

240. Technische Verfahren zur Synthese von Carotinoiden und verwandten Verbindungen aus 6-Oxo-isophoron. III. Ein neues Konzept für die Synthese der enantiomeren Astaxanthine¹⁾²⁾

von Reinhard Zell, Erich Widmer, Teodor Lukáč, Hans Georg Wilhelm Leuenberger, Peter Schönholzer und Emil A. Broger

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. III. A New Concept for the Synthesis of the Enantiomeric Astaxanthins

Summary

A new and efficient concept for the total synthesis of (3*S*, 3'*S*)- and (3*R*, 3'*R*)-astaxanthin (**1a** and **1c**, resp.) in high overall yield and up to 99,2% enantiomeric purity is described. Key intermediates are the (*S*)- and (*R*)-acetals **10** and **17**, respectively (*Scheme 2*). These chiral building blocks were synthesized *via* three different routes: a) functionalization of the enantiomeric 3-hydroxy-6-oxo-isophorons⁴⁾ **2** and **11**, respectively (*Scheme 2*); b) optical resolution of 3,4-dihydroxy-compound⁴⁾ **19** (*Scheme 3*), and c) fermentative reductions of 6-oxo-isophorone derivatives (*Schemes 4* and *5*). – The absolute configurations of the two intermediates **12** and **13** (*Scheme 2*) have been confirmed by X-ray analysis. – The final steps leading to the enantiomeric astaxanthins are identical with those described for optically inactive astaxanthin [1].

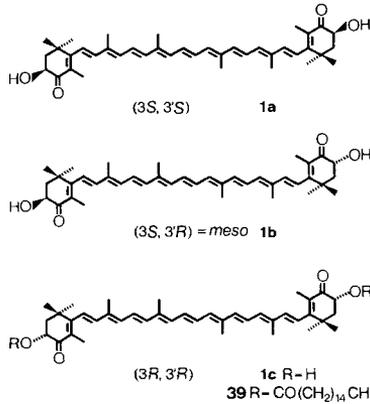
1. Einleitung. – Über Totalsynthesen der konfigurationsisomeren Astaxanthine **1a–c** (*Schema 1*) ist in der Literatur schon mehrfach berichtet worden [2] [3]; ein weiteres, neues Verfahren geht vom β -Jonongerüst aus [4]. Auch eine Racemat-spaltung auf der C₄₀-Stufe ist schon erfolgreich durchgeführt worden [5].

In einer vorangegangenen Mitteilung [1] haben wir ein neues Konzept für die Synthese von (3*RS*, 3'*RS*)-Astaxanthin aus 6-Oxo-isophoron⁴⁾ vorgestellt. Schlüsselbaustein jener Synthese ist ein racemisches C₉-Acetal, welches die Sauerstoff-Funktionen des Astaxanthins in maskierter bzw. geschützter Form bereits enthält. Bei Verwendung der reinen optischen Antipoden **10** und **17** dieses Acetals (s. *Schema 2*) würde dieser Syntheseweg zu den entsprechenden enantiomeren Astaxanthinen **1a** bzw. **1c** führen. Unsere Anstrengungen konzentrierten sich daher auf die Suche und Entwicklung technisch realisierbarer Zugänge zu diesen chiralen Bausteinen.

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

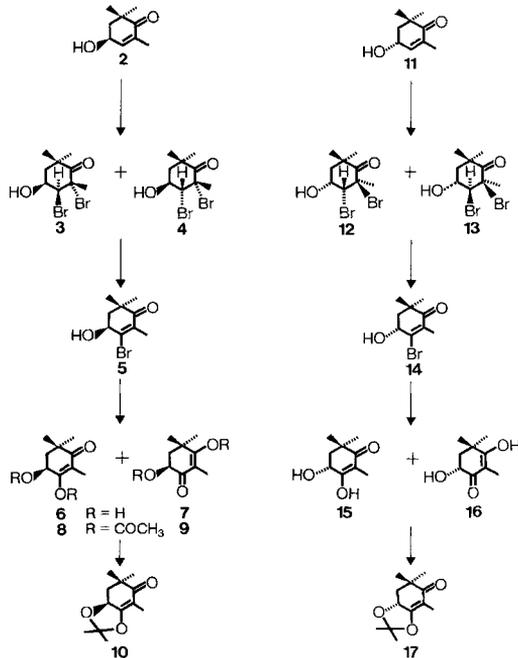
²⁾ Teil 2 dieser Reihe s. [1].

Schema 1



2. Ergebnisse. - a) *Funktionalisierung der chiralen 6-Oxo-isophoron-Derivate 2 und 11* (s. *Schema 2*). Im Rahmen der Bearbeitung einer früheren Synthese der enantiomeren Astaxanthine berichteten wir kürzlich [3] über eine sehr ergiebige Herstellung der optisch reinen, ungesättigten Hydroxyketone **2** und **11**. Wurde nun **2** ohne weiteren Schutz der Hydroxylgruppe mit Brom in Methylenchlorid behandelt, so entstanden in einer kinetisch kontrollierten Reaktion die beiden Dibromhydroxyketone **3** und **4** in einem Verhältnis von 9:1. Dieses Gemisch wurde jedoch

Schema 2



durch Behandeln mit Brom bzw. Spuren von Bromwasserstoff in siedendem Methylenchlorid zu einem *cis/trans*-Gemisch³⁾ 4/3 von 65:35 äquilibriert. Wie aus CD.- und ¹H-NMR.-Untersuchungen hervorging, fand hierbei die Epimerisierung am C(4)⁴⁾ und nicht am C(5) statt. Dieser überraschende Befund liess sich in der Folge durch Röntgenstruktur-Analyse der analog aus **11** erhaltenen Diastereomeren **12** und **13** (*Schema 2*) eindeutig erhärten (s. Kap.3). Bezüglich des Mechanismus nehmen wir an, dass die Inversion am C(4) in einer S_N2-Reaktion durch nucleophile Substitution mit Br⁻-Ionen zustande kommt. Aus äquilibrierten Gemischen 4/3 liess sich das gesuchte *cis*-Isomere **4** aufgrund seiner geringeren Löslichkeit leicht auskristallisieren. Mehrmalige Wiederholung dieses Äquilibrierung/Kristallisation-Cyclus mit den anfallenden Mutterlaugen lieferte schliesslich 68% reines **4**.

Es lag nahe, dieses Verfahren auch an den entsprechenden Chlorverbindungen zu testen. Diese liessen sich durch Behandeln von **2** mit Chlor in Tetrachlorkohlenstoff auch problemlos herstellen, wobei wiederum ein (9:1)-Gemisch der *trans/cis*-Dichlorhydroxyketone³⁾ entstand. Jedoch konnten wir bisher kein System finden, das eine Isomerisierung des für unsere Zwecke unbrauchbaren *trans*- in das entsprechende *cis*-Isomere erlaubt hätte.

Das *cis*-Dibromhydroxyketon **4** konnte wegen seiner *trans*-diaxialen Anordnung von H-C(4) und Br-C(5) in bekannter Weise durch Erhitzen mit z. B. Pyridin zu **5** dehydrobromiert werden. Diese Monobromverbindung **5** besitzt die Strukturmerkmale eines vinylogen Säurebromides und ist daher einer Umsetzung mit Nucleophilen leicht zugänglich; sie liess sich in der Tat durch milde Hydrolyse mit wässriger Na₂CO₃-Lösung in die vinyloge Säure **6** überführen, die im Gleichgewicht mit ca. 20% des Tautomeren **7** stand. Die daraus auf übliche Weise hergestellten Diessigsäureester **8** und **9** liessen sich chromatographisch an Kieselgel auftrennen; ihre Strukturen wurden aufgrund spektroskopischer Untersuchungen zugeordnet.

Die bereits aus der achiralen Reihe [1] bekannte Fixierung der benötigten tautomeren Struktur **6** durch Acetalisierung zu **10** verlief auch hier problemlos, so dass sich für die Umwandlung von **2** in **10** eine Totalausbeute von 41% ergab. In genau gleicher Weise wurde auch das (*R*)-Acetal **17** aufgebaut (**11** → **12** + **13** → **14** → **15** + **16** → **17**). Die absolute Konfiguration der Enantiomeren **10** und **17** ist durch Röntgenstrukturanalyse eines chemischen Vorläufers von **10** gesichert [3].

