

87. Optisch aktive 4,5-Epoxy-4,5-dihydro- α -ionone und Synthese der stereoisomeren 4,5:4',5'-Diepoxy-4,5,4',5'-tetrahydro- ϵ,ϵ -carotine und der sterische Verlauf ihrer Hydrolyse

von Peter Uebelhart, Andreas Baumeler, Andreas Haag, Roland Prewo, Jost Hans Bieri
und Conrad Hans Eugster*

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

(I. IV. 86)

Optically Active 4,5-Epoxy-4,5-dihydro- α -ionones; Synthesis of the Stereoisomeric 4,5:4',5'-Diepoxy-4,5,4',5'-tetrahydro- ϵ,ϵ -carotenes and the Steric Course of their Hydrolysis

We prove that epoxidation with peracid of α -ionone, contrary to a recently published statement, predominantly leads to the *cis*-epoxide. Acid hydrolysis affords a single 4,5-glycol whose structure, established by an X-ray analysis, shows that oxirane opening occurred with inversion at the least substituted position (C(4)). Stable *cis*- and *trans*-epoxides are prepared by epoxidation of the C₁₅-phosphonates derived from α -ionone. Both the racemic and optically active form are used for the synthesis of the 4,5:4',5'-diepoxy-4,5,4',5'-tetrahydro- ϵ,ϵ -carotenes having the following configuration in the end groups: *meso-cis/cis*, *meso-trans/trans*, *rac-cis/trans*, *rac-* and (6*R*,6'*R*)-*cis/cis*, *rac-* and (6*R*,6'*R*)-*trans/trans*, *rac-* and (6*R*,6'*R*)-*cis/trans*, and (6*R*,6'*R*)-*cis/e*. Acid hydrolysis of the *cis/cis*-epoxycarotenoids under relatively strong conditions occurs again with inversion at C(4)/C(4') in case of the *cis/cis*-epoxycarotenoids, but at C(5)/C(5') in case of the *trans/trans*-epoxycarotenoids. An independent synthesis of this 4,5,4',5'-tetrahydro- ϵ,ϵ -carotene-4,5,4',5'-tetrol is presented. The irregular results of the oxirane hydrolysis are explained by assumption of neighbouring effects of the lateral chain. 400-MHz-¹H-NMR data are given for each of the stereoisomeric sets. In the visible range of the CD spectra, the (6*R*,6'*R*)-epoxycarotenoids compared with (6*R*,6'*R*)- ϵ,ϵ -carotene exhibit an inversion of the *Cotton* effects.

1. Einleitung. – Angesichts der ausserordentlich weiten Verbreitung von Epoxycarotinoiden in der Pflanzenwelt fällt auf, das bis heute noch keine Epoxide von Carotinoiden mit ϵ -Endgruppen bekannt geworden sind. Auch bei *in-vitro*-Epoxydierungen von Carotinen und Carotinoiden, welche gleichzeitig β - und ϵ -Endgruppen besitzen, wurden bisher nur 5,6-Epoxide isoliert; die ϵ -Endgruppe wurde nicht angegriffen¹⁾.

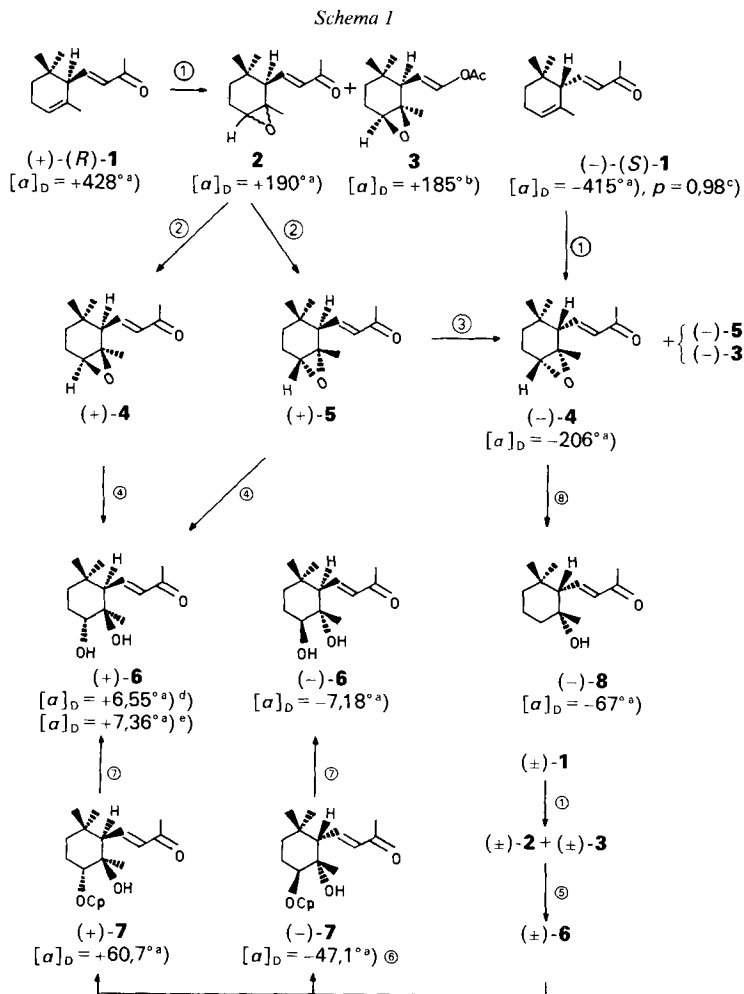
Um die noch nicht bekannten Eigenschaften von 4,5-Epoxycarotinoiden kennen zu lernen und sie mit denen der 5,6-Epoxide zu vergleichen, haben wir nun die stereoisomeren 4,5:4',5'-Diepoxy-4,5,4',5'-tetrahydro- ϵ,ϵ -carotine hergestellt. Als Ausgangsmaterial dienten α -Ionon und Derivate. Dabei erwies es sich als notwendig, den sterischen Verlauf der Epoxydierung von α -Ionon genauer zu untersuchen.

2. Stereochemie der Epoxydierung von α -Ionon mit Persäuren. – *Karrer* und *Stürzinger* [1] hatten erstmals gezeigt, dass sich (\pm)- α -Ionon ((\pm)-**1**) mit Persäure an C(4)/C(5) und mit H₂O₂/Base an C(7)/C(8) selektiv epoxydieren lässt²⁾. Über die Konfiguration der

¹⁾ Das schliesst nicht aus, dass die Mutterlaugen nicht doch kleinere Mengen an 4,5-Epoxycarotinoiden enthalten.

²⁾ Numerierung analog Carotinoid-Nomenklatur.

4,5-Epoxide wurden später verschiedene Ansichten geäußert: nach *Ohloff* und *Mignat* [2] erfolgt die Ring-Epoxydierung *cis* zur Seitenkette, eine Ansicht, mit der auch Experimente von [3] [4] übereinstimmen. Später erkannten *Kaiser* und *Lamparsky* [5], dass in Wirklichkeit ein Gemisch entsteht aus einem stabilen Hauptprodukt, dem sie *trans*-Konfiguration zuschrieben, und einem in geringerer Menge gebildeten, labilen Epoxid, wel-



^{a)} In EtOH.

^{b)} tatsächlich gemessen am Enantiomeren [16].

^{c)} Optische Reinheit, bezogen auf den höchsten in der Literatur beschriebenen $[\alpha]_D$ -Wert von 422° [17] [18].

^{d)} Aus (+)-(R)-1.

^{e)} Aus (±)-1.

① *m*-Chlorperbenzoesäure/CHCl₃.

② SC (Silicagel) mit Hexan/AcOEt 4:1.

③ Epimerisierung an C(6) *via* Enol.

④ H₂SO₄/H₂O/THF/RT, vgl. [1].

⑤ H₂SO₄/EtOH/RT. [1].

⑥ Racematspaltung *via* Camphanoyl-chlorid nach der Methode von [18].

⑦ KOH/MeOH/RT.

⑧ DIBAH/Et₂O; MnO₂.

chem demnach die *cis*-Konfiguration zukäme³). Diese Ansicht wurde z. B. auch von *Nicolaou* und *Wen Sen Li* [6] übernommen.

Die erneute Überprüfung der Stereochemie der Epoxydierung von α -Ionon ist deshalb dringend geworden, da wir uns seit einiger Zeit auf die Resultate von [2] gestützt hatten und uns zur Herleitung der absoluten Konfiguration der Monoepoxy-dihydro- β,β -, Monoepoxy-dihydro- β,ϵ - und Monoepoxy-dihydro- β,ψ -carotine [7] [8], von Azafarin [9], der Isozeaxanthine [10] [11], der Mutatochrome [12], von 5,6:5',6'-Diepoxy-tetrahydro- β,β -carotin [13], der Aurochrome [14] und der Luteochrome [15] auf eine zumindest vorwiegende *cis*-Epoxydierung der enantiomeren α -Ionone verliessen.

In *Schema 1* sind unsere neuen Untersuchungen über die Stereochemie der Epoxydierung von α -Ionon (**1**) zusammengefasst. *Die vorweggenommenen Konfigurationen zeigen, dass die Epoxydierung in Übereinstimmung mit [2] vorwiegend cis zur Seitenkette erfolgt.*

Wie schon bekannt [16], entstanden aus α -Ionon (**1**) mit Persäure 3 Produkte im Verhältnis von *ca.* 84:14:2 (GC); je nach Bedingungen verschob sich diese Zusammensetzung zugunsten des Hauptproduktes. Der in geringster Menge gebildeten Verbindung wurde die Struktur des *Baeyer-Villiger*-Produktes **3** zugeordnet und das in geringerer Menge gebildete Epoxid des Gemisches **2** erwies sich als labil [16]. Mit präparativer Säulenchromatographie wurde das Epoxid-Gemisch nun sowohl in racemischer Form als auch in der (+)-(*R*)-Reihe in die Stereoisomeren **4** und **5** getrennt. Es gelang, das labile Epoxid bis auf *ca.* 98% anzureichern (vgl. auch [5]). In den ¹H-NMR-Spektren von **4** und **5** zeigen sich besonders charakteristische Unterschiede bei den Signalen der CH₃-Gruppen, von H-C(4) und von H-C(6) (s. *Exper. Teil*). Die *Cotton*-Effekte im Bereich der K-Bande (222 nm) sind, wenn auch mit unterschiedlicher Intensität, *positiv*, was die unveränderte (6*R*)-Chiralität belegt. Wie unten gezeigt wird, ist aus (+)-(*R*)-**1** das *cis*-Epoxid (+)-**4** zu 84% und das labile *trans*-Epoxid (+)-**5** zu 14% entstanden.

Bei der Hydrolyse mit H₂SO₄/H₂O/THF entstand aus beiden Stereoisomeren (+)-**4** und (+)-**5** dasselbe Glycol (+)-**6**, identisch in den skalaren Eigenschaften mit dem in [1] beschriebenen Präparat, dem nach Einkristall-Röntgenstrukturanalyse⁴) die Struktur (\pm)-**6** zukommt (s. *Kap. 3*). Demnach liegen OH-C(5) und die Seitenkette in **6** in *cis*-Stellung vor. Dieser Befund überraschte, hätten wir doch in Analogie zum sterischen Verlauf der Hydrolyse von konformativ nichtfixierten, trisubstituierten Oxiranen annehmen dürfen, dass die Inversion am höhersubstituierten C-Atom erfolge (vgl. [19]), d. h. dass das *cis*-Epoxid (+)-**4** ein Diastereoisomeres von (+)-**6** ergäbe. Da dies nicht der Fall war, stand das Resultat der Hydrolyse im vollständigen Gegensatz zu unseren bisherigen Annahmen.

Die *cis*-Stellung von Epoxid und der Seitenkette von **4** wurde schliesslich wie folgt bewiesen. Schon früher hatten wir aus (-)-(*S*)-**1** durch Epoxydierung und Reduktion des Gemisches der stereoisomeren Epoxide mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH)/Et₂O gefolgt von MnO₂-Oxydation das 4,5-Dihydro-5-hydroxy- α -ionon (-)-**8** erhalten [16]. Dessen Röntgenstrukturanalyse (s. *Kap. 3*) ergab ebenfalls *cis*-Stellung von OH-C(5) und Seitenkette. Wäre das Hauptprodukt der Epoxydierung von (+)-(*R*)-**1** *trans*-konfiguriert (d. h. (+)-**5**), so müsste es sich vor oder während der Reduktion mit DIBALH durch Epimerisierung an C(6) in das labile Nebenprodukt (-)-**4** mit *cis*-Konfiguration umwan-

³) Im folgenden beziehen sich die Bezeichnungen *cis/trans* immer auf die Beziehung der Epoxy-Gruppe zur Seitenkette.

