

152. C₄₅- und C₅₀-Carotinoide5. Mitteilung¹⁾

Synthese eines optisch aktiven, cyclischen C₂₀-Bausteins und von (2*R*,2'*S*)-3',4'-Didehydro-1',2'-dihydro-2-(4-hydroxy-3-methylbut-2-enyl)-2'-(3-methylbut-2-enyl)- β , Ψ -carotin-1'-ol (= C.p. 473)

von Heinz Wolleb²⁾ und Hanspeter Pfander*

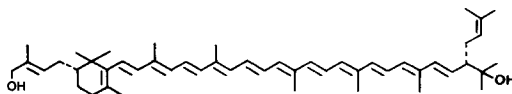
Institut für organische Chemie, Universität Bern, Freiestr. 3, CH-3012 Bern

(22.V.86)

C₄₅- and C₅₀-Carotenoids. Synthesis of an Optically Active Cyclic C₂₀-Building Block and of (2*R*,2'*S*)-3',4'-Didehydro-1',2'-dihydro-2-(4-hydroxy-3-methylbut-2-enyl)-2'-(3-methylbut-2-enyl)- β , Ψ -carotin-1'-ol (= C.p. 473)

The synthesis of the optically active C₂₀-building block (*R*)-16 and of the optically active C₅₀-carotenoid C.p. 473 (**1**) starting from (–)- β -pinene is reported.

Einleitung. – Aus *Corynebacterium poinsettiae* wurden vor einiger Zeit die beiden cyclischen C₅₀-Carotinoide C.p. 450 und C.p. 473 isoliert [2] [3]. Neuere Untersuchungen [4–6] zeigten, dass dem C.p. 450 die Struktur von (2*R*,2'*R*)-2,2'-Bis(4-hydroxy-3-methylbut-2-enyl)- β , β -carotin und dem C.p. 473 (**1**) diejenige von (2*R*,2'*S*)-3',4'-Didehydro-1',2'-dihydro-2-(4-hydroxy-3-methylbut-2-enyl)-2'-(3-methylbut-2-enyl)- β , Ψ -carotin-1'-ol zukommt. Kürzlich haben wir über die Synthese von zwei optisch aktiven C₂₀-Bausteinen sowie des C₅₀-Carotinoids C.p. 450 in optisch aktiver Form ausgehend von (–)- β -Pinen berichtet [1].

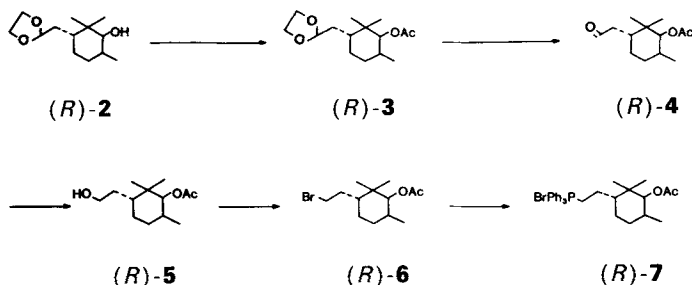
**1**

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Synthese von optisch aktivem C.p. 473 (**1**) sowie eines weiteren optisch aktiven C₂₀-Bausteins, welcher, wie ursprünglich für C.p. 450 vorgeschlagen [2] [3], zwei potentielle OH-Gruppen in der Prenyl-Seitenkette aufweist.

Ergebnisse und Diskussion. – 1. *Synthese des optisch aktiven C₂₀-Bausteins (R)-16.* Das Ausgangsmaterial (*R*)-**2** (hergestellt aus (–)- β -Pinen in 11 Stufen gemäss [1]) wurde zunächst mit Ac₂O/Pyridin und 4-(Dimethylamino)pyridin als Katalysator zu (*R*)-**3**

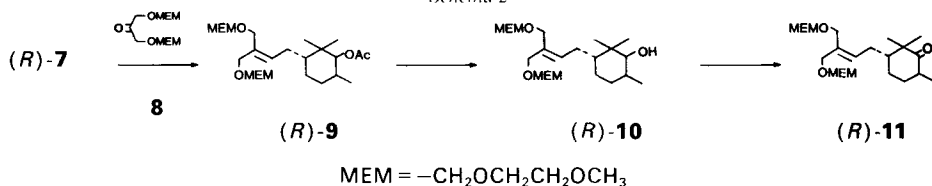
¹⁾ 4. Mitteilung, s. [1].²⁾ Teil der Dissertation von H. Wolleb, Bern, 1985.

Schema 1

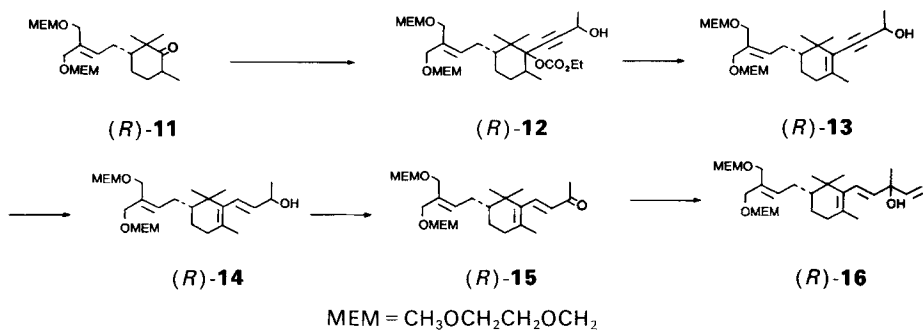


acetyliert. Hydrolyse in wässrigem Aceton mit Pyridinium-(*p*-toluolsulfonat) (PPTS) als Katalysator ergab Aldehyd (*R*)-4, welcher mit NaBH_4 in EtOH zum Alkohol (*R*)-5 reduziert wurde (80% bzgl. (*R*)-2). Die Umsetzung zum Bromid (*R*)-6 gelang mit Triphenylphosphin-dibromid in CH_2Cl_2 [7] (92%). Das Bromid liess sich mit Ph_3P in siedendem BuOH in das *Wittig*-Salz (*R*)-7 überführen (74%). Die Verlängerung um eine C_3 -Einheit (*Schema 2*) zum gewünschten Prenyl-Derivat (*R*)-9 erfolgte mit dem Keton **8** (hergestellt aus Dihydroxyaceton und (2-Methoxyethoxy)methyl-chlorid (MEMCl) in CH_2Cl_2 [8]) in einer *Wittig*-Reaktion (THF/BuLi; 49%), und Verseifung in 10% KOH/MeOH ergab den Alkohol (*R*)-10, welcher anschliessend durch eine *Collins*-Oxydation zum Keton (*R*)-11 umgesetzt wurde. Dieses wurde mit als (1-Ethoxyethyl)-ether geschütztem But-3-in-2-ol [9] (BuLi /THF) um eine C_4 -Einheit verlängert (*Schema 3*). Das intermediäre tertiäre Alkoholat wurde mit ClCO_2Et zum Carbonat umgesetzt, und Hydrolyse mit PPTS/ H_2O ergab (*R*)-12, welches mit PPTS in DMF den Alkohol (*R*)-13 lieferte (30%