Zusammen mit den 4 Stufen zur Herstellung der Hydroxyketone **2** bzw. **11** aus 6-Oxo-isophoron [3] waren also total 8 Stufen für den Aufbau der Acetale **10** bzw. **17** notwendig. Obwohl bei diesem Verfahren auch bei Grossansätzen keine Probleme auftraten, suchten wir nach einer einfacheren Alternative.

b) *Optische Spaltung der vinylogen Säure 19*. Einen attraktiven Zugang zu **10** und **17** ermöglichte die optische Spaltung der aus **18** hergestellten vinylogen Säure **19** (s. *Schema 3*). Letztere ist Zwischenprodukt unserer Synthese von optisch inaktivem Astaxanthin und aus 6-Oxo-isophoron in zwei einfachen Stufen gut zugänglich [1].

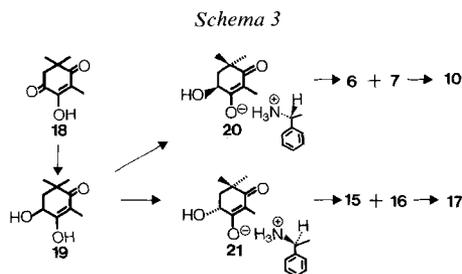
3) Die Bezeichnungen *cis/trans* beziehen sich auf die relative Lage der beiden Halogenatome zueinander.

4) Die hier verwendete Gerüstnomenklatur entspricht derjenigen der Carotinoid-Nomenklatur [6]. IUPAC-Namen im exper. Teil.

Umsatz von **19** mit (+)-(*R*)-1-Phenyläthylamin führte zum diastereomeren Salz **20**, welches aus Essigester kristallisiert wurde (42%). Spaltung von **20** lieferte **6/7** mit einem Enantiomerenüberschuss von 67%. Das Rohprodukt wurde direkt unter Bildung von **10** acetalisiert. Die weitere Anreicherung des (*S*)-Antipoden **10**, welche prinzipiell auch auf der Stufe des diastereomeren Salzes **20** möglich gewesen wäre, gelang nun durch mehrfache Rekrystallisation von **10** aus Hexan; auf diese Weise war es möglich, den chiralen Baustein optisch einheitlich und in Totalausbeuten von 29% (bzgl. Antipodengehalt in **19**) herzustellen.

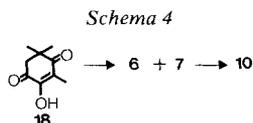
Auch der (*R*)-Antipode **17** war somit analog durch Reaktion von **19** mit (-)-(*S*)-1-Phenyläthylamin leicht und unabhängig von mikrobiologischen Prozessen zugänglich geworden.

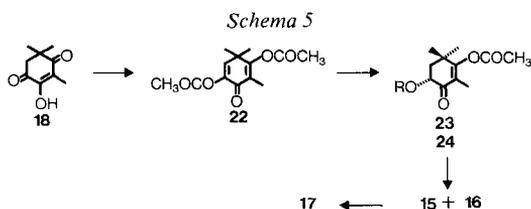
Eine systematische Bearbeitung dieser Racematspaltung, die von uns nicht durchgeführt wurde, sollte zu einer weiteren Verbesserung dieses kurzen Zuganges zu **10** und **17** führen. Präparativ unbrauchbare Dihydroxyketon-Gemische (**6/7** und **15/16**) können zudem säurekatalysiert wieder in 6-Oxo-isophoron umgewandelt werden.



c) *Fermentative Hydrierung von 6-Oxo-isophoron-Derivaten.* Der eingangs beschriebene Zugang zu den chiralen Acetalen **10** und **17** über die Bromierung der ungesättigten Hydroxyketone **2** und **11** ist letztlich auf unsere Arbeiten zur enantioselektiven, fermentativen Hydrierung der Doppelbindung von 6-Oxo-isophoron [7] mittels Bäckerhefe zurückzuführen. Damals hatten wir beobachtet, dass unter modifizierten Bedingungen auch die Ketogruppe in 3-Stellung enantioselektiv reduziert wurde, unter Bildung des (3*S*, 5*R*)-Dihydroderivates⁴) von **11**.

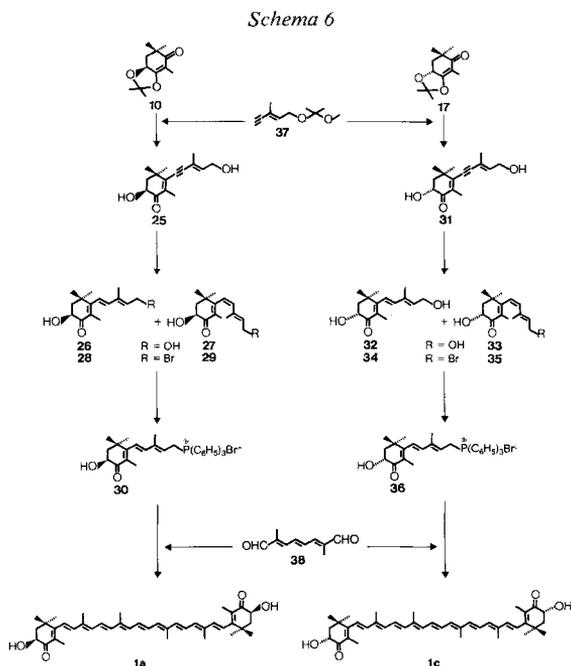
Da im Hydroxyoxoisophoron **18** die Doppelbindung voll substituiert und zudem Bestandteil einer vinylogenen Säure ist, war zu vermuten, dass in diesem Fall die Ketogruppe in 3-Stellung⁴) bevorzugt enzymatisch angegriffen würde. Tatsächlich liess sich **18** durch gewöhnliche Presshefe bei halbkontinuierlicher Substratdosie-





zung (Endkonzentration 3 g/l) zu einem Gemisch der tautomeren (*S*)-Dihydroxyketone **6/7** reduzieren. Allerdings verlief diese fermentative Hydrierung nicht völlig enantioselektiv; der Enantiomerenüberschuss betrug etwa 65%. Das Rohprodukt wurde zwar wie oben bei der Racematspaltung durch Acetalisierung und Umkristallisieren in das reine (*S*)-Acetal **10** übergeführt. Dabei erreichte jedoch die in *Schema 4* dargestellte Sequenz **18** → **6/7** → **10** trotz Kürze und Eleganz eine Gesamtausbeute von nur 26%.

In weiteren Experimenten wurde nun versucht, durch Veränderungen am Substrat **18** zu einem besseren Ergebnis zu kommen. Die Acetylierung von **18** mit Acetanhydrid in siedendem Pyridin führte in 75proz. Ausbeute leicht zum kristallinen Di(enolester) **22**. Bei der Behandlung von **22** mit Presshefe blieb das Strukturelement der vinylogenen Säure erneut intakt. Es wurde nach regioselektiver Hydrolyse der Esterfunktion am C(3)⁴ die weniger substituierte Doppelbindung mit hoher Enantioselektivität unter Bildung von **23** (R = H) reduziert. Zur Abklärung der absoluten



Konfiguration wurde **23** acetyliert und der Diester **24** mit dem weiter oben beschriebenen Diester **9** (s. *Schema 2*) verglichen. Dabei ergab sich ein entgegengesetztes Vorzeichen der optischen Drehung und somit für **23** (*R*)-Konfiguration sowie die Tatsache, dass dieser Weg zum (*R*)-Acetal **17** führen musste. Das Fermentationsprodukt **23** wurde durch säurekatalysierte Umsetzung mit 2,2-Dimethoxypropan in Aceton direkt ins (*R*)-Acetal **17** übergeführt, das nach fraktionierter Kristallisation optisch rein erhalten wurde. Die Ausbeute der mikrobiologischen Hydrierung zu **23** erreichte 73,6%, diejenige der Acetalisierung/Umkristallisation 44%. Daraus ergibt sich für die ganze Sequenz **22** → **23** → **17** eine Totalausbeute von 32,6% (23,9% bzgl. **18**).