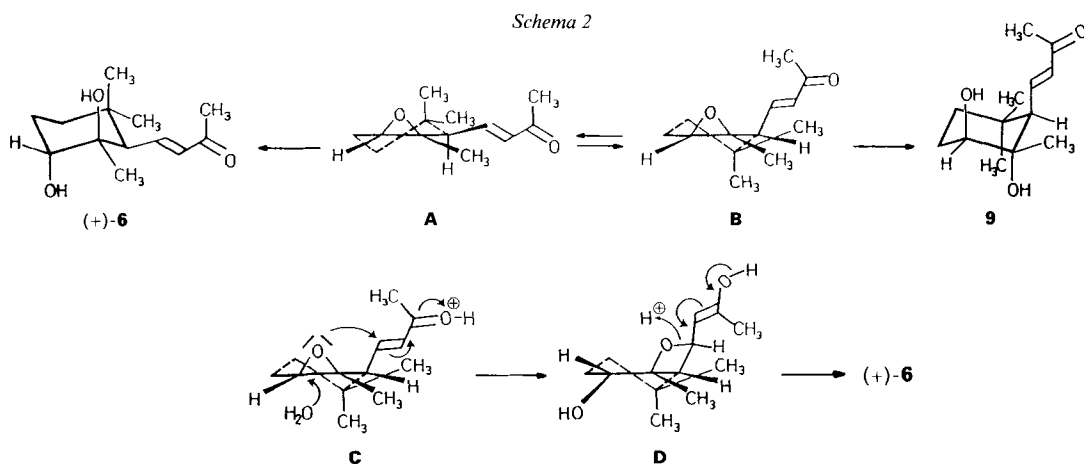
⁴) Ausgeführt an dem umkristallisierten Originalpräparat von [1].

deln, welches dann $(-)-(6S)$ -**8** liefern würde. Aus $(-)-(S)$ - α -Ionon ($(-)-(S)$ -**1**) wurde jedoch $(-)-(6S)$ -**8** erhalten. Die Konfiguration an C(6) von $(-)-(6S)$ -**8** folgt zudem aus dem ausgeprägt negativen *Cotton*-Effekt im Bereich der K-Bande mit $\Delta\epsilon = -2,96$ bei 233 nm). Somit ist keine ins Gewicht fallende Epimerisierung an C(6) eingetreten.

Ist das Hauptprodukt der Epoxydierung von $(+)-(R)$ -**1** das *cis*-Epoxid $(+)$ -**4**, so kommt dem labilen Nebenprodukt *trans*-Konfiguration $(+)$ -**5** zu. Dessen Umwandlung in das stabile Diastereoisomere $(+)$ -**4** verläuft vermutlich über eine Enolisierung an C(6) und der Enon-Seitenkette. Das ist aber gleichbedeutend mit einer partiellen Racemisierung des *cis*-Epoxids! Verläuft nun die Hydrolyse zum Glycol über das stabilere *cis*-Epoxid, sei es unter Inversion an C(4) oder C(5) und Retention der Konfiguration an C(6), so muss das erhaltene 4,5-*trans*-Glycol, ungeachtet der Konfiguration an C(4) und C(5) einen positiven *Cotton*-Effekt im Bereich der K-Bande zeigen. Dies ist tatsächlich der Fall: das CD-Maximum bei 233 nm hat $\Delta\epsilon = +3,63$.

Zur Stützung der obigen Interpretation wurde racemisches α -Ionon ((\pm) -**1**) epoxydiert, das erhaltene (\pm) -**2** hydrolysiert und das isolierte Glycol (\pm) -**6** mit $(-)$ -Camphanoyl-chlorid an OH-C(4) zu den diastereoisomeren Estern $(+)$ -**7**/ $(-)$ -**7** verestert, welche durch präp. HPLC getrennt wurden. Verseifung gab aus $(+)$ -**7** das Diol $(+)$ -**6**, welches mit demjenigen, das aus $(+)-(R)$ - α -Ionon ($(+)-(R)$ -**1**) hergestellt worden war, bis auf geringe Unterschiede in den $[\alpha]_D$ -Werten identisch war, mit ebenfalls positivem *Cotton*-Effekt bei 235 nm. Dies beweist die (R) -Chiralität an C(6). Aus dem Ester $(-)$ -**7** entstand das Glycol $(-)$ -**6** mit spiegelbildlicher CD-Kurve.

Die Epoxydierung von α -Ionon mit Persäuren ergibt also das stabile *cis*-Epoxid **4** als Haupt- und das labile *trans*-Epoxid **5** als Nebenprodukt. Die Angaben von [5] [6] sind deshalb zu revidieren⁵⁾.



⁵⁾ Im Einklang mit den Angaben in *Schema 1* stehen unter anderem auch die folgenden Befunde: die CD-Vergleiche zwischen $(3R, 3'R)$ -Zeaxanthin und den aus $(-)-(S)$ - α -Ionon synthetisierten Isozeaxanthinen [10] [11]; die chiroptischen Eigenschaften der auf verschiedenen Wegen aufgebauten 6-Hydroxy- α -ionone [20] [21]; die Synthese von $(+)$ -Azafrin und der Abbau von $(-)$ -Azafrin zu $(-)-(R)$ -Dihydroactinidiolid bzw. $(+)-(S)$ -Dihydroactinidiolid [9]; die weitgehend identischen chiroptischen Eigenschaften von $(5R, 6S, 5'R, 6'S)$ -Diepoxytetrahydro- β, β -carotin und Violaxanthin [13].

Die Hydrolyse des *cis*-Epoxids **4** erfolgt *anti-Markownikoff* unter Inversion am tertiären Zentrum C(4) unter Bildung von **6**. Dieser unerwartete Verlauf der Epoxid-Öffnung ist in *Schema 2* gedeutet. Bei Vorliegen einer konformativen Kontrolle mit diaxialer Öffnung des Epoxides (+)-**4** müsste zur Erklärung des Produktes (+)-**6** angenommen werden, dass die Reaktion *allein* aus der Konformation **A** erfolgt, denn aus **B** würde ja das bisher nicht nachgewiesene Glycol **9** entstehen.

Eine attraktivere Erklärung⁶⁾ geht von einer Polarisierung der Enon-Seitenkette durch Protonierung und einer Nachbargruppenbeteiligung des Oxiran-O-Atoms zur Stabilisierung der Ladung aus (siehe **C**). Dabei wird die (C–O)-Bindung an C(4) unter Inversion und Bildung des gespannten Vinyloxetans **D** gelöst. Konzertierte Ketonisierung und Oxetan-Öffnung liefern hierauf direkt (+)-**6**.

3. Einkristall-Röntgenstrukturanalysen von (±)-6 und von (–)-8⁷⁾. Die Intensitäten der Reflexe wurden mit MoK_α-Strahlung (Graphit-Monochromator) auf einem Nicolet-R3-Vierkreisdiffraktometer im 'ω-scan' gemessen und den üblichen Korrekturen unterworfen (ohne Absorptionskorrektur). Jene Reflexe, deren Intensität $I < 0,5\delta(I)$ war, wurden auf $I = 0,25\delta(I)$ gesetzt.

Die Daten sind in *Tab. 1* zusammengestellt. Die Strukturaufklärung durch direkte Methoden und die Verfeinerung erfolgten mit dem Programmsystem SHELXTL⁸⁾. Alle H-Atome wurden durch Differenz-Elektronendichteberechnungen lokalisiert. Sie wurden mit isotropen, die übrigen Atome mit anisotropen Temperaturfaktoren verfeinert. In der letzten geblockten Kaskadenverfeinerung wurden die Variablen unter Einschluss aller symmetrieunabhängigen Reflexe zur vollständigen Konvergenz gebracht.

Tab. 1. Daten zu den Röntgenstrukturanalysen von (±)-**6** und (–)-**8**

	(±)- 6	(–)- 8
Kristalle	0,5 × 0,5 × 0,4 mm, farblos, aus CH ₂ Cl ₂ /Petrolether	0,5 × 0,2 × 0,2 mm, farblos, aus Hexan
Kristalltemp.	ca. 22°	ca. 22°
Raumgruppe	P2 ₁ /c	P2 ₁ 2 ₁
Formel der asymmetrischen Einheit	C ₁₃ H ₂₂ O ₃	C ₁₃ H ₂₂ O ₂
Molekulargewicht	226,32	210,32
<i>Gitterparameter</i>		
Zahl der hierfür zentrierten Reflexe	72	72
Bereich	36° < 2θ < 44°	30° < 2θ < 37°
<i>a</i>	7,482(1) Å	7,583 Å
<i>b</i>	11,715(1) Å	12,417(1) Å
<i>c</i>	15,800(1) Å	14,069(2) Å
<i>β</i>	106,97(1)°	
<i>V</i>	1324,5 Å ³	1324,7 Å ³
Berechnete Dichte	1,14 g/cm ³	1,06 g/cm ³
<i>Datensammlung</i>		
2θ _{max}	58°	50°
Zahl der symmetrieunabhängigen Reflexe	3518	1353
Absorptionskoeffizient	0,74 cm ⁻¹	0,64 cm ⁻¹
<i>Verfeinerung</i>		
Zahl der Variablen	233	224
Blockung (Variablen/Block, ca.)	100	100
Gewichtsschema, <i>l/w</i>	σ ² (<i>F</i>) + 0,0004 <i>F</i> ²	σ ² (<i>F</i>) + 0,0006 <i>F</i> ²
<i>R</i>	0,067	0,045
<i>R_w</i>	0,056	0,042

⁶⁾ Wir danken Prof. Jack Baldwin, Oxford University, für eine Diskussion der möglichen Mechanismen dieser Reaktion (20.6.1984).

⁷⁾ Ausgeführt von R. P. und J. H. B., bei denen auch weitergehende Informationen bezogen werden können.

⁸⁾ G. M. Sheldrick, SHELXTL, an integrated system for solving, refining and displaying crystal structures from diffraction data, version 3.0, 1981.

Tab. 2. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) von (\pm)-**6** ohne H-Atome

Atom	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	<i>U^a</i>
C(1)	2276(2)	1636(1)	4202(1)	34(1)
C(2)	3104(2)	515(1)	3977(1)	43(1)
C(3)	2284(2)	151(1)	3016(1)	46(1)
C(4)	194(2)	-21(1)	2795(1)	37(1)
O(4)	-238(2)	-930(1)	3307(1)	51(1)
C(5)	-812(2)	1058(1)	2972(1)	29(1)
O(5)	-615(1)	1921(1)	2353(1)	37(1)
C(6)	102(2)	1508(1)	3924(1)	29(1)
C(7)	-844(2)	2580(1)	4083(1)	32(1)
C(8)	-1412(2)	2779(1)	4793(1)	36(1)
C(9)	-2278(2)	3847(1)	4966(1)	37(1)
O(9)	-2552(2)	3993(1)	5682(1)	62(1)
C(10)	-2857(3)	4747(1)	4270(1)	51(1)
C(11)	2943(2)	2650(1)	3761(1)	48(1)
C(12)	3001(2)	1800(1)	5209(1)	48(1)
C(13)	-2878(2)	822(1)	2822(1)	43(1)

^a) Der äquivalente isotrope Temperaturfaktor ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten *U*-Tensors.

Tab. 3. Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Temperaturfaktoren ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) von (-)-**8** ohne H-Atome

Atom	<i>x/a</i>	<i>y/b</i>	<i>z/c</i>	<i>U^a</i>
C(1)	6265(3)	5693(2)	4435(1)	59(1)
C(2)	7224(3)	6771(2)	4294(2)	74(1)
C(3)	7068(3)	7220(2)	3298(2)	80(1)
C(4)	5153(3)	7384(2)	3045(2)	71(1)
C(5)	4075(3)	6352(2)	3118(1)	55(1)
O(5)	4678(2)	5578(1)	2434(1)	67(1)
C(6)	4308(2)	5832(1)	4107(1)	49(1)
C(7)	3284(2)	4807(1)	4176(1)	48(1)
C(8)	2198(3)	4538(2)	4872(1)	53(1)
C(9)	1209(3)	3528(2)	4937(1)	54(1)
O(9)	395(2)	3310(1)	5659(1)	80(1)
C(10)	1153(4)	2775(2)	4113(2)	67(1)
C(11)	7204(3)	4782(2)	3908(2)	81(1)
C(12)	6294(4)	5434(2)	5500(2)	80(1)
C(13)	2127(3)	6592(2)	2939(2)	81(1)

^a) S. Fussnote a, Tab. 2.

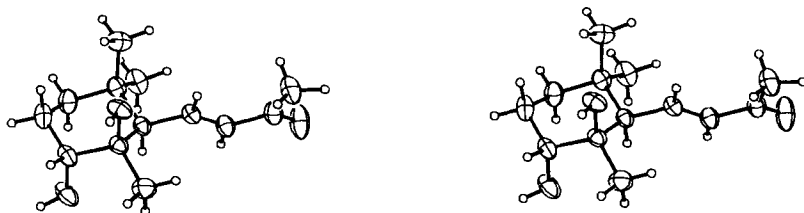


Fig. 1. Stereozzeichnung von (\pm)-**6**. H-Atome mit willkürlichem Radius, übrige Atome mit thermischen Ellipsoiden, entsprechend 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

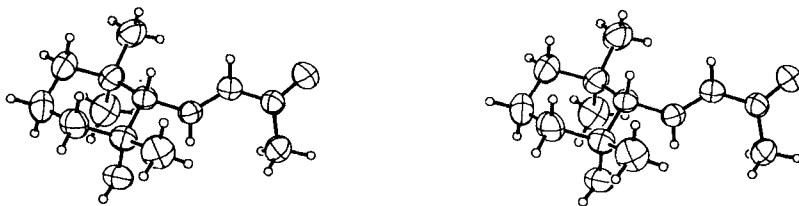


Fig. 2. Stereozeichnung von (–)-**8**. H-Atome mit willkürlichem Radius, übrige Atome mit thermischen Ellipsoiden, entsprechend 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit.

