

## 88. Technische Verfahren zur Synthese von Carotinoiden und verwandten Verbindungen aus 6-Oxo-isophoron. VI. Synthese von Rhodoxanthin und (3*RS*, 3'*RS*)-Zeaxanthin; Zugänge zur C<sub>15</sub>-Ringkomponente über 3-Oxo-jonon-Derivate<sup>1)</sup>

von Erich Widmer, Milan Soukup, Reinhard Zell, Emil Broger, Bruno Lohri, Roman Marbet und Teodor Lukáč

Zentrale Forschungseinheiten der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

Herrn Professor Dr. Walter Boguth zum 65. Geburtstag gewidmet

(24. II. 82)

---

Technical Procedures for the Synthesis of Carotenoids and Related Compounds from 6-Oxo-isophorone. VI. Synthesis of Rhodoxanthin and (3*RS*, 3'*RS*)-Zeaxanthin; Routes to the C<sub>15</sub>-Ring Component via 3-Oxo-ionone Derivatives

### Summary

The C<sub>15</sub>-ring component **4**, key intermediate of a new scheme for the synthesis of rhodoxanthin (**1**) and (3*RS*, 3'*RS*)-zeaxanthin (**3**), has been synthesized starting from 6-oxo-isophorone (**7**) via 3-oxo-cyclocitral and 3-oxo-ionone derivatives.

---

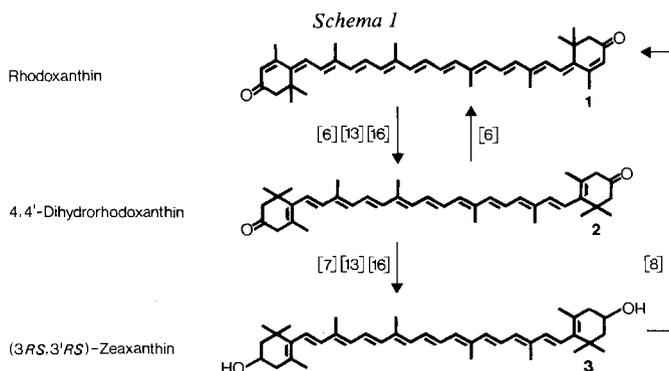
**1. Einleitung.** – Rhodoxanthin (= 4',5'-Didehydro-4,5'-*retro*- $\beta,\beta$ -carotin-3,3'-dion; **1**) ist ein in der Natur weitverbreitetes, intensiv rot pigmentierendes C<sub>40</sub>-Carotinoid (*Schema 1*). Es wurde sowohl in Pflanzen und Pilzen wie auch in höheren Organismen gefunden, so z. B. in den reifen Samenhüllen der Eibe (*taxus baccata*) [2], in *Lonicera webbiana* und *L. ruprechtiana* [3], im Pilz *Epicoccum nigrum* [4] sowie in den Federn bestimmter Vogelarten wie *Megaloprepia magnifica* [5]. Die Konstitution von Rhodoxanthin (**1**) wurde von Kuhn & Brockmann [6] aufgeklärt und später durch Karrer & Solmssen [7] bestätigt. Rhodoxanthin (**1**) ist neben Eschscholtzanthin (= 4',5'-Didehydro-4,5'-*retro*- $\beta,\beta$ -carotin-3,3'-diol) und Dianhydroeschscholtzanthin (= 2,3,2',3',4',5'-Hexadehydro-4,5'-*retro*- $\beta,\beta$ -carotin) eines der wenigen natürlichen Carotinoide mit *retro*-Konfiguration.

Die ersten Versuche zur Herstellung dieses Polyen-Derivates waren partial-synthetischer Natur. Entschel & Karrer [8] dehydrierten Zeaxanthin (=  $\beta,\beta$ -Carotin-3,3'-diol) mit Braunstein direkt zu **1**; weitere Partialsynthesen gingen von natürlichem Eschscholtzanthin aus, welches mit Braunstein [9] bzw. mit Silberoxid [10] in **1** übergeführt wurde.

Da diese Zugänge naturgemäss unergiebig blieben, wurden in der Folge verschiedene Totalsynthesen entwickelt. Mayer *et al.* [11] synthetisierten als erste

<sup>1)</sup> V. Mitteilung dieser Reihe: [1].

Rhodoxanthin (**1**) aus 6-Oxo-isophoron<sup>2)</sup> (= 2,6,6-Trimethyl-2-cyclohexen-1,4-dion; **7**) über 15 Stufen in ca. 2% Ausbeute. Kurz danach patentierte *Robeson* [13] die Überführung des allerdings relativ teuren und schwer zugänglichen 3,4-Dehydroretinals in Rhodoxanthin (**1**). Ausgehend von «Mesityloxid» (= 4-Methyl-3-penten-2-on) und Acetessigester gelangten *Surmatis et al.* [14] [15] in <1% Ausbeute auf zwei Wegen über ca. 16 Stufen zu Rhodoxanthin (**1**).

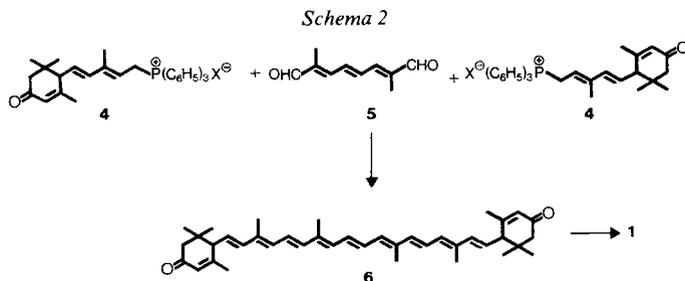


Rhodoxanthin (**1**) hat synthetisch auch die Bedeutung eines Zwischenproduktes für die Herstellung von (3RS, 3'RS)-Zeaxanthin (**3**, *Schema 1*). Aufbauend auf den Arbeiten von *Kuhn & Brockmann* (**1** → **2**) [6] sowie *Karrer & Solmssen* (**2** → **3**) [7] gelang *Mayer & Schwieter* [16] die Umwandlung von Rhodoxanthin (**1**) in (3RS, 3'RS)-Zeaxanthin (**3**) in zwei Reduktionsschritten mit Zink/Eisessig bzw. Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) über das nicht sehr stabile 4,4'-Dihydrorhodoxanthin (**2**) in hoher Ausbeute. Dies sind zwei der wenigen Beispiele von Reaktionen an C<sub>40</sub>-Carotinoid-Molekeln, welche relativ unproblematisch verlaufen.

Aufgrund der Bedeutung von Rhodoxanthin (**1**) und Zeaxanthin (**3**)<sup>3)</sup> in der Carotinoidreihe haben wir unsere grundlegende Bearbeitung der Chemie des 6-Oxo-isophorons (**7**) auch auf diese beiden Carotinoide ausgedehnt. Ziel dieser Arbeiten war die Entwicklung eines einfachen, effizienten synthetischen Zuganges nach dem schon für die Synthesen der Astaxanthine [17] [18], der 9,9'-di-*cis*-7,8,7',8'-Tetradehydroastaxanthine [19] und von Astacin [1] erfolgreich angewendeten Aufbauprinzip C<sub>15</sub>+C<sub>10</sub>+C<sub>15</sub> (*Schema 2*). In der vorliegenden Mitteilung beschreiben wir die Überführung von 6-Oxo-isophoron (**7**) in den benötigten C<sub>15</sub>-Ringbaustein **4** über verschiedene interessante Zwischenprodukte sowie im Vergleich dazu einen Zugang zu **4** ausgehend von  $\alpha$ -Jonon (**25**; s. unten). In der folgenden Mitteilung [20] werden wir dann über die bisher einfachste Umwandlung von 6-Oxo-isophoron (**7**) in den C<sub>15</sub>-Baustein **4**, dessen Kondensation mit dem Dialdehyd **5** zu 6,6'-Dihydrorhodoxanthin (**6**) sowie über die weitere Überführung in Rhodoxanthin (**1**) und (3RS, 3'RS)-Zeaxanthin (**3**) berichten.

<sup>2)</sup> Die hier verwendete Gerüstnumerierung entspricht der Carotinoid-Nomenklatur [12], während die ausführliche IUPAC-Nomenklatur nur in den Titeln des *Exper. Teils* angewandt wird.

<sup>3)</sup> Auf Vorkommen und Synthesen von Zeaxanthin werden wir in einer späteren Mitteilung näher eingehen.



**2. Ergebnisse.** – Nach bekanntem Verfahren [11] wurde 6-Oxo-isophoron (7) zunächst ins Monoacetal **8** übergeführt (Schema 3), wobei anstelle der *p*-Toluolsulfonsäure mit Vorteil die schwächere Phenylphosphonsäure als Katalysator eingesetzt wurde. Dadurch liess sich Harzbildung weitgehend verhindern und die Ausbeute an **8** bei hoher Reinheit auf 92% steigern.