Interessanterweise kann also 4-Hydroxy-6-oxo-isophoron (**18**) mit dem gleichen mikrobiologischen System (Presshefe) wahlweise in die (*S*)-Dihydroxyketone **6/7** bzw. in die (*R*)-Dihydroxyketone **15/16** übergeführt werden, je nachdem, ob Hydroxydiketon **18** (*Schema 4*) oder das Diacetat einer dessen Enolformen (**22**, *Schema 5*) als Substrat eingesetzt wird.

d) *Herstellung der Astaxanthine 1a und 1c aus 10 und 17.* Die Überführung der chiralen Acetale **10** und **17** in die enantiomeren Astaxanthine **1a** und **1c** erfolgte in enger Anlehnung an die von uns früher beschriebenen Astaxanthin-Synthesen [1] [3]. Alkylierung von **10** und **17** mit dem Li-Salz von **37** [1] lieferte die C₁₅-Dihydroxyketone **25** [3] bzw. **31** in Ausbeuten bis zu 85% mit hoher optischer Reinheit (s. *Schema 6*). Damit ist ein neuer, sehr ergiebiger Zugang zum bereits früher auf anderem Wege hergestellten (3*S*)-Dihydroxyketon **25** [3] und seinem (3*R*)-Enantiomeren **31** erschlossen. Die Überführung von **25** und **31** in **1a** bzw. **1c** *via* **30** bzw. **36** (vgl. auch [4]) gemäss *Schema 6* unter Anwendung bekannter Verfahren [1] [3] verlief problemlos in Ausbeuten von ca. 56% über alle 3 Stufen. Die HPLC.-Analyse [8] [5] der Camphansäureester von **1a** bzw. **1c** ergab, dass unser neues Verfahren **1a** und **1c** in hoher chemischer und optischer Reinheit liefert:

	Smp.	Chem. Reinheit [%]	1a [%]	1b [%]	1c [%]	<i>cis</i> -Isomere [%]
(3 <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-Astaxanthin (1a)	223–225°	98,2	97,9	0,3	–	0,6
(3 <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-Astaxanthin (1c)	222–223°	99,5	–	0,3	99,2	–

e) *Schlussbemerkungen.* Ausgehend von 6-Oxo-isophoron sind nun die vielseitigen chiralen Acetonide **10** und **17** auf den diskutierten Wegen sowohl in hoher Reinheit wie auch mengenmässig gut zugänglich geworden. Die Reaktionen sind frei von für technische Verfahren ungünstigen Bedingungen und Reagenzien. Obwohl auf eine Optimierung der Reaktionsparameter bis jetzt verzichtet wurde, erreicht die Gesamtausbeute an **10** bzw. **17** je nach Syntheseweg 24–40%.

Der daran anschliessende Aufbau der enantiomeren Astaxanthine **1a** und **1c** verläuft in vier Reaktionsschritten einfach und ohne Beeinträchtigung der optischen Aktivität mit einer Gesamtausbeute von 48%. (3*S*,3'*S*)-Astaxanthin (**1a**) und (3*R*,3'*R*)-Astaxanthin (**1c**) lassen sich somit aus 6-Oxo-isophoron beim gegenwärtigen Bearbeitungsstand sequenzabhängig in einer Totalausbeute von 12–19% in hoher chemischer und optischer Reinheit herstellen.

3. Röntgenstrukturanalyse von 12 und 13 (Schema 2). – a) *Kristalldaten, Strukturanalyse und Verfeinerung.* Die zur Strukturanalyse verwandten Beugungsintensitäten wurden mit einem Vierkreisdiffraktometer *Hilger & Watts Y 290/PDP8* gemessen.

	12	13
Formel	C ₉ H ₁₄ Br ₂ O ₂	C ₉ H ₁₄ Br ₂ O ₂
Molekulargewicht	314,03	314,03
Kristallsystem	orthorhombisch	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁
Z	4	2
Zellkonstanten		
<i>a</i> [Å]	14,108 (6)	8,479 (4)
<i>b</i> [Å]	6,258 (3)	7,639 (3)
<i>c</i> [Å]	12,795 (6)	9,684 (4)
β [Grad]		114,35 (3)
Volumen der Elementarzelle Å ³	1129,64	571,48
Berechnete Dichte [g · cm ⁻³]	1,85	1,82
μ [cm ⁻¹]	83,39	69,08
Strahlung	CuK α	MoK α
Filter	Ni	Zr
'Scan'	$\omega - 2\theta$	$\omega - 2\theta$
Spannung [kV]	50	40
Stromstärke [mA]	30	36
Anzahl gemessener Reflexe	1267	1480
Anzahl Reflexe in der Verfeinerung	810	510
Struktur gelöst mit Verfeinerung	MULTAN [9] alle Atome anisotrop [10]	MULTAN [9] Bromatome anisotrop, Kohlenstoff- und Sauerstoffatome isotrop die Wasserstofflagen wurden nach jedem Zyklus berechnet
R-Wert bei Konvergenz	7,0%	8,7%

b) *Resultate.* Die wichtigsten Resultate wie Atomkoordinaten, Bindungslängen und -winkel sowie Torsionswinkel [11] sind in den *Tabellen 1-10* zusammengestellt. Die Numerierung der Atome ist in den *Figuren 1* und *3* gegeben. Die *Figuren 2* und *4* sind PLUTO-Stereoprojektionen [12] von **12** bzw. **13**.

Tabelle 1. *Atomkoordinaten (Standardabweichungen) von 12*

Atome	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
C(1)	0,7578 (13)	0,4915 (30)	0,0969 (11)
C(2)	0,8333 (13)	0,3710 (29)	0,1645 (13)
C(3)	0,7958 (13)	0,2801 (32)	0,2671 (11)
H(1)–C(3)	0,7963	0,4057	0,3250
H(2)–C(3)	0,8421	0,1524	0,2918
C(4)	0,6951 (15)	0,1930 (29)	0,2587 (11)
H(1)–C(4)	0,6960	0,0607	0,2045
C(5)	0,6268 (11)	0,3533 (24)	0,2137 (11)
H(1)–C(5)	0,5587	0,2749	0,2086
C(6)	0,6531 (12)	0,4278 (28)	0,1059 (12)

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Atome	x	y	z
C(7)	0,5856 (13)	0,5982 (35)	0,0596 (12)
H(1)-C(7)	0,5131	0,5457	0,0681
H(2)-C(7)	0,6015	0,6210	-0,0222
H(3)-C(7)	0,5952	0,7473	0,1008
O(8)	0,7811 (9)	0,6379 (21)	0,0409 (9)
C(9)	0,9164 (14)	0,5260 (43)	0,1888 (16)
H(1)-C(9)	0,8911	0,6546	0,2377
H(2)-C(9)	0,9438	0,5910	0,1166
H(3)-C(9)	0,9720	0,4404	0,2289
C(10)	0,8752 (14)	0,1914 (36)	0,0939 (13)
H(1)-C(10)	0,8202	0,0782	0,0744
H(2)-C(10)	0,9314	0,1105	0,1354
H(3)-C(10)	0,9032	0,2611	0,0232
O(11)	0,6657 (11)	0,1192 (21)	0,3583 (8)
Br(12)	0,6256 (2)	0,6066 (3)	0,3054 (2)
Br(13)	0,6432 (2)	0,1798 (3)	0,0099 (1)

Tabelle 2. Anisotrope Temperaturfaktoren von **12**
 $T = \exp - (B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{23}kl + B_{13}hl + B_{12}hk)$

Atome	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{23}	B_{13}	B_{12}
C(1)	0,0051	0,0234	0,0037	-0,0031	0,0026	0,0019
C(2)	0,0044	0,0287	0,0069	-0,0128	-0,0004	-0,0029
C(3)	0,0056	0,0338	0,0047	-0,0037	-0,0005	0,0041
C(4)	0,0095	0,0203	0,0042	-0,0041	-0,0002	-0,0007
C(5)	0,0033	0,0231	0,0064	0,0033	-0,0014	-0,0029
C(6)	0,0040	0,0276	0,0058	0,0046	-0,0004	0,0015
C(7)	0,0058	0,0422	0,0053	0,0064	-0,0004	0,0057
O(8)	0,0061	0,0300	0,0082	0,0099	0,0011	-0,0067
C(9)	0,0050	0,0549	0,0122	-0,0002	-0,0037	-0,0132
C(10)	0,0071	0,0471	0,0070	-0,0002	0,0019	0,0188
O(11)	0,0108	0,0327	0,0048	0,0047	0,0024	-0,0043
Br(12)	0,0078	0,0412	0,0066	-0,0081	-0,0000	0,0130
Br(13)	0,0079	0,0351	0,0062	-0,0062	-0,0030	-0,0036

Tabelle 3. Bindungslängen (Standardabweichungen) in Å von **12**

Bindung	Längen	Bindung	Längen
C(2)-C(1)	1,566 (0,024)	C(5)-C(4)	1,506 (0,023)
C(6)-C(1)	1,534 (0,023)	O(11)-C(4)	1,418 (0,018)
O(8)-C(1)	1,209 (0,019)	C(6)-C(5)	1,502 (0,020)
C(3)-C(2)	1,525 (0,021)	Br(12)-C(5)	1,973 (0,015)
C(9)-C(2)	1,553 (0,025)	C(7)-C(6)	1,548 (0,024)
C(10)-C(2)	1,559 (0,024)	Br(13)-C(6)	1,985 (0,017)
C(4)-C(3)	1,525 (0,024)		

