

## 244. Totalsynthese von natürlichem $\alpha$ -Tocopherol

4. Mitteilung<sup>1)</sup>

### Aufbau des Chromanringystems aus Trimethylhydrochinon und einem optisch aktiven $C_4$ - bzw. $C_5$ -Synthon

von Richard Barner und Max Schmid

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

(18.VII.79)

---

#### Total Synthesis of Natural $\alpha$ -Tocopherol

##### Summary

Two independent syntheses of (*S*)-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-yl-methanol (**8b**), (*Scheme 6* resp. *9*) as optically active chroman moiety for the preparation of natural vitamin E via (*S*)-6-acetoxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbaldehyde (**2a**) (*Scheme 1*) and a corresponding side chain are described. Both reaction sequences use trimethyl-hydroquinone as starting material; one approach employs an optically active  $C_4$  unit (**10a**) (*Schemes 5* and *6*) to introduce the required configuration at C(2), the other uses an optically active  $C_5$ -synthon (**11a**) (*Schemes 8* and *9*) to build the optically active chroman unit. The correct configuration and optical purity of the chroman synthesized is established by correlation with optically pure material of known configuration from which natural vitamin E had already been derived [2].

---

**Einleitung.** - Die erste formale Totalsynthese von (*2R*, *4'R*, *8'R*)- $\alpha$ -Tocopherol (**1a**) bzw. von seinem Acetat (**1b**) erfolgte durch Wittig-Reaktion des (*S*)-Acetoxychroman-2-carbaldehyds (**2a**) mit dem durch Abbau von natürlichem Phytol gewonnenen  $C_{15}$ -Phosphoniumsalz **3** [3] (*Schema 1*). Dabei wurde **2a** ausgehend von Trimethylhydrochinon **4** durch eine Serie von Reaktionsschritten gewonnen (*Schema 2*). Die notwendige Racematspaltung<sup>2)</sup> erfolgte auf der Stufe der Carbonsäure **5**, deren (*S*)-Enantiomer unter Erhaltung der Konfiguration in **2a** übergeführt wurde.

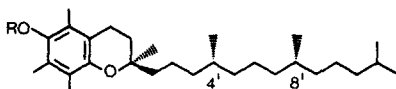
In Ergänzung zu unseren Arbeiten [2] zur Totalsynthese der  $C_{15}$ -Seitenkette **3**<sup>3)</sup> von Vitamin E suchten wir nach einem neuen Zugang zum optisch aktiven

1) 3. Mitt. siehe [1].

2) Der Aldehyd (*RS*)-**2** liess sich selbst über verschiedene diastereomere Derivate nicht in die Enantiomeren zerlegen [3].

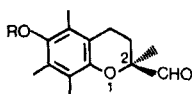
3) Weitere Totalsynthesen der optisch aktiven  $C_{15}$ - bzw.  $C_{14}$ -Seitenkette von Vitamin E siehe [4-7].

Schema 1



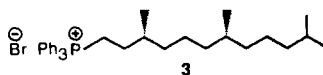
1a R = H (Vitamin E)

1b R = COCH<sub>3</sub>



2a R = COCH<sub>3</sub>

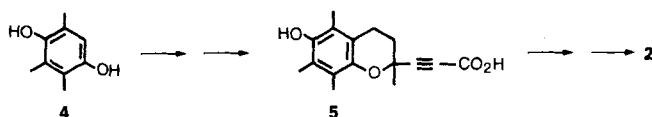
2b R = CH<sub>2</sub>Ph



3

Chroman-2-carbaldehyd **2a**. Die neue Synthese sollte dabei einerseits eine Racemspaltung auf der Stufe des bereits aufgebauten Chromansystems vermeiden und andererseits in die Synthese keine später wieder zu entfernenden C-Atome (vgl. *Schema 2*) einbringen.

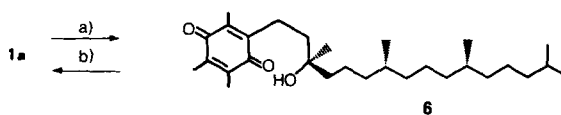
Schema 2



In der folgenden Arbeit berichten wir über unsere Versuche, entsprechend dem obigen Konzept, aus Trimethylhydrochinon (**4**) und einem leicht zugänglichen optisch aktiven C<sub>4</sub>- bzw. C<sub>5</sub>-Synthon, das die gewünschte absolute Konfiguration am tertiären C(2)-Atom des Chromansystems liefert, zur Verbindung **2a** zu gelangen.

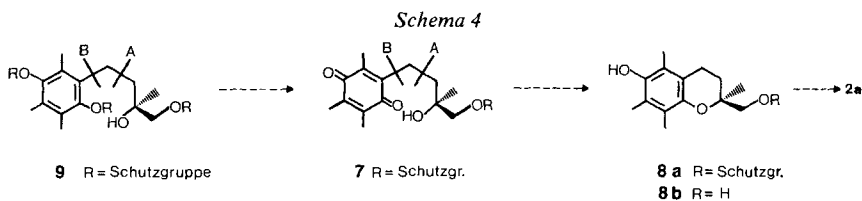
Es ist bekannt, dass sowohl die oxydative Ringöffnung von **1a** zum Chinon **6** (a), wie auch die entsprechende Rückreaktion (b), unter vollständiger Retention der Konfiguration am tertiären C-Atom verlaufen [8] (*Schema 3*). Der Mechanismus der Cyclisierung von **6** nach (b) ist aufgrund von Markierungsversuchen bekannt [8]. Der nukleophile Angriff der tertiären OH-Gruppe am Carbonyl-C-Atom führt zu einem Halbacetal, welches reaktiv zu (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)-*a*-Tocopherol (**1a**) aromatisiert wird, wobei offenbar Methanol als Hydridionen-Donator wirkt. Im Gegensatz dazu erfolgt die Cyclisierung des **6** entsprechenden Hydrochinons mit Zinkchlorid zu **1a** unter Inversion und teilweiser Racemisierung [8]. Aufgrund