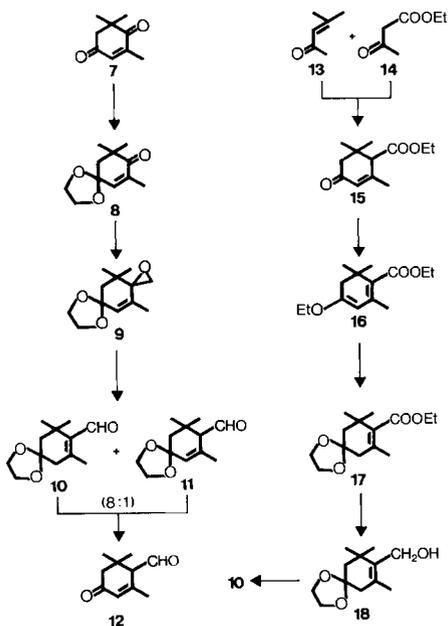
Im nächsten Schritt wurde das Keton **8** in Toluol mit Trimethylsulfoniumchlorid [21] oder Trimethylsulfonium-methylsulfat [22] und Natriumamid als Base zum Epoxid **9** umgesetzt (93% Ausbeute). Diese praxisnahe Arbeitsweise steht im Gegensatz zu herkömmlichen Verfahren [23] [24], wo meist in DMSO mit Basen wie Natriumhydrid oder Kalium-*t*-butylat gearbeitet wird.

Die Isomerisierung der Epoxymethano-Gruppe von **9** zur Aldehydfunktion unter Verwendung von klassischen Katalysatoren wie  $\text{MgBr}_2$ ,  $\text{LiBF}_4$ ,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  [25] oder Magnesiumalkoholaten [21] ergab in 40–50proz. Ausbeute Gemische **10/11** von wechselnder Zusammensetzung. Eine starke Verbesserung brachte die Verwendung von Pd(O)-Komplexen als Isomerisierungskatalysatoren.  $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$  wurde in jüngster Zeit verwendet zur Überführung von  $\alpha,\beta$ -Epoxyketonen in 1,3-Diketone [26] oder von Monoepoxiden von Alkadienen in aliphatische bzw. cyclische Ketone [27], wobei aber substratspezifisch oft die Allylalkohole als Hauptprodukte gebildet wurden. Es ist uns nun gelungen, diese Methode auch auf die Isomerisierung von 3,3-(Epoxymethano)cycloalkenen vom Typ **9** in Aldehyde zu übertragen, wobei sich in Übereinstimmung mit [28]  $\text{Pd}(\text{dba})_4$  als wesentlich aktiverer Katalysator als  $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$  erwies. Ein Katalysatoreinsatz von 0,5–1 mol-% genügte, wenn durch Zusatz von Triphenylphosphin eine partielle Ausfällung von Pd-Metall und der damit verbundene Katalysatorverlust verhindert wurden. Die Reaktion erfolgte bei 140° mit Vorteil ohne Lösungsmittel, wobei **10/11** (ca. 8:1) durch einfache Flachdestillation in annähernd 80proz. Ausbeute isoliert wurde. Die chemische Ausbeute (GC.) betrug > 90%. Üblicherweise wurde nicht aufgearbeitet, sondern das Isomerisierungsgemisch direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Es wurden keine Anstrengungen unternommen, **10** und **11** rein zu isolieren, da dies für die weitere Synthese unerheblich war. Dagegen haben wir das Aldehydgemisch **10/11** zu 6-Formyl-isophoron (= 3-Oxo-*a*-cyclocitral<sup>2</sup>); **12**) [29] hydrolysiert (74proz. Ausbeute bzgl. **9**). Damit ist dieser interessante Baustein in vier einfachen Reaktionsschritten in ca. 67proz. Ausbeute aus 6-Oxo-isophoron (**7**) zugänglich geworden.

<sup>4</sup>) dba = Dibenzylidenaceton.

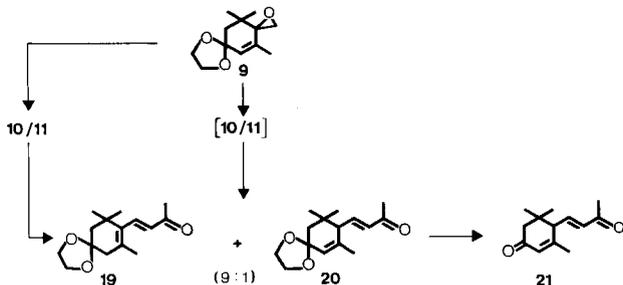
Schema 3

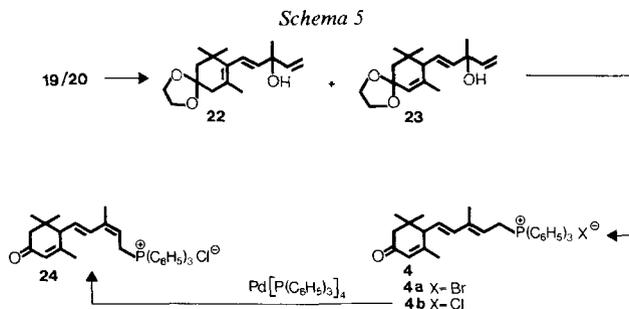


Der konjugierte Aldehyd **10** ist früher schon von *Surmatis et al.* [14] auf dem im *Schema 3* skizzierten 5stufigen Weg (**13–18**) in 10–12prozent. Ausbeute hergestellt und anschliessend durch direkte KOH-katalysierte Kondensation mit Aceton zum 3-Oxo- $\beta$ -jonon-monoacetal (**19**; Ausbeute ca. 42%) umgesetzt worden (*Schema 4*). Die Kondensation in siedendem Aceton benötigte 24 Std. Bei analoger Arbeitsweise, aber unter Zusatz eines Phasentransfer-Katalysators (Tetrabutylammoniumhydrogensulfat) wurde das Gemisch **10/11** in nur 4 Std. und in wesentlich höherer Ausbeute (62%) zum Gemisch der Jononderivate **19/20** (*Schema 4*) umgesetzt (**19/20**  $\approx$  9 : 1). Die Umsetzung von Oxiran **9** zu **19/20** ohne Isolierung von **10/11** war um etwa 5% effizienter als das Stufenverfahren.

Wie schon beim Aldehydgemisch **10/11** wurden auch auf der Jononstufe keine Versuche unternommen, das Isomerengemisch aufzutrennen. Wiederum wurde

Schema 4





jedoch **19/20** hydrolysiert, wobei in der hohen Ausbeute von >72% (37% bzgl. **9**) einheitliches 3-Oxo-*a*-jonon (**21**) erhalten wurde. Damit ist 3-Oxo-*a*-jonon (**21**) in vier einfachen Operationen in 32proz. Ausbeute auch aus 6-Oxo-isophoron (**7**) zugänglich geworden.

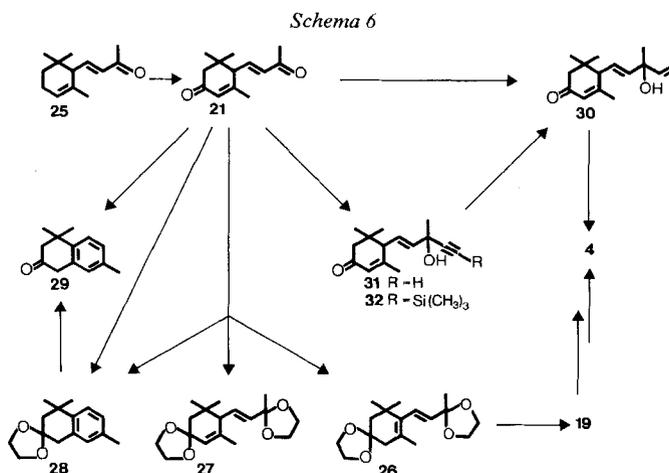
Zur Überführung in das Phosphoniumsalz **4** – die angestrebte C<sub>15</sub>-Ringkomponente – wurde **19/20** mit Vinylmagnesiumchlorid und das roh isolierte Produkt **22/23** mit Triphenylphosphin-hydrobromid umgesetzt. Ohne spezielle Vorkehrungen wurde bei der Phosphoniumsalz-Bildung das Acetal gespalten, und die Ringdoppelbindung in Konjugation mit der Carbonylgruppe quantitativ verschoben. Die Stufenausbeuten erreichten 96 bzw. 86%. Das Wittig-Salz **4a** kristallisiert sehr leicht, was Isolierung und Reinigung wesentlich erleichterte. Die alternative Herstellung von **22/23** mittels Äthinylierung und Partialhydrierung wurde nicht untersucht. Dieses Verfahren würde jedoch das toxische Vinylchlorid eliminieren.