Tabelle 4. Bindungswinkel (Standardabweichungen) von 12

Winkel	Grad	Winkel	Grad
C(6)–C(1)–C(2)	119,2 (1,4)	O(11)–C(4)–C(3)	109,0 (1,4)
O(8)–C(1)–C(2)	120,5 (1,8)	O(11)–C(4)–C(5)	111,9 (1,5)
O(8)–C(1)–C(6)	120,2 (1,7)	C(6)–C(5)–C(4)	113,5 (1,4)
C(3)–C(2)–C(1)	114,8 (1,5)	Br(12)–C(5)–C(4)	108,3 (1,0)
C(9)–C(2)–C(1)	108,9 (1,6)	Br(12)–C(5)–C(6)	107,4 (1,1)
C(9)–C(2)–C(3)	108,8 (1,5)	C(5)–C(6)–C(1)	112,8 (1,2)
C(10)–C(2)–C(1)	106,6 (1,3)	C(7)–C(6)–C(1)	112,6 (1,5)
C(10)–C(2)–C(3)	111,2 (1,5)	C(7)–C(6)–C(5)	114,4 (1,4)
C(10)–C(2)–C(9)	106,2 (1,6)	Br(13)–C(6)–C(1)	102,9 (1,1)
C(4)–C(3)–C(2)	113,3 (1,3)	Br(13)–C(6)–C(5)	108,0 (1,1)
C(5)–C(4)–C(3)	112,6 (1,5)	Br(13)–C(6)–C(7)	105,0 (1,1)

Tabelle 5. Torsionswinkel von 12

Winkel	Grad	Winkel	Grad
C(1)–C(2)–C(3)–C(4)	37,0	C(5)–C(6)–C(1)–C(2)	32,5
C(2)–C(3)–C(4)–C(5)	– 53,2	C(6)–C(1)–C(2)–C(3)	– 27,8
C(3)–C(4)–C(5)–C(6)	59,4	O(11)–C(4)–C(5)–Br(12)	63,5
C(4)–C(5)–C(6)–C(1)	– 47,6	Br(12)–C(5)–C(6)–Br(13)	– 174,9

Tabelle 6. Atomkoordinaten (Standardabweichungen) von 13

Atome	x	y	z	B
C(1)	0,4769 (59)	– 0,1114 (66)	0,2540 (51)	2,6
C(2)	0,3051 (58)	– 0,2192 (65)	0,1993 (47)	4,0
C(3)	0,3097 (62)	– 0,3821 (64)	0,1134 (49)	4,2
H(1)–C(3)	0,3036	– 0,3427	0,0042	
H(2)–C(3)	0,1971	– 0,4595	0,0979	
C(4)	0,4634 (60)	– 0,4930 (68)	0,1872 (56)	4,5
H(1)–C(4)	0,4576	– 0,5339	0,2918	
C(5)	0,6333 (54)	– 0,3863 (61)	0,2187 (46)	3,1
H(1)–C(5)	0,6208	– 0,3375	0,1100	
C(6)	0,6542 (59)	– 0,2343 (74)	0,3118 (49)	4,6
C(7)	0,8000 (55)	– 0,0951 (56)	0,3070 (50)	3,1
H(1)–C(7)	0,9235	– 0,1604	0,3426	
H(2)–C(7)	0,8112	0,0127	0,3827	
H(3)–C(7)	0,7612	– 0,0461	0,1931	
O(8)	0,4938 (49)	0,0363 (55)	0,2562 (43)	5,6
C(9)	0,1635 (69)	– 0,1026 (75)	0,0975 (62)	6,3
H(1)–C(9)	0,1592	0,0149	0,1579	
H(2)–C(9)	0,0412	– 0,1704	0,0610	
H(3)–C(9)	0,1876	– 0,0681	– 0,0003	
C(10)	0,2774 (71)	– 0,2511 (99)	0,3480 (58)	7,5
H(1)–C(10)	0,1602	– 0,3257	0,3211	
H(2)–C(10)	0,2667	– 0,1270	0,3968	
H(3)–C(10)	0,3863	– 0,3231	0,4281	
O(11)	0,4653 (47)	– 0,6547 (54)	0,1073 (43)	5,5
Br(12)	0,8380 (7)	– 0,5404 (10)	0,3056 (7)	
Br(13)	0,7163 (7)	– 0,2670	0,5242 (5)	

Tabelle 7. *Anisotrope Temperaturfaktoren der Bromatome von 13*

$$T = \exp - (B_{11}h^2 + B_{22}k^2 + B_{33}l^2 + B_{23}kl + B_{13}hl + B_{12}hk)$$

Atome	B_{11}	B_{22}	B_{33}	B_{23}	B_{13}	B_{12}
Br(12)	0,0204	0,0252	0,0228	0,0082	0,0232	0,0264
Br(13)	0,0220	0,0191	0,0136	-0,0017	0,0139	-0,0039

Tabelle 8. *Bindungslängen (Standardabweichungen) in Å von 13*

Bindung	Längen	Bindung	Längen
C(2)-C(1)	1,563 (0,065)	C(5)-C(4)	1,572 (0,062)
C(6)-C(1)	1,661 (0,068)	O(11)-C(4)	1,461 (0,066)
O(8)-C(1)	1,137 (0,044)	C(6)-C(5)	1,436 (0,062)
C(3)-C(2)	1,506 (0,062)	Br(12)-C(5)	1,975 (0,044)
C(9)-C(2)	1,494 (0,065)	C(7)-C(6)	1,646 (0,064)
C(10)-C(2)	1,570 (0,069)	Br(13)-C(6)	1,918 (0,044)
C(4)-C(3)	1,469 (0,063)		

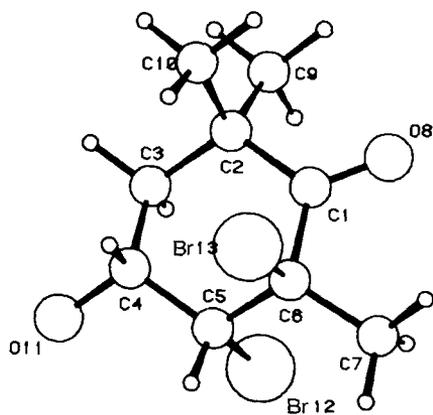
Tabelle 9. *Bindungswinkel (Standardabweichungen) von 13*

Winkel	Grad	Winkel	Grad
C(6)-C(1)-C(2)	113,8 (3,9)	O(11)-C(4)-C(3)	115,6 (4,2)
O(8)-C(1)-C(2)	128,5 (5,1)	O(11)-C(4)-C(5)	109,4 (3,7)
O(8)-C(1)-C(6)	117,7 (4,8)	C(6)-C(5)-C(4)	114,1 (3,7)
C(3)-C(2)-C(1)	112,9 (3,9)	Br(12)-C(5)-C(4)	110,3 (3,1)
C(9)-C(2)-C(1)	107,0 (4,0)	Br(12)-C(5)-C(6)	110,8 (2,9)
C(9)-C(2)-C(3)	108,9 (3,8)	C(5)-C(6)-C(1)	112,6 (3,6)
C(10)-C(2)-C(1)	104,0 (3,7)	C(7)-C(6)-C(1)	102,2 (3,7)
C(10)-C(2)-C(3)	115,2 (4,6)	C(7)-C(6)-C(5)	113,9 (3,5)
C(10)-C(2)-C(9)	108,3 (4,5)	Br(13)-C(6)-C(1)	104,2 (2,8)
C(4)-C(3)-C(2)	115,3 (3,9)	Br(13)-C(6)-C(5)	118,4 (3,4)
C(5)-C(4)-C(3)	110,7 (4,2)	Br(13)-C(6)-C(7)	103,7 (2,8)

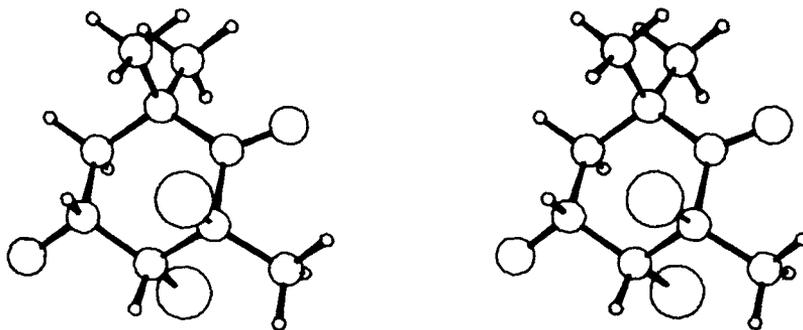
Tabelle 10. *Torsionswinkel von 13*

Winkel	Grad	Winkel	Grad
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	49,3	C(5)-C(6)-C(1)-C(2)	39,6
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-57,3	C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-38,1
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	58,2	O(11)-C(4)-C(5)-Br(13)	-138,7
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-48,5	Br(13)-C(5)-C(6)-Br(12)	51,8

