

## 232. Synthese von Diterpenen als mögliche biogenetische Vorläufer des C<sub>20</sub>-Carotinoides Crocetin

von Heidi Schurtenberger<sup>1)</sup>, Ulrich Vögeli<sup>2)</sup> und Hanspeter Pfander\*

Institut für organische Chemie der Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

(21.VII.81)

---

### Synthesis of Diterpenes as Possible Biogenetic Precursors of the C<sub>20</sub>-Carotenoid Crocetin

#### Summary

With regard to the investigation of the biosynthesis of the C<sub>20</sub>-carotenoids in saffron the four diterpenes **6–9** were synthesized, who differ only in their degree of saturation. A detailed analysis of their <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR spectra has been achieved by their mutual comparison.

---

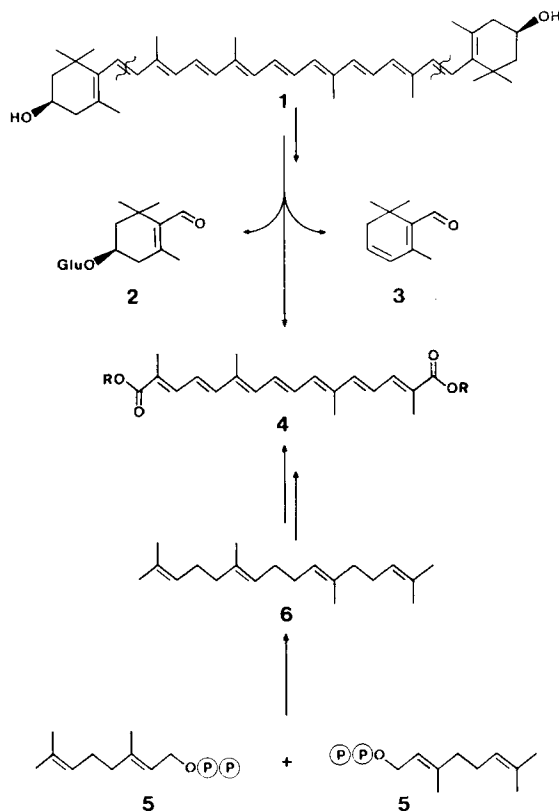
**Einleitung.** – Aus *Safran electus pulvis* wurden in früheren Arbeiten [1] [2] verschiedene Glycosylester der C<sub>20</sub>-Polyendicarbonsäure Crocetin (**4**; R = H) isoliert. Für die Biosynthese dieser Pigmente wurde schon frühzeitig die Hypothese eines oxydativen Abbaus aus einem C<sub>40</sub>-Carotinoid aufgestellt [3]. Insbesondere das Auftreten von Pikrocrocetin (**2**) und Safranal (**3**), beides mögliche Abbauprodukte von Zeaxanthin (**1**), liess diesen Schluss als plausibel erscheinen (*Schema 1*). In der Zwischenzeit konnte weiter gezeigt werden, dass Pikrocrocetin die gleiche Konfiguration wie Zeaxanthin (= (3*R*, 3'*R*)-β,β-Carotin-3, 3'-diol) aufweist [4] [5]. Zweifel an dieser Hypothese ergaben sich jedoch, als gezeigt wurde, dass C<sub>30</sub>-Carotinoide in *Streptococcus faecium* und *Staphylococcus aureus* durch Dimerisierung von Farnesylpyrophosphat (C<sub>15</sub>) entstehen [6], analog zu den C<sub>40</sub>-Carotinoiden, die sich durch Dimerisierung von Geranylgeranylpyrophosphat (C<sub>20</sub>) bilden [7]. C<sub>20</sub>-Carotinoide wie Crocetin (**4**) könnten analogerweise durch Dimerisierung von Geranylpyrophosphat (**5**) und anschliessende Dehydrierung entstehen, wobei die C<sub>20</sub>-Kohlenwasserstoffe **6–9** als biogenetische Vorläufer gebildet würden. Durch anschliessende Oxydation ist eine Überführung von **9** in Crocetin (**4**) durchaus denkbar. Im Hinblick auf ein mögliches Vorkommen in Safran wurden daher die C<sub>20</sub>-Kohlenwasserstoffe **6–9** als Referenzsubstanzen synthetisiert. Die Kenntnis ihrer physikalischen Daten sollte das Suchen nach ihrem natürlichen Vorkommen wesentlich erleichtern. Die Verbindungen **6** und **7** wurden bereits früher beschrieben

---

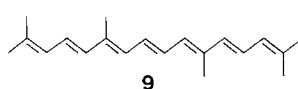
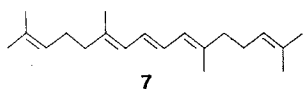
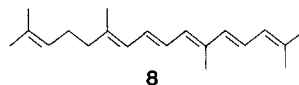
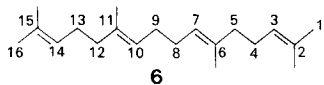
<sup>1)</sup> Teil der Dissertation von H. Schurtenberger, Bern 1980.

<sup>2)</sup> Kantonales Laboratorium, Muesmattstrasse 19, 3012 Bern.

Schema 1



[8–14]. Ihre Synthese, welche auch im Hinblick auf den spektroskopischen Vergleich (insbesondere hochauflösende  $^1\text{H}$ -NMR- und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie) mit **8** und **9** erfolgte, wurde weitgehend gemäss veröffentlichten Synthesewegen realisiert.



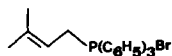
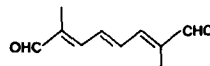
**Ergebnisse und Diskussion.** – *Synthese von 2,6,11,15-Tetramethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen (=8,8'-Diapolycopersen [15] oder Digeranyl; 6).* Die Synthese von **6** erfolgte nach [8], wobei für die Substitution der OH-Gruppe des Geraniols (**10**)  $\text{CBr}_4/\text{Ph}_3\text{P}$  verwendet wurde [16]. Bei der Kupplungsreaktion des Geranyl sulfons (**11**) [17] mit dem dabei entstandenen Geranyl bromid (**12**) entstanden *ca.* 10% des  $\gamma$ -Addukts,



Kristallisation trennen liessen, wurde der Umweg über die Verseifung und anschließende Wiederveresterung des Isomeren **18** zum  $C_{10}$ -Methylester **19** gewählt.