Die Überführung von **22/23** ins Phosphoniumchlorid **4b** verlief weniger leicht, da bei der Umsetzung des tertiären Alkohols mit konzentrierter Salzsäure zum (nur roh isolierten) primären Chlorid in grösserem Ausmass das (9*Z*)-Isomere entstand. In der Folge fiel auch das Wittig-Salz **4b** als (*E/Z*)-Gemisch an, wobei **4b** nur schwer kristallisierte<sup>5</sup>) und in nur 38proz. Ausbeute isoliert wurde. Thermische Isomerisierungsversuche mit (9*E*/9*Z*)-Mutterlaugen von **4b** verliefen im Gegensatz zu analogen Wittig-Salzen (vgl. z. B. [17]) negativ. Isomerisierungsversuche mit  $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$  führten überraschenderweise zu Äquilibrierungsgemischen mit erhöhtem Gehalt an (9*Z*)-Isomerem **24**. Analoge Isomerisierungsversuche mit reinem **4a** führten ebenfalls zu Äquilibrierungsgemischen mit einem (9*E*/9*Z*)-Verhältnis von ca. 1:1.

Einem alternativen Aufbauprinzip folgend, könnte **22** auch in einen C<sub>15</sub>-Aldehyd übergeführt werden (z. B. durch Behandlung mit Pyridinium-chlorochromat), wie dies auf anderem Wege ausgehend von **19** in [15] schon beschrieben wurde. Dabei muss jedoch anschliessend zum Aufbau des C<sub>40</sub>-Gerüsts analog [15] mit einem zweifachen C<sub>10</sub>-Wittig-Salz umgesetzt werden. Von solchen Polyen-Diphosphoniumsalzen ist jedoch bekannt [30], dass sie sehr leicht unter Eliminierung Monophosphorane bilden und damit für die gewünschte Reaktion verlorengehen. Von entsprechenden Arbeiten wurde daher abgesehen.

Neben 6-Oxo-isophoron (**7**) bot sich auch *a*-Jonon (**25**) als billiges Ausgangsmaterial zum Aufbau der C<sub>15</sub>-Ringkomponente **4** an [31] (Schema 6). *a*-Jonon (**25**) wurde schon früher [32–34] mit *t*-Butylchromat zum 3-Oxo-*a*-jonon (**21**) oxydiert. Da diese Methode unergiebig und technisch ungeeignet ist, haben wir *a*-Jonon (**25**) mit Luft in Gegenwart von Kobaltacetat und Ammoniumbromid in Eisessig/Cyclohexan – ein neues Verfahren – mit über 40proz. Selektivität am C(3) oxydiert.

<sup>5</sup>) Reines (7*E*,9*E*)-Phosphoniumchlorid **4b** kristallisierte ausgezeichnet; vgl. [20].

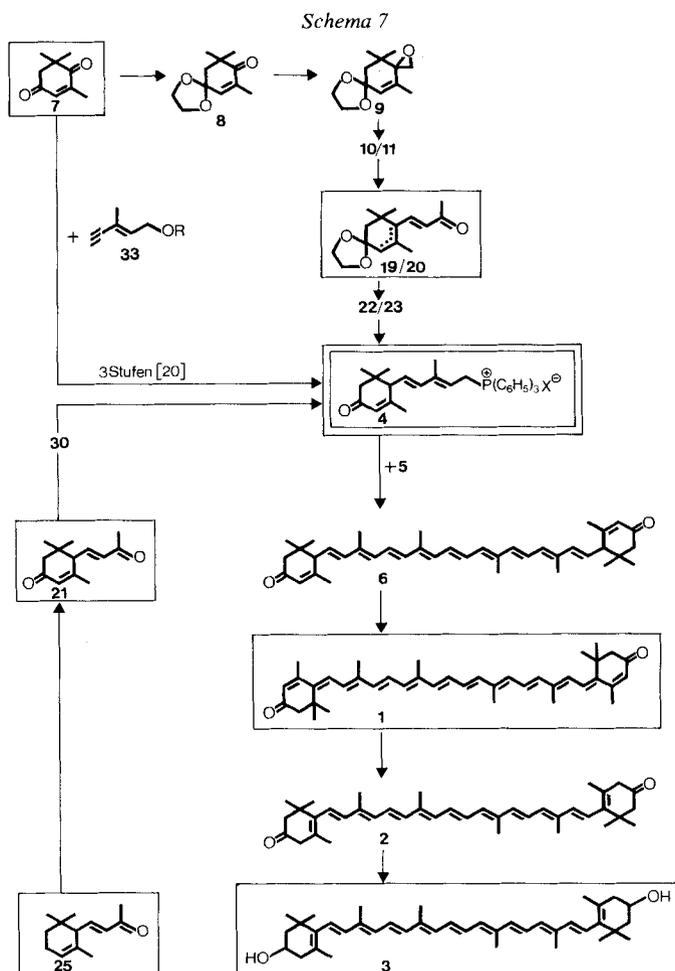


Durch die Verwendung von Cyclohexan als Cosolvens liess sich die Bildung von 3-Acetoxy- $\alpha$ -jonon zugunsten des gewünschten 3-Oxo- $\alpha$ -jonons (**21**) weitgehend unterdrücken. Aus dem Produktegemisch, das zudem noch 4-Acetoxy- und 4-Hydroxy- $\beta$ -jonon sowie 4,5-Epoxy-4,5-dihydro- $\alpha$ -jonon und auch polymere Produkte enthielt, wurde **21** durch direkte Kristallisation in 30proz. Ausbeute und ausgezeichneter Reinheit isoliert.

Kürzlich wurde 3-Oxo- $\alpha$ -jonon (**21**) von *Ellis et al.* [31] über das Diacetal **26** in das Monoacetal **19** übergeführt, womit der Anschluss an die bereits erwähnte Rhodoxanthin-Synthese von *Surmatis et al.* [14] vollzogen war. Eine informative Nacharbeitung dieser Acetalisierung von **21** – allerdings nicht in der in [31] beschriebenen grossen Verdünnung – ergab nach Chromatographie eine nur bescheidene Ausbeute (38%) an **26** neben geringen Mengen des Diacetals **27** sowie des Cyclisierungsproduktes **28**. Unter leicht modifizierten Acetalisierungsbedingungen entstand der Aromat **28** als Hauptprodukt in 72proz. Ausbeute. Hydrolyse von **28** führte zum  $\beta$ -Tetralon **29** [34]. Dieses liess sich auch direkt und in hoher Ausbeute (92%) aus 3-Oxo- $\alpha$ -jonon (**21**) in siedendem Toluol mit *p*-Toluolsulfonsäure als Kondensationsmittel herstellen.

Angesichts der unerwarteten Probleme bei der Herstellung des Diacetals **26** entschlossen wir uns zur direkten selektiven Vinylierung von 3-Oxo- $\alpha$ -jonon (**21**), obschon dabei möglicherweise für technische Verfahren ungeeignete, tiefe Reaktionstemperaturen zu erwarten waren. Überraschenderweise war aber die Selektivität schon bei  $-30^\circ$  praktisch quantitativ, wenn die Vinyl-Grignard-Reaktion nach der Inversmethode und mit Äther als Lösungsmittel ausgeführt wurde. Mit 1 Mol-Äquiv. Grignard-Reagens erfolgte bei ca. 90proz. Umsatz der Angriff praktisch ausschliesslich an der Carbonylgruppe der Seitenkette. Das nur roh aufgearbeitete Gemisch **30/21** (ca. 9:1) wurde direkt mit Triphenylphosphin-hydrobromid behandelt und das Wittig-Salz **4a** durch einfache Kristallisation in 75proz. Ausbeute (über beide Stufen) isoliert.

Auch die Äthinylierung von 3-Oxo- $\alpha$ -jonon (**21**) mit Lithiumacetylid in flüssigem Ammoniak bei  $-30^\circ$  führte relativ selektiv zum Äthynyl-substituierten



tertiären Alkohol **31**. Die Ausbeute nach Chromatographie erreichte jedoch bloss *ca.* 45%. Partialhydrierung von **31** mit *Lindlar*-Katalysator zu **30** und anschliessende Überführung von **30** ins *Wittig*-Salz **4a** verliefen dagegen leicht und mit den erwartet hohen Ausbeuten. Zur Vermeidung der Chromatographie auf der Stufe von **31** wurde **21** in Äther bei  $-30^{\circ}$  mit dem Lithiumsalz von Äthynyl-trimethylsilan [35] umgesetzt (Inversmethode). Das rohe Additionsprodukt **32** wurde mit Tetrabutylammonium-fluorid zu **31** desilyliert und dieses wie oben beschrieben in **4a** übergeführt. In diesem Verfahren erreichte die Ausbeute **21**  $\rightarrow$  **4a** 85%.

Damit war der Rhodoxanthin/Zeaxanthin-Baustein **4a** in nur 3–4 Stufen auch ausgehend von  $\alpha$ -Jonon (**25**) zugänglich geworden.

**3. Zusammenfassung.** – Ausgehend von 6-Oxo-isophoron (**7**) wurde das *Wittig*-Salz **4**, Schlüsselbaustein einer effizienten Synthese von Rhodoxanthin (**1**) und (3 *RS*, 3' *RS*)-Zeaxanthin (**3**) [20] in sechs einfachen Reaktionsschritten in *ca.* 35proz.

