

### 35. Synthese von (+)-(5*S*,6*S*)-Azafrin-methylester; absolute Konfiguration von Aeginetinsäure und von weiteren vicinalen Apocarotin-diolen

von Walter Eschenmoser, Peter Uebelhart und Conrad Hans Eugster

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

(20. XI. 81)

---

#### Synthesis of (+)-(5*S*,6*S*)-Azafrin Methyl Ester; Absolute Configuration of Aeginetic Acid and of Further Vicinal Apocarotene-diols

##### Summary

We describe the synthesis of a series of optically active vicinal apo- $\beta$ -carotene-diols. Thus, starting from (+)-(5*S*,6*S*)-5,6-dihydroxy-5,6-dihydro- $\beta$ -ionone (**2**) we have prepared the (*Z/E*)-isomeric (+)-C<sub>15</sub>-esters **7** and **8**, the (+)-retinoic derivatives **14**, **15**, **18**, **19** and (+)-methyl azafrinate (**22**), the enantiomer of the naturally occurring compound (s. *Scheme 1*). Our synthesis also establishes the absolute configuration of aeginetic acid (**24**), aeginetoside (**25**) and aeginetin (**26**), compounds isolated from the root parasite *Aeginetia indica* by Indian and Japanese workers (s. *Scheme 2*).

The presented synthesis of optically active methyl azafrinate confirms our previous assignment [14] of the absolute configuration of azafrin (**1a**), which was based on degradative evidence.

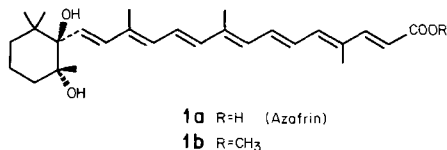
---

**1. Einleitung.** – Mit Azafrin wird der Hauptfarbstoff von «Azafran» bzw. «Azafrancillo» bezeichnet, der gelborangen Wurzel von *Escobedia scabrifolia* und *E. linearis* [1][2]<sup>1</sup>). Die Pflanze kommt im tropischen Amerika von Peru bis Mexiko vor und fand u. a. wegen des lipophilen Charakters des Farbstoffes Verwendung zum Färben von Fett und Speisen [7]. Nach einer vorläufigen Untersuchung von *Liebermann* [8] klärten *Kuhn et al.* 1931–1935 in umfangreichen Untersuchungen die Konstitution von Azafrin [9]. Eine *trans*-Stellung der Hydroxylgruppen in der vicinalen Diolgruppierung schlugen *Karrer & Müller* 1965 aufgrund von Nah-IR.-Messungen vor [10]<sup>2</sup>). Die absolute Konfiguration des natürlichen (–)-Azafrins wurde von uns 1975 im Sinn der Formel **1a** ermittelt [14]<sup>3</sup>). Eine Synthese von (±)-Azafrin-methylester wurde 1978 veröffentlicht [13] (vorläufige Mitteilung [12]).

<sup>1</sup>) Seither sind weitere Vorkommen in *Christisonia bicolor* [3], *Alectra parasitica* var. *chitrakutensis* [4], *Pedilanthus tithymaloides* [5] und *Aeginetia indica* [6] (s. Kap. 3) bekannt geworden.

<sup>2</sup>) Zweifel daran entstanden aufgrund des Befundes von *Schwieter et al.* [11], dass in einer säurekatalysierten Hydrolyse von 5,6-Epoxy-5,6-dihydro-10'-apo- $\beta$ -carotin-10'-säure ein Diastereomer von Azafrin entstand [12][13].

<sup>3</sup>) S. auch Kap. 4. Die in [15] angegebene Struktur entspricht dem Enantiomeren von (–)-Azafrin.



In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die Synthese von (+)-(5*S*,6*S*)-Azafrin-methylester (**22**), wobei ein neuer und relativ kurzer Weg Verwendung fand.

**2. Synthese von (+)-(5*S*,6*S*)-Azafrin-methylester (**22**) und Bestätigung der absoluten Konfiguration von Azafrin.** – Ausgangsmaterial für die Synthese war (+)-(5*S*,6*S*)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro- $\beta$ -ionon (**2**), dessen absolute Konfiguration und Synthese in einer vorangehenden Mitteilung beschrieben wurde [16]. Die Kettenverlängerung mit (Methoxycarbonylmethyl)phosphonsäure-dimethylester zu den (*E/Z*)-isomeren C<sub>15</sub>-Estern gelang erst in brauchbaren Ausbeuten, als das 5-Trimethylsilyloxyderivat **3** eingesetzt wurde (*Schema 1*). Wegen ihrer grossen sterischen Hinderung wurde die HO-Gruppe an C(6) nicht silyliert; unter den gewählten Bedingungen entstand nur der Monosilyläther **3**, Smp. 72–81°; der ölige Silylenoläther **4** wurde daneben in einer Ausbeute von 14% isoliert und charakterisiert. Die Trennung der (*E/Z*)-isomeren C<sub>15</sub>-Ester **5** und **6** erfolgte chromatographisch (bei grösseren Ansätzen wurde auf der Stufe der Alkohole **9** und **10** getrennt). Entsilylierung mit einer Spur Salzsäure in Methanol ergab die kristallinen Ester **7** und **8**. Dass dabei keine Inversion an C(5) eintritt, wurde durch Silylierung zurück zu **5** bzw. **6** bewiesen. Da die *Wittig*-Reaktion mit den aus den Alkoholen **9** und **10** hergestellten Triphenylphosphoniumsalzen keine brauchbare Ausbeute an den C<sub>20</sub>-Estern (z. B. **14**) ergab, führten wir die Reaktion mit dem Aldehyd **11** und dem isomerenreinen C<sub>5</sub>-Phosphonsäureester **13** [17]<sup>4)</sup> durch. Sie verlief in 80proz. Ausbeute zum praktisch reinen (*E*)-Ester **14**. Die isomeren Aldehyde **11** und **12** wurden durch MnO<sub>2</sub>-Oxydation von **9** bzw. **10** erhalten. Durch Entsilylierung von **14** mit Tetraäthylammoniumfluorid [19] wurde erstmals das optisch aktive vicinale Diol **15** (Smp. 130–132°) des Vitamin-A-säure-methylesters hergestellt. Im exper. Teil sind zudem das racemische Diolderivat ( $\pm$ )-**16** der Vitamin-A-säure sowie das Diol ( $\pm$ )-**17** des Vitamin-A-aldehyds beschrieben.

Reduktion des Esters **14** zum Alkohol **18** und nachfolgende Oxydation mit MnO<sub>2</sub> gab den Aldehyd **19** (76%), der anschliessend mit dem C<sub>7</sub>-Phosphonsäureester **20**<sup>5)</sup> zum gewünschten C<sub>27</sub>-Ester **21** (36%), Smp. 174,3–178°, reagierte. Entsilylierung führte in 94proz. Ausbeute zum (+)-Dihydroxyester **22**, Smp. 183,2–184,7°<sup>6)</sup>. Der eingehende spektroskopische Vergleich von **22** mit dem Ester aus natürlichem (–)-Azafrin<sup>7)</sup> bewies deren identische Konstitution und relative Konfiguration. Die Cotton-Effekte der beiden Verbindungen sind bei Raumtemperatur äusserst