Die Atomkoordinaten sind in den *Tab.* 2 und 3 wiedergegeben. Die *Fig.* 1 und 2 zeigen die Stereoprojektionen von (±)-**6** bzw. (–)-**8**.

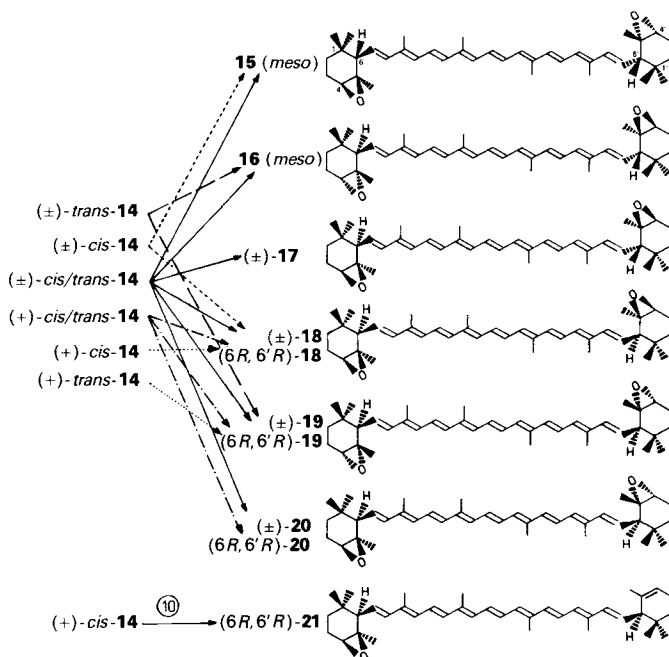
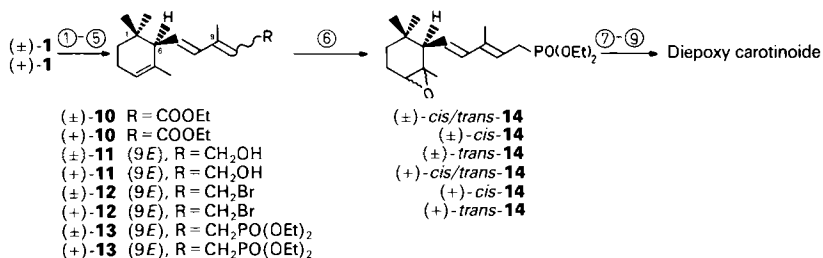
4. Synthese der stereoisomeren 4,5:4',5'-Diepoxy-4,5,4',5'-tetrahydro- ϵ,ϵ -carotine (s. *Schema* 3). – Mehrere Versuche, 4,5:4',5'-Diepoxy-4,5,4',5'-tetrahydrocarotine aus dem Epoxid-Gemisch (±)-**2** herzustellen, gelangten ohne Schwierigkeiten bis zu den C₁₅-Epoxy-Verbindungen mit COOR, CH₂OH bzw. CH₂Br als funktionellen Gruppen, scheiterten jedoch bei der Herstellung der C₁₅-Phosphoniumsalze oder C₁₅-Phosphonaten. Aus (±)-**6** mit verschiedenen Schutzgruppen für OH–C(4) liess sich zwar mit dem üblichen Aufbauprinzip C₁₅ + C₁₀-Dial + C₁₅ ein Tetrahydroxycarotin gewinnen, allerdings in schlechter Ausbeute und als schwierig zu trennendes Stereoisomerengemisch.

Erfolgreich war schliesslich die Epoxydierung auf einer späteren Stufe, nämlich auf derjenigen des aus (±)-**1** auf üblichem Weg über (±)-**10** und die (9*E*)-C₁₅-Verbindungen (±)-**11** und (±)-**12** erhaltenen Phosphonsäureesters (±)-**13**. Das dabei in guter Ausbeute erhaltene Gemisch der Epoxide enthielt die *cis/trans*-Epoxide (±)-*cis/trans*-**14** zu etwa 60% neben einem anderen, bisher nicht näher untersuchten Epoxid. Nach chromatographischer Trennung wurde das Gemisch (±)-*cis/trans*-**14** mit C₁₀-Dial kondensiert, wobei ein kristallines Diepoxycarotinoid erhalten wurde, das sich bei der HPLC-Untersuchung jedoch als Gemisch von 6 Komponenten erwies (*Fig.* 3). Die nachfolgenden Untersuchungen ergaben die erstaunliche Tatsache, dass alle Carotinoide (all-*E*)-Isomere von 4,5:4',5'-Diepoxy-4,5,4',5'-tetrahydro-carotin darstellten, und dass somit *alle theoretisch zu erwartenden Ringstereoisomeren vorhanden waren* nämlich **15**, **16**, (±)-**17**, (±)-**18**, (±)-**19** und (±)-**20**. Mit Ausnahme von (±)-**19** konnten alle Isomeren durch präp. HPLC getrennt und kristallisiert werden.

Mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektren ($\Delta\delta$ (CH₃(gem)), δ von H–C(4) und H–C(6); s. *Exper. Teil*) liess sich für die *cis*- und *trans*-Epoxide die relative Konfiguration herleiten. Zur Sicherung wurden die *cis/trans*-Epoxide (±)-*cis/trans*-**14** durch HPLC getrennt und darauf einzeln zu den Carotinen umgesetzt. Dabei entstanden sowohl aus (±)-*cis*-**14** als auch aus (±)-*trans*-**14** nur je zwei Produkte, nämlich **15** und (±)-**18** bzw. **16** und (±)-**19**.

Zur Unterscheidung der *meso*- (**15**, **16**) und *racemo*-Verbindungen ((±)-**18**, (±)-**19**) im HPLC (*Fig.* 3) wurde die Synthese der Diepoxycarotinoide mit (+)-**1** (optische Reinheit 96%) wiederholt. In der Kondensation des C₁₀-Dials mit den Epoxiden (+)-*cis/trans*-**14** entstanden die Carotinoide (6*R*, 6'*R*)-**18**, (6*R*, 6'*R*)-**19** und (6*R*, 6'*R*)-**20**. Damit war bewiesen, dass das Carotinoide mit *cis/cis*-Endgruppen entsprechend Pik 1 und dasjenige mit *trans/trans*-Endgruppen entsprechend Pik 2 im HPLC jeweils der *meso*-Form entspricht. Eine zusätzliche Sicherung der Befunde folgte aus der Tatsache, dass in der Reaktion des mittels HPLC abgetrennten (+)-*cis*-**14** und (+)-*trans*-**14** mit dem C₁₀-Dial nur das Caroti-

Schema 3



- ① (EtO)₂POCH₂COOEt/THF/NaH/RT.
- ② LiAlH₄/Et₂O/RT.
- ③ Säulenchromatographie (Silicagel) mit Hexan/Et₂O/3:2.
- ④ PBr₃/Et₂O/0°.
- ⑤ (EtO)₃P/100°.
- ⑥ *m*-Chlorperbenzoesäure/CHCl₃/0°.
- ⑦ HPLC-Trennung.
- ⑧ C₁₀-Dial (2,7-Dimethylocta-2,4,6-trien-dial)/THF/*t*-BuOK/0° → RT.
- ⑨ Präp. HPLC Zorbax Sil 21,2 × 250 mm, Hexan/MeOH 98,5:1,5.
- ⑩ C₁₀-Dial/1,2-Epoxybutan/*AT* → 12'-Apo-ε-carotin-12'-al; (+)-*cis*-**14**/THF/*t*-BuOK/0° → RT.

noid (6*R*, 6'*R*)-**18** (entsprechend Pik 4) bzw. (6*R*, 6'*R*)-**19** (entsprechend Pik 5) gebildet wurde. Damit war eine völlige Klärung der Konfigurationen der 6 möglichen Diepoxy-tetrahydro-ε,ε-carotine erreicht. Die UV/VIS-Daten und Schmp. der neuen Carotinoide sind in *Tab. 4* zusammengestellt; weitere Daten im *Exper. Teil*.

Die charakteristischen chemischen Verschiebungen in den ¹H-NMR-Spektren der Epoxyionone (s. *Kap. 2*) zeigen sich auch bei den davon abgeleiteten Epoxyphosphonaten *cis*- und *trans*-**14**. Somit sind die an den Carotinoiden aufgrund der ¹H-NMR-Spektren getroffenen sterischen Zuordnungen breit abgestützt. Zur Ab-

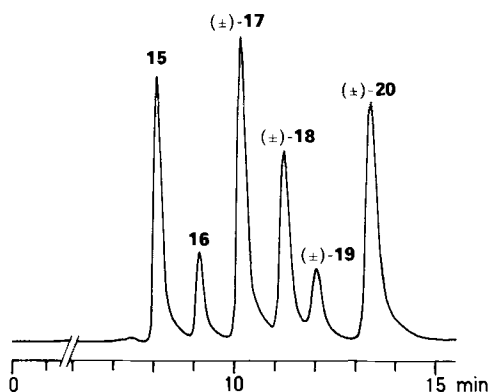


Fig. 3. HPLC-Trennung der stereoisomeren (*all-E*)-Diepoxy-tetrahydro- ϵ,ϵ -Carotine

Tab. 4. Schmp. und UV/VIS-Daten der Diepoxy-, Monoepoxy- und Tetrahydroxy-carotinoide 15–22

	Schmp.	UV/VIS (Hexan)
15	177,2–178,2° (CH ₂ Cl ₂ /Hexan)	262 (28 600), 390 (sh, 37 900), 411 (76 800), 434 (120 000), 464 (121 500)
16	196,5–198° (CH ₂ Cl ₂ /Hexan)	262 (25 100), 390 (sh, 32 800), 411 (64 900), 434 (100 700), 464 (101 700)
(±)- 17	189,8–190,8° (CH ₂ Cl ₂ /Hexan)	262 (36 500), 390 (sh, 48 000), 411 (96 200), 434 (149 200), 464 (150 400)
(±)- 18	154,5–159° (CH ₂ Cl ₂ /Hexan)	262 (25 400), 390 (sh, 34 000), 411 (69 500), 434 (108 500), 464 (110 400)
(6 <i>R</i> , 6' <i>R</i>)- 18	150–152° (Hexan)	262 (34 500), 390 (sh, 47 000), 411 (95 100), 434 (141 200), 464 (149 800)
(6 <i>R</i> , 6' <i>R</i>)- 19	189,5–190,5° (CH ₂ Cl ₂ /Hexan)	262 (34 900), 390 (sh, 45 800), 411 (93 100), 434 (145 200), 464 (149 400)
(±)- 20	190,7–192,7° (CH ₂ Cl ₂ /Hexan)	262 (35 600), 390 (sh, 48 200), 411 (97 200), 434 (151 700), 464 (153 300)
(6 <i>R</i> , 6' <i>R</i>)- 21	190,5–191,3° (Et ₂ O)	263 (34 300), 392 (sh, 48 700), 412 (98 200), 463 (152 500), 465 (153 200)
(6 <i>R</i> , 6' <i>R</i>)- 22 (aus (6 <i>R</i> , 6' <i>R</i>)- 18)	207,5–208,5° (CH ₂ Cl ₂ /Hexan)	262 (38 300 ^a), 394 (sh, 43 300), 414 (84 700), 438 (129 000), 467 (128 700)
(6 <i>R</i> , 6' <i>R</i>)- 22 (aus (6 <i>R</i> , 6' <i>R</i>)- 19)	213,6–214,7° (CH ₂ Cl ₂ /Hexan)	262 (0,23 ^b), 394 (sh, 0,34 ^b), 414 (0,66 ^b), 438 (1,0 ^b), 468 (0,99 ^b)
(±)- 22 (totalsynthetisch)	211–218° (CH ₂ Cl ₂ /Hexan)	263 (34 500 ^a), 394 (sh, 44 700), 414 (87 600), 438 (132 000), 467 (130 000)

^a) Gemessen in EtOH.

^b) Rel. ϵ -Werte.

schätzung des Einflusses einer einzelnen 4,5-Epoxy-Gruppe auf die spektralen Eigenschaften wurde in bekannter Art und Weise auch noch das Carotinoide (6*R*, 6'*R*)-**21** hergestellt (s. *Schema 3*).

5. Circular dichroismus der Carotinoide (6*R*, 6'*R*)-18**–(6*R*, 6'*R*)-**22**.** – CD-Spektren der oben erwähnten Carotinoide im Bereich von 220–500 nm bei RT. und bei –180° sind in den *Fig. 4* und *5* abgebildet. Sie zeigen entsprechend der bisherigen Erfahrung⁹⁾ den für

⁹⁾ Frühere ORD-Korrelationen [22]; Zusammenstellung von CD-Messungen, [23–26].

