

47. Totalsynthese von natürlichem α -Tocopherol

3. Mitteilung

Aufbau der Seitenkette mit (–)-(S)-2-Methyl- γ -butyrolacton als zentralem Baustein

von Reinhard Zell

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

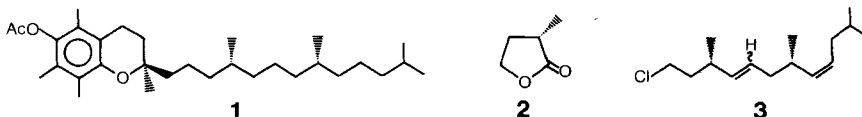
(27. XII. 78)

Total Synthesis of Natural α -Tocopherol

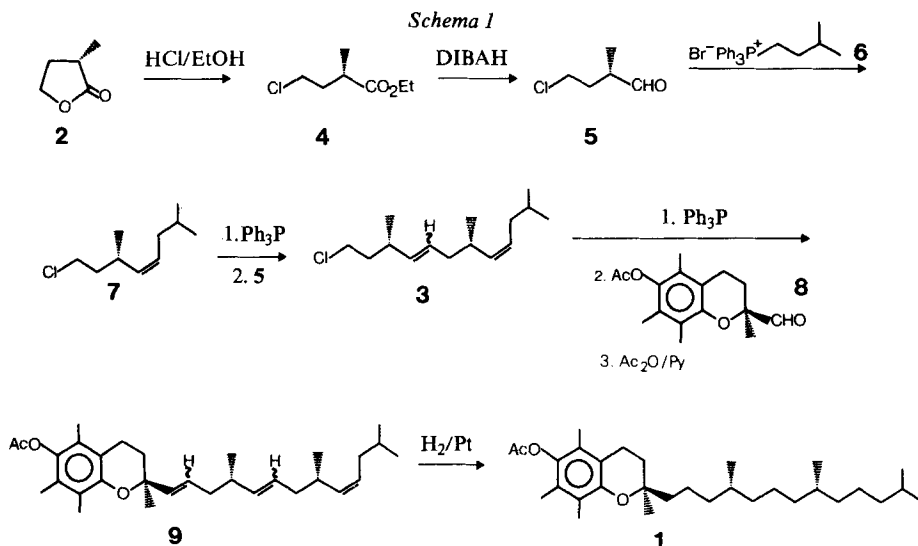
Summary

(–)-(S)-2-Methyl- γ -butyrolactone (**2**) represents a versatile chiral C₅-synthon. It serves as key intermediate in one of the syntheses of certain isoprenoid derivatives such as (R)-dihydrocitronellol, (3R, 7R)-hexahydrofarnesol and vitamin E of natural configurations. Their syntheses are described in detail.

Problemstellung. – In der 1. Mitteilung dieser Reihe ist ein neues Konzept für die enantiospezifische Totalsynthese von natürlichem Vitamin E als Acetat **1** vorgestellt und eingehend diskutiert worden [1]. Nachdem der Zugang zu **1** aus (–)-(S)-3-Methyl- γ -butyrolacton beschrieben worden ist [2], soll hier über ein analoges Verfahren ausgehend vom ebenfalls mikrobiologisch zugänglichen (–)-(S)-2-Methyl- γ -butyrolacton (**2**) berichtet werden. Die Strategie des Aufbaus der Seitenkette bestand wiederum darin, das bifunktionelle, optisch aktive Synthon **2** [1] durch zweimalige Verwendung sowie durch Verknüpfung mit einem achiralen C₅-Endstück zunächst in einen geeigneten C₁₅-Baustein wie z. B. **3**, ein Isomeres des (3R, 7R)-Dihydrofarnesylchlorids, überzuführen. Als Verknüpfungsmethode wählten wir die Wittig-Olefinierung. Die weitere Umsetzung zum C₂₉-Gerüst des α -Tocopherols sollte schliesslich analog einem schon länger bekannten Verfahren durchgeführt werden [3].



Diskussion der einzelnen Stufen. – Das Lacton **2** liess sich in bekannter Weise durch Behandeln mit HCl in Äthanol in hoher Ausbeute zum Chloresther **4** umsetzen (Schema 1). Zur Erreichung einer günstigen Reaktionsgeschwindigkeit wurde



bei RT. gearbeitet. Der spezifische Drehwert $[\alpha]_{589}$ des reinen Produktes war wenig höher als der Literaturwert [4], und die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse in Gegenwart optisch reiner Verschiebungsreagenzien zeigte innerhalb der Nachweisbarkeitsgrenzen keine Spur des anderen Enantiomeren an.