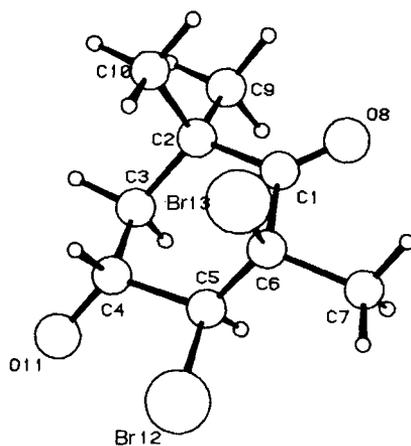
Wir danken folgenden Kollegen für zahlreiche spektroskopische und analytische Untersuchungen: Dr. G. Englert und Dr. W. Arnold (NMR.), Dr. W. Vetter und W. Meister (MS.), Frau Dr. M. Grosjean (UV./VIS., opt. Drehungen), Dr. L. Chopard (IR.), Dr. K. Noack (CD.), Dr. M. Vecchi, E. Glinz und V. Meduna (HPLC.)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



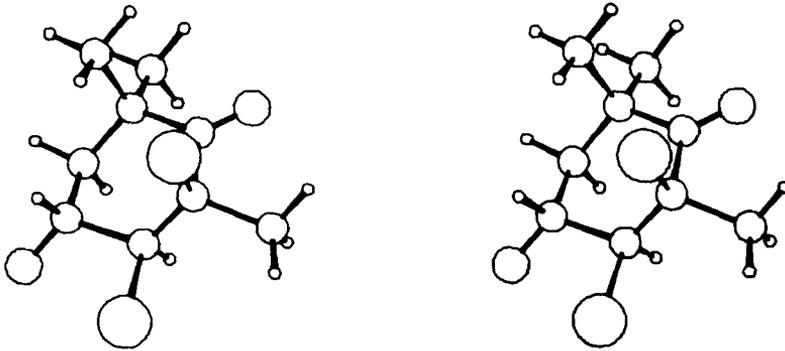
Figur 1. Stereoprojektion und Numerierung der Atome von 12



Figur 2. PLUTO-Stereoprojektion von 12



Figur 3. Stereoprojektion und Numerierung der Atome von 13



Figur 4. PLUTO-Stereoprojektion von 13

Experimenteller Teil

Den Herren *Erich Bruni, Markus Colussi, Markus Durrer, Rolf Meier, Dr. Willy Schüep, Dr. Erich Hochuli, Dr. Beat Wipf, Alfred Kornmann und Manfred Uschmann* danken wir für sorgfältige Mitarbeit.

Allgemeines. Angaben zur Arbeitstechnik s. 1. Mitt. dieser Serie [3].

1. *Herstellung von (2S,3S,4S)- und (2S,3R,4S)-2,3-Dibrom-4-hydroxy-2,6,6-trimethylcyclohexanon (3 bzw. 4).* Eine Lösung von 154,2 g (1,0 mol) **2** in 900 ml Methylenechlorid wurde zunächst mit 0,2 ml 48proz. HBr-Lösung, dann innert 30 Min. mit 61,2 ml (1,19 mol) Brom in 200 ml CH₂Cl₂ versetzt, wobei die Temp. auf 38° stieg. Danach wurde 43 Std. unter Rückfluss gerührt. Die auf RT. abgekühlte Lösung wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung neutralgewaschen, getrocknet und i. RV. eingedampft: 290 g Kristallbrei; GC. (5% QF-1): ca. 65% **4** und ca. 35% **3**. Kristallisation aus 150 ml CCl₄ bei 0° lieferte 73,4 g (23,4%) des schwerer löslichen **4** und 214 g Rückstand aus der Mutterlauge. Letzterer ergab nach drei Isomerisierungsschritten (Mutterlaurückstand in 150 ml CH₂Cl₂ jeweils mit 70 ml Brom 24 Std. unter Rückfluss rühren, eindampfen und aus CCl₄ kristallisieren) weitere 139,2 g **4**; total 212,6 g (67,7%) **4**. Smp. 121,5-122°. DC. (Äther/Hexan 2:1) Rf 0,40; GC. nach üblicher Acetylierung (5% QF-1), Retentionszeit 10,1 Min.; [α]_D²⁰ = +101,6° (c = 1,0, EtOH). - CD. (CH₂Cl₂): 314 (+1,64), 254 (+0,05), 227 (+0,52), 210 (-1,18). - IR.: 3538s (OH), 1704s (C=O), 1386w, 1373w (gem. Dimethyl), 1066s, 1053m (OH). - ¹H-NMR. (60 MHz⁴): 1,20 und 1,60 (2 s, H₃C(16) und H₃C(17)); 1,61 (d×d, J = 14 und 10, H_{ax}-C(2)); 2,00 (s, H₃C(18)); 2,38 (d×d, J = 7 und 4,4, H_{aq}-C(2)); 2,5 (s, verbreitert, HO-C(3)); 3,97 (d, J = 9,5, H_{ax}-C(4)); 4,40 (d×d×d, J = 10, 9,5 und 4,4, H_{ax}-C(3)). - MS.: 233 (54, M⁺ - Br, 1 Br enthaltend), 187 (13, 1 Br enthaltend), 149 (100, 1 Br enthaltend), 133 (44, 1 Br enthaltend), 125 (27), 101 (71), 98 (90), 70 (42), 69 (50), 41 (82).

C₉H₁₄Br₂O₂ (314,03) Ber. C 34,42 H 4,49 Br 50,89% Gef. C 34,69 H 4,53 Br 50,57%

Aus den Mutterlauen wurde **3** isoliert, durch Chromatographie gereinigt und dann aus Hexan kristallisiert: Smp. 81-82°; DC. (Äther/Hexan 2:1) Rf 0,43; GC. nach üblicher Acetylierung (5% QF-1), Retentionszeit 6,9 Min.; [α]_D²⁰ = -110,7° (c = 1,0, EtOH). - CD. (CH₂Cl₂): 345 (-2,32), 324 (-4,19), 226 (+1,89), 213 (+1,35), 212 (+1,40). - IR.: 3528s (OH), 1705s (C=O), 1379w, 1362w (gem. Dimethyl), 1066m, 1050m (OH). - ¹H-NMR. (60 MHz⁴): 1,33 und 1,58 (2 s, H₃C(16) und H₃C(17)); 2,03 (s, H₃C(18)); 1,8-2,4 (m, 2 H-C(2) und HO-C(3)); ca. 4,7 (m, H_{ax}-C(3), Σ J ≈ 20); 4,85 (d×d, J ≈ 2 und 1,5, H_{aq}-C(4)). - MS.: 233 (9, M⁺ - Br, 1 Br enthaltend), 154 (7, M⁺ - 2 Br), 149 (21, 1 Br enthaltend), 133 (10, 1 Br enthaltend), 111 (16), 98 (100), 70 (44), 69 (33), 41 (30).

C₉H₁₄Br₂O₂ (314,03) Ber. C 34,42 H 4,49 Br 50,89% Gef. C 34,44 H 4,54 Br 51,00%

2. *Herstellung von (S)-3-Brom-4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (5).* Eine Lösung von 357 g (1,14 mol) **4** in 900 ml Pyridin wurde bei 55° gerührt. Nach beendetem Umsatz (DC.), d. h. nach

ca. 1 Std., wurde mit Eiswasser, 1 l 20proz. Salzsäure und 2 l Methylenchlorid aufgearbeitet, das Extrakt neutralgewaschen, getrocknet und i.R.V. eingedampft: 265,7 g (100%) braunes Öl, das direkt in die nächste Stufe (Herstellung von **6/7**) eingesetzt wurde. Reines **5** wurde durch Destillation bei 135°/0,01 Torr erhalten. DC. (Äther/Hexan 3:1) Rf 0,38; GC. nach üblicher Acetylierung (5% *QF-1*), Retentionszeit 4,0 Min.; $[\alpha]_D^{20} = +10,4^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH). - IR.: 3468m (OH), 1680s (C=O, konj.), 1616m (C=C, konj.), 1386w, 1373w (gem. Dimethyl), 1076m, 1025m (OH). - $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz) 4): 1,14 und 1,20 (2 s, H₃C(16) und H₃C(17)); 1,97 ($d \times d$, $J = 13,6$ und 8,4, H_{ax}-C(2)); 1,98 (d , $J = 2$, H₃C(18)); 2,30 ($d \times d$, $J = 13,6$ und 6, H_{äq}-C(2)); 3,12 (s, verbreitert, HO-C(3)); 4,58 (m, $\Sigma J = 20$, H_{ax}-C(3)). - MS.: 232 (2, M⁺, 1 Br enthaltend), 176 (100, 1 Br enthaltend), 148 (42, 1 Br enthaltend), 69 (86), 41 (29), 39 (31).