Schema 2



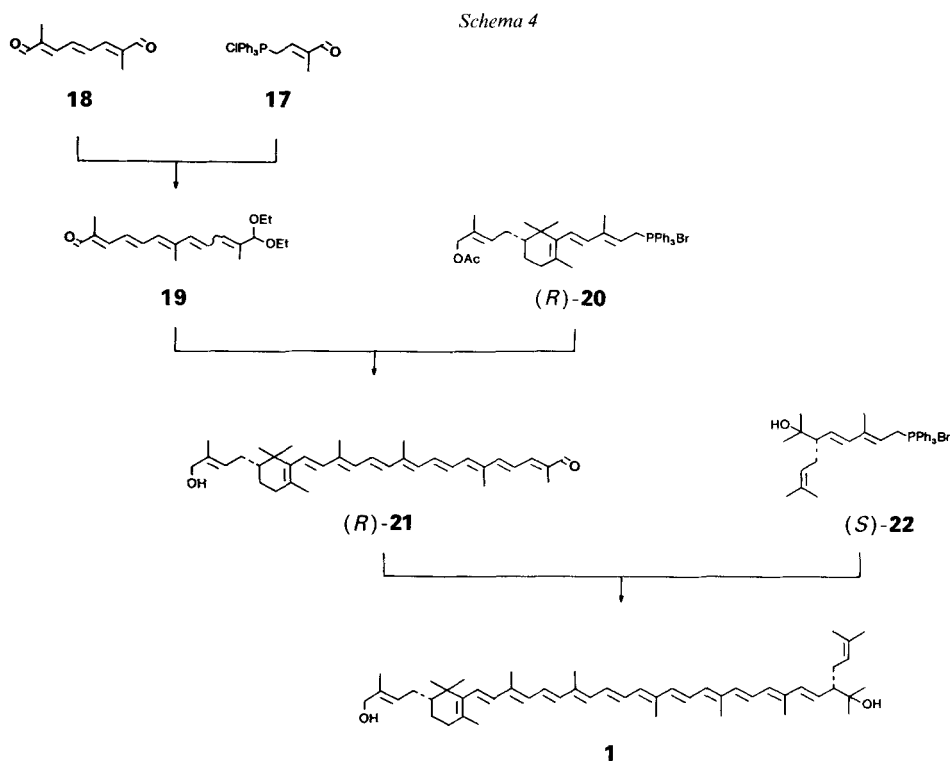
Schema 3



bzgl. (*R*)-**9**) [10]. Reduktion mit LiAlH_4 in THF ($\rightarrow$ (*R*)-**14**; 50%) [11] und Oxydation mit MnO_2 in Et_2O ergaben das Keton (*R*)-**15** (91%). Die Umsetzung mit Vinylmagnesiumbromid in THF führte zum optisch aktiven C_{20} -Baustein (*R*)-**16** in 82% Ausbeute. Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit der postulierten Struktur.

2. *Synthese von optisch aktivem C.p. 473 (1)*. Das Wittig-Salz **17** wurde mit EtOH und einer ethanolischen Säurelösung als Katalysator acetalisiert [12] und dann in einer Wittig-Reaktion ($\text{NaOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) mit C_{10} -Dialdehyd **18** zum Aldehyd (8*E/Z*)-**19** (63% Ausbeute, *E/Z* = 3:1) umgesetzt (Schema 4). Eine Trennung der *E/Z*-Isomeren gelang nicht, weshalb das *E/Z*-Gemisch in einer Wittig-Reaktion ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaOEt}$) mit (*R*)-**20** [1] umgesetzt wurde. Hydrolyse des intermediären Acetals mit $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$ führte zum C_{35} -Aldehyd (*R*)-**21**. Die Ausbeute an (all-*E*)-Isomeren betrug 17% nach Reinigung von nicht weiter untersuchten Nebenprodukten und Abtrennung von (*Z*)-Isomeren mit Hilfe von 'flash'-Chromatographie, semipräparativer HPLC und Kristallisation.

Die Synthese von **1** gelang durch Umsetzung des Aldehydes (*R*)-**21** mit dem Wittig-Salz (*S*)-**22** [13] in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaOMe}$. Die Abtrennung von nicht weiter untersuchten Nebenprodukten und von (*Z*)-Isomeren erfolgte durch DC und semipräparative HPLC. Die Ausbeute an (all-*E*)-**1** betrug 23%. Die spektroskopischen Daten stehen im Einklang mit der postulierten Struktur. Im UV/VIS-Spektrum (Hexan) sind die Maxima bei 502, 471 und 443 nm [2]. Das 400 MHz- ^1H -NMR-Spektrum stimmt mit den Daten von [6] überein. Das MS zeigt das Molekelion bei m/z 704 und u.a. die Fragmente $M^+ - 18$,



