

3. C₄₅- und C₅₀-Carotinoide

2. Mitteilung

Synthese von optisch aktiven acyclischen C₁₅-Endgruppen

von Andreas Kramer¹⁾ und Hanspeter Pfander

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

(7. VI. 83)

C₄₅- and C₅₀-Carotenoids. Synthesis of Optically Active Acyclic C₁₅-End Groups

Summary

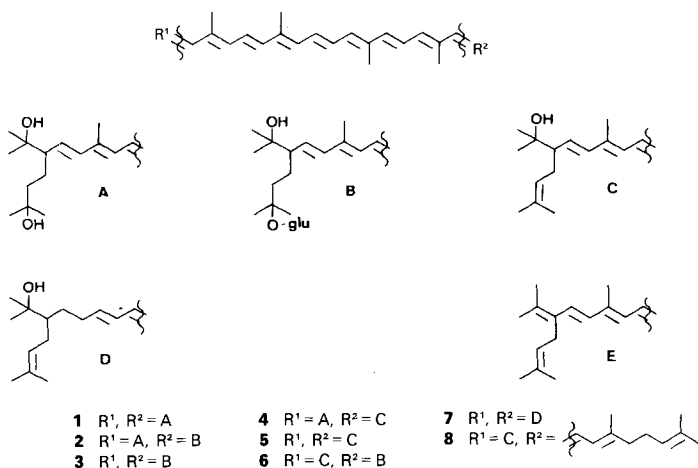
The optically active C₁₅-end groups (*S*)-**12**, (*S*)-**13** and (*R*)-**14** were prepared from the C₁₂-synthon (*S*)-**11** in good chemical and optical yield. These C₁₅-end groups are suitable compounds for the synthesis of optically active C₄₅- and C₅₀-carotenoids.

Einleitung. – Nach *Straub* [1] sind acht acyclische C₄₅- und C₅₀-Carotinoide bekannt (s. **1–8**), die in der Natur vorkommen und aus halophilen Bakterien isoliert wurden [2–4]. Der Hauptfarbstoff vieler Organismen ist das Bacterioruberin (**1**), dessen Konstitution und absolute Konfiguration heute als gesichert gelten [5]. Die Carotinoide **2** und **3** sind das Mono- bzw. Diglucosid von **1**. Bei den Verbindungen **4–6** handelt es sich um die Mono-, Bis- und Trisanhydroderivate von **1**. Die Verbindung **7**, das Bisanhydro-tetrahydrobacterioruberin, unterscheidet sich von **5** lediglich in der Anzahl der konjugierten Doppelbindungen. Das 2-Isopentenyl-3,4-dehydrorhodopin (**8**) ist bis heute das einzig bekannte acyclische C₄₅-Carotinoid. Die Strukturen **1–8** besitzen alle mindestens ein asymmetrisches C-Atom, die absolute Konfiguration ist jedoch nur bei **1** und **5** bekannt.

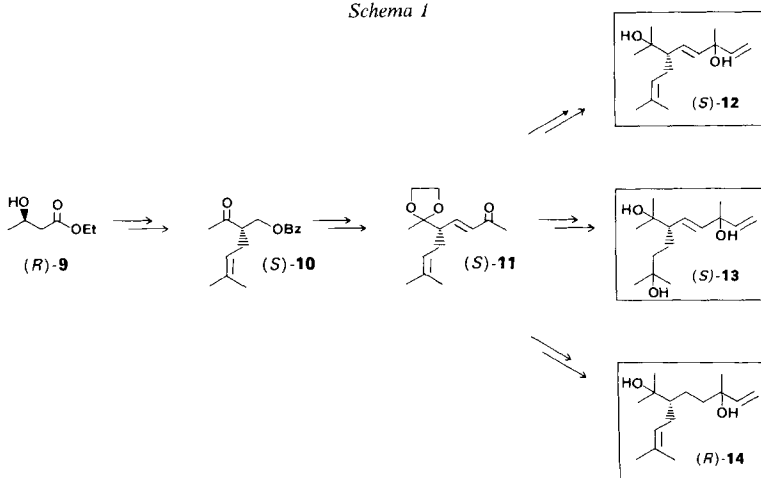
Von den natürlich vorkommenden acyclischen C₄₅- und C₅₀-Carotinoiden ist bisher nur das Bacterioruberin (**1**) in racemischer Form synthetisiert worden [6]. Im Hinblick auf die Synthese der optisch aktiven Verbindungen haben wir vor kurzem gezeigt [7], dass ausgehend von (*R*)- bzw. (*S*)-3-Hydroxybuttersäure-äthylester ((*R*)- bzw. (*S*)-**9**), die optisch aktiven Bausteine (*S*)- bzw. (*R*)-**10** in hoher chemischer und optischer Ausbeute (Enantiomerenüberschuss > 99%) zugänglich sind.

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Synthese der drei optisch aktiven C₁₅-Endgruppen (*S*)-**12**, (*S*)-**13** und (*R*)-**14** (*Scheme 2*) ausgehend von (*S*)-**10**. Die Umsetzung der optisch aktiven C₁₅-Endgruppen mit Triphenylphosphoniumbromid und die

¹⁾ Teil der Dissertation von A. Kramer.



Schema 1

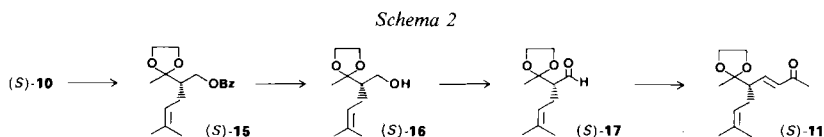


anschliessende *Wittig*-Reaktion mit Crocetininaldehyd sollte nach dem bekannten Aufbauprinzip $C_{15} + C_{20} + C_{15}$ zu den optisch aktiven Verbindungen **1**, **4**, **5** und **7** führen.