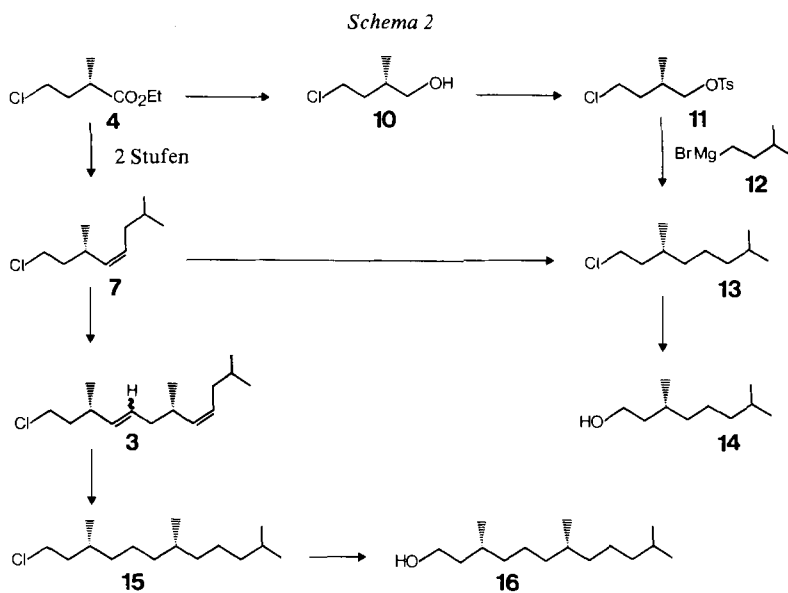
Der Chloraldehyd 5, eigentlicher Schlüsselbaustein der Synthese des Diens 3, wurde durch Reduktion des Chloresters 4 mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) bei tiefer Temperatur in 65% Ausbeute erhalten. Er liess sich unter schonenden Bedingungen unzersetzt destillieren und ist auch für die weiteren Umsetzungen ausreichend stabil.

In einer ersten *Wittig*-Reaktion wurde 5 mit Isopentyl-triphenylphosphoniumbromid (6) [5] in guter Ausbeute zum C_{10} -Chlorid umgesetzt. Dabei wurde mit bemerkenswerter Stereoselektivität ausschliesslich das (4*Z*)-Olefin gebildet, das (4*E*)-Isomere konnte nicht nachgewiesen werden. Die nun notwendige Überführung des wenig reaktiven C_{10} -Chlorides 7 in sein Phosphoniumsalz verlief erwartungsgemäss nicht sehr erfolgreich. Als beste Methode erwies sich die Umsetzung von 7 mit Triphenylphosphin in siedendem Dimethylformamid (DMF), wobei in 60% Ausbeute ein Phosphoniumsalz von nicht näher untersuchter Reinheit erhalten wurde. Die anschliessende *Wittig*-Reaktion unter erneuter Verwendung des optisch aktiven Aldehydes 5 verlief dagegen problemlos. GC.- und $^1\text{H-NMR}$ -Untersuchungen ergaben, dass das Produkt 3 aus einem Gemisch der (4*Z*)- und (4*E*)-Isomeren im Verhältnis von ca. 4:1 bestand. Dabei weist das (4*Z*)-Isomere den höheren $[\alpha]_{\text{D}}$ -Wert auf, wie Messungen an Gemischen anderer Zusammensetzung ergaben.

Auch das C_{15} -Chlorid 3 liess sich in siedendem DMF zum Triphenylphosphoniumsalz umsetzen (45%), welches anschliessend in einer weiteren *Wittig*-Reaktion mit dem optisch aktiven Chromancarbaldehyd 8 [3] [6] umgesetzt wurde. Nach erneuter Acetylierung und chromatographischer Reinigung wurde der

α -Tocopherol-Vorläufer **9** in 34% Ausbeute (bezogen auf **3**) erhalten, d.h. dass die Wittig-Olefinierung des Chromancarbaldehydes **8** mit 85% Ausbeute ablief. Auch auf dieser Stufe verlief die Wittig-Reaktion mit recht hoher Stereoselektivität: wie detaillierte GC.- und $^1\text{H-NMR}$.(270 MHz)-Untersuchungen zeigten, wies das Isomerengemisch **9** ein (1'*Z*)/(1'*E*)-Verhältnis von *ca.* 85:15 auf. Alle drei hier beschriebenen Wittig-Reaktionen liefen somit unter überwiegender Bildung der (*Z*)-Olefine ab, eine Beobachtung, die beispielsweise auch schon Hauser *et al.* [7] bei der Olefinierung einfacher aliphatischer Aldehyde machten.