Schema 3



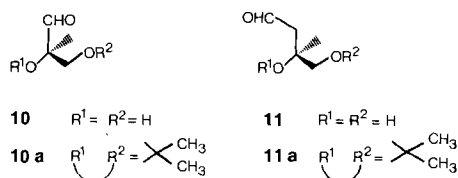
a) Oxydative Ringöffnung: FeCl<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O

b) Reduktiver Ringschluss: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>OH



dieser Befunde lag es nahe, die stereospezifisch verlaufende Cyclisierung von **6** auf das analoge, noch unbekanntes Chinon **7** (*Schema 4*) zu übertragen, bei dem die primäre Hydroxylgruppe geschützt ist, um bei der Cyclisierung zu **8a** die unerwünschte Bildung eines 7-Ringes zu verhindern. Entfernung der Schutzgruppe R (**8a** → **8b**)<sup>4</sup>, Acetylierung der phenolischen OH-Gruppe und Dehydrierung der primären Alkoholfunktion zur Aldehydgruppe sollte schliesslich zum gewünschten **2a** führen.

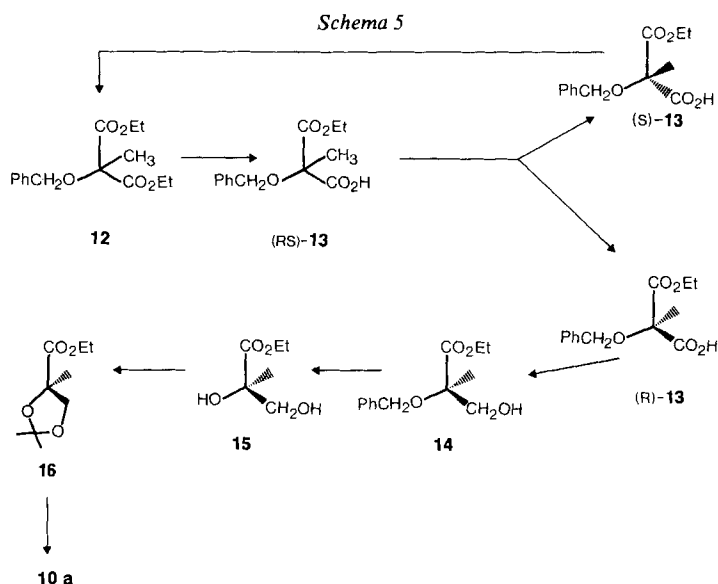
Zur Synthese von **7** wurden zwei verschiedene Reaktionssequenzen untersucht. Bei der einen (siehe Kap. 1) war neben dem aromatischen Teil, zweckmässig einem Hydrochinonderivat, ein optisch aktives aliphatisches C<sub>4</sub>-Synthon (Verknüpfung bei A in **9**) und bei der anderen (siehe Kap. 2) ein optisch aktives C<sub>3</sub>-Synthon (Verknüpfung bei B) notwendig. Als funktionelle Gruppe für die Kondensation mit dem Hydrochinonteil wurde in beiden Fällen eine Aldehydgruppe vorgesehen. Dies führte im Falle der Verknüpfung bei A zu einer C<sub>4</sub>-Zielmolekel von der Struktur **10** bzw. bei der Verknüpfung bei B zu einem C<sub>3</sub>-Synthon von der Struktur **11**. Zusätzlich sollten die beiden vicinalen Hydroxylgruppen in **10** bzw. **11** für die Kondensation mit dem aromatischen Teil mit einer unter basischen Bedingungen stabilen Schutzgruppe geschützt werden, z. B. durch Acetalisierung mit Aceton, wobei die Acetonide **10a** bzw. **11a** gebildet werden.



**1. Aufbau des Chromansystems mit dem C<sub>4</sub>-Synthon.** - 1.1. *Herstellung des optisch aktiven C<sub>4</sub>-Synthons 10a.* Als Ausgangsmaterial für die Synthese von **10a** wurde der leicht zugängliche Diester **12** [10] gewählt, dessen partielle Hydrolyse zum (*RS*)-Benzyloxy-methyl-malonsäure-monoäthylester (**13**) bekannt ist [10] (*Schema 5*). Die Racematspaltung von **13** mit (*S*)-1-Phenyläthylamin lieferte über das kristalline Ammoniumsalz das gewünschte (*R*)-Enantiomere **13**<sup>5</sup> [10] in einer Ausbeute von 58%. Aus den Mutterlaugen liess sich (*S*)-**13** zurückgewinnen und nach Veresterung zum prochiralen Reaktanden **12**, erneut in den Kreislauf einsetzen (vgl. [11]).

<sup>4</sup>) Das racemische Chromanol (*RS*)-**8b** ist bekannt [9].

