

154. Synthese von optisch aktiven, natürlichen Carotinoiden und strukturell verwandten Naturprodukten
V. Synthese von (3*R*,3'*R*)-, (3*S*,3'*S*)- und (3*R*,3'*S*; *meso*)-Zeaxanthin durch asymmetrische Hydroborierung. Ein neuer Zugang zu optisch aktiven Carotinoidbausteinen

Vorläufige Mitteilung

von August Rüttimann und Hans Mayer

Abteilung für Vitamin- und Ernährungsforschung, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

Herrn Dr. Otto Isler zum 70. Geburtstag gewidmet

(3.VI.80)

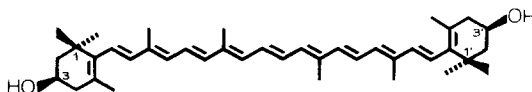
Synthesis of Optically Active Natural Carotenoids and Structurally Related Compounds
V. Synthesis of (3*R*,3'*R*)-, (3*S*,3'*S*)- and (3*R*,3'*S*; *meso*)-zeaxanthin by Asymmetric Hydroboration.
A New Approach to Optically Active Carotenoid Building Units

Summary

The synthesis of (3*R*,3'*R*)-, (3*S*,3'*S*)- and (3*R*,3'*S*; *meso*)-zeaxanthin (**1**), (**19**) and (**21**) is reported utilizing *asymmetric hydroboration* as the key reaction. Thus, safranol isopropenylmethylether (**4**) is hydroborated with (+)- and (-)-(IPC)₂BH to give the optically pure key intermediates **5** and **7** resp., which are transformed into the above-mentioned C₄₀-compounds.

Zeaxanthin (**1**; 3,3'-Dihydroxy- β,β -carotin [**1**]) ist ein in der Natur weit verbreitetes gelbes Pigment [**2**] [**3**], das u.a. im Mais [**4**], im Eidotter [**5**] sowie in menschlichen und tierischen Fettgeweben [**6**] vorkommt. Es wurde 1929 erstmals in kristalliner Form aus Mais isoliert [**4**] und später als 3,3'-Dihydroxy- β,β -carotin identifiziert [**7**]. Durch Korrelation mit Fucoxanthin konnte gezeigt werden, dass Zeaxanthin die (3*R*,3'*R*)-Konfiguration besitzt [**8**]. Optisch inaktives Zeaxanthin wurde auf verschiedenen Synthesewegen von zwei unabhängigen Arbeitsgruppen schon vor längerer Zeit hergestellt [**9**] [**10**].

Die erste Totalsynthese von (3*R*,3'*R*)-Zeaxanthin (**1**), ausgehend von einem *fermentativ* hergestellten, optisch aktiven Ausgangsprodukt, ist vor kurzem beschrieben worden [**11-13**].