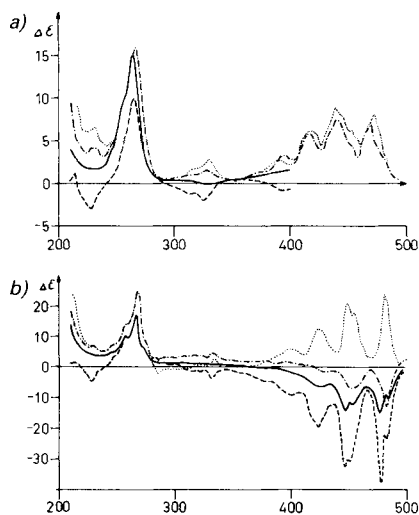


Fig. 4. CD-Spektren (EPA) von (6R,6'R)-18 (—), (6R,6'R)-19 (---), (6R,6'R)-21 (-·-·-) und (+)-(6R,6'R)-ε,ε-Carotin (·····).
a) Bei RT.; b) bei 180°.

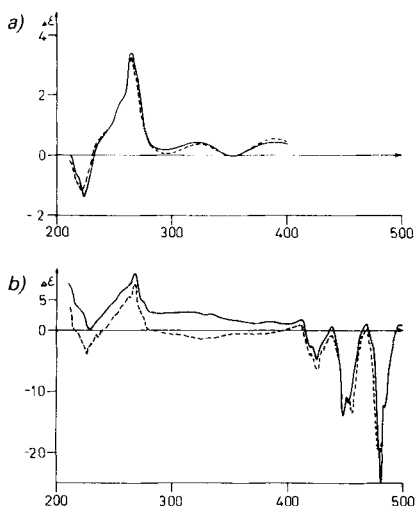


Fig. 5. CD-Spektren (EPA) von (6R,6'R)-22 (—), aus (6R,6'R)-18 und von (6R,6'R)-22 (-·-·-), aus (6R,6'R)-19.
a) Bei RT.; b) bei -180°.

die (6R)- und (6R,6'R)-Chiralität typischen *positiven* Verlauf der CD-Kurve im Bereich von 250–300 nm. Im Sichtbaren dagegen sind die *Cotton*-Effekte bei RT. wie oft auch in anderen Fällen schwach. Beim Abkühlen verstärken sie sich jedoch und zeigen dann, entgegen der bisherigen Erfahrung [23] [24], ein komplexes System von *negativen* Banden. Für eine empirische Deutung dieses neuartigen Verhaltens muss berücksichtigt werden, dass der bathochrome und hyperchrome Effekt der homoallylischen Doppelbindung im ε,ε-Carotin durch Epoxydierung reduziert ist (s. Fig. 6) und dass auch Änderungen in den Konformationsgleichgewichten eintreten müssen. Bei α-Ionon und Derivaten führt die Wechselwirkung der Ring-Doppelbindung mit dem Enon der Seitenkette, erkennbar im CD an der Exciton-Aufspaltung der K-Bande, zur Bevorzugung der *M-Helix* des Cyclo-

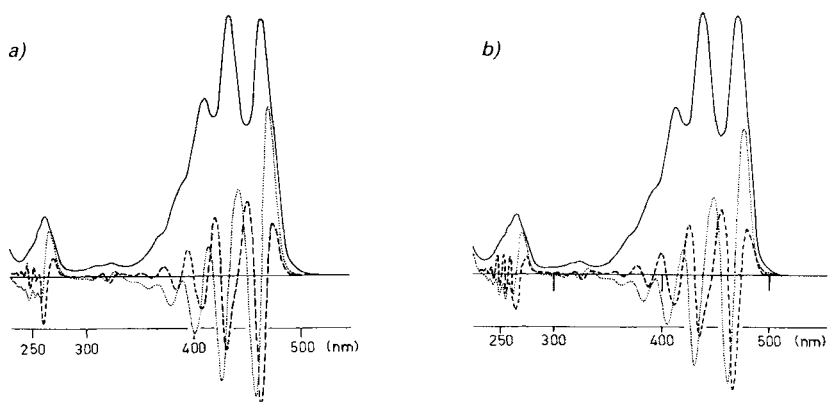


Fig. 6. UV/VIS-Spektrum von a) (±)-18 und b) (+)-ε,ε-Carotin in Hexan (—) sowie deren 1. (·····) und 2. Ableitung (-·-·-)

hexenrings mit ψ -axialer Seitenkette [27]. Das ist nun in (6*R*,6'*R*)-**18** wahrscheinlich nicht mehr der Fall und zwar aus folgenden Gründen: in (6*R*,6'*R*)-**22** (s. Kap. 6, Schema 4) liegt ohne Zweifel die stabilste Konformation mit einer diaxialen Glycol-Gruppe und einer äquatorialen Polyen-Seitenkette vor (vgl. die durch die Röntgenstrukturanalyse bestimmten Konformationen von (\pm)-**6** und (-)-**8**; Fig. 1 und 2). Da nun (6*R*,6'*R*)-**22** eine zu (6*R*,6'*R*)-**18** analoge Temperaturabhängigkeit der CD-Banden im VIS zeigt, d. h. analoge Verstärkung und Verlauf im Negativen, obwohl der hypsochrome Effekt der Epoxy-Gruppe weggefallen ist (vgl. Fig. 6), schliessen wir, dass konformationelle Gründe für das Auftreten positiver oder negativer Cotton-Effekte im VIS mitverantwortlich sind. Daraus folgt wiederum, dass beim Kühlen eine Epoxycyclohexen-Konformation mit *P*-Helizität und ψ -äquatorialer Polyen-Kette bevorzugt wird. Wir postulieren demnach, dass ein Zusammenhang zwischen dem Vorzeichen der Cotton-Effekte im VIS und der Helizität des ϵ -Ringes besteht.

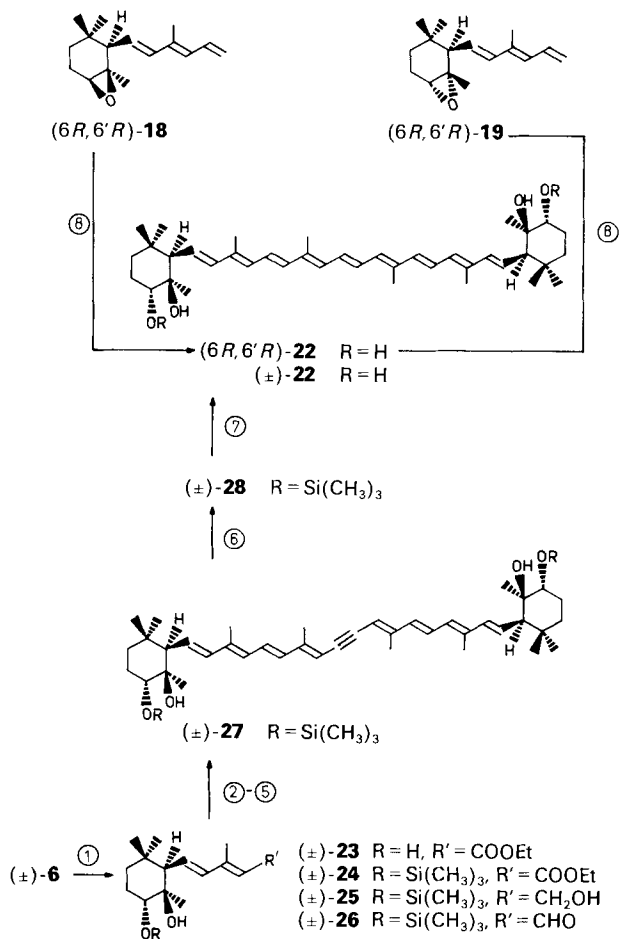
Falls diese Überlegungen zutreffen, kann folgendermassen verallgemeinert werden: (all-*trans*)-Carotine mit ϵ -Ring zeigen im VIS dann *positive* Cotton-Effekte, wenn Cyclohexen-Konformationen mit *M*-Helizität (ψ -axiale Polyenkette) überwiegen. Negative Cotton-Effekte im VIS entsprechen demzufolge der bevorzugten *P*-helicalen Cyclohexen-Konformation (mit ψ -äquatorialer Polyen-Kette).

6. Verhalten der 4,5:4',5'-Diepoxy-4,5,4',5'-tetrahydro- ϵ,ϵ -carotine gegenüber Säuren. – Eine bekannte und sehr charakteristische Eigenschaft von 5,6-Epoxy-5,6-dihydrocarotinoiden ist ihre ganz ungewöhnlich leicht erfolgende Umlagerung in furanoide 5,8-Epoxide, deren Konfigurationen wir in den vergangenen Jahren zahlreiche Untersuchungen gewidmet haben. In verdünnter, wässriger Säure wird die Umlagerung jedoch, wie neueste Ergebnisse deutlich gemacht haben (s. [28]), von einer Hydrolyse zu stereoisomeren Glycolen (5,6-Dihydro-5,6-dihydroxycarotinoiden) konkurrenziert. Über das Verhalten von 4,5-Epoxy-4,5-dihydrocarotinoiden ist bisher nichts bekannt.

Wir haben nun gefunden, dass 4,5:4',5'-Diepoxy-4,5,4',5'-tetrahydro- ϵ,ϵ -carotine unter sauren Bedingungen ungewöhnlich stabil sind: keine Hydrolyse wurde beobachtet mit AcOH/RT./2 h, mit AcOH/CF₃COOH/RT./18 h und mit 0,02*N* H₂SO₄/THF/15 min. Erst bei Verwendung von 0,1*N* H₂SO₄/THF 1:1/RT./25 h gelang es, in Reinausbeuten von 40–50% ein Glycol zu isolieren. Dabei entstand zu unserer Überraschung aus dem *cis*-Epoxycarotinoid (6*R*,6'*R*)-**18** und aus dem *trans*-Epoxycarotinoid (6*R*,6'*R*)-**19** das selbe Tetrol (6*R*,6'*R*)-**22** (Schema 4). Daraus muss geschlossen werden, dass die Inversion einerseits an C(4) und andererseits an C(5) eingetreten ist. Welche der beiden Möglichkeiten auf welches Carotinoid zutrifft, konnte aus den Spektren (s. *Exper. Teil*) nicht mit Sicherheit entnommen werden. Eine Entscheidung liess sich jedoch treffen, als sich das aus (\pm)-**6** auf einem neuen Weg (Schema 4) aufgebaute Tetrol (\pm)-**22** mit (6*R*,6'*R*)-**22** in den skalaren Eigenschaften als identisch erwies. Daraus folgt, dass das *cis*-Epoxid (6*R*,6'*R*)-**18** unter Inversion an C(4) und das *trans*-Epoxid (6*R*,6'*R*)-**19** unter Inversion an C(5) hydrolysiert wurde. Neben der in Kap. 2 diskutierten diaxialen Öffnung der Epoxide bietet sich auch hier eine Interpretation an, die eine Nachbargruppenbeteiligung des Epoxid-O-Atoms und der protonierten Polyen-Kette annimmt (s. Schema 5, Partialformeln E und F¹⁰). Aus sterischen Gründen ist diese Nachbargruppenbeteiligung nur

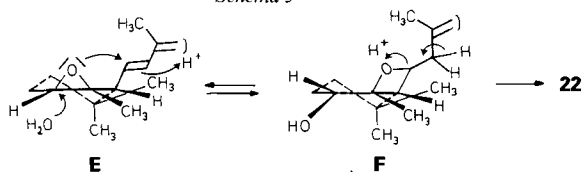
¹⁰) Die gewählte Protonierung führt formal zu einem nicht mesomerie-stabilisierten Carbokation. Nimmt man jedoch an, dass die Protonierung z. B. an C(7) erfolgt, so müsste als Zwischenprodukt ein Tetrahydrofuran-Derivat entstehen.

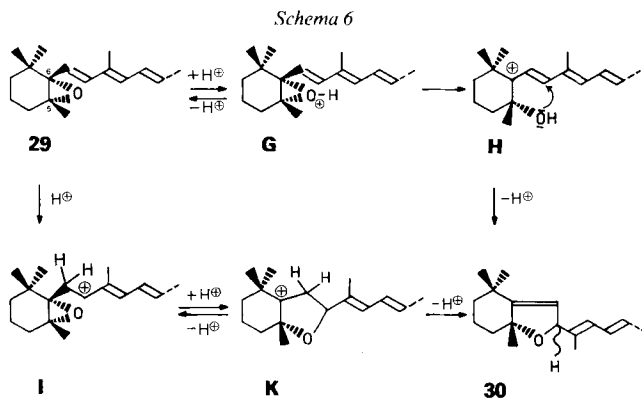
Schema 4



- ① Verlängerung mit C₂-Phosphonat/THF/NaH.
- ② Trimethylsilyl-chlorid/Hexamethyldisilazan/Py.
- ③ DIBALH/Et₂O.
- ④ MnO₂/AcOEt.
- ⑤ Wittig-Reaktion mit (EtO)₂POCH₂C(CH₃)=CH-C≡C-CH=C(CH₃)CH₂PO(OEt)₂.
- ⑥ Partielle Reduktion mit Lindlar-Katalysator/H₂ und nachfolgende Isomerisation.
- ⑦ THF/Bu₄NF.
- ⑧ THF/0,1N H₂SO₄ 1:1/RT./25 h.