Gesamtausbeute zugänglich gemacht (*Schema 7*). In vereinfachter Arbeitsweise, bei der nur die im *Schema 7* mit Strukturformeln bezeichneten Zwischenprodukte rein isoliert wurden, liess sich die Synthese überdies in vier Verfahrensschritte zusammenfassen. Eine noch einfachere, von *a*-Jonon (**25**) ausgehende Route führte in nur drei Reaktions- bzw. in zwei Verfahrensschritten zur C<sub>15</sub>-Ringkomponente **4** (Gesamtausbeute ca. 25%). Überdies wurden präparativ interessante Zugänge zu 3-Oxo-*a*-jonon (**21**) (*Schema 4* und *6*) zu 6-Formyl-isophoron (= 3-Oxo-*a*-cyclo-citral; **12**; *Schema 3*) und zum Trimethyl- $\beta$ -tetralon **29** (*Schema 6*) erschlossen, sowie eine neue Herstellungsmethode für  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Aldehyde entwickelt.

In der nächsten Mitteilung [20] werden wir ein weiteres Dreistufenverfahren zum Aufbau von **4** aus 6-Oxo-isophoron (**7**) und **33**, einem C<sub>6</sub>-Vitamin-A-Zwischenprodukt [36], nach bewährtem Muster [17], wie auch die Überführung von **4** in Rhodoxanthin (**1**) und (3 *RS*, 3' *RS*)-Zeaxanthin (**3**) beschreiben.

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, G. Oesterheld, E. Glinz und W. Walther (GC., GC./MS. und HPLC.) sowie Dr. A. Dirscherl (Mikroanalysen).

### Experimenteller Teil

Karl Bolliger, Erich Bruni, Georg Etter, Fril. Ulla Forsberg, Carl Hiltbold, Josef Hürlimann, Nick J. Koszewski, Rudolf Rutscho, Ralph Schenk und Ernst Sprunger danken wir für ihre vorzügliche experimentelle Mitarbeit.

Allgemeines: S. [37]. Zusätzliche Abkürzung:  $t_R$  = Retentionszeit.

1. Herstellung von 7,9,9-Trimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-on (**8**). Ein Gemisch von 152 g (1 mol) 6-Oxo-isophoron (**7**), 276 ml (5 mol) Äthylenglycol, 15,8 g (0,1 mol) Phehylphosphonsäure und 1000 ml Benzol wurde unter gutem Rühren 94 Std. unter dem Wasserabscheider erhitzt. Bei RT. wurde die untenstehende Glycolphase abgetrennt und 2mal mit je 200 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Äther- und Benzolphasen wurden mit 200 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung sowie 4mal mit je 200 ml Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und dann i. RV. eingedampft. Das Rohmaterial (205,4 g) wurde i. HV. über eine 30-cm-*Vigreux*-Kolonnen destilliert (Sdp. 92°/0,07 Torr): 189,9 g (96,7%) öliges **8**. GC.-Reinheit 95,1%, d.h. effektive Ausbeute bzgl. **7** 91,9%. GC. (*QF-1*):  $t_R$  2,79 Min. (**8**) und 1,85 Min. (**7**). Die analytischen Daten entsprachen den publizierten Werten [11].

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub> (196,25) Ber. C 67,32 H 8,22% Gef. C 67,56 H 8,36%

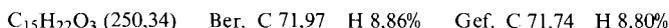
2. Herstellung von 4,12,12-Trimethyl-1,7,10-trioxadspirop[2.2.4.2]dodec-4-en (**9**). In 500 ml flüssigem Ammoniak wurden unter Rühren zunächst 0,5 g (1,2 mmol) Eisen(III)nitrat und dann 27,5 g (1,19 mol) Natrium gelöst. Nach beendeter Natriumamidbildung wurde bei Siedetemp. des Ammoniaks langsam eine Lösung von 196 g (1 mol) **8** in 1000 ml abs. Toluol zugetropft. Darauf wurden in kleinen Portionen 225,5 g (1,2 mol) Trimethylsulfonium-methylsulfat und dann 200 ml abs. Toluol zugegeben. Nun wurde innert 2 Std. das Ammoniak im Argonstrom abgedampft und das Gemisch über Nacht bei RT. weitergerührt. Nach Zugabe von 50 g NH<sub>4</sub>Cl wurde genutscht und das Filtrat i. RV. eingedampft. Das Rohprodukt (218,8 g) wurde bei 76–79°/0,17 Torr destilliert: 200 g (95,2%) **9** als farbloses Öl. GC.-Reinheit 98,2%, d.h. 93,4% effektive Ausbeute an **9**. GC. (*5%* *QF-1*):  $t_R$  3,83 Min. (**9**) und 2,79 Min. (**8**). DC. (Hexan/Äther 1:1): Rf 0,43 (**9**). – IR.: 1668*m* (C=O bzw. C=C, konj.), 1380*m* und 1365*m* (gem. Dimethyl), 1100*s*, 1035*s* (C–O–C), 880*m*, 840*m* (Epoxid). – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz)<sup>2</sup>: 0,88 und 1,08 (2*s*, 2 H<sub>3</sub>C–C(1)); 1,58 (*d*, *J* = 1,5, H<sub>3</sub>C–C(5)); 1,92 (*s*, 2 H–C(2)); 2,78 und 2,92 (*AB*-System, *J* = 5, 2 H–C(7)); 3,95 (*m*, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 5,62 (*m*, H–C(4)). – MS.: 210 (23, M<sup>+</sup>), 195 (42), 167 (53), 126 (87), 124 (89), 86 (100).

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> (210,27) Ber. C 68,55 H 8,63% Gef. C 68,26 H 8,65%

3. *Herstellung von 4-(7,9,9-Trimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-yl)-3-buten-2-on (19) und 4-(7,9,9-Trimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-yl)-3-buten-2-on (20)*. – 3.1. *Direktverfahren aus 9*. Unter Ar wurden 54,1 g (0,25 mol) **9** mit 1,5 g (1,3 mmol) Pd[P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]<sub>4</sub><sup>6)</sup> versetzt. Darauf wurde 4,5 Std. bei 140° (Badtemp.) gerührt, auf RT. abgekühlt, in 250 ml Aceton aufgenommen, mit 5 g (14,7 mmol) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat sowie 36,2 ml 10proz. KOH-Lösung versetzt und 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Einengen i. RV. wurde der Rückstand zwischen 1500 ml Hexan und 750 ml ges. NaCl-Lösung verteilt. Die wässrige Phase wurde 2mal mit 1500 ml Hexan extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. RV. eingedampft: 62,8 g rohes **19/20**. Destillation in einer Hickmann-Apparatur mit einer 3 cm langen Vigreux-Kolonne bei 105–107°/0,17 Torr ergab 37,3 g (59,6%) **19/20** als hellgelbes Öl. GC.-Reinheit 87,5%, d.h. effektive Ausbeute bzgl. **9**, 51,1%; Verhältnis **19/20** = 9:1; GC. (5% QF-1): *t<sub>R</sub>* 6,58 Min. (**20**), 6,84 Min. (**19**) und 3,83 Min. (**9**). DC. (Äther): Rf 0,43 (**19/20**). Die analytischen Daten der Hauptkomponente (**19**) entsprechen den publizierten Werten [14].

3.2. *Isolierung der Zwischenprodukte 7,9,9-Trimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]-7-decen-8-carbaldehyd (10) und 7,9,9-Trimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]-6-decen-8-carbaldehyd (11) aus Kap. 3.1*. Zu 30,9 g (142,7 mmol) **9** (GC.-Reinheit 97%) wurden 800 mg (1,42 mmol) Pd(dba)<sub>2</sub> und 1,5 g (5,71 mmol) Triphenylphosphin gegeben. Die Lösung wurde 4 Std. bei 140° gerührt (GC.: 83% **10** und 8% **11**) und das Gemisch direkt i. HV. bei 76–78°/0,04 Torr destilliert: 24,6 g (82,1%) **10/11** als farbloses Öl; Reinheit nach GC. 92,6%, d.h. effektive Ausbeute von 76% **10/11** im Verhältnis 8:1. GC. (5% QF-1): *t<sub>R</sub>* 6,58 Min. (**10**) und 4,13 Min. (**11**). Spektroskopische Daten für **10** s. [14].

3.3. *Selektive Acetalspaltung von 26 zu 19 (vgl. [31])*. Eine Lösung von 53,0 g (0,18 mol) **26** (aus Kap. 12) in 4300 ml 2proz. wässrigem CH<sub>3</sub>OH wurde bei RT. mit 5 ml 2N HCl versetzt und bis zum vollständigen Umsatz gerührt (GC.; ca. 2,5 Std.). Das Gemisch wurde mit 10 ml ges. wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt, dann i. RV. auf ca. 2000 ml konzentriert und der Rückstand mit 800 ml H<sub>2</sub>O und 2500 ml Äther aufgearbeitet. Der org. Extrakt wurde i. RV. eingedampft: 43,3 g Rohprodukt; Zusammensetzung nach GC. (5% OV-17): *t<sub>R</sub>* 9,7 Min. (**19**, 93,8%) und 6,9 Min. (**21**, 6,2%). 'Flash'-Chromatographie an 1,2 kg Kieselgel mit Hexan/Äther 2:1 ergab schliesslich 40,6 g (90,1% bzgl. **26**; 34,1% bzgl. **21**) **19** als gelbes, bald erstarrendes Öl, Smp. 36–38°, GC.-Reinheit 99,6%.