Durch Reduktion von **19** zum  $C_{10}$ -Alkohol **20** und anschließende Oxydation wurde der  $C_{10}$ -Aldehyd **21** gewonnen, der zusammen mit dem Geranyl-Wittig-Salz **13** die gewünschte Verbindung **8** in einer Gesamtausbeute von 8,1% (bzgl. **15**) als reines (all-*E*)-Isomeres lieferte. Verbindung **8** wurde bisher in der Literatur noch nicht beschrieben.

Synthese von (all-*E*)-2,6,11,15-Tetramethyl-2,4,6,8,10,12,14-hexadecaheptaen (=8,8'-Diapocarin [15]; **9**). Verbindung **9** wurde nach [17] aus 3,3-Dimethylallyl-Wittig-Salz **22** und dem symmetrischen  $C_{10}$ -Dialdehyd **23** in 62% Ausbeute (bzgl. **23**)

**22****23**

als reines (all-*E*)-Isomeres erhalten. Während die Verwendung von BuLi/THF als Base oder Epoxybutan unter Rückfluss hohe Anteile an (*Z*)-Isomeren lieferte, wurde bei der Reaktion mit Epoxybutan im Bombenrohr lediglich die kristalline (all-*E*)-Verbindung isoliert.

**<sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren.** – Die in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen eignen sich besonders gut für eine <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Analyse auf der Grundlage eines sorgfältigen Spektrenvergleichs.

**<sup>1</sup>H-NMR-Spektren.** Die durch Computersimulierung (*Simeq* II, *M. J. A. de Bie*, Utrecht, und *Varian AG*, Zug) verfeinerten Daten der 400-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Verbindungen **6**, (all-*E*)-**7**, (*Z*)-**7**, **8** und **9** sind in den *Tab. 1* und *2* enthalten. In allen

Tab. 1. Chemische Verschiebungen gegenüber Tetramethylsilan ( $=0$  ppm);  $\pm 0,01$  ppm) im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **6**, (all-*E*)-**7**, (*Z*)-**7**, **8** und **9** ((D<sub>6</sub>)Benzol, ca. 5 mg/0,5 ml<sup>a</sup>)

H-Atom	<b>6</b>	(all- <i>E</i> )- <b>7</b>	( <i>Z</i> )- <b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
H-C(1)	1,67	1,67	1,66	1,71 <sup>b</sup>	1,71 <sup>c</sup>
H-C(3)	5,23	5,23	5,22	6,04	6,05
H-C(4)	2,13	2,14	2,14	6,58	6,60
H-C(5)	2,13	2,14	2,14	6,37	6,39
H-C(7)	5,32	6,10	6,61	6,29	6,30
H-C(8)	2,13	6,50	6,29	6,59	6,66
H-C(9)	2,13	6,50	6,29	6,57	6,66
H-C(10)	5,32	6,10	6,61	6,10	6,30
H-C(12)	2,13	2,14	2,14	2,14	6,39
H-C(13)	2,13	2,14	2,14	2,14	6,60
H-C(14)	5,23	5,23	5,22	5,23	6,05
H-C(16)	1,67	1,67	1,66	1,68	1,71 <sup>d</sup>
CH <sub>3</sub> -C(2)	1,56	1,56	1,54	1,68 <sup>b</sup>	1,68 <sup>c</sup>
CH <sub>3</sub> -C(6)	1,61	1,71	1,71	1,87	1,88
CH <sub>3</sub> -C(11)	1,61	1,71	1,71	1,71	1,88
CH <sub>3</sub> -C(15)	1,56	1,56	1,54	1,56	1,68 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>) <sup>1</sup>H-NMR (FT) bei 400 MHz (*WH-400*, *Spectrospin AG*, Fällanden). <sup>b</sup>) <sup>c</sup>) <sup>d</sup>) Diese Zuordnungen sind vertauschbar.

Tab. 2.  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -Kopplungskonstanten ( $\pm 0,2$  Hz) in **6**, (*all-E*)-**7**, (*Z*)-**7**, **8** und **9** ( $(D_6)$ Benzol, ca. 5 mg/0,5 ml).  
Vorzeichen der Kopplungskonstanten in Analogie zu [20].

$^nJ(\text{H}, \text{H})$	<b>6</b>	( <i>all-E</i> )- <b>7</b>	( <i>Z</i> )- <b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
$J(3,4)$	7,0	7,0	7,0	11,0	11,0
$J(3,5)$				- 1,0	- 1,0
$J(4,5)$				15,0	15,2
$J(7,8)$		11,1	11,1	11,0	11,2
$J(7,9)$		- 1,1	- 1,0	- 1,1	- 0,8
$J(7,10)$		0,3	0,3	0,7	0,3
$J(8,9)$		14,3	10,9	14,6	14,6
$J(8,10)$		- 1,1	- 1,0	- 1,1	- 0,8
$J(9,10)$		11,1	11,1	11,0	11,2
$J(12,13)$					15,2
$J(12,14)$					- 1,0
$J(13,14)$	7,0	7,0	7,0	7,0	11,0

5 Verbindungen erfolgte die Signalzuordnung der aliphatischen Protonen durch Vergleich der chemischen Verschiebungen. Ebenfalls durch Spektrenvergleich wurden die beiden Olefin-*t* in **6** identifiziert.

Die Verbindungen (*all-E*)-**7**, (*Z*)-**7** und **9** zeigen in der Olefinregion jeweils 2 Signalgruppierungen, die von 2 näherungsweise unabhängigen Spinsystemen herrühren: 1) vom  $AA'XX'$ -Teil der Protonen des «Mittelstücks», also von H-C(7) bis H-C(10), und 2) von den Signalen der jeweils identischen Endgruppen, d.h. von H-C(3)/H-C(14) bzw. von H-C(3) bis H-C(5)/H-C(12) bis H-C(14). Die beiden Teilspektren lassen sich sehr gut typisieren.