Schema 5





bei den *cis*-Epoxiden und aus einer Konformation mit ψ -axialer Konformation möglich; bei den *trans*-Epoxiden muss sich das protonierte Epoxid unter Inversion am höher substituierten Zentrum, d. h. an C(5), öffnen.

Diese unerwarteten und in der Carotinoid-Reihe neuen Befunde zur Reaktion von 4,5-Epoxycarotinoiden mit Säuren machen neue Überlegungen zur säure-katalysierten Umlagerung von 5,6-Epoxycarotinoiden in 5,8-Epoxide notwendig (s. Schema 6, $29 \rightarrow 30$). Die Reaktion ist 1945 von Karrer und Mitarbeitern entdeckt worden und ist mechanistisch nicht geklärt (vgl. [29]). Auffallend ist die ausserordentliche Leichtigkeit, mit der diese Umlagerung stattfindet, was im Gegensatz steht zur Tetrasubstitution am Epoxid. Diese Leichtigkeit erstaunt umso mehr beim Vergleich mit dem hier beschriebenen Verhalten der trisubstituierten 4,5-Epoxide. Auch die Selektivität des (C(6)–O)-Bindungsbruchs ist auffällig, welche nach allen bisherigen Untersuchungen dazu führt, dass die Konfiguration an C(5) erhalten bleibt [30].

Diese Befunde können auf zwei Arten erklärt werden. Die Protonierung von **29** erfolgt entweder zu **G** oder zu **I**. Das Zwischenprodukt **G** kann sich dann zum delokalisierten Kation **H** öffnen, aus dem durch Ringschluss und Deprotonierung die stereoisomeren furanoiden Epoxide **30** entstehen. Das Zwischenprodukt **I** hingegen reagiert unter Nachbargruppenbeteiligung mit dem delokalisierten Polyen-Kation und Bruch der (C(6)–O)-Bindung zu **K**, aus dem durch Verlust eines Protons die Isomeren **30** entstehen.

Die oben beschriebenen Resultate zur Reaktion von 4,5-Epoxycarotinoiden mit Säuren sprechen für eine Nachbargruppenbeteiligung von protonierter Seitenkette und Epoxid-O-Atom auch im Fall der Umlagerung der 5,6-Epoxide; d. h. die Reaktion wird von einer Protonierung der Polyen-Kette und nicht von der Protonierung des Epoxid-O-Atoms eingeleitet. Wir gedenken, bei späterer Gelegenheit auf diese experimentell noch nicht bewiesenen Vorstellungen zurückzukommen.

Anmerkung (20.2.1986): Soeben ist der erste Nachweis eines 4,5-Epoxycarotinoids in der Natur bekanntgeworden [31].

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit und den analytischen Abteilungen des Organisch-chemischen Instituts für Spektren und Mikroanalysen.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (Merck). HPLC: LiChrosorb Si-60-7, $4,6 \times 250$ mm, für (\pm)-7 Hexan/CHCl₃/MeOH 16:7:0,1, Fluss 1,6 ml/min, für (\pm)-*cis/trans*-**14** bzw. (+)-*cis/trans*-**14** Hexan/1,5% MeOH, Fluss 1,5 ml/min; LiChrosorb Si-60, $21,2 \times 250$ mm, für (\pm)-7 Hexan/CHCl₃/MeOH 70:25:0,4, Fluss 15 ml/min; Zorbax-SiL, $21,2 \times 250$ mm, für (\pm)-*cis/trans*-**14** bzw. (+)-*cis/trans*-**14** Hexan/1,5% MeOH, Fluss 15 ml/min; Spherisorb CN-5, $4,6 \times 250$ mm, für **15–20** 90% A (Hexan/0,1% Et(i-Pr)₂N) und 10% B (CH₂Cl₂/1% MeOH), Fluss 1,5 ml/min; Spherisorb CN-5, $21,2 \times 250$ mm, für **15–20** A/B 93:7, Fluss 12 ml/min; Pumpen:

Kontron LC-410, DuPont 830 Liquid Chromatograph, oder DuPont 850 mit DuPont-Programmereinheit 850. Aufnahme der Chromatogramme und der UV/VIS-Spektren mit Hewlett-Packard-1040-A-Detektionssystem ('multi-array') mit Programmereinheit HP-85. GC: Carlo Erba Fractovap SI mit Flammenionisationsdetektor und Spectra Physics SP-4100 Integrator; Glaskapillarkolonne nach Grob, Typ SE-52 (20 m × 0,25 mm). UV/VIS: Spektrometer Perkin-Elmer 552, CD: Spektropolarimeter JASCO J-500 A und Kryostat Oxford-Instruments DN-704, Auswertung auf einem Epson-QX-10-Computer; EPA = Et₂O/Isopentan/EtOH 5:5:2. Eichung [32a-c] mit Epi-androsteron: 304 nm (+3,29; [32b]: +3,30); (-)-Pantolacton (= (-)-D-2-Hydroxy-3,3-dimethyl-γ-butyrolacton): 220 nm (-5,07; [32b]: -4,90); Tris(ethyldiamin)cobalt(III)-iodid¹¹): 491 nm (+1,16; [32c]: +1,8) für den (+)-Komplex, 491 nm (-1,12; [32c]: -1,8) für den (-)-Komplex. IR: Spektrometer Perkin-Elmer 297. NMR: Varian FT-80A (80 MHz), Varian EM-360 (90 MHz), Varian XT-200 (200 MHz) oder Bruker-Spectrospin WM-400-FT mit Aspect-2000-Computer.

1. Glycole (+)-6 und (-)-6. 1.1. (±)-4-(2,3-Epoxy-2,6,6-trimethylcyclohex-1-yl)but-3-en-2-on ((±)-4)/((±)-5) = (±)-2; (±)-4,5-Epoxy-4,5-dihydro-α-ionon und Ester (±)-3. Die Lsg. von 550 mg (3,2 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure in 4 ml CHCl₃ wurde bei 0° unter N₂ tropfenweise mit 500 mg (2,6 mmol) (±)-α-Ionon ((±)-1) versetzt und dann bei RT. 12 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mehrmals mit ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeignet. Destillation im Kugelrohr bei 80°/0,05 Torr ergab 480 mg (89%) farbloses Öl, das laut GC (110°, 1 atm) ein Gemisch von ca. 84% (±)-4, 14% (±)-5 und 2% (±)-3 [16] darstellte. UV/VIS (EtOH): 223 (13 100). IR (Film): 3000_m, 2960_s, 2930_s, 2870_m, 1760_m, 1690_m, 1670_s, 1620_m, 1450_m, 1390_w, 1380_m, 1365_m, 1305_w, 1260_s, 1230_m, 1180_m, 1140_w, 1118_w, 1090_w, 1045_w, 990_m, 965_w, 903_w, 885_w, 865_w, 790_w, 755_s, 705_w, 660_w. MS: 208 (2, M⁺), 193 (2), 179 (6), 165 (8), 151 (7), 147 (6), 109 (34), 95 (23), 43 (100).

1.2. (+)-(-)-1'R,2'R,3'S)-4-(2',3'-Epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl)but-3-en-2-on ((+)-4) und (+)-(-)-1'R,2'S,3'R)-4-(2',3'-Epoxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl)but-3-en-2-on ((+)-5). Aus 1,8 g (9,37 mmol) (+)-(-)-R)-α-Ionon ((+)-(-)-1); [α]_D²⁰ = +428° (c = 0,90, EtOH; opt. rein) und 1,8 g (10,4 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure wurden analog 1.1 1,5 g (77%) Öl erhalten: [α]_D²⁰ = 190° (c = 1,21, EtOH). GC (110°/1 atm): 80% (+)-4, 11,5% (+)-5, 2% (+)-3 und 6,5% (+)-1. Von diesem Öl wurden 300 mg an 100 g Kieselgel (40–60 mesh) auf einer Stufensäule (4stufig sich nach unten verjüngend (Ø 22, 14, 10 bzw. 6 mm), 300 mm Länge pro Segment) mit Hexan/AcOEt 4:1 aufgetrennt: 170 mg (57%) (+)-4 (GC: 100% rein), 14 mg (4,6%) (+)-5 (GC: 100% rein) und verschiedene Mischfraktionen. (+)-4: [α]_D²⁰ = 210° (c = 0,95, EtOH). UV/VIS (EtOH): 223 (13 100). CD (RT., EtOH)¹²: 222 (+9,55), 290 (0). CD (-180°, EPA): 206 (0), 222 (+15,7), 252 (0). IR (Film): 3040_w, 2960_w, 2920_s, 2860_m, 1698_m, 1675_s, 1620_m, 1450_m, 1435_m, 1380_m, 1365_m, 1305_w, 1250_s, 1210_w, 1180_m, 1145_w, 1120_w, 1095_w, 1060_w, 1045_w, 990_m, 960_w, 900_m, 885_m, 860_m, 790_m, 740_w, 705_m, 650_m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃)¹³: 0,755, 0,993 (2s, 2 CH₃-C(1)); 1,0–1,1 (m, H_{eq}-C(2)); 1,259 (s, CH₃-C(5)); 1,425 (ddd, J = 6, 10, 14, H_{ax}-C(2)); 1,80–2,05 (m, CH₂(3)); 2,088 (d, J = 10, H-C(6)); 2,304 (s, CH₃-C(9)); 3,105 (br. s, H-C(4)); 6,095 (d, J = 16, H-C(8)); 6,726 (dd, J = 10, 16, H-C(7)). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃)¹³: 23,69 (t, C(3)); 25,98 (q, CH₃-C(9)); 28,38 (q, CH₃-C(5)); 29,42, 29,88 (je q, 2 CH₃-C(1)); 30,47 (t, C(2)); 33,17 (s, C(1)); 54,42 (d, C(6)); 60,73 (s, C(5)); 61,41 (d, C(4)); 135,99 (d, C(8)); 148,28 (d, C(7)); 200,66 (s, C(8)). Anal. ber. für C₁₃H₂₀O₂ (208,31): C 74,95, H 9,42; gef.: C 73,89, H 9,44.

(+)-5: [α]_D²⁰ = +23,0° (c = 1,02, EtOH). UV/VIS (EtOH): 225 (13 000). CD (RT., EtOH)¹²: 222 (+1,84), 290 (0), 350 (+0,48). CD (-180°, EPA): 212 (0), 221 (+3,8), 241 (0), 264 (-0,3), 298 (0), 320 (+0,2), 340 (0). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃)¹³: 0,805, 0,864 (2s, 2 CH₃-C(1)); 1,0–1,2, 1,25–1,5 (2m, CH₂(2)); 1,201 (s, CH₃-C(5)); 1,8–2,1 (m, CH₂(3)); 2,288 (s, CH₃-C(9)); 2,335 (d, J = 12, H-C(6)); 3,012 (br. s, H-C(4)); 6,155 (d, J = 16, H-C(8)); 6,672 (dd, J = 12, 16, H-C(7)). ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl₃)¹³: 23,39 (q und t, C(3), CH₃-C(5)); 25,39 (q, CH₃-C(9)); 29,60, 31,40 (2q, 2 CH₃-C(1)); 33,63 (s, C(1)); 34,44 (t, C(2)); 55,99 (d, C(6)); 59,71 (s, C(5)); 61,68 (d, C(4)); 136,03 (d, C(8)); 147,04 (d, C(7)); 199,54 (s, C(9)).

1.3. (+)-(-)-1'R,2'R,3'R)-4-(2',3'-Dihydroxy-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-yl)but-3-en-2-on ((+)-6) aus (+)-4. Die Lsg. von 50 mg (0,24 mmol) (+)-4 ([α]_D²⁰ = +210°, opt. rein) in 3 ml THF wurde bei 0° tropfenweise mit 0,2 ml 20% wässr. H₂SO₄ versetzt. Nach 15 min Rühren bei RT. wurde mit Et₂O verdünnt, mit ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeignet. Zweimalige Umkristallisation des so erhaltenen gelblichen Öls aus CHCl₃/Petrolether ergab 35,5 mg (65,41%) kristallines (+)-6. Schmp. 156,1–156,5°. [α]_D²⁰ = +7,12° (c = 0,379, EtOH). UV/VIS (EtOH): 270 (4100), 231 (14 600). UV/VIS (CHCl₃): 241 (7800). CD (RT., EtOH): 218

¹¹) Für die Überlassung verschiedener Eichsubstanzen danken wir Herrn Dr. K. Noack, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel.

¹²) Gemessen an einer optisch angereicherten Probe, 68% opt. rein.

¹³) Für die Zuordnungen wurde die Carotinoid-Numerierung verwendet.