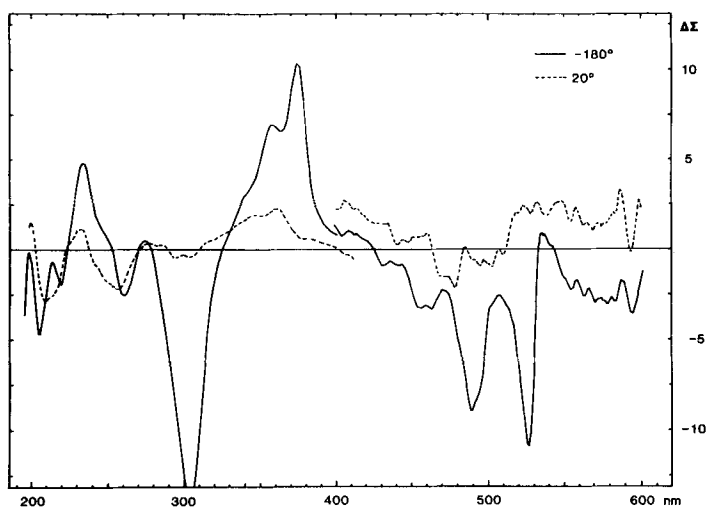


Fig. CD-Spektrum von synthetischen (all-E)-1 in EPA

$M^+ - 58$ und $M^+ - 106$. Das CD-Spektrum (Fig.) bei -180° weist charakteristische positive Maxima bei 536, 375, 276 und 235 nm auf, während negative Maxima bei 525, 489, 305 und 262 nm liegen. Aus dem Vergleich des CD-Spektrums von (all-E)-1 bei $+20^\circ$ mit demjenigen des natürlichen C.p. 473 [5] kann die postulierte (2R,2'S)-Konfiguration bestätigt werden [14].

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit. Besonderer Dank gilt den Herren Drs. K. Noack und M. Kamber für die Aufnahme von Spektren, Frau V. Meyer für die Mithilfe bei HPLC-Trennungen und Herrn Dr. D. Zuber für das Überlassen von Verbindung (S)-22.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [1]. C_{10} -Dialdehyd **18** und (3-Formyl-3-methylprop-2-enyl)triphenylphosphonium-chlorid (**17**) wurden uns freundlicherweise von der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, überlassen. EPA = Et₂O/Isopentan/EtOH 5:5:2.

Essigsäure-[(3R)-3-(1',3'-dioxolan-2'-yl)methyl-2,2,6-trimethylcyclohexyl]ester ((R)-3). Eine Lsg. von 15,93 g (69,87 mmol) (R)-2 [1] und 0,5 g (4,1 mmol) 4-(Dimethylamino)pyridin in 75 ml Pyridin/Ac₂O 2:1 wurde 2 h bei RT. gerührt. Danach wurde mit 200 g Eis versetzt und 1 h gerührt. Nach Extraktion mit Et₂O wurden die org. Phasen mit 2N HCl, ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft: 18,51 g farbloses (R)-3 (für die Weiterverarbeitung rein genug). Eine Probe wurde mittels 'flash'-Chromatographie (Säule 5 × 15 cm) an Kieselgel (Hexan/AcOEt 4:1) gereinigt. IR (Film): 2960m, 2920m, 2870m, 1730s, 1450w, 1370m, 1240s, 1130m, 1020m, 970w. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 0,75–2,20 (m, 17 H); 2,08 (s, CH₃CO); 3,75–4,20 (m, OCH₂CH₂O); 4,30–5,00 (m, H–C(2'), H–C(1)). MS: 270 (1, M^+), 269 (1, $M^+ - 1$), 210 (4), 122 (8), 107 (4), 87 (7), 82 (9), 74 (13), 73 (100).

Essigsäure-[(3R)-3-(formylmethyl)-2,2,6-trimethylcyclohexyl]ester ((R)-4). Eine Lsg. von 18,51 g (R)-3, 5,6 g PPTS und 35 ml H₂O in 350 ml Aceton wurde 86 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde mit 200 ml H₂O versetzt, das org. Lsgm. eingedampft, das Produkt mit CH₂Cl₂ extrahiert, die org. Phase mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft: 15,73 g farbloses (R)-4, welches ohne Reinigung weiterverwendet wurde. Eine Probe wurde mittels 'flash'-Chromatographie (Säule 3 × 15 cm) an Kieselgel (Hexan/AcOEt 4:1) gereinigt. IR (Film): 2960m, 2920m, 2870w, 1730s, 1460w, 1370m, 1240s, 1020m, 960w. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃):

0,70–2,70 (*m*, 17 H); 2,08 (*s*, CH₃CO); 4,30–4,90 (*m*, H–C(1)). 9,65–9,85 (*m*, CHO). MS: 122 (13), 107 (7), 82 (54), 55 (15), 43 (100).

Essigsäure-[(3R)-3-(2'-hydroxyethyl)-2,2,6-trimethylcyclohexyl]ester ((R)-5). Zu einer Lsg. von 15,73 g (*R*)-4 in 300 ml abs. EtOH wurden bei 0° portionenweise 1,94 g (51,4 mmol) NaBH₄ gegeben und dann 1 h bei RT. gerührt. Danach wurde mit 300 ml H₂O versetzt, das org. Lsgm. abgedampft und das Produkt mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die org. Phasen wurden mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels 'flash'-Chromatographie (Säule 5 × 15 cm) an Kieselgel (Hexan/AcOEt 3:2) gereinigt: 12,77 g (80% bzgl. (*R*)-2) farbloses (*R*)-5. IR (Film): 3660–3100w, 2960m, 2920m, 2870m, 1730s, 1370m, 1240s, 1050m, 1020m. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 0,70–2,60 (*m*, 18 H); 2,08 (*s*, CH₃CO); 3,50–3,90 (*m*, CH₂(2')); 4,30–4,85 (*m*, H–C(1)). MS: 209 (1), 197 (3), 167 (13), 137 (26), 122 (34), 108 (23), 95 (21), 94 (22), 81 (46), 69 (30), 55 (33), 43 (100).

Essigsäure-[(3R)-3-(2'-bromomethyl)-2,2,6-trimethylcyclohexyl]ester ((R)-6). Eine Lsg. von 47,28 g (112,02 mmol) Triphenylphosphin-dibromid in 300 ml CH₂Cl₂ (filtriert über basisches Al₂O₃) wurde tropfenweise mit 11,34 g (112,02 mmol) Et₃N versetzt und auf 0° gekühlt. Dann wurde eine Lsg. von 12,77 g (56,01 mmol) (*R*)-5 in 60 ml CH₂Cl₂ zugetropft und 15 min bei RT. gerührt [7]. Das Gemisch wurde mit ges. CuSO₄·ges. NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄), durch Kieselgel filtriert und das Lsgm. abgedampft. Das Rohprodukt wurde mittels 'flash'-Chromatographie (Säule 5 × 15 cm) an Kieselgel (Hexan/AcOEt 10:1) gereinigt: 15,01 g (92%) farbloses (*R*)-6. IR (Film): 2960m, 2920m, 2870w, 1730s, 1450w, 1370m, 1240s, 1020m, 960w. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 0,65–2,30 (*m*, 17 H); 2,08 (*s*, CH₃CO); 3,00–3,70 (*m*, CH₂(2')); 4,30–4,85 (*m*, H–C(1)). MS: 250 (1), 248 (1), 232 (1), 230 (1), 217 (2), 215 (2), 123 (29), 109 (9), 95 (18), 81 (19), 69 (20), 55 (27), 43 (100).

