

# Synthese von (all-*E*,14*S*)-14,15-Epoxy- 14,15-dihydrogeranylgeranial und 1,2-Epoxy-1,2-dihydrophytoen\*\*

Christoph Arm, Rudolf Schwabe und Hanspeter Pfander\*

**Abstract:** The first synthesis of the optically active geranylgeranial oxide (*S*)-1 starting from *D*-mannitol including a sulfone coupling reaction as the key step is reported. Racemic phytoene oxide 2 was synthesized for the first time by coupling racemic 1 with geranylgeranyl-Wittig salt 18.

Carotinoide mit einer Epoxybrücke in der acyclischen Ψ-Endgruppe wurden erstmals von Britton et al.<sup>[1]</sup> aus Tomaten (*Lycopersicon esculentum*) isoliert und später auch im Bittersüssen Nachtschatten (*Solanum dulcamara*) nachgewiesen<sup>[2]</sup>. Bald danach gelang es, eine Reihe dieser Verbindungen in racemischer und zum Teil auch in optisch aktiver Form zu synthetisieren<sup>[3]</sup>, so dass die Struktur der Naturprodukte bewiesen werden konnte. Nun berichten wir über die Synthese von Geranylgeranialepoxid (*S*)-1 aus *D*-Mannit, welche nicht nur einen Zugang zu optisch aktivem 1,2-Epoxy-1,2-dihydrophytoen 2 eröffnen soll, sondern auch für die Synthese von weiteren optisch aktiven Naturstoffen wie z. B. von Cembranoiden<sup>[4]</sup> wegbereitend sein könnte.

Der chirale C<sub>5</sub>-Baustein (*S*)-3<sup>[5]</sup> wurde mit Acetylmethylen(triphenyl)phosphoran zum Keton (*R*)-4 verlängert. Durch katalytische Hydrierung und die Umsetzung mit Vinylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran (THF) wurde der tertiäre Alkohol (3*RS*,6*R*)-5 erhalten (Ausbeute 73%), der mit PBr<sub>3</sub> zum Bromid (*R*)-6 reagierte (Schema 1), welches in situ weiter umgesetzt wurde.

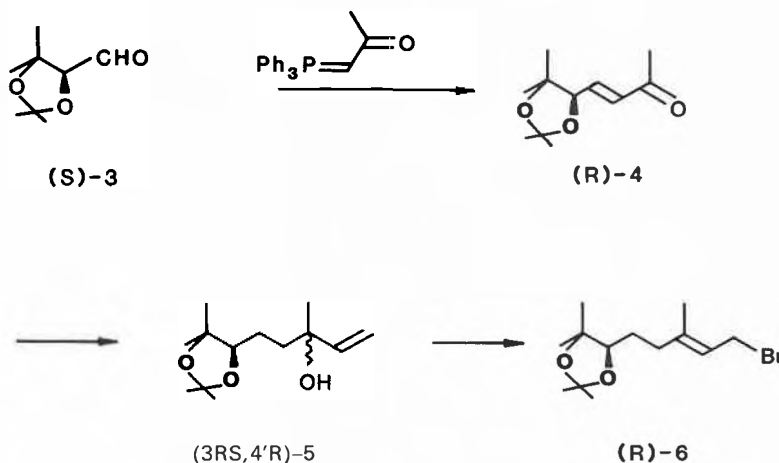
Zur Kettenverlängerung um eine C<sub>10</sub>-Einheit diente der Sulfonalkohol 7, der aus Geranylacetat 8 hergestellt wurde (Schema 2). (*E*)-8 lässt sich mit SeO<sub>2</sub> und *tert*-Butyl-

wandelt wurde (Ausbeute bezogen auf 8: 35%).

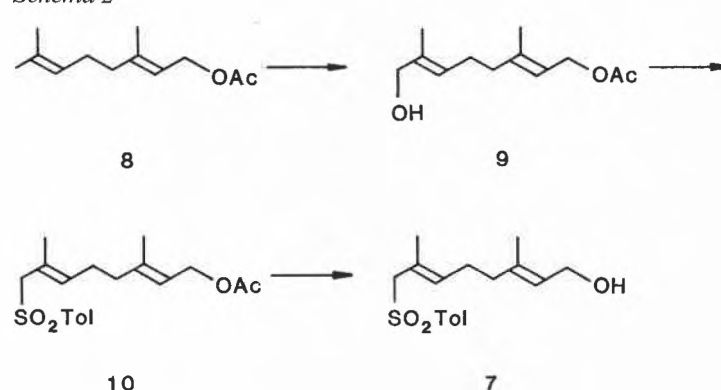
Die Kupplungsreaktion<sup>[6,7]</sup> des Bromids (*R*)-6 mit dem Sulfon 7 zu (8*RS*,14*R*)-11 erfolgte mit 2 Äquivalenten *n*-Butyllithium in THF bei -70°C (Ausbeute bezogen auf (3*RS*,6*R*)-5: 73%). Reduktion der Sulfongruppe mit Na/Hg (5%) in siedendem Ethanol ergab den Alkohol (*R*)-12 (Ausbeute 90%). (*R*)-12 wurde in Ac<sub>2</sub>O/Pyridin acetyliert und das Acetat (*R*)-13 durch Behandlung mit saurem Ionenaustauscher (Amberlite IR-120) in Ethylenglycol/Dimethoxyethan in das Diol (*R*)-14 umgewandelt (Schema 3). Die Mesylierung der sekundären OH-Gruppe mit MesCl in Pyridin und anschließende Einwirkung von K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in Methanol ergaben Geranylgeranialepoxid (*S*)-15, das mit MnO<sub>2</sub> zum Geranylgeranialepoxid (*S*)-1 oxidiert wurde (Ausbeute bezogen auf (*R*)-12: 12%).