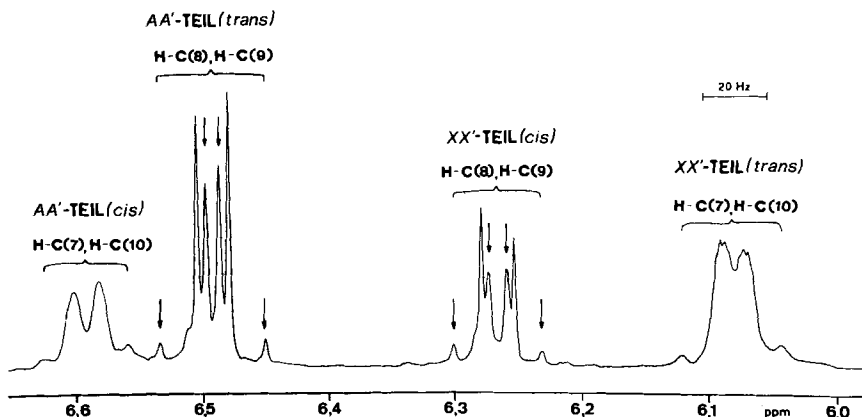


Fig. 1. Olefinregion des 400-MHz- $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums von (*all-E*)-**7**/*Z*)-**7** in  $(D_6)$ Benzol (ca. 5 mg/0,5 ml).  
Zur Bedeutung von  $\downarrow$  s. Text.

1) Das  $AA'XX'$ -Spektrum des «Mittelstücks» besteht nur aus  $2 \times 6$  statt  $2 \times 10$  Linien (vgl. Fig. 1). Diese Entartung ist darauf zurückzuführen, dass  $^3J(\text{H-C}(7), \text{H-C}(10)) = J_{XX'}$  (oder  $J_{AA'}$ ) sehr klein ist ( $< 0,3$  Hz). Damit wird  $K \approx M$  und die beiden *sub-ab*-Spektren im  $XX'$ - und  $AA'$ -Teil fallen jeweils zusammen [18]. In Fig. 1 sind die *sub-ab*-Spektren mit Pfeilen ( $\downarrow$ ) markiert. Als Folge dieser Vereinfachung können die aus dem Spektrum direkt ablesbaren Linienabstände, welche  $K \approx M$  repräsentieren ( $= J_{ab}$  der *sub-ab*-Spektren) in guter Näherung

als  $^3J(\text{H}-\text{C}(8), \text{H}-\text{C}(9))$  gesetzt werden. Weil gilt  $^3J^{\text{trans}} > ^3J^{\text{cis}}$ , lässt sich somit aus  $J_{ab}$  direkt die Konfiguration der zentralen Doppelbindung C(8), C(9) ablesen. Die  $AA'XX'$ -Spektren von (all-*E*)-7 und (*Z*)-7 illustrieren die Anwendbarkeit dieses Kriteriums (Fig. 1). Ein weiteres typisches Merkmal dieses Spinsystems ist, dass immer eines der beiden Teilspektren ( $AA'$  oder  $XX'$ ) eine ungewöhnlich grosse Linienbreite aufweist. Diese wird zur Hauptsache durch nicht aufgelöste  $^4J_{(\text{H}, \text{H})}$ -Kopplungen mit den Protonen der benachbarten Methylgruppen verursacht und ermöglicht dadurch eine sichere Zuordnung von H-C(7)/H-C(10).

Ein anderer charakteristischer Struktureinfluss geht ebenfalls aus Fig. 1 hervor: Die Sequenz der chemischen Verschiebung von H-C(7)/H-C(10) und H-C(8)/H-C(9) wird beim Übergang von der (9*E*)- zur (9*Z*)-Konfiguration umgekehrt. Hauptursache für diesen Effekt ist eine starke *van-der-Waals*-Wechselwirkung von H-C(7) und H-C(10) in der (*Z*)-Verbindung; sie führt zu einer kräftigen Tieffeldverschiebung dieser Protonen in (*Z*)-7 (6,10 ppm → 6,61 ppm). Dieses Phänomen ist bereits seit langem aus der Carotinoidchemie bekannt und z. B. in [19] für den Fall von (3*S*, 3'*S*)-Astaxanthin und seinem 15-*cis*-Isomeren beschrieben.

2) In (all-*E*)-7 und (*Z*)-7 erscheint für die restlichen Olefinprotonen H-C(3)/H-C(14) ein *t* bei 5,23 bzw. 5,22 ppm. Für Verbindung 9 ist ebenfalls ein sehr einfaches Spektrum für die Endgruppe zu beobachten: zwei *d* und ein *dd* (H-C(4)/H-C(13)). Die Zuordnung der zwei *d* erfolgt aufgrund der vicinalen Kopplungskonstanten. Sie wird bestätigt durch die chemischen Verschiebungen und die Linienbreiten (vgl. Fig. 2).

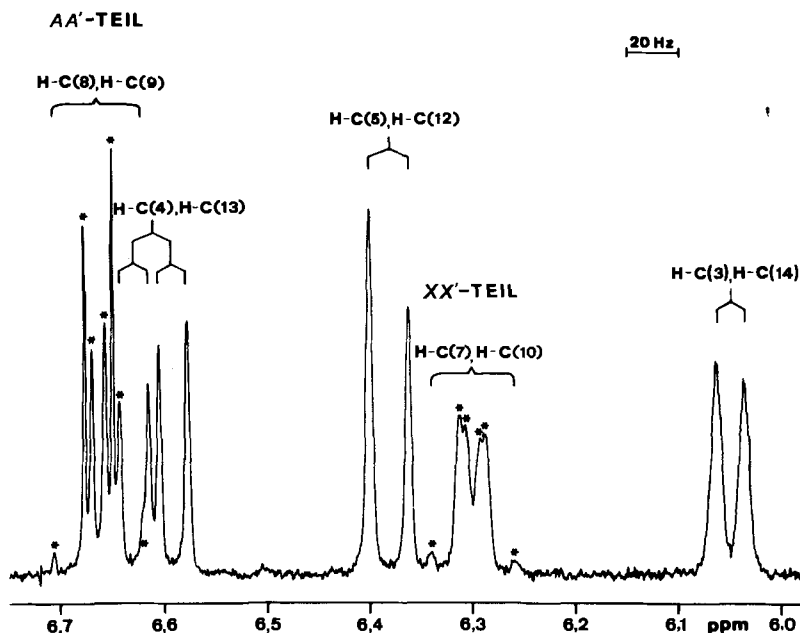


Fig. 2. Olefinregion des 400 MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von 9 in  $(D_6)$  Benzol (ca. 5 mg/0,5 ml)

Die aus den symmetrischen Verbindungen 7 und 9 erhaltenen Daten ermöglichen eine rasche Analyse des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von 8, welches sich formal aus je einer Hälfte der Strukturen (all-*E*)-7 und 9 zusammengesetzt denken lässt. Die chemischen Verschiebungen der aliphatischen und olefinischen Protonen an C(10) bis C(16) von 8 entsprechen denn auch mit Abweichungen von weniger als 0,02 ppm denjenigen von (all-*E*)-7 (vgl. Tab. 1). Dasselbe gilt für einen Vergleich der Protonen an C(1) bis C(7) von 8 mit denjenigen von 9. Die chemische Verschiebung der restlichen Protonen H-C(8) und H-C(9) von 8 entspricht dem Mittelwert der entsprechenden Protonen in

(all-*E*)-**7** und **9**. Die gemäss diesem Konzept getroffenen Zuordnungen sind mit den beobachtbaren Aufspaltungsmustern (Grösse der Kopplungskonstanten, Multiplizitäten, Effekte höherer Ordnung) in voller Übereinstimmung (vgl. Fig. 3). Die Zuordnung von H-C(8) und H-C(9) beruht auf der Annahme einer positiven  $^5J(\text{H}, \text{H})$ -Kopplung (+ 0,7 Hz) zwischen H-C(7) und H-C(10) [20].

