

239. Technische Verfahren zur Synthese von Carotinoiden und verwandten Verbindungen aus 6-Oxo-isophoron. II. Ein neues Konzept für die Synthese von (3*RS*, 3'*RS*)-Astaxanthin¹⁾²⁾

von Erich Widmer, Reinhard Zell, Emil Albin Broger, Yvo Crameri, Hans Peter Wagner, Josef Dinkel, Markus Schlageter und Teodor Lukáč

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

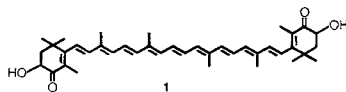
(19.VI.81)

Technical Procedures for the Synthesis of Carotenoids and Related Compounds from 6-Oxo-isophorone.
II. A Novel Concept for the Synthesis of (3*RS*, 3'*RS*)-Astaxanthin

Summary

Starting from 6-oxo-isophorone (**2**) a new concept for a seven-step synthesis of (3*RS*, 3'*RS*)-astaxanthin (**1**) has been developed. As a key feature of the new approach, the oxidation state of astaxanthin (**1**) is adjusted already at an early stage of the synthesis. Thus, manipulation on more complex intermediates later in the synthesis is reduced to a minimum. Acetonide **10** or dimer **13** represent the key intermediates of this concept (*Scheme 2*). The whole sequence has been run on a kg scale with an overall yield of 52% (s. *Scheme 5*).

1. Einleitung. – Kürzlich berichteten wir [1] über die Modifizierung einer von Kienzle & Mayer [2] beschriebenen Synthese von (3*S*, 3'*S*)-Astaxanthin (**1a**) zu einem effizienten, technisch anwendbaren Verfahren. Daran unbefriedigend geblieben war die durch den prinzipiellen Syntheseplan bedingte, relativ hohe Stufenzahl (14). Wir beschreiben nun ein völlig neues Synthesekonzept, welches ebenfalls ausgehend von 6-Oxo-isophoron³⁾ (= 3, 5, 5-Trimethyl-2-cyclohexen-1, 4-dion; **2**) in nur 7 Stufen und in der hohen Gesamtausbeute von > 50% zum (3*RS*, 3'*RS*)-Astaxanthin (**1**) führt.



Die im Verhältnis von 1:2:1 in **1** enthaltenen konfigurationsisomeren Komponenten **1a** (3*S*, 3'*S*), **1b** (3*S*, 3'*R*; *meso*) und **1c** (3*R*, 3'*R*) sind bekanntlich alle in der Natur gefunden worden [4–6]. Deren Synthese unter Anwendung unseres neuen Kon-

¹⁾ Teilweise vorgetragen am 6th International Symposium on Carotenoids 1981, Liverpool, GB.

²⁾ Teil 1 dieser Reihe s. [1].

³⁾ Die hier verwendete Gerüstnumerierung entspricht derjenigen der Carotinoid-Nomenklatur [3]. IUPAC-Namen im exper. Teil.

zeptes wird in späteren Mitteilungen beschrieben werden: **1a** und **1c** in [7] und **1b** in [8].

Es hat sich immer wieder gezeigt, dass Funktionalisierung bzw. Umfunktionalisierung der Endgruppen von Carotinoidmolekeln in der Praxis infolge von Löslichkeits- und Reinigungsproblemen recht schwierig und aufwendig werden können. So erreichen z. B. die 3 bekannten Partialsynthesen von **1** aus Canthaxanthin Ausbeuten von nur 2% [9], 5–7% [2] bzw. 10% [10]. Bei Carotinoidbausteinen, welche Teile der Polyenkette bereits enthalten, treten meist Selektivitätsprobleme auf, was umfangreiche Schutzmassnahmen oder sehr spezifische, für technische Verfahren oft ungünstige Reaktionsbedingungen oder Reagenzien erfordert. Als Beispiele dafür können die eingangs bereits erwähnte Synthese von (3*S*,3'*S*)-Astaxanthin (**1a**) [2], sowie viele Arbeiten zur Funktionalisierung des Jonongerüsts angeführt werden.

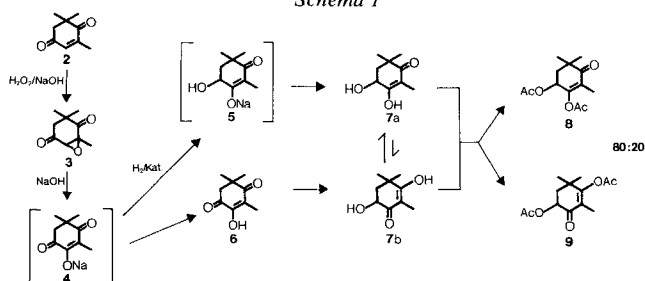
Daraus ergibt sich für die Konzipierung von technischen Verfahren zu Carotinoidsynthesen zwangsläufig folgendes Vorgehen: Vorausgehende Funktionalisierung der C₉-Endgruppe entsprechend dem anvisierten Endprodukt und erst anschliessend zielgerichteter, symmetrischer Aufbau desselben unter Verwendung des acetylenischen C₆-Bausteins **15** und des C₁₀-Dialdehydes **36**.

2. Ergebnisse. – Nach bekannten Verfahren [14] wurde 6-Oxo-isophoron (**2**)³ [11–13] zunächst in Gegenwart von katalytischen Mengen NaOH-Lösung mit Wasserstoffperoxid in das Epoxidion **3** übergeführt (s. *Schema 1*). Unter basischen Bedingungen isomerisierte sich **3** sehr leicht zum 4-Hydroxy-6-oxo-isophoron (**6**)³, welches als vinyloge Säure gleichzeitig zum Natriumsalz **4** neutralisiert wurde.