(0), 238 (+4,0), 272 (0), 316 (–0,5). IR (KBr) 3600_m, 3450 (br.), 2980_m, 2920_s, 2880_m, 1680_m, 1670_s, 1620_m, 1450_m, 1360_s, 1255_s, 1090_m, 1065_m, 995_m, 985_m, 972_w, 955_m, 903_m, 860_w, 840_w. ¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃)¹³: 0,83, 1,07 (2s, 2 CH₃–C(1)); 1,15 (s, CH₃–C(5)); 1,15–1,3, 1,5 1,7, 2,1–2,3 (3m, CH₂(2), CH₂(3)); 2,13 (d, J = 11, H–C(6)); 2,30 (s, CH₃–C(9)); 3,57 (t, J = 2, H–C(4)); 6,10 (d, J = 16, H–C(8)); 6,97 (dd, J = 11, 16, H–C(7)). ¹³C-NMR (20 MHz, CD₃OD)¹³: 22,72 (q, CH₃–C(5)); 26,00 (t, C(3)); 26,62, 28,00 (2q, 2 CH₃–C(1)); 32,90 (q, CH₃–C(9)); 34,83 (s, C(1)); 34,96 (t, C(2)); 54,76 (d, C(6)); 74,0 (s, C(5)); 74,81 (d, C(4)); 135,49 (d, C(8)); 150,20 (d, C(7)); 201,0 (s, C(9)). MS: 208 (1, M⁺ – 18), 193 (2), 183 (12), 165 (8), 147 (4), 125 (28), 107 (21), 43 (100). Anal. ber. für C₁₃H₂₂O₃: C 68,96, H 9,80; gef.: C 68,94, H 9,96.

1.4. (+)-6 aus (+)-5. Die Hydrolyse von 20 mg (0,09 mmol) (+)-5 analog 1.3 ergab nach Chromatographie an Kieselgel (60–230 mesh) 3,4 mg (15%) farbloses Öl. Umkristallisation aus CHCl₃/Petrolether lieferte 0,5 mg (2,3%) kristallines (+)-6. UV/VIS (EtOH, qualitativ): 241. CD (RT., EtOH)¹⁴: 216 (0), 238 (5,1), 276 (0), 316 (–0,5). Übrige spektroskopische Daten s. 1.3.

1.5. (+)-6 und (–)-6 via die diastereoisomeren Camphansäure-[2-hydroxy-2,4,4-trimethyl-3-(3-oxobut-1-enyl)cyclohexyl]ester (+)-7 und (–)-7. Die Lsg. von 1 g (4,4 mmol) (±)-6 (hergestellt aus (±)-4 analog 1.3; spektroskopische Daten identisch mit denjenigen von (+)-6) in 30 ml Pyridin wurde bei 0° unter N₂ mit 950 mg (–)-Camphanoyl-chlorid versetzt und 1 h bei 0° weitergerührt. Dann wurde mit Et₂O verdünnt, mehrmals mit H₂O und ges. CuSO₄-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Nach Umkristallisation aus Et₂O/Hexan 2:1 wurden 1,8 g (98%) Kristalle erhalten. Präp. HPLC von 800 mg dieses Gemisches ergab 310 mg (+)-7 und 310 mg (–)-7. (–)-7: Schmp. 155,5° (Et₂O/Hexan). [α]_D²⁰ = +60,7° (c = 0,604, EtOH). UV/VIS (EtOH): 271 (2300), 227 (19200). CD (RT., EtOH): 208 (–1,8), 222 (0), 232 (+1,5), 264 (0). (–)-7: Schmp. 151,8° (Et₂O/Hexan). [α]_D²⁰ = –47,1° (c = 0,584, EtOH). UV/VIS (EtOH): 271 (2400), 227 (15100). CD (EtOH): 204 (+2,2), 212 (0), 230 (–3,5), 274 (0).

(+)-6 aus (+)-7. Die Lsg. von 310 mg (0,8 mmol) (+)-7 in 5 ml MeOH wurde bei 0° unter N₂ mit 45,2 mg (0,80 mmol) feingepulvertem KOH versetzt und bei RT. 15 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Et₂O verdünnt, mehrmals mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Umkristallisation aus Et₂O/Petrolether 2:1 ergab 64,5 mg (36%) kristallines (+)-6. Schmp. 156,2–157,8°. [α]_D²⁰ = +7,3° (c = 0,844, EtOH). UV/VIS (EtOH): 231 (14500), 271 (4200). CD (RT., EtOH): 218 (0), 235 (+3,6), 280 (0), 315 (–0,2), 345 (0). Übrige Spektraldaten mit denjenigen in 1.3 übereinstimmend.

Analog dazu wurden aus 310 mg (0,8 mmol) (–)-7 81,3 mg (45%) kristallines (–)-6 erhalten. Schmp. 157,0–157,5°. [α]_D²⁰ = –7,2° (c = 0,654, EtOH). UV/VIS (EtOH): 271 (4100), 231 (14600). CD (RT., EtOH): 218 (0), 235 (–3,5), 280 (0), 315 (+0,2), 345 (0). Übrige Spektraldaten mit denjenigen von (+)-6 übereinstimmend.

2. Epoxyphosphonate 14. 2.1. (±)-(2E/2Z)-3-Methyl-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-2-en-1-yl)penta-2,4-dien-säure-ethylester ((±)-10). Aus 4,66 g (24,2 mmol) (±)-1 wurden mit (Diethoxyphosphoryl)essigsäure-ethylester nach bekannter Methode [21a] 5,9 g (±)-10 hergestellt.

2.2. (±)-(2E)-3-Methyl-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-2-en-1-yl)penta-2,4-dien-1-ol ((±)-11). Aus 2 g (7,6 mmol) (±)-10 wurde durch Reduktion mit LiAlH₄ nach [33] das Pentadienol als (E/Z)-Gemisch hergestellt, das durch Chromatographie an Kieselgel (240–400 mesh) mit Hexan/Et₂O 3:2 getrennt wurde: 440 mg (13%) (2Z)-Isomeres, 515 mg (15%) (E/Z)-Gemisch und 2,40 g (70%) (2E)-Isomeres (±)-11.

2.3. (±)-[3-Methyl-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-2-en-1-yl)penta-2,4-dien-1-yl]phosphonsäure-diethylester ((±)-13). Die Lsg. von 1,035 g (4,7 mmol) (±)-11 in 60 ml Et₂O wurde bei 0° unter N₂ tropfenweise mit 0,3 ml (3 mmol) PBr₃ in 5 ml Et₂O versetzt und 30 min bei 0° gerührt. Das Gemisch wurde daraufhin vorsichtig mit 10 ml eiskalter ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt, mehrmals mit halbges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Das so erhaltene Bromid (±)-12 (2E) wurde ohne weitere Reinigung zusammen mit 783 mg (4,7 mmol) Triethylphosphit im Kugelrohr 1 h auf 100° erhitzt. Anschliessende Destillation bei 160°/10^{–2} Torr ergab 1,22 g (76%) (±)-13. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃)¹³: 0,80, 0,90 (2s, 2 CH₃–C(1)); 1,30 (t, J = 6, CH₃CH₂O); 1,57 (s, CH₃–C(5)); 1,76 (d, ⁵J(P, H) = 3, CH₃–C(9)); 2,68 (dd, ³J(C, H) = 8, ²J(P, H) = 24, CH₂(11)); 4,08 (qd, ³J(C, H) = ³J(P, H) = 6, CH₂CH₂O); 5,3–5,6 (m, H–C(7), H–C(10)); 6,08 (d, J = 15, H–C(8)).

2.4. (±)-cis/trans-[5-(3,4-Epoxy-3,4-dihydro-2,6,6-trimethylcyclohex-2-en-1-yl)-3-methylpenta-2,4-dien-1-yl]-phosphonsäure-diethylester ((±)-cis/trans-14). Die Lsg. von 1,22 g (3,57 mmol) (±)-13 in 11 ml CHCl₃ wurde bei 0° unter Ar tropfenweise mit einer Lsg. von 920 mg (4,54 mmol) m-Chlorperbenzoesäure in 7,5 ml CHCl₃ versetzt und 4 h bei 0° gerührt. Danach wurde mit 5 ml ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt und 30 min bei RT. weitergerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Et₂O verdünnt, mehrere Male mit ges. NaHCO₃-Lsg., H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Chromatographie des so erhaltenen Öls an Kieselgel (70–230 mesh)

¹⁴) Δε-Werte berechnet aufgrund von Konzentrationsbestimmungen mit UV.

mit Et₂O/MeOH 9:1 ergab 1,13 g (89%) Gemisch von (±)-*cis*-**14**, (±)-*trans*-**14** und einem nicht weiter untersuchten Nebenprodukt. Präp. HPLC eines Teils dieses Gemisches ergab neben 211 mg Nebenprodukt 212 mg (±)-*cis*-**14** und 70 mg (±)-*trans*-**14**. (±)-*cis*-**14**: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃)¹³: 0,720, 0,889 (2s, 2 CH₃-C(1)); 1,243 (s, CH₃-C(5)); 1,316 (t, *J* = 7, CH₃CH₂O); 1,1-1,5 (m, CH₂(2)); 1,816 (d, ³*J*(P, H) = 3, CH₃-C(9)); 1,936 (d, *J* = 10, H-C(6)); 2,709 (dd, ³*J*(C, H) = 8, ²*J*(P, H) = 23, CH₂(11)); 3,066 (t, *J* = 2, H-C(4)); 4,104 (qd, ³*J*(C, H) = ³*J*(P, H) = 7, CH₃CH₂O); 5,435 (td, ³*J*(C, H) = ³*J*(P, H) = 8, H-C(10)); 5,612 (ddd, *J* = 2, 10, 15, H-C(7)); 6,140 (d, *J* = 15, H-C(8)).

(±)-*trans*-**14**: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃)¹³: 0,784, 0,808 (2s, 2 CH₃-C(1)); 1,177 (s, CH₃-C(5)); 1,319 (t, *J* = 7, CH₃CH₂O); 1,811 (br. d, ³*J*(P, H) = 4, CH₃-C(9)); 1,85-2,1 (m, CH₂(3)); 2,215 (d, *J* = 11, H-C(6)); 2,715 (dd, ³*J*(C, H) = 8, ²*J*(P, H) = 23, CH₂(11)); 2,987 (br. s, H-C(4)); 4,106 (qd, ³*J*(C, H) = ³*J*(P, H) = 7, CH₃CH₂O); 5,3-5,6 (m, H-C(7), H-C(10)); 6,119 (d, *J* = 15, H-C(8)).

2.5. (+)-*cis/trans*-**14**. Aus 3,875 g (20,15 mmol) (+)-**1** ([α]_D²⁰ = 404° (*c* = 0,686, EtOH), 96% opt. rein, hergestellt nach [8]) wurden analog 2.1 bis 2.4 2,72 g (38% bzgl. (+)-**1**) (+)-*cis/trans*-**14** erhalten, von dem ein Teil analog 2.4 durch präp. HPLC aufgetrennt wurde: 562 mg (+)-*cis*-**14** und 241 mg (+)-*trans*-**14**. (+)-*cis*-**14**: [α]_D²⁰ = +126,3° (*c* = 1,026, EtOH). ¹H-NMR: identisch mit demjenigen von (±)-*cis*-**14**, s. 2.4.

(+)-*trans*-**14**: [α]_D²⁰ = +24,6° (*c* = 0,882, EtOH). ¹H-NMR: identisch mit demjenigen von (±)-*trans*-**14**.

3. Epoxy-carotinoide **15–21**. 3.1. Stereoisomerenmischung der 4,5:4',5'-Diepoxy-4,5,4',5'-tetrahydro-ε,ε-carotinen **15/16**/(±)-**17**/(±)-**18**/(±)-**19**/(±)-**20** aus (±)-*cis/trans*-**14**. Die Lsg. von 196 mg (0,55 mmol) (±)-*cis/trans*-**14** und 30 mg (0,183 mmol) C₁₀-Dial¹⁵) in 8 ml THF wurde bei 0° unter Ar tropfenweise mit 1,1 ml 0,5M K(*t*-BuO)-Lsg. versetzt und 1 h bei 0° sowie 1,5 h bei RT. gerührt. Zur Aufarbeitung wurde auf halbes. NaCl-Lsg. gegossen und 3mal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten Et₂O-Phasen wurden 3mal mit H₂O und 1mal mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeignet. Säulenchromatographie an Kieselgel (70–230 mesh, desaktiviert mit 10% H₂O) mit Hexan/Et₂O 3:2 und anschließende Kristallisation der roten Hauptfraktion aus Hexan ergab 20 mg (19,2%) rote, einheitliche Kristalle, die laut anal. HPLC (Fig. 3) ein Gemisch der 6 Stereoisomeren **15**, **16**, (±)-**17**, (±)-**18**, (±)-**19** und (±)-**20** darstellten. Schmp. 187–188° (Hexan). UV/VIS (Hexan; rel. ε-Werte): 408 (0,68), 432 (1,0), 462 (0,93). Durch präp. HPLC liess sich 5 der 6 Stereoisomeren rein erhalten und umkristallisieren. **15** (1,0 mg): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 0,747, 0,907 (2s, CH₃(16, 16'), CH₃(17, 17')); 0,976 (dt, *J* = 5,13, H_{eq}-C(2, 2')); 1,262 (s, CH₃(18, 18')); 1,415 (ddd, *J* = 5,5, 10, 13, H_{ax}-C(2, 2')); 1,8-1,9 (m, CH₂(3, 3')); 1,967 (s, CH₃(19, 19')); 1,978 (s, CH₃(20, 20')); 1,994 (d, *J* = 11, H-C(6, 6')); 3,079 (br. s, H-C(4, 4')); 5,713 (dd, *J* = 11, 16, H-C(7, 7')); 6,147 (d, *J* = 11, H-C(10, 10')); 6,195 (d, *J* = 16, H-C(8, 8')); 6,263 (br. d, *J* = 10, H-C(14, 14')); 6,359 (d, *J* = 15, H-C(12, 12')); 6,55-6,65 (m, H-C(11, 11'), H-C(15, 15')).