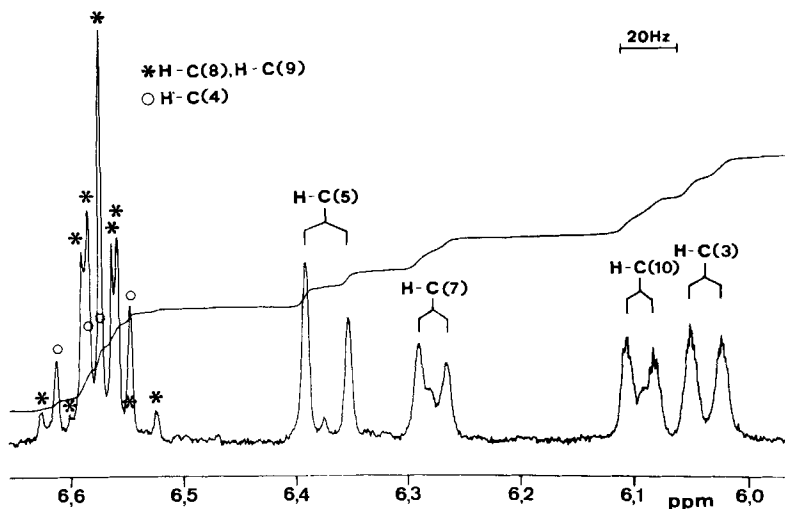


Fig. 3. Olefinregion des 400 MHz- $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums von **8** in ( $D_6$ )Benzol (ca. 5 mg/0,5 ml)

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren. Alle Zuordnungen der  $^{13}\text{C}$ -NMR-chemischen Verschiebungen der 5 Verbindungen sind in Tab. 3 zu finden.

Bei der Analyse der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren erwies es sich als zweckmässig, die C-Atome in zwei Gruppen einzuteilen: 1) Sämtliche  $\text{sp}^3$ - und die  $\text{sp}^2$ -C-Atome der isolierten Doppelbindungen. 2) Alle  $\text{sp}^2$ -C-Atome der konjugierten Doppelbindungen. Für die C-Atome der Gruppe 1) können die Zuordnungen aufgrund der bekannten Struktureffekte ( $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Effekt), der Signalmultiplizitäten und des Spektrenvergleichs getroffen werden. Dieser ist für die C-Atome der Gruppe 1) besonders einfach durchzuführen, da sich der Einfluss einer Strukturänderung im  $\sigma$ -Gerüst nur über wenige Bindungen hinweg auswirkt. So ergibt beispielsweise die «Addition» der  $\text{sp}^3$ -Signale von (all-*E*)-**7** und **9** direkt das beobachtete Spektrum der nicht-symmetrischen Verbindung **8**. Auch die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten der isolierten C(14), C(15)-Doppelbindung von **8** können direkt aus dem Spektrum von (all-*E*)-**7** übernommen werden.

Wesentlich differenzierter sind die Spektren der C-Atome der Gruppe 2) zu behandeln, denn hier können Strukturänderungseffekte durch das konjugierte  $\pi$ -System übermittelt werden und sich damit auch an weitentfernten C-Atomen bemerkbar machen. Ein Struktureinfluss dieser Art ist der hyperkonjugative +*M*-Effekt einer Alkylgruppe, der eine Beschirmung der  $\beta$ -,  $\delta$ -,  $\zeta$ -, (etc.)-Olefin-C-Atome verursacht, die  $\gamma$ -,  $\epsilon$ -,  $\eta$ -, (etc.)-Resonanzen aber kaum beeinflusst. Während in (all-*E*)-**7** und (*Z*)-**7** die H-tragenden C-Atome der konjugierten Doppelbindungen des «Mittelstücks» durch

Tab. 3. Chemische Verschiebungen (gegenüber Tetramethylsilan (= 0 ppm;  $\pm 0,1$  ppm)) im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **6**, (all-*E*)-**7**, (*Z*)-**7**, **8** und **9** ((D<sub>6</sub>)Benzol, ca. 50 mg/0,5 ml)

C-Atom	<b>6</b>	(all- <i>E</i> )- <b>7</b>	( <i>Z</i> )- <b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
1	25,8	25,8	25,8	26,2	26,2
2	130,9	131,2	131,2	134,2	134,9
3	124,7 <sup>a)</sup>	124,4	124,4	126,9	126,9
4	27,2	27,1	27,1	124,3 <sup>c)</sup>	125,1
5	40,2	40,4	40,7	135,5	135,5
6	135,0	137,2	138,5	134,9	136,0
7	124,8 <sup>a)</sup>	126,3	121,1	131,8	132,0
8	28,7	127,7	123,8	127,9	129,9
9	28,7	127,7	123,8	129,8	129,9
10	124,8 <sup>b)</sup>	126,3	121,1	126,5	132,0
11	135,0	137,2	138,5	138,8	136,0
12	40,2	40,4	40,7	40,5	135,5
13	27,2	27,1	27,1	27,0	125,1
14	124,7 <sup>b)</sup>	124,4	124,4	124,6 <sup>c)</sup>	126,9
15	130,9	131,2	131,2	131,3	134,9
16	25,8	25,8	25,8	25,8	26,2
CH <sub>3</sub> -C(2)	17,7	17,7	17,7	18,4	18,4
CH <sub>3</sub> -C(6)	16,1	16,7	16,5	12,8	12,9
CH <sub>3</sub> -C(11)	16,1	16,7	16,5	16,8	12,9
CH <sub>3</sub> -C(15)	17,7	17,7	17,7	17,7	18,4

<sup>a)</sup> <sup>b)</sup> <sup>c)</sup> Diese Zuordnungen sind vertauschbar.