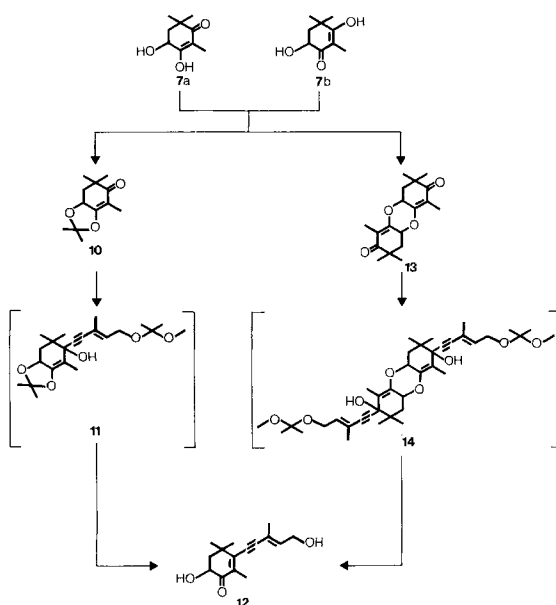
Treten diese Folgereaktionen von **3** durch lokal zu hohe Reaktionstemperatur oder zu hohen pH-Wert schon während der Epoxidierung auf, so wird katalysierende NaOH-Lösung verbraucht, und die Reaktion verläuft schleppend oder kommt ganz zum Stillstand. Sammelt sich dann vor einer zusätzlichen NaOH-Zugabe zuviel Wasserstoffperoxid im Reaktionsgemisch an, kann die Reaktion beim erneuten Start einen unkontrollierbaren Verlauf nehmen. Diese speziell bei grossen Ansätzen entscheidenden Probleme lösten wir durch simultane Zugabe der 30proz. Wasserstoffperoxid-Lösung und der wässrigen NaOH-Lösung zu einem Gemisch von **2** und Wasser unter strikter Kontrolle von pH (9,0–9,5) und Temperatur (20–25°). Wenn erwünscht, kann **3** isoliert werden. Wurde jedoch nach beendeter Epoxidierung die NaOH-Menge auf etwas über ein Mol-Äquiv. erhöht, entstand in leichter Reaktion das gut wasserlösliche Natriumsalz **4**.

Vinyloge Säuren und besonders deren Salze sind unter reduktiven Bedingungen relativ stabil. So kann bekanntlich Resorcin unter basischen Bedingungen in hoher

Schema 1



Schema 2



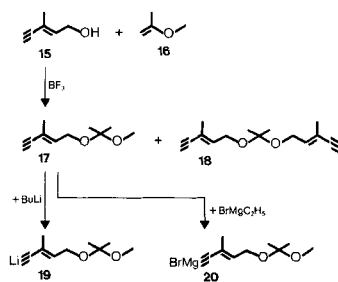
Ausbeute katalytisch zu Dihydroresorcin hydriert werden [15]. In ähnlicher Weise liess sich nun das Natriumsalz 4 ohne Aufarbeitung direkt in der wässrigen Lösung über *Raney*-Nickel in praktisch quantitativer Ausbeute zum Alkohol 5 hydrieren. Übliche Aufarbeitung führte in 94proz. Ausbeute bezüglich 2 zu einem kristallinen Dihydroxyketon 7, welches aufgrund des relativ scharfen Schmelzpunktes vermutlich nur in einer der beiden tautomeren Formen, wahrscheinlich 7a, auskristallisiert war. In Lösung hingegen dürfte sich ein Gleichgewicht zwischen 7a und 7b einstellen. So entstanden bei der unter Standardbedingungen durchgeführten Acetylierung die Ester 8 und 9 im Verhältnis von ca. 4:1, welche durch Chromatographie an Kieselgel getrennt wurden.

Die Reduktion der Carbonylgruppe am C(3)³ kann auch unter sauren Bedingungen durchgeführt werden. Zu diesem Zweck wurde das isolierte 4-Hydroxy-6-oxo-isophoron (6)³ (Ausbeute an 6 bzgl. 2: 94%) in Methylenchlorid bei 0° mit Zink und Eisessig in ca. 90% Ausbeute zu 7 umgesetzt.

Die Verbindung 7 besitzt bereits Substitutionsmuster und Oxydationsstufe der Astaxanthin-Endgruppen. Um eine Alkylierung ausschliesslich am C(6)³ von 7 in hoher Ausbeute zu erreichen, müssen die tautomere Form 7a fixiert und die beiden vicinalen Hydroxylgruppen gleichzeitig geschützt werden. Dieses Ziel haben wir auf zwei Wegen erreicht (s. Schema 2). Bei der Umacetalisierung von 2,2-Dimethoxypropan mit 7a/7b entstand fast quantitativ als ideales Zwischenprodukt das relativ stabile Acetonid 10, welches durch Destillation oder Kristallisation gereinigt wurde. Die Totalausbeute an Acetonid 10 bzgl. 2 ohne Isolierung der Zwischenprodukte betrug auch im Kilomaßstab mit Leichtigkeit 85%.

Wurde 7a/7b in Gegenwart katalytischer Mengen einer starken Säure in Toluol

Schema 3



erhitzt und das sich bildende Wasser aus dem Reaktionsgemisch laufend entfernt, so bildete sich das Dimere **13**⁴⁾ in annähernd 80proz. Ausbeute.

Mit der Überführung von **10** und **13** in das C_{15} -Dihydroxyketon **12** erfolgt der Anschluss an unsere früheren Arbeiten in der (3*S*, 3'*S*)-Astaxanthinreihe [1]. Als Baustein setzten wir dabei ebenfalls das bekannte, acetylenische C_6 -Vitamin-A-Zwischenprodukt **15** [16] ein, welches zunächst in das leicht hydrolysierbare unsymmetrische Acetal **17** [17] übergeführt wurde (Schema 3). Dabei entstand als Nebenprodukt meist etwas symmetrisches Acetal **18**, welches jedoch ebenfalls als Alkylierungsmittel dienen kann und daher nicht abgetrennt werden musste.

Die Addition von **17** an **10** bzw. **13** erfolgte entweder über das Lithiumsalz **19** oder das Magnesiumsalz **20**. Die tertiären Alkohole **11** bzw. **14** wurden nicht isoliert, sondern direkt im Verlaufe der Aufarbeitung sauer zum Dihydroxyketon **12** hydrolysiert.