C₉H₁₃BrO₂ (233,11) Ber. C 46,37 H 5,62 Br 34,28% Gef. C 46,39 H 5,65 Br 34,12%

3. Herstellung von (S)-3,4-Dihydroxy-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (**6**) und (S)-3,6-Dihydroxy-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (**7**). a) Hydrolyse von **5**. Rohes **5** (265,7 g aus 1,14 mol **4**) wurde in 600 ml Dioxan gelöst und bei 50° mit 2,3 l 10proz. Na₂CO₃-Lösung 18 Std. umgesetzt. Zur Entfernung neutraler Verunreinigungen wurde die alkalische Lösung mit Wasser/Äther aufgearbeitet und das organische Extrakt verworfen. Die wässrig-alkalische Phase wurde unter Eiskühlung mit 1 l konz. Salzsäure angesäuert, mit 3mal 2 l CH₂Cl₂ extrahiert und das Extrakt i.R.V. eingedampft: 184,9 g (95,3% bzgl. **5**) **6/7** im Verhältnis von ca. 4:1, welche direkt in die nächste Stufe (Herstellung von **10**) eingesetzt wurden. DC. (Äther) Rf 0,28 (**6/7**); GC. des acetylierten Gemisches (5% *OV-17*), Retentionszeiten 10,5 Min. (**8**) bzw. 12,7 Min. (**9**). $[\alpha]_D^{20} = -40,2^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH). - IR., $^1\text{H-NMR}$. und MS.: identisch mit denen der optisch inaktiven Verbindung [1].

Herstellung von (S)-Diessigsäure-[3,5,5-trimethyl-4-oxo-2-cyclohexen-1,2-ylen]ester (**8**) und (S)-Diessigsäure-[2,6,6-trimethyl-3-oxo-1-cyclohexen-1,4-ylen]ester (**9**). Das Tautomerengemisch **6/7** wurde wie üblich mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert und an Kieselgel (Hexan/Äther) getrennt.

Daten von **8**. $[\alpha]_D^{20} = -144^\circ$ ($c = 0,1$, MeOH). - IR.: 1770s (Enolester), 1745s (Ester), 1680s (C=O, konj.), 1223s (Ester), 1174s (Enolester). - $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz) 4): 1,21 (2 s, H₃C(16) und H₃C(17)); 1,69 (s, H₃C(18)); 1,91 ($d \times d$, $J = 13,5$ und 7,5, H_{ax}-C(2)); 2,10 und 2,20 (2 s, 2 CH₃COO); 2,20 ($d \times d$, $J = 13,5$ und 6, H_{äq}-C(2)); 5,84 ($d \times d \times qa$, $J = 7,5$, 6 und 1,8, H-C(3)). - MS.: 254 (0,2, M⁺), 212 (18), 198 (2), 170 (7), 156 (26), 152 (14), 126 (13), 114 (65), 82 (13), 43 (100).

Daten von **9**. $[\alpha]_D^{20} = -114^\circ$ ($c = 0,1$, MeOH). - IR.: 1765s (Enolester), 1746s (Ester), 1693s (C=O, konj.), 1230s (Ester), 1185s (Enolester). - $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz) 4): 1,19 und 1,32 (2 s, H₃C(16) und H₃C(17)); 1,60 (s, H₃C(18)); 1,97 und 2,15 (2 $d \times d$, $J = 16,5$, 16,5, 11 und ~8,5, 2 H-C(2)); 2,18 und 2,27 (2 s, 2 CH₃COO); 5,55 ($d \times d$, $J = 11$ und 8,5, H-C(3)). - MS.: 254 (0,05, M⁺), 212 (7), 198 (0,8), 170 (3), 156 (13), 152 (9), 126 (20), 114 (30), 43 (100).

b) Racematspaltung von **19**. Aus 123,2 g (0,72 mol) Tautomerengemisch **19** [1] in 960 ml Äther und 140 ml Methanol wurde durch Umsatz mit 88,2 g (0,73 mol) (+)-(R)-1-Phenyläthylamin das diastereomere Salz **20** ausgefällt. Kristallisation aus 1 l Essigester ergab 88,0 g (41,7%) **20**, Smp. 104-106°, $[\alpha]_D^{20} = 29,8^\circ$ ($c = 0,9$, EtOH). - $^1\text{H-NMR}$. (DMSO, 60 MHz) 4): Anion: 1,02 (2 s, H₃C(16) und H₃C(17)); 1,47 ($d \times d$, $J = 12$ und ca. 11, H_{ax}-C(2)); 1,50 (d , $J \approx 0,8$, H₃C(18)); 1,92 ($d \times d$, $J = 12$ und 5,5, H_{äq}-C(2)); 4,02 ($d \times d$, Fernkopplung, H_{ax}-C(3)); Kation: 1,42 (d , $J = 7$, CH₃CH); 4,23 (qa , $J = 7$, CH₃CH); ca. 6,2 (sehr br., H₃N⁺); 7,3-7,6 (m, arom. H).

C₁₇H₂₅NO₃ (291,39) Ber. C 70,07 H 8,65 N 4,81% Gef. C 69,94 H 8,84 N 4,99%

Salz **20** (88 g) wurde in 250 ml Wasser mit 120 ml 3N H₂SO₄ versetzt. Dann wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase getrocknet und i.R.V. eingedampft: 49,1 g (40,1% bzgl. **19**) **6/7**, $[\alpha]_D^{20} = -27,2^\circ$ ($c = 0,6$, MeOH), Enantiomerenüberschuss 65%.

c) Fermentative Hydrierung von **18**. In einem 200-l-Umwurf-Fermenter wurde eine Gärbrühe aus 180 l Wasser, 20 kg Presshefe (Fa. Klipfel, Rheinfelden), 10 kg Zucker und 200 g **18** 7 Tage bei 30° bebrütet. Bei einer Rührfrequenz von 1000 U/Min. betrug die Durchflussbelüftung 3600 l/Std. Weitere 400 g **18** wurden im Verlauf der Fermentation in 100-g-Portionen nach 36, 69, 97 und 122 Std. zugesetzt, sowie jeweils 5 kg Zucker nach 43, 69, 97, 122, 141 und 164 Std. Nach insgesamt 7 Tagen wurde die Gärbrühe über ein Dicalite-Polster abfiltriert, das Filtrat auf ein Volumen von 10 l konzentriert, mit CH₂Cl₂ erschöpfend extrahiert und das Extrakt i.R.V. eingedampft: 635 g rohes **6/7**, $[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH), Enantiomerenüberschuss 67%.

4. *Herstellung von (S)-2,2,4,6,6-Pentamethyl-7,7a-dihydro-1,3-benzodioxol-5-(6H)-on (10)*. Umsetzen von 184,7 g (1.09 mol) **6/7** (aus Kap. 3a, s. oben) in 150 ml Aceton mit 400 ml 2,2-Dimethoxypropan in Gegenwart von 1,0 g *p*-Toluolsulfonsäure unter Rückfluss (ca. 30 Min.) und Aufarbeitung ergaben 204,7 g rohes **10**. Nach Destillation bei 90°/0,2 Torr und Umkristallisation aus 300 ml Hexan wurden 144,3 g (63,2% bzgl. **6/7**, 41% bzgl. **2**)⁵⁾ **10** erhalten, Smp. 79–80°.

Optisch unreines **10**, hergestellt aus optisch uneinheitlichem **6/7** (aus Kap. 3b und 3c) wurde mehrmals aus Hexan kristallisiert. Die Totalausbeute an auf diese Weise erhaltenem optisch reinem **10** betrug 29% (aus **19** via **20** und **6/7**) bzw. 26% (aus **18** via **6/7**). Smp. 79–80°; DC. (Äther/Hexan 3:1) Rf 0,56; GC. (5% *OV-17*) Retentionszeit 7,0 Min.; $[\alpha]_D^{20} = 108,9^\circ$ ($c = 0,1$, Dioxan). - IR., ¹H-NMR. und MS.: identisch mit denen der optisch inaktiven Verbindung [1].

C₁₂H₁₈O₃ (210,27) Ber. C 68,55 H 8,63% Gef. C 68,65 H 8,65%

Die Enantiomerenreinheit wurde mittels ¹H-NMR. überprüft. Hierzu wurden ca. 25 mg chirales Verschiebungsreagens Eu(hfc)₃ pro 10 mg **10** benötigt.