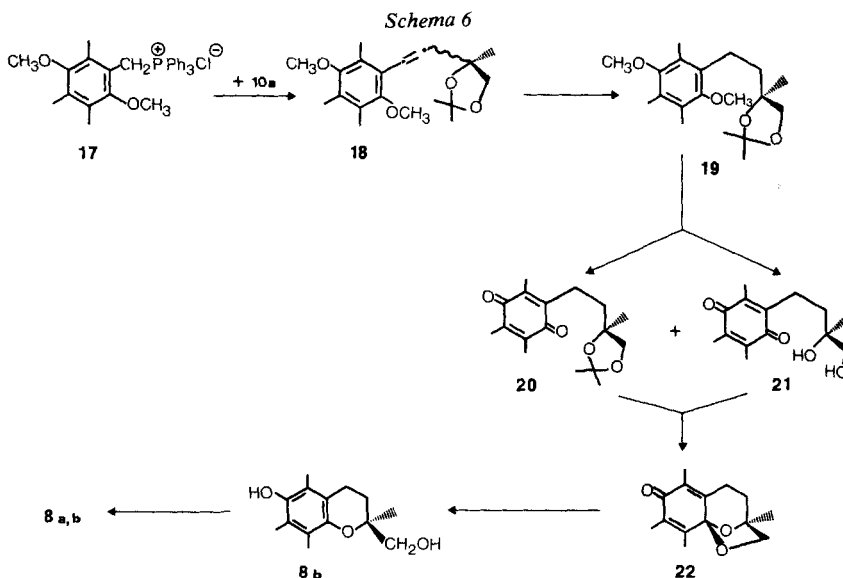
<sup>5</sup>) Die Zuordnung der absoluten Konfiguration gelang durch chemische Korrelation mit (*S*)-Citramalsäure.



Nach Herstellung des Säurechlorids von (*R*)-13 mit  $\text{SOCl}_2$  (91%) erfolgte dessen Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  zum Alkohol 14 (75%). Die Hydrogenolyse von 14 mit  $\text{H}_2/\text{Pd}$  führte zum Diol 15 (93%), welches nach Umacetalisierung mit 2,2-Dimethoxypropan in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure den Acetonid-ester 16 (83%) ergab. Nach Reduktion der Esterfunktion in 16 mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) bei  $-78^\circ$  wurde der Aldehyd 10a in einer Ausbeute von 84% erhalten. Die Enantiomerenreinheit des  $\text{C}_4$ -Synthons wurde bei der Verbindung 14<sup>6)</sup> mit Hilfe der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie in Gegenwart des optisch aktiven Verschiebungsreagens Tris[3-(heptafluorpropylhydroxymethyliden)-d-camphorato]europium ( $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ ) [12] geprüft. Die Methylgruppe ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) zeigte im optisch aktiven 14 nur ein Triplett, wo hingegen beim racemischen (*RS*)-14 zwei Triplette von gleicher Intensität auftraten ( $\Delta\Delta\delta = 0,05$  ppm).

1.2. Herstellung von 8b aus 10a und 6. Der  $\text{C}_4$ -Aldehyd 10a wurde mit dem aromatischen Teil (Bindung A in 9) (Schema 4) durch eine Wittig-Reaktion verknüpft. Das Phosphoniumsalz 17 (Schema 6) wurde durch Kochen von 2,5-Dimethoxy-3,4,5-trimethylbenzylchlorid [13] (hergestellt aus Trimethylhydrochinon) und Triphenylphosphin in Toluol in kristalliner Form erhalten (96%). Die in üblicher Weise durchgeführte Wittig-Reaktion des Ylids von 17 (Butyllithium als Base und THF als Lösungsmittel) mit 10a lieferte das gewünschte Olefin 18 nur in Spuren. Erst die durch 2 mol-% 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan (18-Crown-6) katalysierte Wittig-Reaktion [14] zwischen 17 und 10a unter Verwendung von Kaliumcarbonat als Base in siedendem Acetonitril ergab das gewünschte Olefin 18 in einer Ausbeute von 72% ((*Z*)/(*E*)  $\sim$  1/3). Die Hydrierung von 18 mit  $\text{H}_2/\text{Pt}$  ergab den Hydrochinon-dimethyläther 19 (95%), dessen Enantiomerenreinheit ebenfalls

<sup>6)</sup> Bei keinem der zwischen 14 und 10a liegenden Reaktionsschritte wird das Asymmetriezentrum berührt.