Übliche Hydrierung des Isomerengemisches von **9** in Gegenwart von Platin ergab schliesslich die Zielverbindung **1**, Essigsäure-(2*R*,4'*R*,8'*R*- α -tocopheryl)ester, mit $[\alpha]_D^{20} = 2,2 \pm 0,5^\circ$. Das Produkt stimmte in allen seinen spektroskopischen Daten mit denen von authentischem Material überein.



Obwohl somit die optische Reinheit des Endproduktes **1** gesichert war, wurden noch weitere Versuche unternommen, um die optischen Daten einiger Zwischenprodukte mit denen der bekannten Verbindungen (+)-(*R*)-Dihydrocitronellol (**14**) bzw. (+)-(*3R,7R*)-Hexahydrofarnesol (**16**) zu korrelieren. Die entsprechenden Reaktionssequenzen sind in *Schema 2* dargestellt. Ausgangspunkt war der Chlor-ester **4**, dessen optische Reinheit wie erwähnt sowohl durch Vergleich mit Literaturdaten als auch durch Aufnahme der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren in Gegenwart optisch reiner Verschiebungsreagenzien gesichert war (vgl. exper. Teil und [4]). Durch LiAlH_4 -Reduktion wurde der noch unbekannte (-)-(*S*)-Chloralkohol **10** erhalten; wiederum war $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch mittels Verschiebungsreagenzien das Enantiomere nicht nachzuweisen. Durch Umsetzung von **10** mit *p*-Toluolsulfonylchlorid und anschliessende Reaktion des Sulfonsäureesters **11** mit Isopentylmagnesiumbromid nach der Methode von Fouquet & Schlosser [8] wurde mit hoher

Ausbeute (–)-(R)-1-Chlor-3,7-dimethyloctan (**13**) hergestellt. Das gleiche gesättigte C₁₀-Chlorid mit identischen physikalischen u. a. optischen Eigenschaften wurde auch durch Hydrierung des Olefins **7** erhalten. Austausch des Chlorsubstituenten in **13** gegen den Acetoxyrest und Verseifung führte sodann zum bekannten (+)-(R)-Dihydrocitronellol (**14**) [9], welches damit in vier einfachen Stufen und einer Gesamtausbeute von 60% aus dem (S)-Lacton **2** zugänglich wird. Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus der Literatur überein [9].

In analoger Weise liess sich das C₁₅-Dien **3** zunächst zum gesättigten Chlorid **15** hydrieren. Substitution des Chloratoms durch den Acetoxyrest und Verseifung verliefen auch hierbei in hoher Ausbeute und lieferten (3R,7R)-Hexahydrofarnesol (**16**), dessen spektroskopische Eigenschaften ebenfalls mit Literaturdaten identisch waren [3].

Es lag nahe, auch das C₁₀-Chlorid **13** in einer Wittig-Reaktion mit dem optisch aktiven Aldehyd **5** umzusetzen, ebenso wurde die *Fouquet-Schlosser*-Methode zur Verknüpfung des Sulfonsäureesters **11** sowohl mit **7** wie mit **13** untersucht. In allen Fällen bildeten sich jedoch die erwarteten C₁₅-Chloride nur in geringen Ausbeuten, so dass diese an sich sehr direkten Wege nicht weiter verfolgt worden sind.

An dieser Stelle sei Herrn *F. Koch* für experimentelle Mitarbeit, den Kollegen unserer physikalischen Abteilung für Aufnahme und Interpretation der Gas-Chromatogramme und Spektren sowie für die Ausführung der Mikroanalysen bestens gedankt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. S. [2]. Die Racemate von **2**, **4** und **10** wurden in analoger Weise ebenfalls hergestellt; durch Aufnahme der ¹H-NMR.-Spektren wurde sichergestellt, dass auf Zusatz von Eu(hfc)₃ Aufspaltungen der Methyl-Signale auftreten.