16 (0,5 mg): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 0,804, 0,829 (2s, CH₃(16, 16'), CH₃(17, 17')); 1,131 (ddd, *J* = 2, 6, 13, H_{eq}-C(2, 2')); 1,198 (s, CH₃(18, 18')); 1,389 (ddd, *J* = 6, 13, 13, H_{ax}-C(2, 2')); 1,8-2,0 (m, CH₂(3, 3')); 1,953 (s, CH₃(19, 19')); 1,982 (s, CH₃(20, 20')); 2,266 (d, *J* = 10,5, H-C(6, 6')); 3,00 (br. s, H-C(4, 4')); 5,561 (dd, *J* = 10,5, 15, H-C(7, 7')); 6,172 (d, *J* = 15, H-C(8, 8')); 6,166 (d, *J* = 11, H-C(10, 10')); 6,271 (br. d, *J* = 10, H-C(14, 14')); 6,378 (d, *J* = 15, H-C(12, 12')); 6,55-6,65 (m, H-C(11, 11'), H-C(15, 15')).

(±)-**17** (2,3 mg): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 0,746, 0,805, 0,829, 0,906 (4s, CH₃(16), CH₃(16'), CH₃(17), CH₃(17')); 0,976 (td, *J* = 5,14, H_{eq}-C(2)); 1,130 (ddd, *J* = 2,5, 13, H_{eq}-C(2)); 1,198 (s, CH₃(18)); 1,260 (s, CH₃(18)); 1,31-1,42 (m, H_{ax}-C(2), H_{ax}-C(2')); 1,8-2,0 (m, CH₂(3), CH₂(3')); 1,951 (s, CH₃(19)); 1,966 (s, CH₃(19)); 1,979 (s, CH₃(20), CH₃(20')); 1,989 (d, *J* = 10, H-C(6)); 2,266 (d, *J* = 11, H-C(6)); 2,998 (br. s, H-C(4)); 3,076 (dd, *J* = 1,5, 2, H-C(4)); 5,559 (dd, *J* = 11, 15, H-C(7)); 5,714 (dd, *J* = 10, 16, H-C(7)); 6,145 (d, *J* = 11, H-C(10)); 6,166 (d, *J* = 8, H-C(10)); 6,173 (d, *J* = 15, H-C(8)); 6,193 (d, *J* = 16, H-C(8)); 6,257 (d, *J* = 10, H-C(14)); 6,271 (d, *J* = 11, H-C(14)); 6,356 (d, *J* = 15, H-C(12)); 6,379 (d, *J* = 15, H-C(12)); 6,55-6,65 (m, H-C(11), H-C(11'), H-C(15), H-C(15')).

(±)-**18** (1,1 mg): ¹H-NMR: identisch mit demjenigen von **15**.

(±)-**20** (1,5 mg): ¹H-NMR: identisch mit demjenigen von **16**.

3.2. **15** und (±)-**18** aus (±)-*cis*-**14**. Aus 206 mg (0,578 mmol) (±)-*cis*-**14** und 32 mg (0,195 mmol) C₁₀-Dial wurden analog 3.1 nach Kristallisation aus Hexan/Et₂O 13,2 mg (12%) Kristalle erhalten, die, laut anal. HPLC und Cochromatographie mit dem Gemisch aus 3.1, ein Gemisch **15**/(±)-**18** darstellten. Schmp. 154,5–155,3° (Hexan/Et₂O). UV/VIS und ¹H-NMR: identisch mit demjenigen von **15** bzw. (±)-**18**.

3.3. **16** und (±)-**19** aus (±)-*trans*-**14**. Aus 70 mg (0,196 mmol) (±)-*trans*-**14** und 11 mg (0,067 mmol) C₁₀-Dial wurden analog 3.1 nach Kristallisation aus CH₂Cl₂/Hexan 3,0 mg (7,9%) Kristalle erhalten, die, laut anal. HPLC

¹⁵) C₁₀-Dial (= 2,7-Dimethyl-2,4,6-octatetraen-1,8-dial) wurde uns freundlicherweise von der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, in grösseren Mengen überlassen.

und Cochromatographie mit dem Gemisch aus 3.1, ein Gemisch **16**/(±)-**19** darstellten. Schmp. 210,4–211,3° (CH₂Cl₂/Hexan). UV/VIS und ¹H-NMR: identisch mit denjenigen von **16**.

3.4. (6*R*,6'*R*)-**18**, (6*R*,6'*R*)-**19** und (6*R*,6'*R*)-**20** aus (+)-*cis*/*trans*-**14** und 20 mg (0,122 mmol) C₁₀-Dial wurden analog 3.1 nach Kristallisation aus Hexan 14,5 mg (21%) Kristalle erhalten, die, laut anal. HPLC und Cochromatographie mit dem Gemisch aus 3.1, ein Gemisch (6*R*,6'*R*)-**18**/(6*R*,6'*R*)-**19**/(6*R*,6'*R*)-**20** im Verhältnis von ca. 35:15:50 darstellte: Schmp. 176–183°. UV/VIS und ¹H-NMR: identisch mit denjenigen von (±)-**18** bzw. (±)-**20**. CD (EPA, RT.): 230 (0), 264 (+13,59), 2,93 (0), 235 (–0,93), 336 (0). CD (EPA, –180°): 235 (+3,2), 257 (+10,18), 265 (+18,32), 272 (+7,45), 280 (+2,66), 330 (0), 382 (0), 399 (–4,35), 423 (–14,32), 436 (–9,62), 446 (–23,8), 452 (–23,98), 466 (–8,87), 478 (–29,77), 497 (–2,76), 554 (0).

3.5. (4*S*,4'*S*,5*R*,5'*R*,6*R*,6'*R*)-4,5,4',5'-Diepoxy-4,5,4',5'-tetrahydro-ε,ε-carotin ((6*R*,6'*R*)-**18**) aus (+)-*cis*-**14**. Aus 135 mg (0,379 mmol) (+)-*cis*-**14** und 17 mg (0,103 mmol) C₁₀-Dial wurden analog 3.1 nach Kristallisation aus Hexan 25,7 mg (43,7%) (6*R*,6'*R*)-**18** erhalten. Schmp. und UV/VIS: s. Tab. 4. CD (EPA, RT.): 235 (+1,63), 264 (+15,08), 285 (+0,41), 320 (0). CD (EPA, –180°): 245 (+4,94), 257 (+10,34), 260 (+9,26), 266 (+17,28), 273 (+6,28), 280 (+1,52), 361 (0), 414 (–7,40), 434 (–5,33), 448 (–13,99), 453 (–11,78), 465 (–5,96), 476 (–15,04), 484 (–10,48), 505 (0). ¹H-NMR: identisch mit demjenigen von **15** bzw. (±)-**18**.

3.6. (4*R*,4'*R*,5*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*)-4,5,4',5'-Diepoxy-4,5,4',5'-tetrahydro-ε,ε-carotin ((6*R*,6'*R*)-**19**) aus (+)-*trans*-**14**. Aus 130 mg (0,365 mmol) (+)-*trans*-**14** und 16 mg (0,097 mmol) C₁₀-Dial wurden analog 3.1 nach Kristallisation aus Hexan/CH₂Cl₂ 8,09 mg (14,4%) (6*R*,6'*R*)-**19** erhalten. Schmp. und UV/VIS: s. Tab. 4. CD (EPA, RT.): 214 (0), 226 (–3,28), 240 (0), 264 (+10,12), 289 (0), 322 (–2,12), 338 (0), 358 (+0,49), 379 (0). CD (EPA, –180°): 220 (0), 227 (–4,82), 239 (0), 257 (+9,29), 266 (+19,11), 272 (+8,15), 278 (+2,38), 281 (+3,29), 309 (0), 316 (–1,33), 322 (–1,71), 326 (–1,03), 331 (–3,94), 344 (+0,06), 400 (–9,57), 410 (–7,93), 423 (–19,81), 436 (–11,74), 446 (–32,86), 451 (–30,94), 466 (–7,68), 478 (–37,41), 482 (–23,58), 501 (–1,17), 579 (0). ¹H-NMR: identisch mit demjenigen von **16**.

3.7. (4*S*,5*R*,6*R*,6'*R*)-4,5-Epoxy-4,5-dihydro-ε,ε-carotin ((6*R*,6'*R*)-**21**). Die Lsg. von 410 mg (0,75 mmol) [3-Methyl-5-(2,6,6-trimethylcyclohex-2-en-1-yl)pent-2,4-dien-1-yl]triphenylphosphonium-bromid (hergestellt aus (+)-*R*)-α-Ionon ([α]_D²⁰ = 404°, 96% opt. rein) nach der bekannten Methode [33]) und 300 mg (1,83 mmol) C₁₀-Dial in 50 ml 1,2-Epoxybutan wurde 5 h rückflussiert, eingengt und an Kieselgel (70–230 mesh, desaktiviert mit 10% H₂O) chromatographiert. Die Hälfte des so erhaltenen roten Lackes (= (6*R*)-12'-Apo-ε-carotin-12'-al) wurde mit 200 mg (0,561 mmol) (+)-*cis*-**14** in 10 ml THF bei 0° unter Ar tropfenweise mit 1,1 ml 0,5*M* K(*t*-BuO)-Lsg. versetzt und 1 h bei 0° sowie 1 h bei RT. gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit Et₂O verdinnt, mehrmals mit halbges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Nach Chromatographie an Kieselgel (70–230 mesh, desaktiviert mit 10% H₂O) und Kristallisation aus Et₂O wurden 84 mg (41% bzgl. Phosphoniumbromid) (6*R*,6'*R*)-**21** erhalten. Schmp. und UV/VIS: Tab. 4. CD (EPA, RT.): 228 (+4,30), 238 (+2,92), 258 (+10,72), 265 (+15,71), 290 (+0,46), 326 (+1,55), 342 (+0,29), 392 (+3,13), 404 (+4,01), 409 (+5,58), 417 (+5,66), 422 (+3,69), 434 (+7,32), 439 (+7,63), 445 (+6,55), 458 (+3,08), 469 (+6,84), 474 (+4,89), 479 (+2,98), 491 (+0,11). CD (EPA, –180°): 229 (+7,06), 235 (+4,75), 249 (+7,53), 259 (+13,90), 268 (+25,33), 282 (+1,72), 332 (+4,50), 364 (+1,54), 421 (0), 445 (–3,78), 452 (–8,18), 455 (–8,47), 460 (–5,95), 469 (–0,48), 478 (–6,66), 481 (–13,51), 484 (–9,13), 492 (0), 502 (+2,89). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)¹⁶⁾: 0,744, 0,905 (2*s*, CH₃(16), CH₃(17)); 0,831, 0,913 (2*s*, CH₃(16'), CH₃(17')); 0,974 (*td*, *J* = 5, 14, H_{eq}-C(2)); 1,193 (*td*, *J* = 5, 13, H_{eq}-C(2')); 1,260 (*s*, CH₃(18)); 1,411 (*ddd*, *J* = 5, 10, 14, H_{ax}-C(2)); 1,462 (*td*, *J* = 8, 13, H_{ax}-C(2')); 1,594 (*s*, CH₃(18')); 1,81–2,10 (*m*, CH₂(3), CH₂(3')); 1,922 (*s*, CH₃(19')); 1,966 (*s*, CH₃(19)); 1,974 (*s*, CH₃(20), CH₃(20')); 1,980 (*d*, *J* = 10, H-C(6)); 2,192 (*d*, *J* = 9, H-C(6')); 3,083 (*br. s*, H-C(4)); 5,420 (*br. s*, H-C(4')); 5,536 (*dd*, *J* = 10, 16, H-C(7)); 5,710 (*dd*, *J* = 9, 16, H-C(7)); 6,120 (*d*, *J* = 16, H-C(8)); 6,134 (*d*, *J* = 12, H-C(10')); 6,144 (*d*, *J* = 11, H-C(10)); 6,193 (*d*, *J* = 16, H-C(8)); 6,256 (*br. d*, *J* = 10, H-C(14), H-C(14')); 6,353 (*d*, *J* = 15, H-C(12))¹⁷⁾; 6,355 (*d*, *J* = 15, H-C(12')¹⁷⁾; 6,55–6,70 (*m*, H-C(11), H-C(11'), H-C(15), H-C(15')).