[2-((1'R)-3'-Acetoxy-2',2',4'-trimethylcyclohexyl)ethyl]triphenylphosphonium-bromid((R)-7). Eine Lsg. von 12,0 g (41,25 mmol) (*R*)-6 und 10,82 g (41,25 mmol) Triphenylphosphin in 100 ml BuOH wurde 47 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde das Lsgm. im Wasserstrahlpumpenvakuum abdestilliert und der Rückstand 4mal mit Et₂O gewaschen, um apolare Verunreinigungen zu entfernen. Danach wurde 2mal mit heissem AcOEt extrahiert, um von unlöslichen Verunreinigungen zu trennen, das Lsgm. eingedampft und der Rückstand im HV. getrocknet: 16,94 g (74%) (*R*)-7 als weisse, glasartige, feinkörnige Substanz, welche im DC (AcOEt/Aceton/HCOOH 8:1:1) 1 Fleck zeigte und ohne Kristallisation verwendet wurde.

1,3-Bis[(2-methoxyethoxy)methoxy]propan-2-on (8). Eine Lsg. von 8 g (88,9 mmol) Dihydroxyaceton und 34,38 g (266,7 mmol) Et(i-Pr)₂N in 200 ml CH₂Cl₂ (filtriert über basisches Al₂O₃) wurde tropfenweise mit einer Lsg. von 33,33 g (266,7 mmol) MEMCl in 30 ml CH₂Cl₂ versetzt und dann 24 h bei RT. gerührt [8]. Das Gemisch wurde 2mal mit H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lsgm. eingedampft. Das braune Rohprodukt wurde bei 150°/3·10⁻² Torr im Kugelrohr destilliert: 19,15 g (81%) farbloses 8. IR (Film): 2920s, 2880s, 2810m, 1730s, 1450m, 1360w, 1240w, 1170–1000s, 850w. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 3,40 (*s*, 2 CH₃O); 3,40–3,90 (*m*, 2 OCH₂CH₂O); 4,33 (*s*, 2 CH₂C=O); 4,77 (*s*, 2 OCH₂O). MS: 131 (1), 119 (1), 103 (2), 89 (100), 73 (7), 54 (100), 45 (15).

Essigsäure-[(3R)-3-[3'-((2-methoxyethoxy)methoxy)methyl-4'-((2-methoxyethoxy)methoxy)but-2'-enyl]-2,2,6-trimethylcyclohexyl]ester ((R)-9). Eine Lsg. von 16,7 g (30,2 mmol) (*R*)-7 in 300 ml abs. THF wurde bei 0° mit 29,2 ml (45,3 mmol) BuLi (1,55M in Hexan) versetzt und dann 30 min gerührt. Nach Abkühlen auf –70° wurden 16,0 g (60,4 mmol) 8 in 100 ml abs. THF zugetropft. Nach 1,5 h Rühren bei 0° wurde das Gemisch auf 300 ml H₂O gegossen, das org. Lsgm. abgedampft, das Produkt mit Et₂O extrahiert, die Et₂O-Phase mit ges. NH₄Cl-Lsg. und H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Der Rückstand (13,3 g hellgelbe Flüssigkeit) wurde mittels 'flash'-Chromatographie (Säule 5 × 15 cm) an Kieselgel (Hexan/AcOEt 1:2) gereinigt: 6,81 g (49%) farbloses (*R*)-9. IR (Film): 2920s, 2860s, 1730s, 1450m, 1360m, 1230s, 1190w, 1160m, 1100s, 1040s, 970m, 840w. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 0,70–2,40 (*m*, 17 H); 2,08 (*s*, CH₃CO); 3,37 (*s*, 2 CH₃O); 3,40–3,85 (*m*, 2 OCH₂CH₂O); 4,00–4,20 (*m*, CH₂(4'), CH₂–C(3')); 4,20–4,90 (*m*, H–C(1), 2 OCH₂O); 5,50–5,85 (*m*, H–C(2')). MS: 300 (5), 294 (4), 258 (3), 229 (11), 205 (8), 165 (18), 124 (26), 89 (100), 81 (15), 55 (93).

(3R)-3-[3'-((2-Methoxyethoxy)methoxy)methyl-4'-((2-methoxyethoxy)methoxy)but-2'-enyl]-2,2,6-trimethylcyclohexan-1-ol ((R)-10). Eine Lsg. von 4,94 g (10,74 mmol) (*R*)-9 in 100 ml 10% KOH/MeOH wurde 53 h bei RT. gerührt. Danach wurde mit 100 ml H₂O versetzt, das org. Lsgm. eingedampft, das Produkt mit Et₂O extrahiert, die Et₂O-Phase mit ges. NH₄Cl-Lsg. und H₂O gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft: 4,40 g leicht gelbes (*R*)-10 (für Weiterverarbeitung rein genug). Eine Probe wurde mittels 'flash'-Chromatographie (Säule 2 × 15 cm) an Kieselgel (Hexan/AcOEt 1:2) gereinigt. IR (Film): 3660–3250m, 2920s, 2860s, 1450m, 1360w, 1240w, 1200m, 1170m, 1110s, 1040s, 980m, 850w. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 0,80–3,00 (*m*, 19 H); 3,38 (*s*, 2 CH₃O); 3,40–3,85 (*m*, 2 OCH₂CH₂O); 4,05–4,35 (*m*, CH₂(4'), CH₂–C(3')); 4,67 (*s*, 2 OCH₂O); 5,45–5,90 (*m*, H–C(2')). MS: 122 (1), 118 (2), 105 (7), 89 (62), 84 (12), 73 (6), 59 (100).