4. *Herstellung von 2,6,6-Trimethyl-4-oxo-2-cyclohexen-1-carbaldehyd (12)*. Ein Gemisch von 79,0 g (364 mmol) **9** (aus Kap. 2; GC.-Gehalt 97%) wurde mit 2,04 g (3,55 mmol) Pd(dba)<sub>2</sub> und 3,83 g (14,6 mmol) Triphenylphosphin unter Ar 4 Std. bei 140° (Badtemp.) gerührt, dann bei RT. mit 660 ml Tetrahydrofuran und 440 ml 0,1N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und weitere 6,5 Std. unter Rückfluss gerührt. Dann wurde mit 3mal 500 ml Äther extrahiert, die organische Phase neutralgewaschen, getrocknet und i. RV. eingedampft: 68,6 g rohes **12** (GC.: 82,3%). Destillation bei 88°/0,05 Torr lieferte 51,9 g (85,9%) **12** als farbloses Öl. GC.-Gehalt 91,2%, d.h. effektive Ausbeute 78,3%; GC. (5% QF-1): *t<sub>R</sub>* 5,56 Min. (**12**), 3,02 Min. (**9**), 4,07 Min. (**10**) und 3,12 Min. (**11**). DC. (Hexan/Äther 1:1): Rf 0,23 (**12**). – IR.: 2731m (CH=O), 1719s (CH=O), 1674m (C=O, konj.), 1631s und 1576m (C=C, Polyen), 1380s (gem. Dimethyl). – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz)<sup>2)</sup>: 1,12 und 1,20 (2s, 2 H<sub>3</sub>C–C(1)); 1,93 (d, J = 1,5, H<sub>3</sub>C–C(5)); 2,20 und 2,60 (AB-System, J = 18, 2 H–C(2)); 2,95 (d, J = 4, H–C(6)); 6,08 (br.s, H–C(4)); 9,7 (d, J = 4, H–C(7)). – MS.: 166 (12, M<sup>+</sup>), 138 (12), 123 (29), 111 (29), 110 (39), 109 (37), 82 (100), 67 (29).

5. *Herstellung von 4-(2,6,6-Trimethyl-4-oxo-2-cyclohexen-1-yl)-3-buten-2-on (= 3-Oxo-a-jonon; 21)*. – 5.1. *Hydrolyse von 19/20*. Eine Lösung von 17,2 g (64,7 mmol) **19/20** (aus Kap. 3; GC.-Reinheit 94,2%) in 700 ml Aceton wurde mit 17,2 g Amberlyst A-15 18 Std. bei RT. gerührt. Die Suspension wurde filtriert, das Filtrat mit 20 g Aktivkohle gerührt, die Suspension erneut filtriert und das Filtrat i. RV. eingedampft: 18,9 g **21**; nach Kristallisation aus 35 ml Äther/Hexan 1:6 wurden 11,7 g (80,0%) **21** (GC.-Reinheit 91,8%) erhalten. Wiederholte Umkristallisation aus Äther/Hexan ergab 9,6 g (72,0%) **21**, Smp. 72–73° (GC.-Reinheit 98%). DC. (Äther): Rf 0,44; GC. (5% QF-1): *t<sub>R</sub>* 8,1 Min. (**21**), 6,8 Min. (**19**) und 6,6 Min. (**20**).

5.2. *Katalytische Oxydation von 25*. Ein Gemisch von 10,4 g (41,6 mmol) Kobaltacetat-tetrahydrat, 4,0 g (41,6 mmol) Ammoniumbromid und 480 ml Eisessig/Cyclohexan 1:1 wurde unter Rühren und Einleiten eines O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>-Gemisches (1:2; 200 ml/Min.) auf 50° erhitzt. Etwa 10 Min. nach Erreichen dieser

<sup>6)</sup> Für die Anwendung von Pd(dba)<sub>2</sub> als Katalysator und die Isolierung des Aldehydgemisches **10/11** vgl. Kap. 3.2.

Temp. wurden zur tiefblauen Lösung 40,0 g (208 mmol)  $\alpha$ -Jonon (**25**; Gehalt 98proz.) auf einmal zugegeben. Nach 4,5 Std. war die Oxydation beendet. Das Gemisch wurde i. RV. weitgehend eingedampft und der Rückstand mit 50 g Eis und 50 ml Wasser versetzt. Die wässrige Emulsion wurde mit ca. 25 ml 10proz. NaOH-Lösung auf pH 6,5 gestellt und dann mit 3mal 150 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2mal 150 ml Wasser gewaschen, getrocknet und dann mit 40 g Kieselgel versetzt. Die Suspension wurde bei RT. gerührt (3 Std.), dann filtriert und der Kieselgelrückstand mit 200 ml Äther gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand (38 g) bei +5 bis –20° aus Äther/Hexan kristallisiert. Waschen der Kristalle mit kaltem (–20°) Äther/Hexan 2:1 ergab 13,4 g (31%) **21**, Smp. 74,5–76° ([34]: 72–73°), gemäss GC. (5% QF-1;  $t_R$  29,4 Min. (**21**) und 7,9 Min. (**25**)) 95% rein und >4% Polymere. DC. (Methylenchlorid/Aceton 10:1): Rf 0,58. Zur Analyse wurde noch 1mal aus Äther/Hexan umkristallisiert, Smp. 75–76,5°. – UV. (Äthanol): 238 (1070). – IR.: identisch mit denjenigen von VII in [38]. – <sup>1</sup>H-NMR.: identisch mit Spektren in [34] [39].

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (206,29) Ber. C 75,69 H 8,80% Gef. C 75,51 H 8,89%

6. Herstellung von 3-Methyl-1-(7,9,9-trimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-yl)-1,4-pentadien-3-ol (**22**) und 3-Methyl-1-(7,9,9-trimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-8-yl)-1,4-pentadien-3-ol (**23**). Zu einer Lösung von 125 g (0,5 mol) **19/20** (aus Kap. 3.1; GC.-Reinheit 99%) in 650 ml trockenem THF wurden innert 1 Std. bei RT. unter Rühren 650 ml (1,1 mol) ca. 15,8proz. Vinylmagnesiumchlorid-Lösung getropft. Nach weiteren 1,5 Std. bei RT. wurde das Gemisch auf eine Lösung von 287,5 g NH<sub>4</sub>Cl in 125 ml Eiswasser gegeben, das Produkt mit 2mal 750 ml Toluol extrahiert, die organische Phase mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. RV. eingedampft: 169 g **22/23**. Flachdestillation bei 113–115°/0,02 Torr ergab 137,8 g (99%) **22/23** als farbloses Öl; Reinheit nach GC. 97% (Verhältnis **22/23** = 9:1), d. h. effektive Ausbeute 96%. DC. (Äther): Rf 0,5. GC. (5% UCW):  $t_R$  11,68 Min. (**22**), 9,96 Min. (**23**), 6,9 Min. (**19**) und 5,5 Min. (**20**).

Eine Probe wurde an Kieselgel (Äther/Hexan 1:1) aufgetrennt und lieferte reines **22**. – IR.: 3430m br. (OH), 1647w (C=C), 1375m, 1360m (gem. Dimethyl), 1095s (C–O–C), 1021s (C–OH), 981m (CH=CH, *trans*). – <sup>1</sup>H-NMR. (60 MHz<sup>2</sup>): 1,12 (s, 2 H<sub>3</sub>C–C(1)); 1,45 (s, H<sub>3</sub>C–C(9)); 1,72 (d, J=1,5, H<sub>3</sub>C–C(5)); ca. 1,70 (*s*-artiges m, 2 H–C(2)); 1,78 (s, HO); 2,25–2,35 (m, 2 H–C(4)); 3,98 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 5,08 (d×d, J=11 und 1,5, 1 H–C(11)); 5,30 (d×d, J=16 und 1,5, 1 H–C(11)); 5,60 (d, J=16, H–C(8)); 6,05 (d×d, J=16 und 11, H–C(10)); 6,15 (d, J=16, H–C(7)). – MS.: 278 (3, M<sup>+</sup>), 260 (4), 207 (8), 192 (8), 159 (37), 122 (76), 121 (100).

7. Herstellung von 4-(3-Hydroxy-3-methyl-1,4-penta-dien-1-yl)-3,5,5-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (**30**). – 7.1. Direktverfahren aus **21**. Eine Lösung von 10,3 g (50 mmol) **21** (aus Kap. 5.2) in 150 ml trockenem Äther wurde bei –30° innert 20 Min. mit 30 ml (50 mmol) 14proz. Vinylmagnesiumchlorid-Lösung versetzt. Das Gemisch wurde weitere 40 Min. bei –30° gerührt, auf eine Lösung von 40 g NH<sub>4</sub>Cl in 200 ml H<sub>2</sub>O gegeben, das Produkt mit 3mal 200 ml Äther extrahiert und die org. Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i. RV. eingedampft: 14,1 g **30** (GC. (5% QF-1): 81% Produkt, 8,1% **21** und Nebenprodukte).