Ergebnisse und Diskussion. – 1. *Synthese des optisch aktiven C_{12} -Bausteins (S)-11*. Die Acetalisierung von *(S)*-**10** mit Äthylenglycol in Benzol und einer katalytischen Menge des Pyridiniumsalzes der *p*-Toluolsulfonsäure führte nach 72 Std. zum gewünschten Acetal *(S)*-**15** in 90% Ausbeute. Wurde Benzol durch Toluol ersetzt, war die Umsetzung nach 24 Std. beendet. Als Folge der höheren Reaktionstemperatur bildeten sich jedoch vermehrt Nebenprodukte. Die Hydrolyse des Rohproduktes *(S)*-**15** erfolgte mit KOH in $H_2O/MeOH$. Nach der Aufarbeitung und Destillation wurde *(S)*-**16**²⁾ in einer Ausbeute

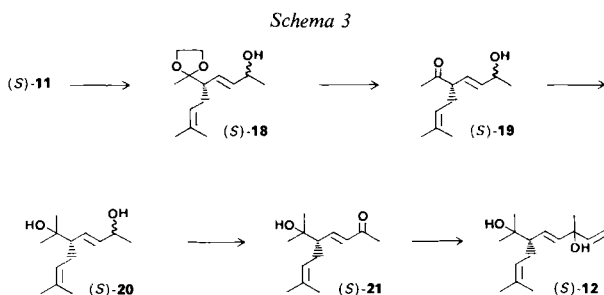
²⁾ Die racemische Verbindung **16** ist leicht aus AcOEt zugänglich [8], was für die vorliegende Arbeit von grossem Vorteil war, konnten doch alle Reaktionen vorerst mit racemischem Material optimiert werden.

von 75% bzgl. (*S*)-**10** isoliert. Zur Verlängerung des Aldehyds (*S*)-**17**, hergestellt durch *Collins*-Oxydation [9] [10] von (*S*)-**16**, um eine C₃-Einheit, wurde die *Wittig*-Reaktion gewählt. Die Umsetzung von (Acetylmethylen)triphenylphosphoran [11] mit (*S*)-**17** in Toluol bei 120° ergab das gewünschte Keton (*S*)-**11** (79% Ausbeute; $[\alpha]_D^{25} = +11,8^\circ$ ($c = 1,30$, CHCl₃)). Das ¹H-NMR-Spektrum bestätigte eindeutig die *trans*-Anordnung der neugebildeten Doppelbindung.



Die Synthese des Bausteins (*S*)-**11** erfolgte somit aus (*S*)-**10** in vier Stufen in einer Gesamtausbeute von 53%. Wie der Vergleich mit dem Folgeprodukt (*S*)-**21** zeigt, ist die optische Reinheit von (*S*)-**11** > 92%.

2. *Synthese der optisch aktiven «Bisanhydrobacterioruberin-Endgruppe»* (*S*)-**12**. Die Reduktion der Ketogruppe von (*S*)-**11** mit NaBH₄ führte in quantitativer Ausbeute zum Diastereoisomerengemisch (*S*)-**18**. Die Abspaltung der Acetalschutzgruppe erfolgte in siedendem wässrigem Aceton mit Pyridinium-(*p*-toluolsulfonat) als Katalysator (14 Std.). Das gewünschte Hydroxyketon (*S*)-**19** wurde in einer Ausbeute von 97% isoliert. Die Umsetzung von (*S*)-**19** mit MeMgBr lieferte das Diol (*S*)-**20** (Ausbeute 95%). Anschliessende *Collins*-Oxydation der sekundären Hydroxygruppe führte zum Hydroxyketon (*S*)-**21** (71% Ausbeute; $[\alpha]_D^{25} = +4,1^\circ$ ($c = 2,49$, EtOH)). Zur Bestimmung der

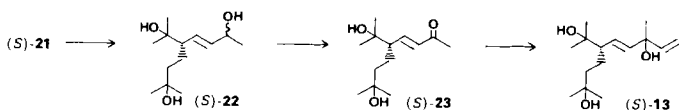


optischen Reinheit wurden racemisches und optisch aktives **21** mit dem Verschiebungsreagens Eu(tfc)₃ versetzt und im ¹H-NMR-Spektrum verglichen. Im Empfindlichkeitsbereich der Messung besitzt (*S*)-**21** eine optische Reinheit von > 92%. Die *Grignard*-Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid in THF bei 0° an (*S*)-**21** ergab die gewünschte optisch aktive C₁₅-Endgruppe (*S*)-**12** in 74% Ausbeute. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der vorgeschlagenen Struktur überein.

3. *Synthese der optisch aktiven «Bacterioruberin-Endgruppe»* (*S*)-**13**. Die selektive Epoxidierung der isolierten Doppelbindung in (*S*)-**21** gelang mit *m*-Chlorperbenzoesäure

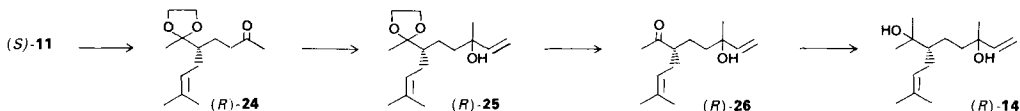
im Zweiphasensystem $\text{CH}_2\text{Cl}_2/7\%$ wässrige NaHCO_3 -Lösung bei $0-5^\circ$. Sorgfältiges Aufarbeiten bei 0° war notwendig, da das Epoxid bei Raumtemperatur nicht stabil ist. Die anschliessende reduktive Öffnung mit LiAlH_4 führte zum Triol (*S*)-**22** (60% Ausbeute). Oxydation der sekundären OH-Gruppe mit CrO_3 ergab das Hydroxyketon (*S*)-**23** (71% Ausbeute; $[\alpha]_D^{25} = +2,6^\circ$ ($c = 3,03$, EtOH)), und Umsetzung von (*S*)-**23** mit Vinylmagnesiumbromid führte nach chromatographischer Reinigung in 78% Ausbeute zur gewünschten optisch aktiven C_{15} -Endgruppe (*S*)-**13**.