4. (4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*,6*R*,6'*R*)-4,5,4',5'-Tetrahydro-ε,ε-carotin-4,5,4',5'-tetrol (6*R*,6'*R*)-**22**. 4.1. Aus (6*R*,6'*R*)-**18**. Die Lsg. von 12,1 mg (0,021 mmol) (6*R*,6'*R*)-**18** in 60 ml THF wurde unter Lichtausschluss und Ar bei 0° mit 60 ml THF 0,1*N* H₂SO₄ versetzt und bei RT. 26 h gerührt. Zur Aufarbeitung wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt und 3mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten CH₂Cl₂-Phasen wurden mehrmals mit halbges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingengt. Präp. DC an SiO₂ mit Et₂O und Kristallisation aus CH₂Cl₂/Hexan ergaben 5,1 mg (40%) watteartige Kristalle von (6*R*,6'*R*)-**22**. Schmp. und UV/VIS: s. Tab. 4. CD (EPA, RT.): 224 (–1,42), 231 (0), 244 (+1,01), 259 (+2,09), 266 (+3,52), 289 (+0,02), 3,13 (+0,68), 346 (0). CD (EPA, –180°): 221 (+3,09), 228 (0), 232 (+2,41), 247 (+4,11), 258 (+5,97), 262 (+6,47), 266 (+7,93), 268 (+8,12),

¹⁶⁾ Zuordnung der Signale der ε-Hälfte nach [34].

¹⁷⁾ Zuordnung nicht gesichert.

273 (+4,41), 280 (+2,56), 328 (+2,09), 334 (+2,66), 396 (0), 412 (+2,10), 415 (0), 425 (-5,05), 439 (+0,74), 448 (-13,58), 451 (-10,21), 454 (-12,40), 455 (-10,06), 456 (-11,29), 468 (+1,50), 480 (-24,80), 484 (-13,49), 495 (+1,37), 510 (0), 554 (-4,53), 592 (0). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 0,858, 1,035 (2s, CH₃(16, 16'), CH₃(17, 17')); 1,164 (s, OH); 1,182 (s, CH₃(18, 18')); 1,290 (td, *J* = 14, 4, H_{eq}-C(2, 2'))¹⁷; 1,505 (d, *J* = 4, OH-C(4)¹⁷); 1,51-1,60 (*m*, H_{eq}-C(3, 3')¹⁷); 1,628 (td, *J* = 4, 14, H_{ax}-C(2, 2')¹⁷); 1,976 (s, CH₃(19, 19'), CH₃(20, 20')); 2,030 (d, *J* = 10, H-C(6, 6')); 2,174 (tt, *J* = 4, 14, H_{ax}-C(3, 3')¹⁷); 3,602 (d, *J* = 3, H-C(4, 4')); 5,806 (dd, *J* = 10, 16, H-C(7, 7')); 6,168 (d, *J* = 16, H-C(8, 8')); 6,260 (br. d, *J* = 10, H-C(14, 14')); 6,367 (d, *J* = 15, H-C(12, 12')); 6,57-6,67 (*m*, H-C(11, 11'), H-C(15, 15')).

4.2. *Aus* (6*R*, 6'*R*)-**19**. Aus 4,0 mg (0,007 mmol) (6*R*, 6'*R*)-**19** wurden analog 4.1 2,5 mg (58%) (6*R*, 6'*R*)-**22** als Kristalle erhalten. Schmp und UV/VIS: *Tab. 4*. CD (EPA): sowohl bei RT. wie bei -180° gleicher Habitus wie derjenige von (6*R*, 6'*R*)-**22** aus 4.1, aber wie auch das UV/VIS durchschnittlich 1,5mal schwächer (*s. Fig. 5*). ¹H-NMR: deckungsgleich mit demjenigen aus 4.1.

5. *Totalsynthese von* (±)-**22** aus (±)-**6**. 5.1. 5-(2-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-3-[(trimethylsilyl)oxy]cyclohex-1-yl)-3-methylpenta-2,4-diensäure-ethylester ((±)-**24**). Aus 2,5 g (11,05 mmol) (±)-**6** wurde mit (Diethoxyphosphoryl)essigsäure-ethylester nach bekannter Methode [21a] der 5-(2,3-Dihydroxy-2,6,6-trimethylcyclohex-1-yl)-3-methylpenta-2,4-diensäure-ethylester ((±)-**23**) hergestellt, der ohne weitere Reinigung in 60 ml Pyridin gelöst, mit 2 ml Hexamethyldisilazan und 1,5 ml Trimethylsilyl-chlorid versetzt und 15 min bei RT. stehengelassen wurde. Zur Aufarbeitung wurde in Et₂O gelöst und mehrmals mit ges. CuSO₄-Lsg., ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Chromatographie an Kieselgel (70-230 mesh) mit Et₂O und Destillation im Kugelrohr bei 150°/10⁻² Torr ergaben 1,95 g (48% bzgl. (±)-**6**) (±)-**24** als farbloses Öl. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃)^{13,18}: 0,1 (s, (CH₃)₃Si); 0,80, 1,00 (2s, 2 CH₃-C(1)); 1,00 (s, CH₃-C(5)); 1,27 (t, *J* = 7, CH₃CH₂O); 2,27 (s, CH₃-C(9)); 3,34 (br. s, H-C(4)); 4,43 (q, *J* = 7, CH₃CH₂O); 5,93 (br. s, H-C(10)); 6,2-6,6 (*m*, H-C(7), H-C(8)).

5.2. (±)-5-(2-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-3-[(trimethylsilyl)oxy]cyclohex-1-yl)penta-2,4-dien-1-ol ((±)-**26**). Die Lsg. von 1,95 g (5,29 mmol) (±)-**24** in 120 ml THF wurde bei 0° unter N₂ vorsichtig mit 3 ml (*ca.* 10 mmol) DIBAL versetzt und 30 min gerührt. Zur Aufarbeitung wurde auf eiskaltes halbgles. NaCl-Lsg. gegossen und mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten Et₂O-Phasen wurden nochmals mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt: rohes (±)-**25** als farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wurde. Die Lsg. von (±)-**25** in 100 ml AcOEt wurde zusammen mit 20 g MnO₂ bei RT. 30 min kräftig geschüttelt. Nach Filtration über *Celite* wurde eingeengt und an Kieselgel (70-230 mesh) mit Et₂O chromatographiert: 978 mg (57% bzgl. (±)-**24**) (±)-**26** als gelbliches Öl. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃)^{13,18}: 0,10 (s, (CH₃)₃Si); 0,82, 1,03 (2s, 2 CH₃-C(1)); 2,63 (s, CH₃-C(9)); 3,83 (br. s, H-C(4)); 6,23 (d, *J* = 8, H-C(10)); 6,4-7,0 (*m*, H-C(7), H-C(8)).

5.3. 15,15'-Didehydro-4,5,4',5'-tetrahydro-4,4'-bis[(trimethylsilyl)oxy]-*e,e*-carotin-5,5'-diol ((±)-**27**). Die Lsg. von 196 mg (0,604 mmol) (±)-**26** und 180 mg (0,516 mmol) (2,7-Dimethylocta-2,6-dien-4-in-1,8-diy)bis(phosphonsäure-diethylester) [35] in 4 ml THF wurde bei 0° unter Ar langsam tropfenweise mit 2,1 ml 0,5*M* K(*t*-BuO)-Lsg. versetzt und 2 h bei 0° sowie 20 h bei RT. gerührt. Zur Aufarbeitung wurde auf halbgles. NaCl-Lsg. gegossen und 3mal mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten Et₂O-Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und eingeengt. Chromatographie an Kieselgel (70-230 mesh, desaktiviert mit 10% H₂O) mit Hexan/Et₂O 3:2 ergab (±)-**27** als roten Lack, der ohne weitere Reinigung zu (±)-**28** umgesetzt wurde; *s. 5.4*.

5.4. 4,5,4',5'-Tetrahydro-4,4'-bis[(trimethylsilyl)oxy]-*e,e*-carotin-5,5'-diol ((±)-**28**). Die Lsg. von 67 mg (0,089 mmol) (±)-**27** in 35 ml AcOEt (versetzt mit 170 µl 1% Chinolin-Lsg. in AcOEt) wurde mit 220 mg Lindlar-Katalysator 1,5 h hydriert. Nach Filtration über *Celite* und Einengen wurde in 40 ml Heptan gelöst und zur Isomerisierung 40 min unter Rückfluss mit einer 150-W-Wolfram-Lampe bestrahlt. Chromatographie an Kieselgel (70-230 mesh, desaktiviert mit 10% H₂O) mit Hexan/Et₂O 3:2 ergab 53 mg (79%) (±)-**28** als roten Lack, der ohne weitere Reinigung zu (±)-**22** weiterverarbeitet wurde; *s. 5.5*.

5.5. 4,5,4',5'-Tetrahydro-*e,e*-carotin-4,5,4',5'-tetrol ((±)-**22**). Zur Lsg. von 53 mg (0,070 mmol) (±)-**28** in 8 ml THF wurden unter Ar 47 mg (0,149 mmol) Bu₄NF gegeben und 1 h bei RT. gerührt. Einengen und präp. DC an SiO₂ mit CH₂Cl₂/MeOH 9:1 ergaben nach mehrfacher Kristallisation aus CH₂Cl₂/Hexan 4,0 mg (9,5%) (±)-**22**. Schmp. und UV/VIS: *s. Tab. 4*. ¹H-NMR: deckungsgleich mit demjenigen von (6*R*, 6'*R*)-**22**; *s. 4.1* und 4.2.

¹⁸) Gemessen ohne Referenz; die (CH₃)₃Si-Gruppe wurde willkürlich auf 0,1 ppm gesetzt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Karrer, H. Stürzinger, *Helv. Chim. Acta* **1946**, *29*, 1829.
[2] G. Ohloff, S. Mignat, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *652*, 115.
[3] P. de Tribolet, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 2184.
[4] R. Egli, Diplomarbeit, Universität Zürich 1970; s. a. R. Buchecker, R. Egli, H. Regel-Wild, Ch. Tschärner, C. H., Eugster, G. Uhde, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2548.
[5] R. Kaiser, D. Lamparsky, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1878.
[6] K. C. Nicolaou, Wen Sen Li, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 421.
[7] W. Eschenmoser, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 822.
[8] W. Eschenmoser, P. Uebelhart, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2534.
[9] W. Eschenmoser, P. Uebelhart, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 353.
[10] A. Haag, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1795.
[11] A. Haag, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1897.
[12] W. Eschenmoser, E. Märki-Fischer, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 170.
[13] M. Acemoglu, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 184.
[14] M. Acemoglu, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 471.
[15] M. Acemoglu, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 2226.
[16] A. Haag, W. Eschenmoser, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 10.
[17] Y. R. Naves, *Helv. Chim. Acta* **1947**, *30*, 769.
[18] H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1587.
[19] a) R. J. Gritter, in 'The Chemistry of the Ether Linkage', Ed. S. Patai, Interscience, New York, 1967, S. 373ff; b) D. N. Kirk, *Chem. Ind.* **1973**, 109.
[20] W. Eschenmoser, P. Uebelhart, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2681.
[21] a) T. Oritani, K. Yamashita, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *25*, 2521; b) M. Shibasaki, S. Terashima, S.-I. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 315.
[22] L. Bartlett, W. Klyne, W. P. Mose, P. M. Scopes, G. Galasko, A. K. Mallams, B. C. L. Weedon, J. Szabolcs, G. Tóth, *J. Chem. Soc. (C)* **1969**, 2527.
[23] V. Sturzenegger, R. Buchecker, G. Wagnière, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1074.
[24] K. Noack, in 'Carotenoid Chemistry and Biochemistry', Ed. G. Britton und T. W. Goodwin, Pergamon Press, Oxford, 1982, S. 135.
[25] S. Hertzberg, S. Liaaen-Jensen, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1977**, *31*, 215.
[26] R. Buchecker, U. Marti, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 869.
[27] G. Ohloff, E. Otto, V. Rautenstrauch, G. Snatzke, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1874.
[28] C. H. Eugster, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 639.
[29] O. Isler, H. Gutmann, U. Solms, Eds., 'Carotenoids', Birkhäuser, Basel, 1971.
[30] H. Cadosch, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 1472.
[31] P. Foss, R. R. L. Guillard, S. Liaaen-Jensen, *Phytochemistry* **1986**, *25*, 119.
[32] a) T. Konno, H. Meguro, T. Murakami, M. Hatano, *Chem. Lett.* **1981**, 953; b) P. H. Schippers, H. P. J. M. Dekkers, *Anal. Chem.* **1981**, *53*, 778; c) K. Tuzimura, T. Konno, H. Neguro, M. Hatano, T. Murakami, K. Koshiwabara, K. Saito, Y. Kondo, T. M. Suzuki, *Anal. Biochem.* **1977**, *81*, 167.
[33] P. S. Manchand, R. Rüegg, U. Schwieter, P. T. Siddons, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* **1965**, 1019.
[34] G. Englert, in 'Carotenoid Chemistry and Biochemistry', Ed. G. Britton und T. W. Goodwin, Pergamon Press, Oxford, 1982, S. 107.
[35] J. D. Surmatis, A. Ofner, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1174.