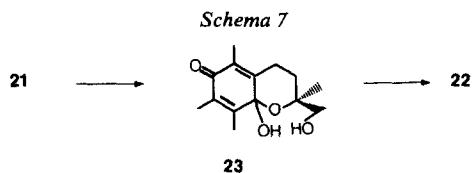


$^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch mit  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  [12] überprüft wurde: Eine der Methoxygruppen im racemischen (*RS*)-**19** zeigte zwei *s* von gleicher Intensität ( $\Delta\Delta\delta \sim 0,05$  ppm); im optisch aktiven **19** war dagegen nur ein *s* sichtbar. Erwartungsgemäss trat also während der *Wittig*-Reaktion und der anschliessenden Hydrierung keine partielle Racemisierung des asymmetrischen Zentrums ein. Eine milde oxydative Demethylierung von **19** konnte mit Cerammoniumnitrat [15] in Acetonitril bei Raumtemperatur (Reaktionsdauer einige Minuten) erreicht werden, wobei die Chinone **20**<sup>7)</sup> und **21**<sup>7)</sup> in einer Gesamtausbeute von 94% isoliert wurden. Erstaunlicherweise trat die mit Cersalzen übliche Glycolspaltung [17] bei **21** nicht ein. Offensichtlich verläuft bei der Verwendung von einem Äquivalent  $\text{Ce}^{4+}$ -Ionen die Chinon-Oxydation wesentlich rascher als die Acetonid-Hydrolyse bzw. die Glycolspaltung. Im Falle der oxydativen Entmethylierung von **19** mit Cersulfat [18] in methanolischer Schwefelsäure wurde neben dem Diol **21** (79%) noch 14% **22**<sup>7)</sup>, ein internes Acetal von **21**, isoliert. Sowohl das Acetal **20** wie auch das Diol **21** liessen sich mit 1 *N* methanolischem  $\text{HCl}$  quantitativ in das tricyclische halbe Chinon-acetal **22** überführen<sup>8)</sup>. Die Bildung von **22** aus **21** zeigte, dass durch die Anwesenheit einer zusätzlichen Hydroxylgruppe in der Seitenkette **21** im Vergleich zum Tocopherylchinon (**6**) nicht in der erwarteten Weise reagiert: Das intermediär durch Addition der tertiären Alkoholfunktion an das Carbonyl-C-Atom gebildete Halbacetal **23** (*Schema 7*) wird nicht zum Chromansystem reduziert, sondern bildet das unter den Reaktionsbedingungen stabile interne Acetal **22**.

Die reduktive Aromatisierung des Acetals **22** unter ausschliesslicher Öffnung der Oxaäthanobrücke zu **8b**<sup>7)</sup> erfolgte mit  $\text{H}_2/\text{Pd}$  (vgl. [16b]). Aufgrund der vollständi-

<sup>7)</sup> Während der Ausführung dieser Arbeit erhielten wir die Nachricht, dass im Rahmen einer Totalsynthese von **2b** diese Verbindung bereits charakterisiert wurde [16].

<sup>8)</sup> Zur Bildung von intramolekularen Chinonmonoacetalen siehe die Diskussion in [16b].



gen Spezifität der Umwandlungen **21** → **22** und **22** → **8b** (Oxepin- versus Pyran-Ringöffnung) erübrigte sich die in der Einleitung erwähnte Einführung einer Schutzgruppe für die primäre Alkoholfunktion in **21**. Verbindung **8b** zeigte im Unterschied zu (*RS*)-**8b** [9] in Gegenwart von Eu(hfc)<sub>3</sub> im <sup>1</sup>H-NMR.-Spektrum nur eine Linie für die an C(2) gebundene H<sub>3</sub>C-Gruppe. Bei (*RS*)-**8b** traten zwei Linien ( $\Delta\Delta\delta = 0,08$  ppm) auf. Die Verbindung **8b** war somit innerhalb der Messgenauigkeit (ca. 2 bis 3%) enantiomerenrein.

Das aus dieser Reaktionsfolge erhaltene Chromanymethanol **8b** erwies sich zudem als identisch mit der aus (*S*)-6-Hydroxy-5,7,8-trimethyl-chroman-2-carbonsäure gewonnenen Substanz [9] [16]. Die Überführung von **8b** in **2a** wird in Kapitel 3 beschrieben.

**2. Aufbau des Chromansystems mit dem C<sub>5</sub>-Synthon.** - 2.1. *Herstellung des optisch aktiven C<sub>5</sub>-Synthons 11a.* Aus Symmetriegründen kann ein C<sub>5</sub>-Synthon von der Struktur **11** nicht in einfacher Weise in eine prochirale Verbindung zurückgeführt werden, so dass nach Racematspaltung das erhaltene unerwünschte Enantiomere nicht mehr für diesen Zweck verwendet werden kann. Ein trifunktionelles C<sub>5</sub>-Synthon mit der gewünschten absoluten Konfiguration am tertiären C-Atom ist die durch mikrobiologische Hydroxylierung von Mesaconsäure [19] erhältliche (*S*)-Citramalsäure (**24**) (Schema 8<sup>9)</sup>). Die Reduktion von **24** zum Triol **25** sowie dessen Acetalisierung zu **26** sind bekannt [20] [21]. Da die Reduktion von **24** mit LiAlH<sub>4</sub>, wie sie in [20] beschrieben wurde, **25** nur in einer Ausbeute von 30% lieferte<sup>10)</sup>, untersuchten wir die Reduktion mit Boran-dimethylsulfid mit nachfolgender wasserfreier Aufarbeitung. Nach Umsetzung von **25** [21] mit Aceton betrug die Ausbeute an **26** 48% über beide Stufen. Die Anwesenheit von nur einem Enantiomeren von **26** liess sich wiederum <sup>1</sup>H-NMR.-spektroskopisch mit Hilfe von Eu(hfc)<sub>3</sub> zeigen. Die Dehydrierung von **26** mit Pyridiniumchlorochromat [22] führte zum gewünschten Aldehyd **11a**<sup>11)</sup> (72%).