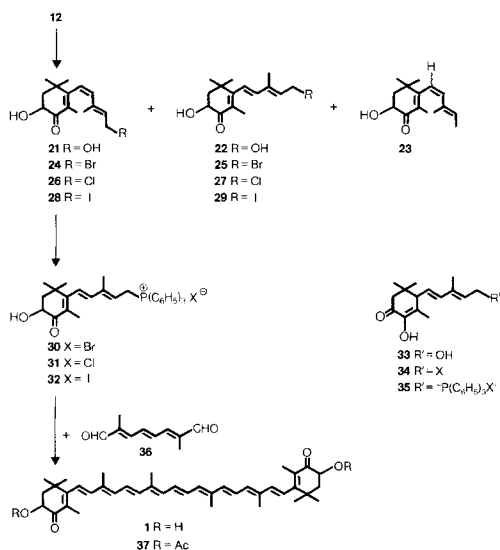
In der Tabelle sind die Resultate der 4 untersuchten Varianten für die Herstellung des Dihydroxyketons **12** zusammengestellt. Mit beiden Reaktanten (**10** bzw. **13**) führte die *Grignard*-variante (**7c** und **7d**) zu wesentlich tieferen Ausbeuten und unreinerem **12** als die entsprechende Lithiumvariante (**7a** und **7b**). Dies ist offenbar auf partielle 1,4-Addition der *Grignard*-verbindung **20** an das jeweilige Substrat zurückzuführen. Der Reaktant **13** war etwas schlechter herstellbar als **10** und konnte zudem infolge seiner schlechten Löslichkeit nur in relativ niedrigen Konzentrationen mit **19** umgesetzt werden. Aus diesen Gründen ist die Synthese von **12** aus **10** und **19** eindeutig zu bevorzugen; sie gelang auch im Kilomaßstab mit einer Ausbeute von 85%.

Tabelle. Varianten für die Herstellung des Dihydroxyketons **12**

Exper. Nr. (s. exper. Teil)	Reaktant	Reagens	Ausbeute an 12 [%]
7a	10	19	85.6
7c	10	20	76.6
7b	13	19	79.7
7d	13	20	54.8

⁴⁾ Das Dimere **13** entstand als Nebenprodukt auch bei der Herstellung des Acetonides **10** unter abweichenden Acetonisierungsbedingungen.

Schema 4



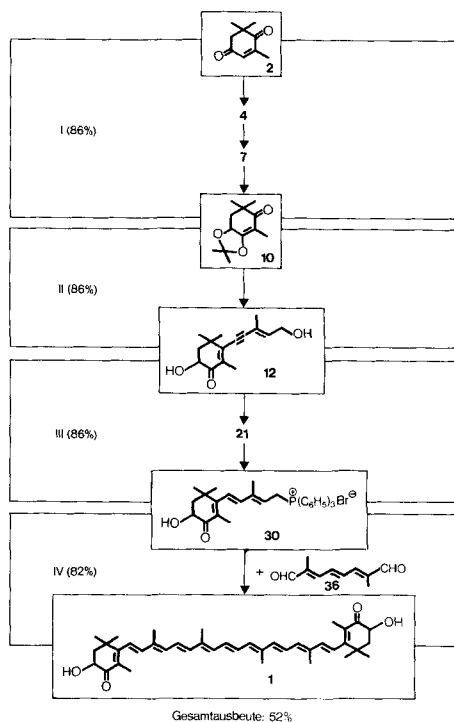
Bei der Überführung von **12** in das «racemische» Astaxanthin (**1**) benützten wir im wesentlichen die schon in [1] für die Synthese von (3*S*, 3'*S*)-Astaxanthin (**1a**) beschriebene Reaktionssequenz (s. *Schema 4*). Wiederum wurde in einem Prozess ohne Isolierung der Zwischenprodukte zunächst mit Zink/Eisessig die Dreifachbindung partialhydriert [18] (**12** → **21/22**), dann mit Bromwasserstoffsäure die allylständige Hydroxy-Gruppe durch Brom ersetzt (**21/22** → **24/25**) und schliesslich mit Triphenylphosphin unter gleichzeitiger (*Z* → *E*)-Isomerisierung das ausgezeichnet kristallisierende Phosphoniumsalz **30** hergestellt.

Im Vergleich zu [1] wurde die Ausbeute bzgl. **12** trotz erheblicher Steigerung der Ansatzgrösse von ca. 65 auf 86% erhöht. Erreicht wurde diese Verbesserung einerseits durch die im Grossansatz mögliche Senkung von Zinküberschuss und Reaktionstemperatur unter verminderter Bildung des Hydrogenolyseproduktes **23**, und andererseits durch vermehrten Zusatz von 1,2-Epoxybutan bei der Isolierung des rohen Bromides **24/25** und dessen Umsetzung mit Triphenylphosphin. Der Epoxidzusatz verhindert das Auftreten freier Bromwasserstoffsäure und damit säurekatalysierte Isomerisierung im Ring zu Diosphenolen [1] vom Typ **33**, **34** und **35**.

Analog dem oben beschriebenen Verfahren wurde aus **12** mit konz. Salzsäure oder mit 57proz. Jodwasserstoffsäure auch das Phosphonium-chlorid **31** (53%) bzw. -jodid **32** (62%) hergestellt. Aufgrund der bescheidenen Ausbeuten und der Tatsache, dass **31** und **32** in der Schlußstufe keine Vorteile brachten, wurden diese Varianten nicht weiter verfolgt.

Das Ergebnis der doppelten *Wittig*kondensation von **30** mit dem C₁₀-Dialdehyd **36** [16] in Gegenwart von Natriummethanolat (s. [1]) wie auch in Gegenwart von 1,2-Epoxybutan (s. [1] [19]) liess sich durch einfache Verfahrensänderungen ver-

Schema 5



bessern. Im ersten Fall erhöhte der Zusatz von Wasser bei der Kristallisation des Rohproduktes aus Methanol die Ausfällung der (*Z/E*)-Astaxanthin-Isomeren, wodurch die Ausbeute an **1** von 65 auf 77% gesteigert wurde. Im zweiten Fall resultierte ein besser kristallisierendes (*Z/E*)-Gemisch, wenn die Suspension des Rohproduktes in Äthanol/Wasser vor der Filtration 18 Stunden unter Rückfluss gekocht wurde (Ausbeutesteigerung von 60 auf 82,5%). Beide Wittig-Varianten lieferten (3*RS*, 3'*RS*)-Astaxanthin (**1**) mit einer Reinheit von 96–98%. Der im Vergleich zu [2] um 18° höhere Schmelzpunkt des entsprechenden Diessigsäureesters **37** ist vermutlich auf diese höhere Reinheit von **1** zurückzuführen.