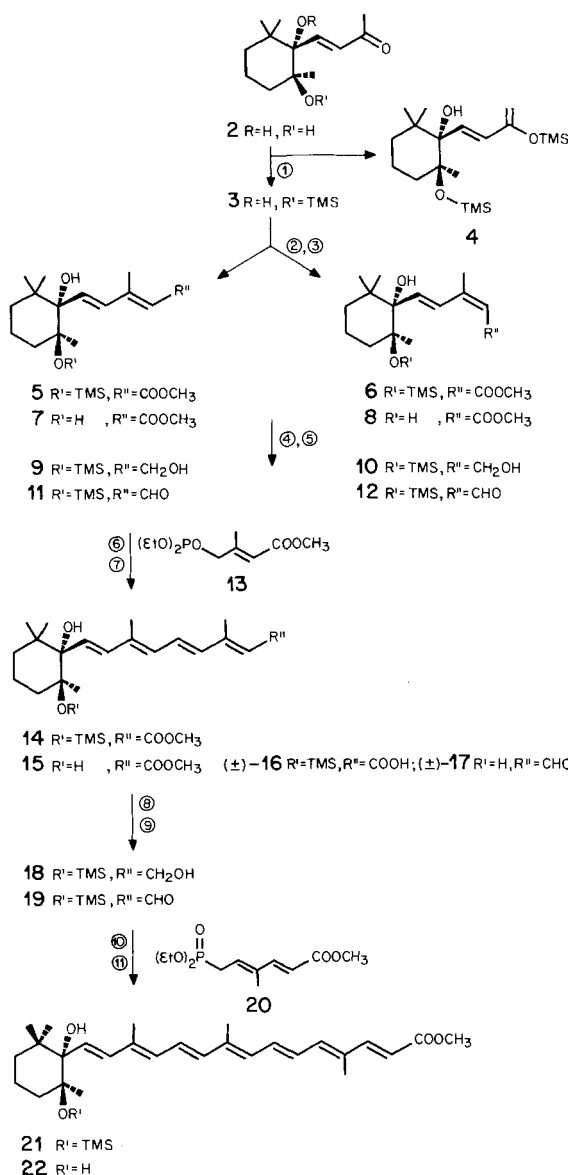
4) Ein isomerenreines Präparat wurde nach einem Verfahren von Dipl.-Chem. A. Zumbrunn [18] hergestellt.

5) Hergestellt aus (*E*)-4-Acetoxy-2-methyl-2-butenal und (Methoxycarbonylmethyliden)triphenylphosphoran nach [20] [21].

6) Für den Methylester von natürlichem Azafrin ist Smp. 191° [8b] [9b] bzw. 189° [14b] angegeben, für den racemischen Ester 187–188° [13] bzw. 184–185° (s. *Exper. Teil*).

7) Aus *Escobedia scabrifolia*.

## Schema 1

TMS =  $(CH_3)_3Si$ 

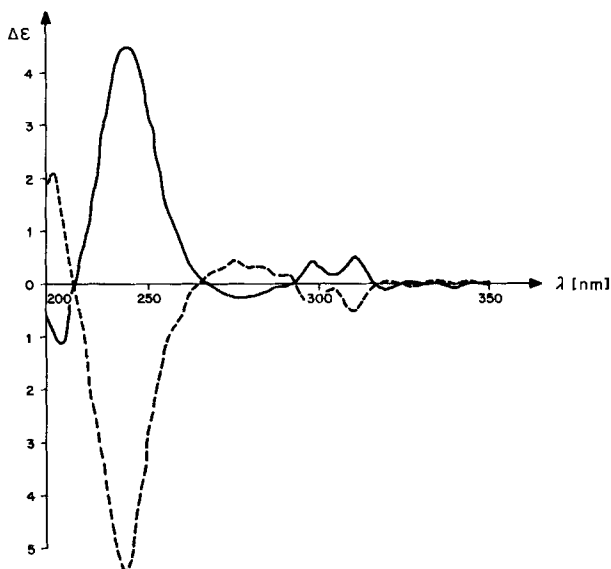
①  $(CH_3)_3SiCl/(CH_3)_3SiNHSi(CH_3)_3$   
gibt **3** und **4**.

② **3** +  $(CH_3O)_2P(=O)CH_2COOCH_3$ /  
NaH in DMF gibt **5** und **6**.  
 ③ **5** bzw. **6** +  $H_3O^+/MeOH$  gibt **7**  
bzw. **8**. Trennung von **7** und **8**  
durch Chromatographie möglich.

④ Reduktion von **5/6** mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) gibt **9/10**, Trennung durch Chromatographie.

⑤  $MnO_2$ -Oxydation von **9** bzw. **10** gibt **11** bzw. **12**.  
 ⑥ Wittig-Horner-Reaktion von **11** mit **13** und KOH in THF gibt **14**.  
 ⑦ Tetrabutylammoniumfluorid + **14** gibt **15**.  
 ⑧ DIBAL-Reduktion von **14** gibt **18**.  
 ⑨  $MnO_2$ -Oxydation von **18** gibt **19**.  
 ⑩ Wittig-Horner-Reaktion von **19** + **20** mit KOH in THF gibt **21**.  
 ⑪ Tetrabutylammoniumfluorid + **21** gibt **22**.

schwach. Messungen bei  $-180^\circ$  zeigten aber klar, dass Enantiomere vorliegen. Dasselbe Resultat ergab sich aus den  $[\alpha]_D$ -Werten: Das Naturprodukt hat  $[\alpha]_D = -39,3^\circ$ , das Syntheseprodukt **22**  $[\alpha]_D = +38,7^\circ$ . Dadurch wird die von uns auf anderem Weg hergeleitete absolute Konfiguration von natürlichem Azafrin im Sinne von **1a** [14] bestätigt: Natürliches Azafrin ist  $(-)-(5R,6R)$ -5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro-10'-apo- $\beta$ -carotin-10'-säure (**1a**).

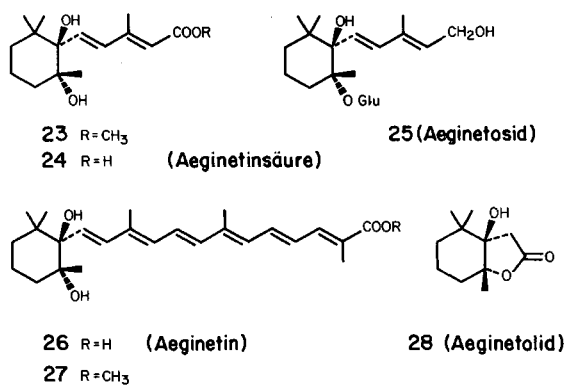


Figur. CD.-Spektren des natürlichen (-----) und des synthetischen (—) Azafrin-methylesters in Äther/Isopentan/Äthanol 5:5:2 bei  $-180^{\circ}$

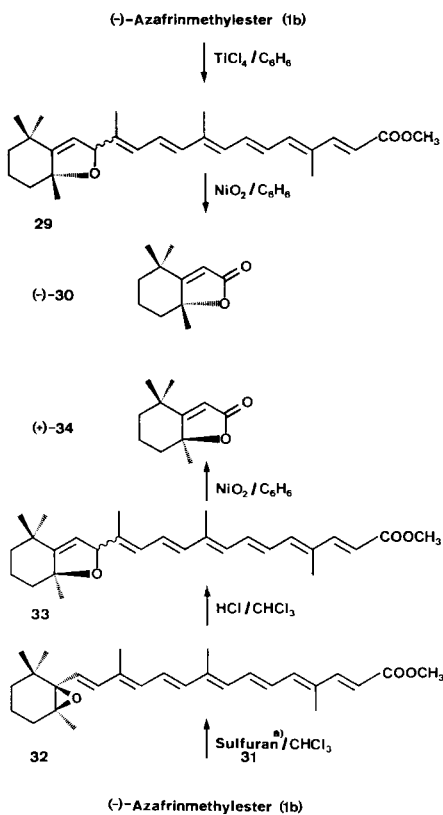
Im Exper. Teil sind die Experimente nachgetragen, auf die sich unsere Herleitung der absoluten Konfiguration von Azafrin gestützt hatte [14a] [14b] (s. Schema 3).