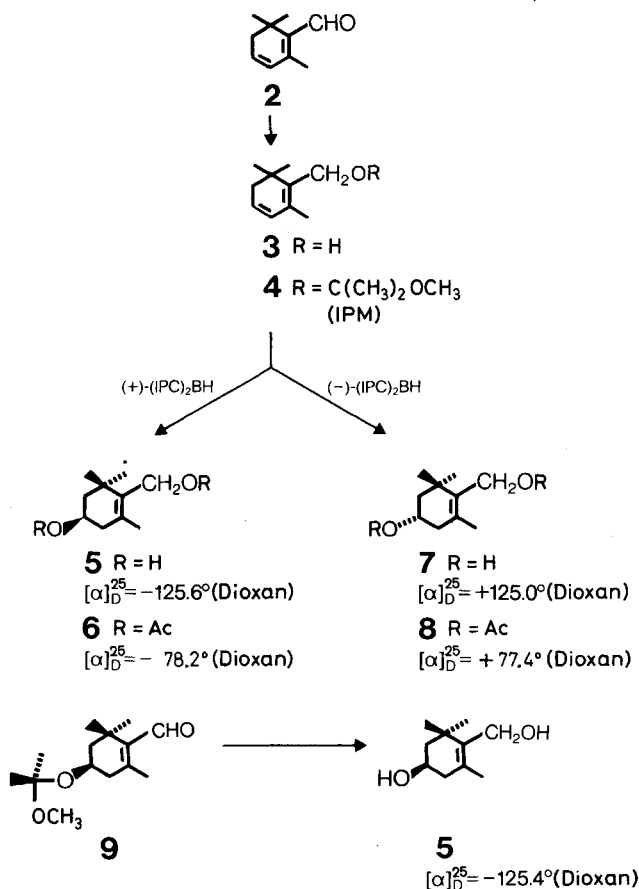


1 (3*R*,3'*R*)-Zeaxanthin

In dieser Mitteilung berichten wir über eine Methode, die es gestattet, alle drei möglichen optischen Isomeren des Zeaxanthins (**1**, **19** und **21**) herzustellen. Als Schlüsselreaktion zur Einführung der Chiralität an C(3) und C(3') wurde die *asymmetrische Hydroborierung* mit (+)- und (-)-Diisopinocampheylboran ((+)- bzw. (-)-(IPC)₂BH) [14-16] verwendet.

Als Ausgangsmaterial diente Safranal (**2**)¹⁾ [17], das mit Diisobutylaluminiumhydrid (20proz. Lösung in Toluol) in Toluol (-20°, 1 Std.) zum Safranol (**3**)²⁾ [18] [UV. (C₂H₅OH): 265 (336), IR. (flüssig): 3356 (OH), 1656 (C=C)]; reduziert wurde. Dieser nicht sehr stabile Alkohol wurde ohne weitere Reinigung mit Iso-

Schema 1



¹⁾ Safranal, Givaudan Dübendorf Ltd., CH-8600 Dübendorf/Zürich (Switzerland).

²⁾ Elementaranalyse, IR., ¹H-NMR. und MS. der Verbindung sind vereinbar mit der angegebenen Struktur. UV/VIS.: λ_{max} (E_{1%}^{1cm}) in nm. CD. (Dioxan): λ_{max} (Δε) in nm. IR.: ν_{max} in cm⁻¹. ¹H-NMR. in CDCl₃, wenn kein anderes Lösungsmittel angegeben ist, chemische Verschiebungen in ppm bezüglich TMS (= 0 ppm), Kopplungskonstanten *J* in Hz; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *m* = Multiplett, br. = breites Signal.

propenylmethyläther unter Zusatz katalytischer Mengen TsOH (CH_2Cl_2 , 0° , 5–6 Std.) zum öligen Isopropenyl (IPM)-Äther **4**²⁾ umgesetzt. [UV. ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): 265 (215)]. Ausbeute bez. auf **2**: 90% (*Schema 1*).

Eine asymmetrische Hydroborierung [14–16] von **4** mit (+)-(IPC)₂BH (*in situ* hergestellt aus (–)- α -Pinen³⁾ und Boran-Dimethylsulfidkomplex in THF, 0° bis RT.) bei -20° bis 0° ergab nach Oxydation mit 3N NaOH/H₂O₂ (30proz.) (35° , 1 Std.) und nachfolgender saurer Hydrolyse (1proz. Schwefelsäure, Äther/Hexan 1:1, RT.) das kristalline (3*R*)-3-Hydroxy- β -cyclogeraniol (**5**)²⁾ [Smp. 148–149°; GC.-Gehalt⁴⁾: 100%; $[\alpha]_D^{25} = -125.6^\circ$ ($c=0.5\%$, Dioxan). IR. (KBr): 3336 (OH), 1661 (C=C); ¹H-NMR. (80 MHz, d₆-DMSO): 1,00 und 1,04 (*s*, 6 H, H₃C(16) und H₃C(17)); 1,28 (*d* × *d*, $J_{\text{gem}} = J_{2,3} = 12$, 1 H, H_{ax}-C(2)); 1,59 (*d* × *d* × *d*, $J_{\text{gem}} = 12$, $J_{2,3} = 4$, $J_{2,4} = 1.5$, 1 H, H_{aq}-C(2)); 1,65 (*s*, 3 H, H₃C(18)); 1,84 (*d* × *d*, $J_{\text{gem}} = 12$, $J_{3,4} = 9$, 1 H, H_{ax}-C(4)); 2,13 (*d* × *d*, $J_{\text{gem}} = 12$, $J_{3,4} = 6$, 1 H, H_{aq}-C(4)); 3,71 (*b*, 1 H, H-C(3)); 3,91 (*bs*, 2 H, H₂C(7)); 4,04 und 4,40 (*b*, 2 H, HO-C(3) und HO-C(7)). Ausbeute: 30% bez. auf **4**.