Ausgehend von 6-Oxo-isophoron (**2**) ist (3*RS*, 3'*RS*)-Astaxanthin (**1**) nach dem präsentierten Konzept in 7 Reaktionsschritten zugänglich (s. Schema 5). In vereinfachter Arbeitsweise kann die Synthese überdies in 4 Verfahrensschritte zusammengefasst werden, wobei nur noch die Zwischenprodukte **10**, **12** und **30** rein isoliert werden müssen. Auf diese Weise wurde eine Gesamtausbeute an **1** bzgl. **2** von mehr als 50% erzielt.

Wir danken folgenden Kollegen für zahlreiche spektroskopische und analytische Untersuchungen: Dr. G. Englert und Dr. W. Arnold (NMR.), Dr. W. Vetter und W. Meister (MS.), Frau Dr. M. Grosjean (UV/VIS.), Dr. L. Chopard (IR.), Dr. M. Vecchi, E. Glinz und V. Meduna (HPLC.) sowie Dr. A. Dirscherl (Mikroanalysen).

Experimenteller Teil

Den Herren Karl Bolliger, Peter Bösiger, Erich Bruni, Marco Casadei, Markus Colussi, Markus Durrer, Georg Etter, Josef Hürlimann, Alfred Loos, Rolf Meier, Erich Schmidlin und Richard Welter danken wir für ihre vorzügliche experimentelle Mitarbeit.

Allgemeines. Für Angaben zur Arbeitstechnik s. 1. Mitt. dieser Serie [1].

1. Herstellung von 2,2,4,6,6-Pentamethyl-7,7a-dihydro-2H,6H-1,3-benzodioxol-5-on (**10**) im Direktverfahren aus **2**. In eine Mischung von 3,04 kg (20 mol) 6-Oxo-isophoron (**2**) [11–13] und 3 l Wasser wurden unter Kühlung mit einem Aceton/Trockeneisbad simultan innert 4 Std. 2,15 l 30proz. Wasserstoffperoxidlösung und 0,5 l 5proz. wässrige NaOH-Lösung getropft. Hierbei wurde die Temp. bei 20–25° und der pH zwischen 9,0 und 9,5 gehalten. Danach wurden weitere 0,5 l 5proz. wässrige NaOH-Lösung zulaufen gelassen, so dass der pH-Wert 9,5 nicht überstieg. Nach 2 Std. war die Epoxidierung zu **3** beendet (**3** kann an dieser Stelle isoliert werden; s. Kap.2).

Zur Isomerisierung von **3** wurden anschliessend 2,7 l 28proz. wässrige NaOH-Lösung unter guter Kühlung bei max. 35° in 1 Std. zugesetzt. Das Gemisch wurde dann noch ca. 2 Std. weitergerührt (an dieser Stelle kann **6** isoliert werden, s. Kap.3). Eine sauer gestellte Probe zeigte im DC. (Hexan/Äther 2:1) Rf 0,28 (**2**), 0,33 (**3**) und ca. 0,1 (**6**) und im GC. (5% OV-17) Retentionszeiten von 2,8 Min. (**3**), 3,4 Min. (**2**) und 5,6 Min. (**6**)⁵.

Die gelbe Produktlösung wurde unter Luftausschluss in eine Hydrierapparatur gespült und nach Zusatz von 0,4 kg Raney-Nickel bis zur vollständigen Wasserstoff-Aufnahme bei Normaldruck hydriert (30°). Die Suspension wurde filtriert und der Katalysator mit Wasser ausgewaschen. Das Filtrat wurde mit NaCl gesättigt und dann mit 2,75 l 37proz. Salzsäure auf pH 1 gestellt, wobei **7a/7b** auskristallisierte. Die Suspension wurde mit 6mal 3 l Methylenchlorid extrahiert, die Extrakte über 1 kg Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft: 3,35 kg (98,4%) **7a/7b** (zur Reinigung s. Kap.4).

Die Lösung von 3,35 kg **7a/7b** in 3,3 l Methylenchlorid wurde mit 4,2 l 2,2-Dimethoxypropan und 5,0 g *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und bis zum vollständigen Umsatz unter Rückfluss geheizt (ca. 1 Std.). DC. (Hexan/Aceton 2:1) Rf 0,20 (**7a/7b**) und 0,55 (**10**); GC. einer acetylierten Probe (5% OV-17) Retentionszeiten 11,6 Min. (**8**), 13,8 Min. (**9**) bzw. 8,9 Min. (**10**)⁵. Nun wurde das Lösungsmittel bei Normaldruck, dann im Wasserstrahlpumpenvakuum abdestilliert: 4,35 kg rohes **10**, das durch Destillation bei 75–80°/0,1–0,3 Torr über eine Spritzkugel flachdestilliert wurde. Das blass gelbliche Öl (3,715 kg (88,3%)) erstarrte rasch zu Kristallen. GC.-Reinheit 97,1%. d.h. die Ausbeute an **10** bzgl. **2** betrug effektiv 3,607 kg (85,8%). Umkristallisation aus Hexan ergab eine Probe von **10** mit Smp. 58–59°. – IR.: 3460_w (OH), 1688_w (Enol), 1635_s (C=O, konj.), 1394_m, 1385_m, 1376_m (gem. Dimethyl), 1118_s (Äther). – ¹H-NMR. (60 MHz)³: 1,20 (2 *s*, H₃C(16) und H₃C(17)); 1,58 und 1,65 (2 *s*, OC(CH₃)₂O); 1,70 (*d*, *J* ≈ 1,5, H₃C(18)); 1,85 (*d* × *d* × *d*, *J* = 12 und 12, H_{ax}–C(2)); 2,25 (*d* × *d*, *J* = 12 und 6, H_{eq}–C(2)); 4,92 (*d* × *d*, *J* = 12 und 6, zusätzliche Fernkopplung, H_{ax}–C(3)). – MS.: 210 (34, *M*⁺), 154 (81), 137 (19), 109 (31), 83 (100), 69 (25), 43 (27), 41 (32).