1. (+)-(S)-4-Chlor-2-methylbuttersäure-äthylester (**4**). Zu 250 ml frisch hergestelltem, ca. 1N HCl in trockenem Äthanol wurden bei RT. unter Rühren 25,8 g (0,26 mol) (–)-(S)-2-Methyl-γ-butyrolacton (**2**) [1] in ca. 10 Min. getropft, wobei die Lösung sich bald dunkel verfärbte. Dann wurde 16 Std. bei RT. gerührt. Zur Aufarbeitung wurde die Lösung zu ca. 2 l Eiswasser gegossen und 3mal mit Methylenchlorid extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung sowie Destillation bei 77–78°/15 Torr wurden 39,7 g (93%) Chlorester **4** als farblose Flüssigkeit in einer Reinheit von 97,8% (GC.) erhalten, [α]_D = 26,9° (c = 4,15, abs. EtOH); [4]: [α]_D²⁰ = 26,7° (c = 14,9, abs. EtOH). - IR.: 1733, 1197, 1180 (Ester). - ¹H-NMR.: 1,20 (d, J = 6, H₃C–C(2)); 1,25 (t, J = 7, COOCH₂CH₃); ca. 1,6–3,0 (m, H–C(2) und 2 H–C(3)); 3,55 (t, J = 6,5, 2 H–C(4)); 4,25 (qa, J = 7, COOCH₂CH₃). Das NMR.-Spektrum zeigte in Gegenwart der fünffachen Gewichtsmenge Eu(hfc)₃ keine Signale des Antipoden an. - MS.: 164 (M⁺, 0,8), 137 (3), 129 (6), 119 (47), 102 (100), 91 (46), 74 (33), 55 (81), 29 (56).

C₇H₁₃ClO₂ (164,63) Ber. C 51,07 H 7,96 Cl 21,53% Gef. C 51,47 H 8,15 Cl 20,80%

2. (–)-(S)-4-Chlor-2-methylbutyraldehyd (**5**). Eine Lösung von 4,9 g (29,8 mmol) Chlorester **4** in 50 ml Hexan wurde unter Argonbegasung bei –70° tropfenweise mit 39 ml 20proz. Lösung von DIBAH in Hexan versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde zunächst durch tropfenweise Zugabe von 5 ml Methanol bei –30° überschüssiges DIBAH zerstört. Dann wurde das Gemisch zu eiskaltem, mit NaCl gesättigtem, 1N HCl gegossen. Nach Abtrennen der organischen Phase wurde 3mal mit Äther extrahiert. Übliches Aufarbeiten sowie Destillation bei 55–56°/15 Torr lieferte 2,3 g (64%) Chloraldehyd **5** in einer Reinheit von 97% (GC.), [α]_D = –33,4° (c = 4,2, CHCl₃). - IR.: 2826, 2724

(Aldehyd-CH); 1733 (Aldehyd-CO); 1295 (CH₂Cl); 737, 660 (C-Cl). - ¹H-NMR.: 1,18 (*d*, *J* = 7, H₃C-C(2)); *ca.* 1,5-2,9 (*m*, H-C(2) und 2 H-C(3)); 3,65 (*t*, *J* = 6, 2 H-C(4)); 9,77 (*d*, *J* = 1,1, H-C(1)). - MS.: 120 (*M*⁺, 2), 91 (8), 58 (100), 55 (85).

3. 3-Methylbutyl-triphenylphosphoniumbromid (6). In Abänderung der Vorschrift in [5] wurden 41,5 g (0,27 mol) Isopentylbromid und 72,0 g (0,27 mol) Triphenylphosphin in 250 ml DMF 2 Std. unter Rückflusskochen gerührt und dann die Lösung im RV. zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde 2mal aus Methanol/Äther umkristallisiert und zur Entfernung flüchtiger Verunreinigungen 48 Std. bei 110° i.HV. getrocknet. Es wurden 88 g (78,8%) farbloses Kristallisat, Smp. 157-158° (unkorr.; [5]: 152-153°), erhalten.