Schema 4



4. *Synthese der optisch aktiven «Bisanhydro-tetrahydrobacterioruberin-Gruppe»* (*R*)-**14**. Die selektive Reduktion der zur Carbonylgruppe konjugierten Doppelbindung erfolgte analog der von *Ojima* [12] beschriebenen Reduktion von Citral zu Citronellal: (*S*)-**11** wurde mit Et_3SiH und Tris(triphenylphosphin)rhodium(I)-chlorid als Katalysator 7 Std. bei 50° umgesetzt und dann ohne Aufarbeitung über Nacht hydrolysiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde (*R*)-**24** in 76% Ausbeute mit $[\alpha]_D^{25} = -0,47^\circ$ ($c = 5,12$, CHCl_3) isoliert. Die spektroskopischen Daten beweisen ein-

Schema 5



deutig die selektive Reduktion der konjugierten Doppelbindung. Die Umsetzung des Ketons (*R*)-**24** mit Vinylmagnesiumbromid ergab in quantitativer Ausbeute (*R*)-**25**. Die Abspaltung der Acetalschutzgruppe und die anschliessende *Grignard*-Reaktion führten zur gewünschten optisch aktiven C_{15} -Endgruppe (*R*)-**14** in 73% Ausbeute bzgl. (*R*)-**24**.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die optisch aktiven C_{15} -Endgruppen (*S*)-**12**, (*S*)-**13** und (*R*)-**14** aus dem C_{12} -Synthesebaustein (*S*)-**11** mit Hilfe von einfachen Reaktionen in guter chemischer und optischer Ausbeute hergestellt werden können. Diese C_{15} -Endgruppen sind geeignete Bausteine zur Synthese der eingangs erwähnten optisch aktiven acyclischen C_{45} - und C_{50} -Carotinoide. Diese Arbeiten sind zur Zeit im Gang.

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 Arbeitsgruppe für die anregenden Diskussionen. Ferner danken wir dem Stipendienfonds der Basler Chemischen Industrie zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiet der Chemie für ein Stipendium an *A. Kramer*.

Experimenteller Teil

1. Allgemeines. – Allgemeine Arbeitsbedingungen, technische Daten der verwendeten Geräte und gängige Abkürzungen sind in [7] beschrieben. Reaktionen die sich wiederholen, wurden nur 1mal ausführlich beschrieben, insofern sie unter gleichen Bedingungen durchgeführt worden sind.

2. Herstellung des C₁₂-Bausteins (S)-11. – 2.1. *Benzoesäure-[(2S)-5-methyl-2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-hexenyl]ester ((S)-15)*. Eine Lösung von 20 g (76,9 mmol) (S)-10 [7], 19,3 g (307 mmol) Glycol und 3,85 g (15,3 mmol) Pyridinium-(*p*-toluolsulfonat) (PyH⁺ TsO⁻) in 600 ml Benzol wurde unter den Wasserabschneider gekocht. Nach 72 Std. war im ¹H-NMR kein (S)-10 mehr sichtbar. Die Lösung wurde abgekühlt, 3mal mit ges. NaCl gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Benzol i.RV. abdestilliert. Das Rohprodukt, 22,0 g (90%) leicht gelbe Flüssigkeit, wurde ohne zusätzliche Reinigung direkt weiter umgesetzt. Zur Charakterisierung wurde eine Probe an Kieselgel (CH₂Cl₂/EtOH 100:3) chromatographiert. IR (CHCl₃): 2980_m, 2920_m, 2890_m, 1710_s, 1600_m, 1580_w, 1490_w, 1450_s, 1380_m, 1375_m, 1315_s, 1280_s, 1205_s, 1175_s, 1150_s, 1115_s, 1070_s, 1045_m, 1025_s, 970_w, 950_m. ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): 1,38 (s, 3H, CH₃C–C(2)); 1,58, 1,65 (2 br. s, 6H, CH₃–C(5), 3H–C(6)); 1,9–2,6 (m, 3H, H–C(2), 2H–C(3)); 3,91 (s, 4H, OCH₂CH₂O); 4,25–4,55 (m, 2H, 2H–C(1)); 5,2 (m, 1H, H–C(4)); 7,2–8,2 (m, 5H, 5 arom. H). MS: 182 (12), 167 (16), 125 (5), 123 (8), 122 (7), 105 (36), 95 (5), 87 (100), 77 (19), 73 (11), 69 (7), 43 (20).

2.2. *(2R)-5-Methyl-2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-hexen-1-ol ((S)-16)*. Zu einer Lösung von 21,5 g (70,7 mmol) (S)-15 in 300 ml MeOH/H₂O 5:1 wurden unter Rühren 100 ml 1M KOH/MeOH gegeben und 15 Std. bei RT. gerührt. Das Gemisch wurde mit 50 ml H₂O versetzt, das MeOH i.RV. bei 40% abdestilliert und der Rückstand 3mal mit CH₂Cl₂ ausgezogen. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und i.RV. eingedampft. Destillation des Rückstandes über eine Vigreux-Kolonnen ergab 10,8 g (75%) (S)-16 als farblose Flüssigkeit vom Sdp. 136–140°/12 Torr, [α]_D²⁵ = –4,9° (c = 1,13, CHCl₃). IR (CHCl₃): 3520_m (br.), 2980_s, 2930_s, 2890_s, 1445_m, 1415_m, 1375_m, 1345_w, 1200_s, 1145_s, 1120_m, 1035_s, 980_w, 950_m, 870_m. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃/D₂O): 1,33 (s, 3H, CH₃C–C(2)); 1,62, 1,72 (2 br. s, CH₃–C(5), 3H–C(6)); 1,6–2,3 (m, H–C(2), 2H–C(3); zwischen 1,6 und 2,3 total 9H); 3,62 («db», J = 5, 2H, 2H–C(1)); 3,98 (s, 4H, OCH₂CH₂O); 5,10 (m, 1H, H–C(4)). MS: 200 (0,1, M⁺), 182 (0,2), 169 (15), 125 (4), 99 (3), 88 (5), 87 (100), 69 (5), 43 (32).