**3. Absolute Konfiguration von Aeginetinsäure, Aeginetosid und Aeginetin.** – Vor kurzem haben *Kulkarni et al.* aus *Aeginetia indica* neben einem vermutlich stereoisomeren Azafrin weitere vicinale Apocarotindiole isoliert [6]. Direkter Vergleich von Aeginetinsäure-methylester<sup>8)</sup> mit unseren Syntheseprodukten **7** und **8** ergab, dass das Naturprodukt Struktur **23** hat (Schema 2; Tabelle). Aeginetinsäure ist also (–)-(5*R*,6*R*)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro-11-apo- $\beta$ -carotin-11-säure (**24**). Das von *Endo et al.* [22] aus *Aeginetia indica* var. *gracilis* NAKAI isolierte Aeginetosid hat demnach Struktur **25**, da es mit (–)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro- $\beta$ -ionon verknüpft werden konnte [22], und aufgrund unserer Konfigurationszuordnung für die enantiomeren «*cis*- und *trans*- $\beta$ -Iononglycole» [16]. Die aus *Aeginetia indica* von *Kulkarni et al.* [6] isolierte C<sub>25</sub>-Säure Aeginetin<sup>8)</sup> hat, wie ein genauer Vergleich der spektroskopischen und chiroptischen Daten ergab, Struktur **26**. Ihr Methylester **27** ist im Exper. Teil charakterisiert. Aeginetin ist demnach (–)-(5*R*,6*R*)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro-12'-apo- $\beta$ -carotin-12'-säure. Für das in [6] beschriebene Aeginetolid stehen Konfigurationsbeweise aus. Es ist aber wahrscheinlich, dass es Struktur **28** besitzt.

Schema 2



Schema 3



<sup>a)</sup>  $(C_6H_5)_2S(OC(CF_3)_2C_6H_5)_2$

Tabelle. Vergleich der physikalischen Daten der synthetischen Verbindungen 7 und 8 mit denjenigen von natürlichem Aeginetinsäure-methylester<sup>8)</sup> (23)

	8	7	23
Smp.	171,5–172,5°	104,4–105°	103,5–104,3°
UV. (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH)	267 (20110)	265 (25620)	267 (24360)
[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> (CHCl <sub>3</sub> )	+29,7°	+43,7°	–41,1°
CD. (CH <sub>3</sub> OH)	266: +2,14 228: –2,41	267: +3,15 226: –1,31	268: –2,65 221: +1,85
<sup>1</sup> H-NMR. (CDCl <sub>3</sub> )			
H–C(7)	6,65 d	6,65 d	6,64 d
H–C(8)	7,64 d	6,37 d	6,37 d
H–C(10)	5,69 s	5,84 s	5,83 s
H <sub>3</sub> C–C(9)	2,06 d	2,33 d	2,31 d

Die übersichtliche und einheitliche Konfiguration der hier genannten vicinalen Apo- $\beta$ -carotindiole ist vermutlich auf die Hydrolyse eines Enantiomeren von 5,6-Epoxy-5,6-dihydro- $\beta$ , $\beta$ -carotin zurückzuführen. Die absolute Konfiguration des Naturproduktes ist noch unbekannt, wohl aber diejenige des Syntheseproduktes [23]. Zur Zeit sind noch keine Bedingungen bekannt, die es erlauben, aus Epoxyden von Carotin-Kohlenwasserstoffen vicinale Diole zu gewinnen. Die bisherigen Versuche haben stets zu den furanoiden Umlagerungsprodukten geführt.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit, der Firma BASF, Ludwigshafen, für die Überlassung von (*E*)-4-Acetoxy-2-methyl-2-butenal, Herrn Prof. W. v. Philipsborn und Mitarbeitern für NMR-Spektren, Herrn Prof. M. Hesse und Mitarbeitern für Massenspektren und Herrn H. Frohofer für Mikroanalysen und IR-Spektren.

### Experimenteller Teil

Allgemeines. Angaben über verwendete Geräte und Techniken s. [16].

1. Herstellung von (+)-(5*S*,6*S*)-6-Hydroxy-5-trimethylsilyloxy-5,6-dihydro- $\beta$ -ionon (3) und (Trimethylsilyl)enoläther von (+)-(5*S*,6*S*)-6-Hydroxy-5-trimethylsilyloxy-5,6-dihydro- $\beta$ -ionon (4)<sup>9)</sup>. Zu einer Lösung von 1,50 g (6,63 mmol) (+)-(5*S*,6*S*)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro- $\beta$ -ionon (2) in 22 ml Pyridin wurden bei 0° 3 ml Trimethylchlorsilan und 5 ml Hexamethyldisilazan getropft. Nach Rühren über Nacht bei RT. wurde zur Aufarbeitung mit Wasser versetzt, mit Äther extrahiert, das vereinigte Extrakt mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Äther 3:2 ergab 1,55 g (78%) 3 und 0,34 g (14%) 4.

Daten von 3. Polarer als 4, Smp. 72–81°, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +58° (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 0,612). – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3620*m*, 2990*m*, 2950*s*, 2870*m*, 1695*m*, 1675*s*, 1645*w*, 1625*m*, 1475*w*, 1450*m*, 1390*w*, 1360*m*, 1255*s*, 1190*w*, 1135*s*, 1080*s*, 1020*s*, 1005*s*, 995*m*, 965*m*, 895*s*, 865*s*, 840*s*. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 0,13 (s, 9 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiO); 0,77, 1,11 und 1,17 (je s, je 3 H, 2 H<sub>3</sub>C–C(1) und H<sub>3</sub>C–C(5)); 1,3–1,8 (m, 7 H, 3 CH<sub>2</sub> und HO); 2,27 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(9)); 6,26 (d, *J* = 16, H–C(8)); 7,29 (d, *J* = 16, H–C(7)). – MS. 298 (7, *M*<sup>+</sup>), 227 (4), 213 (6), 208 (10), 185 (7), 166 (20), 156 (61), 143 (53), 123 (41), 117 (14), 109 (12), 97 (12), 73 (100), 43 (89).

C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>Si (298,50) Ber. C 64,38 H 10,13% Gef. C 64,67 H 10,23%

<sup>8)</sup> Aeginetinsäure und Aeginetin wurden uns freundlicherweise von Prof. A. B. Kulkarni, University of Bombay, India, zur Verfügung gestellt.

<sup>9)</sup> (+)-(1*S*,6*S*,1'*E*)-2,2,6-Trimethyl-6-trimethylsilyloxy-1-(3'-trimethylsilyloxy-1',3'-butadienyl)cyclohexanol (4).

*Daten von 4.* Öl,  $[\alpha]_D^{20} = +53^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,708$ ). – IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3620m, 2990m, 2960s, 2870m, 1645m, 1590m, 1450m, 1385w, 1370m, 1315s, 1295m, 1255s, 1190m, 1135s, 1080s, 1025s, 980m, 930m, 890m, 845s. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,10 und 0,20 (je s, je 9 H, 2  $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}$ ); 0,77, 1,11 und 1,12 (je s, je 3 H, 2  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1)$  und  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(5)$ ); 1,3–1,8 (m, 3  $\text{CH}_2$  und HO); 4,29 (s, 2 H,  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(9)$ ); 5,98 und 6,47 (je d, je  $J = 16$ , je 1 H,  $\text{H}-\text{C}(7)$  und  $\text{H}-\text{C}(8)$ ).