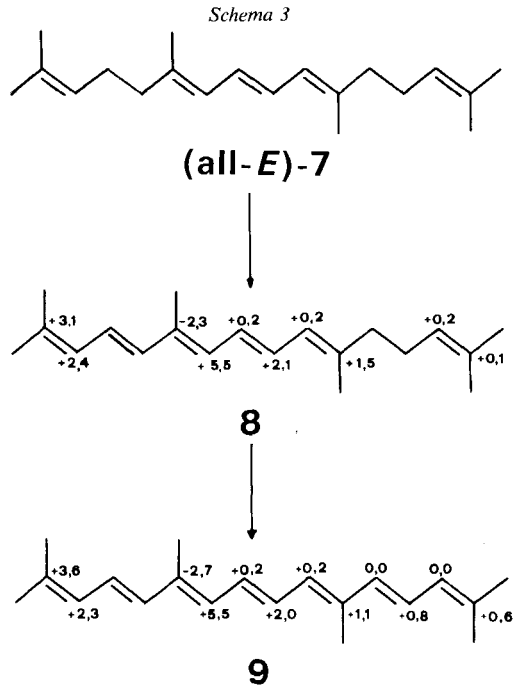
Vergleich der reduzierten Aufspaltungen der  $^1J(\text{C}, \text{H})$ -Kopplungen in den 'off-resonance'-Spektren ohne weiteres zugeordnet werden können, ist für die Analyse der konjugierten Doppelbindungssysteme in **8** und **9** der oben erwähnte Struktureffekt von Bedeutung. Als Ausgangspunkte für die Lösung dieses Zuordnungsproblems wurden die vollständig analysierten  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von (all-*E*)-**7** und  $\beta$ -Carotin [21] benutzt.

Die Einführung der C(4), C(5)-Doppelbindung in (all-*E*)-**7** ( $\rightarrow$ **8**) eliminiert den +*M*-Effekt der C(5)-Methylengruppe (bzw. ersetzt ihn durch die +*M*-Effekte der weiterentfernten, endständigen CH<sub>3</sub>-Gruppen). Deshalb ist für die  $\beta(=\text{C}(7))$ -,  $\delta(=\text{C}(9))$ - und  $\zeta(=\text{C}(11))$ -C-Kerne in **8** eine mit zunehmender Entfernung kontinuierlich abnehmende *Entschirmung* verglichen mit (all-*E*)-**7** zu erwarten. Im Gegensatz dazu sollten die  $\gamma(=\text{C}(8))$ - und  $\varepsilon(=\text{C}(10))$ -C-Atome nur geringfügige Effekte zeigen. Die Durchsicht des Datenmaterials ergibt, dass aufgrund dieses Struktureffekts zunächst nur das quartäre C-Atom C(11) und die beiden unbeeinflussten Signale von C(10) und C(8) sicher zugeordnet werden können. Für C(7) und C(9) kommen dagegen noch 4 der 5 verbleibenden Olefin-*d* in Frage ( $\delta > 126,3$  ppm). Beim Übergang **8** $\rightarrow$ **9** werden C(7) und C(10) sowie C(8) und C(9) identisch, und ausserdem müssen C(8) und C(10) nach tieferem Feld wandern und zwar C(10) stärker als C(8). Somit kann das Signal bei 126,9 ppm in **9** weder zu C(7)/C(10) noch zu C(8)/C(9) gehören. Daraus folgt aber sofort, dass der Pik bei 126,9 ppm in Spektrum von **8** ebenfalls nicht mehr für C(7) oder C(9) in Frage kommt, denn beim Übergang **8** $\rightarrow$ **9** sind keine Effekte auf C(7) und C(9) zu erwarten. Für die zuletzt genannten C-Atome bleiben in **8** also die 3 Resonanzen bei 135,5, 131,8 und 129,8 ppm und in **9** diejenigen bei 135,5, 132,0 und 129,9 ppm übrig. Durch Vergleich der analogen «Mittelstücke» von **9** und  $\beta$ -Carotin kann die Absorptionslinie bei 135,5 ppm sofort eliminiert werden, denn in  $\beta$ -Carotin erscheinen die C(8)/C(9) und C(7)/C(10) entsprechenden Signale bei 130,0 ppm (C(15)) und bei 132,4 ppm (C(14)), also gegenüber 135,5 ppm bei deutlich höherem Feld. Das widerspricht der Erwartung, dass die Signale von C(7)/C(10) und C(8)/C(9) beim Übergang **9** $\rightarrow$  $\beta$ -Carotin durch die Aufhebung der +*M*-Effekte von H<sub>3</sub>C-C(1) und H<sub>3</sub>C-C(16) etwas nach tieferem Feld verschoben werden sollten. So bleibt schliesslich nur noch eine Zuordnungsmöglichkeit offen: In **9** absorbieren C(8)/C(9) bei 129,9 ppm, C(7)/C(10) bei 132,0 ppm, und in **8** gehören die Signale bei 131,8 und 129,8 ppm zu C(7) bzw. C(9).



Eine ganz analoge Argumentation ermöglicht die Zuordnung der  $sp^2$ -Signale von C(3) bis C(5) in **8** und **9**.

Für die Identifikation der noch nicht zugeordneten, quartären C-Atome C(2) und C(6) wurde zusätzlich die Tatsache herangezogen, dass im System Axerophthen/ $\beta$ -Carotin [22] selbst das  $\kappa$ -C-Atom (=C(5)) durch die Aufhebung des +*M*-Effektes der endständigen Methylgruppe noch um 0,5 ppm nach tieferem Feld verschoben wird.



In *Schema 3* sind die Auswirkungen zusammengefasst, welche durch die Einführung der C(4), C(5)- und der C(12), C(13)-Doppelbindung an den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Signalen der restlichen  $sp^2$ -C-Atome beobachtet werden. Die numerische Übereinstimmung und die «Symmetrie» der Effekte sind ein weiteres Indiz für die Richtigkeit der getroffenen Zuordnungen.