C₁₂H₁₈O₃ (210,27) Ber. C 68,55 H 8,63% Gef. C 68,46 H 8,91%

2. Isolierung von 1,3,3-Trimethyl-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2,5-dion (**3**). Dieses Zwischenprodukt aus Kap.1 wurde durch Extraktion mit Methylenchlorid und Destillation bei 81–82°/12 Torr rein isoliert. DC. (Hexan/Äther 2:1) Rf 0,33 (**3**); GC. (5% OV-17) Retentionszeit 2,8 Min. (**3**). – IR.: 1724_s, 1711_s (C=O), 878_w, 860_w, 819_w (Epoxid). – ¹H-NMR. (60 MHz)³: 1,08 und 1,29 (2 *s*, H₃C(16) und H₃C(17)); 1,58 (*s*, H₃C(18)); 2,15–3,15 (*d* × *d* × *d*, *J* = 14, 14 und 1, weitere Kopplungen nicht aufgelöst, 2 H–C(2)); 3,52 (*d*, *J* = 1, mit zusätzlicher, nicht aufgelöster Fernkopplung, H–C(4)). – MS.: 168 (18, *M*⁺), 153 (30), 125 (64), 85 (85), 83 (29), 69 (51), 56 (100), 43 (86), 41 (70).

C₉H₁₂O₃ (168,19) Ber. C 64,27 H 7,19% Gef. C 64,41 H 7,24%

3. Isolierung von 2-Hydroxy-3,5,5-trimethyl-2-cyclohexen-1,4-dion (**6**). Die aus einem 1 mol-Ansatz analog Kap.1 hergestellte Lösung von **4** (= gelbe Produktlösung) wurde unter gutem Kühlen bei RT. mit 110 ml 37proz. Salzsäure angesäuert (pH ca. 1), wobei **6** auskristallisierte. Nach 30 Min. wurde filtriert, mit Wasser neutralgewaschen und getrocknet: 159 g (94,5%) **6**, Smp. 138–140°. Nach Umkristallisieren aus 1000 ml Aceton/Hexan 1:1 betrug der Smp. 141–143°. DC. (Hexan/Äther 2:1) Rf

⁵) Zur Kontrolle des Reaktionsfortschrittes bzw. der Produktreinheit.

0,33 (3) und ca. 0,1 (6); GC. (5% *OV-17*) Retentionszeiten 2,8 Min. (3) und 5,6 Min. (6)⁵. – IR.: 3366s (OH), 1680s, 1660s (C=O, konj.), 1295s (Enoläther). – ¹H-NMR. (60 MHz)³: 1,28 (s, H₃C(16) und H₃C(17)); 1,98 (s, H₃C(18)); 2,82 (s, 2 H–C(2)); 7,19 (s verbreitert, HO–C(4)). – MS.: 168 (69, M⁺), 153 (47), 140 (27), 126 (62), 125 (32), 84 (100), 83 (45), 69 (38), 57 (42), 56 (72), 55 (32).

C₉H₁₂O₃ (168,19) Ber. C 64,27 H 7,19% Gef. C 64,28 H 7,28%

4. *Isolierung des Gemisches von 3,4-Dihydroxy-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (7a) und 3,6-Dihydroxy-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (7b)*. a) *Aus der katalytischen Hydrierung von 4*. Der aus einem 1 mol-Ansatz analog Kap. 1 nach Hydrierung und Aufarbeitung erhaltene kristalline Eindampfrückstand wurde zur weiteren Reinigung mit 200 ml trockenem Äther 1 Std. gerührt, die Suspension auf 0° gekühlt, filtriert und die Kristalle getrocknet: 160 g (94,0%) **7a/7b**, Smp. 104–108°. DC. (Hexan/Aceton 2:1) Rf 0,20 (**7a/7b**); GC. (5% *OV-17*) Retentionszeiten einer acetylierten Probe 11,6 Min. (8) und 13,8 Min. (9)⁵; Isomerenverhältnis 8/9 4:1. – IR.: 3340m (OH), 1624s (C=O, konj.), 1540w (C=C, konj.), 1392m, 1364m (gem. Dimethyl), 1203 (Enol), 1086m, 1021m (OH). – ¹H-NMR. (60 MHz; Hauptkomponente **7a**)³: 1,22 (2 s, H₃C(16) und H₃C(17)); 1,73 (d, J ≈ 0,8, H₃C(18)); 1,77 (d × d, J ≈ 12 und 12, H_{ax}–C(2)); 2,15 (d × d, J ≈ 12 und 6, H_{aq}–C(2)); 4,42 (d × d, J = 12 und 6, zusätzliche Fernkopplung, H_{ax}–C(3)); ca. 5,4 (sehr br., 2 HO). – MS.: 170 (17, M⁺), 126 (32), 125 (26), 114 (28), 109 (23), 96 (30), 86 (59), 70 (76), 41 (100).

C₉H₁₄O₃ (170,21) Ber. C 63,51 H 8,29% Gef. C 63,62 H 8,22%

b) *Aus der Reduktion von 6 mit Zink/Eisessig*. Eine Lösung von 84,1 g (0,5 mol) **6** in 300 ml Methylenchlorid/Eisessig 2:1 wurde bei RT. innert 15 Min. mit 42,0 g Zinkpulver versetzt. Die Suspension wurde ca. 1,5 Std. nachgerührt, bei 0° mit 400 ml 18proz. Salzsäure versetzt, filtriert, das Filtrat 3mal mit je 150 ml Essigester extrahiert und die getrockneten Extrakte i.RV. eingedampft: 84,5 g. Kristallisation aus 200 ml Methylenchlorid und Aufarbeiten der Mutterlauge ergaben 76,7 g (90,1%) **7a/7b**, Smp. 105–107°. Nach DC. und GC. identisch mit Produkt aus 4a).

5. *Herstellung von 1,3,3,6,8,8-Hexamethyl-4,4a,9,9a-tetrahydro-dibenzo[be][1,4]dioxin-2,7-(3H,8H)-dion (13)*. Ein Gemisch von 120,0 g (0,75 mol) **7a/7b** und 7 ml 70proz. Perchlorsäure in 1,4 l Toluol wurde ca. 5 Std. unter dem Wasserabscheider gekocht. Bei RT. wurde mit 12 ml 28proz. NaOH-Lösung alkalisch gestellt, mit Wasser gewaschen und i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde aus 300 ml Aceton kristallisiert: 83,7 g (78,0%) **13**, Smp. 206–209°; DC. (Äther) Rf 0,68; GC. (5% *OV-17*) Retentionszeiten 8,3 Min. (**7a/7b**) und 20,8 Min. (**13**)⁵. – ¹H-NMR. (60 MHz)³: 1,16 und 1,23 (2 s, H₃C(16), H₃C(16'), H₃C(17) und H₃C(17'))); 1,73 (d, J = 1,5, H₃C(18) und H₃C(18'))); ca. 1,9–2,6 (m, 2 H–C(2) und 2 H–C(2'))); 2,18 (m, 2 H–C(2) und 2 H–C(2'))); 5,12 (d × d × d, J = 10, 8 und 1,5, H–C(4) und H–C(4')). – MS.: 304 (56, M⁺), 276 (16), 248 (100), 234 (75), 165 (17), 153 (21), 108 (15), 83 (86), 70 (37).