Eine genau analoge Umsetzung von **4** mit (–)-(IPC)₂BH [14–16] (aus (+)- α -Pinen)⁵⁾ ergab nach Oxydation und saurer Hydrolyse das kristalline (3*S*)-3-Hydroxy- β -cyclogeraniol (**7**)²⁾ [Smp. 148–149°; GC.-Gehalt⁴⁾: 99%; $[\alpha]_D^{25} = +125.0^\circ$ ($c=0.5\%$, Dioxan); IR., MS. und ¹H-NMR. (80 MHz, d₆-DMSO): identisch mit den jeweiligen Spektren von **5**]. Ausbeute: 27% bez. auf **4**.

Zur Festlegung der absoluten Konfiguration am C(3) in **5** und **7** sowie zur Bestimmung der optischen Reinheit dieser beiden Verbindungen wurde das bereits für die Synthese von (3*R*,3′*R*)-Zeaxanthin (**1**) verwendete Zwischenprodukt **9**²⁾ (Isopropenyl (IPM)-Äther des (3*R*)-3-Hydroxy- β -cyclocitral) [12–13] [20] [$[\alpha]_D^{25} = -50.5^\circ$ (Dioxan); CD.: 346 (+1,17), 244 (–7,13); IR. (flüssig) 1677 (C=O konjugiert), 1618 (C=C); ¹H-NMR. (60 MHz, CCl₄): 1,23 und 1,30 (*s*, 12 H, H₃C(16), H₃C(17) und CH₃(IPM)); 1,35–1,8 (*m*, 2 H, H₂C(2)); 2,10 (*bs*, 3 H, H₃C(18)); 2,15–2,40 (*m*, 2 H, H₂C(4)); 3,16 (*s*, 3 H, OCH₃); ~3,9 (*m*, 1 H, H-C(3)); 10,03 (*s*, 1 H, CHO)] mit Diisobutylaluminiumhydrid (20proz. Lösung in Toluol) in Toluol (-20° , 1 Std.) reduziert. Nach saurer Hydrolyse (2proz. wässrige Schwefelsäure, Chloroform, 5 Min., RT.) wurde kristallines **5**²⁾ erhalten [Smp. 147° , Misch-Smp. mit **5** (aus **4**): 147–148°, Misch-Smp. mit **7**: 126–130°; GC.-Gehalt⁴⁾: 99%; $[\alpha]_D^{25} = -125.4^\circ$ ($c=0.5\%$, Dioxan); ¹H-NMR. (80 MHz, d₆-DMSO) identisch mit dem ¹H-NMR.-Spektrum (80 MHz, d₆-DMSO) von **5**, das durch asymmetrische Hydroborierung von **4** erhalten wurde]. Ausbeute: 54% bez. auf **9**.

Daraus ergibt sich für C(3) in **5** (erhalten aus **4**) die (*R*)-Konfiguration, resp. die (*S*)-Konfiguration für C(3) in **7**. Aus den gemessenen optischen Drehwerten lässt sich eine optische Reinheit der Verbindungen **5** und **7** von >95% berechnen. Diese hohe optische Reinheit wurde im ¹H-NMR.-Spektrum der aus den Diolen **5**

3) (–)- α -Pinen ($[\alpha]_D^{25} = -47.0^\circ$, unverdünnt; optische Reinheit: 92%; vgl. [19]; *Chemical Samples Co.*, 4692 Kenny Road, Columbus, Ohio 43221, U.S.A.

4) 5% Carbowax 20M/2m; Trägergas N₂; Säulentemperatur programmiert von 100° bis 220° , Temperaturanstieg/Min. = 4° , Retentionszeit von **5** und **7**: ca. 24 Minuten.