Im Hinblick auf die Synthese von (2*S*)-1,2-Epoxy-1,2-dihydrophytoen (*S*)-2 haben wir Vorversuche mit racemischem Ausgangsmaterial durchgeführt. (all-*E*)-Geranylinalool 16 wurde zuerst mit PBr<sub>3</sub> bromiert und dann mit Tetrabutylammoniumacetat in Aceton zu (all-*E*)-Geranylgeranylacetat 17 umgesetzt (Ausbeute nach HPLC-Trennung von *E/Z*-Isomeren: 45%). Die Epoxidierung nach *van Tamelen*<sup>[8,9]</sup> mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) in THF/H<sub>2</sub>O und Behandlung des dabei gebildeten Bromhydrins mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/

Schema 1



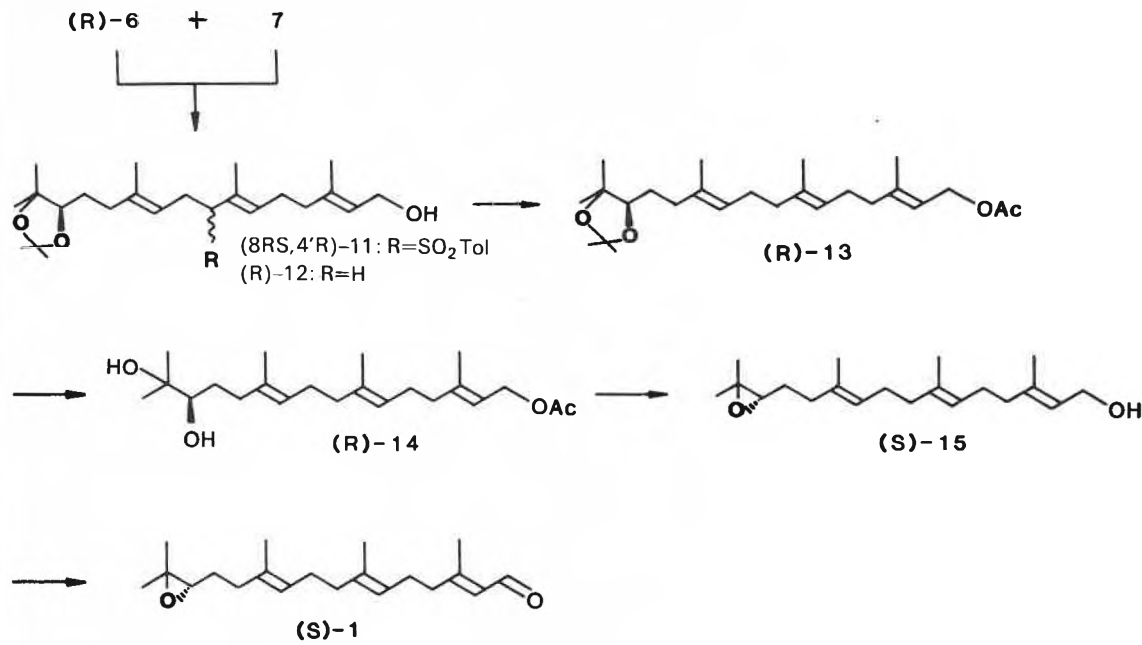
Schema 2



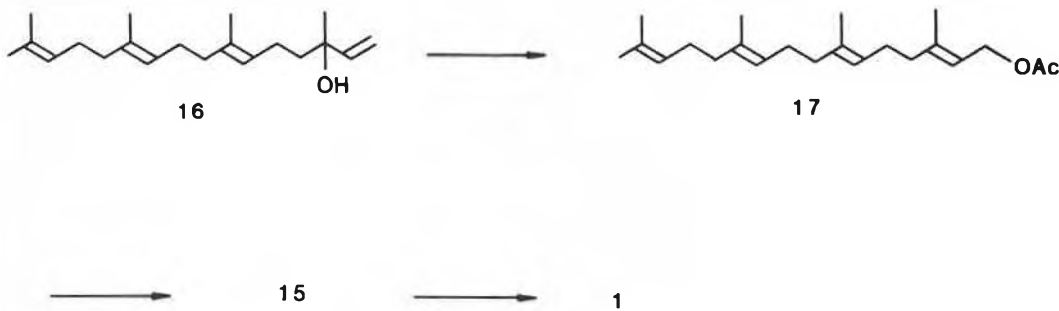
\* Korrespondenz: Prof. Dr. H. Pfander  
Institut für Organische Chemie  
Universität Bern  
Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

\*\* Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, unterstützt.

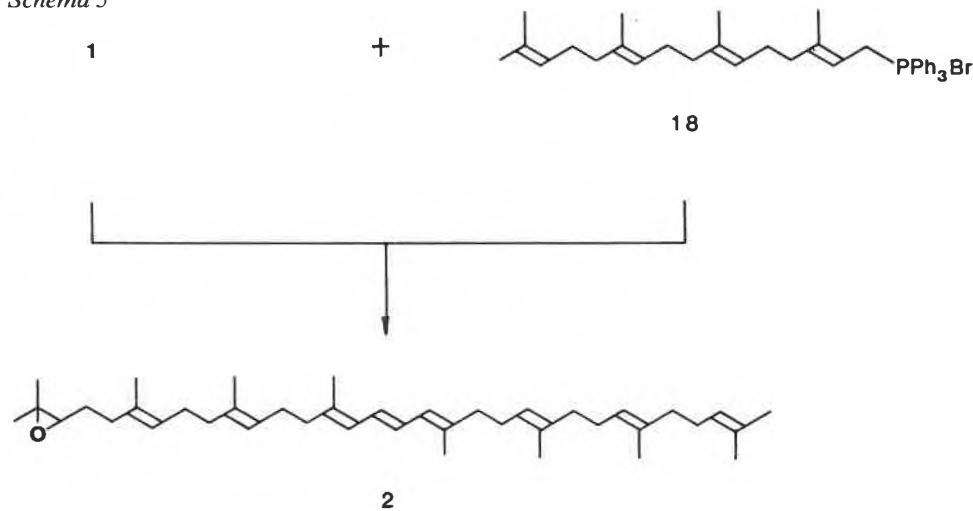
Schema 3



Schema 4



Schema 5



MeOH ergaben den Epoxyalkohol **15** (Schema 4), der anschliessend zum Aldehyd **1** oxidiert wurde (Ausbeute 32%).