(3R)-3-[3'-((2-Methoxyethoxy)methoxy)methyl-4'-((2-methoxyethoxy)methoxy)but-2'-enyl]-2,2,6-trimethylcyclohexan-1-on ((R)-11). Zu 6,93 g (69,3 mmol) CrO₃ (getrocknet über P₂O₅) in 1,2 l CH₂Cl₂ (filtriert über

basisches Al_2O_3) wurden 10,94 g (138,5 mmol) Pyridin getropft und 15 min gerührt. Danach wurden 4,40 g (**R**)-**10** in 50 ml CH_2Cl_2 rasch zugetropft und 10 min gerührt. Die überstehende Lsg. wurde abdekantiert, der Rückstand 3mal mit CH_2Cl_2 gewaschen, die vereinigte org. Phase eingedampft, der Rückstand in 300 ml Et_2O aufgenommen, über *Celite* filtriert, mit 2N HCl, ges. NaHCO_3 -Lsg. und H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft: 4,09 g leicht gelbes (**R**)-**11**, welches ohne Reinigung weiterverwendet wurde. Eine Probe wurde mittels 'flash'-Chromatographie (Säule 2×15 cm) an Kieselgel (Hexan/AcOEt 1:2) gereinigt. IR (Film): 2960m, 2920s, 2870s, 1700s, 1450w, 1360w, 1200w, 1170m, 1110s, 1040s, 980w, 850w. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 0,90–3,00 (m, 17 H); 3,37 (s, 2 CH_3O); 3,40–3,85 (m, 2 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4,05–4,35 (m, $\text{CH}_2(4')$, $\text{CH}_2-\text{C}(3'')$); 4,67 (s, 2 OCH_2O); 5,45–5,85 (m, $\text{H}-\text{C}(2'')$). MS: 220 (1), 177 (1), 164 (3), 141 (2), 106 (2), 105 (2), 89 (51), 69 (14), 59 (62), 43 (64), 28 (80), 18 (100).

(**R**)-4-{5'-[3''-(2-Methoxyethoxy)methoxy)methyl-4''-(2-methoxyethoxy)methoxy]but-2''-enyl]-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-enyl}but-3-en-2-ol ((**R**)-**13**). Eine Lsg. von 120 ml abs. THF und 2,09 g (14,72 mmol) (But-3-in-2-yl)-(1-ethoxyethyl)-ether (hergestellt aus But-3-in-2-ol gemäss [9]) wurde auf -15° gekühlt, tropfenweise mit 7,65 ml (11,82 mmol) BuLi (1,55M in Hexan) und dann mit 4,08 g (**R**)-**11** in 20 ml abs. THF versetzt, 45 min bei RT. gerührt und auf -15° gekühlt. Darauf wurden 7,67 g (70,68 mmol) ClCO_2Et in 20 ml abs. THF zugetropft und 45 min gerührt. Nach Zugabe von 200 ml H_2O /Aceton 1:1 und 3 g PPTS wurde 2 h bei RT. gerührt, das org. Lsgm. abgedampft, das Produkt mit Et_2O extrahiert, die Et_2O -Phase mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Das Carbonat (**R**)-**12** (5,48 g leicht gelbe Flüssigkeit) wurde sofort in 60 ml DMF gelöst, mit 1,6 g PPTS versetzt und 2 h bei 80° gerührt [10]. Das Gemisch wurde abgekühlt, auf 120 ml ges. NaCl-Lsg. gegossen, mit Et_2O extrahiert, die Et_2O -Phase mit H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Der Rückstand (4,59 g gelbe Flüssigkeit) wurde mittels 'flash'-Chromatographie (Säule 5×15 cm) an Kieselgel (Hexan/AcOEt 4:7) gereinigt: 1,49 g (30% bzgl. (**R**)-**9**) farbloses (**R**)-**13**. IR (Film): 3660–3140w, 2960m, 2920m, 2870m, 1450w, 1360w, 1240w, 1170w, 1100s, 1050s, 850w. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 0,97, 1,17 (2s, 2 $\text{CH}_3-\text{C}(6'')$); 1,48 (d, $J = 6$, $\text{CH}_3(1)$); 1,83 (s, $\text{CH}_3-\text{C}(2'')$); 0,80–2,80 (m, 8 H); 3,37 (s, 2 CH_3O); 3,40–3,85 (m, 2 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4,00–4,35 (m, $\text{CH}_2(4'')$, $\text{CH}_2-\text{C}(3'')$); 4,50–5,00 (m, $\text{H}-\text{C}(2)$, 2 OCH_2O); 5,67 (t, $J = 7$, $\text{H}-\text{C}(2'')$). MS: 285 (3), 255 (3), 240 (3), 170 (8), 156 (7), 144 (7), 118 (7), 105 (7), 89 (76), 59 (100), 43 (26).

(**R**)-4-{5'-[3''-(2-Methoxyethoxy)methoxy)methyl-4''-(2-methoxyethoxy)methoxy]but-2''-enyl]-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-enyl}but-3-en-2-ol ((**R**)-**14**). Eine Suspension von 0,77 g (20,2 mmol) LiAlH_4 in 60 ml abs. THF wurde tropfenweise mit 1,49 g (3,18 mmol) (**R**)-**13** in 5 ml abs. THF versetzt und dann 22 h unter Rückfluss erhitzt [11]. Das Gemisch wurde auf 0° gekühlt, mit 30 ml 20% Natrium-tartrat-Lsg. hydrolysiert, auf 100 ml ges. NH_4Cl -Lsg. gegossen und das THF abgedampft. Das Produkt wurde mit Et_2O extrahiert, die org. Phase mit ges. NH_4Cl -Lsg. und H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels 'flash'-Chromatographie (Säule 5×15 cm) an Kieselgel (Hexan/AcOEt 4:7) gereinigt: 0,75 g (50%) farbloses (**R**)-**14**. IR (Film): 3660–3200w, 2960s, 2920s, 2870s, 1450w, 1360w, 1200w, 1170m, 1110s, 1040s, 970m, 940w, 850w. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 0,80–2,60 (m, 8 H); 0,87, 1,03 (2s, 2 $\text{CH}_3-\text{C}(6'')$); 1,31 (d, $J = 6$, $\text{CH}_3(1)$); 1,67 (s, $\text{CH}_3-\text{C}(2'')$); 3,37 (s, 2 CH_3O); 3,40–3,85 (m, 2 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4,00–4,60 (m, $\text{H}-\text{C}(2)$, $\text{CH}_2(4'')$, $\text{CH}_2-\text{C}(3'')$); 4,68 (s, 2 OCH_2O); 5,43 (dd, $J = 16$ und 7, $\text{H}-\text{C}(3)$); 5,50–5,90 (m, $\text{H}-\text{C}(2'')$); 6,06 (d, $J = 16$, $\text{H}-\text{C}(4)$). MS: 187 (2), 185 (4), 173 (6), 159 (10), 145 (7), 133 (10), 119 (12), 107 (10), 105 (12), 89 (75), 59 (100), 45 (16), 43 (19).