5) (+)- α -Pinen ($[\alpha]_D^{25} = +46.9^\circ$, unverdünnt; optische Reinheit: 92%; vgl. [19]); *Aldrich-Europe*, B-2340 Beerse, Belgium, oder *Chemical Samples Co.*, 4692 Kenny Road, Columbus, Ohio 43221, U.S.A.

und 7 hergestellten Acetaten **6**²)⁶)⁷)⁸) $[[\alpha]_D^{25} = -78,2^\circ$ ($c=0,5\%$, Dioxan) und **8**²)⁶)⁸) $[[\alpha]_D^{25} = +77,4^\circ$ ($c=0,5\%$, Dioxan bestätigt). ¹H-NMR. (60 MHz): 1,06 und 1,09 (*s*, 6 H, H₃C(16) und H₃C(17)); ~1,4–1,9 (*m*, 2 H, H₂C(2)); 1,69 (*s*, 3 H, H₃C(18)); 2,03 (*s*, 6 H, 2 × CH₃CO); 2,10 (*d* × *d*, $J_{\text{gem}} = 17$, $J_{3,4} = 9$, 1 H, H_{ax}–C(4)); 2,42 (*d* × *d*, $J_{\text{gem}} = 17$, $J_{3,4} = 6$, 1 H, H_{ax}–C(4)); 4,56 (*s*, 2 H, H₂C(7)); ~5,0 (*m*, 1 H, H_{ax}–C(3)).

Die Bestimmung der optischen Reinheit der Verbindung **6** ergab einen Gehalt an (3*S*)-3-Acetoxy- β -cyclogeraniolacetat (**8**) von unter 3%. Die Messung wurde an der ursprünglich bei 2,03ppm gelegenen C(3)–Acetoxy-Methylgruppe vorgenommen, die bei Anwesenheit beider Antipoden in 2 Signale aufspaltet. Bei einer analogen Messung am (3*S*)-3-Acetoxy- β -cyclogeraniolacetat (**8**) konnte die enantiomere Verbindung **6** nicht festgestellt werden.

Eine Oxydation der Diole **5** und **7** mit 2,5 Äquivalenten Pyridiniumchlorochromat [21] (CH₂Cl₂/Dioxan 1:1, 2,5 Äquiv. NaOAc (wasserfrei), RT., 3–4 Std.) (*Schema 2*) lieferte nach Chromatographie in 53% Ausbeute (bez. auf **5**) den öligen Aldehyd **10**²) [12] [13] [22] $[[\alpha]_D^{25} = -82,0$ (CHCl₃); Lit. [22]: $[\alpha]_D^{25} = -87^\circ$ (C₂H₅OH); Lit. [12] [13]: $[\alpha]_D^{25} = -83,5^\circ$ (CHCl₃)] und in 58% Ausbeute den ebenfalls öligen Aldehyd **13**²) $[[\alpha]_D^{25} = +82,1^\circ$ ($c=1\%$, CHCl₃); IR. (flüssig): 3420 (OH); 1676 (C=O konjugiert); 1615 (C=C)].

Eine Verlängerung der Kette der Aldehyde **10** und **13** um drei C-Atome gelang nach bekannten Methoden [12] [13]: eine Aldolkondensation von **10** mit Aceton (NaOCH₃, RT., 24 Std.) lieferte das (3*R*)-3-Hydroxy- β -ionon (**11**)²) [12] [13] $[[\alpha]_D^{25} = -85,0^\circ$ ($c=0,5\%$, Dioxan; Lit. [12] [13]: $[\alpha]_D^{25} = -82^\circ$ (Dioxan)], das ohne weitere Reinigung mit Acetanhydrid/Pyridin in die gut kristallisierende Verbindung **12**²)⁶)⁷) [12] [13] [Smp. 36–38°; $[\alpha]_D^{25} = -58,0^\circ$ ($c=1\%$, Dioxan); Lit.: [12] [13] Smp. 33–34°; $[\alpha]_D^{25} = -56,7^\circ$ (Dioxan). CD.: 351 (+0,10), 310 (–0,32), 284 (+1,16), 273 (+1,22), 230 (–0,68), 213 (–1,16)] übergeführt wurde (Ausbeute: 73% bez. auf **10**).