$\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}_2$  (370,69) Ber. C 61,56 H 10,33% Gef. C 61,38 H 10,57%

2. *Herstellung der (+)-(5S,6S)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro- $\beta$ -ionylidenessigsäure-methylester (7<sup>10</sup>) und 8<sup>11</sup>)*. Die Suspension von 680 mg 55proz. Natriumhydrid in Mineralöl wurde wiederholt mit Pentan gewaschen, darauf in 45 ml trockenem DMF suspendiert und unter Rühren und  $\text{N}_2$  mit 2,84 g (15,6 mmol) (Methoxycarbonylmethyl)phosphonsäure-dimethylester versetzt. Nach 1 Std. Stehenlassen bei 0° wurde die Lösung von 1,55 g (5,19 mmol) **3** in 5 ml DMF zugegeben. Es wurde 4 Std. bei 60° und 3 Std. bei 80° gerührt. Nach dem Erkalten wurde mit halbkonz. NaCl-Lösung versetzt, mehrmals mit Äther extrahiert und die vereinigte Ätherphase mit ges. wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde im Kugelrohr bei  $150^\circ/10^{-4}$  Torr destilliert: 1,85 g (*E/Z*)-Gemisch **5/6**. Die Hauptmenge wurde sogleich weiterverarbeitet (s. Kap. 3). Auf einer Kieselgelplatte wurden 130 mg **5/6** mit Pentan/Äther 4:1 chromatographisch getrennt. Nach dem Eluieren und Eindampfen wurden die beiden Isomeren je in 5 ml Methanol aufgenommen und durch Zusatz von je 5 Tropfen 1N HCl entsilyliert. Nach 4 Std. Rühren bei RT. wurde mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die Produkte wurden chromatographisch auf einer Kieselgelplatte mit Äther/Pentan 7:3 gereinigt. Durch Kristallisation wurden 45 mg (35%) **7**, Smp.  $104,4\text{--}105^\circ$ , und 19 mg (16%) **8**, Smp.  $171,5\text{--}172,5^\circ$ , gewonnen.

*Daten von 7.*  $[\alpha]_D^{20} = +43,7^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,894$ ). – UV. ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ): 265 (25620). – CD. ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ): 226 (–1,31), 267 (+3,15). – IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3620m, 3500w br., 2990m, 2950s, 2870m, 1710s, 1635m, 1615s, 1435s, 1390m, 1360s, 1280m, 1240m, 1160s, 1125w, 1070m, 1040m, 982s, 935w, 918m, 885w, 865m. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,82 und 1,12 (je s, je 3 H, 2  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1)$ ); 1,20 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(5)$ ); 1,50 (s, 1 H, HO,  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch!); 1,57 (s, 1 H, HO,  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch!); 2,33 (d,  $J = 1$ , 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(9)$ ); 1,2–1,9 (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ); 3,72 (s, 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ); 5,84 (br. s, 1 H,  $\text{H}-\text{C}(10)$ ); 6,37 (d,  $J = 16$ , 1 H,  $\text{H}-\text{C}(8)$ ); 6,65 (d,  $J = 16$ , 1 H,  $\text{H}-\text{C}(7)$ ). – MS.: 282 (3,  $M^+$ ), 264 (3), 250 (2), 232 (2), 221 (18), 155 (13), 127 (72), 109 (76), 95 (43), 69 (36), 43 (100).

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_4$  (282,38) Ber. C 68,06 H 9,28% Gef. C 68,08 H 9,33%

*Daten von 8.*  $[\alpha]_D^{20} = +29,7^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0,300$ ). – UV. ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ): 267 (20100). – CD. ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ): 288 (–2,41), 266 (+2,14). – IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3620m, 3500w br., 2990m, 2950s, 2870m, 1708s, 1635m, 1603s, 1450m, 1435m, 1375m, 1240m, 1165s, 1130w, 1070m, 1050m, 1000m, 990m, 930w, 920w, 875w, 855w. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,85 und 1,14 (je s, je 3 H, 2  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1)$ ); 1,19 (s, 3 H, 3  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(5)$ ); 1,58 (s, 1 H, HO,  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch!); 1,69 (s, 1 H, HO,  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch!); 1,2–1,9 (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ); 2,06 (d,  $J = 1$ , 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(9)$ ); 5,69 (br. s,  $\text{H}-\text{C}(10)$ ); 6,65 (d,  $J = 16$ , 1 H,  $\text{H}-\text{C}(7)$ ); 7,64 (d,  $J = 16$ , 1 H,  $\text{H}-\text{C}(8)$ ). – MS.: identisch mit demjenigen von **7**.

Die Trennung der (*E/Z*)-Isomeren **5/6** wurde wie oben auch mit racemischem Material durchgeführt. Das unpolarere Isomere (Sdp.  $130^\circ/0,01$  Torr, Kugelrohr) wurde als die (all-*E*)-Verbindung ( $\pm$ )-**5** identifiziert. Das polarere ( $\pm$ )-**6** wurde auf analoge Weise als farbloses Öl gewonnen.

*Daten von ( $\pm$ )-5.* – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 3620m, 3010w, 2950s, 2870m, 1720s, 1635m, 1615s, 1435m, 1385m, 1370m, 1360m, 1262m, 1250s, 1235s, 1190m, 1160s, 1080s, 1030m, 980m, 960w, 875m, 870s, 840s. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,14 (s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}$ ); 0,78, 1,11 und 1,22 (je s, je 3 H, 2  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1)$  und  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(5)$ ); 1,55 (s, 1 H, HO,  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch!); 2,32 (d,  $J = 1$ , 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(9)$ ); 1,2–1,8 (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ); 3,71 (s, 3 H,  $\text{COOCH}_3$ ); 5,73 (br. s, 1 H,  $\text{H}-\text{C}(10)$ ); 6,22 (d,  $J = 16$ , 1 H,  $\text{H}-\text{C}(8)$ ); 6,56 (d,  $J = 16$ , 1 H,  $\text{H}-\text{C}(7)$ ). – MS. 354 (13,  $M^+$ ), 323 (3), 294 (3), 269 (8), 222 (49), 207 (17), 198 (40), 156 (100), 143 (39), 133 (35), 117 (23), 109 (23), 95 (23), 73 (55), 43 (21).

*Daten von ( $\pm$ )-6.* – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 3620m, 3020w, 2950s, 2870w, 1720s, 1638m, 1603m, 1450m, 1433m, 1370m, 1260m, 1250s, 1235s, 1190s, 1160s, 1080m, 1050m, 1020m, 1000w, 960w, 920m, 895m, 865m, 840s. –  $^1\text{H-NMR}$ . ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,14 (s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3\text{SiO}$ ); 0,81 (s, 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1)$ ); 1,13 (s, 6 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1)$  und  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(5)$ ); 1,57 (s, 1 H, HO,  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch!); 1,2–1,8 (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ); 2,03 (d,  $J = 1$ , 3 H,  $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(9)$ );

<sup>10</sup>) (+)-(1'S,2'S,2'E,4'E)-3-Methyl-5-[1',2'-dihydroxy-2',6',6'-trimethyl-1'-cyclohexyl]-2,4-pentadiensäure-methylester (**7**).

<sup>11</sup>) (+)-(1'S,2'S,2'E,4'E)-3-Methyl-5-[1',2'-dihydroxy-2',6',6'-trimethyl-1'-cyclohexyl]-2,4-pentadiensäure-methylester (**8**).

3,71 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>); 5,63 (br. s, 1 H, H-C(10)); 6,62 (d, *J* = 16, 1 H, H-C(7)); 7,64 (d, *J* = 16, 1 H, H-C(8)). – MS.: identisch mit demjenigen von (±)-5.

3. Herstellung von (+)-(5*S*,6*S*)-6-Hydroxy-5-trimethylsilyloxy-5,6-dihydro-β-ionylidenäthanol (**9**<sup>12</sup>) und **10**<sup>13</sup>). Die Lösung von 1,7 g (ca. 4,8 mmol) **5/6** in 70 ml trockenem THF wurde bei 0° mit 4 ml DIBAL versetzt und 1½ Std. bei RT. gerührt; dann wurde sie vorsichtig mit Wasser versetzt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Durch präp. HPLC-Trennung an 2,3 × 25 cm *Lichrosorb* (7μ, SI-60) mit CHCl<sub>3</sub>/Hexan/CH<sub>3</sub>OH 80:20:1 wurden die (*E*/*Z*)-Isomeren **9** (0,68 g, 40% bzgl. **3**, Smp. 107°) und **10** (0,29 g, 17% bzgl. **3**, farbloses Öl) getrennt.