Eine Zweiphasen-Wittig-Reaktion (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2N NaOH) von **1** mit Geranylgeranyl-triphenylphosphoniumbromid **18**, das aus **16** durch sukzessive Umsetzung mit PBr<sub>3</sub> und mit Triphenylphosphan erhältlich ist (Ausbeute 20%), ergab das Phytoenepoxid **2** in 15% Ausbeute bezogen auf **1**.

Die spektroskopischen Daten von **2** sind mit der Struktur im Einklang. Im UV/VIS-Spektrum sind erwartungsgemäss die Maxima bei 297, 285 und 274 nm sowie der Habitus identisch mit denjenigen von Phytoen<sup>[10]</sup>. Das Massenspektrum zeigt das Molekülion bei *m/z* 560 sowie die charakteristischen Fragmente *M*<sup>+</sup> - 18, *M*<sup>+</sup> - 137, *M*<sup>+</sup> - 205 und *M*<sup>+</sup> - 221. Im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz) von **2** erscheint das Signal von H-C(2) als Triplet

bei δ = 2.711, die Signale der Methylgruppen an C(1) findet man ähnlich wie im Falle von 1,2-Epoxy-1,2-dihydro- $\zeta$ -carotin bei δ = 1.271 und 1.312. Dieses Spektrum weist unser Syntheseprodukt **2** als ein (15 *E/Z*)-Gemisch aus H-C(15) und H-C(15') der (*E*)-Verbindung liefern Multipletts bei δ = 6.325-6.365, die entsprechenden Protonen der (*Z*)-Verbindung liefern stark hochfeld-verschobene Signale bei 6.080-6.170. H-C(14) und H-C(14') der

(E)-Verbindung geben ein breites Dublett bei  $\delta = 5.918$ , die entsprechenden Protonen der (Z)-Verbindung ein tieffeldverschobenes Dublett bei 6.312<sup>[11]</sup>. Eine vollständige Trennung der beiden Isomere mit HPLC in präparativem Maßstab konnte nicht erreicht werden. Versuche mit verschiedenen stationären Phasen (Silicagel, Nitrilphase, Octadecylsilan-Umkehrphase) und verschiedenen Eluenten führten bisher zu unvollständigen Trennungen. Aus diesem Grund wurde die Synthese von optisch aktivem (S)-2 aus (S)-1 noch nicht begonnen.

#### Experimentelles

(3*R,S,4'R*)-3-Methyl-5-(2',2',5',5'-tetramethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-1-penten-3-ol ((3*R,S,4'R*)-5): Eine Lösung von 1.68 g (8.48 mmol) (R)-4 in 50 mL abs. EtOH wurde mit 200 mg Pd/C (10%) versetzt und während 2 h unter H<sub>2</sub> gerührt. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert und das Filtrat eingedampft: 1.55 g (91%) hellgelbe Flüssigkeit ( $[\alpha]_D^{25} = +10.3^\circ$  ( $c = 0.97$ , CHCl<sub>3</sub>)). Diese wurde in 25 mL abs. THF gelöst und bei 0°C zu 29.2 mmol Vinylmagnesiumbromid (hergestellt aus 0.69 g (29.2 mmol) Mg und 3.12 g (29.2 mmol) Vinylbromid) in 30 mL abs. THF getropft. Das Gemisch wurde nach 1 h mit 60 mL gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hydrolysiert und anschließend wässrig aufgearbeitet. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (1.82 g gelbe Flüssigkeit) wurde mit Flash-Chromatographie an Silicagel (Säule 3 × 15 cm, Hexan/EtOAc 3:1) gereinigt: 1.61 g (91.4%) farblose Flüssigkeit. – IR (CHCl<sub>3</sub>): 720s, 850m, 920m, 1000m, 1030m, 1120s, 1200s, 1265m, 1370s, 1380s, 1410w, 1455m, 1730w, 2870w, 2940m, 2980s, 3090w, 3300–3550w, 3600w. – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.10, 1.24 (2s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>-C(5')), 1.30, 1.41 (2s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> der Isopropylidengruppe), 1.33 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-C(3)), 1.40–1.85 (m, 4 H, H<sub>2</sub>C(4), H<sub>2</sub>C(5)), 2.27, 2.67 (2 br.s, 1 H, HO-C(3)), 3.65 (m, 1 H, H-C(4')). 5.060, 5.070 (2dd,  $J_{cis} = 11$ ,  $J_{gem} = 1.5$ , 1 H, *trans*-H-C(1)), 5.230, 5.236 (2dd,  $J_{trans} = 1.5$ ,  $J_{gem} = 1.5$ , 1 H, *cis*-H-C(1)), 5.887, 5.917 (2dd,  $J_{cis} = 11$ ,  $J_{trans} = 1.5$ , 1 H, H-C(2)). – MS: 213 (9, M<sup>+</sup> – 15), 195 (3), 153 (10), 112 (8), 97 (15), 93 (17), 81 (35), 72 (34), 71 (68), 59 (55), 58 (27), 43 (100), 40 (42).

(4*R,2E*)-1-Brom-3-methyl-5-(2',2',5',5'-tetramethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-2-penten ((R)-6): Zur Lösung von 1.29 g (4.78 mmol) PBr<sub>3</sub> und 0.15 mL Pyridin in 40 mL Petrolether wurden bei –10°C unter Rühren 2.64 g (11.55 mmol) (3*R,S,4'R*)-5 in 5 mL Petrolether getropft. Nach 1 h wurden 20 mL Eis/H<sub>2</sub>O zugegeben und die organische Phase abgetrennt. Die H<sub>2</sub>O-Phase wurde 3mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinigte organische Phase mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und NaCl-Lösungen gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt (2.57 g gelbe Flüssigkeit) wurde ohne Reinigung möglichst rasch weiterverarbeitet.