2.2. *Herstellung von 8b aus 11a und 4.* Die Kondensation des C<sub>5</sub>-Synthons **11a** mit dem aromatischen Teil **27** [24] (Schema 9) erfolgte durch Grignard-Reaktion<sup>12)</sup>, wobei **28** als Diastereoisomeregemisch<sup>13)</sup> in einer Ausbeute von 87% erhalten

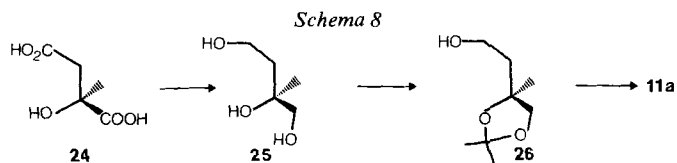
<sup>9)</sup> Wir danken unserer mikrobiologischen Abteilung unter der Leitung von Dr. H. Leuenberger für die Herstellung von **24**.

<sup>10)</sup> Die geringe Ausbeute ist mit grösster Wahrscheinlichkeit auf die wässrige Aufarbeitung des wasserlöslichen Triols **25** zurückzuführen.

<sup>11)</sup> Die Verbindung **11a** wird bei der Synthese von (-)-Frontalin aus *D*-Glucose als nicht isoliertes Zwischenprodukt erwähnt [23].

<sup>12)</sup> Versuche zur Kondensation von **27** mit dem *p*-Toluolsulfonsäureester von **26** in Gegenwart von Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> verliefen negativ (vgl. [25]).

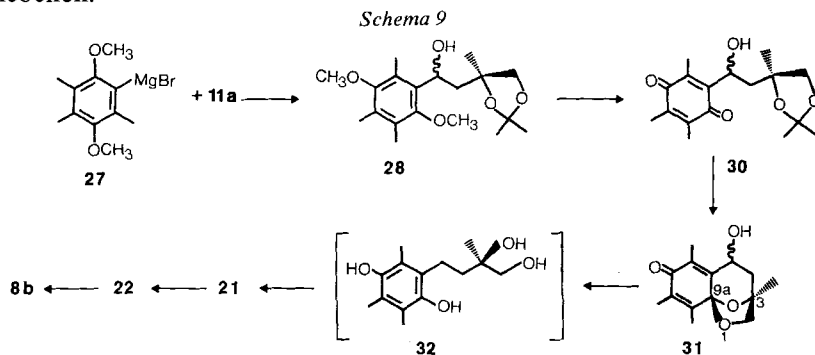
<sup>13)</sup> Die Diastereoisomeren wurden durch Chromatographie getrennt und mit Hilfe der <sup>1</sup>H-NMR.-Spektroskopie charakterisiert (siehe exper. Teil).



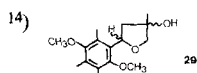
wurde. Die hydrogenolytische Abspaltung der benzylichen OH-Gruppe von **28** (Pd/C als Katalysator) trat teilweise erst in Gegenwart starker Säuren wie H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> oder HClO<sub>4</sub> (vgl. [26]) ein. Als Hauptprodukt wurde aber nicht das gewünschte **19** (Schema 6), sondern **29**<sup>14)</sup> gebildet; unter den sauren Bedingungen wurde das Acetal offenbar hydrolysiert und unter Wasserabspaltung ein cyclischer Äther in der Seitenkette gebildet.

Nach oxydativer Entmethylierung von **28** mit Cerammoniumnitrat (siehe Kap. 1) zum Chinon **30** und dessen Cyclisierung mit Säure zum Hydroxyacetal **31**, liess sich auf dieser Stufe die benzyliche OH-Gruppe in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure hydrogenolytisch abspalten. Als nicht isoliertes Zwischenprodukt wurde zuerst das Hydrochinon **32** gebildet, welches im Laufe der Aufarbeitung zum Chinon **21** (Kap. 1) dehydriert wurde. Die Cyclisierung von **21** zu **22** sowie dessen reduktive Aromatisierung zu **8b** wurden bereits im Kapitel 1 beschrieben. Die Überführung von **31** in **8b** ohne Aufarbeitung der Zwischenstufen («Eintopf-Reaktion») ergab eine Ausbeute von 87%.

Das auf diese Weise aus dem mikrobiologisch gewonnenen C<sub>5</sub>-Synthon hergestellte Chromanol **8b** war in allen Eigenschaften identisch mit dem in Kapitel 1 beschriebenen.



**3. Überführung von (*S*)-6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2-chroman-methanol (*8b*) in (*S*)-6-Acetoxy-2,5,7,8-tetramethyl-2-chromancarbaldehyd (*2a*).** - Die Überführung des 6-Hydroxy-chromanmethanols **8b** in den 6-Acetoxy-chroman-2-carbaldehyd **2a**, der für die Wittig-Kopplung mit der Seitenketten-Komponente **3** zu **1b** dienen sollte, erfolgte *via* den 6-Benzoyloxy-chroman-2-carbaldehyd **2b** [16]<sup>15)</sup>. Dabei



<sup>15)</sup> Die Überführung von **2b** in (*2R,4'R,8'R*)-*a*-Tocopherol *via* Wittig-Kopplung von **2b** mit **3** wird in [16] beschrieben.

wurde zunächst die phenolische Hydroxylgruppe als Benzyläther geschützt (Benzylchlorid, Kaliumcarbonat, DMF) und anschliessend die primäre Alkoholfunktion mit Pyridiniumchlorochromat zum Aldehyd **2b** dehydriert [16]. Zur Umwandlung von **2b** in die gewünschte Verbindung **2a** wurde die Benzylschutzgruppe in **2b** durch Hydrogenolyse wieder entfernt und die freigelegte phenolische Hydroxylgruppe mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert. Die aus dieser Reaktionsfolge erhaltene Verbindung **2a** erwies sich in allen analytischen und spektroskopischen Daten (inkl. ORD.) als identisch mit der Verbindung **2a**, die, wie schon in [2] beschrieben, sich zu naturidentischem (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- $\alpha$ -Tocopherol (Acetat) umsetzen lässt.