C₁₁H₂₀O₃ (200,28) Ber. C 65,97 H 10,07% Gef. C 66,52 H 9,73%

2.3. *(2S)-5-Methyl-2-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-4-hexenal ((S)-17)*. Zu 750 ml CH₂Cl₂ (über basisches Al₂O₃ filtriert) und 47,5 g (0,6 mol) Pyridin wurden 30 g (0,3 mol) CrO₃ (24 Std. über P₂O₅ getrocknet) gegeben und 15 Min. bei RT. gerührt. Zur tiefroten klaren Lösung wurden 10 g (0,05 mol) (S)-16 in 20 ml CH₂Cl₂ in einer Portion gegeben. Nach 15 Min. wurde das CH₂Cl₂ abdekantiert und der braunschwarze Rückstand 8mal mit je 100 ml Et₂O gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden i.RV. bei 30° stark eingeeigt, mit 500 ml Petroläther versetzt und über *Celite* filtriert. Das klare, schwach gelbe Filtrat wurde mit 2N HCl, ges. NaHCO₃ und ges. NaCl-Lösung gewaschen und i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Petroläther aufgenommen, gut geschüttelt und über *Celite* filtriert. Das Filtrat wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und i.RV. bei 30° eingedampft: 8,75 g (88%) (S)-17. Das Rohprodukt war für die Weiterverarbeitung rein genug. Zur Charakterisierung wurde eine Probe an Kieselgel (Hexan/Et₂O 1:1) chromatographiert, [α]_D²⁵ = –50,8° (c = 1,18, CHCl₃). IR (CHCl₃): 2980_m, 2930_m, 2910_m, 2890_m, 1715_s, 1440_w, 1375_m, 1195_m, 1145_m, 1040_m, 945_m, 870_w. ¹H-NMR (60 MHz, CHCl₃): 1,33 (s, 3H, CH₃C–C(2)); 1,63 (br. s, 6H, CH₃–C(5), 3H–C(6)); 2,13–2,73 (m, 3H, H–C(2), 2H–C(3)); 4,00 (s, 4H, OCH₂CH₂O); 5,05 (m, 1H, H–C(4)); 9,70 (d, J = 3, 1H, H–C(1)). MS: 198 (0,1, M⁺), 183 (0,5), 169 (11), 125 (5), 115 (7), 88 (10), 87 (100), 83 (5), 69 (11), 43 (53), 41 (16).

C₁₁H₁₈O₃ (198,26) Ber. C 66,64 H 9,15% Gef. C 66,46 H 9,26%

2.4. *(5S,E)-8-Methyl-5-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-3,7-nonadien-2-on ((S)-11)*. In 130 ml Toluol wurden 6,5 g (32,8 mmol) (S)-17 und 20,9 g (65,6 mmol) (Acetylmethyliden)triphenylphosphoran [11] gelöst und 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Die kalte Lösung wurde dann unter Rühren mit 600 ml Petroläther versetzt (Ausfällung von Ph₃PO und überschüssigem Phosphoran), der weisse Niederschlag abfiltriert und das Filtrat i.RV. eingedampft. Reinigung des Rohproduktes an 340 g Kieselgel (Hexan/Et₂O 1:1) ergab 6,1 g (79,5%) (S)-11 als schwach gelbe Flüssigkeit, [α]_D²⁵ = +11,8° (c = 1,30, CHCl₃). UV/VIS: 242 (CHCl₃). IR (Film): 2980_m, 2920_m, 2880_m, 1695_m, 1675_m, 1630_m, 1445_w, 1375_m, 1360_m, 1255_m, 1210_m, 1145_m, 1050_m, 985_m, 950_w, 875_w. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,28 (s, 3H, CH₃C–C(5)); 1,62, 1,68 (2 br. s, 6H, CH₃–C(8), 3H–C(9)); 2,22 (s, 3H–C(1)); 2,10–2,70 (m, H–C(5), 2H–C(6)); zwischen 2,10 und 2,70 total 6H); 3,95 (s, 4H, OCH₂CH₂O); 4,99 (m, 1H, H–C(7)); 6,05 (A von AB, J_{AB} = 16, 1H, H–C(3)); 6,66 (Bd, J_{AB} = 16, J_{AB} = 8, 1H, H–C(4)). MS: 238 (0,1, M⁺), 223 (0,1), 195 (0,1), 176 (0,2), 155 (2), 111 (1), 109 (1), 88 (4), 87 (100), 83 (1), 69 (3), 67 (1), 43 (32).

C₁₄H₂₂O₃ (238,33) Ber. C 70,56 H 9,30% Gef. C 70,70 H 9,45%

3. Herstellung der «Bisanhydrobacterioruberin-Endgruppe» (S)-12. – 3.1. *(5S,E)-8-Methyl-5-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-3,7-nonadien-2-ol ((S)-18)*. Zu 5,95 g (25 mmol) (S)-11 in 100 ml abs. EtOH bei 0° wurden

portionsweise 0,76 g (20 mmol) NaBH_4 gegeben und 2 Std. bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 50 ml H_2O wurde das EtOH i.RV. abdestilliert und der Rückstand 3mal mit CH_2Cl_2 ausgezogen. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i.RV. eingedampft: 5,85 g (97%) farbloses (S)-**18** (Diastereoisomerengemisch), das für die Weiterverarbeitung rein genug war. Im DC unterscheiden sich die Diastereoisomeren deutlich (R_f 0,15 und 0,22 in Hexan/ Et_2O 1:2). Die Charakterisierung erfolgte mit einem chromatographisch gereinigten Diastereoisomerengemisch IR (CHCl_3): 3600w, 3470w. (br.), 2980s, 2930m, 2890m, 1450w, 1370s, 1200s, 1145m, 1095m, 1045s, 975m, 950m. $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): 1,23 (d, $J = 6,5$, 3H, 3H-C(1)); 1,26 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}-\text{C}(5)$); 1,59, 1,67 (2 br. s, 6H, $\text{CH}_3-\text{C}(8)$, 3H-C(9)); 1,75–2,5 (m, 3H, H-C(5), 2H-C(6)); 3,91 (s, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4,05–4,42 (m, 1H, H-C(2)); 4,82–5,15 (m, 1H, H-C(7)); 5,37–5,55 (m, 2H, H-C(3), H-C(4)). MS: 240 (0,1, M^+), 225 (0,2), 207 (0,1), 195 (0,2), 139 (0,5), 88 (6), 87 (100), 69 (3), 55 (1), 43 (18).