5. *Herstellung von (2R,3R,4R)- und (2R,3S,4R)-2,3-Dibrom-4-hydroxy-2,6,6-trimethylcyclohexanon (12 bzw. 13)*. Die Herstellung von **12** und **13** aus **11** verlief analog der von **3** und **4** aus **2** (s. oben) und ergab **13** in 65,1% Ausbeute.

Daten des Diastereomeren **12**. Smp. 80–82° (Isopropyläther/Hexan 1:1). DC. (Äther/Hexan 2:1) Rf 0,43; GC. des acetylierten Gemisches (5% *QF-1*). Retentionszeit 6,9 Min.; $[\alpha]_D^{20} = +108,4^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH). Spektroskopische Daten identisch mit denen von **3**.

C₉H₁₄Br₂O₂ (314,03) Ber. C 34,42 H 4,49 Br 50,89% Gef. C 34,52 H 4,56 Br 51,25%

Daten des Diastereomeren **13**. Smp. 123–124° (Äther). DC. (Äther/Hexan 2:1) Rf 0,40; GC. nach üblicher Acetylierung (5% *QF-1*), Retentionszeit 10,1 Min.; $[\alpha]_D^{20} = -104,3^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH). Spektroskopische Daten identisch mit denen von **4**.

C₉H₁₄Br₂O₂ (314,03) Ber. C 34,42 H 4,49 Br 50,89% Gef. C 34,55 H 4,49 Br 51,50%

6. *Herstellung von (R)-3-Brom-4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (14)*. Genau wie **5** aus **4** (vgl. Kap. 2) wurde **14** aus **13** hergestellt: farbloses Öl, das im Kugelrohr bei 90°/0,02 Torr destillierte. DC. (Äther/Hexan 3:1) Rf 0,38; GC. nach Acetylierung (5% *QF-1*), Retentionszeit 4,0 Min.; $[\alpha]_D^{20} = -10,5^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH). Spektroskopische Daten identisch mit denen von **5**.

C₉H₁₃BrO₂ (233,11) Ber. C 46,37 H 5,62 Br 34,28% Gef. C 46,36 H 5,61 Br 34,21%

7. *Herstellung von (R)-3,4-Dihydroxy-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (15) und (R)-3,6-Dihydroxy-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (16)*. a) Aus **14** analog Verfahren 3a. Das ölige Rohprodukt mit $[\alpha]_D^{20} = +39,7^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH) wurde direkt zu **17** weiter umgesetzt.

b) *Racematspaltung von 19 mit (-)-(S)-1-Phenyläthylamin analog Verfahren 3b* lieferte das diastereomere Salz **21** in 36,6% Ausbeute, Smp. 108–109°; $[\alpha]_D^{20} = -30,0^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH). Für weitere Daten vgl. diejenigen von **20**, mit welchen sie identisch sind.

C₁₇H₂₅N₃O₃ (291,39) Ber. C 70,07 H 8,65 N 4,81% Gef. C 69,95 H 8,86 N 4,92%

Durch Ansäuern von **21** mit 3N H₂SO₄ wurde **15/16** freigesetzt, $[\alpha]_D^{20} = +28,5^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH), Enantiomerenüberschuss 71%.

8. *Herstellung von (R)-2,2,4,6,6-Pentamethyl-7,7a-dihydro-1,3-benzodioxol-5-(6H)-on (17)*. a) *Durch Acetalisierung von 15/16*. Umsetzung von 258,8 g (ca. 1,5 mol) rohem **15/16** (aus 7b, s. oben) in 300 ml Aceton mit 0,5 l 2,2-Dimethoxypropan, unter Katalyse mit 0,3 g *p*-Toluolsulfonsäure und unter Rückfluss (ca. 30 Min.), ergab nach Aufarbeitung 353 g rohes **17**. Nach mehrfacher Kristallisation aus Hexan wurden 86,5 g (20,6% bzgl. Antipodenanteil in **19**) **17** erhalten, Smp. 79–80°; $[\alpha]_D^{20} = -106,9^\circ$ ($c = 0,1$, Dioxan). Für weitere spektroskopische Daten siehe den Antipoden **10** sowie [1].

Auf analoge Weise wurde optisch reines **17** aus **11** via **12/13**, **14** und **15/16** in 44,8% Ausbeute erhalten, Smp. 79–80°, $[\alpha]_D^{20} = -109^\circ$ ($c = 0,1$, Dioxan).

C₁₂H₁₈O₃ (210,27) Ber. C 68,55 H 8,63% Gef. C 68,22 H 8,66%

⁵⁾ Bei chemisch reinem Reaktant **6/7** war die Ausbeute an **10** ca. 90% [1].

b) Durch fermentative Hydrierung von **22** zu **23** und direkte Acetalisierung zu **17**. In einem saueren, jedoch nicht sterilen Fermenter wurde eine Gärbrühe aus 4,5 l ionenfreiem Wasser, 125 g Glucose, 500 g Presshefe (Fa. Klipfel, Rheinfelden) und 25,0 g **22** (0,10 mol) unter folgenden Bedingungen 90 Std. inkubiert: Rührfrequenz 800 U/Min., Belüftung 90 l/Min., Temp. 30° und pH 3-3,5. Zusätzlich wurden in dieser Zeit total 1 l 50proz. Glucoselösung kontinuierlich zugegeben (Flussrate 11,8 ml/Std.). Zur Aufarbeitung wurde die Gärbrühe 20 Std. kontinuierlich mit Essigester extrahiert, das organische Extrakt abgetrennt, getrocknet und i.RV. eingedampft. Der Rückstand (24,7 g) wies nach GC. (5% SE-30) folgende Zusammensetzung auf: 4,9% **22**, 62,6% **23** und 17,3% Nebenprodukt. Davon wurden 12,2 g mit 100 ml 2,2-Dimethoxypropan, 30 ml Aceton und 0,4 g *p*-Toluolsulfonsäure unter Rückfluss gerührt (4 Std.), dann bei RT. mit 1 ml Triäthylamin versetzt und i.RV. eingedampft (12,6 g braunes Öl). Der Rückstand wurde in 20 ml Methanol aufgenommen, mit 1N NaOH auf pH 12 gestellt und die Lösung, nach Sättigung mit wässriger NaCl-Lösung, mit 3mal 40 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die getrockneten Extrakte lieferten nach Eindampfen 10,0 g vorgereinigtes **17** als braunes Öl. Destillation im Kugelrohr (110°/0,2 Torr) ergab 7,5 g **17** als gelbes Öl (99,2% bzgl. **23**). Kristallisation aus 5 ml Hexan bei -20° unter Animpfen und Aufarbeiten der Mutterlauge lieferten total 3,36 g (44,4% bzgl. **23** und 32,6% bzgl. **22**) **17**, Smp. 79-80°, $[\alpha]_D^{20} = -109^\circ$ ($c = 0,1$, Dioxan). - IR., ¹H-NMR. und MS.: identisch mit denen von **10**.

9. Herstellung von Diessigsäure-[2,6,6-trimethyl-3-oxo-1,4-cyclohexadien-1,4-ylen]ester (**22**). Durch Erhitzen von 84,1 g (0,5 mol) **18** [1] mit 700 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1 unter Rückfluss (9 Std.) hergestelltes Rohprodukt wurde aus 300 ml Äther/Hexan 5:1 kristallisiert: 92,4 g (73,2%) **22**, Smp. 58-60°. DC. (Äther/Hexan 1:1) Rf 0,12. - IR.: 1780s, 1773s (C=O, Enolester), 1679s, 1666s (C=O, konj.), 1644s (C=C, konj.), 1217s, 1194s (Enolester). - ¹H-NMR. (60 MHz⁴): 1,33 (s, H₃C(16) und H₃C(17)); 1,73 (s, H₃C(18)); 2,29 und 2,32 (je s, 2 CH₃COO); 6,42 (s, H-C(2)). - MS.: 252 (0,5, M⁺), 210 (38), 168 (100), 153 (30), 140 (22), 125 (22), 83 (16), 43 (85).

