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* 53, 1210 (1970); b) R. Buchecker & C.H. Eugster, *ibid.* 54, 327 (1971); c) *ibid.* 56, 1124 (1973).
- [4] V. Sturzenegger, R. Buchecker & G. Wagnière, *Helv. Chim. Acta* 63, 1074 (1980).
- [5] K. Noack & A.J. Thomson, *Helv. Chim. Acta* 62, 1902 (1979).
- [6] K. Noack, *Pure Appl. Chem.*, im Druck.
- [7] A. Moscovitz, *Tetrahedron* 13, 48 (1961); P. Crabbé, 'Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry', Holden-Day, San Francisco 1965, p.13.

²¹) Zuordnungen gemäss [35] [47].

- [8] *U. Weiss, H. Ziffer & E. Charney*, *Tetrahedron* 21, 3105 (1965); *E. Charney, H. Ziffer & U. Weiss*, *ibid.* 21, 3121 (1965).
- [9] *G. Wagnière & W. Hug*, *Tetrahedron Lett.* 1970, 4765; *ibidem*, *Helv. Chim. Acta* 54, 633 (1971); *ibidem*, *Tetrahedron* 28, 1241 (1972).
- [10] *E. A. Braude & E. S. Waight*, in: 'Progress in Stereochemistry' (Ed. W. Klyne), 1, 126, Butterworths, London 1954; *E. A. Braude*, *Experientia* 11, 457 (1955).
- [11] *L. Zechmeister*, in: «Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe» (Ed. L. Zechmeister), 18, 223, Springer, Wien 1960.
- [12] *J. C. J. Bart & C. H. MacGillivray*, *Acta Crystallogr.* B 24, 1587 (1968).
- [13] *I. Ueda & W. Nowacki*, *Z. Kristallogr.* 140, 190 (1974).
- [14] *E. Märki-Fischer, R. Buchecker & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* 65, in Vorbereitung.
- [15] *E. Guenther*, 'The Essential Oils', Vol. 2, 343, Van Nostrand, N.Y. 1949.
- [16] *F. W. Semmler & B. Zaar*, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 44, 52 (1911).
- [17] *A. Zumbbrunn*, Dissertation, Universität Zürich, in Vorbereitung.
- [18] *J. D. Surmatis & A. Ofner*, *J. Org. Chem.* 26, 1171 (1961).
- [19] *K. Bernhard, F. Kienzle, H. Mayer & R. K. Müller*, *Helv. Chim. Acta* 63, 1473 (1980).
- [20] *L. Zechmeister & A. Polgár*, *J. Am. Chem. Soc.* 65, 1522 (1943).
- [21] *A. Hofer & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* 65, 365 (1982).
- [22] *L. Zechmeister, A. L. Le Rosen, W. A. Schroeder, A. Polgár & L. Pauling*, *J. Am. Chem. Soc.* 65, 1940 (1943).
- [23] *H. Mayer*, *Pure Appl. Chem.* 51, 535 (1979); *A. Rüttimann & H. Mayer*, *Helv. Chim. Acta* 63, 1456 (1980).
- [24] *F. Texier-Boullet & A. Foucaud*, *Synthesis* 1979, 884.
- [25] *P. J. van den Tempel & H. O. Huisman*, *Tetrahedron* 22, 293 (1966).
- [26] *G. Englert*, *Helv. Chim. Acta* 58, 2367 (1975).
- [27] *A. Ishida & T. Mukaiyama*, *Chem. Lett.* 1976, 1127.
- [28] *E. J. Corey & A. Venkateswarlu*, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 6190 (1972).
- [29] *A. Rüttimann & H. Mayer*, *Helv. Chim. Acta* 63, 1456 (1980).
- [30] *H. H. Inhoffen, F. Bohlmann & G. Rummert*, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 569, 226 (1950).
- [31] *W. Eschenmoser, P. Uebelhart & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* 62, 2534 (1979).
- [32] *R. Buchecker, R. Egli, H. Regel-Wild, Ch. Tschärner, C. H. Eugster, G. Uhde & G. Ohloff*, *Helv. Chim. Acta* 56, 2548 (1973).
- [33] *P. S. Manchand, R. Rüegg, U. Schwieter, P. T. Siddons & B. C. L. Weedon*, *J. Chem. Soc.* 1965, 2019.
- [34] *Ch. Tschärner, C. H. Eugster & P. Karrer*, *Helv. Chim. Acta* 41, 32 (1958).
- [35] *H. P. Märki & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* 64, 1257 (1981).
- [36] *F. Haxo*, *Arch. Biochem.* 20, 400 (1949).
- [37] *J. B. Davis, L. M. Jackman, P. T. Siddons & B. C. L. Weedon*, *J. Chem. Soc.* 1966C, 2154.
- [38] *S. Liaaen-Jensen, S. Hertzberg, O. B. Weeks & U. Schwieter*, *Acta Chem. Scand.* 22, 1171 (1968).
- [39] *C. H. Eugster, R. Buchecker, Ch. Tschärner, G. Uhde & G. Ohloff*, *Helv. Chim. Acta* 52, 1729 (1969).
- [40] *G. Ohloff, E. Otto, V. Rautenstrauch & G. Snatzke*, *Helv. Chim. Acta* 56, 1874 (1973).
- [41] *R. Buchecker & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* 63, 2531 (1980).
- [42] *W. Eschenmoser, P. Uebelhart & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* 65, 353 (1982).
- [43] *A. Haag & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* 65, in Vorbereitung.
- [44] *M. J. Berenguer, J. Castells, J. Fernandez & R. M. Galord*, *Synthesis* 1973, 794.
- [45] *H. Mayer & J.-M. Santer*, *Helv. Chim. Acta* 63, 1467 (1980).
- [46] *G. Morris & R. Freeman*, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 760 (1979).
- [47] *C. H. Eugster*, *Pure Appl. Chem.*, im Druck.