Daten von **9**. [α]<sub>D</sub> = +43° (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 0,478). – UV. (Äthanol): 237 (29300). – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3615*m*, 2950*s*, 1625*m*, 1480*w*, 1450*m*, 1385*m*, 1370*m*, 1350*w*, 1300*w*, 1250*s*, 1190*m*, 1135*s*, 1080*s*, 1015*s*, 985*s*, 965*m*, 920*w*, 895*m*, 870*s*, 840*s*. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 0,15 (s, 9 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiO); 0,79 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(1)); 1,13 (s, 6 H, H<sub>3</sub>C-C(1) und H<sub>3</sub>C-C(5)); 1,3–1,8 (*m*, 3 CH<sub>2</sub> und HO); 1,84 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(9)); 4,30 (d, *J* = 8, 2 H, 2 H-C(11)); 5,68 (*t*, *J* = 8, 1 H, H-C(10)); 6,22 (s, 2 H, H-C(7) und H-C(8)).

C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>Si (326,56) Ber. C 66,21 H 10,49% Gef. C 66,50 H 10,31%

Daten von **10**. [α]<sub>D</sub> = +60° (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 0,220). – UV. (Äthanol): 238 (21600). – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3615*m*, 2950*s*, 2870*m*, 1615*w*, 1475*w*, 1455*m*, 1385*m*, 1370*w*, 1295*w*, 1260*m*, 1250*s*, 1190*w*, 1145*s*, 1080*s*, 1045*w*, 1020*s*, 1000*m*, 980*m*, 965*m*, 920*w*, 895*m*, 868*s*, 840*s*. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 0,19 (s, 9 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiO); 0,65 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(1)); 0,98 (s, 6 H, H<sub>3</sub>C-C(1) und H<sub>3</sub>C-C(5)); 1,76 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(9)); 1,1–1,8 (*m*, 3 CH<sub>2</sub> und HO); 4,18 (d, *J* = 8, 2 H, 2 H-C(11)); 5,38 (*t*, *J* = 8, 1 H, H-C(10)); 6,11 und 6,47 (je *d*, je *J* = 16, je 1 H, H-C(7) und H-C(8)).

4. Herstellung von (+)-(5*S*,6*S*)-6-Hydroxy-5-trimethylsilyloxy-5,6-dihydro-β-ionylidenäthanal (**11**<sup>14</sup>) und **12**<sup>15</sup>). Zur Lösung von 654 mg (2 mmol) **9** in 50 ml Essigester wurden 6,5 g Mangandioxid gegeben. Nach 30 Min. Rühren bei RT. wurde über *Celite* filtriert und das Filtrat eingedampft, worauf 480 mg (74%) DC-reines **11** als Öl isoliert wurden. Das empfindliche Produkt wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt. [α]<sub>D</sub> = +84° CHCl<sub>3</sub>, *c* = 0,526). – UV. (Äthanol): 288 (29200). – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3620*w*, 2950*s*, 2870*s*, 1665*s*, 1630*s*, 1598*m*, 1580*m*, 1450*m*, 1405*w*, 1385*m*, 1370*m*, 1335*w*, 1295*w*, 1265*m*, 1250*s*, 1190*m*, 1140*s*, 1120*s*, 1080*s*, 1018*s*, 1000*m*, 985*s*, 965*m*, 920*w*, 895*m*, 868*s*, 840*s*. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 0,15 (s, 9 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiO); 0,80, 1,14 und 1,18 (je *s*, je 3 H, 2 H<sub>3</sub>C-C(1) und H<sub>3</sub>C-C(5)); 1,2–1,8 (*m*, 3 CH<sub>2</sub> und HO); 2,29 (d, *J* = 1, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(9)); 5,99 (d, *J* = 8, 1 H, H-C(10)); 6,40 (d, *J* = 16, 1 H, H-C(8)); 6,83 (d, *J* = 16, 1 H, H-C(7)); 10,17 (d, *J* = 8, 1 H, CHO).

C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si (324,54) Ber. C 66,62 H 9,94% Gef. C 66,80 H 9,72%

Auf gleiche Weise wurden auch 153 mg (0,47 mmol) **10** mit MnO<sub>2</sub> oxydiert und aufgearbeitet. 135 mg (89%) **12** als zähflüssiges Öl, [α]<sub>D</sub> = +66° (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 0,344). – UV. (Äthanol): 285 (17300). – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3615*m*, 2950*s*, 2870*m*, 1660*s*, 1630*s*, 1585*m*, 1450*m*, 1395*w*, 1385*w*, 1370*m*, 1295*m*, 1265*s*, 1255*s*, 1130*s*, 1080*s*, 1045*w*, 1018*s*, 1000*w*, 978*m*, 960*w*, 920*w*, 893*m*, 868*s*, 840*s*. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 0,15 (s, 9 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiO); 0,82, 1,15 und 1,18 (je *s*, je 3 H, 2 H<sub>3</sub>C-C(1) und H<sub>3</sub>C-C(5)); 1,2–1,8 (*m*, 3 CH<sub>2</sub> und HO); 2,11 (d, *J* = 1, 3 H, H<sub>3</sub>C-C(9)); 5,87 (d, *J* = 8, 1 H, H-C(10)); 6,68 (d, *J* = 16, 1 H, H-C(7)); 7,31 (d, *J* = 16, 1 H, H-C(8)); 10,20 (d, *J* = 8, 1 H, CHO). – MS.: 324 (12, *M*<sup>+</sup>), 263 (1), 239 (2), 192 (11), 169 (40), 156 (29), 143 (35), 117 (21), 109 (23), 73 (100), 69 (24), 43 (7).

5. Herstellung von (+)-(5*S*,6*S*)-6-Hydroxy-5-trimethylsilyloxy-5,6-dihydrovitamin-A-säure-methylester (**14**)<sup>16</sup>). Zu einer Suspension von 840 mg pulverisiertem KOH in 20 ml Tetrahydrofuran wurden bei RT.

<sup>12</sup>) (+)-(1'*S*,6'*S*,2*E*,4*E*)-3-Methyl-5-[1'-hydroxy-2',2',6'-trimethyl-6'-trimethylsilyloxy-1'-cyclohexyl]-2,4-pentadienol (**9**).

<sup>13</sup>) (+)-(1'*S*,6'*S*,2*Z*,4*E*)-3-Methyl-5-[1'-hydroxy-2',2',6'-trimethyl-6'-trimethylsilyloxy-1'-cyclohexyl]-2,4-pentadienol (**10**).

<sup>14</sup>) (+)-(1'*S*,6'*S*,2*E*,4*E*)-3-Methyl-5-[1'-hydroxy-2',2',6'-trimethyl-6'-trimethylsilyloxy-1'-cyclohexyl]-2,4-pentadienal (**11**).

<sup>15</sup>) (+)-(1'*S*,6'*S*,2*Z*,4*E*)-3-Methyl-5-[1'-hydroxy-2',2',6'-trimethyl-6'-trimethylsilyloxy-1'-cyclohexyl]-2,4-pentadienal (**12**).