3.2. (3S,E)-6-Hydroxy-3-(3-methyl-2-butenyl)-4-hepten-2-on ((S)-**19**). Eine Lösung von 5,7 g (23,7 mmol) (S)-**18** und 1,3 g (5 mmol) PyH^+TsO^- in 120 ml wässr. Aceton (90%) wurde 14 Std. unter Rückfluss gekocht ($^1\text{H-NMR}$ -Kontrolle). Zur Aufarbeitung wurden 100 ml H_2O zugegeben, das Aceton i.RV. abdestilliert und der Rückstand 3mal mit je 50 ml Et_2O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i.RV. eingedampft. Das Rohprodukt, 4,5 g (96,7%) (S)-**19**, konnte ohne zusätzliche Reinigung weiterverwendet werden. Zur spektroskopischen Charakterisierung wurde eine Probe an Kieselgel (Hexan/ Et_2O 1:5) chromatographiert (Diastereoisomerengemisch). IR (CHCl_3): 3600w, 3450w (br.), 2970m, 2920m, 1705s, 1445w, 1375m, 1355m, 1200s, 1155w, 1130w, 1065w, 1040w, 970m, 935w. $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): 1,24 (d, $J = 6$, 3H, 3H-C(7)); 1,59, 1,66 (2 br. s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(3')$); 2,10 (s, 3H-C(1)); 2,05–2,5 (m, 2H-C(1')); zwischen 2,05 und 2,5 total 5H); 2,90–3,25 (m, 1H, H-C(3)); 4,05–4,35 (m, 1H, H-C(6)); 4,95 (m, 1H, H-C(2)); 5,47–5,62 (m, 2H, H-C(4), H-C(5)). MS: 196 (0,5, M^+), 178 (4), 163 (2), 151 (3), 135 (95), 127 (8), 121 (9), 107 (14), 95 (51), 93 (28), 71 (33), 69 (8), 43 (100), 41 (50).

3.3. (5S,E)-6-Methyl-5-(3-methyl-2-butenyl)-3-hepten-2,6-diol ((S)-**20**). Eine Lösung von 4,4 g (22,4 mmol) (S)-**19** in 60 ml abs. Et_2O wurde tropfenweise zu einer gut gerührten Lösung von 67,2 mmol MeMgI in 50 ml abs. Et_2O (aus 9,5 g (67,2 mmol) MeI und 1,6 g (67,2 mmol) Mg) gegeben, so daß der Et_2O nicht zu heftig siedete. Dann wurde 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Die kalte Lösung wurde sorgfältig mit Eis und ges. NH_4Cl hydrolysiert, die Et_2O -Phase abgetrennt und die H_2O -Phase 3mal mit Et_2O ausgezogen. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i. RV. eingedampft: 4,5 g (95%) farbloses (S)-**20**, das für die Weiterverarbeitung rein genug war. Zur spektroskopischen Charakterisierung wurde eine Probe an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 10:1) chromatographiert (Diastereoisomerengemisch). IR (CHCl_3): 3600m, 3440w (br.), 2970s, 2930m, 2880m, 1455m, 1375m, 1200s, 1160m, 1130m, 1040w, 975m, 940w, 905w. $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): 1,15, 1,20 (2s, 6H, $\text{CH}_3-\text{C}(6)$, 3H-C(7)); 1,23 (d, $J = 6$, 3H, 3H-C(1)); 1,58, 1,65 (2 br. s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(3')$); 1,75–2,4 (m, 3H, H-C(5), 2H-C(1')); 4,20 (m, 1H, H-C(2)); 4,95 (m, 1H, H-C(2')); 5,3–5,5 (m, 2H, H-C(3), H-C(4)). MS: 194 (0,5, $M^+ - 18$), 179 (0,5), 176 (0,3), 161 (0,5), 150 (3), 136 (24), 121 (31), 111 (10), 107 (25), 93 (100), 92 (31), 69 (28), 59 (47), 43 (48).

3.4. (5S,E)-5-(1-Hydroxyl-1-methyläthyl)-8-methyl-3,7-nonadien-2-on ((S)-**21**). Oxydation analog Kap. 2.3 mit $\text{CrO}_3/\text{Pyridin}$ in CH_2Cl_2 . Aus 4,4 g (20,8 mmol) (S)-**20** wurden nach der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 100:8) 3,1 g (70,5%) farbloses (S)-**21** erhalten, $[\alpha]_D^{25} = +4,1^\circ$ ($c = 2,49$, EtOH). UV/VIS: 243 (CHCl_3). IR (CHCl_3): 3600w, 3470w (br.), 2970s, 2930s, 1690m, 1670s, 1620s, 1450w, 1435w, 1370m, 1360m, 1255s, 1200s, 1155m, 1125m, 985m, 905m. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): 1,22 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{C}(5)$); 1,60, 1,67 (2 br. s, 6H, $\text{CH}_3-\text{C}(8)$, 3H-C(9)); 2,25 (s, 3H-C(1)); 1,8–2,7 (m, H-C(5), 2H-C(6); zwischen 1,8 und 2,7 total 6H); 5,02 (m, 1H, H-C(7)); 6,03 (A von AB, $J_{AB} = 16$, 1H, H-C(3)); 6,68 (m, 1H, H-C(4)). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 17,96 (q, C(9)); 25,71 (q, $\text{CH}_3-\text{C}(8)$); 27,01, 27,44, 28,24 (3 q, C(1), $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{C}(5)$); 27,73 (t, C(6)); 54,85 (d, C(5)); 72,27 (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}-\text{C}(5)$); 121,81 (d, C(7)); 132,89 (s, C(8)); 133,01 (d, C(3)); 148,22 (d, C(4)); 198,11 (s, C(2)). MS: 210 (0,5, M^+), 192 (8), 177 (3), 152 (29), 149 (13), 137 (18), 94 (30), 84 (26), 82 (52), 69 (98), 59 (85), 43 (100), 41 (52).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (210,31) Ber. C 72,24 H 10,54% Gef. C 73,50 H 10,79%