Zum Schluss soll noch auf *Tab. 4* hingewiesen werden. Darin sind alle  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Lageverschiebungen zusammengefasst, welche durch die Einführung einer (*Z*)-konfigurierten C(8)/C(9)-Doppelbindung in (*all-E*)-7 ( $\rightarrow$  (*Z*)-7) verursacht werden. Es lässt sich gute Übereinstimmung mit den Werten von (3*S*, 3'*S*)-Astaxanthin und seinem 15-*cis*-Isomeren feststellen [19].

Tab. 4.  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungsänderungen  $\Delta = \delta(\text{Z}) - \delta_{(\text{all-E})}$  für (*all-E*)-7 und (*Z*)-7

C(1)	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	C(7)	C(8)	$\text{CH}_3\text{-C}(2)$	$\text{CH}_3\text{-C}(6)$
< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,2	+ 0,28	+ 1,24	- 5,14	- 3,95	< 0,2	- 0,25
3 H-C(1)	H-C(2)	H-C(3)	H-C(4)	H-C(5)	H-C(6)	H-C(7)	H-C(8)	$\text{CH}_3\text{-C}(2)$	$\text{CH}_3\text{-C}(6)$
- 0,01	-	- 0,01	< 0,02	< 0,02	-	+ 0,50	- 0,21	- 0,02	< 0,01

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG (Basel) für die Unterstützung dieser Arbeit. Besonderer Dank gilt Herrn Dr. H. Mayer und seiner Gruppe für die anregenden Diskussionen und den Herren Drs. L. Chopard, G. Englert und W. Vetter sowie Herrn W. Meister für die Aufnahme von Spektren. Ferner danken wir auch Herrn Dr. H. P. Kellerhals (Firma Spectrospin AG, Fällanden) und Herrn Dr. J. Wenger (Firma Socar AG, Dübendorf) für die Überlassung einer Probe von 8,8'-Diapocarotin sowie Herrn Dr. M. Läderach (Universität Bern) für die Abfassung des vorliegenden Manuskripts.

### Experimenteller Teil

**Allgemeines.** Sämtliche Operationen wurden unter N<sub>2</sub> oder Ar durchgeführt und die Reaktionslösungen vor direkter Lichteinwirkung geschützt. In einzelnen Fällen war es erforderlich, die Reaktionsgefäße vor Gebrauch auszuheizen (120°). Sämtliche Lösungsmittel wurden nach üblichen Methoden [23] vorgereinigt und über Molekularsieb aufbewahrt. Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren gemessen und sind unkorrigiert. UV/VIS-Spektren: Perkin-Elmer 554 (Lösungsmittel Uvasol, Merck); Angabe von  $\lambda_{\max}$  in nm. IR-Spektren: Perkin-Elmer PE 457; Angabe von  $\nu_{\max}$  in cm<sup>-1</sup>, w = schwache, m = mittlere und s = starke Absorption. <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: EM-360 L (Fa. Varian) bei 60 MHz; WP-80 (Fa. Bruker-Spectrospin) bei 80 MHz; WH-400 (Fa. Bruker-Spectrospin) bei 400 MHz. <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: XL-100-15 (Fa. Varian) bei 25,2 MHz. Chemische Verschiebungen  $\delta$  in ppm bzgl. Tetramethylsilan (= 0 ppm) als internem Standard, Kopplungskonstanten *J* in Hz; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = Multiplett, br. = breites Signal. Massenspektren: Varian-MAT, CH-7a und MS 9 (AEI, Manchester) beide mit direkter Probeneinführung. Ionisierungsspannung 70 eV; Angabe von *m/z* (% relative Intensität). Abkürzungen: RV. = Rotationsverdampfer, RT. = Raumtemperatur.

**2,6,11,15-Tetramethyl-2,6,10,14-hexadecatetraen (6).** Nach [8]: 1,1 g (95%) Isomerengemisch. Mittels Hochdruckchromatographie (LiChrosorb SI 60, bzw. LiChroprep SI 60; Hexan mit 0,05% MeCN; Detektion bei 220 nm) wurde 6 vom geringen Anteil des bei der Kupplung gebildeten  $\gamma$ -Adduktes (= Isodigeranyl) abgetrennt. Es wurden jeweils Fraktionen von je 2 ml Lösung (60 mg Isomerengemisch in Hexan) auf die Säule injiziert. Die Trennung dauerte 100 Min. bei einer Flussrate von 4 ml/Min. und ergab 72% (bzgl. Isomerengemisch 6/Isodigeranyl). IR (CHCl<sub>3</sub>): 1375m, 1440m, 2800–3000s. <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR: s. Tab. 1–3. MS (20°): 274 (4, M<sup>+</sup>), 205 (2), 163 (4), 150 (7), 137 (11), 123 (8), 109 (7), 95 (16), 81 (47), 69 (100), 41 (24).

**2,6,11,15-Tetramethyl-2,6,8,10,14-hexadecapentaen (7).** a) Nach [14]: 91% (*E/Z*)-Gemisch (*E/Z* = 64:36<sup>3</sup>).

b) Dimerisierung von 13: Eine Aufschlammung von 1,44 g (3 mmol) Geranyl-Wittig-Salz 13 in 150 ml abs. THF wurde bei 0° mit 5,56 ml BuLi (0,56M Lösung in Hexan) versetzt. Die erst dunkelrote Ylidfarbe verschwand allmählich. Die Reaktion dauerte 24 Std., dann wurde i.RV. eingedampft, der Rückstand in Petroläther aufgenommen und durch eine kurze, mit Kieselgel gefüllte Fritte gesogen. Dann wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Toluol) vom Triphenylphosphin abgetrennt: 305 mg (37%) 7 als (8*E*/8*Z*)-Gemisch (*E/Z* = 55:45<sup>3</sup>). IR (CHCl<sub>3</sub>): 963w, 1110s, 1380m, 1445m, 1600w, 1640w, 2860s, 2920s, 2970s. UV/VIS (Hexan): 274, 284, 296. <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR: s. Tab. 1–3. MS (60°): 272 (21, M<sup>+</sup>), 203 (46), 159 (24), 145 (33), 119 (36), 105 (40), 91 (50), 69 (100), 41 (98).