C₂₃H₂₆BrP (413,34) Ber. C 66,84 H 6,34 Br 19,33% Gef. C 66,75 H 6,39 Br 19,47%

4. (+)-(3*S*,4*Z*)-1-Chlor-3,7-dimethyl-4-octen (7). Zu einer Suspension von 20,4 g (49,4 mmol) Phosphoniumsalz 6 in 80 ml trockenem Äther wurden unter Rühren und Argonbeugung 23,5 ml Butyllithium (*ca.* 2*M* in Hexan) getropft, wobei durch leichtes Kühlen 20° eingehalten wurden. Nach beendeter Zugabe wurde noch 2 Std. bei RT. gerührt, dann auf -10° gekühlt und eine Lösung von 5,4 g (44,8 mmol) Chloraldehyd 5 in 5 ml trockenem Äther zugetropft, wobei das Zwitterion als schwammiger Niederschlag ausfiel. Das Kühlbad wurde entfernt, nach 1 Std. 100 ml trockenes DMF in *ca.* 10 Min. zugegeben und weitere 16 Std. bei RT. gerührt. Zur Aufarbeitung wurde das Gemisch auf Eis gegossen, mit NaCl gesättigt und 3mal mit Äther extrahiert. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel und neutralem Aluminiumoxid (Eluierung jeweils mit Hexan) gereinigt. Destillation der DC.-einheitlichen Fraktionen im KR. bei 90°/13 Torr lieferte 4,13 g (53% bezogen auf 5) 7, Reinheit nach GC. 98,7%, [α]_D = 32,6° (*c* = 2,15, CHCl₃). Aufgrund von GC.- und NMR.-Untersuchungen lag ausschliesslich das (Z)-Olefin vor. - IR.: 1385, 1369 (gem. CH₃ und CH₃-C(3)); 1287 (CH₂Cl); 731 ((Z)-Olefin); 731, 663 (C-Cl). - ¹H-NMR.: 0,90 (2 *d*, *J* = 6, 2 H₃C-C(7)); 0,97 (*d*, *J* = 6, H₃C-C(3)); *ca.* 1,3-2,1 (*m*, H-C(7), 2 H-C(2) und 2 H-C(6)); 2,7 (*m*, H-C(3)); 3,47 (*t*, *J* = 6,5, 2 H-C(1)); 5,10 (*d* × *d*, *J*_{cis} ≈ 10, *J*_{vic} = 12, mit zusätzlicher Fernkopplung, H-C(5)); 5,40 (*d* × *t*, *J*_{vic} ≈ 7, *J*_{cis} = 10, H-C(4)). - MS.: 174 (*M*⁺, 11), 131 (4), 123 (5), 117 (12), 111 (11), 104 (12), 95 (24), 69 (98), 55 (100), 43 (47), 36 (1), 32 (4).

C₁₀H₁₉Cl (174,71) Ber. C 68,75 H 10,96 Cl 20,29% Gef. C 68,73 H 11,04 Cl 20,37%

5. (-)-(3*S*,7*S*,4*Z*,8*Z*)- und (-)-(3*S*,7*S*,4*E*,8*Z*)-1-Chlor-3,7,11-trimethyl-4,8-dodecadien (3). Zur Herstellung des Phosphoniumsalzes wurde eine Lösung von 6,0 g (34,3 mmol) 7 und 10,8 g (41,2 mmol) Triphenylphosphin in 40 ml DMF 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde im RV. zur Trockene eingedampft und der ölige Rückstand so lange mit trockenem Äther digeriert, bis im DC. nur noch Spuren von Triphenylphosphin sichtbar waren. Nach erneutem Trocknen verblieben 9,0 g (60%) rohes Phosphoniumsalz als ein Harz. Dieses wurde ohne weitere Reinigung durch wirksames Rühren in 20 ml trockenem Äther verteilt. Bei RT. und unter Argonbeugung wurden dann 10,5 ml Butyllithium (*ca.* 2*M* in Hexan) in 20 Min. zugetropft und weitere 6 Std. bei RT. gerührt. Die dunkelrote Suspension wurde bei -10° tropfenweise mit einer Lösung von 2,45 g (20,3 mmol) Chloraldehyd 5 in 3 ml Äther versetzt und noch 1 Std. ohne Kühlbad gerührt, worauf 50 ml trockenes DMF zugegeben und nochmals 16 Std. bei RT. gerührt wurde. Das Gemisch wurde auf Eis gegossen, mit NaCl gesättigt, 3mal mit Äther extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Nach Chromatographie an Kieselgel (Eluierung mit Hexan) und Destillation im KR. bei 85°/0,05 Torr wurden 2,7 g (54,8% bezogen auf 5, 32,7% bezogen auf 7) 3 erhalten, Reinheit nach GC. 99%, [α]_D = -6,5° (*c* = 4,07, CHCl₃). Aufgrund von GC.- und NMR.-Untersuchungen wies das Produkt ein (4*Z*)/(4*E*)-Verhältnis von 4:1 auf. - IR.: 1661 (C=C); 1383, 1366 (CH₃); 1284 (CH₂Cl); 734 ((Z)-Olefin); 660 (C-Cl). - ¹H-NMR. (270 MHz): 0,88, 0,89, 0,95, 0,96 (4 *d*, *J* = 6,5, 4 CH₃); *ca.* 1,5-2,2 (*m*, H-C(11), 2 H-C(2), 2 H-C(6) und 2 H-C(10)); 2,48 und 2,69 (2 *m*, H-C(3) und H-C(7)); 3,45 und 3,53 (jeweils *d* × *d* × *d*, *J*_{gem} = 10,5, *J*_{vic} = 6,5 und 8 bzw. 5,5 und 7, jeweils 2 H-C(1) im (4*Z*)- und (4*E*)-Isomeren); *ca.* 5,02-5,41 (*m*, olefin. H); 5,07 und 5,18 (je *ca.* *t*, *J* ≈ 11, H-C(4) und H-C(8), mit zusätzlicher Fernkopplung). - MS.: 242 (*M*⁺, 0,05), 111 (45), 69 (100), 55 (66).