C₁₈H₂₄O₄ (304,39) Ber. C 71,03 H 7,95% Gef. C 70,93 H 8,06%

Das Dimere **13** bildete sich auch sehr leicht als Nebenprodukt beim Aufarbeiten von **7a/7b**, sofern die Extrakte nicht sorgfältig neutral gewaschen wurden.

6. *Herstellung von Aceton-methyl-(3-methyl-2-penten-4-ynyl)-acetal (17)*. Ein Gemisch von 4,0 kg (ca. 84proz.; 35 mol) 3-Methyl-2-penten-4-inol (**15**) [16], 10 l abs. Äther und 3,75 l (40 mol) Isopropenylmethyläther (**16**) wurde bei –15° innert 30 Min. mit 220 ml 0,5proz. Lösung von Bortrifluorid in Äther versetzt und dann noch 2 Std. bei –10° gerührt. Dann wurden 10 ml Triäthylamin zugetropft und 100 g wasserfreies Kaliumcarbonat zugesetzt. Eindampfen im Umlaufverdampfer ergab 6,8 kg, nach GC. ca. 70% **17** und ca. 10% **18**. Dieses Rohprodukt wurde direkt in die nächste Stufe (Kap. 7) eingesetzt. Zur Reinigung wurde über eine kurze *Vigreux*-Kolonne bei 35–40°/0,01 Torr destilliert (aus Sicherheitsgründen Badtemp. über 70° vermeiden). Nach GC. ca. 92% **17**. DC. (Äther) Rf 0,53 (**15**) und 0,75 (**17**). GC. (5% *Carbowax 20M*) Retentionszeiten 11,7 Min. (**15**), 5,6 Min. (**17**) und 18,5 Min. (**18**)⁵. Die säurelabile Verbindung kann über K₂CO₃ bei –20° gelagert werden.

7. *Herstellung von 6-Hydroxy-3-(5-hydroxy-3-methyl-3-penten-1-ynyl)-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (12)*. a) *Butyllithium-Variante, ausgehend von 10*. Zu 3,24 kg rohem **17/18** (s. Kap. 6) wurden unter gutem Rühren und Kühlen bei 10° innert 30 Min. 11,4 l 1,5M Lösung von Butyllithium in Hexan getropft, wobei ein leicht rührbarer Kristallbrei entstand. Danach wurden 3,0 kg (14,3 mol) **10** direkt zugesetzt. Hierbei wurde das Gemisch vorübergehend fest, verflüssigte sich aber nach 1–2 Min. wieder.

Die Temp. stieg auf RT. an. Nach weiteren 4 Std. Rühren bei RT. wurde das Gemisch, enthaltend **11**, in ein 50-l-Ausrührgefäß transferiert, mit 12 kg Eis und 0,9 l 96proz. Schwefelsäure versetzt und nach Verdünnen mit 6 l Tetrahydrofuran 14 Std. gerührt. Nun wurde mit 4mal 5 l Äther ausgerührt, die Extrakte wurden neutralgewaschen, getrocknet und i.RV. eingedampft. Es wurden 4,7 kg kristallines Rohprodukt erhalten, welches durch Umkristallisation aus 4,7 l Diisopropyläther gereinigt wurde: 3,04 kg (85,6%) **12**, Smp. 89–91°; DC. (Äther/Hexan 3:1) Rf 0,52 (**10**) und 0,17 (**12**); GC. (5% QF-1) Retentionszeit 16,2 Min. (silyliertes **12**); Reinheit 99,0%. Spektroskopische Daten: identisch mit denen des (3S)-Antipoden [1]. Zur Analyse rekristallisiertes **12** schmolz bei 91–93°.

$C_{15}H_{20}O_3$ (248,32) Ber. C 72,55 H 8,12% Gef. C 72,18 H 8,17%

b) *Butyllithium-Variante, ausgehend von 13*. In analoger Weise wurden durch Umsetzung von 48,1 g **17/18** (92proz.⁶) in 320 ml Tetrahydrofuran mit 172 ml 1,4M Butyllithium und 30,4 g (0,1 mol) **13** und Umkristallisieren 31,4 g (63,2%) **12** erhalten, Smp. 83–86°. Aus der Mutterlauge wurden weitere 8,2 g (16,5%) **12** mit Smp. 84–86° isoliert; Gesamtausbeute 79,7%.

c) *Grignard-Variante, ausgehend von 10*. Zunächst wurde in üblicher Weise aus 146 g (6,0 g-Atome) Magnesium-Spänen und 780 g (7,2 mol) Äthylbromid in 2,3 l trockenem Tetrahydrofuran eine Lösung von Äthylmagnesiumbromid hergestellt. Dann wurden bei 40° zunächst 1097 g (92proz.; 6,0 mol)⁶ **17/18** in 1,8 l trockenem Tetrahydrofuran zugetropft und nach 2,5 Std. 631 g (3,0 mol) **10** in 1,3 l trockenem Tetrahydrofuran. Nach weiteren 15 Std. wurde das Gemisch mit 6 l 3proz. wässriger Schwefelsäure und 4,5 l Äther aufgearbeitet; die Ätherextrakte wurden neutralgewaschen, getrocknet und i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde ca. 1 Std. i.RV. i.HV. von freigesetztem **15** befreit; der Rückstand (904 g braunes Öl) wurde aus 1,8 l heissem Isopropyläther kristallisiert: 571 g (76,6%) **12** vom Smp. 86–88°.

d) *Grignard-Variante, ausgehend von 13*. Analog zu Kap. 7c wurden aus 30,4 g (0,1 mol) **13** 27,2 g (54,8%) **12** mit Smp. 78–81° erhalten. Die Mutterlauge (37,9 g) enthielt nach GC. noch 25,3% **12**, konnte jedoch nicht mehr kristallisiert werden.