**3,7-Dimethyl-2,4,6-octatriensäure-äthylester (17).** Eine Lösung von 18 g (68 mmol) (2-Methyl-3-äthoxycarbonyl-2-propenyl)phosphonsäure-diäthylester (16) in 60 ml THF wurde bei 0° zur Suspension von 4,02 g NaH (ca. 60proz.) in frisch destilliertem THF zugetropft. Nach 45 Min. Rühren wurden 5,1 g (61 mmol) 3-Methyl-2-butenal (15) in 30 ml THF bei 0° zugetropft. Nach 16 Std. Rühren bei RT. wurde das Gemisch auf eine NH<sub>4</sub>Cl/Eislösung gegossen und 3mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten Et<sub>2</sub>O-Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und i.RV. eingedampft. Säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (Toluol) ergab 9,7 g (82%) 17 als schwach gelbes Öl. IR (CHCl<sub>3</sub>): 1240s, 1720s. UV/VIS (THF): 304. <sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,25 (t, *J* = 7, 3 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 1,84 (s, 6 H, 3 H–C(8), CH<sub>3</sub>–C(7)); 2,04 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>–C(3) von (2*Z*)); 2,35 (d, 3 H, CH<sub>3</sub>–C(3) von (2*E*)); 4,2 (q, *J* = 7, 2 H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 5,66 (s, 1 H, H–C(2) von (2*Z*)),

<sup>3</sup>) Die Isomerenverhältnisse wurden sowohl aus den <sup>1</sup>H- wie aus den <sup>13</sup>C-NMR-Spektren ermittelt.

5,78 (*s*, 1 H, H-C(2) von (2*E*)); 5,98 (*d*, 1 H, H-C(6) von (2*E*)); 6,09 (*d*, 1 H, H-C(6) von (2*Z*)); 6,16 (*d*, *J* = 15, 1 H, H-C(4) von (2*E*)); 6,65–7,08 (*m*, 1 H, H-C(5) von (2*E*) und (2*Z*)); 7,71 (*d*, *J* = 15, 1 H, H-C(4) von (2*Z*)). MS (20°): 194 (*M*<sup>+</sup>), 165, 149, 121, 84, 46, 28.

(*all-E*)-3,7-Dimethyl-2,4,6-octatriensäure (18). Ein Gemisch von 9,7 g (50 mmol) **17** und 100 ml 2*N* KOH/MeOH wurde 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde auf Eis gegossen, mit 2*N* HCl angesäuert und 3mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten Et<sub>2</sub>O-Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O neutral gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Petroläther kristallisiert: 3,5 g (42%) **18** als feine, gelb-orange Nadeln vom Schmp. 182°. IR (CHCl<sub>3</sub>): 960<sub>s</sub>, 1585<sub>w</sub>, 1670<sub>m</sub>, 2600–3200<sub>m</sub>. UV/VIS (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 305. <sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1,86 (*s*, 6 H, 3 H-C(8), CH<sub>3</sub>-C(7)); 2,33 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>-C(3)); 5,77 (*s*, 1 H, H-C(2)); 5,98 (*d*, *J* = 11, 1 H, H-C(6)); 6,2 (*d*, *J* = 15, 1 H, H-C(4)); 6,95 (*dd*, *J* = 11, 15, 1 H, H-C(5)). MS (20°): 166 (*M*<sup>+</sup>), 151, 121, 105, 91, 79, 45, 43, 28.

(*all-E*)-3,7-Dimethyl-2,4,6-octatriensäure-methylester (19). Aus 2,47 g (14,9 mmol) **18**, 5,9 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 100 ml Äthylmethylketon wurde eine Aufschlammung hergestellt. Zu der unter Rückfluss (79°) kochenden Lösung wurden 12 ml Mel getropft. Dann wurde 3 weitere Std. unter Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung erfolgte durch Abnutschen, Waschen mit Et<sub>2</sub>O und Eindampfen. Der Rückstand wurde zwischen Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O verteilt, die Et<sub>2</sub>O-Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Nach der säulenchromatographischen Reinigung an Aluminiumoxid (Toluol) wurden 2,3 g (87%) orange Kristalle erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1,8 (*s*, 6 H, 3 H-C(8), CH<sub>3</sub>-C(7)); 2,3 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>-C(3)); 3,65 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>O); 5,73 (*s*, 1 H, H-C(2)); 5,9–7,1 (3 H, H-C(4), H-C(5), H-C(6)). MS (20°): 180 (*M*<sup>+</sup>), 121, 105, 91, 79, 77, 28.

(*all-E*)-3,7-Dimethyl-2,4,6-octatrienol (20). Eine Lösung von 2,3 g (12,9 mmol) **19** in 100 ml abs. Et<sub>2</sub>O wurde bei –10° zur Suspension von 1,14 g (30 mmol) LiAlH<sub>4</sub> in 100 ml Et<sub>2</sub>O getropft. Nach 45 Min. wurde mit Eis/H<sub>2</sub>O versetzt und zwischen Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O verteilt. Die Et<sub>2</sub>O-Phase wurde neutral gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft: 2 g (100%) **20** als schwach gelbe, semikristalline Substanz, die sofort zur Oxydation eingesetzt wurde. UV/VIS (Petroläther): 276. MS (45°): 152 (*M*<sup>+</sup>), 121, 91, 67, 41, 32, 28.

(*all-E*)-3,7-Dimethyl-2,4,6-octatrienal (21). Eine Lösung von 2 g (13,2 mmol) **20** in wenig Petroläther wurde bei 0° innert 3 Std. zur Suspension von 9,5 g MnO<sub>2</sub> in Petroläther getropft. Nach 16 Std. wurde filtriert und der Petroläther i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde aus Et<sub>2</sub>O/Petroläther kristallisiert: 1,77 g (90%) **21** als gelbe, längliche Nadeln. Zur Entfernung von ca. 5% (2*Z*)-Isomeren wurde aus Petroläther umkristallisiert. <sup>1</sup>H-NMR (80 MHz, (D<sub>6</sub>)Aceton): 1,86 (*s*, 6 H, 3 H-C(8), CH<sub>3</sub>-C(7)); 2,3 (*s*, 3 H, CH<sub>3</sub>-C(3)); 5,85 (*d*, *J* = 8, 1 H, H-C(2)); 6,0 (*d*, *J* = 10, 1 H, H-C(6)); 6,27 (*d*, *J* = 16, 1 H, H-C(4)); 7,09 (*dd*, *J* = 10, 16, 1 H, H-C(5)); 10,07 (*d*, *J* = 8, 1 H, H-C(1)). MS (20°): 150 (80, *M*<sup>+</sup>), 135, 107, 91, 79, 69, 43, 28.