6. (-)-(2*S*,4'*S*,8'*S*,1'*E*/*Z*,5'*E*/*Z*,9'*Z*)-6-Acetoxy-2,5,7,8-tetramethyl-2-[4',8',12'-trimethyl-1',5',9'-tridecatrieny]chroman (9). Zunächst wurden 2,0 g (8,2 mmol) C₁₅-Chlorid 3 mit 2,5 g (9,5 mmol)

Triphenylphosphin in 20 ml trockenem DMF 20 Std. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde dann im RV. zur Trockene eingedampft und der ölige Rückstand mit Äther digeriert, bis im DC. nur noch Spuren von Triphenylphosphin sichtbar waren. Nach erneutem Trocknen verblieben 1,85 g (44,7%) glasartiges Produkt, das in 10 ml trockenem Äther verteilt wurde. Bei RT. und unter Argon wurden 1,8 ml Butyllithium (ca. 2M in Hexan) in 15 Min. zuge tropft und weitere 5 Std. bei RT. gerührt. Die braunrote Suspension wurde dann bei -10° tropfenweise mit einer Lösung von 0,90 g (3,26 mmol) (+)-(S)-6-Acetoxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbaldehyd **8** [3] [6] in 5 ml Äther in ca. 15 Min. versetzt. Nach 1 Std. wurden 30 ml trockenes DMF zugesetzt und noch 16 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde auf Eis gegossen, mit NaCl gesättigt, 3mal mit Äther extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform gereinigt, dann zur Acetylierung 17 Std. bei RT. mit 4 ml Acetanhydrid/Pyridin 1:1 behandelt. Nach Hydrolyse auf Eis wurde wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Chloroform gereinigt: 1,29 g (85% bezogen auf **8**, 33,7% bezogen auf **3**) blassgelbes zähes Öl, nach GC. zu 96,4% rein, $[a]_D = -60,7^{\circ}$ ($c=2,11$, CHCl_3). Die GC.- und NMR.-Analyse zeigte die Anwesenheit der (1'Z)- und (1'E)-Isomeren im Verhältnis von 85:15 an. - IR.: 1762 (Phenolester); 1581 (Aromat); 1255, 1213 (Aryläther); 1213 (Phenolester). - $^1\text{H-NMR}$. (270 MHz): 0,85-0,95 (diverse d , $J \approx 6$, aliph. CH_3); 1,36 und 1,47 (2s, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); 1,58 (m , $\text{H}-\text{C}(12')$); 1,7-2,0 (m , 2 $\text{H}-\text{C}(3)$, 2 $\text{H}-\text{C}(3')$, 2 $\text{H}-\text{C}(7')$ und 2 $\text{H}-\text{C}(11')$); 1,96, 2,02 und 2,13 (3s, 3 arom. CH_3); 2,33 (s, CH_3CO); 2,44 (m , $\text{H}-\text{C}(4')$ und $\text{H}-\text{C}(8')$); 2,59 (ca. t , $J=6,5$, 2 $\text{H}-\text{C}(4)$); ca. 5,2-5,4 (m , 6 olefin. H). - MS.: 466 (M^+ , 16), 424 (43), 247 (5), 246 (8), 245 (6), 207 (100), 165 (83), 111 (9), 69 (38), 55 (56), 43 (29), 41 (10).

$\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_3$ (466,71) Ber. C 79,78 H 9,94% Gef. C 79,42 H 9,98%

7. Essigsäure-(+)-2R, 4'R, 8'R-*a*-tocopheryl)ester (**1**). Eine Lösung von 321 mg **9** in 5 ml Essigester wurde in Gegenwart von 35 mg vorhydriertem PtO_2 hydriert. Nach 25 Min. waren 60 ml H_2 aufgenommen (Ber.: 52 ml). Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde im RV. eingedampft und i.HV. getrocknet: 319 mg (98%) zähes Öl, nach GC. zu 94,8% rein, $[a]_D = 2,2 \pm 0,5^{\circ}$ ($c=2,09$, Cyclohexan); identisch mit authentischem Vitamin-E-Acetat (von Eastman Kodak Company) nach $[a]_D$, ORD., CD., IR., NMR. und MS.