<sup>16</sup>) (+)-(1'*S*,6'*S*,all*E*)-3,7-Dimethyl-9-[1'-hydroxy-2',2',6'-trimethyl-6'-trimethylsilyloxy-1'-cyclohexyl]-2,4,6,8-nonatetraensäure-methylester (**14**).



unter Ar gleichzeitig 479 mg (1,48 mmol) **11** (in 3 ml THF) und 739 mg (2,95 mmol) C<sub>5</sub>-Phosphonsäureester **13** getropft. Nach 2½ Std. Rühren bei RT. wurde auf halbes. NaCl-Lösung gegossen, mehrmals mit Äther extrahiert, der Extrakt über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wurde auf 2 Kieselgelplatten mit Pentan/Äther 1:1 chromatographisch getrennt, worauf 496 mg (80%) **14** als zähflüssiges Öl gewonnen wurden,  $[\alpha]_D^{20} = +85^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0,492$ ). – UV. (Äthanol): 344 (42700), 237 (4800). – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3620m, 2950s, 1705s, 1610m, 1590s, 1435m, 1385m, 1370m, 1355m, 1250m, 1140s, 1130w, 1080m, 1015m, 978m, 962m, 908m, 890m, 868s, 840s. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 0,13 (s, 9 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiO); 0,76, 1,10 und 1,13 (je s, je 3 H, 2 H<sub>3</sub>C–C(1) und H<sub>3</sub>C–C(5)); 1,53 (s, 1 H, HO, D<sub>2</sub>O-Austausch!); 1,96 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(9)); 2,34 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(13)); 1,15–2,0 (m, 3 CH<sub>2</sub>); 3,70 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>); 5,6–7,1 (m, 6 H, 6 olefin. H). – MS.: 420 (31, M<sup>+</sup>), 335 (1), 293 (3), 265 (6), 186 (26), 161 (30), 143 (27), 109 (36), 82 (28), 73 (100), 69 (42), 43 (55).

6. Herstellung von (+)-(5S,6S)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydrovitamin-A-säure-methylester (**15**)<sup>17)</sup>. Zu einer Lösung von 95 mg (0,22 mmol) **14** in 4 ml Tetrahydrofuran wurden 143 mg (0,44 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat gegeben. Unter Ar wurde über Nacht bei RT. gerührt und dann i. RV. eingedampft. Nach Chromatographie auf einer Kieselgelplatte mit Pentan/Äther 1:1 und Kristallisation aus Äther/Hexan wurden 38 mg (79%) **15** erhalten, Smp. 130–132°,  $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0,496$ ). – UV. (Äthanol): 346 (44200), 239 (7500). – CD. (EPA<sup>18)</sup>): –180°: 236 (+2,30), 260 (–0,30), 314 (+0,42), 330 (–1,12), 360 (–0,59), 380 (+0,30). – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3610m, 3000m, 2950s, 2870m, 1705s, 1610s, 1590s, 1570m, 1435s, 1388m, 1355s, 1280m, 1240s, 1190m, 1160s, 1120w, 1068m, 1040m, 980s, 962s, 930w, 915w, 875m. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 0,84 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(1)); 1,14 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(1)); 1,20 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(5)); 1,50 und 1,56 (je s, je 1 H, 2 HO, D<sub>2</sub>O-Austausch!); 1,3–1,9 (m, 3 CH<sub>2</sub>); 2,02 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(9)); 2,37 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(13)); 3,73 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>); 5,8–7,2 (m, 6 H, 6 olefin. H). – MS.: 348 (4, M<sup>+</sup>), 323 (3), 308 (6), 268 (17), 239 (16), 221 (8), 189 (6), 161 (19), 127 (22), 109 (45), 83 (100), 69 (53), 56 (77), 41 (88).

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> (348,49) Ber. C 72,38 H 9,26% Gef. C 71,98 H 9,05%

7. Daten von racemischen Vitamin-A-Derivaten, welche auf die gleiche Weise wie die entsprechenden optisch aktiven Verbindungen synthetisiert worden sind:

Daten von (±)-**15**. Smp. 141–143°; Spektren identisch.

Daten von (5RS,6RS)-6-Hydroxy-5-trimethylsilyloxy-5,6-dihydrovitamin-A-säure ((±)-**16**). Smp. 186–192°. – UV. (Äthanol): 335 (42600). – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3610m, 3520m br., 3050m, 2950s, 2870m, 1680s, 1610m, 1585s, 1450m, 1370m, 1280m, 1250s, 1185s, 1155w, 1115s, 1080m, 1010m, 980m, 962m, 890m, 865s, 840s. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 0,16 (s, 9 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiO); 0,76, 1,10 und 1,12 (je s, je 3 H, 2 H<sub>3</sub>C–C(1) und H<sub>3</sub>C–C(5)); 1,96 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(9)); 2,33 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(13)); 1,2–1,8 (m, 3 CH<sub>2</sub> und HO); 5,7–7,2 (m, 6 H, 6 olefin. H).

Daten von (5RS,6RS)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydrovitamin-A-aldehyd ((±)-**17**). Smp. 144–147°. – UV. (Äthanol): 368 (35700). – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 0,84 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(1)); 1,14 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(1)); 1,20 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(5)); 1,51 und 1,56 (je s, je 1 H, 2 HO, D<sub>2</sub>O-Austausch!); 1,3–1,9 (m, 3 CH<sub>2</sub>); 2,04 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(9)); 2,34 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(13)); 5,8–7,3 (m, 6 H, 6 olefin. H); 10,16 (d, J = 8, 1 H, CHO).

8. Herstellung von (+)-(5S,6S)-6-Hydroxy-5-trimethylsilyloxy-5,6-dihydrovitamin-A-alkohol (**18**)<sup>19)</sup> und Aldehyd **19**)<sup>20)</sup>. Die Reduktion von 400 mg (0,95 mmol) **14** wurde gemäss Kap. 3 ausgeführt. Der empfindliche Alkohol **18** wurde in 40 ml Essigester mit 4 g MnO<sub>2</sub> (½ Std., RT.) oxidiert, über Celite filtriert und eingedampft. Chromatographie auf 2 Kieselgelplatten mit Äther/Pentan 3:2 ergab 283 mg (76%) **19** als zähflüssiges Öl. Die Hauptmenge des empfindlichen Produktes wurde sofort weiter umgesetzt. Eine kleine Menge **19** wurde mit Tetrabutylammoniumfluorid analog Kap. 6 entsilyliert. Die spektroskopischen Daten des Rohproduktes stimmen mit denjenigen des racemischen (±)-**17** überein.

17) (+)-(1'S,2'S,all-E)-3,7-Dimethyl-9-[1',2'-dihydroxy-2',6',6'-trimethyl-1'-cyclohexyl]-2,4,6,8-nonatetraensäure-methylester (**15**).

18) EPA = Äther/Isopentan/Äthanol 5:5:2.

19) (+)-(1'S,6'S,all-E)-3,7-Dimethyl-9-[1'-hydroxy-2',2',6'-trimethyl-6'-trimethylsilyloxy-1'-cyclohexyl]-2,4,6,8-nonatetraenol (**18**).

20) (+)-(1'S,6'S,all-E)-3,7-Dimethyl-9-[1'-hydroxy-2',2',6'-trimethyl-6'-trimethylsilyloxy-1'-cyclohexyl]-2,4,6,8-nonatetraenol (**19**).