Zur Isolierung von reinem **30** wurde an Kieselgel (Äther/Hexan) chromatographiert. – IR.: 3422m br. (OH), 3086w (>C=CH<sub>2</sub>), 1658s (C=O, konj.), 1123m (C–OH), 1067m, 977m (CH=CH, *trans*), 916m (>C=CH<sub>2</sub>). – <sup>1</sup>H-NMR. (80 MHz<sup>2</sup>): 0,97 und 1,04 (2 s, 2 H<sub>3</sub>C–C(1)); 1,41 (s, H<sub>3</sub>C–C(9)); 1,92 (d, J=1,5, H<sub>3</sub>C–C(5)); 2,05 und 2,35 (AB-System, J=17, 2 H–C(2)); 2,27 (s, HO); 2,56 (d mit zusätzlicher Fernkopplung, J=8, H–C(6)); 5,10 (d×d, J=1,5 und 11, H–C(11)); 5,28 (d×d, J=1,5 und 16, H–C(11)); 5,55 (d×d, J=8 und 17, H–C(7)); 5,82 (d×d, J=1,5 und 17, H–C(8)); 5,93 (*s*-artiges m, H–C(4)); 6,01 (d×d, J=11 und 16, H–C(10)). – MS.: 234 (9, M<sup>+</sup>), 219 (16), 216 (6), 145 (67), 108 (100), 43 (61).

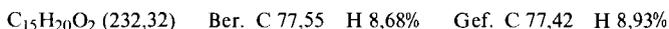
C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub> (234,34) Ber. C 76,88 H 9,46% Gef. C 76,62 H 9,22%

7.2. Aus **31**. Eine Lösung von 24,3 g (ca. 100 mmol) rohen **31** (vgl. Kap. 8.1; GC.-Reinheit ca. 73,6%) in 250 ml Äthanol wurde mit 5 mg 3,6-Dithiooctan-1,8-diol und 2,5 g Lindlar-Katalysator versetzt und bei RT. und Normaldruck hydriert (H<sub>2</sub>-Aufnahme ca. 2010 ml, ber. 1880 ml, Reaktionsdauer ca. 4 Std.). Dann wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat i. RV. eingedampft: 23,0 g gelbes Öl **30** (GC.-Reinheit: 72% **30**, 12,5% **31**). Dieses Material wurde direkt in Phosphoniumsalz **4a** übergeführt (vgl. Kap. 10.3).

7.3. Aus **21** via **32** und **31**. Eine Lösung von 6 g (ca. 20,4 mmol) rohen **31** (GC.-Reinheit 89,3%, vgl. Kap. 8.2) in 60 ml Äthanol wurde mit 30 mg 3,6-Dithiooctan-1,8-diol versetzt. Nach Zugabe von

800 mg Lindlar-Katalysator wurde bei RT. und Normaldruck hydriert ( $H_2$ -Aufnahme ca. 560 ml, ber. ca. 630 ml, Reaktionsdauer 50 Min.). Dann wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat i. RV. eingedampft; 5,2 g gelbes Öl **30** (GC.-Reinheit ca. 87,6%). Dieses Material wurde direkt in Phosphoniumsalz **4a** übergeführt (vgl. Kap. 10.4).

8. Herstellung von 4-(3-Hydroxy-3-methyl-1-penten-4-in-1-yl)-3,5,5-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (**31**). – 8.1. Aus **21**. Zu 150 ml flüssigem Ammoniak und 15 mg  $Fe(NO_3)_3$  wurden 2 g (2,9 mol) Lithiumdraht gegeben. Sobald die Lithiumamidbildung beendet war, wurden bei Rückflusstemp. des flüssigen Ammoniaks 70000ml Acetylen eingeleitet. Dann wurde noch 20 Min. gerührt und innert 2,5 Std. eine Lösung von 20,6 g (100 mmol) **21** in 100 ml Äther zugetropft. Nach Abdampfen des Ammoniaks im Argonstrom wurden 200 ml Äther zugegeben und das Gemisch bei  $-9^\circ$  auf eine Lösung von 20 g  $NH_4Cl$  in 100 ml Wasser gegossen. Es wurde 2mal mit je 200 ml Äther extrahiert, die vereinigte organische Phase 2mal mit je 150 ml halbg.  $NaHCO_3$ -Lösung, dann 3mal mit je 150 ml Wasser gewaschen, mit  $Na_2SO_4$  getrocknet und i. RV. eingedampft; 24,3 g (ca. 100%) rötliches Öl **31** (GC.: 73,61% **31**, 10% **21**). Zur Isolierung von reinem **31** wurde ein Aliquot an Kieselgel (Äther/Hexan) chromatographiert; reine Produktfraktionen wurden aus Äther/Hexan kristallisiert: **31** als farblose Kristalle, Smp.  $80-82^\circ$ . DC. (Äther): Rf ca. 0,5. GC. (5% QF-1):  $t_R$  9,09 Min. (**31**) und 12,64 Min. (**21**). – IR.: 3398s (OH), 3312s ( $C\equiv C-H$ ), 2114w ( $C\equiv C-H$ ), 1666s ( $C=O$ , konj.), 1633s ( $C=C$ , Polyen), 1388s und 1377s (gem. Dimethyl), 1131m, 1064m ( $C-OH$ ), 974m ( $CH=CH$ , trans), 651s ( $C\equiv C-H$ ). –  $^1H$ -NMR. (80 MHz) $^2$ : 1,01 und 1,08 (2 s, 2  $H_3C-C(1)$ ); 1,60 (s,  $H_3C-C(9)$ ); 1,88 (d,  $J=1,5$ ,  $H_3C-C(5)$ ); 2,10 und 2,35 (AB-System,  $J=16$ , 2  $H-C(2)$ ); 2,38 (s, HO); 2,55 (s,  $H-C(11)$ ); 2,63 (d,  $J=7$  mit zusätzlicher Fernkopplung,  $H-C(6)$ ); 5,73 (d,  $J=16$ ,  $H-C(8)$ ); 5,98 (d x d,  $J=16$  und 7,  $H-C(7)$ ); 5,98 (s mit zusätzlicher Fernkopplung,  $H-C(4)$ ). – MS.: 232 (< 1,  $M^+$ ), 217 (< 1); 191 (< 1), 176 (7), 109 (11), 108 (100), 69 (39).



8.2. Aus **32**. Eine Lösung von 7,2 g (20,4 mmol) rohem **32** (aus Kap. 9; GC.-Reinheit 86,5%) in 50 ml THF wurde auf  $+4^\circ$  abgekühlt und mit einer Lösung von 6,45 g (20,4 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid in 50 ml THF innert 15 Min. versetzt. Dann wurde noch 30 Min. bei  $4-6^\circ$  gerührt, danach mit 100 ml halbg.  $NaHCO_3$ -Lösung verdünnt und das Produkt mit 3mal je 150 ml Äther extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden 2mal mit je 150 ml Wasser gewaschen, mit  $Na_2SO_4$  getrocknet und i. RV. eingedampft; 6,1 g gelbliches Öl **31** (GC.-Reinheit 89,3%). Zur Überführung in **30** wurde dieses Material direkt weiter verwendet (vgl. Kap. 7.3).