8. (-)-(S)-4-Chlor-2-methylbutanol (**10**). Zu 1,15 g (30,3 mmol) LiAlH_4 in 100 ml trockenem Äther wurde bei 0° in 30 Min. eine Lösung von 6,3 g (38,3 mmol) (S)-4-Chlor-2-methylbuttersäure-äthylester (**4**) in 20 ml Äther getropft. Nach beendeter Reaktion wurde unter Eiskühlung mit 1,5 ml Methanol zersetzt, das Gemisch zu eiskalter 2N HCl gegossen und 3mal mit Äther extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung sowie Destillation im KR. bei $86^{\circ}/15$ Torr wurden 3,9 g (83,1%) Chloralkohol **10** erhalten, nach GC. zu 98% rein, $[a]_D = -21,3^{\circ}$ ($c=2,03$, CHCl_3). - IR.: 3340 (OH); 1291 (CH_2Cl); 1044 (Alkohol-II); 728, 658 (C-Cl). - $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz): 0,96 (d , $J=6,5$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); ca. 1,4-2,1 (m , 2 $\text{H}-\text{C}(3)$, $\text{H}-\text{C}(2)$ und OH); 3,51 (d , $J=5,5$, 2 $\text{H}-\text{C}(1)$); 3,61 (ca. t , $J \approx 6,5$, 2 $\text{H}-\text{C}(4)$). In Gegenwart von $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ waren keine Signale des Antipoden zu erkennen. - MS.: 104 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$, 2), 86 ($M^+ - \text{HCl}$, 6), 71 (11), 56 (100), 31 (22).

$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{ClO}$ (122,59) Ber. C 48,99 H 9,04 Cl 28,92% Gef. C 49,00 H 9,34 Cl 28,32%

9. (-)-(S)-*p*-Toluolsulfonsäure-[4-chlor-2-methylbutyl]ester (**11**). Eine Lösung von 3,75 g (30,6 mmol) Alkohol **10** und 6,8 g (35,7 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid in 30 ml Methylenchlorid wurde unter Eiskühlung bei 0° allmählich mit 8 ml Pyridin versetzt, dann 16 Std. ohne Kühlbad gerührt. Nach Hydrolyse mit eiskaltem 3N HCl und Extraktion mit Äther wurde wie üblich aufgearbeitet; nach Reinigung an Kieselgel (Hexan/Äther) wurden 8,1 g (95,6%) **11** erhalten, $[a]_D = -0,3^{\circ}$ ($c=4,07$, CHCl_3). - $^1\text{H-NMR}$.: 0,93 (d , $J=6,8$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); ca. 1,2-2,3 (m , $\text{H}-\text{C}(2)$ und 2 $\text{H}-\text{C}(3)$); 2,42 (s, arom. CH_3); 3,48 (t , $J=6$, 2 $\text{H}-\text{C}(4)$); 3,88 (d , $J=5,5$, 2 $\text{H}-\text{C}(1)$); ca. 7,3 und ca. 7,8 (arom. H, Zentren eines AA'BB'-Teilspektrums).

10. (-)-(R)-1-Chlor-3,7-dimethyloctan (**13**). Zu einer in üblicher Weise aus 18,13 g (0,12 mol) Isopentylbromid und 3,06 g (0,126 mol) Magnesium in trockenem THF hergestellten Lösung von Isopentylmagnesiumbromid (**12**) wurden bei -70° allmählich 4 ml 0,1M Dilithiumtetrachlorcuprat in trockenem THF [8] [10] getropft, gefolgt von 16,61 g (0,06 mol) **11** in 20 ml trockenem THF. Es wurde innerhalb von 2-3 Std. auf RT. erwärmen gelassen und noch 16 Std. bei RT. gerührt.

Das Gemisch wurde zu eiskaltem 3N HCl gegossen, 3mal mit Äther extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Nach Destillation bei 115°/15 Torr wurden 8,8 g (83%) **13** erhalten, nach GC. zu 95% rein, $[\alpha]_D = -2,1^\circ$ ($c = 1,99$, CHCl_3). - IR.: 1383, 1366 (CH_3); 1292 (CH_2Cl); 730, 662 ($\text{C}-\text{Cl}$). - $^1\text{H-NMR}$.: ca. 0,87 (d , $J = 6$, 3 CH_3); 1-2 (m , 2 $\text{H}-\text{C}(2)$, $\text{H}-\text{C}(3)$, 2 $\text{H}-\text{C}(4)$, 2 $\text{H}-\text{C}(5)$, 2 $\text{H}-\text{C}(6)$, $\text{H}-\text{C}(7)$); 3,53 (ca. t , $J = 6,5$, 2 $\text{H}-\text{C}(1)$). - MS.: 176 (M^+ , 0,7), 161 (1,5), 140 (0,9), 133 (4) 113 (32), 85 (14), 71 (70), 57 (92), 43 (100).