9. *Herstellung von (+)-(5S,6S)-6-Hydroxy-5-trimethylsilyloxy-5,6-dihydro-10'-apo- $\beta$ -carotin-10'-säure-methylester (21).* Zu einer Suspension von 400 mg KOH in 10 ml THF wurden bei 0° unter Ar gleichzeitig 400 mg (1,45 mmol) Phosphonsäureester **20** und 283 mg (0,72 mmol) **19** (in je 2 ml THF gelöst) getropft. Es wurde 30 Min. bei 0° und 4 Std. bei RT. gerührt, dann mit viel ges. NaCl-Lösung versetzt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde auf 2 Alox-Platten mit Pentan/Äther 1:1 chromatographiert und das Produkt aus Hexan kristallisiert: 133 mg (36%) **21**, Smp. 174–178°,  $[\alpha]_D^{20} = +114,4^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0,326$ ). – UV./VIS. (Äthanol): 435 S (78900), 422 (81900). – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3610m, 3030m, 2950s, 2870m, 1695s, 1615s, 1585s, 1540s, 1435s, 1395m, 1385m, 1370m, 1312s, 1270s, 1250s, 1185s, 1170s, 1125m, 1080s, 1015s, 980s, 965s, 920w, 895m, 868s, 840s. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 0,13 (s, 9 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiO); 0,76, 1,09 und 1,10 (je s, je 3 H, 2 H<sub>3</sub>C–C(1) und H<sub>3</sub>C–C(5)); 1,2–1,9 (m, 3 CH<sub>2</sub> und HO); 1,87, 1,92 und 1,96 (je s, je 3 H, H<sub>3</sub>C–C(9), H<sub>3</sub>C–C(13) und H<sub>3</sub>C–C(13')); 5,77 (d,  $J = 16$ , 1 H, H–C(11')); 7,28 (d,  $J = 16$ , 1 H, H–C(12')); 6,0–6,8 (m, 9 H, 9 olefin. H). – MS.: 512 (6, M<sup>+</sup>), 265 (1), 221 (7), 197 (13), 157 (18), 143 (33), 109 (33), 91 (27), 73 (100), 69 (39), 55 (26).

10. *Herstellung von (+)-(5S,6S)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro-10'-apo- $\beta$ -carotin-10'-säure-methylester (= (+)-Azafrin-methylester; (22).* Analog Kap. 6 wurden 122 mg (0,24 mmol) **21** entsilyliert. Das Rohprodukt wurde auf 2 Alox-Platten mit Äther/Pentan 3:2 chromatographiert und aus Äther kristallisiert: 98 mg (94%) **22**, Smp. 183,2–184,7°,  $[\alpha]_D^{20} = +38,6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0,368$ ). – UV./VIS. (Äthanol): 436 S (76600), 422 (78500), 307 (7250), 243 (16000). – CD. (EPA<sup>18</sup>), –180°, s. Figur): 244 (+4,66), 276 (–0,27), 298 (+0,47), 310 (+0,61). – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3610m, 3040m, 2950s, 2920s, 2870m, 1700s, 1615s, 1585s, 1540s, 1435m, 1390w, 1370m, 1315s, 1270s, 1190s, 1175s, 1120w, 1070w, 1015m, 980s, 965s, 920w, 860w, 845m. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 0,84 und 1,14 (je s, je 3 H, 2 H<sub>3</sub>C–C(1)); 1,19 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(5)); 1,52 (s, 2 H, 2 HO, D<sub>2</sub>O-Austausch); 1,92 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(20')); 1,99 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(19)); 2,00 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(20)); 1,2–1,8 (m, 3 CH<sub>2</sub>); 3,76 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>); 5,88 (d,  $J = 16$ , 1 H, H–C(11')); 6,0–6,9 (m, 9 H, 9 olefin. H); 7,38 (d,  $J = 16$ , 1 H, H–C(12')). – MS.: 440 (41, M<sup>+</sup>), 211 (11), 155 (25), 145 (28), 127 (46), 109 (100), 69 (38), 43 (55).

11. *Physikalische Daten der Naturprodukte.* – 11.1. (–)-Azafrin-methylester (**1b**). Smp. 189°,  $[\alpha]_D^{20} = -39,3^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0,44$ ). – CD. (Dioxan, RT.): s. [14b]. CD. (Methanol, RT.): 244 (–2,21), 270 (+0,1), 300 (0). CD. (EPA<sup>18</sup>), –180°, s. Figur): 245 (–5,53), 275 (+0,48), 298 (–0,48), 311 (–0,64). – Die übrigen spektroskopischen Daten stimmen mit denjenigen der synthetisierten (enantiomeren) Verbindung (+)-**22** überein.

11.2. Aeginetinsäure-methylester (**23**). S. Tabelle und [6].

11.3. Aeginetin (**26**). Smp. 220–222°. – CD. (Methanol, RT.): 240 (–0,78), 255 (0), 287 (–0,41), 357 (+0,63).

11.4. (–)-(5R,6R)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro-12'-apo- $\beta$ -carotin-12'-säure-methylester (**27**). Smp. 142–143°. – UV./VIS. (EPA<sup>18</sup>): 405 S (65100), 392 (71100), 287 (23700), 227 (20900). – CD. (EPA, RT.): 288 (–1,23), 280 (–1,17), 264 (–0,24), 244 (–1,04). – CD. (EPA, –180°): 291 (–1,97), 280 (–1,82), 260 (0), 243 (–1,65).

12. *Herstellung von (5R)-5,8-Epoxy-5,8-dihydro-10'-apo- $\beta$ -carotin-10'-säure-methylester (29).* Zu einer Lösung von 80 mg (0,18 mmol) natürlichem (–)-Azafrin-methylester (**1b**) in 40 ml trockenem Äther/Benzol 1:1 wurden unter N<sub>2</sub> durch ein Septum 0,05 ml TiCl<sub>4</sub> gegeben. Die Lösung wurde sofort violett. Nach 5 Min. wurden 10 ml Aceton in die Lösung gespritzt, worauf die Farbe des Gemisches wieder nach Gelb-orange wechselte. Das Gemisch wurde mit wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft und auf einer Aluminiumoxid-Platte mit Hexan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:1 chromatographiert. Die polare Hauptzone erwies sich als nicht umgesetztes **1b** (43%). Die unpolare Hauptzone ergab nach der Eluierung und Kristallisation aus Methanol 19 mg (25%) **29**, Smp. 141–144°. – UV./VIS. (Äthanol): 395 (80700), 273 (19200), 225 (17500). – CD. (Äthanol, RT.): 300 (+0,18), 250 (+0,77), 225 (+4,07). – IR. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 3035m, 2930s, 2870s, 1708s, 1652w, 1619s, 1598s, 1554s, 1460s, 1437s, 1388s, 1372s, 1311s, 1195s, 1173s, 1139w, 1124w, 1069s, 1048w, 1020s, 1000m, 984s, 970s, 882m, 848m. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,12 und 1,16 (je s, je 3 H, 2 H<sub>3</sub>C–C(1)); 1,43 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(5)); 1,75 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(9)); 1,90 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(13')); 1,97 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(13)); 1,0–2,2 (m, 3 CH<sub>2</sub>); 3,73 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>); 5,16 (r-ähnlich, 2 H, H–C(7) und H–C(8)); 5,85 (d,  $J = 16$ , 1 H, H–C(11')); 6,0–7,2 (m, 7 H, 7 olefin. H); 7,36 (d,  $J = 16$ , 1 H, H–C(12')). – MS.: 422 (100, M<sup>+</sup>), 396 (23), 342 (23), 316 (23), 205 (28), 165 (26), 119 (30), 105 (39), 91 (46), 78 (32), 68 (35), 55 (41), 43 (74).

13. *Herstellung von (–)-(5R)-Dihydro-actinidiol (**30**).* Die Lösung von 19 mg (0,045 mmol) **29** in 30 ml Äther/Benzol 1:1 wurde mit 2,5 g NiO<sub>2</sub> [24] versetzt und bei RT. bis zur Entfärbung (20 Std.) gerührt.

Dann wurde durch *Celite* filtriert, der Rückstand mit Äther und Chloroform gewaschen und die Lösung i. V. eingedampft. Das Produkt wurde bei 95°/0,001 Torr destilliert; es setzte sich als kleine farblose Nadeln (Smp. 41°) an der Glaswand an. Ausbeute 2,7 mg (33%). Identifizierung durch GC., Spektren und Vergleich mit einer authentischen Probe [25]. – CD. (Äthanol): 215 (–14,43).