(E,E)-8-Hydroxy-3,7-dimethyl-2,6-octadien-1-ylacetat (9): Zur Lösung von 13.87 g (125 mmol) SeO<sub>2</sub> in 180 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden bei 0°C unter Rühren 128.5 mL *t*-BuOOH (70% in H<sub>2</sub>O) gegeben und 30 min im Dunkeln bei RT gerührt. Dann wurden 49 g (250 mmol) 8 in 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei 4°C belassen. Danach wurde 2mal mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und 3mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Zur Reduktion des als Nebenprodukt entstandenen Aldehyds wurde der Rückstand in 200 mL abs. EtOH aufgenommen und bei 0°C unter Rühren mit soviel NaBH<sub>4</sub> versetzt, bis im DC kein Aldehyd mehr nachweisbar war. Anschließend wurden 200 mL H<sub>2</sub>O zugegeben und EtOH abdestilliert. Die H<sub>2</sub>O-Phase wurde 3mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinigten Et<sub>2</sub>O-Extrakte mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (49.7 g gelbe Flüssigkeit) wurde durch Kugelrohrdestillation (135°C, 10<sup>–2</sup> mbar) gereinigt: 36.15 g (68.2%) farblose Flüssigkeit. – IR (Film): 955w, 1020m, 1230s, 1365m, 1440m, 1720s, 1740s, 2860m, 2920m, 3100–3600w. – <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.65, 1.70 (2s, 6 H, CH<sub>3</sub>-C(3), CH<sub>3</sub>-C(7)), 2.05 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(1)), 1.90–2.30 (m, 5 H, H<sub>2</sub>C(4), H<sub>2</sub>C(5), HO-C(8)), 4.00 (br.s., 2 H, H<sub>2</sub>C(8)), 4.60 (d,  $J = 7$ , 2

H, H<sub>2</sub>C(1)), 5.15–5.60 (m, 2 H, H-C(2), H-C(6)). – MS: 152 (2, M<sup>+</sup> – 60), 134 (13), 121 (26), 119 (12), 107 (7), 93 (23), 84 (68), 67 (45), 55 (33), 43 (100), 41 (40).

(E,E)-3,7-Dimethyl-8-(*p*-toluolsulfonyl)-2,6-octadien-1-ylacetat (10): Zu 3.53 g (13.03 mmol) PBr<sub>3</sub> und 0.2 mL Pyridin in 80 mL Petrolether wurden bei –20°C unter Rühren 7.0 g (33.02 mmol) 9 in 40 mL Et<sub>2</sub>O und 20 mL Petrolether getropft. Nach 1.5 h wurde das Reaktionsgemisch auf Eis/H<sub>2</sub>O gegossen und die H<sub>2</sub>O-Phase 3mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde 3mal mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- und 3mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (6.08 g gelbe Flüssigkeit) wurde in 70 mL DMF gelöst und unter Rühren bei RT mit 4.57 g (25.8 mmol) *N*-*p*-toluolsulfonat versetzt. Nach 3 h wurde auf H<sub>2</sub>O gegossen und 3mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten Et<sub>2</sub>O-Extrakte wurden 2mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (6.55 g gelbes Öl) wurde mit Flash-Chromatographie an Silicagel (Säule 5 × 15 cm, Hexan/EtOAc 2:1) gereinigt: 4.28 g (53% bzgl. 9) klare, farblose, viskose Flüssigkeit. – IR (CHCl<sub>3</sub>): 670w, 735w, 820w, 955w, 1020w, 1085m, 1130m, 1150m, 1160w, 1230s, 1290w, 1300m, 1315m, 1365w, 1380w, 1445w, 1600w, 1730s, 2920w. – <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.60, 1.70 (2s, 6H, CH<sub>3</sub>-C(3), CH<sub>3</sub>-C(7)), 1.80–2.30 (m, 4 H, H<sub>2</sub>C(4), H<sub>2</sub>C(5)), 2.00 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(1)), 2.35 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-Aromat), 3.65 (s, 2 H, H<sub>2</sub>C(8)), 4.50 (d,  $J = 7$ , 2 H, H<sub>2</sub>C(1)), 4.90–5.20 (m, 1 H, H-C(6)), 5.20 (t,  $J = 7$ , 1 H, H-C(2)), 7.20–7.90 (m, 4 H, H-Aromat). – MS: 307 (3, M<sup>+</sup> – 43), 290 (1, M<sup>+</sup> – 60), 195 (15), 155 (18), 139 (17), 135 (100), 134 (68), 119 (27), 107 (61), 93 (95), 91 (61), 84 (32), 79 (30), 67 (24), 55 (21), 49 (31), 43 (100).

(E,E)-3,7-Dimethyl-8-(*p*-toluolsulfonyl)-2,6-octadien-1-ol (7): Zu 4.10 g (11.71 mmol) 10 wurden 70 mL abs. MeOH und 4.0 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gegeben und 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 70 mL H<sub>2</sub>O verdünnt und das MeOH abdestilliert. Die H<sub>2</sub>O-Phase wurde 3mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinigten Extrakte 3mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt, 3.55 g (98%) farblose Flüssigkeit, war für die Weiterverarbeitung genügend rein. – IR (Film): 670m, 740w, 880w, 1020m, 1090s, 1130s, 1445m, 1160m, 1290m, 1300s, 1315s, 1385w, 1400w, 1445w, 1600w, 1865w, 2920m, 2990w, 3200–3600w. – <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.60, 1.70 (2s, 6 H, CH<sub>3</sub>-C(3), CH<sub>3</sub>-C(7)), 1.70–2.40 (m, 4 H, H<sub>2</sub>C(4), H<sub>2</sub>C(5)), 2.45 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-Aromat), 3.70 (s, 2 H, H<sub>2</sub>C(8)), 4.10 (d,  $J = 7$ , 2 H, H<sub>2</sub>C(1)), 4.95–5.50 (m, 2 H, H-C(2), H-C(6)), 7.20–7.90 (m, 4 H, H-Aromat). – MS: 290 (1, M<sup>+</sup> – 18), 153 (3), 135 (35), 134 (46), 107 (49), 93 (100), 91 (52), 79 (45), 67 (25), 55 (51), 43 (20), 41 (34).