9. Herstellung von 4-(3-Hydroxy-3-methyl-5-trimethylsilyl-1-penten-4-in-1-yl)-3,5,5-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (**32**) aus **21**. Eine Lösung von 5,5 g (50,3 mmol) Trimethyl(äthynyl)silan [35] (GC.-Reinheit ca. 90%) in 50 ml abs. THF wurde unter Ar auf  $-40^{97}$  abgekühlt, dann zuerst mit 5,2 g (59,8 mmol) LiBr und darauf mit 35,7 ml (50 mmol) 1,4M BuLi-Lösung (in Hexan) versetzt. Diese Lösung wurde dann langsam bei  $-30^{97}$  zu 10,3 g (50 mmol) **21**, gelöst in 40 ml abs. THF, getropft und ca. 15 Min. gerührt (laut GC. 86,7% **32** und 12% **21**). Darauf wurde das Gemisch auf  $-5^\circ$  erwärmt, mit 80 ml Wasser versetzt und bei RT. noch 20 Min. gerührt. Es wurde mit 3mal je 150 ml Äther extrahiert, die org. Phase 3mal mit je 150 ml Wasser neutral gewaschen, mit  $Na_2SO_4$  getrocknet und i. RV. eingedampft; 14,3 g (94%) gelbliches Öl (GC.-Reinheit: 86,5% **32**, 12% **21**), das direkt in die nächste Stufe (Kap. 8.2) eingesetzt wurde. GC. (5% QF-1):  $t_R$  11,82 Min. (**32**) und 12,68 Min. (**21**). Zur Isolierung von reinem **32** wurde an Kieselgel (Hexan/Äther) chromatographiert. – IR.: 3401s (OH), 2166m ( $C\equiv C$ ), 1659s ( $C=O$ , konj.), 1631s ( $C=C$ , Polyen), 1386s und 1376s (gem. Dimethyl), 1250s ( $C-Si$ ), 1123m und 1063m ( $C-OH$ ), 883s, 843s und 760s ( $C-Si$ ). –  $^1H$ -NMR. (80 MHz) $^2$ : 0,16 (s, 3  $CH_3Si$ ); 0,98 und 1,08 (2 s, 2  $H_3C-C(1)$ ); 1,60 (s,  $H_3C-C(9)$ ); 1,93 (d,  $J=1,5$ ,  $H_3C-C(5)$ ); 2,08 und 2,33 (AB-System,  $J=16$ , 2  $H-C(2)$ ); 2,60 (d,  $J=8$ ,  $H-C(6)$ ); 2,83 (s, HO); 5,75 (d,  $J=16$ ,  $H-C(8)$ ); 5,95 (d x d,  $J=16$  und ca. 8,  $H-C(7)$ ); 5,97 (s-artiges m,  $H-C(4)$ ). – MS.: 283 (16,  $M^+ - CH_3$ ), 167 (31), 141 (45), 139 (28), 108 (100), 73 (82), 43 (41).



10. Herstellung von [3-Methyl-5-(2,6,6-trimethyl-4-oxo-2-cyclohexen-1-yl)-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid (**4a**). – 10.1. Aus **19/20** via **22/23**. Eine Lösung von 137 g (473 mmol) **22/23** (aus

7) Ein nachträglich bei  $0^\circ$  durchgeführtes, analoges Experiment verlief mit noch etwas besserem Erfolg.

Kap. 6) in 400 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde bei  $0^\circ$  mit 162 g (473 mmol) Triphenylphosphoniumbromid versetzt, 16 Std. bei RT. gerührt und dann i. RV. auf ca. 200 ml konzentriert. Bei RT. wurden unter Rühren total 1200 ml Essigester in 4 Std. zugepft, wobei nach Animpfen **4a** auskristallisierte. Nach 21 Std. bei RT. wurde abfiltriert, mit Essigester gründlich gewaschen und i. V. getrocknet: 220 g (83% bzgl. **22/23**) **4a**, Smp. 170–173° (Zers.). Ein weiterer, analog ausgeführter Versuch ergab **4a** in 85,6% Ausbeute. DC. (Essigsäure-butylester/Ameisensäure/Wasser 40:9:1): Rf ca. 0,35. – IR.: 1657s (C=O, konj.), 1634m, 1591m, 1490m (C=C, konj.), 1117s (P–Ph), 745s, 720s, 690s (CH=CH, *trans*). –  $^1\text{H-NMR}$ . (60 MHz) $^2$ ): 0,92 und 1,02 (2 s, 2  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1)$ ); 1,43 (*d*,  $J_{\text{P,H}}=4$ ,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(9)$ ); 1,87 (*d*,  $J=1,5$ ,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(5)$ ); 2,03 und 2,30 (*AB*-System,  $J=17$ , 2 H–C(2)); 2,57 (*d*,  $J=9$ , H–C(6)); 4,87 (*d* × *d*,  $J_{\text{P,H}}=16$  und 8, mit zusätzlicher Fernkopplung, 2 H–C(11)); 5,4 (*m*, H–C(10)); 5,78 (*d*,  $J=15,5$ , zusätzliche Fernkopplung u. a. mit P, H–C(7)); 5,88 (*s*, mit Fernkopplung, H–C(4)); 6,11 (*d*,  $J=15,5$  und zusätzliche Fernkopplung, H–C(8)); 7,5–8,1 (*m*, 15 arom. H).

$\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{BrOP}$	Ber. C 70,84	H 6,49	Br 14,28	P 5,54%
(559,53)	Gef. " 70,45	" 6,57	" 14,55	" 5,57%

10.2. Aus **21** via **30**. Das gesamte Rohprodukt **30** (14,1 g) aus Kap. 7.1 wurde in 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst, bei  $0^\circ$  mit 15,45 g (45 mmol) Triphenylphosphoniumbromid versetzt und 3 Std. bei  $0^\circ$  sowie 15 Std. bei RT. gerührt. Die Lösung wurde i. RV. eingedampft, der Rückstand in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit Essigester versetzt. Nach Animpfen wurde die entstandene Suspension über Nacht gerührt, genutscht, das Produkt mit Essigester ausgewaschen und i. HV. getrocknet: 21,7 g (75,4% bzgl. **21**) **4a**, Smp. 145–156° (Zers.); gemäss  $^1\text{H-NMR}$ . bestand dieses Produkt aus einem (4:1)-Gemisch der (9*E*/9*Z*)-Isomeren.

10.3. Aus **21** via **31**. Das nach Kap. 7.2 erhaltene Rohprodukt **30** (23,0 g; nach GC. 72proz.) wurde mit 22,9 g (66,7 mmol) Triphenylphosphoniumbromid analog Kap. 10.1 umgesetzt: 31,7 g (56,7% bzgl. **21**) **4a**, Smp. 161–164°. Gemäss  $^1\text{H-NMR}$ . (5:1)-Gemisch der (9*E*/9*Z*)-Isomeren.

10.4. Aus **21** via **32**. Das nach Kap. 7.3 erhaltene Rohprodukt **30** (5,2 g; nach GC. 87,6proz.) wurde mit 6,96 g (20,3 mmol) Triphenylphosphoniumbromid analog Kap. 10.1 umgesetzt: 9,5 g (84,6% bzgl. **21**) **4a**, Smp. 167–168°. Gemäss  $^1\text{H-NMR}$ . (85:15)-Gemisch der (9*E*/9*Z*)-Isomeren.

11. Herstellung der [3-Methyl-5-(2,6,6-trimethyl-4-oxo-2-cyclohexen-1-yl)-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumchloride **4b** bzw. **24**. Eine Lösung von 7,0 g (23,1 mmol) **22/23** (GC.: 92%; analog Kap. 6) in 22 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde bei  $0^\circ$  mit 6,6 g (25 mmol) Triphenylphosphin und 7,0 ml (33 mmol) 17proz. Lösung von HCl-Gas in abs.  $\text{CH}_3\text{OH}$  versetzt, 1 Std. bei  $0^\circ$  und 5 Std. bei RT. gerührt und dann i. RV. eingedampft: 17,5 g Rohprodukt, das aus 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  mit Essigester bei RT. kristallisiert wurde: 4,5 g (37,8%) **4b**, Smp. 160–163° (Zers.). Die spektroskopischen Daten waren analog denen von **4a**.

Die Mutterlauge wurde i. RV. eingedampft, der Rückstand mit 50 ml Essigester und 700 mg  $\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_4$  versetzt und die Lösung 18 Std. unter Rückfluss gerührt, wobei **24** auskristallisierte. Die Suspension wurde bei RT. filtriert und das Produkt i. V. getrocknet: 2,26 g (19%) (2*Z*)-Isomeres **24** (Gesamtausbeute an **4b/24**: 6,67 g (56,8% bzgl. **22/23**)), Smp. 167–171°. – IR.: 1658s (C=O, konj.), 1625m (C=C, konj.), 1586w, 1573w, 1482w (Aromat), 1377m (gem. Dimethyl), 1111s (P–Phenyl), 996m, 977m (CH=CH, *trans*), 744s, 722s, 691s (Aromat). –  $^1\text{H-NMR}$ . (80 MHz) $^2$ ): 0,88 und 1,00 (2 s, 2  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1)$ ); 1,81 (*d*,  $J_{\text{P,H}}=5$  und zusätzliche Fernkopplung,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(9)$ ); 1,84 (*s*,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(5)$ ); 2,03 und 2,22 (*AB*-System,  $J=16$ , 2 H–C(2)); 2,88 (*br.d*,  $J=10$ , H–C(6)); 4,70–5,30 (*m*, H–C(10) und 2 H–C(11)); 5,62 (*d* × *d*,  $J=15$  und 10, H–C(7)); 5,88 (*d*,  $J=1,5$ , H–C(4)); 6,88 (*d*, mit zusätzlicher Fernkopplung,  $J=15$ , H–C(8)); 7,50–8,10 (*m*, 15 arom. H).

$\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{ClOP} \cdot 0,8 \text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$	Ber. C 74,13	H 7,13	Cl 6,37%
(515,08 + 0,8 $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ )	Gef. " 74,24	" 7,30	" 6,05%

12. Herstellung von 7,9,9-Trimethyl-8-[(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)vinyl]-1,4-dioxaspiro[4.5]-7-decen (**26**). Ein Gemisch von 103,1 g (0,50 mol) **21**, 124,5 g (2,0 mol) Äthylen glycol und 0,1 g *p*-Toluolsulfonsäure in 1500 ml Benzol wurde 88 Std. unter dem Wasserabscheider unter Rückfluss gerührt, dann bei RT. mit wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  aufgearbeitet und i. RV. eingedampft: 148,5 g gelbes Öl; Zusammensetzung nach GC. (5% *OV-17*):  $t_R$  7,8 Min. (**28**, 8,9%), 8,8 Min. (**27**, 18,2%).