C₁₃H₁₆O₅ (252,27) Ber. C 61,90 H 6,39% Gef. C 62,01 H 6,37%

10. Herstellung von (S)-6-Hydroxy-3-(5-hydroxy-3-methyl-3-penten-1-ynyl)-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (**25**). Gelöst in 270 ml Tetrahydrofuran wurden 37,7 g (0,22 mol) **37** [1] bei -10° durch tropfenweisen Zusatz von 100 ml 2M BuLi in Hexan metalliert, dann bei -10° innert 5 Min. mit 35,0 g (0,17 mol) **10** in 70 ml Tetrahydrofuran versetzt und bei 10° bis zum vollständigen Umsatz gerührt (GC.; ca. 3-4 Std.). Nach Hydrolyse mit 150 ml 3N H₂SO₄ bei 0° (ca. 1-2 Std.), Extraktion mit Äther, Neutralwaschen und Trocknen der Extrakte wurde i.RV. eingedampft: 48,3 g gelbes, kristallines Rohprodukt, das durch Kristallisation aus 40 ml Diisopropyläther bei -20° gereinigt wurde: 35,8 g (84,8%) **25**, Smp. 92,5-93,5°; DC. (Äther) Rf 0,36; GC. (5% SE-30) nach Silylierung, Retentionszeiten 14,4 Min. (Derivat des (9Z)-Isomeren von **25**) und 16,2 Min. (Derivat von **25**); $[\alpha]_D^{20} = -208,5^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH). Spektroskopische Daten identisch mit denen von **32** in [3].

C₁₃H₂₀O₃ (248,32) Ber. C 72,55 H 8,12% Gef. C 72,40 H 8,11%

11. Herstellung von (R)-6-Hydroxy-3-(5-hydroxy-3-methyl-3-penten-1-ynyl)-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (**31**). Wie in Kap.10 beschrieben wurden aus 52,6 g **17** 48,3 g (77,8%) **31** erhalten, Smp. 91-93°; $[\alpha]_D^{20} = 211,6^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH). - IR., ¹H-NMR. und MS.: identisch mit denen von **25**.

C₁₃H₂₀O₃ (248,32) Ber. C 72,55 H 8,12% Gef. C 72,43 H 8,24%

12. Herstellung von (S)-6-Hydroxy-3-(5-hydroxy-3-methyl-1,3-pentadienyl)-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (**26/27**). Durch Reduktion von **25** mit Zn/CH₃COOH exakt wie in [3] beschrieben wurden aus 74,5 g (0,30 mol) **25** 75,1 g (100%) rohes **26/27** erhalten, dessen Daten nach chromatographischer Reinigung mit den in [3] beschriebenen übereinstimmte. Das Gemisch wurde direkt in die nächste Stufe (Kap.14) eingesetzt.

13. Herstellung von (R)-6-Hydroxy-3-(5-hydroxy-3-methyl-1,3-pentadienyl)-2,4,4-trimethyl-2-cyclohexen-1-on (**32/33**). Analog zu **26/27** wurden aus 10 g (40 mmol) **31** 10 g (100%) rohes **32/33** hergestellt, $[\alpha]_D^{20} = 61,7^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH). Spektroskopische Daten identisch mit denjenigen des enantiomeren (Z/E)-Gemisches [3]. Das Rohprodukt wurde direkt in die nächste Stufe (Kap.15) eingesetzt.

14. Herstellung von [5-((S)-4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid (**30**). Rohes **26/27** wurde wie in [3] beschrieben in **30** übergeführt.

Ausbeute 69,2% (bzgl. **25**), Smp. 174-176°, $[\alpha]_D^{20} = -68,7^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH). Weitere spektroskopische Daten in [3].

$C_{33}H_{36}BrO_2P$ (575,53) Ber. C 68,87 H 6,31 Br 13,88% Gef. C 68,56 H 6,36 Br 13,71%

15. *Herstellung von [5-((R)-4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-3-oxo-1-cyclohexenyl)-3-methyl-2,4-pentadienyl]triphenylphosphoniumbromid (36)*. Analog zu Kap. 14 aus **32/33**. Ausbeute 68,8% (bzgl. **31**), Smp. 176-177°, $[\alpha]_D^{20} = +68,8^\circ$ ($c = 1,0$, EtOH). Spektroskopische Daten identisch mit denen von **30**.

16. *Herstellung von (3S,3'S)-Astaxanthin (1a)*. Nach dem in [1] beschriebenen Verfahren B (Epoxid-Variante) wurden durch Umsetzung von 27,0 g (46,9 mmol) **30** mit 3,2 g (19,5 mmol) **38** [13] insgesamt, nach thermischer Isomerisierung der Mutterlaugen [1], 8,2 g (70,7% bzgl. **38**) **1a** erhalten, Smp. 223-225°. HPLC.-Analyse: 98,0% **1**, 1,8% 2,3-Didehydroastaxanthin, 0,07% Adonirubin. HPLC.-Analyse des Dicamphansäureesters [5] [8]: 97,9% **1a** und 0,3% **1b**. - UV./VIS. (Chloroform): 492 (1998). - Weitere Daten: identisch mit denen in [2] [14].

$C_{40}H_{52}O_4 \cdot 0,1 CH_2Cl_2$ (596,85 + 0,1 CH_2Cl_2) Ber. C 79,37 H 8,59% Gef. C 79,14 H 8,88%

17. *Herstellung von (3R,3'R)-Astaxanthin (1c)*. Nach dem in Kap. 16 beschriebenen Verfahren (s. oben) erhielten wir aus 23,0 g **36** insgesamt 8,1 g (81,2%) **1c**, Smp. 222-223°. HPLC.-Analyse: 99,5% **1**, 0,3% 2,3-Didehydroastaxanthin, 0,2% Adonirubin. HPLC.-Analyse des Dicamphansäureesters [5] [8]: 99,2% **1c** und 0,3% **1b**. - UV./VIS. ($CHCl_3$): 492 (2012). - CD.: 385 (-6,2), 324 (+24,0), 281 (-13,4), 250 (+14,9), 230 (-11,2). - Die weiteren Daten entsprechen denen von **1a** [2] [14].

$C_{40}H_{52}O_4 \cdot 0,1 CH_2Cl_2$ (596,85 + 0,1 CH_2Cl_2) Ber. C 79,37 H 8,59% Gef. C 79,43 H 8,79%

18. *Herstellung von (3R,3'R)-Astaxanthin-dipalmitat (39)*. Durch Umsetzung von 3,2 g **1c** mit 4,5 g Palmitoylchlorid in 60 ml Pyridin (RT., 5 Std.) und Aufarbeiten mit 1 l Wasser, 500 ml Äther, 250 ml 3N H_2SO_4 und 250 ml halbgas. $NaHCO_3$ -Lösung wurden 6,6 g öliges Rohprodukt erhalten. Dieses wurde mit 350 ml Hexan/Äther 2:1 über 300 g Kieselgel⁶⁾ filtriert, die Lösung eingedampft und der Rückstand 2mal aus Äther/Methanol bei -20° kristallisiert: 4,9 g (86,0%) **39** als hellrote Kristalle, Smp. 64-65°. DC. (Hexan/Äther 2:1) Rf 0,56. - UV. (Hexan): 469 (1162).

$C_{72}H_{112}O_6$ (1073,68) Ber. C 80,54 H 10,51% Gef. C 80,56 H 10,50%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Widmer, R. Zell, E. A. Broger, Y. Crameri, H. P. Wagner, J. Dinkel, M. Schlageter & T. Lukáč, *Helv. Chim. Acta* **64**, 2436 (1981).
- [2] F. Kienzle & H. Mayer, *Helv. Chim. Acta* **61**, 2609 (1978).
- [3] E. Widmer, R. Zell, T. Lukáč, M. Casadei, P. Schönholzer & E. A. Broger, *Helv. Chim. Acta* **64**, 2405 (1981).
- [4] E. Becher, R. Albrecht, K. Bernhard, H. G. W. Leuenberger, H. Mayer, R. K. Müller, W. Schüep & H. P. Wagner, *Helv. Chim. Acta* **64**, 2419 (1981).
- [5] R. K. Müller, K. Bernhard, H. Mayer, A. Rüttimeann & M. Vecchi, *Helv. Chim. Acta* **63**, 1654 (1980).
- [6] *Pure Appl. Chem.* **41**, 407 (1975).
- [7] H. G. W. Leuenberger, W. Boguth, E. Widmer & R. Zell, *Helv. Chim. Acta* **59**, 1832 (1976).
- [8] M. Vecchi & R. K. Müller, *J. High Resol. Chromatogr. & Chromatogr. Commun.* **2**, 195 (1977).
- [9] G. Germain, P. Main & M. M. Woolfson, *Acta Crystallogr.* **A27**, 368 (1971).
- [10] G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, SHELX-System 1977.
- [11] W. Klyne & V. Prelog, *Experientia* **1960**, 521.
- [12] W. D. S. Motherwell, Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Cambridge, England; User Manual, April 1978.
- [13] O. Isler (Herausgeber), 'Carotenoids', Birkhäuser-Verlag, Basel 1971.
- [14] G. Englert, F. Kienzle & K. Noack, *Helv. Chim. Acta* **60**, 1209 (1977).

⁶⁾ Für Hinweise zur Reinigung des Produktes danken wir Frau K. Schiedt, F. Hoffmann-La Roche & Co., AG, Basel.