(all-E,8*R,S,4'R*)-13-(2',2',5',5'-Tetramethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-8-(*p*-toluolsulfonyl)-3,7,11-trimethyl-2,6,10-tridecatrien-1-ol ((all-E,8*R,S,4'R*)-11): Zu 0.87 g (2.82 mmol) Sulfon 7 in 20 mL frisch getrocknetem THF wurden bei –70°C unter Rühren 3.56 mL (5.70 mmol) *n*-BuLi (1.6 m in Hexan) getropft. Das gelbe Reaktionsgemisch wurde während 1 h bei –70°C gerührt. Dann wurde 0.97 g (3.34 mmol) Bromid (R)-6 in 10 mL abs. THF langsam zugegeben. Nach 1 h Weiterführen bei –70°C wurde die Lösung auf H<sub>2</sub>O gegossen, die H<sub>2</sub>O-Phase 3mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde 3mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1.72 g gelbe Flüssigkeit) wurde mit Flash-Chromatographie an Silicagel (Säule 3 × 15 cm, Hexan/EtOAc 3:2) gereinigt: 1.04 g (73%) farblose Flüssigkeit. – IR (Film): 665m, 730m, 815w, 915w, 1000m, 1085m, 1115m, 1140s, 1200m, 1215m, 1285m, 1300m, 1310m, 1370m, 1445w, 1600w, 2860m, 2930m, 2980m, 3100–3600w. – <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.05, 1.15 (2s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>-C(5')), 1.25, 1.35 (2s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> der Isopropylidengruppe), 1.30–3.00 (m, 11 H, H<sub>2</sub>C(4), H<sub>2</sub>C(5), H<sub>2</sub>C(9), H<sub>2</sub>C(12), H<sub>2</sub>C(13), HO-C(1)), 2.40 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-Aromat), 3.25–3.75 (m, 2 H, H-C(8), H-C(4')), 4.10 (d,  $J = 7$ , 2 H, H<sub>2</sub>C(1)), 5.35 (t,  $J = 7$ , 1 H, H-C(2)), 4.75–5.25 (m, 2 H, H-C(6), H-C(10)), 7.20–7.90 (m, 4 H, H-Aromat). – MS: 121 (1), 119 (1), 88 (9), 86 (64), 84 (100), 59 (2), 49 (12), 47 (18), 43 (3).

(all-E,4*R*)-13-(2',2',5',5'-Tetramethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-3,7,11-trimethyl-2,6,10-tridecatrien-1-ol ((all-E,4*R*)-12): 3.56 g (6.87 mmol) (8*R,S,4'R*)-11 wurden in 60 mL abs. EtOH gelöst und nacheinander mit 10.5 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> und 31.5 g Na/Hg (5%) versetzt.

Diese Mischung wurde während 7 h am Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde über Celite filtriert, das Filtrat mit 60 mL H<sub>2</sub>O verdünnt und EtOH abdestilliert. Die H<sub>2</sub>O-Phase wurde 3mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinigten Extrakte mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (2.60 g gelbliche Flüssigkeit) wurde mit Flash-Chromatographie an Silicagel (Säule 5 × 15 cm, Hexan/EtOAc 3:1) gereinigt: 2.26 g (90.4%) farblose Flüssigkeit,  $[\alpha]_D^{25} = -5.81^\circ$  ( $c = 1.635$ , CHCl<sub>3</sub>) – IR (Film): 855w, 1000s, 1110m, 1200m, 1220s, 1230m, 1270w, 1370s, 1375s, 1445m, 2860m, 2930s, 2980s, 3100–3600m. – <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O): 1.05, 1.20 (2s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>-C(5')), 1.30, 1.40 (2s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> der Isopropylidengruppe), 1.65 (br.s., 9 H, CH<sub>3</sub>-C(3), CH<sub>3</sub>-C(7), CH<sub>3</sub>-C(11)), 1.30–2.50 (m, 12 H, H<sub>2</sub>C(4), H<sub>2</sub>C(5), H<sub>2</sub>C(8), H<sub>2</sub>C(9), H<sub>2</sub>C(12), H<sub>2</sub>C(13)), 3.65 (m, 1 H, H-C(4')), 4.10 (br.d,  $J = 7$ , 2 H, H<sub>2</sub>C(1)), 5.40 (br.t,  $J = 7$ , 1 H, H-C(2)), 4.90–5.30 (m, 2 H, H-C(6), H-C(10)). – MS: 349 (4, M<sup>+</sup> – 15), 306 (1), 288 (4), 245 (1), 220 (2), 202 (8), 189 (5), 175 (3), 161 (13), 153 (23), 135 (38), 121 (28), 119 (24), 107 (38), 93 (44), 81 (78), 71 (100), 59 (29), 43 (33).

(all-E,4*R*)-13-(2',2',5',5'-Tetramethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl)-3,7,11-trimethyl-2,6,10-tridecatrien-1-ylacetat ((all-E,4*R*)-13): Zu 3.58 g (9.84 mmol) (R)-12 wurden 60 mL Ac<sub>2</sub>O/Pyridin (2:1) zugegeben und 1 h bei RT gerührt. Dann wurden 40 mL gesättigte NaHCO<sub>3</sub>-Lösung zugegeben und 30 min bei RT gerührt. Die Lösung wurde 3mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinigten Extrakte nacheinander mit 2*N* HCl, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- sowie NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, 3.78 g (91.1%) farblose Flüssigkeit, war für die Weiterverarbeitung genügend rein. Für die Messung der physikalischen Daten wurde eine Probe an Silicagel (Hexan/EtOAc 7:1) chromatographiert,  $[\alpha]_D^{25} = -5.29^\circ$  ( $c = 0.91$ , CHCl<sub>3</sub>). – IR (Film): 850w, 910w, 1000m, 1020m, 1110m, 1200m, 1230s, 1270m, 1365s, 1370m, 1440w, 1740s, 2850m, 2920m, 2960m. – <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.05, 1.20 (2s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub>-C(5')), 1.30, 1.40 (2s, 6 H, 2 CH<sub>3</sub> der Isopropylidengruppe), 1.60, 1.70 (2s, 9 H, CH<sub>3</sub>-C(3), CH<sub>3</sub>-C(7), CH<sub>3</sub>-C(11)), 2.00 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(1)), 1.40–2.80 (m, 12 H, H<sub>2</sub>C(4), H<sub>2</sub>C(5), H<sub>2</sub>C(8), H<sub>2</sub>C(9), H<sub>2</sub>C(12), H<sub>2</sub>C(13)), 3.65 (m, 1 H, H-C(4')), 4.55 (d,  $J = 7$ , 2 H, H<sub>2</sub>C(1)), 5.35 (br.t,  $J = 7$ , 1 H, H-C(2)), 4.85–5.30 (m, 2 H, H-C(6), H-C(10)). – MS: 185 (1), 143 (1), 136 (2), 125 (2), 121 (3), 107 (3), 95 (8), 93 (8), 84 (10), 81 (9), 69 (24), 59 (8), 43 (100), 41 (25).

(all-E,14*R*)-14,15-Dihydroxy-3,7,11,15-tetramethyl-2,6,10-hexadecatrien-1-ylacetat ((R)-14): Zu 0.60 g (1.42 mmol) (R)-13 wurden 20 mL Ethylenglycol und 10 mL Dimethoxyethan sowie 5.0 g Amberlite IR-120 (aktiviert mit 2*N* HCl) gegeben und 40 h bei 45°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt und filtriert. Das Filtrat wurde mit gesättigter NaCl-Lösung neutral gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (0.91 g gelbes, viskoses Öl) wurde mit Flash-Chromatographie an Silicagel (Säule 3 × 15 cm, Hexan/EtOAc 2:1) gereinigt: 0.20 g (38.5%) farblose, viskose Flüssigkeit,  $[\alpha]_D^{25} = +15.4^\circ$  ( $c = 1.54$ , CHCl<sub>3</sub>). – IR (CHCl<sub>3</sub>): 605w, 950m, 1020m, 1070m, 1110m, 1160w, 1200–1250s, 1365s, 1380s, 1440m, 1670w, 1710s, 1725s, 2850m, 2930s, 2970s, 3200–3650m. – <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O): 1.15, 1.20 (2s, 6 H, H<sub>2</sub>C(16), CH<sub>3</sub>-C(15)), 1.60, 1.70 (2s, 9 H, CH<sub>3</sub>-C(3), CH<sub>3</sub>-C(7), CH<sub>3</sub>-C(11)), 2.05 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-COO-C(1)), 1.35–2.90 (m, 12 H, H<sub>2</sub>C(4), H<sub>2</sub>C(5), H<sub>2</sub>C(8), H<sub>2</sub>C(9), H<sub>2</sub>C(12), H<sub>2</sub>C(13)), 3.35 (m, 1 H, H-C(14)), 4.60 (d,  $J = 7$ , 2 H, H<sub>2</sub>C(1)), 5.35 (br.t,  $J = 7$ , 1 H, H-C(2)), 4.90–5.30 (m, 2 H, H-C(6), H-C(10)). – MS: 189 (1), 187 (1), 173 (1), 161 (3), 153 (5), 143 (18), 135 (10), 125 (7), 121 (9), 119 (7), 107 (13), 93 (25), 81 (46), 71 (60), 59 (33), 43 (100).

(all-E,14*S*)-14,15-Epoxy-3,7,11,15-tetramethyl-2,6,10-hexadecatrien-1-ol ((S)-15): Zur Lösung von 74.5 mg (0.650 mmol) MeSCl in 4 mL Pyridin wurden bei 0°C unter Rühren 216 mg (0.590 mmol) (R)-14 in 3 mL Pyridin getropft. Nach 5 h wurde die Reaktionslösung auf Eis/2*N* HCl gegossen und 2mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung neutral gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (290 mg gelbe Flüssigkeit) wurde in 15 mL abs. MeOH gelöst und mit 1.5 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> während 1 h bei RT gerührt, filtriert, das Filtrat mit 15 mL H<sub>2</sub>O verdünnt und MeOH abdestilliert. Die H<sub>2</sub>O-Phase wurde 3mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinigten Extrakte mit gesät-

tigter NaCl-Lösung neutral gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (170 mg gelbe Flüssigkeit) wurde an Silicagel (Hexan/EtOAc 2:1) chromatographiert: 74 mg (40.9%) farblose Flüssigkeit,  $[\alpha]_D^{25} = -3.02^\circ$  ( $c = 1.92$ , CHCl<sub>3</sub>). – IR (Film): 680w, 730w, 870w, 1010w, 1120m, 1245w, 1320w, 1375m, 1445m, 2850s, 2920s, 2950s, 3100–3600m. – <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.20, 1.25 (2s, 6 H, H<sub>3</sub>C(16), CH<sub>3</sub>-C(15)), 1.60 (br.s, 9 H, CH<sub>3</sub>-C(3), CH<sub>3</sub>-C(7), CH<sub>3</sub>-C(11)), 1.80–2.30 (m, 12 H, H<sub>2</sub>C(4), H<sub>2</sub>C(5), H<sub>2</sub>C(8), H<sub>2</sub>C(9), H<sub>2</sub>C(12), H<sub>2</sub>C(13)), 2.70 (t,  $J = 6$ , 1 H, H-C(14)), 4.10 (d,  $J = 7$ , 2 H, H<sub>2</sub>C(1)), 4.90–5.30 (m, 2 H, H-C(6), H-C(10)), 5.35 (br.t,  $J = 7$ , 1 H, H-C(2)). – MS: 228 (1,  $M^+ - 18$ ), 161 (6), 153 (9), 135 (27), 121 (17), 107 (22), 95 (26), 93 (37), 85 (26), 81 (95), 71 (100), 60 (22), 56 (27), 43 (90), 41 (34).

(all-E-14S)-14,15-Epoxy-3,7,11,15-tetramethyl-2,6,10-hexadecatrien-1-ol ((S)-1): Zur heftig gerührten Suspension von 8.90 g MnO<sub>2</sub> in 100 mL Hexan wurden bei 0°C 1.55 g (5.07 mmol) (S)-15 in 2.5 mL Hexan getropft. Nach 3 h wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und mehrmals mit Hexan nachgewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft: 1.22 g (79%) farblose Flüssigkeit,  $[\alpha]_D^{25} = -2.79^\circ$  ( $c = 2.05$ , CHCl<sub>3</sub>). – IR (Film): 680w, 870w, 1040w, 1120m, 1190m, 1245w, 1320w, 1375m, 1445m, 1630m, 1670s, 2850m, 2920s, 2960s. – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.255, 1.300 (2s, 6 H, H<sub>3</sub>C(16), CH<sub>3</sub>-C(15)), 1.613 (br.s, 6 H, CH<sub>3</sub>-C(7), CH<sub>3</sub>-C(11)), 2.173 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-C(3)), 1.550–1.720, 1.960–2.580 (2m, 12 H, H<sub>2</sub>C(4), H<sub>2</sub>C(5), H<sub>2</sub>C(8), H<sub>2</sub>C(9), H<sub>2</sub>C(12), H<sub>2</sub>C(13)), 2.705 (t,  $J = 6.4$ , 1 H, H-C(14)), 5.060–5.200 (m, 2 H, H-C(6), H-C(10)), 5.890 (d,  $J = 8.1$ , 1 H, H-C(2)), 9.990 (d,  $J = 8.1$ , 1 H, H-C(1)). – MS: 304 (2,  $M^+$ ), 286 (3), 221 (3), 203 (3), 175 (3), 153 (26), 135 (41), 121 (18), 107 (34), 93 (44), 84 (46), 81 (100), 71 (84), 55 (43), 43 (74), 41 (41).

(all-E)-3,7,11,15-Tetramethyl-2,6,10-14-hexadecatrien-1-ylacetat (17): Zu 5.0 g (18.5 mmol) PBr<sub>3</sub> und 40 µL Pyridin in 50 mL Petrolether wurden bei –10°C unter Rühren 5.0 g (17.2 mmol) (all-E)-Geranylinalool (16) in 50 mL Petrolether getropft. Nach 1 h wurde die Reaktionslösung auf Eis/H<sub>2</sub>O gegossen und die H<sub>2</sub>O-Phase 3mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde 3mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (6.0 g leicht gelbliche Flüssigkeit) wurde sofort in 150 mL Aceton gelöst und portionsweise mit 9.45 g (31.5 mmol) *n*-Bu<sub>4</sub>NOAc versetzt und während 18 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde anschliessend mit H<sub>2</sub>O verdünnt, das Aceton abdestilliert. Die H<sub>2</sub>O-Phase wurde 3mal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, die vereinigten Extrakte 3mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (5.23 g gelbe Flüssigkeit) wurde an Silicagel (Petrolether/EtOAc 7:1) chromatographiert: 3.40 g (60%) farblose Flüssigkeit. Da das Produkt laut HPLC-Analyse als (2E/Z)-Isomerenmischung vorlag, wurde es mittels präparativer HPLC [Säule 21.5 mm × 25 cm, LiChrosorb 7 µm SI, Hexan/*tert*-Butylmethylether 20:1, Fluss: 14 mL/min, RI-Detektion; *k'*-Werte: (2Z,6E,10E,14E)-17 0.79,

(all-E)-17 1.00; Isomerenverhältnis: (2Z,6E,10E,14E)-17/(all-E)-17 = ≈ 3:1] getrennt. – IR (Film): 830w, 955w, 1020m, 1230s, 1360m, 1380m, 1445m, 1665w, 1740s, 2850m, 2920s, 2960m. – <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.55, 1.65 (2s, 15 H, CH<sub>3</sub>-C(3), CH<sub>3</sub>-C(7), CH<sub>3</sub>-C(11), CH<sub>3</sub>-C(15), H<sub>3</sub>C(16)), 2.00 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>COO-C(1)), 1.85–2.30 (m, 12 H, H<sub>2</sub>C(4), H<sub>2</sub>C(5), H<sub>2</sub>C(8), H<sub>2</sub>C(9), H<sub>2</sub>C(12), H<sub>2</sub>C(13)), 4.60 (d,  $J = 7$ , 1 H, H<sub>2</sub>C(1)), 4.90–5.30 (m, 3 H, H-C(6), H-C(10), H-C(14)), 5.35 (br. t,  $J = 7$ , 1 H, H-C(2)). – MS: 332 (2,  $M^+$ ), 272 (3,  $M^+ - 60$ ), 229 (3), 204 (7), 189 (6), 161 (10), 147 (9), 136 (19), 121 (19), 107 (24), 93 (39), 81 (58), 69 (100), 55 (12), 43 (25), 41 (25).

(all-E)-14,15-Epoxy-3,7,11,15-tetramethyl-2,6,10-hexadecatrien-1-ol (15): Nach van Tamelen et al.<sup>[8,9]</sup> Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mit Flash-Chromatographie an Silicagel (Säule 5 × 15 cm, Hexan/EtOAc 5:2); klare, farblose Flüssigkeit, Ausbeute 49% bzgl. (all-E)-17. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denjenigen von (S)-15 überein.

(all-E)-14,15-Epoxy-3,7,11,15-tetramethyl-2,6,10-hexadecatrien-1-ol (1): Herstellung aus 15 analog zur Synthese des optisch aktiven (S)-1. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denjenigen von (S)-1 überein.