### Experimenteller Teil

(unter Mitarbeit von G. Hirth, J. Hübscher und R. Steiner)

*Allgemeine Bemerkungen.* Siehe [2].

1. (*R*)-Benzyloxy-methyl-malonsäure-monoäthylester ((*R*)-13). - 1.1. (*S*)-1-Phenyläthylammoniumsalz des (*R*)-Benzyloxy-methyl-malonsäure-monoäthylesters. Zu einer auf 50° erwärmten Lösung von 140,3 g (0,555 mol) rohem Halbester (*RS*)-13 [10] in 600 ml Diisopropyläther und 200 ml trockenem Äthanol wurden 67 g (0,555 mol) (*S*)-1-Phenyläthylamin gefügt (unter N<sub>2</sub>) und die so erhaltene Salzlösung bei RT. zum allmählichen Abkühlen stengelassen. Nach Einsetzen der Kristallisation wurde 2 Std. bei 0° gerührt; dann das Kristallisat abfiltriert, 3mal mit 300 ml Äther gewaschen und bei 60°/11 Torr bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Auf diese Weise wurden 58,8 g (46,6%) des 1-Phenyläthylammoniumsalzes von (*R*)-13 mit einer optischen Reinheit von 92,5% (bestimmt aus der spez. Drehung des freien Halbesters (siehe unten) erhalten. Durch Umkristallisation dieses Materials aus einem Gemisch von 120 ml Äthanol und 450 ml Diisopropyläther und Waschen der Kristalle mit Äther wurden 45 g optisch reines Salz vom Smp. 136-137° erhalten.  $[\alpha]_D^{20} = +7,1^\circ$  ( $c = 5,0$ ; Chloroform) und  $8,02^\circ$  ( $c = 10,0$ ; Chloroform);  $[\alpha]_D^{20} = -2,6^\circ$  ( $c = 2,0$ ; Äthanol).

Aus einem zweiten Ansatz mit 49,5 g (196 mmol) (*RS*)-13 wurden 21,5 g (57,5 mmol) des (*S*)-1-Phenyläthylammoniumsalzes von (*R*)-13 erhalten (59%).

1.2. Herstellung des freien Halbesters (*R*)-13. Eine Suspension von 53,2 g des (*S*)-1-Phenyläthylammoniumsalzes von (*R*)-13 in 300 ml Äther wurde in einem Scheidetrichter mit 200 ml 2*N* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und der beim Schütteln freigesetzte Halbester in die Ätherphase aufgenommen. Die wässrige Phase wurde noch 2mal mit je 200 ml Äther extrahiert, die vereinigten Ätherphasen mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Trocknen des viskosen Rückstandes im Exsikkator (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) zur Gewichtskonstanz wurden 34,2 g (95,2%) (*R*)-13 als farbloses, hochviskoses Öl erhalten. -  $[\alpha]_D^{20} = +9,65^\circ$  ( $c = 2,04$ ; Äthanol) (Lit. [10]:  $[\alpha]_D^{20} = +9,5^\circ$  ( $c = 2,0$ ; Äthanol)). - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,30 (*t*,  $J = 7$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,76 (*s*, CH<sub>3</sub>C(2)); 4,28 (*qa*,  $J = 7$ ; CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,63 (*s*, PhCH<sub>2</sub>O); 7,33 (*s*, Ph); 8,90 (*s*, COOH).

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (252,27) Ber. C 61,91 H 7,29 N 3,75% Gef. C 61,62 H 7,35 N 3,70%.

2. (*S*)-Benzyloxy-methylmalonsäure-monoäthylester ((*S*)-13). - 2.1. (*R*)-1-Phenyläthylammoniumsalz des (*S*)-Benzyloxy-methyl-malonsäure-monoäthylesters. Die Verwendung von (*R*)-1-Phenyläthylamin bei der Spaltung von (*RS*)-13 nach 1.1 lieferte das kristalline Salz des (*S*)-Halbesters (*S*)-13. Smp. 138-139°;  $[\alpha]_D^{20} = +2,6^\circ$  ( $c = 2,0$ ; Äthanol).

2.2. Aus dem voranstehend beschriebenen Salz wurde in Analogie zu 1.2 der freie Halbester (*S*)-13 erhalten [10].

3. Rückführung von Halbester (*S*)-13 in 12. - 3.1. (*S*)-Benzyloxy-methyl-malonsäure-monoäthylester ((*S*)-13). Aus 49,5 g (196 mmol) rac. Halbester (*RS*)-13 wurden nach dem unter 1.1 angegebenen Verfahren 21,5 g (57,5 mmol) (*S*)-1-Phenyläthylammoniumsalz von (*R*)-13 erhalten. Die Mutterlauge wurde zu einem viskosen Öl eingengt, das mit 300 ml 1*N* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt und anschliessend 3mal mit je 250 ml Äther ausgeschüttelt wurde. Das nach üblicher Aufarbeitung der vereinigten Ätherphasen erhaltene gelbe, viskose Öl wurde über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im Exsikkator zur Gewichtskonstanz getrocknet (36 g). Dieses Rohprodukt wurde über das Cinchonidinsalz gereinigt, wobei 28 g (51,3 mmol; 52,4%) des optisch reinen Salzes erhalten wurden. Smp. 160°;  $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$  ( $c = 2,0$ ; Äthanol) (Lit. [10]:  $[\alpha]_D^{20} = -69^\circ$  ( $c = 2$ ; Äthanol)).