(*all-E*)-2,6,11,15-Tetramethyl-2,4,6,8,10,14-hexadecaheptaen (8). Zur Aufschlammung von 3,45 g (7,21 mmol) Geranyl-Wittig-Salz **13** in 60 ml abs. THF wurden nach Abkühlen auf 0° 2,44 ml BuLi (ca. 2,5*M* Lösung in THF) aus einer Spritze gegeben. Die rote Ylidlösung wurde auf –78° gekühlt. Nach 15 Min. Rühren wurden 648 mg (4,5 mmol) **21** in wenig THF zugetropft. Die Ylidfarbe verschwand allmählich. Dann wurde nochmals mit 4,0 ml BuLi tropfenweise versetzt und die Reaktionstemp. auf –40° ansteigen gelassen. Schliesslich wurde noch 1 ml BuLi zugegeben, bis die Lösung tief dunkelrot wurde. Bei –30° wurde 60 Min. gerührt und dann mit 8 ml MeOH versetzt. Die orange-gelbe Lösung wurde noch 2 Std. bei RT. gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Verteilen zwischen Petroläther/MeOH (mit 10% H<sub>2</sub>O), Waschen mit H<sub>2</sub>O, Trocknen der Petroläther-Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eindampfen i.RV. Der orange, feste Rückstand wurde säulenchromatographisch an Aluminiumoxid (Hexan) gereinigt. Kristallisieren aus Hexan bei –78° ergab 390 mg (32%) **8** als schwach gelbe Nadeln vom Schmp. 54°. IR (CHCl<sub>3</sub>): 963<sub>s</sub>, 1375<sub>s</sub>, 1440<sub>s</sub>, 1625<sub>m</sub>, 2860<sub>s</sub>, 2907<sub>s</sub>, 2960<sub>s</sub>. UV/VIS (Hexan): 313, 327, 343, 362. <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR: s. Tab. 1–3. MS (60°): 272 (18, *M*<sup>+</sup>), 201 (41), 159 (22), 145 (29), 119 (28), 105 (29), 91 (30), 69 (100), 55 (18), 41 (80).

(*all-E*)-2,6,11,15-Tetramethyl-2,4,6,8,10,12,14-hexadecaheptaen (9). In ein Bombenrohr wurden 1 g (2,67 mmol) Dimethylallyl-Wittig-Salz **22** und 174 mg (1,06 mmol) C<sub>10</sub>-Dialdehyd **23** unter Zusatz von 0,5 ml (5,3 mmol) 1,2-Epoxybutan gegeben. Die Reaktion erfolgte bei 110°. Nach 35 Std. wurde zwischen Hexan/MeOH (mit 5% H<sub>2</sub>O) verteilt. Nach dem Eindampfen der Hexanfraktion wurde an Aluminiumoxid (Toluol) vom C<sub>15</sub>-Monoaldehyd abgetrennt und aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH kristallisiert: 178 mg (62%) **9** als sehr feine orange Nadeln vom Schmp. 154°. IR (CHCl<sub>3</sub>): 963<sub>s</sub>, 1375<sub>m</sub>, 1440<sub>m</sub>, 1582<sub>w</sub>, 1630<sub>w</sub>, 2860<sub>s</sub>, 2910<sub>s</sub>, 2960<sub>s</sub>. UV/VIS (Hexan): 357, 374, 394, 419. <sup>1</sup>H-NMR und <sup>13</sup>C-NMR: s. Tab. 1–3. MS (85°): 268 (100, *M*<sup>+</sup>), 253 (3), 225 (5), 211 (4), 199 (13), 157 (45), 143 (22), 134 (31), 91 (38), 69 (35), 55 (18), 41 (25), 28 (50).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H. Pfander & F. Wittwer*, *Helv. Chim. Acta* 58, 1608 (1975).
- [2] *H. Pfander & F. Wittwer*, *Helv. Chim. Acta* 58, 2233 (1975).
- [3] *R. Kuhn & A. Winterstein*, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 67, 344 (1934).
- [4] *R. Buchecker & C.H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* 56, 1121 (1973).
- [5] *H. Mayer*, *Pure Appl. Chem.* 51, 535 (1979).
- [6] *B.H. Davies & R.F. Taylor*, *Pure Appl. Chem.* 47, 221 (1976).
- [7] *J.W. Porter & R.E. Lincoln*, *Arch. Biochem. Biophys.* 27, 390 (1950).
- [8] *A. Grieco & Y. Masaki*, *J. Org. Chem.* 39, 2135 (1974).
- [9] *D. Barnard & L. Bateman*, *J. Chem. Soc.* 1950, 932.
- [10] *N.A. Sørensen, T. Gillebo, H. Holtermann & J.S. Sørensen*, *Acta Chem. Scand.* 5, 757 (1951).
- [11] *Y.A. Katzenellenbogen & R.S. Lenox*, *Tetrahedron Lett.* 1972, 1471.
- [12] *Y.B. Davis, L.M. Jackmann, P.T. Siddons & B.C.L. Weedon*, *J. Chem. Soc. C* 1966, 2154.
- [13] *N. Kahn, D.E. Loeber, T.P. Toube & B.C.L. Weedon*, *J. Chem. Soc., Perkin 1* 1975, 1457.
- [14] *L. Barlow & G. Pattenden*, *J. Chem. Soc., Perkin 1* 1976, 1029.
- [15] IUPAC Commission on Nomenclature of Organic Chemistry & IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, 'Nomenclature of Carotenoids' (Rules approved 1974), *Pure Appl. Chem.* 41, 407 (1975).
- [16] *E. Axelrod, G. Milue & E. van Tamelen*, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 2139 (1970).
- [17] *M. Julia & D. Uguen*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1976, 515.
- [18] *H.M. McConnell, A.D. McLean & C.A. Reilly*, *J. Chem. Phys.* 23, 1152 (1955); *B. Dischler & W. Maier*, *Z. Naturforsch.* 16a, 318 (1961); *B. Dischler & G. Englert*, *ibid.* 16a, 1180 (1961).
- [19] *G. Englert, F. Kienzle & K. Noack*, *Helv. Chim. Acta* 60, 1209 (1977).
- [20] *W. Regel & W. v. Philipsborn*, *Helv. Chim. Acta* 52, 1354 (1969).
- [21] *G. Englert*, *Helv. Chim. Acta* 58, 2367 (1975).
- [22] *W. Bremser & J. Paust*, *Org. Magn. Reson.* 6, 433 (1974).
- [23] *R. Müller & R. Keese*, «Grundoperationen der präparativen organischen Chemie», Juris Verlag, Zürich 1975.