Das durch übliche Hydrierung des (Z)-Olefins **7** erhaltene gesättigte C_{10} -Chlorid war in jeder Hinsicht identisch mit obigem Produkt **13**.

11. (+)-(R)-3,7-Dimethyl-1-octanol (**14**). Eine Lösung von 1,76 g (10 mmol) **13** in 10 ml trockenem DMF wurde mit 1,48 g (15 mmol) trockenem Kaliumacetat 6 Std. unter Rückflusskochen gerührt, bei RT. zu Wasser gegossen und nach Sättigung mit NaCl 3mal mit Äther extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurde an Kieselgel mit Hexan/Äther 4:1 chromatographiert; der Essigsäureester von **14** wurde dann durch Behandeln mit 3 ml 4N NaOH in Wasser verseift, wie üblich aufgearbeitet und im KR. bei 75°/0,1 Torr destilliert: 1,36 g (86%) (+)-(R)-Dihydrocitronellol (**14**), nach GC. zu 99% rein, $[\alpha]_D = 3,9^\circ$ ($c = 4,08$, CHCl_3 ; [9]: $[\alpha]_D = 4,65^\circ$ (flüssig)). GC., IR., NMR. und MS. mit Literaturdaten übereinstimmend.

12. (-)-(3R, 7R)-1-Chlor-3,7,11-trimethyldodecan (**15**). Die Herstellung geschah durch katalytische Hydrierung von 510 mg C_{15} -Olefin **3** in 5 ml Essigester in Gegenwart von 50 mg vorhydriertem PtO_2 . H_2 -Aufnahme nach 1,5 Std.: 149 ml. Filtrieren, Eindampfen im RV. sowie KR.-Destillation bei 90°/0,07 Torr ergaben 495 mg (95,5%) **15**, nach GC. zu 95,7% rein, $[\alpha]_D = -1,2^\circ$ ($c = 4,08$, CHCl_3). - IR.: 1381, 1367 (CH_3); 1291 (CH_2Cl); 735, 663 ($\text{C}-\text{Cl}$). - $^1\text{H-NMR}$.: ca. 0,87 (d , $J = 6$, 4 CH_3); ca. 1-2 (m , alle H an C(2) bis C(11)); 3,56 (ca. t , $J = 7$, 2 $\text{H}-\text{C}(1)$). - MS.: 246 (M^+ , 0,8), 231 (1), 203 (0,8), 161 (12), 113 (32), 85 (13), 71 (74), 57 (100).

13. (+)-(3R, 7R)-3,7,11-Trimethyldodecan-1-ol (**16**). Analog zur Herstellung des Dihydrocitronellols (**14**) aus **13** wurden 380 mg **15** mit 230 mg Kaliumacetat in DMF umgesetzt und aufgearbeitet. Destillation im KR. bei 115°/0,2 Torr lieferte 329 mg (93,6%) (+)-(3R, 7R)-Hexahydrofarnesol (**16**), nach GC. zu 98% rein, $[\alpha]_D = 4,1^\circ$ ($c = 4,14$, Octan; [3]: $[\alpha]_D = 4,0^\circ$ und $4,7^\circ$ (Octan)). GC., IR., NMR. und MS. mit Literaturdaten übereinstimmend.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H.G.W. Leuenberger, W. Boguth, R. Barner, M. Schmid & R. Zell, Helv. 62, 455 (1979); 1. Mitt. dieser Reihe.
- [2] M. Schmid & R. Barner, Helv. 62, 464 (1979); 2. Mitt. dieser Reihe.
- [3] H. Mayer, P. Schudel, R. Rüegg & O. Isler, Helv. 46, 650 (1963).
- [4] T. Kaneko, K. Wakabayashi & H. Katsura, Bull. chem. Soc. Japan 35, 1149 (1962).
- [5] H.H. Inhoffen, K. Irmscher, G. Friedrich, D. Kampe & O. Berges, Chem. Ber. 92, 1772 (1959).
- [6] R. Barner & M. Schmid, in Vorbereitung; 4. Mitt. dieser Reihe.
- [7] C.F. Hauser, T.W. Brooks, M.L. Miles, M.A. Raymond & G.B. Butler, J. org. Chemistry 28, 372 (1963).
- [8] G. Fouquet & M. Schlosser, Angew. Chem. 86, 50 (1974).
- [9] K.-K. Chan, N. Cohen, J.P. De Noble, A.C. Specian, jr. & G. Saucy, J. org. Chemistry 41, 3497 (1976).
- [10] M. Tamura & J. Kochi, Synthesis 1971, 303.