(**R**)-4-{5'-[3''-(2-Methoxyethoxy)methoxy)methyl-4''-(2-methoxyethoxy)methoxy]but-2''-enyl]-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-enyl}but-3-en-2-on ((**R**)-**15**). Eine Lsg. von 0,75 g (1,60 mmol) (**R**)-**14** und 4,5 g MnO_2 in 45 ml Et_2O wurde 18 h bei RT. gerührt. Danach wurde filtriert und das Filtrat eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels 'flash'-Chromatographie (Säule 3×15 cm) an Kieselgel (Hexan/AcOEt 1:2) gereinigt: 0,68 g (91%) farbloses (**R**)-**15**, $[\alpha]_D^{25} = -35,9^\circ$ ($c = 0,84$, CHCl_3). IR (Film): 2920s, 2870s, 1690m, 1670m, 1600m, 1450m, 1360m, 1250m, 1200w, 1170m, 1110s, 1040s, 980m, 850w. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 0,90–2,50 (m, 7 H); 0,93, 1,08 (2 s, 2 $\text{CH}_3-\text{C}(6'')$); 1,73 (s, $\text{CH}_3-\text{C}(2'')$); 2,27 (s, $\text{CH}_3(1)$); 3,35 (s, 2 CH_3O); 3,40–3,90 (m, 2 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4,05–4,30 (m, $\text{CH}_2(4'')$, $\text{CH}_2-\text{C}(3'')$); 4,67 (s, 2 OCH_2O); 5,67 (t, $J = 7$, $\text{H}-\text{C}(2'')$); 6,03 (d, $J = 16$, $\text{H}-\text{C}(3)$); 7,27 (d, $J = 16$, $\text{H}-\text{C}(4)$). MS: 392 (3), 377 (1), 345 (5), 304 (2), 273 (1), 259 (3), 243 (2), 213 (6), 133 (5), 121 (7), 105 (6), 89 (100), 59 (100), 43 (45).

1-{(5'**R**)-5'-[3''-(2-Methoxyethoxy)methoxy)methyl-4''-(2-methoxyethoxy)methoxy]but-2''-enyl]-2',6',6'-trimethylcyclohex-1'-enyl}-3-methylpenta-1,4-dien-3-ol ((**R**)-**16**). Zu einer Lsg. von Vinylmagnesium-bromid (hergestellt aus 0,14 g (5,80 mmol) Mg und 0,62 g (5,80 mmol) Vinyl-bromid) in 15 ml abs. THF wurden 0,68 g (1,45 mmol) (**R**)-**15** in 5 ml abs. THF getropft und dann 1 h bei RT. gerührt. Danach wurde mit 15 ml ges. NH_4Cl -Lsg. hydrolysiert, mit Et_2O extrahiert, die org. Phase mit ges. NH_4Cl -Lsg. und H_2O gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels 'flash'-Chromatographie (Säule 3×15 cm) an Kieselgel (Hexan/AcOEt 2:3) gereinigt: 0,62 g (82%) farbloses (**R**)-**16**. IR (Film): 3600–3220w, 2970m, 2920m, 2870m, 1450w, 1360w, 1240w, 1200w, 1170w, 1110s, 1040s, 920w, 850w. $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 0,90–2,70 (m, 8 H); 0,87, 1,02 (2 s, 2 $\text{CH}_3-\text{C}(6'')$); 1,40 (s, $\text{CH}_3-\text{C}(3)$); 1,63 (s, $\text{CH}_3-\text{C}(2'')$); 3,35 (s, 2 CH_3O); 3,40–3,90 (m, 2 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$);

4,05–4,20 (*m*, CH₂(4''), CH₂–C(3'')); 4,70 (*s*, 2 OCH₂O); 5,10 (*dd*, *J*_{AB} = 1,7, *J*_{BX} = 10,2, H_B–C(5)); 5,28 (*dd*, *J*_{AB} = 1,7, *J*_{AX} = 17,7, H_A–C(5)); 5,43 (*d*, *J* = 16, H–C(2)); 5,50–5,90 (*m*, H–C(2'')); 5,94 (*d*, *J* = 16, H–C(1)); 6,08 (*dd*, *J*_{AX} = 17,7, *J*_{BX} = 10,2, H_X–C(4)). MS: 315 (1), 314 (3), 313 (1), 296 (1), 284 (3), 266 (3), 213 (4), 201 (6), 200 (6), 199 (5), 185 (11), 159 (9), 145 (10), 133 (15), 119 (14), 107 (12), 93 (13), 89 (97), 59 (100), 43 (20).