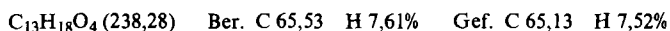
Die Reinigung des aus der Mutterlauge isolierten Halbesters (*S*)-13 kann auch über das (*R*)-1-Phenyläthylammoniumsalz erfolgen (vgl. 2.); ohne eine Reinigung verläuft die anschliessende Rückveresterung zu **12** unbefriedigend. Die Überführung des Salzes in den freien Halbester erfolgte analog 1.2.

**3.2. Veresterung von (*S*)-Benzyloxy-methyl-malonsäure-monoäthylester ((*S*)-13) zu **12** unter Phasentransfer-Katalyse.** Eine Lösung von 9,85 g (39 mmol) (*S*)-13 in 21,5 ml 1N NaOH wurde zusammen mit einer Lösung von 700 mg Benzyltributylammoniumjodid (5 mol %) und 6,2 ml (47 mmol) Diäthylsulfat in 50 ml Methylenchlorid 24 Std. kräftig gerührt. Darauf wurde die organische Phase abgetrennt, mit 30 ml Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Die wässrige Phase wurde 2mal mit 25 ml Äther extrahiert und ebenfalls über Calciumchlorid getrocknet. Bei der Zugabe der Ätherphase zur Methylenchloridlösung schied sich der Phasentransfer-Katalysator als zähes Öl ab; er konnte nach 1stdg. Stehenlassen bei  $-20^{\circ}$  als Festsubstanz abfiltriert werden. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand bei  $85-150^{\circ}$  (Badtemperatur)/0,1 Torr fraktioniert destilliert, wobei nach einem Vorlauf von Diäthylsulfat 8,0 g (73%) Benzyloxy-methyl-malonsäure-diäthylester (**12**) erhalten wurden (Reinheit laut GC.: 93%). Aus solchem gereinigten Diester **12** werden nach partiellem Verseifen die diastereomeren (*R*)- und (*S*)-1-Phenyläthylammoniumsalze in fast theoretischen Ausbeuten erhalten.

**4. (*R*)-2-Benzyloxy-3-hydroxy-2-methyl-propionsäureäthylester ((*R*)-14).** - **4.1. (*S*)-Benzyloxy-chloroformyl-methyl-essigsäureäthylester.** Durch Umsetzung von 34,2 g (*R*)-Benzyloxy-methyl-malonsäure-monoäthylester (*R*)-13 mit Thionylchlorid in Methylenchlorid unter Zusatz von DMF entsprechend der in [10] angegebenen Arbeitsvorschrift, wurden nach Destillation ( $120^{\circ}/0,08$  Torr) 33,4 g (91%) Säurechlorid als farbloses Öl erhalten.

**4.2. Reduktion des Säurechlorids zum Alkohol 14.** Das voranstehend erhaltene Säurechlorid (33,4 g; 124 mmol) wurde unter Rühren zu einer Lösung von 3,05 g Natriumborhydrid in 50 ml trockenem DMF bei  $-30^{\circ}$  unter Rühren innert ca. 45 Min. getropft und anschliessend 3 Std. bei RT. weitergerührt. Da die Kontrolle des Gemisches durch DC. einen Anteil des entsprechenden Aldehyds zeigte, wurden noch 0,5 g Natriumborhydrid zur vollständigen Reduktion (Kontrolle durch DC.) zugegeben. Nach Zugabe von 5 ml 1N NaHCO<sub>3</sub> gefolgt von 10 g festem NaHCO<sub>3</sub> wurde noch 1 Std. bei RT. gerührt. Anschliessend wurde das Gemisch durch «Hyflo» filtriert, der Rückstand mit 90proz. DMF gewaschen und das Filtrat weitgehend eingengt. Das verbliebene Öl wurde in 250 ml Äther aufgenommen, die Ätherlösung 2mal mit 100 ml destilliertem Wasser und 50 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, eingedampft und der Rückstand bei  $\sim 150^{\circ}/0,1$  Torr destilliert. Auf diese Weise wurden 22 g (74,5%) **14** als viskoses, schwach gelbes Öl erhalten.  $[\alpha]_D^{20} = +2,57^{\circ}$  (in Substanz);  $[\alpha]_D^{20} = +1,9^{\circ}$  ( $c=1,9$ ; Äthanol). - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,31 (*t*,  $J=7$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,52 (*s*, CH<sub>3</sub>-C(2)); 3,80 (*s*, 2 H-C(3)); 4,25 (*qa*,  $J=7$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 4,68 und 4,96 (je 1 *d*, *A**B*-System,  $J(AB)=8, PhCH<sub>2</sub>-O-C(2)); 7,30 (*s*, Ph).$

Nach Zugabe von Eu(hfc)<sub>3</sub> zeigte das <sup>1</sup>H-NMR. nur ein Enantiomeres (*t*, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O); vgl. (*RS*)-14 in Kap. 5.