Auf gleiche Weise wurde aus **13** das (3*S*)-3-Hydroxy- β -ionon (**14**)²) $[[\alpha]_D^{25} = +86,2^\circ$ ($c=0,5\%$, Dioxan)) erhalten, das sofort in die kristalline Acetoxy-Verbindung **15**²)⁶) umgewandelt wurde [Smp.: 37–39°; $[\alpha]_D^{25} = +57,6^\circ$ ($c=1\%$, Dioxan); CD.: 350 (–0,09), 311 (+0,32), 279 (–0,99), 274 (–0,98), 231 (+0,86), 214 (+1,24); ¹H-NMR. (80 MHz): 1,11 und 1,16 (*s*, 6 H, H₃C(16) und H₃C(17)); 1,76 (*bs*, 3 H, H₃C(18)); 2,04 (*s*, 3 H, CH₃COO); 2,29 (*s*, 3 H, CH₃CO); ~1,45–2,75 (*m*, 4 H, H₂C(4) und H₂C(2)); 5,04 (*m*, 1 H, H_{ax}–C(3)); 6,11 (*d*, $J_{7,8} = 12$, 1 H, H–C(8)); 7,19 (*d*, $J_{7,8} = 12$, 1 H, H–C(7)) (Ausbeute 68% bez. auf **13**).

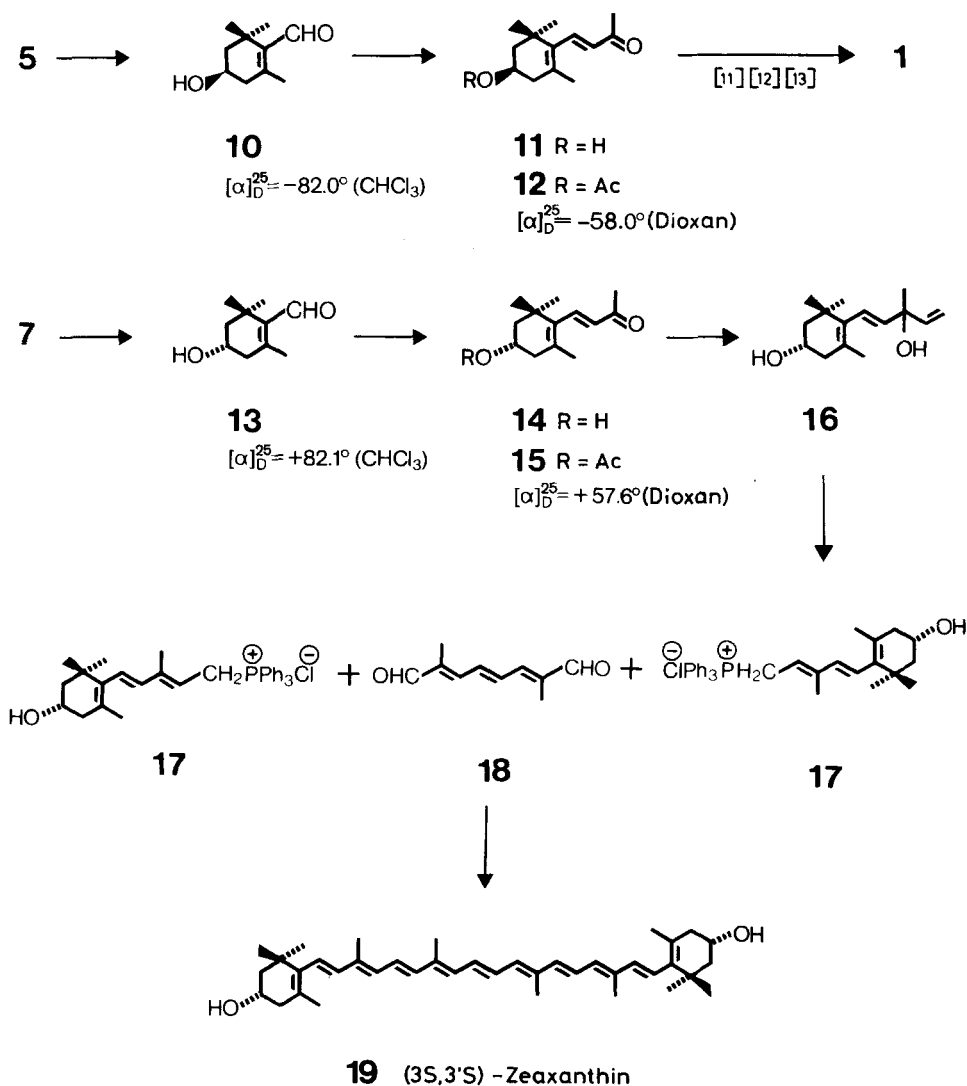
Über die Synthese von (3*R*,3'*R*)-Zeaxanthin (**1**) aus **12** wurde vor kurzem berichtet [11–13]. Die Herstellung des enantiomeren (3*S*,3'*S*)-Zeaxanthins (**19**) aus **15** gelang auf analoge Weise: Das aus **15** durch Verseifung (NaOH, CH₃OH, 0°) erhaltene (3*S*)-3-Hydroxy- β -ionon (**14**)²) wurde mit zwei Äquivalenten Vinylmagnesiumbromid (17proz. Lösung in THF) in Toluol (–20°) versetzt. Der