(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*,10*E*)-12,12-Diethoxy-2,7,11-trimethyldodeca-2,4,6,8,10-penten-1-ol (**19**). Zu 2 g (5,26 mmol) (3-Formyl-3-methylprop-2-enyl)triphenylphosphonium-chlorid (**17**) in 10 ml abs. EtOH wurden 2 ml einer ethanolschen Säure-Lsg. (1 g TSOH, 14,5 g krist. H₃PO₄, 75 ml EtOH) getropft und 18 h bei RT. gerührt [12]. Danach wurde mit NaOEt neutralisiert (rotes Ylid als Indikator), mit 0,74 g (4,54 mmol) C₁₀-Dialdehyd **18** in 50 ml CH₂Cl₂ versetzt, eine NaOEt-Lsg., hergestellt aus 0,12 g (5,26 mmol) Na und 4 ml abs. EtOH, zugeotropft und dann 15 min bei RT. gerührt. Danach wurde das Gemisch auf 100 ml Et₂O gegossen, mit Phosphatpuffer pH 7 gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lsgm. abgedampft. 'flash'-Chromatographie (Säule 5 × 15 cm) an Kieselgel (Hexan/AcOEt 6:1, 1% Et₃N) ergab 0,87 g (63%) **19** ((8*E*/*Z*) = 3:1 (¹H-NMR)) als visköse, orange Flüssigkeit. UV/VIS (Hexan): 396, 375, 359. IR (CHCl₃): 3000w, 2980w, 2920w, 2870w, 1670m, 1610m, 1560m, 1410w, 1350w, 1330w, 1200s, 1100w, 1050m, 965m, 930m, 910w. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1,30 (*t*, *J* = 7, 2 CH₃CH₂O); 1,85 (*s*, 2 CH₃–C=C); 2,02 (*s*, 2,25 H, CH₃–C=C(*E*)); 2,12 (*s*, 0,75 H, CH₃–C=C(*Z*)); 3,25–3,85 (*m*, 2 CH₃CH₂O); 4,70 (*s*, H–C(OEt)₂); 6,00–7,35 (*m*, 7 olef. H); 9,43 (*s*, CHO). MS: 304 (1, M⁺), 303 (6, M⁺ – 1), 259 (6), 200 (1), 172 (8), 156 (11), 144 (13), 130 (13), 119 (19), 105 (25), 95 (31), 91 (42), 73 (56), 47 (53), 43 (100).

(*all-E*,2*R*)-2-(4-Hydroxy-3-methylbut-2-enyl)-8'-apo-β-carotin-8'-al ((*R*)-**21**). Eine Lsg. von 60 mg (0,20 mmol) **19** und 265 mg (0,40 mmol) (*R*)-**20** [1] in 10 ml CH₂Cl₂ wurde tropfenweise mit einer NaOEt-Lsg., hergestellt aus 27 mg (1,20 mmol) Na und 10 ml EtOH, versetzt und dann 18 h bei RT. gerührt. Darauf wurde auf 0° gekühlt, tropfenweise mit 2N HCl auf pH 2 angesäuert und 30 min bei RT. gerührt. Das Gemisch wurde auf 100 ml Et₂O gegossen, mit Phosphatpuffer pH 7 gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lsgm. abgedampft. Das Rohprodukt wurde mittels 'flash'-Chromatographie (Säule 5 × 15 cm) an Kieselgel (Toluol/Petrolether/EtOH 50:50:8) und mittels HPLC (stationäre Phase: Lichrosorb Si 60 5 μm; Säule 10 × 250 mm; Eluens: Hexan/AcOEt 3:1; Fluss: 7,0 ml/min; Detektion: 390 nm; eingespritzte Probenmenge: 200 μl; Retentionszeit: 9,2 min) gereinigt und darauf aus Aceton/Hexan umkristallisiert: 17 mg (17% bzgl. **19**) (**21**) als dunkelviolette Kristalle. Schmp. 166–167°. UV/VIS (EtOH): 457. IR (CHCl₃): 3680w, 3000m, 2920w, 1660m, 1610m, 1510m, 1415w, 1200s, 1090w, 1000m, 970m, 925m. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 0,918, 1,075 (2 *s*, CH₃(16), CH₃(17)); 1,25–1,40 (*m*, H–C(2), H–C(3), OH); 1,683 (*s*, CH₃(18)); 1,700 (*s*, CH₃–C(3'')); 1,75–1,85 (*m*, H–C(1'')); 1,901 (*s*, CH₃(19'')); 1,95–2,03 (*m*, CH₂(4)); 1,990 (*s*, CH₃(19)); 2,003 (*s*, CH₃(20), CH₃(20'')); 2,17–2,25 (*m*, H–C(1'')); 4,00–4,05 (*m*, CH₂(4'')); 5,40–5,48 (*m*, H–C(2'')); 6,093 (*d*, *J* = 16, H–C(8)); 6,156 (*d*, *J* = 11, H–C(10)); 6,192 (*d*, *J* = 16, H–C(7)); 6,270 (*d*, *J* = 11, H–C(14)); 6,359 (*d*, *J* = 15, H–C(12)); 6,445 (*d*, *J* = 11, H–C(14'')); 6,63 (*dd*, *J* = 15, 11, H–C(11'')); 6,66 (*dd*, *J* = 15, 11, H–C(15'')); 6,71 (*dd*, *J* = 15, 11, H–C(11)); 6,73 (*d*, *J* = 15, H–C(12'')); 6,77 (*dd*, *J* = 15, 11, H–C(15)); 6,94 (*d*, *J* = 11, H–C(10'')); 9,44 (*s*, H–C(8')). MS: 314 (1), 263 (3), 261 (4), 253 (5), 205 (13), 184 (59), 167 (24), 141 (51), 91 (18), 85 (24), 77 (100).