8. *Herstellung von 6-Hydroxy-3-(5-hydroxy-3-methyl-1,3-pentadienyl)-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (21/22)*. In eine auf –5° gekühlte Lösung von 5,0 kg (20,1 mol) **12** in 30 l Methylenchlorid/Eisessig 5:1 wurden unter gutem Rühren 1,7 kg (26,0 mol) Zinkstaub gegeben. Die Suspension wurde unter wirksamer Kühlung bis zum vollständigen Umsatz (ca. 4 Std.; DC.) gerührt, auf –20° gekühlt, filtriert und der Nutschkuchen mit 5 l Methylenchlorid sowie 10 l Eiswasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde noch 1mal mit 2 l Methylenchlorid extrahiert und das vereinigte Extrakt ohne weitere Behandlung direkt in die nächste Stufe (Kap. 9) eingesetzt (Volumen der Lösung ca. 36 l).

Zur Isolierung von **21/22** wurde ein 0,54-mol-Ansatz an dieser Stelle i.RV. eingedampft (Rohprodukt: 158,7 g) und an Kieselgel mit Hexan/Äther 1:1 gereinigt: 120,6 g (89,2%) **21/22** im Verhältnis 6:1. DC. (Äther) Rf 0,28 (**21**); Z, 0,33 (**22**); E und 0,62 (**23**)⁵. Kristallisation aus 360 ml Äther bei 0° ergab 83,0 g (61,4%) **21**, Smp. 93–94°. Die Spektren waren identisch mit denen des (S)-Antipoden [1].

$C_{15}H_{22}O_3$ (250,34) Ber. C 71,97 H 8,86% Gef. C 71,82 H 9,05%

9. *Herstellung von [(4E)-5-(4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid (30)*. Die ca. 36 l Lösung von **21/22** aus Kap. 8 wurden unter Rühren bei –5° mit 1,5 l 63proz. wässriger Bromwasserstoffsäure innert 2–3 Min. versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung zu **24/25** bei 0° gerührt (DC.; ca. 15 Min.). Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit 3 l Methylenchlorid nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 0,3 l 1,2-Epoxybutan versetzt, getrocknet, filtriert (Gesamt volumen ca. 50 l), nochmals mit 0,5 l 1,2-Epoxybutan sowie mit 6,4 kg (24,4 mol) Triphenylphosphin versetzt und bis zum vollständigen Umsatz bei RT. gerührt (DC.; ca. 2 Std.). Dann wurde das Methylenchlorid i.V. bei ca. 30° Innentemp. abgedampft. Gleichzeitig wurden das Lösungsmittel und der Stabilisator durch allmählichen Zusatz von insgesamt 50 l Essigester und 0,5 l 1,2-Epoxybutan ergänzt, wobei **30** auskristallisieren begann. Die Suspension wurde auf 0° gekühlt, filtriert, der Rückstand mit 2mal 10 l Essigester nachgewaschen und bei 50° i.V. getrocknet: 10,0 kg (86,4% bzgl. **12**) **30**, Smp. 173–174°; DC. (Äther) Rf 0,27 (**21/22**), 0,61

⁶) In diesem Fall war das rohe Acetalgemisch **17/18** (aus Kap. 6) zuerst einer Flachdestillation unterworfen worden; GC.: 92%.

(24/25) bzw. 0,77 (Ph_3P)⁵; DC. (Essigsäure-butylester/Ameisensäure/Wasser 40:9:1) Rf 0,34 (30). Spektren identisch mit denen des (S)-Antipoden [1].

$\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{BrO}_2\text{P}$	Ber. C 68,87	H 6,31	Br 13,88	P 5,38%
(575,53)	Gef. „ 68,49	„ 6,33	„ 13,62	„ 5,23%

In analoger Weise wurde 21/22 mit 5 Äquiv. 37proz. Salzsäure in 53,3% Ausbeute zum Phosphoniumchlorid 31 umgesetzt, Smp. 184–186°.

$\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{ClO}_2\text{P}$	Ber. C 74,68	H 6,83	Cl 6,68	P 5,83%
(531,08)	Gef. „ 74,45	„ 6,82	„ 6,91	„ 6,00%

Das Phosphoniumjodid 32 wurde in 61,8% Ausbeute aus 21/22 mit 4,5 Äquiv. 57proz. Jodwasserstoffsäure und Triphenylphosphin hergestellt, Smp. 196–198°.

$\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{IO}_2\text{P}$	Ber. C 63,67	H 5,83	I 20,39	P 4,98%
(622,52)	Gef. „ 62,85	„ 5,87	„ 20,04	„ 4,91%

10. *Herstellung von (3RS,3'RS)-Astaxanthin (1). Verfahren A.* Zu einer Lösung von 3,3 kg (5,7 mol) 30 und 0,41 kg (2,5 mol) C_{10} -Dialdehyd 36 [16] in 12,5 l Methylenchlorid wurde bei 0° unter sorgfältigem Ausschluss von Sauerstoff innert 1 Std. eine Lösung von 0,31 kg (5,7 mol) Natriummethylat in 1,5 l Methanol getropft. Dann wurde 4 Std. bei RT. gerührt, das dunkelrote Gemisch mit 20 l Wasser und 3mal mit 1 l Methylenchlorid aufgearbeitet und das vereinigte Extrakt i.R.V. auf ca. 15 l konzentriert. Das Lösungsmittel wurde nun unter Destillation bei Normaldruck gegen simultan zugetropftes Methanol (ca. 25 l) ausgetauscht, wobei (Z/E)-Astaxanthin auskristallisierte. Dann wurden 6 l Wasser eingezogen, die Suspension wurde filtriert, das Rohprodukt zur weiteren Reinigung zunächst in 20 l Methylenchlorid gelöst und dann erneut wie beschrieben aus Methanol kristallisiert. Das filtrierte Produkt wurde zur (Z→E)-Isomerisierung in 20 l Methylenchlorid gelöst, das Lösungsmittel unter Destillation gegen Heptan ausgetauscht und die entstandene Suspension ca. 18 Std. unter Rückfluss gerührt. Das Produkt wurde bei RT. filtriert, in 15 l Methylenchlorid aufgenommen und wie oben durch Austausch mit 25 l Methanol kristallisiert, bei 0° filtriert, mit ca. 8 l Methanol von 0° gewaschen und bei 50° getrocknet: 1,15 kg (77,2% bzgl. 36) 1, Smp. 216–218°. DC. (CH_2Cl_2 /Aceton/ HCOOH 95:5:3) Rf 0,30. HPLC.-Analyse: 95,2% 1 (all-trans), 1,2% (Z)-Isomere von 1. – UV./VIS. (Chloroform): 492 (1900). – IR., ¹H-NMR. und MS.: identisch mit denen des (S)-Antipoden [1].