⁶) Die optische Reinheit der Verbindung wurde ¹H-NMR.-spektroskopisch mittels dem chiralen Verschiebungsreagens D-Eu(hfc)₃ (Tris[3-(Heptafluoropropylhydroxymethylen)-D-camphorato]Eu-(III)) überprüft.

⁷) IR., MS. und ¹H-NMR.-Spektren sind identisch mit jeweiligen Spektren der enantiomeren Verbindung.

⁸) Die Prüfung der optischen Reinheit von **5** und **7** wurde an den entsprechenden Acetaten **6** und **8** vorgenommen, da die beiden Diole **5** und **7** in Chloroform sehr schlecht löslich sind.

Schema 2

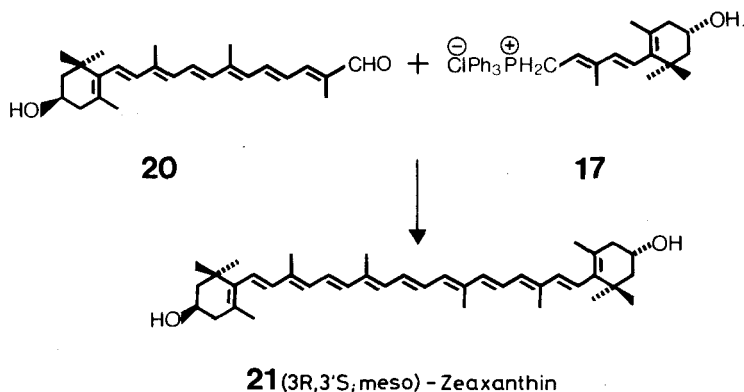


anfallende diallylische Alkohol **16** (Epimerengemisch an C(9)) wurde ohne Reinigung mit Triphenylphosphin und 15proz. methanolischer HCl (abs. Methanol, 0° bis RT.) zum *Wittig-Salz* **17**²⁾ umgesetzt [Smp. $207-209^\circ$; $[\alpha]_D^{25} = +55.2^\circ$ ($c = 1\%$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz): 0,96 und 0,98 (*s*, 6 H, $\text{H}_3\text{C}(16)$ und $\text{H}_3\text{C}(17)$); 1,41 (*d*, $J_{\text{PH}} = 3,5$, 3 H, $\text{H}_3\text{C}(19)$); 1,60 (*bs*, 3 H, $\text{H}_3\text{C}(18)$); $\sim 1,2-1,9$ (*m*, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 2,00 (*d* $\times$ *d*, $J_{\text{gem}} = 16$, $J_{3,4} = 9$, 1 H, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(4)$); 2,33 (*d* $\times$ *d*, $J_{\text{gem}} = 16$, $J_{3,4} = 5$, 1 H, $\text{H}_{\text{eq}}-\text{C}(4)$); 2,8 (*bs*, 1 H, $\text{HO}-\text{C}(3)$); 3,90 (*m*, 1 H, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(3)$); 4,78 (*d* $\times$ *d*, $J_{\text{PH}} = 15$, $J_{10,11} = 7,5$, 2 H, $\text{H}_2\text{C}(11)$); 5,31 (*m*, 1 H, $\text{H}-\text{C}(10)$); 5,91 (*s*,