3.5. (3S,E)-2,6-Dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-4,7-octadien-2,6-diol ((S)-**12**). Zu einer Lösung von 1,05 g (8 mmol) Vinylmagnesiumbromid (aus 0,856 g (8 mmol) Vinylbromid und 0,19 g (8 mmol) Mg) in 10 ml abs. THF wurden bei 0° innerhalb 10 Min. 0,42 g (2 mmol) (S)-**21** in 5 ml abs. THF getropft und 2 Std. bei 0° gerührt. Dann wurde mit 50 ml ges. NH_4Cl hydrolysiert, zwischen $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$ verteilt, die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i. RV. eingedampft. Das Rohprodukt wurde an 30 g Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 100:8) chromatographisch gereinigt: 0,37 g (74%) (S)-**12** (Diastereoisomerengemisch) als farblose Flüssigkeit. Die Reaktion entstandenen Diastereomeren konnten im DC nicht aufgetrennt werden. IR (CHCl_3): 3590w, 3430w (br.), 2970s, 2930m,

2880w, 1450w, 1385m, 1375m, 1310w, 1265s, 1200m, 1160m, 980m, 920m. ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃/D₂O): 1,15, 1,19 (2s, 6H, 3H-C(1), CH₃-C(2)); 1,34 (s, 3H, 3H-C(6)); 1,57, 1,65 (2 br. s, 6H, (CH₃)₂-C(3')); 1,75-2,5 (m, 3H, H-C(3), 2H-C(1')); 4,85-5,27 (m, 3H, 2H-C(8), H-C(2)); 5,35-5,6 (m, 2H, H-C(4), H-C(5)); 5,88 («ddb», 1H, H-C(7)). MS: 220 (1, M⁺-18), 205 (1), 202 (1), 162 (9), 147 (15), 121 (9), 119 (22), 107 (15), 106 (22), 105 (15), 93 (61), 91 (27), 84 (33), 69 (35), 59 (60), 45 (29), 43 (100), 41 (36).

C₁₅H₂₆O₂ (238,37) Ber. C 75,58 H 10,99% Gef. C 75,37 H 11,09%

4. Herstellung der «Bacterioruberin-Endgruppe» (S)-13. - 4.1. (5S,E)-5-(1-Hydroxy-1-methyläthyl)-8-methyl-3-nonen-2,8-diol ((S)-22). Zu einem Gemisch von 840 mg (4 mmol) (S)-21 in 30 ml CH₂Cl₂ 7 proz. wässr. NaHCO₃ 1:1 bei 0° bis +5° wurden innert 10 Min. 1,14 g (6 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure in 20 ml CH₂Cl₂ zusetzgetropft und 2 Std. bei 0° gerührt. Dann wurden die Phasen getrennt. Die kalte org. Phase wurde sogleich mit Eiswasser gewaschen, über Na₂SO₄ filtriert und i. RV. bei 0° eingedampft. Achtung: Die Aufarbeitung muß in der Kälte erfolgen, da das Epoxid bei RT. nicht beständig ist! Das Rohprodukt wurde sogleich in 10 ml kaltem Et₂O gelöst und mit einer Spritze zu einer auf -70° abgekühlten Suspension von 230 mg (6 mmol) LiAlH₄ in 40 ml abs. Et₂O getropft. Nach 30 Min. Rühren bei -70° wurde das Kühlbad entfernt und dann 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Hydrolyse erfolgte mit 2 ml 5proz. NaOH bei 0°. Nach 30 Min. wurde das Gemisch über Na₂SO₄ filtriert, gut mit Et₂O nachgewaschen und das Filtrat i. RV. eingedampft. Säulenchromatographie des Rohproduktes an Kieselgel (CH₂Cl₂/EtOH 10:1) ergab 550 mg (60,3%) (S)-22 als farblose visköse Flüssigkeit. IR (CHCl₃): 3610m, 3420m (br.), 2970s, 2930m, 2870m, 1460m, 1385m, 1370s, 1200s, 1170m, 1130m, 975m, 945m, 910m, 890m. ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃/D₂O): 1,25 (d, J = 6, 3H-C(1)) und 1,0-2,0 (m, total 20H, H-C(5), (CH₃)₂C-C(5), 2H-C(6), 2H-C(7), CH₃-C(8), 3H-C(9)); 4,2 (qd, J_d = 5, J_q = 6, 1H-C(2)); 5,3-5,7 (m, 2H-C(3), H-C(4)). MS: 197 (0,5), 194 (0,5), 179 (2), 161 (2), 154 (2), 136 (53), 121 (28), 107 (23), 98 (18), 93 (62), 81 (27), 59 (76), 43 (100).

4.2. (5S,E)-8-Hydroxy-5-(1-hydroxy-1-methyläthyl)-8-methyl-3-nonen-2-on ((S)-23). Oxydation analog Kap. 2.3 mit CrO₃/Pyridin in CH₂Cl₂. Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung auf 200 ml Et₂O gegossen, der schwarze Rückstand 3mal mit je 100 ml Et₂O gewaschen und die vereinigte org. Phase über *Celite* filtriert. Das Filtrat wurde i. RV. eingedampft, der Rückstand in 50 ml Et₂O aufgenommen, nochmals über *Celite* filtriert, der Et₂O i. RV. abdestilliert und der Rückstand 2 Std. i. HV. bei 50° getrocknet. Der braune Rückstand wurde an Kieselgel (CH₂Cl₂/EtOH 100:8) chromatographiert. Aus 500 mg (2,2 mmol) (S)-22 wurden 350 mg (71%) (S)-23 als farblose Flüssigkeit erhalten, [α]_D²⁵ = +2,6° (c = 3,03, EtOH). UV/VIS: 245 (CHCl₃). IR (CHCl₃): 3600m, 3440m (br.), 2970s, 2930m, 2870m, 1690m, 1670s, 1625s, 1465m, 1365s, 1260s, 1200s, 1155m, 1085w, 990m, 910s. ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃/D₂O): 1,20-2,10 (Signalhaufen, total 17H, H-C(5), 2H-C(6), 2H-C(7), 3H-C(9), CH₃-C(8), (CH₃)₂C-C(5)); 2,23 (s, 3H, 3H-C(1)); (6,05 (A von AB, J_{AB} = 16, 1H, H-C(3)); 6,56 (Bd. J_{AB} = 16, J_{AX} = 10, 1H, H-C(4)). ¹³C-NMR (CDCl₃): 23,09 (t, C(6)); 27,05, 27,17, 28,41 (3q, C(1), (CH₃)₂C-C(5)); 29,05, 29,58 (2q, CH₃-C(8), C(9)); 41,99 (t, C(7)); 55,01 (d, C(5)); 70,68 (s, C(8)); 72,21 (s, (CH₃)₂C-C(5)); 133,03 (d, C(3)); 148,86 (d, C(4)); 198,36 (s, C(2)). MS: 210 (1, M⁺-18), 195 (8), 177 (4), 170 (4), 152 (4), 137 (28), 109 (42), 97 (100), 95 (23), 94 (31), 83 (19), 81 (18), 69 (19), 59 (63), 43 (60).