$\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{O}_2 \cdot 0,1 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (596,85 · 0,1 CH_2Cl_2)	Ber. C 79,37	H 8,59%	Gef. C 79,86	H 8,82%
--	--------------	---------	--------------	---------

Verfahren B. Nach 21 Std. Umsetzung von 115,1 g (0,20 mol) 30 mit 13,6 g (0,083 mol) 36 in 1 l 1,2-Epoxybutan unter Rückfluss wurde die dunkelrote Lösung unter Destillation bei Normaldruck auf halbes Volumen konzentriert und das restliche Lösungsmittel in der beschriebenen Weise gegen Äthanol ausgetauscht. Die entstandene Suspension wurde mit 50 ml Wasser versetzt, 18 Std. unter Rückfluss gerührt, auf RT. gekühlt und das Produkt abfiltriert. Dieses wurde dann in der unter Verfahren A beschriebenen Weise 1mal in Heptan isomerisiert sowie 1mal durch Lösen in CH_2Cl_2 und durch Lösungsmittelaustausch mit Methanol kristallisiert: 40,8 g (82,5% bzgl. 36) 1, Smp. 215–217°. HPLC.-Analyse: 97,7% 1 (all-trans), 0,4% (Z)-Isomere von 1. – UV./VIS. (Chloroform): 492 (2042).

11. *Herstellung von (3RS,3'RS)-Astaxanthin-diacetat (37).* Eine Lösung von 163 g (0,27 mol) 1 in 2 l Methylenchlorid und 1 l Pyridin wurde bei RT. innert 20 Min. mit 1 l Essigsäureanhydrid versetzt, noch 18 Std. gerührt und dann i.R.V. bei 70° eingedampft. Der Rückstand (201 g) wurde in 3 l Methylenchlorid gelöst und das Lösungsmittel unter Destillation bei Normaldruck gegen zugetropftes Methanol (2,5 l) ausgetauscht, wobei 37 auskristallisierte. Die Suspension wurde bei –20° filtriert, der Rückstand zur (Z→E)-Isomerisierung in 2,5 l Methylenchlorid gelöst, das Lösungsmittel unter Destillation gegen Heptan (2,5 l) ausgetauscht und die entstandene Suspension ca. 18 Std. unter Rückfluss gerührt. Das bei –20° filtrierte Produkt wurde schliesslich erneut aus einer Methylenchloridlösung durch Lösungsmittelaustausch mit Methanol umkristallisiert: 159,0 g (85,5%) 37, Smp. 207–209° ([2]: 189–191°). DC. (Methylenchlorid/Aceton 9:1) Rf 0,57. HPLC.-Analyse: 97,1% 37 (all-trans). – UV./VIS. (Chloroform): 490 (1793).

$\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{O}_6 \cdot 0,2 \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (680,93 · 0,2 CH_2Cl_2)	Ber. C 76,07	H 8,15%	Gef. C 76,28	H 8,32%
--	--------------	---------	--------------	---------

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Widmer, R. Zell, T. Lukáč, M. Casadei, P. Schönholzer & E. A. Broger, *Helv. Chim. Acta* **64**, 2405 (1981).
- [2] F. Kienzle & H. Mayer, *Helv. Chim. Acta* **61**, 2609 (1978).
- [3] IUPAC Commission on Nomenclature of Organic Chemistry and IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, *Pure Appl. Chem.* **41**, 407 (1975).
- [4] A. G. Andrewes, G. Borch, S. Liaaen-Jensen & G. Snatzke, *Acta Chem. Scand.* **B28**, 370 (1974).
- [5] H. Rønneberg, B. Renstrøm, K. Aareskjold, S. Liaaen-Jensen, M. Vecchi, F. J. Leuenberger, R. K. Müller & H. Mayer, *Helv. Chim. Acta* **63**, 711 (1980).
- [6] A. G. Andrewes & M. P. Starr, *Phytochemistry* **15**, 1009 (1976).
- [7] R. Zell, E. Widmer, T. Lukáč, H. G. W. Leuenberger, P. Schönholzer & E. A. Broger, *Helv. Chim. Acta* **64**, 2447 (1981).
- [8] K. Bernhard, G. Englert, H. Mayer, K. Müller, A. Rüttimann, M. Vecchi, E. Widmer & R. Zell, *Helv. Chim. Acta* **64**, 2469 (1981).
- [9] R. D. G. Cooper, J. B. Davis, A. P. Leftwick, C. Price & B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. Perkin I* **1975**, 2195.
- [10] E. A. H. Hall, G. P. Moss, J. H. P. Utley & B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1978**, 387.
- [11] M. Seuret & E. Widmer, *Belg. Pat.* 830,723 (1975).
- [12] E. Widmer, *Belg. Pat.* 826,113 (1975).
- [13] W. Brenner, *Schweiz. Patentanmeldung* Nr. 8187/74 (1974).
- [14] D. L. Roberts & B. P. Hege, R. J. Reynolds Tobacco Company, Winston-Salem, N.C., *U.S. Pat.* Nr. 3,775,437 (1973).
- [15] M. Klingenfuss, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, *U.S. Pat.* Nr. 1965,499 vom 30.1.34.
- [16] O. Isler (Herausgeber), 'Carotenoids', Birkhäuser-Verlag, Basel 1971.
- [17] R. Marbet & D. Kägi, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, unveröffentlicht.
- [18] E. Widmer, R. Zell, E. A. Broger, Y. Cramer & H. G. W. Leuenberger, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, *Europ. Patentanmeldung* 79 101 400, publ. unter Nr. 5748 (12.12.1979).
- [19] N. Rigassi & U. Schwieter, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, *Schweiz. Pat.* Nr. 517 053 vom 31.12.71.