(*all-E*,2*R*,2'*S*)-3',4'-Didehydro-1',2'-dihydro-2-(4-hydroxy-3-methylbut-2-enyl)-2'-(3-methylbut-2-enyl)-β,ψ-carotin-1'-ol (**1**). Zu einer Lsg. von 5 mg (0,01 mmol) (*R*)-**21** und 11,3 mg (0,02 mmol) [(*S*)-3,9-Dimethyl-6-(1-hydroxy-1-methylethyl)deca-2,4,8-trienyl]triphenylphosphonium-bromid ((*S*)-**22**) [13] in 1 ml CH₂Cl₂ wurde langsam 1 ml einer NaOMe-Lsg. (hergestellt aus 69 mg (3 mmol) Na und 100 ml MeOH) getropft und danach 2 h bei RT. gerührt. Das Gemisch wurde auf 20 ml Et₂O gegossen, mit Phosphatpuffer pH 7 gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lsgm. eingedampft. Das Rohprodukt wurde mittels DC an Kieselgel (Toluol/Petrolether/EtOH 50:50:8) und dann mittels HPLC (stationäre Phase: Spherisorb 5 μm CN; Säule 10 × 250 mm; Eluens: Hexan/THF/MeOH/Et(i-Pr)₂N 120:10:0,1:0,1; Fluss 7,0 ml/min; Detektion: 420 nm; eingespritzte Probenmenge: 200 μl; Retentionszeit: 22,5 min) gereinigt: 3,2 mg (23%) **1**. UV/VIS (Hexan): 502, 471, 443. CD (EPA, –180°): 536,0 (0,8), 525,0 (–10,8), 506,0 (–2,5), 489,0 (–9,0), 471,0 (–2,2), 462,0 (–3,3), 374,5 (10,3), 363,5 (6,5), 358,0 (6,9), 304,5 (–13,9), 275,5 (0,4), 262,0 (–2,6), 249,0 (0,8), 235,0 (4,8), 220,5 (–2,0), 215,0 (–0,7), 207,0 (–4,7), 200,0 (–0,5). CD (EPA, –150°): 372,0 (7,0), 360,5 (4,5), 355,0 (4,7), 304,0 (–10,5), 274,0 (–0,2), 261,0 (–2,9), 234,0 (4,4), 219,0 (–1,3), 216,5 (–1,2), 208,0 (–3,6), 199,5 (2,5). CD (EPA, –120°): 369,0 (5,1), 359,0 (3,5), 354,0 (3,7), 303,5 (–6,6), 275,0 (–0,3), 259,5 (–3,5), 233,5 (3,5), 209,5 (–3,8), 200,0 (2,3). CD (EPA, –60°): 365,5 (2,8), 254,0 (1,9), 250,0 (2,0), 299,0 (–3,1), 276,5 (–0,8), 258,0 (–3,5), 232,0 (2,3), 211,0 (–3,6), 199,5 (2,9). CD (EPA, +20°): 587,0 (3,3), 574,0 (1,4), 569,5 (1,0), 565,5 (1,5), 554,0 (1,5), 548,0 (2,7), 527,5 (2,0), 523,0 (2,4), 509,5 (–0,3), 508,0 (–0,1), 496,5 (–0,6), 494,0 (–0,9), 485,5 (0,1), 477,5 (–2,2), 471,5 (–1,5), 456,0 (0,7), 454,5 (0,7), 440,5 (0,3), 428,5 (1,4), 426,5 (1,5), 361,0 (2,2), 350,5 (1,8), 346,5 (1,8), 304,0 (–0,5), 299,5 (–0,4), 294,5 (–0,6), 285,5 (0,2), 283,0 (0,1), 277,5 (0,37), 257,0 (–2,3), 233,0 (1,1), 211,0 (–2,9). IR (CHCl₃): 3660w, 3000s, 2960s, 2920s, 2860m, 1450w, 1380w, 1200s, 1160w, 970s. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 0,897, 1,055 (2 *s*, CH₃(16), CH₃(17)); 1,164, 1,204 (2 *s*, CH₃(16'), CH₃(17'')); 1,25–1,37 (*m*, H–C(2), H–C(3)); 1,586 (*s*, CH₃(4'')); 1,646 (*s*,

CH₃–C(3''))); 1,665 (s, CH₃(18)); 1,680 (s, CH₃–C(3'')); 1,60–1,70 (m, H–C(3)); 1,73–1,83 (m, H–C(1'')); 1,900 (s, CH₃(18'')); 1,961 (s, CH₃(19), CH₃(20), CH₃(19'), CH₃(20')); 1,95–2,05 (m, CH₂(4), H–C(1'')); 2,05–2,11 (m, H–C(2'')); 2,16–2,23 (m, H–C(1'')); 2,29–2,38 (m, H–C(1'')); 4,00–4,04 (m, CH₂(4'')); 5,01–5,08 (m, H–C(2'')); 5,39–5,46 (m, H–C(2'')); 5,479 (dd, *J* = 9, 16, H–C(3'')); 6,067 (d, *J* = 16, H–C(8)); 6,117 (d, *J* = 12, H–C(6'')); 6,146 (d, *J* = 11, H–C(10)); 6,151 (d, *J* = 16, H–C(7)); 6,218 (d, *J* = 12, H–C(10'')); 6,21–6,28 (m, H–C(14), H–C(14'')); 6,336 (d, *J* = 15, H–C(12)); 6,347 (d, *J* = 15, H–C(8'')); 6,364 (d, *J* = 15, H–C(12'')); 6,579 (dd, *J* = 12, 15, H–C(7'')); 6,613 (dd, *J* = 12, 15, H–C(11'')); 6,636 (dd, *J* = 11, 15, H–C(11)); 6,58–6,65 (m, H–C(15), H–C(15')). MS: 704 (1, *M*⁺), 645 (1), 209 (26), 197 (24), 183 (25), 171 (39), 159 (44), 157 (46), 145 (70), 133 (56), 119 (96), 96 (100).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Wolleb, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 646.
- [2] S. Norgård, A. J. Aasen, S. Liaaen-Jensen, *Acta Chem. Scand.* **1970**, 24, 2183.
- [3] A. G. Andrewes, S. Liaaen-Jensen, G. Borch, *Acta Chem. Scand., Ser. B* **1974**, 28, 737.
- [4] A. G. Andrewes, S. Liaaen-Jensen, G. Borch, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1191.
- [5] H. Rønneberg, A. G. Andrewes, G. Borch, R. Berger, S. Liaaen-Jensen, *Phytochemistry* **1985**, 24, 309.
- [6] G. Britton, G. Englert, A. P. Mundy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 601.
- [7] E. D. Sternberg, K. P. C. Vollhardt, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1574.
- [8] E. J. Corey, J. Grass, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 809.
- [9] D. Seebach, E. Hungerbühler, in 'Modern Synthetic Methods 1980', Ed. R. Scheffold, Salle & Sauerländer Verlag, Frankfurt/Aarau, 1980, S. 148.
- [10] M. Soukup, E. Widmer, T. Lukac, Herbstversammlung der Schweiz. Chemischen Gesellschaft, Bern, 1983; Europ. Pat. Anmeldung Nr. 0121130.
- [11] D. E. Loeber, S. W. Russel, T. B. Toube, B. C. Weedon, J. Diment, *J. Chem. Soc. (C)* **1971**, 754.
- [12] H. Pfander, A. Lachenmeier, M. Hadorn, *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 1377.
- [13] D. Zuber, Dissertation, Bern, 1985.
- [14] K. Noack, persönliche Mitteilung (Fa. F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel).