

46. Totalsynthese von natürlichem α -Tocopherol

2. Mitteilung¹⁾

Aufbau der Seitenkette aus (-)-(S)-3-Methyl- γ -butyrolacton

von Max Schmid und Richard Barner

Zentrale Forschungseinheiten der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

(27. XII. 78)

Total Synthesis of Natural α -Tocopherol

Summary

A short and efficient route to optically pure (+)-(3*R*, 7*R*)-trimethyldodecanol (**14**) is demonstrated, **14** serving as side chain unit in the preparation of natural vitamin E. The synthesis of **14** is based on the concept of using a *single* optically active C₅-synthon of suitable configuration and functionalization to introduce *both* asymmetric centres in **14**. (-)-(S)-3-Methyl- γ -butyrolacton (**1**) and ethyl (-)-(S)-4-bromo-3-methylbutyrate (**2**), respectively, is used in a sequence of either two Grignard C, C-coupling reactions **5** \rightarrow **8** and **12** \rightarrow **13** or two Wittig reactions **17a** \rightarrow **18** and **20** \rightarrow **21** to achieve this goal. **14** is converted to (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -tocopherol (= vitamin E) by coupling with a chroman unit in known manner. Optical purity of products and intermediates is established.

Das (S)-konfigurierte Lacton **1** (*Schema 1*), dessen mikrobiologische Herstellung aus einem Olefin in der vorhergehenden Mitteilung [1] beschrieben wurde, erfüllt die Bedingungen, die an ein optisch aktives Synthon gestellt werden, mit welchem nach dem Konzept C₅ + C₅^{*} + C₅^{*} die Seitenkette des natürlichen α -Tocopherols aufgebaut werden kann: **1** besitzt die gewünschte absolute Konfiguration am chiralen, die Methylgruppe tragenden C-Atom, und es weist zwei unterscheidbare funktionelle Gruppen auf (vgl. [1]).

Zur weiteren synthetischen Verwendung sowie zur Bestimmung der optischen Reinheit wurde **1** mit einer Lösung von wasserfreiem HBr in Äthanol in den Bromester **2** (87%) umgewandelt (*Schema 1*). In Gegenwart des chiralen Verschiebungsreagens Eu(hfc)₃ [2] zeigte das ¹H-NMR.-Spektrum von **2** nur ein *d* für die Methylgruppe an C(3). Im Unterschied dazu traten im racemischen (\pm)-**2**²⁾ zwei *d* von

¹⁾ 1. Mitt. siehe [1].

²⁾ Die Herstellung der racemischen Verbindungen (\pm)-**1** und (\pm)-**2** ist im exper. Teil beschrieben.

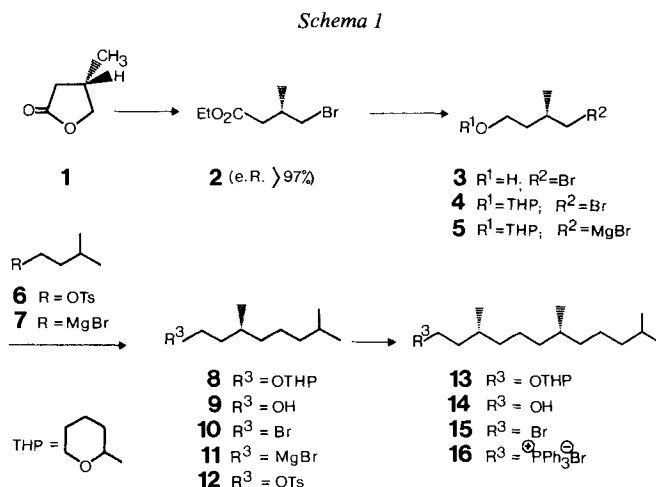
gleicher Intensität auf ³). Da bei (\pm)-**2** die Nachweisbarkeitsgrenze für das zweite Enantiomere laut Abschätzung im ¹H-NMR.-Spektrum (90 MHz; *Fourier-Analyse*) bei 1,5% lag, folgt daraus eine Enantiomeren-Reinheit (= % (*S*)-% (*R*)) von grösser als 97% für **2**.

Als Methode der C,C-Kupplung zum Aufbau der C₁₅-Kette wurde einerseits die Reaktion einer *Grignard*-Verbindung mit einem Alkylhalogenid bzw. *p*-Toluolsulfonsäure-alkylester in Gegenwart von katalytischen Mengen Li₂CuCl₄ [4] bzw. [5] (Kap. 1) und andererseits die *Wittig*-Reaktion (Kap. 2) gewählt.

1. Grignard-Reaktionen. - Die Reduktion der Esterfunktion in **2** mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) in Hexan führte zum Bromid **3** (98%), dessen Hydroxygruppe mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran geschützt wurde (\rightarrow **4**, 83%; *Schema 1*). Aus **4** wurde die *Grignard*-Verbindung **5** bereitet, diese mit *p*-Toluolsulfonsäure-[3-methylbutyl]ester (**6**) in Gegenwart einer katalytischen Menge Li₂CuCl₄ [4] zum (*R*)-Dihydrocitronellyl-tetrahydropyranyl-äther (**8**) umgesetzt, welcher mit verdünnter Salzsäure zu **9** [6] (76% bezogen auf **6**) hydrolysiert wurde. Auf einem anderen Wege liess sich **9** durch Reaktion von 3-Methyl-1-butylmagnesiumbromid (**7**) mit dem Bromid **4** in Gegenwart von Li₂CuCl₄ nach dem Verfahren von *Tamura & Kochi* [4] ebenfalls herstellen. In diesem Fall betrug die Ausbeute an (*R*)-Dihydrocitronellol (**9**) 71% (bezogen auf **4**).

Die Verlängerung des C₁₀-Alkohols **9** mit **4** bzw. **5** zur gewünschten optisch aktiven C₁₅-Kette **14** oder **15** erfolgte in analoger Weise wie die vorangehend beschriebenen Reaktionen von **4** bzw. **5** mit dem achiralen C₅-Synthon **6** bzw. **7**.

In einem Fall wurde aus **9** mit *N*-Bromsuccinimid/Triphenylphosphin [7] das Bromid **10** [8] hergestellt und die daraus resultierende *Grignard*-Verbindung **11** mit

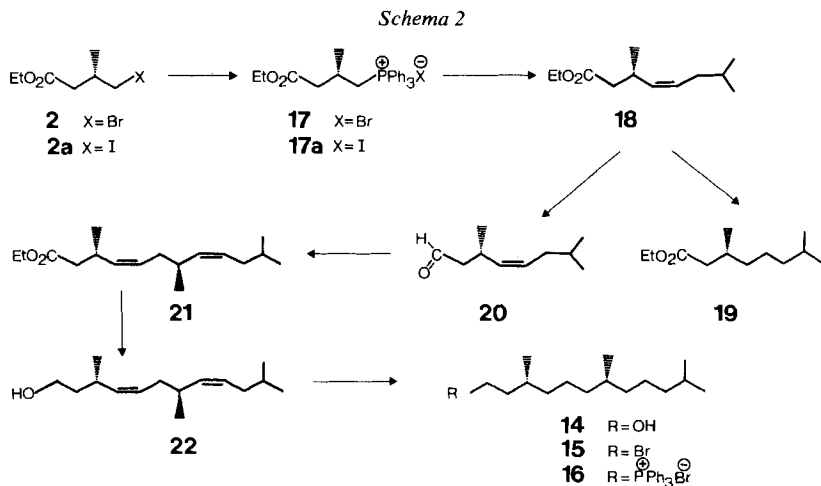


³) Das racemische 3-Methyl- γ -butyrolacton ((\pm)-**1**) [3] selbst zeigte im ¹H-NMR.-Spektrum mit verschiedenen chiralen Verschiebungsreagentien keine Auftrennung der Signale der beiden Enantiomeren. Aus diesem Grunde wurde die Bestimmung der optischen Reinheit nicht an **1**, sondern an **2** vorgenommen.

dem Bromid **4** nach [4] zu **13** umgesetzt. Nach Hydrolyse der THP-Schutzgruppe wurde der C₁₅-Alkohol **14** [9] (43% bezogen auf **4**) erhalten.

Das andere Kupplungsverfahren [5], bei dem der *p*-Toluolsulfonsäureester **12** [8] mit der *Grignard*-Verbindung **5** umgesetzt wurde, lieferte nach Hydrolyse der THP-Gruppe **14** in einer Ausbeute von 84% (bezogen auf **12**). Durch Reaktion von **14** mit *N*-Bromsuccinimid/Triphenylphosphin [7] wurde schliesslich (3*R*, 7*R*)-Hexahydrofarnesylbromid (**15**; 90%) [9] erhalten.

2. Wittig-Reaktionen. - Der aus dem Lacton **1** erhaltene Bromester **2** liess sich durch Umsetzung mit Triphenylphosphin direkt in das Phosphoniumsalz **17** überführen, das allerdings nur als glasartige Masse erhalten wurde (*Schema 2*). Der Jodester **2a** (aus **2** durch Halogenaustausch erhalten) ergab das Phosphoniumsalz **17a** als kristalline Verbindung in 78% Ausbeute. Das aus **17a** bzw. **17** mit Natriumhydrid in Dimethylformamid (DMF) erhaltene dunkelorange Ylid setzte sich mit Isovaleraldehyd in DMF bei Raumtemperatur zum *cis*-Olefinester **18** um, der nach Reinigung durch Chromatographie in 67,5% Ausbeute erhalten wurde. Es zeigte sich dabei, dass das aus dem Phosphoniumsalz **17a** bzw. **17** erhaltene Ylid ausschliesslich mit der Aldehydkomponente reagiert und die Esterfunktion im Ylid kaum zu Nebenreaktionen führt⁴⁾ (keine Bildung von intermolekularen Kupplungsprodukten). Das ¹H-NMR.-Spektrum des Olefins **18** zeigt, dass unter den verwendeten Reaktionsbedingungen nahezu ausschliesslich die *cis*-Verbindung entsteht (*J*(4,5) = 10 Hz), wobei ein im Gas-Chromatogramm erkennbarer Anteil von 3% einer zweiten Komponente der *trans*-Verbindung entsprechen dürfte. Diese fast ausschliessliche Bildung der *cis*-Verbindung lässt sich so interpretieren [11], dass das bei der *Wittig*-Reaktion unter kinetischer Kontrolle aus Ylid und Aldehyd zunächst



⁴⁾ Dies steht im Einklang mit den Beobachtungen von *Bergelson et al.* [10] bei der Synthese von ungesättigten Fettsäureestern durch *Wittig*-Reaktion. Die Wahrscheinlichkeit einer *intramolekularen* Reaktion des Ylids mit der Esterfunktion war von vornherein gering (4-Ring-Bildung).

gebildete *erythro*-Zwitterion im polaren Reaktionsmedium DMF viel rascher zum *cis*-Olefin **18** reagiert als in die *threo*-Form umgewandelt wird, aus welcher das *trans*-Olefin entstehen würde.

Während über die Entstehung der *cis*- bzw. *trans*-Konfiguration der Olefine bei der *Wittig*-Reaktion über die *threo/erythro*-Formen und deren Gleichgewichte viele Untersuchungen vorliegen [11], konnte die Frage nach der Erhaltung der Konfiguration an einem Chiralitätszentrum in α -Stellung zum Ylid-C-Atom bei der *Wittig*-Reaktion nicht aufgrund von Analogiefällen beantwortet werden. Die optische Reinheit von Olefinester **18** wurde deshalb gesondert kontrolliert⁵). Die Hydrierung von Olefinester **18** mit *Raney*-Nickel in Essigester ergab (*R*)-3,7-Dimethyloctansäure-äthylester (**19**) mit einer optischen Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +3,32^\circ$ ($c = 1,42$, CHCl_3); für den (*S*)-Antipoden ist in [8] ein Wert von $[\alpha]_D^{25} = -3,64^\circ$ ($c = 5$, CHCl_3) angegeben. Zur Prüfung der optischen Reinheit wurde das ¹H-NMR.-Spektrum von **19** in Gegenwart von $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ aufgenommen: Das *d* der sekundären Methylgruppe wurde bei der racemischen Verbindung in zwei *d* von gleicher Intensität aufgespalten, während bei der optisch aktiven Verbindung **19** keine solche Aufspaltung nachgewiesen werden konnte. Damit war gezeigt, dass sowohl die *Wittig*-Reaktion wie auch die Hydrierung der Doppelbindung im Olefin **18** unter den gewählten Bedingungen ohne Racemisierung verlief⁶).

Um das Phosphoniumsalz **17a** ein zweites Mal als optisch aktives Synthone einsetzen zu können, wurde der Olefinester **18** mit DIBAH in Hexan bei -70° in üblicher Weise in den Aldehyd **20** übergeführt und dieser wieder mit dem Ylid aus **17a** zum Dienester **21** umgesetzt. Aufgrund der IR.- und ¹H-NMR.-Spektren ist den Doppelbindungen im Produkt **21** die *cis,cis*-Konfiguration zuzuordnen ($J(4,5) \approx J(8,9) \approx 11$ Hz, starke IR.-Bande bei 748 cm^{-1} , keine Bande für *trans*-konfiguriertes Olefin bei 970 cm^{-1}), wobei laut Gas-Chromatogramm mindestens 95% der Verbindung in der *cis,cis*-Konfiguration vorliegen. Reduktion der Esterfunktion in **21** mit DIBAH bei 0° in Hexan ergab den Dienylalkohol **22**, dessen Hydrierung in Essigester mit *Raney*-Nickel als Katalysator (in Analogie zur Hydrierung von **18** zu **19**) den gesättigten Alkohol **14**, d. h. das gewünschte (3*R*,7*R*)-3,7,11-Trimethyldodecan-1-ol [9] ergab. Die spektroskopischen und optischen Daten dieser Verbindung - wie auch diejenigen von **14** aus Kap. I - waren in Übereinstimmung mit denen des durch Abbau von natürlichem Phytol erhaltenen Materials [9]. Auch das aus **14** erhaltene Bromid **15** zeigte ein mit dem durch Phytol-Abbau gewonnenen Material [9] identisches ORD.-Spektrum⁷).

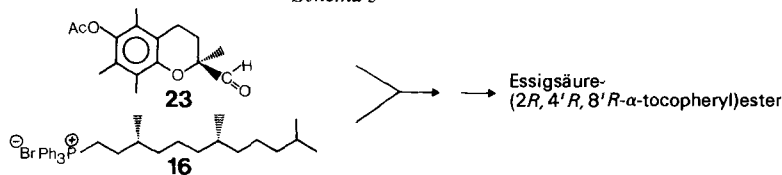
Bromid **15** wurde in das entsprechende Phosphoniumsalz **16** umgewandelt [9], und **16** anschliessend durch Kopplung mit reinem (*S*)-6-Acetoxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbaldehyd (**23**) in bekannter Weise [9] in Essigsäure-

⁵) Nach Abschluss der vorliegenden Arbeit erschien eine Mitteilung von *Salvadori et al.* [12], in der im Einklang mit unseren Befunden gezeigt wird, dass die *Wittig*-Reaktion ohne Racemisierung in α -Stellung zum Ylid-C-Atom erfolgt.

⁶) Die Hydrierung optisch aktiver Olefine kann zu teilweiser Racemisierung von allylischen Asymmetriezentren führen [8] [12].

⁷) Dies ist ein zusätzlicher Beweis für die hohe optische Reinheit des auf mikrobiologischem Weg hergestellten Lactons (*S*)-I.

Schema 3



(2*R*, 4'*R*, 8'*R*- α -tocopheryl)ester⁸⁾ übergeführt (Schema 3). Dieses gemäss GC. zu 99,2% reine Produkt erwies sich in allen analytischen und spektroskopischen Daten (inkl. ORD.- und CD.-Kurven) als mit einem aus natürlichen Quellen stammenden Vergleichspräparat⁹⁾ identisch. Das durch Totalsynthese gewonnene Material zeigte zudem im Resorptions-Gestationstest bei Ratten die volle biologische Aktivität¹⁰⁾ des aus natürlichen Quellen gewonnenen Vergleichsmaterials.

Experimenteller Teil

(unter Mitarbeit von F. Gerber und J. Hübscher)

Allgemeine Bemerkungen. IR.-Spektren als Film auf einem Beckman IR9-Apparat; Angaben in cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, wenn nicht anders vermerkt, in CDCl_3 bei 60 oder 100 MHz auf den Apparaten Varian A-60, A-60 D, HA-100 sowie Bruker HX-90/15. Chemische Verschiebungen (Bereiche der Signalzentren) in ppm relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard (=0 ppm); *s*=Singulett, *d*=Dublett, *t*=Triplet, *qa*=Quadruplett, *m*=Multiplet, br.=breites, undeutlich strukturiertes Signal, *J*=Kopplungskonstante in Hz. Die optische Reinheit der Zwischenprodukte wurde falls möglich durch Bestimmung des Enantiomerenüberschusses mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie unter Verwendung des Verschiebungsreagens Tris[3-(heptafluoropropylhydroxymethyliden)-*d*-camphorato]-europium (=Eu(hfc)₃) [2] bestimmt. - Die Massenspektren (MS.) wurden auf einem MS 9 (Manchester) aufgenommen. Nach den Massenzahlen *m/e* sind in Klammern jeweils die relativen Intensitäten in % bezogen auf den höchsten Pik (100%) angegeben. - Analytische Gas-Chromatogramme (GC.) wurden mit einem C. Erba-Gerät, Modell Fractovap 2101 AC(FID), an einer Glaskapillarkolonnen, beladen mit OV 1 (20 m \times 0,32 mm; Brechbühler AG, Urdorf), Trägergas Helium sowie an den Perkin-Elmer-Geräten Modell 900 und 881 an mit 12% Carbowax 20 M auf Gaschrom (80-100 mesh) beladenen Säulen (2 m \times 2,2 mm), Trägergas Stickstoff, aufgenommen. Die quantitative Auswertung der GC. erfolgte durch elektronische Integration (Prozentangaben bezogen auf Flächenintegrale). - Die spezifischen Drehungen [α] bei den Wellenlängen 589, 546, 436, 405, 365 wurden bei RT. entweder mit einem Polarimeter Modell Perkin-Elmer 241 gemessen oder stammen aus den Rotationsdispersionsspektren (ORD.), welche auf einem im Hause entwickelten, selbst-abgleichenden photoelektronischen Spektralanalysegerät aufgenommen wurden. - Die Dünnschichtchromatogramme (DC.) wurden mittels Merck-Fertigplatten, Kieselgel F 254, durchgeführt und mit Jod, Molybdätophosphorsäure-Sprühreagens (Merck)/50proz. Schwefelsäure oder mit Chromsäure entwickelt. Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel 60 (Merck) verwendet. «Übliche Aufarbeitung» bedeutet Neutralwaschen der organischen Phase mit gesättigter NaCl-Lösung, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen im Wasserstrahlvakuum (i.V.) im Rotationsverdampfer (RV.) bei einer Temperatur von ca. 30°. Die Destillation kleiner Substanzmengen erfolgte im Kugelrohr (KR.) mit Angabe der Luftbadtemp. Alle Reaktionen

⁸⁾ Die übliche stabile Handelsform von α -Tocopherol ist das Acetat und wird üblicherweise α -Tocopherylacetat genannt.

⁹⁾ Eastman Kodak Company, Eastman Organic Chemicals, Rochester, N.Y. 14650 USA (früher Distillers Products Industries).

¹⁰⁾ Unveröffentlichte Ergebnisse von Dr. H. Weiser, Zentrale Forschungseinheiten, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel.

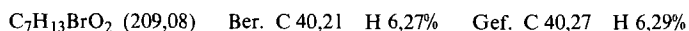
mit metallorganischen Reagentien wurden unter Argon ausgeführt. Tetrahydrofuran (THF) wurde vor Gebrauch über Aluminiumoxid basisch (Woelm) der Aktivität I filtriert.

1. rac-3-Methyl- γ -butyrolacton ((\pm)-1). 1.1. 3-Formyl-crotonsäure-äthylester. Zusammen mit 100 ml 1N HCl und 150 ml Dioxan wurden 150 g (0,8 mol) 4,4-Dimethoxy-3-methylcrotonsäure-äthylester [1] 4 Std. gerührt. Nach Abtrennung der organischen Phase im Scheidetrichter wurde die wässrige Phase mit 1 l Wasser verdünnt und 5mal mit Pentan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zuerst mit ges. Natriumhydrogencarbonat-, dann mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen. Die Ausbeute betrug nach Abdestillieren der Lösungsmittel bei Normaldruck 105 g (93%).

1.2. 4-Hydroxy-3-methylcrotonsäure-äthylester. Eine Lösung von 10 g (69 mmol) rohem 3-Formylcrotonsäure-äthylester aus 1.1 wurde in 150 ml Äthanol mit 1,5 g (40 mmol) NaBH₄ 3 Std. bei RT. gerührt. Nach Abdestillieren des Äthanols wurde zuerst mit Wasser versetzt und dann mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wurde mit 1N HCl, dann mit 5proz. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Nach üblicher Aufarbeitung und Destillation bei 87-89°/2 Torr ([13]: 92-94°/3-4 Torr) wurden 7,8 g (77%) 4-Hydroxy-3-methylcrotonsäure-äthylester erhalten.

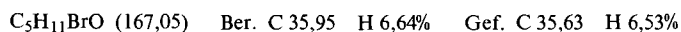
1.3. Eine Lösung von 2,88 g (20 mmol) 4-Hydroxy-3-methylcrotonsäure-äthylester in 20 ml Äthanol wurde über 100 mg 10proz. PtO₂/C und 20 mg NaNO₂ 1 Std. unter Normaldruck hydriert (Aufnahme von 515 ml H₂). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels i.V. wurde der farblose Rückstand im KR. bei 80-90°/14 Torr über einer katalytischen Menge *p*-Toluolsulfonsäure destilliert. Es wurden 1,9 g (95%) (\pm)-1 erhalten, welches hinsichtlich GC. und spektroskopischen Eigenschaften mit (*S*)-1 (vgl. exper. Teil der voranstehenden Mitteilung [1]) identisch war.

2. (-)-(*S*)-4-Brom-3-methylbuttersäure-äthylester (2). Zu 240 ml ca. 8N HBr in trockenem Äthanol wurden unter Rühren tropfenweise 24,76 g 1 [1] gegeben und nach beendeter Zugabe noch 30 Min. gerührt. Dann wurde das Gemisch auf Eis gegossen, mit Wasser auf ca. 2,5 l verdünnt und 3mal mit Äther extrahiert. Übliche Aufarbeitung und Destillation bei 90-92°/14 Torr ergab 45 g (87%) 2 mit einer Reinheit von 100% (GC.: 3% XE 60/3 m), [α]_D = -2,3° (*c* = 4,0, CHCl₃). - ORD. (*c* = 1,018, CHCl₃): [α] = -2, -3, -6, -6, -8. - IR.: 1736, 1202 (Ester). - ¹H-NMR.: 1,08 (*d*, *J* = 6,5, H₃C-C(3)); 1,26 (*t*, *J* = 6,5, COOCH₂CH₃); 2,0-2,7 (*m*, H-C(3), 2 H-C(2)); 3,45 (*d*, *J* = 5, 2 H-C(4)); 4,18 (*qa*, *J* = 6,5, COOCH₂CH₃). Nach Zugabe der fünffachen Gewichtsmenge Eu(hfc)₃ zeigte das ¹H-NMR. (90 MHz; Fourier-Analyse) nur ein Enantiomeres (*d*, H₃C-C(3)), wobei die Nachweisbarkeitsgrenze für das zweite Enantiomere laut Abschätzung bei ca. 1,5% lag (s. unten Kap. 3).



3. rac-4-Brom-3-methylbuttersäure-äthylester ((\pm)-2). Die Herstellung von (\pm)-2¹¹⁾ aus (\pm)-1 erfolgte in Analogie zu derjenigen von 2 aus 1 (s. oben). (\pm)-2 unterschied sich im GC., IR. und ¹H-NMR. nicht von 2. In Gegenwart der fünffachen Gewichtsmenge Eu(hfc)₃ zeigte das ¹H-NMR. von (\pm)-2 eine Auftrennung des H₃C-C(3)-Signals in 2*d* ($\Delta\Delta\delta$ = 3 Hz) von gleicher Intensität.

4. (-)-(*S*)-4-Brom-3-methyl-1-butanol (3). Zu 204 ml (0,204 mol) 1M Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) in Hexan wurden bei 0° und unter Rühren 17,8 g (0,085 mol) 2 getropft. Nach Zersetzung des überschüssigen DIBAH mit Methanol bei 0° wurde das Gemisch auf Eis gegossen und durch Zugabe von 2N H₂SO₄ schwach angesäuert. Nach Abtrennung der organischen Phase wurde die wässrige Phase 3mal mit Äther extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 14,0 g (98%) 3 erhalten. Für analytische Zwecke wurde eine Probe des rohen 3 im KR. bei 60°/0,04 Torr ([15]: 75-78°/7 Torr für (\pm)-3) destilliert, [α]_D = -2,0° (*c* = 3,3, CHCl₃). - ORD. (*c* = 1,001, CHCl₃): [α] = -2, -3, -5, -6, -8. - NMR.: 1,08 (*d*, *J* = 6,5, H₃C-C(3)); 1,20-2,35 (*m*, 2 H-C(2), H-C(3)); 3,42 (*d*, *J* = 4,5, 2 H-C(4)); 3,77 (*t*, *J* = 7, 2 H-C(1)); 5,35 (*s*, HO).



5. (+)-(*S*)-2-[4'-Bromo-3'-methylbutoxy]-tetrahydro-2H-pyran (4). Zu 14 g (0,084 mol) rohem 3 (vgl. 4) wurden bei 0° 50 ml frisch destilliertes 3,4-Dihydro-2H-pyran getropft. Dann wurde noch 1 Std. bei 0° gerührt. Nach Entfernung des überschüssigen 3,4-Dihydro-2H-pyrans im RV. bei 35° wurde das rohe 4 bei 75°/0,03 Torr destilliert: 17,5 g (83%) mit [α]_D = +3,4° (*c* = 4,0, CHCl₃). - NMR.: 1,06 (*d*, *J* = 6,5, H₃C-C(3')); 1,30-2,25 (*m*, 9 H, 2 H-C(3), 2 H-C(4), 2 H-C(5), 2 H-C(2'), H-C(3'));

¹¹⁾ Die Verbindung (\pm)-2 ist ohne Angabe von physikalischen Daten in einem Patent erwähnt [14].

3,2-4,1 (*m*, teilweise überlagert von *d* bei 3,4, 2 H-C(6), 2 H-C(1')); 3,4 (*d*, $J = 4,5$, 2 H-C(4')); 4,45-4,68 (*m*, H-C(2)).

$C_{10}H_{19}BrO_2$ (251,16) Ber. C 47,82 H 7,62 Br 31,81% Gef. C 47,77 H 7,76 Br 31,77%

6. *p*-Toluolsulfonsäure-[3'-methylbutyl]ester (**6**). Die Herstellung erfolgte aus 3-Methyl-1-butanol und *p*-Toluolsulfonylchlorid in üblicher Weise [16]. Sdp. 115-117°/0,05 Torr. - NMR.: 0,85 (*d*, $J = 6$, 2 H₃C-C(3')); 1,0-2,0 (*m*, 2 H-C(2'), H-C(3')); 2,47 (*s*, H₃C-C(1)); 4,05 (*t*, $J = 6$, 2 H-C(1')); 7,32 (*m*, H-C(2), H-C(6)); 7,77 (*m*, H-C(3), H-C(5)).

7. (+)-(R)-3,7-Dimethyl-1-octanol (**9**). 7.1. Aus **4** und **6**. Durch Einwirkung von 2 ml Methyljodid während 5 Min. wurden 4,7 g (0,202 mol) Magnesiumspäne aktiviert. Nach Entfernung des Methyljodids und Waschen des Magnesiums mit abs. THF wurde eine Lösung von 44 g (0,175 mol) **4** in 50 ml abs. THF so zugeotropft, dass die Mischung ständig auf Siedetemp. gehalten wurde. Nach einer Reaktionsdauer von 20 Min. wurde die Grignard-Lösung filtriert und auf -70° abgekühlt. Zu dieser Lösung wurden 21,2 g (0,0875 mol) **6**, gefolgt von 3,6 ml 0,1M Li₂CuCl₄ [4] in abs. THF, getropft. Es wurde 10 Min. bei -70°, dann 2 Std. bei 0° und dann noch 14 Std. bei RT. gerührt. Das Gemisch wurde auf Eis gegossen und mit 1N H₂SO₄ schwach angesäuert (pH 5-6). Nach 3maliger Extraktion mit Äther und Abdestillieren des Lösungsmittels im RV. wurde eine Mischung von **9**¹²⁾ und **8**¹³⁾ erhalten, welche in 100 ml Methanol aufgenommen und portionenweise bei 0° mit gesamthaft 100 ml 7N HCl versetzt wurde. Nach 2 Std. Rühren bei RT. wurde mit verd. NaOH-Lösung neutralisiert und mit Äther extrahiert. Nach Chromatographie an mit Ammoniak desaktiviertem Kieselgel¹⁴⁾ mit Pentan/Äther 4:1 und Destillation bei 58-59°/0,05 Torr ([6]: 62°/0,25 Torr) wurden 10,6 g (76% bezogen auf eingesetztes **6**) **9** erhalten, welches im GC. und ¹H-NMR. identisch war mit einer Vergleichsprobe von racemischem **9**¹²⁾. [α]_D = +4,0 ($c = 1,6$, CHCl₃, [6]: [α]_D = +4,65 (in Substanz), für aus natürlichem Pulegon synthetisiertes **9**). - ORD. ($c = 0,950$, CHCl₃): [α] = +4, +5, +7, +9, +12.

$C_{10}H_{22}O$ (158,28) Ber. C 75,88 H 14,01% Gef. C 75,50 H 13,92%

7.2. Aus **4** und **7**. Zu einer Grignard-Lösung aus 0,3 g (12,4 mmol) Magnesium und 1,51 g (10 mmol) 3-Methyl-1-butylbromid in 25 ml abs. THF wurden unter Rühren bei 0° innerhalb 1 Min. 1,26 g (5 mmol) **4** getropft. Nach Zugabe von 0,3 ml 0,1M Li₂CuCl₄ in THF [4] wurde die Mischung 3 Std. bei 0° weitergerührt. Die Aufarbeitung sowie die Hydrolyse der THP-Gruppe erfolgte wie unter 7.1 beschrieben. Die Ausbeute an **9** betrug nach Chromatographie und KR.-Destillation bei 95°/14 Torr 0,56 g (71% bezogen auf **4**). - ORD. ($c = 1,03$, CHCl₃): [α] = +4, +5, +8, +9, +12.

8. (-)-(R)-1-Brom-3,7-dimethyloctan (**10**). Die Herstellung erfolgte nach dem in [8] beschriebenen Verfahren. Die Ausbeute betrug nach Destillation im KR. bei 105°/15 Torr 87%; [α]_D = -5,0 ($c = 0,82$, CHCl₃; [8]: Sdp. 105-108°/18 Torr, [α]_D²⁵ = -5,7° (in Substanz), für aus Pulegon synthetisiertes **10**). - ORD. ($c = 0,82$, CHCl₃): [α] = -5, -6, -10, -12, -16.

$C_{10}H_{21}Br$ (221,18) Ber. C 54,30 H 9,57% Gef. C 54,47 H 9,53%

9. (+)-(R)-*p*-Toluolsulfonsäure-[3',7'-dimethyloctyl]ester (**12**). Eine Lösung von 6,5 g (41 mmol) **9** und 7,8 g (41 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid in 50 ml abs. Chloroform wurde bei 0° mit 7,9 g (0,1 mol) abs. Pyridin versetzt. Nach 20 Std. bei 4° wurde die Mischung auf 500 g Eis gegossen. Nach 3maliger Extraktion mit Chloroform wurden die vereinigten organischen Phasen nacheinander mit kaltem 1N HCl, ges. Natriumhydrogencarbonat- und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über K₂CO₃, Abdestillieren des Lösungsmittels i.V. und Chromatographie an 300 g Kieselgel mit Benzol (Rf 0,43)

¹²⁾ Für GC.- und DC.-Vergleichszwecke wurde (\pm)-**9** durch katalytische Hydrierung von *rac*-2,7-Dimethyl-6-octen-1-ol (Citronellol) in Gegenwart von PtO₂ hergestellt (Rf(**9**) 0,22, Hexan/Äther 7:3).

¹³⁾ Der racemische 2-Tetrahydropyranyläther (\pm)-**8** wurde durch Reaktion von (\pm)-**9** mit 3,4-Dihydro-2H-pyran unter Zusatz einer katalytischen Menge H₃PO₄ erhalten (Rf(**8**) 0,5, Hexan/Äther 7:3).

¹⁴⁾ Die Herstellung der Säule erfolgte mit Pentan/Äther 4:1, das 0,5% konz. Ammoniaklösung zur Desaktivierung des Kieselgels enthielt.

¹⁵⁾ **12** wurde bereits von Cohen *et al.* hergestellt [8]. Da es aber ohne Reinigung weiterverarbeitet wurde, fehlen mit Ausnahme der IR.-Absorptionen die spektroskopischen Daten.

betrug die Ausbeute an **12**¹⁵) 11,4 g (89%); $[\alpha]_D = +2,0$ ($c=4,0$, Benzol). - NMR.: 0,8 (*d*, $J=6$, $H_3C-C(3')$); 0,85 (*d*, $J=6$, $2 H_3C-C(7')$); 1,0-2,0 (*m*, $2 H-C(2')$, $2 H-C(4')$, $2 H-C(5')$, $2 H-C(6')$, $H-C(3')$, $H-C(7')$); 2,43 (*s*, $H_3C-C(1)$); 4,07 (*t*-artiges *m*, $2 H-C(1')$); 7,3 (*m*, $H-C(2)$, $H-C(6)$); 7,76 (*m*, $H-C(3)$, $H-C(5)$).

10. (+)-**(3R, 7R)-3, 7, 11-Trimethyldodecan-1-ol (14)**. 10.1. Aus **12** und **4**. Die Herstellung der Grignard-Verbindung **5** aus **2** g (80 mmol) Magnesium und 18,3 g (72,6 mmol) **4** sowie deren Reaktion mit 11,4 g (36,3 mmol) **12** in Gegenwart von 3 ml 0,1M Li_2CuCl_4 in THF erfolgte in Analogie zum Versuch 7.1. Nach Hydrolyse der THP-Gruppe sowie Aufarbeitung in Analogie zu 7.1 wurde das rohe **14** an mit Ammoniak desaktiviertem Kieselgel¹⁴) mit Hexan/Äther 3:1 chromatographiert. Nach Destillation bei 114°/0,04 Torr ($[\eta]$: 100-110°/0,1 Torr (Badtemp.)) wurden 7,0 g (84% bezogen auf **12**) Alkohol **14** erhalten. - ORD. ($c=1,015$, Octan): $[\alpha]_{700} = +2,6$, $[\alpha]_{589} = +3,7$, $[\alpha]_{500} = +5,3$, $[\alpha]_{400} = +9,1$, $[\alpha]_{300} = +19,5$, $[\alpha]_{255} = +32,5$ ($[\eta]$: $[\alpha] = +2,8$, $+4,0$, $+5,4$, $+9,5$, $+20$, $+35$ ($c=0,997$, Octan), für aus natürlichem Phytol synthetisiertes **14**).

10.2. Aus **11** und **4**. Zum Grignard-Reagens **11** aus 0,3 g (12,4 mmol) Magnesium und 2,54 g (11,5 mmol) **10** in 10 ml abs. THF wurden bei 0° 1,45 g (5,57 mmol) **4**, gefolgt von 0,3 ml 0,1M Li_2CuCl_4 in THF [4] getropft. Diese Mischung wurde 3 Std. bei 0° gerührt. Die Aufarbeitung sowie die Hydrolyse der THP-Gruppe erfolgte entsprechend 7.1. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Äther 1:1 und KR.-Destillation bei 90-95°/0,05 Torr betrug die Ausbeute an **14** 0,5 g (43% bezogen auf **4**). - ORD. ($c=1,046$, CH_3OH): $[\alpha]_{700} = +2,4$, $[\alpha]_{589} = +3,9$, $[\alpha]_{500} = +5,8$, $[\alpha]_{400} = +10,0$, $[\alpha]_{300} = +21,4$, $[\alpha]_{255} = +34,8$. ($[\eta]$: $[\alpha]_{255} = +2,77$ ($c=4,69$, $CHCl_3$)).

$C_{15}H_{32}O$ (228,41) Ber. C 78,87 H 14,12% Gef. C 78,62 H 14,26%

11. (-)-**(3R, 7R)-1-Brom-3, 7, 11-trimethyldodecan (15)**. 3,1 g (13,6 mmol) **14** wurden zusammen mit 4,02 g (15,3 mmol) *N*-Bromsuccinimid und 2,62 g (14,7 mmol) Triphenylphosphin in 13 ml Methylchlorid nach dem in [8] beschriebenen Verfahren umgesetzt. Nach Chromatographie an 85 g Kieselgel mit Hexan und Destillation im KR. bei 90°/0,05 Torr wurden 3,54 g (90%) **15** erhalten. - ORD. ($c=1,005$, Octan): $[\alpha]_{700} = -2,3$, $[\alpha]_{589} = -3,6$, $[\alpha]_{500} = -5,1$, $[\alpha]_{400} = -9,3$, $[\alpha]_{300} = -22,9$, $[\alpha]_{255} = -46,2$ ($[\eta]$: Sdp. 108-109°/0,4 Torr; ORD. ($c=0,692$, Octan): $[\alpha] = -2,5$, $-3,8$, $-5,1$, $-9,4$, $-23,0$, $-43,0$ für aus natürlichem Phytol synthetisiertes **15**).

12. **(S)-(2-Methyl-3-äthoxycarbonylpropyl)triphenylphosphoniumjodid (17a)**. Zu einer Lösung von 4,58 g Natriumjodid in 40 ml Äthylmethylketon wurden 4,21 g (*S*)-4-Brom-3-methylbuttersäure-äthylester (**2**) in 5 ml Äthylmethylketon unter Rühren bei RT. getropft. Dann wurde das Gemisch 18 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde vom abgeschiedenen Natriumbromid abfiltriert, das Filtrat auf ca. 5 ml eingengt und mit 80 ml Benzol versetzt. Nach nochmaliger Filtration wurde die benzolische Lösung mit verd. Natriumthiosulfatlösung und anschliessend mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf ca. 20 ml eingengt. Diese Lösung des Jodesters **2a** wurde mit 5,75 g Triphenylphosphin versetzt und das Gemisch 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im RV. wurde das Produkt durch allmähliche Zugabe von 70 ml Äther unter Rühren zur Kristallisation gebracht. Die farblosen Kristalle wurden abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet: 8,05 g (78%) **17a**. Die Substanz ist löslich in Aceton und kann aus Aceton/Äther umkristallisiert werden. Rf ca. 0,66 (Aceton), Smp. 132-136°, $[\alpha]_D = +20$ ($c=1,72$, $CHCl_3$). - NMR. (DMSO): 0,90 (*d*, $J=6$, $H_3C-C(2)$); 1,18 (*t*, $J=7$, $COOCH_2CH_3$); 2,24-2,45 (*m*, $2 H-C(3)$ und $H-C(2)$); 3,40-3,90 (*m*, $2 H-C(1)$); 4,02 (*qa*, $J=7$, $COOCH_2CH_3$); 7,80, 7,90, 7,95 (15 arom.H).

$C_{25}H_{28}IO_2P$ (518,37) Ber. C 57,93 H 5,44 I 24,48% Gef. C 58,07 H 5,40 I 24,40%

13. (-)-**(3S, 4Z)-3, 7-Dimethyl-4-octensäure-äthylester (18)**. Zu einer Lösung von 7,77 g (15 mmol) Phosphoniumsalz **17a** in 7,5 ml trockenem DMF wurden unter Stickstoff portionsweise 326 mg (13,5 mmol) Natriumhydrid (aus 589 mg einer 55proz. Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl durch mehrmaliges Waschen mit Hexan unter Stickstoff), suspendiert in 1 ml DMF, bei 10° innerhalb von 5 Min. gegeben. Unter Entwicklung von Wasserstoff bildete sich eine dunkelorange Lösung des Ylids; zum vollständigen Umsatz wurde noch 1 Std. bei RT. gerührt. Dann wurden bei 10° unter Rühren innert 5 Min. 968 mg (11,25 mmol) frisch destillierter Isovaleraldehyd zugetropft (Aufhellen der Lösung) und dann bei RT. über Nacht gerührt. Das Gemisch wurde mit 25 ml eiskaltem 0,2N H_2SO_4 versetzt und in 25 ml Methylchlorid aufgenommen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch 3mal mit je 25 ml Methylchlorid ausgeschüttelt. Die übliche Aufarbeitung ergab ein Rohprodukt, das neben Triphenylphosphinoxid nur Spuren von Verunreinigungen enthielt

(DC.). Die Abtrennung des Triphenylphosphinoxids erfolgte durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenechlorid als Eluens, wobei nach anschliessender KR.-Destillation (110°/11 Torr) 1,5 g (67,5%) **18** erhalten wurden, $[a]_D = -8,56^\circ$ ($c = 1,87$, CHCl_3). Laut GC. (Kapillarkolonne OV 1) lag die Verbindung zu ca. 97% in der *cis*-Konfiguration vor. - IR.: 1741, 1180 (Ester), 741 (*cis*-Olefin). - NMR.: 0,87 (*d*, $J = 6$, $2 \text{H}_3\text{C}-\text{C}(7)$); 0,97 (*d*, $J = 6$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$); 1,24 (*t*, $J = 7$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 1,40-2,10 (*m*, $2 \text{H}-\text{C}(6)$, $\text{H}-\text{C}(7)$); 2,23 (*d*, $J = 7$, $2 \text{H}-\text{C}(2)$); 2,50-3,25 (*m*, $\text{H}-\text{C}(3)$); 4,10 (*qa*, $J = 7$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 5,1-5,6 (*m*, $J(4,5) = 11$, $\text{H}-\text{C}(4)$, $\text{H}-\text{C}(5)$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (198,31) Ber. C 72,68 H 11,18% Gef. C 72,63 H 11,06%

14. (+)-(R)-3,7-Dimethyloctansäure-äthylester (**19**). Die Herstellung erfolgte durch katalytische Hydrierung von 93 mg **18** in 10 ml Essigester mit wenig Raney-Nickel bei Normaldruck. Das Produkt wurde nach Abtrennen des Katalysators und Entfernen des Lösungsmittels im KR. destilliert (ca. 110°/11 Torr). Das so erhaltene Material (71 mg) war laut GC. (Kapillarkolonne OV 1) frei von Reaktand und einheitlich, $[a]_D = +3,32^\circ$ ($c = 1,416$, CHCl_3); Wert aus ORD.-Kurve: $[a]_D = 4^\circ$ ($c = 1,30$, CHCl_3). - NMR.: 0,87 (*d*, $J = 6$, $2 \text{H}_3\text{C}-\text{C}(7)$); 0,95 (*d*, $J = 6$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$); 1,24 (*t*, $J = 7$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 1,4-2,5 (*m*, $2 \text{H}-\text{C}(2)$, $2 \text{H}-\text{C}(4)$, $2 \text{H}-\text{C}(5)$, $2 \text{H}-\text{C}(6)$, $\text{H}-\text{C}(3)$, $\text{H}-\text{C}(7)$); 4,17 (*qa*, $J = 7$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$). Bei der Zugabe der doppelten Gewichtsmenge von $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ zeigte das ^1H -NMR. nur ein Enantiomeres (keine Auftrennung des $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$ -Signals). Siehe dazu: (\pm)-**19**.

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (200,31) Ber. C 71,95 H 12,08% Gef. C 71,90 H 12,11%

15. rac-3,7-Dimethyloctansäure-äthylester ((\pm)-**19**). Die Herstellung erfolgte durch katalytische Hydrierung von 3,7-Dimethyl-2-octensäure-äthylester [**17**] mit Raney-Nickel in Essigester bei Normaldruck (vgl. auch [6]). Das so erhaltene (\pm)-**19** unterschied sich im GC. und ^1H -NMR. nicht von (*R*)-**19**. In Gegenwart der doppelten Gewichtsmenge $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ zeigte das ^1H -NMR. eine Auftrennung des $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$ -Signals in $2d$ ($\Delta\delta = 3,5 \text{ Hz}$) von gleicher Intensität.

16. (+)-(3*S*, 4*Z*)-3,7-Dimethyl-4-octenal (**20**). Zu einer Lösung von 1,6 g (8,1 mmol) Olefinester **18** in 60 ml Hexan wurden unter Rühren (Stickstoffatmosphäre) bei -70° innert 5 Min. 12,8 ml 0,7M Hexanlösung von DIBAH (8,9 mmol) getropft. Nach 20 Min. Rühren bei -70° wurden zur Zersetzung von überschüssigem DIBAH 6 ml Methanol bei -70° zugetropft. Das Gemisch wurde unter Rühren auf 0° gebracht und mit Eiswasser und Hexan unter Ansäuern mit 1N H_2SO_4 aufgearbeitet. Nach Abtrennen der Hexanphase wurde das durch übliche Aufarbeitung erhaltene Produkt durch Chromatographie an Kieselgel mit Methylenechlorid von Spuren eines Nebenproduktes befreit (wahrscheinlich der entsprechende Alkohol) und dann im KR. destilliert (ca. 95°/11 Torr), $[a]_D = +13,6^\circ$ ($c = 0,85$, CHCl_3). - NMR.: 0,90 (*d*, $J = 6$, $2 \text{H}_3\text{C}-\text{C}(7)$); 1,05 (*d*, $J = 6$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$); 1,30-2,20 (*m*, $2 \text{H}-\text{C}(6)$, $\text{H}-\text{C}(7)$); 2,2-2,5 (*m*, $J(2,1) = 3$, $2 \text{H}-\text{C}(2)$); 2,60-3,50 (*m*, $\text{H}-\text{C}(3)$); 5,0-5,6 (*m*, $J(4,5) = 11$, $\text{H}-\text{C}(4)$, $\text{H}-\text{C}(5)$); 9,75 (*t*, $J = 3$, $\text{H}-\text{C}(1)$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ (154,25) Ber. C 77,87 H 11,76% Gef. C 77,52 H 12,17%

17. (-)-(3*S*, 7*S*, 4*Z*, 8*Z*)-3,7,11-Trimethyl-4,8-dodecadiensäure-äthylester (**21**). Wie unter 13 beschrieben, wurden 3,63 g (7,0 mmol) Phosphoniumsalz **17a** mit Natriumhydrid in DMF in das Ylid übergeführt und mit 505 mg (3,26 mmol) **20** (vgl. 13) umgesetzt. Nach KR.-Destillation (ca. 85°/0,01 Torr) des chromatographierten Produkts wurden 500 mg (57%) **21** erhalten. Laut GC. (Kapillarkolonne, OV 1) lag die Verbindung zu mindestens 95% in der *cis-cis*-Konfiguration vor; $[a]_D = -45,8^\circ$ ($c = 2,86$, CHCl_3). - IR.: 1741, 1172 (Ester), 750 (*cis*-Olefin). - NMR.: 0,89 (*d*, $J = 6$, $2 \text{H}_3\text{C}-\text{C}(11)$); 0,95 und 1,00 ($2d$, $J = 6$ bzw. 6,5, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(7)$ und $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$); 1,50 (*t*, $J = 7$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 1,45-1,75 (*m*, $\text{H}-\text{C}(11)$); 1,6-2,3 (*m*, $2 \text{H}-\text{C}(6)$, $2 \text{H}-\text{C}(10)$); 2,25 (*d*, $J = 7,5$, $2 \text{H}-\text{C}(2)$); 2,30-2,65 (*m*, $\text{H}-\text{C}(3)$); 2,75-3,15 (*m*, $\text{H}-\text{C}(7)$); 4,12 (*qa*, $J = 7$, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 5,1-5,5 (*m*, $J(4,5) = J(8,9) = 11$, $\text{H}-\text{C}(4)$, $\text{H}-\text{C}(5)$, $\text{H}-\text{C}(8)$, $\text{H}-\text{C}(9)$).

18. (-)-(3*S*, 7*S*, 4*Z*, 8*Z*)-3,7,11-Trimethyl-4,8-dodecadien-1-ol (**22**). Zu einer Lösung von 356 mg (1,34 mmol) **21** in 10 ml Hexan wurden unter Rühren bei 0° (Stickstoffatmosphäre) 4,2 ml 0,7M DIBAH in Hexan getropft; dann wurde noch 3 Std. bei 0° gerührt. Dann wurden langsam unter Rühren 2 ml Wasser zugetropft, gefolgt von 3 ml 0,4N H_2SO_4 . Die Hexanphase wurde abgetrennt und die wässrige Phase noch 3mal mit Hexan ausgeschüttelt. Das nach üblicher Aufarbeitung der vereinigten Hexanphasen erhaltene farblose Öl wurde im KR. destilliert (ca. 85°/0,01 Torr); 279 mg (89%) **22** mit $[a]_D^{20} = -33,3^\circ$ ($c = 3,16$, CHCl_3). - IR.: 3380 (OH), 1057 (Alkohol), 748 (*cis*-Olefin). - NMR.: 0,90 (*d*,

$J=6$, 2 H₃C-C(11)); 0,95 (d , $J=6,5$, H₃C-C(7) und H₃C-C(3)); 1,15-2,95 (m , 2 H-C(2), H-C(3), 2 H-C(6), H-C(7), 2 H-C(10), H-C(11), HO-C(1)); 3,57 (t , $J=6,5$, 2 H-C(1)); 4,9-5,6 (m , $J(4,5)=J(8,9)=11$, H-C(4), H-C(5), H-C(8), H-C(9)).

19. (+)-(3R,7R)-3,7,11-Trimethyldodecan-1-ol (**14**). Die Herstellung geschah durch katalytische Hydrierung von 151 mg Dienylalkohol **22** in 20 ml Essigester mit wenig Raney-Nickel bei Normaldruck. Nach Abtrennung des Katalysators und Entfernung des Lösungsmittels wurde das Produkt im KR. destilliert (ca. 95°/0,03 Torr), wobei 142 mg **14** (92,4%) erhalten wurden. Eine Spur Ausgangsmaterial (GC.-Kontrolle) wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Äther 3:1 abgetrennt (Rf (**22**) < Rf (**14**); **22** färbt mit Jod sofort an auf DC.-Platten) und nach nochmaliger Destillation des chromatographierten Materials im KR. wurde **14** rein erhalten. Die auf dem vorangehend beschriebenen Weg durch Wittig-Reaktionen erhaltene Verbindung **14** erwies sich im GC. und ¹H-NMR. als identisch mit dem durch Grignard-Reaktionen erhaltenen **14**. [α]_D = +3,5° ($c=2,19$, Octan). - ORD. ($c=2,188$, Octan): [α]₅₈₉ = +4, [α]₅₀₀ = +5, [α]₄₀₀ = +9, [α]₃₀₀ = +19, [α]₂₅₅ = +32.

20. Essigsäure-(2R,4'R,8'R- α -tocopheryl)ester. Die Herstellung aus Bromid **15** und (S)-6-Acetoxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbaldehyd (**23**) erfolgte nach [9]. Das im KR. destillierte Produkt (ca. 190°/0,01 mm) wies laut GC. (5% SE 30/2 m) eine Reinheit von 99,2% auf und zeigte mit einem aus natürlichen Quellen gewonnenen Vergleichspräparat¹⁶) identische IR.- und ¹H-NMR.-Spektren [9] sowie identische ORD.- und CD.-Kurven. - ORD. ($c=1,00$, Cyclohexan): +2, +3, +5, +7, +9.

Wir danken unseren Kollegen von der physikalischen Abteilung für die Aufnahme und Interpretation der UV-, ORD-, IR-, NMR.- und Massen-Spektren, für GC.- und Mikroanalysen sowie für die Bestimmung der optischen Drehungen.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Leuenberger, R. Barner, W. Boguth, M. Schmid & R. Zell, *Helv.* 62, 455 (1979).
- [2] H. L. Goering, J. N. Eikenberry & G. S. Koerner, *J. Amer. chem. Soc.* 93, 5913 (1971).
- [3] C. F. Seidel & M. Stoll, *Helv.* 42, 1830 (1959).
- [4] M. Tamura & J. Kochi, *Synthesis* 1971, 303.
- [5] G. Fouquet & M. Schlosser, *Angew. Chem.* 86, 50 (1974); M. Schlosser, *Angew. Chem.* 86, 751 (1974).
- [6] K. Chan, N. Cohen, J. P. DeNoble, A. C. Specian & G. Saucy, *J. org. Chemistry* 41, 3497 (1976).
- [7] E. E. Schweizer, W. S. Creasy, K. K. Light & E. T. Shaffer, *J. org. Chemistry* 34, 212 (1969).
- [8] N. Cohen, W. F. Eichel, R. J. Lopresti, C. Neukom & G. Saucy, *J. org. Chemistry* 41, 3505 (1976).
- [9] H. Mayer, P. Schudel, R. Rüegg & O. Isler, *Helv.* 46, 650 (1963).
- [10] L. D. Bergelson & M. M. Shemyakin, *Angew. Chemie* 76, 113 (1964); L. D. Bergelson, L. I. Barsukov & M. M. Shemyakin, *Tetrahedron* 23, 2709 (1967).
- [11] H. O. House, 'Modern Synthetic Reactions', W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, California, 1972, S. 682ff. und dort zitierte Lit.; R. J. Anderson & C. A. Henrick, *J. Amer. chem. Soc.* 97, 4327 (1975).
- [12] P. Salvadori, S. Bertozzi & R. Lazzaroni, *Tetrahedron Letters* 1977, 195.
- [13] H. H. Sobotka & M. I. Rubin, U.S. Pat. 2390335 (1945); *Chem. Abstr.* 40, 1872³ (1946).
- [14] M. Babej, W. Bartmann, G. Beck & U. Lerch, *Ger. Offen.* 2331081 (1975).
- [15] D. V. Ioffe & S. G. Kuznetsov, *Žh. obšč. Chim.* 32, 3237 (1962); *Chem. Abstr.* 58, 11306e (1963).
- [16] Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaft, Berlin 1974, S. 608.
- [17] R. Heilmann & R. Glénat, *Bull. Soc. chim. France* 1955, 1586.

¹⁶) Das Vergleichspräparat wies im GC. (5% SE 30/2 m) eine Reinheit von 98,8% auf.