11,6 Min. (**26**, 49,5%) und weitere isomere Mono- bzw. Diacetale. Das Gemisch wurde durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Äther 2:1) aufgetrennt und **26** rein isoliert: 55,6 g (37,8%) **26**, nach GC. zu 99,7% rein. Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen in [31] überein.

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (294,39)	Ber. C 69,36	H 8,90%	Gef. C 69,68	H 9,31%
---	--------------	---------	--------------	---------

13. *Herstellung von 4',4'7-Trimethyl-1',2',3',4'-tetrahydro-spiro[1,3-dioxolan-2,2'-naphthalin] (28)*. Ein Gemisch von 10,3 g (50 mmol) **21**, 15,5 g (250 mmol) Äthylenglycol und 0,2 g *p*-Toluolsulfonsäure in 60 ml Toluol wurde 8 Std. unter dem Wasserabscheider unter Rückfluss gerührt, dann bei RT. mit wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> aufgearbeitet und der Extrakt i. RV. eingedampft; Destillation i. KR. bei 150°/0,55 Torr ergab 9,0 g (77,5%) **28**, nach GC. zu 91,7% rein (effektive Ausbeute 71,6%); GC. (5% OV-17): *t<sub>R</sub>* 6,9 Min. (**21**) und 7,8 Min. (**28**). – IR.: 1654<sub>w</sub>, 1623<sub>w</sub> (Aromat), 1102<sub>s</sub>, 1036<sub>m</sub>, 1002<sub>m</sub> (C–O–C), 954<sub>m</sub> (CH=CH, *trans*). – <sup>1</sup>H-NMR. (80 MHz)<sup>2</sup>: 1,38 (2 s, 2 H<sub>3</sub>C–C(1)); 1,89 (verbr.s, 2 H–C(2)); 2,29 (s, H<sub>3</sub>C–Aryl); 2,98 (verbr.s, 2 H–C(4)); 3,99 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 6,75–7,38 (m, 3 arom. H). – MS.: 232 (45, M<sup>+</sup>, 217 (90), 173 (20), 146 (100), 131 (31), 115 (12).

14. *Herstellung von 4,4,7-Trimethyl-3,4-dihydro-2(1H)-naphthalinon (29)*. – 14.1. *Direktverfahren aus 21*. Eine Lösung von 103,1 g (0,50 mol) **21** und 5,0 g *p*-Toluolsulfonsäure in 1000 ml Toluol wurde 20 Std. unter dem Wasserabscheider unter Rückfluss gerührt, bei RT. mit wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> aufgearbeitet und der Extrakt i. RV. eingedampft; Destillation bei 93–94°/0,3 Torr ergab 87,0 g (92,4%) **29** (nach GC. zu 99,7% einheitlich) als gelbes, bald erstarrendes Öl, Smp. 33–34°; GC. (5% OV-17): *t<sub>R</sub>* 6,9 Min. (**21**) und 5,3 Min. (**29**). – <sup>1</sup>H-NMR. und MS.: s.[34].

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O (188,27) Ber. C 82,94 H 8,57% Gef. C 82,52 H 8,85%

14.2. *Acetalspaltung von 28*. Eine Lösung von 16,1 g (69,3 mmol) **28** (aus Kap. 13) in 250 ml Aceton wurde mit 0,2 g *p*-Toluolsulfonsäure versetzt, 18 Std. unter Rückfluss gerührt und dann i. RV. eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Äther verteilt und der org. Extrakt eingedampft. Destillation des Rückstandes i. KR. bei 130°/0,2 Torr ergab schliesslich 11,4 g (87,4%) **29**. Reinheit nach GC. 97,8%; GC. (5% OV-17): *t<sub>R</sub>* 8,3 Min. (**28**) und 5,3 Min. (**29**).

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Widmer, T. Lukáč, K. Bernhard & R. Zell, *Helv. Chim. Acta* 65, 671 (1982).
- [2] R. Kuhn & H. Brockmann, *Chem. Ber.* 66, 828 (1923).
- [3] A. K. Rahman & K. Egger, *Z. Naturforsch. C* 28, 434 (1979).
- [4] F. H. Foppen & O. Gribanovski-Sassu, *Biochem. J.* 106, 97 (1968).
- [5] O. Völker, *Wiss. Veröff. Deut. Ges. Ernähr.* 9, 282 (1963).
- [6] R. Kuhn & H. Brockmann, *Chem. Ber.* 66, 407 (1933).
- [7] P. Karrer & U. Solmssen, *Helv. Chim. Acta* 18, 477 (1935).
- [8] R. Entschel & P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* 42, 466 (1959).
- [9] L. Jaeger & P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* 46, 687 (1963).
- [10] C. Bodea, V. Tamas & G. Neamtu, *Rev. Roum. Chim.* 9, 839 (1964).
- [11] H. Mayer, M. Montavon, R. Rüegg & O. Isler, *Helv. Chim. Acta* 50, 1606 (1967).
- [12] IUPAC Commission on Nomenclature of Organic Chemistry and IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, *Pure Appl. Chem.* 41, 407 (1975).
- [13] C. D. Robeson, *Eastman Kodak Co.*, Rochester, New York, U.S. Pat. No. 667001 (T. 13) (1967).
- [14] J. D. Surmatis, A. Walser, J. Gibas & R. Thommen, *J. Org. Chem.* 35, 1053 (1970).
- [15] J. D. Surmatis, A. Walser, J. Gibas, U. Schwieter & R. Thommen, *Helv. Chim. Acta* 53, 974 (1970).
- [16] H. J. Mayer & U. Schwieter, *Schweiz. Patentanmeldung* No 4338/68 vom 22.3.1968.
- [17] E. Widmer, R. Zell, E. A. Broger, Y. Cramer, H. P. Wagner, J. Dinkel, M. Schlageter & T. Lukáč, *Helv. Chim. Acta* 64, 2436 (1981).
- [18] R. Zell, E. Widmer, T. Lukáč, H. G. W. Leuenberger, P. Schönholzer & E. A. Broger, *Helv. Chim. Acta* 64, 2447 (1981).
- [19] R. Zell & E. Widmer, *Helv. Chim. Acta* 64, 2463 (1981).
- [20] E. Widmer, R. Zell, H. J. Grass & R. Marbet, *Helv. Chim. Acta* 66, 958 (1982).
- [21] M. Rosenberger, W. Jackson & G. Saucy, *Helv. Chim. Acta* 63, 1665 (1980).
- [22] E. L. Colichman & D. L. Love, *J. Org. Chem.* 18, 40 (1953).
- [23] V. Franzen & H. G. Driesen, *Chem. Ber.* 96, 1881 (1963).

- [24] *E. J. Corey & M. Chaykovsky*, *J. Am. Chem. Soc.* *87*, 1353 (1965).
- [25] *Houben-Weyl 7/1*, 237 (1954).
- [26] *M. Suzuki, A. Watanabe & R. Noyori*, *J. Am. Chem. Soc.* *102*, 2095 (1980).
- [27] *M. Suzuki, Y. Oda & R. Noyori*, *J. Am. Chem. Soc.* *101*, 1623 (1979).
- [28] *M. F. Rettig & P. M. Mailis*, *Ignor. Synth.* *17*, 135 (1977).
- [29] *Japan. Tobacco & Salt Pub.*, JP-145421, 12.11.1979.
- [30] *J. A. Ford & C. V. Wilson*, *J. Org. Chem.* *26*, 1433 (1961).
- [31] *P. R. Ellis, A. E. Faruk, G. P. Moss & B. C. L. Weedon*, *Helv. Chim. Acta* *64*, 1092 (1981).
- [32] *V. Prelog & M. Osgan*, *Helv. Chim. Acta* *35*, 986 (1952).
- [33] *D. L. Roberts*, U.S. 3217718; *s. Chem. Abstr.* *64*, 5466 (1966).
- [34] *D. L. Davis, K. L. Stevens & L. Jurd*, *J. Agric. Food Chem.* *24*, 187 (1976).
- [35] *V. Krüerke*, *J. Organomet. Chem.* *21*, 83 (1970).
- [36] *O. Isler* (Herausgeber). 'Carotenoids', Birkhäuser-Verlag, Basel 1971.
- [37] *E. Widmer, R. Zell, T. Lukáč, M. Casadei, P. Schönholzer & E. A. Broger*, *Helv. Chim. Acta* *64*, 2405 (1981).
- [38] *R. Buchecker, P. Hamm & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* *57*, 631 (1974).
- [39] *A. J. Aasen, B. Kimland & C. R. Enzell*, *Acta Chem. Scand.* *27*, 2107 (1973).