[(all-E)-3,7,11,15-Tetramethyl-2,6,10,14-hexadecatrien]triphenylphosphoniumbromid (18): Zu 2.03 g (7.50 mmol) PBr<sub>3</sub> und 15 µL Pyridin in 30 mL Petrolether wurden bei –10°C unter Rühren 2.0 g (6.90 mmol) (all-E)-Geranylinalool (16) in 10 mL Petrolether getropft. Nach 1 h Rühren bei –10°C wurde das Reaktionsgemisch auf Eis/H<sub>2</sub>O gegossen und die H<sub>2</sub>O-Phase 3mal mit Petrolether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde nacheinander mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>- sowie NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (2.25 g gelbes «Roh»-Bromid) wurde in 25 mL Et<sub>2</sub>O gelöst und langsam mit 2.10 g (8.0 mmol) Ph<sub>3</sub>P in 25 mL Et<sub>2</sub>O versetzt. Nach 30 h Rühren bei RT war das Wittig-Salz ausgefallen, es wurde filtriert, mit Et<sub>2</sub>O nachgewaschen und vakuumgetrocknet: 0.87 g (20.4% bzgl. 16) leicht gelbliches Pulver, *m.p.* 115–117°C.

(all-E,15E/Z)-1,2-Epoxy-1,2-dihydrophytoen (2): 25 mg (0.0822 mmol) 1 wurden in 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mit 2.5 mL 2N NaOH überschichtet. Unter heftigem Rühren wurden bei RT 61.5 mg (0.100 mmol) 18 in 2.5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> langsam zugetropft. Anschliessend wurden die Phasen getrennt, die H<sub>2</sub>O-Phase 2mal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigten Extrakte mit Phosphatpuffer (pH 7) neutral gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (150 mg gelbbraunes Öl) wurde mit präparativer DC (Silicagel, Schichtdicke 0.25 mm, Hexan/EtOAc 4:1) gereinigt: 6.9 mg (15% bzgl. 1) klare, farblose Flüssigkeit. – UV/VIS (Hexan): 297, 285, 274. – IR (Film): 730s, 910m, 960w, 1245w, 1320w, 1375m, 1445m, 2840m, 2920s, 2950s. – <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.271, 1.312 (2s, 6 H, H<sub>3</sub>C(16), H<sub>3</sub>C(17)), 1.609, 1.617, 1.630, 1.696 (4s, 18 H, H<sub>3</sub>C(16'), H<sub>3</sub>C(17'), H<sub>3</sub>C(18), H<sub>3</sub>C(18')), H<sub>2</sub>C(19), H<sub>2</sub>C(19')), 1.610–1.680 (m, 2 H, H<sub>2</sub>C(3)), 1.780, 1.785 (2s, 6 H, H<sub>3</sub>C(20), H<sub>3</sub>C(20')), 1.960–2.210

(m, 22 H, H<sub>2</sub>C(3'), H<sub>2</sub>C(4), H<sub>2</sub>C(4'), H<sub>2</sub>C(7), H<sub>2</sub>C(7'), H<sub>2</sub>C(8), H<sub>2</sub>C(8'), H<sub>2</sub>C(11), H<sub>2</sub>C(11'), H<sub>2</sub>C(12), H<sub>2</sub>C(12')), 2.711 (t,  $J = 6$ , 1 H, H-C(2)), 5.070–5.250 (m, 5 H, H-C(2'), H-C(6), H-C(6'), H-C(10), H-C(10')), 5.918 (br.d,  $J = 6.7$ , 2 H, H-C(14), H-C(14')) der (E)-Verbindung); 6.080–6.170 (m, 2 H, H-C(15), H-C(15')) der (Z)-Verbindung); 6.312 (d,  $J = 8$ , H-C(14), H-C(14')) der (Z)-Verbindung); 6.325–6.365 (m, 2 H, H-C(15), H-C(15')) der (E)-Verbindung). – MS: 561 (2,  $M^+ + 1$ ), 560 (4,  $M^+$ ), 423 (1,  $M^+ - 137$ ), 355 (6,  $M^+ - 205$ ), 339 (5,  $M^+ - 221$ ), 215 (6), 201 (7), 189 (7), 175 (7), 161 (12), 147 (27), 135 (31), 121 (32), 119 (31), 109 (30), 107 (26), 105 (23), 81 (100), 69 (90), 55 (20), 43 (18).

Eingegangen am 5. Dezember 1985,  
ergänzt am 10. Februar 1986 [FC 51]

- [1] G. Britton, T.W. Goodwin, *Phytochemistry* 8 (1969) 2257; A. Ben-Aziz, G. Britton, T.W. Goodwin, *ibid.* 12 (1973) 2759; G. Britton, T.W. Goodwin, *ibid.* 14 (1975) 2530.
- [2] T.W. Goodwin: *The Biochemistry of the Carotenoids*, Vol. 1, Chapman and Hall, London (1980).
- [3] H. Pfander, M. Kamber, Y. Battagay-Nussbaumer, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 1367; H. Pfander, M. Kamber, *ibid.* 63 (1980) 1792; D. Berset, H. Pfander, *ibid.* 67 (1984) 964; M. Kamber, H. Pfander, K. Noack, *ibid.* 67 (1984) 968; C. Arm, H. Pfander, *ibid.* 67 (1984) 1540; D. Berset, H. Pfander, *ibid.* 69 (1986), im Druck.
- [4] M. Kodama, Y. Matsuki, S. Itô, *Tetrahedron Lett.* 16 (1975) 3065.
- [5] R. Dumont, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 814; 67 (1984) 1283.
- [6] M. Julia, D. Uguen, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1976) 513.
- [7] G. L. Ohlson, H. Chueng, K. D. Morgan, C. Neukom, G. Saucy, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 3287.
- [8] E.E. van Tamelen, T.J. Curphey, *Tetrahedron Lett.* 8 (1967) 2655.
- [9] W. Biernacki, *Pol. J. Chem.* 54 (1980) 777.
- [10] J. B. Davis, L. M. Jackman, P. T. Siddons, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. C* (1966) 2154.
- [11] G. Englert, in G. Britton, T.W. Goodwin (Ed.): *Carotenoid Chemistry and Biochemistry*, Pergamon, Oxford (1981).