4.3. (5S,E)-5-(1-Hydroxy-1-methyläthyl)-2,8-dimethyl-6,9-decadien-2,8-diol ((S)-13). Zu 145 mg (6 mmol) Mg in 5 ml abs. THF wurden unter Rühren langsam 640 mg (6 mmol) Vinylbromid in 5 ml abs. THF getropft. Nach Beendigung des Zutropfens wurde die schwach gelbe Lösung auf 0° gekühlt, mit 228 mg (1 mmol) (S)-23 in 5 ml THF versetzt und 1 Std. gerührt. Dann wurde die Lösung auf 20 ml ges. NH₄Cl gegossen und 5mal mit je 30 ml CH₂Cl₂ ausgezogen. Die vereinigten org. Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und i. RV. eingedampft. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel (CH₂Cl₂/EtOH 8:1) chromatographiert: 200 mg (78%) farbloses (S)-13. IR (CHCl₃): 3600m, 3420m (br.), 2970s, 2930m, 1455w, 1385m, 1370m, 1200m, 1085m, 1040m, 985m, 920m. ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃/D₂O): 1,15, 1,18 (2s, 3H-C(1), CH₃-C(2), (CH₃)₂C-C(5)); 1,35 (s, CH₃-C(8)); 1,3-2,1 (m, H-C(5), 2H-C(4), 2H-C(3)); zwischen 1,1-2,1 total 20H); 4,98³⁾ («ddb», J_{BX} = 11,4, J_{AB} = 1,1, 1H, H_B-C(10)); 5,14³⁾ («ddb», J_{AX} = 17,9, J_{AB} = 1,1, 1H, H_A-C(10)); 5,25-5,55 (m, 2H, H-C(6), H-C(7)); 5,91³⁾ («dxd», J_{AX} = 17,9, J_{BX} = 11,4, 1H, H-C(9)). MS: 238 (0,1, M⁺-18), 222 (0,2), 220 (0,1), 205 (2), 187 (0,5), 180 (6), 162 (34), 147 (32), 119 (61), 107 (30), 106 (35), 105 (17), 97 (25), 93 (27), 91 (24), 81 (41), 80 (31), 69 (25), 59 (89), 43 (100).

5. Herstellung der «Tetrahydrobis-anhydrobacterioruberin-Endgruppe» (R)-14. - 5.1. (5R)-8-Methyl-5-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-7-nonen-2-on ((R)-24). Bei 50° wurden 1,20 g (5mmol) (S)-11, 0,61 g (5,25mmol)

³⁾ Die Zuordnung der drei olefinischen Protonen, die in erster Näherung ein ABX-System bilden, erfolgte mit Hilfe einer Computersimulation.

Triäthylsilan und 45 mg (0,05 mmol) Tris(triphenylphosphin)rhodium(I)-chlorid 7 Std. gerührt. Dann wurde mit 20 ml Petroläther versetzt, über *Celite* filtriert und das Filtrat i. RV. eingedampft. Der Rückstand wurde in 30 ml Aceton/MeOH 1:1 gelöst, mit 5 ml ges. K_2CO_3 versetzt und 15 Std. bei RT. gerührt. Darauf wurden 50 ml H_2O zugegeben und die org. Lösungsmittel i. RV. abdestilliert. Die H_2O -Phase wurde mit Petroläther ausgezogen, die vereinigte org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, i. RV. eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (Hexan/ Et_2O 1:1) chromatographiert: 0,92 g (76%) (*R*)-**24**, $[\alpha]_D^{25} = -0,47^\circ$ ($c = 5,12$, $CHCl_3$). IR: 2970*m*, 2930*m*, 2880*m*, 1710*s*, 1450*m*, 1410*w*, 1375*m*, 1365*m*, 1200*m*, 1140*m*, 1050*m*, 950*w*, 925*m*, 865*w*. 1H -NMR (80 MHz, $CDCl_3$): 1,25 (*s*, 3H, $CH_3-C(5)$); 1,60, 1,68 (2 br. *s*, $CH_3-C(8)$, 3H-C(9)); 2,08 (*s*, 3H-C(1)); 1,50-2,70 (*m*, 2H-C(3), 2H-C(4), H-C(5), H-C(6); zwischen 1,50 und 2,70 total 16H); 3,88 (*s*, 4H, OCH_2CH_2O); 5,12 (*m*, 1H, H-C(7)). MS: 240 (2, M^+), 225 (0,5), 195 (1), 177 (2), 169 (3), 155 (3), 87 (100), 69 (2), 43 (15).