14. *Herstellung von (5S,6R)-5,6-Epoxy-5,6-dihydro-10'-apo-β-carotin-10'-säure-methylester (32)*. Zu einer Lösung von 302,4 mg (0,45 mmol) Sulfuran<sup>21)</sup> **31** (hergestellt nach [26]) in 50 ml trockenem CHCl<sub>3</sub> wurden 80 mg (0,18 mmol) **1b** gegeben. Die Lösung wurde 20 Min. bei RT. gerührt und dann mit 20proz. wässriger KOH-Lösung ausgeschüttelt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wurde in Äther aufgenommen und auf –25° gekühlt, worauf das Nebenprodukt C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH auskristallisierte und abfiltriert wurde. Das Produkt wurde mit Toluol/Essigester 4:1 auf einer Kieselgelplatte, die mit Toluol/Picolin 20:1 imprägniert worden war, chromatographiert. Nach Elution und Umkristallisation aus Methanol wurden 54 mg (71%) **32** erhalten, Smp. 148–149°. – UV./VIS. (Äthanol): 417 (75600), 398 S (67400), 307 (12300), 289 (12500), 244 (14300). – CD. (Äthanol): 350 (–0,20), 295 (+0,95), 270 (+0,68), 240 (+9,16), 212 (–6,31). – IR. (CCl<sub>4</sub>): 3040m, 2955s, 2930s, 2875m, 1720s, 1620s, 1591m, 1545m, 1438s, 1400m, 1372m, 1312s, 1268s, 1250m, 1240w, 1210w, 1194s, 1168s, 1120w, 1076w, 1048w, 1020m, 981s, 968s, 930w, 900w. – <sup>1</sup>H-NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 0,95 und 1,11 (je s, je 3 H, 2 H<sub>3</sub>C–C(1)); 1,15 (s, 3 H, H<sub>3</sub>C–C(5)); 1,92, 1,94 und 1,99 (je s, je 3 H, H<sub>3</sub>C–C(9), H<sub>3</sub>C–C(13) und H<sub>3</sub>C–C(13')); 1,0–2,2 (m, 3 CH<sub>2</sub>); 3,74 (s, 3 H, COOCH<sub>3</sub>); 5,89 (d, J=16, 1 H, H–C(7)); 5,87 (d, J=16, 1 H, H–C(11')); 6,0–7,1 (m, 8 H, 8 olefin. H); 7,38 (d, J=16, 1 H, H–C(12')). – MS.: 422 (100, M<sup>+</sup>), 342 (50), 283 (76), 205 (95), 199 (69), 197 (55), 192 (59), 183 (62), 177 (80), 171 (83), 165 (74).

15. *Herstellung von (5S)-5,8-Epoxy-5,8-dihydro-10'-apo-β-carotin-10'-säure-methylester (33) und (+)-(5S)-Dihydro-actinidiol (34)*. In eine Lösung von 15 mg (0,035 mmol) **32** in 30 ml CHCl<sub>3</sub> wurde wenig gasförmiges HCl eingeleitet. Nach 2 Min. wurde mit wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Rohprodukt auf einer Kieselgelplatte mit Toluol/Essigester 4:1 chromatographiert: 9,8 mg (65%) **33**.

Das chromatographierte **33** wurde in 40 ml Äther/Benzol 1:1 gelöst und analog Kap. 13. mit NiO<sub>2</sub> abgebaut und aufgearbeitet: 2,2 mg (53%) **34** als farbloses Öl. – CD. (Äthanol): 213 (+14,31).

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. Dragendorff, «Die Heilpflanzen», F. Enke, Stuttgart 1898, S. 608.
- [2] F. Mayer, «Chemie der organischen Farbstoffe», J. Springer, Berlin 1935, 3. Aufl., Vol. 2, S. 53 ff.
- [3] S. P. Singh, S. Bhattacharji & A. B. Sen, J. Indian Chem. Soc. **40**, 925 (1963).
- [4] T. R. Rajagopalan & T. R. Seshadri, Current Sci. (India) **33**, 174 (1964); vgl. Chem. Abstr. **60**, 14826 (1964).
- [5] R. R. Upadhyay & E. Hecker, Phytochemistry **13**, 752 (1974).
- [6] a) S. S. Dighe & A. B. Kulkarni, Indian J. Chem. **11**, 404 (1973); b) *idem*, *ibid.* **12**, 413 (1973); c) *idem*, *ibid.* **12**, 414 (1973); d) S. S. Dighe, S. V. Manerikar & A. B. Kulkarni, *ibid.* **15**, 546 (1977).
- [7] M. Martínez, «Las Plantas Medicinales de México», terc. Ed. Ediciones Botas, México 1944, S. 351.
- [8] a) C. Liebermann, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **44**, 850 (1911); b) C. Liebermann & W. Schiller, *ibid.* **46**, 1973 (1913); c) C. Liebermann & G. Mühle, *ibid.* **48**, 1653 (1915).
- [9] a) R. Kuhn, A. Winterstein & H. Roth, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **64**, 333 (1931); b) R. Kuhn & A. Winterstein, *ibid.*, **65**, 1873 (1932); c) R. Kuhn & A. Deutsch, *ibid.* **66**, 883, 891 (1933); d) R. Kuhn & H. Brockmann, *ibid.* **67**, 885 (1934); e) R. Kuhn & H. Brockmann, Justus Liebigs Ann. Chem. **516**, 95 (1935).
- [10] H. Müller & P. Karrer, Helv. Chim. Acta **48**, 291 (1965).
- [11] W. Vetter, G. Englert, N. Rigassi & U. Schwieter, in 'Carotenoids', Herausgeber O. Isler, H. Gutmann & U. Solms, Birkhäuser, Basel 1971, S. 230.
- [12] B. C. L. Weedon, Pure Appl. Chem. **35**, 113 (1973).
- [13] M. Akhtar, A. E. Faruk, C. J. Harris, G. P. Moss, S. W. Russell & B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc., Perkin I, 1978, 1511.

<sup>21)</sup> Alle Reaktionen mit dem Sulfuran **31** wurden in ausgeglühten Reaktionsgefässen in einem N<sub>2</sub>-Handschuhkasten durchgeführt.

- [14] a) *W. Eschenmoser & C. H. Eugster*, 4. International Symposium on Carotenoids, Bern 1975, Abstracts S. 9; b) *idem*, *Helv. Chim. Acta* 58, 1722 (1975); c) *U. Vögeli, W. Eschenmoser & C. H. Eugster*, *ibid.* 58, 2044 (1975).
- [15] *G. P. Moss & B. C. L. Weedon*, in 'Chemistry and Biochemistry of Plant Pigments', Ed. T. W. Goodwin, Academic Press NY, 1976, 2. Ed., Vol. 1, S. 159, Formel 61.
- [16] *W. Eschenmoser, P. Uebelhart & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* 64, 2681 (1981).
- [17] *H. Pommer*, *Angew. Chem.* 72, 811 (1960).
- [18] *A. Zumbunn*, Dissertation, Universität Zürich, in Vorbereitung.
- [19] *E. Corey & A. Venkateswarlu*, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 6190 (1972).
- [20] *W. Stiltz & H. Pommer*, DOS 1.109671 (1961); vgl. *Chem. Abstr.* 56, 8571 (1962).
- [21] *G. Pattenden, J. E. Way & B. C. L. Weedon*, *J. Chem. Soc. C* 1970, 235.
- [22] *T. Endo, H. Taguchi, H. Sasaki & T. Yosioka*, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 27, 2807 (1979).
- [23] *W. Eschenmoser & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* 61, 822 (1978).
- [24] *H. Cadosch & C. H. Eugster*, *Helv. Chim. Acta* 57, 1466 (1974).
- [25] *S. Ise, S. B. Hyeon, S. Katsumura & T. Sakan*, *Tetrahedron Lett.* 1972, 2517.
- [26] *J. C. Martin, J. A. Franz & R. Arhart*, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 4604 (1974).