2 H, H–C(7) und H–C(8)); 7,50–8,1 (*m*, 15 H, aromatische H)]. Ausbeute: 40% bez. auf **14**.

Die Wittig-Reaktion von **17** mit dem C₁₀-Dialdehyd **18** [23] (38proz. wässrige KOH-Lösung, CH₂Cl₂, –5°, 1 Std.) führte in 73% Ausbeute zu all-*trans*-(3*S*,3'*S*)-Zeaxanthin (**19**)²⁾ [Smp. 209–209,5°; UV./VIS. (Hexan)⁹⁾: 275 (404), 407 (Schulter, 932), 432 (Schulter, 1745), 453 (2500), 481 (2205); CD.: 347 (–3,99), 289 (+13,65), 251 (–9,38), 225 (+9,72); ¹H-NMR. (270 MHz)¹⁰⁾: 1,073 (*s*, 12 H, H₃C(16), H₃C(16'), H₃C(17) und H₃C(17')); 1,415 (*d*, *J*=4, 2 H, OH); 1,470 (*t*, *J*=12, 2 H, H_{ax}–C(2) und H_{ax}–C(2')); 1,738 (*s*, 6 H, H₃C(18) und H₃C(18')); 1,765 (*d*×*d*×*d*, *J*_{gem}=12, *J*_{2,3}=*J*_{2',3'}=2,5, *J*_{2,4}=*J*_{2',4'}=2,5, 2 H, H_{aq}–C(2) und H_{aq}–C(2')); 1,972 (*s*, 12 H, H₃C(19), H₃C(19'), H₃C(20) und H₃C(20')); 2,035 (*d*×*d*, *J*_{gem}=17, *J*_{3,4}=*J*_{3',4'}=9,5, 2 H, H_{ax}–C(4) und H_{ax}–C(4')); 2,385 (*d*×*d*, *J*_{gem}=17, *J*_{3,4}=*J*_{3',4'}=5,5, 2 H, H_{aq}–C(4) und H_{aq}–C(4')); 3,98 (*m*, 2 H, H_{ax}–C(3) und H_{ax}–C(3')); 6,117 (*s*, 4 H, H–C(7), H–C(7'), H–C(8) und H–C(8')); 6,155 (*d*, *J*=11, 2 H, H–C(10) und H–C(10')); 6,255 (*d*, *J*=9, 2 H, H–C(14) und H–C(14')); 6,360 (*d*, *J*=15, 2 H, H–C(12) und H–C(12')); ~6,55–6,74 (*m*, 4 H, H–C(11), H–C(11'), H–C(15) und H–C(15'))].

Schema 3



Die Kopplung von (3*R*)-3-Hydroxy-12'-apo-β-carotin-12'-al (**20**) [12] [24] [26] mit dem Phosphoniumsalz **17** (38proz. wässrige KOH-Lösung, CH₂Cl₂, –5°, 1 Std.) (Schema 3) ergab in 84% Ausbeute all-*trans*-(3*R*,3'*S*; *meso*)-Zeaxanthin (**21**)²⁾¹¹⁾ [Smp. 212–213°; UV./VIS. (Hexan)⁹⁾: 273 (360), 403 (902), 430 (Schulter, 1710), 449 (2410), 477 (2130); im CD. konnte keine optische Aktivität festgestellt werden; ¹H-NMR. (270 MHz)¹⁰⁾: Identisch mit dem ¹H-NMR.-Spektrum (270 MHz) des (3*S*,3'*S*)-Isomeren **19**].

⁹⁾ Zur Aufnahme des UV./VIS.-Spektrums wurde die Probe zuerst in 3 ml CH₂Cl₂ gelöst und nachher mit Hexan auf 100 ml verdünnt.

¹⁰⁾ Vgl. ¹H-NMR. (270 MHz) von (3*R*,3'*R*)-Zeaxanthin (**1**) in [25].

¹¹⁾ Im Zusammenhang mit der Festlegung der absoluten Konfiguration von (3*R*,3'*R*,6'*R*)-Lutein wurde kürzlich das (3*R*,3'*S*; *meso*)-Zeaxanthin (**21**) auch partialsynthetisch hergestellt [27].

Für die Aufnahme und Interpretation der Spektren danken wir den Herren Dr. G. Englert, Dr. W. Arnold, W. Grunauer, W. Meister, Dr. L. Chopard, Dr. M. Grosjean und Dr. K. Noack; für die GC-Analysen Dr. M. Vecchi und für die Elementaranalysen Dr. A. Dirscherl. Herrn J.-M. Zielinski danken wir für die vortreffliche experimentelle Mitarbeit.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Nomenclature of Carotenoids (Rules aproved 1974). IUPAC Commission on Nomenclature of Organic Chemistry and the IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature, Pure Appl. Chem. 41, 407 (1975).
- [2] O. Isler, 'Carotenoids', Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart 1971.
- [3] O. Straub, 'Key to Carotenoids. Lists of Natural Carotenoids', Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart 1976.
- [4] P. Karrer, H. Salomon & H. Wehrli, *Helv.* 12, 790 (1929).
- [5] R. Kuhn, A. Winterstein & E. Lederer, *Z. Physiol. Chem.* 197, 141 (1931).
- [6] L. Zechmeister & P. Tuzson, *Z. Physiol. Chem.* 225, 189 (1934); 231, 259 (1935).
- [7] P. Karrer, H. Wehrli & A. Helfenstein, *Helv.* 13, 268, 1095 (1930); P. Karrer, A. Helfenstein, H. Wehrli, B. Pieper & R. Morf, *Helv.* 14, 614 (1931); P. Karrer, R. Morf, E. v. Krauss & A. Zubrys, *Helv.* 15, 490 (1932); P. Karrer, A. Rüegg & U. Solmssen, *Helv.* 21, 448 (1938).
- [8] T.E. De Ville, M.B. Hursthouse, S.W. Russell & B.C.L. Weedon, *Chem. Commun.* 1969, 1311; J.R. Hlubucek, J. Hora, S.W. Russell, T.B. Toube & B.C.L. Weedon, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1974, 848.
- [9] O. Isler, H. Lindlar, M. Montavon, R. Rüegg, G. Saucy & P. Zeller, *Helv.* 39, 2041 (1956); 40, 456 (1957); O. Isler, M. Montavon, R. Rüegg & P. Zeller, *Liebigs Ann. Chem.* 603, 129 (1957); F. Hoffmann-La Roche & Co. Ltd., *Brit. Pat.* 812,267 (1959).
- [10] D.E. Loeber, S.W. Russell, T.P. Toube, B.C.L. Weedon & J. Diment, *J. Chem. Soc. (C)* 1971, 404; B.C.L. Weedon, *Brit. Pat.* 1,173,063 (1969).
- [11] H. Mayer, W. Boguth, H.G.W. Leuenberger, E. Widmer & R. Zell, 4. Internat. Symp. Carotenoids, Berne 1975, Abstr. Contrib. Pap. p.43.
- [12] H. Mayer, *Pure Appl. Chem.* 51, 535 (1979).
- [13] R.K. Müller, K. Bernhard, F. Kienzle, H. Mayer & A. Rüttimann, *Food Chem.* 5, 15 (1980).
- [14] H.C. Brown & G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 2544 (1961); H.C. Brown, N.R. Ayyangar & G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 397, 1071 (1964); H.C. Brown & N.M. Yoon, *Israel J. Chem.* 15, 12 (1976/77); H.C. Brown, A.K. Mandal & S.U. Kulkarni, *J. Org. Chem.* 42, 1392 (1977).
- [15] K. R. Varma & E. Caspi, *Tetrahedron* 24, 6365 (1968).
- [16] J.J. Partridge, N.K. Chadka & M.R. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 532 (1973).
- [17] R. Kuhn & A. Winterstein, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 67, 344 (1934); R. Kuhn & G. Wendt, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 69, 1549 (1936).
- [18] M. Mousseron-Canet, J.-C. Mani & J.-L. Olivé, *C.R. Hebd. Séances Acad. Sci., Ser. C* 262, 1725 (1966).
- [19] F.H. Thurber & R.C. Thielke, *J. Am. Chem. Soc.* 53, 1030 (1931).
- [20] F. Kienzle, H. Mayer, R.E. Minder & H. Thommen, *Helv.* 61, 2616 (1978).
- [21] E.J. Corey & J.W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2647.
- [22] R. Kuhn & I. Löw, *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* 74, 219 (1941).
- [23] H. Mayer & O. Isler, in 'Carotenoids' (Edited O. Isler), S.431, Birkhäuser-Verlag, Basel und Stuttgart 1971.
- [24] H. Mayer & A. Rüttimann, *Helv.* 63, 1451 (1980).
- [25] G. Britton, W.J.S. Lockley, N.J. Patel, T.W. Goodwin & G. Englert, *Chem. Commun.* 1977, 655.
- [26] H. Pfander, *Pure Appl. Chem.* 51, 565 (1979).
- [27] A.G. Andrewes, G. Borch & S. Liaaen-Jensen, *Acta Chem. Scand.* B28, 139 (1974).