5.2. (6*R*)-3,9-Dimethyl-6-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-1,8-decadien-3-ol ((*R*)-**25**). Analog Kap. 3.5 wurden 820 mg (3,4 mmol) (*R*)-**24** mit 890 mg (6,8 mmol) Vinylmagnesiumbromid in 20 ml abs. THF bei 0° umgesetzt: 910 mg (99%) (*R*)-**25**. Das Rohprodukt war für die Weiterverarbeitung rein genug. Zur spektroskopischen Charakterisierung wurde eine Probe an Kieselgel (Hexan/ Et_2O 1:5) chromatographiert. IR ($CHCl_3$): 3600*w*, 3460*w* (br.), 2970*s*, 1455*m*, 1375*s*, 1205*s*, 1150*m*, 1095*m*, 1045*s*, 1000*m*, 950*m*, 895*m*, 870*m*. 1H -NMR (60 MHz, CCl_4/D_2O): 1,25 (*s*, 6H, $CH_3-C(3)$, $CH_3-C(6)$); 1,62, 1,70 (2 br. *s*, $CH_3-C(9)$, 3H-C(10)); 1,40-2,40 (*m*, 2H-C(4), 2H-C(5), H-C(6), 2H-C(7); zwischen 1,40 und 2,40 total 13H); 3,91 (*s*, 4H, OCH_2CH_2O); 4,9-5,4 (*m*, 3H, 2H-C(1), H-C(8)); 5,7-6,1 (*m*, 1H-C(2)). MS: 268 (0,2, M^+), 253 (0,5), 250 (0,5), 235 (1), 197 (0,5), 169 (3), 168 (6), 87 (100), 71 (11), 69 (15), 43 (63).

5.3. (3*R*)-6-Hydroxy-6-methyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-7-octen-2-on ((*R*)-**26**). Eine Lösung von 850 mg (3,2 mmol) (*R*)-**25** und 100 mg $PyH^+ TsO$ in 30 ml wässr. Aceton (90%) wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde wie in Kap. 3.2 aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde über Kieselgel (Hexan/ Et_2O 1:5) chromatographiert: 620 mg (87%) (*R*)-**26** als farblose Flüssigkeit. IR ($CHCl_3$): 3600*w*, 3460*w* (br.), 3000*m*, 2970*m*, 2930*m*, 1705*s*, 1450*m*, 1410*w*, 1375*m*, 1355*m*, 1200*s*, 1160*w*, 995*w*, 925*m*. 1H -NMR (60 MHz, $CDCl_3/D_2O$): 1,25 (*s*, 3H, $CH_3-C(6)$); 1,4-2,0 (*m*, 10H, 2H-C(4), 2H-C(5), $(CH_3)_2-C(3')$); 2,10 (*s*, 3H-C(1)); 2,05-2,55 (*m*, H-C(3), 2H-C(1'); zwischen 2,05 und 2,55 total 6H); 4,95-5,4 (*m*, 3H, 2H-C(8), H-C(2)); 5,90 (*dd*, 1H, H-C(7)). MS: 224 (0,3, M^+), 209 (1), 206 (9), 191 (9), 163 (19), 153 (5), 148 (10), 137 (29), 125 (43), 107 (27), 95 (67), 93 (32), 71 (52), 69 (50), 43 (100), 41 (33).

5.4. (3*R*)-2,6-Dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-7-octen-2,6-diol ((*R*)-**14**). Die Reaktion von 0,56 g (2,5 mmol) (*R*)-**26** mit 1,34 g (7,5 mmol) $MeMgBr$ in abs. Et_2O erfolgte analog Kap. 3.3. Chromatographie des Rohrproduktes an Kieselgel ($CH_2Cl_2/EtOH$ 10:1) ergab 0,51 g (85%) (*R*)-**14** als farblose viskose Flüssigkeit. IR ($CHCl_3$): 3600*m*, 3440*m*, 2970*s*, 2930*s*, 2880*s*, 1640*w*, 1455*m*, 1410*m*, 1375*s*, 1320*m*, 1205*s*, 1160*m*, 995*m*, 925*s*, 895*m*. 1H -NMR (80 MHz, $CDCl_3/D_2O$): 1,16 (*s*, 6H, 3H-C(1), $CH_3-C(2)$); 1,23 (*s*, $CH_3-C(6)$); 1,60, 1,67 (2 br. *s*, $(CH_3)_2-C(3')$); 1,2-2,4 (*m*, H-C(3), 2H-C(4), 2H-C(5), 2H-C(1'); zwischen 1,2 und 2,4 total 16H); 4,93³ (*add*, $J_{AB} = 1,4$, $J_{BX} = 10,5$, $H_B-C(8)$); 5,08³ (*add*, $J_{AB} = 1,4$, $J_{AX} = 17,5$, $H_A-C(8)$); 4,90-5,25 (*m*, H-C(2)); zwischen 4,90 und 5,25 total 3H); 5,77, 5,81³ (2 *dd*, je $J_{AX} = 17,5$, je $J_{BX} = 10,5$, 1H, H-C(7) Diastereoisomerengemisch). MS: 222 (2, $M^+ - 18$), 207 (4), 204 (7), 189 (10), 161 (18), 149 (16), 123 (54), 121 (35), 109 (29), 96 (49), 95 (57), 93 (32), 85 (100), 69 (47), 59 (76), 45 (27), 43 (29).

$C_{15}H_{28}O_2$ (240,39) Ber. C 74,95 H 11,74% Gef. C 74,58 H 11,92%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] O. Straub, 'Key to Carotenoids', Birkhäuser Verlag, Basel 1976.
- [2] S. Liaaen-Jensen, Pure Appl. Chem. 20, 421 (1969).
- [3] M. Kelly, S. Norgard & S. Liaaen-Jensen, Acta Chem. Scand. 24, 2169, 2183 (1970).
- [4] N. Arpin, J. L. Fiasson & S. Liaaen-Jensen, Acta Chem. Scand. 26, 2526 (1972).
- [5] J. E. Johansen & S. Liaaen-Jensen, Tetrahedron Lett. 1976, 955.
- [6] J. Johansen & S. Liaaen-Jensen, Acta Chem. Scand. B 33, 551 (1979).
- [7] A. Kramer & H. Pfander, Helv. Chim. Acta 65, 293 (1982).
- [8] H. Schinz & G. Schüppli, Helv. Chim. Acta 30, 1483 (1947).
- [9] J. C. Collins, W. W. Hess & F. J. Frank, Tetrahedron Lett. 1968, 3363.
- [10] R. Ratcliffe & Rodehorst, J. Org. Chem. 35, 4000 (1970).
- [11] F. Ramirez & S. Dershowitz, J. Org. Chem. 22, 41 (1957).
- [12] I. Ojima & T. Kogure, Tetrahedron Lett. 1972, 5085.