**5. (*RS*)-2-Benzyloxy-3-hydroxy-2-methyl-propionsäureäthylester ((*RS*)-14).** - Die Herstellung von (*RS*)-14 aus (*RS*)-13 erfolgte in Analogie zu derjenigen von (*R*)-14 aus (*R*)-13. Der Ester (*RS*)-14 unterschied sich im DC., GC. und <sup>1</sup>H-NMR. nicht von (*R*)-14. In Gegenwart von Eu(hfc)<sub>3</sub> zeigte das <sup>1</sup>H-NMR. von (*RS*)-14 eine Aufspaltung des (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O)-Signals in 2*t* ( $\Delta\delta=0,05$  ppm) von gleicher Intensität.

**6. (*R*)-2,3-Dihydroxy-2-methyl-propionsäureäthylester (15).** - Eine Lösung von 22 g der Benzyloxy-Verbindung **14** in 150 ml Essigester wurde in Gegenwart von 11 g 5proz. Pd/C bei RT. und Normaldruck bis zur vollständigen Abspaltung der Benzylschutzgruppe (Kontrolle durch DC. oder GC.) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, 2mal mit je 50 ml Essigester nachgewaschen, das Filtrat i. RV. eingedampft und der Rückstand bei  $56-57^{\circ}/0,1$  Torr destilliert, wobei 12,7 g (93%) des Diols **15** als farblose, viskose Flüssigkeit erhalten wurden.  $[\alpha]_D^{20} = +11,6^{\circ}$  ( $c=2,12$ ; Chloroform). - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,38 (*t*,  $J=7$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,41 (*s*, CH<sub>3</sub>-C(2));  $\sim 2,85$  (br. *s*, OH);  $\sim 3,6-4,0$  (*d*-artiges *m*, PhCH<sub>2</sub>-O-C(2) und OH); 4,35 (*qa*,  $J=7$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>).



DC. (Äther/Dichlormethan 1:1): Rf (**14**) 0,55; Rf (**15**) 0,15; GC.: 5% Carbowax 20 M, 2 m.

7. (*R*)-2,2,4-Trimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäureäthylester (16). Eine Lösung von 10,7 g (72 mmol) Diol 15 in 75 ml trockenem, frisch destilliertem 2,2-Dimethoxypropan wurde mit 500 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und über Nacht bei RT. gerührt (laut DC. (Äther/Dichlormethan 1:1) vollständiger Umsatz; Rf (15) 0,15, Rf (16) 0,6). Überschüssiges 2,2-Dimethoxypropan wurde bei  $\sim 45^\circ/12$  Torr abdestilliert, der Rückstand mit 5 ml 1N NaHCO<sub>3</sub> innert 30 Min. kräftig verrührt, die nach Zugabe von 150 ml Äther erhaltene organische Phase abgetrennt, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Anschliessende Destillation des Rückstandes bei 81°/15 Torr ergab 11,2 g (82,5%) 16 als farblose Flüssigkeit.  $[\alpha]_D = -6,50^\circ$  ( $c = 2,0$ ; Äthanol);  $[\alpha]_D = -9,13^\circ$  ( $c = 2,0$ ; Chloroform). - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,35 (*t*,  $J = 7$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 1,48 (br. *s*; 2 × H<sub>3</sub>C-C(2)); 1,52 (*s*, H<sub>3</sub>C-C(4)); 4,25 (*qa*,  $J = 7$ , CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 3,7 und 4,4 (je 1 *d*,  $J_{A,B} = 9$ , 2 H-C(5)).

C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (188,22) Ber. C 57,43 H 8,57% Gef. C 57,26 H 8,55%

8. (*R*)-4-Formyl-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan (10a). - Zu einer Lösung von 5 g (26,6 mmol) Ester 16 in 30 ml trockenem Äther wurden bei  $-78^\circ$  unter Rühren (Argon-Atmosphäre) 4,55 g (32 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) in 25 ml Hexan innert ca. 30 Min. getropft. Nach beendetem Zutropfen wurde noch 5 Std. bei  $-70^\circ$  gerührt. Überschüssiges DIBAH wurde durch langsames Zutropfen von 4 ml Methanol/Wasser 1:1 zersetzt, anschliessend das Gemisch auf RT. erwärmen lassen, und anschliessend unter kräftigem Rühren und Eiskühlung mit 5 ml 1N NaHCO<sub>3</sub> und 3 g festem NaHCO<sub>3</sub> in kleinen Portionen versetzt. Das dabei abgeschiedene Aluminiumhydroxid wurde nach weiterem, kräftigem Rühren (ca. 30 Min., 0°) abfiltriert und 3mal mit je 30 ml Äther gewaschen. Die vereinigten organischen Lösungen wurden über Natriumsulfat getrocknet und bei Normaldruck und ca. 65° (Badtemp.) eingedampft. Der Rückstand wurde bei  $\sim 12$  Torr und  $\sim 80^\circ$  Badtemp. destilliert und dabei 3,2 g (83,5%) des Aldehyds 10a in einer Reinheit von 82% (GC.) erhalten, wobei die Verunreinigung im wesentlichen aus dem Lösungsmittel und Isobutylalkohol (aus DIBAH) bestand. Der so erhaltene Aldehyd wurde ohne weitere Reinigung direkt für die anschliessende Wittig-Reaktion eingesetzt. Eine durch nochmalige Kugelrohrdestillation gereinigte Probe ergab ein sauberes, mit der erwarteten Struktur in Einklang stehendes <sup>1</sup>H-NMR., jedoch keine befriedigende Elementaranalyse. Der Aldehyd wurde deshalb durch sein kristallines Semicarbazon charakterisiert. - <sup>1</sup>H-NMR. (10a): 1,43 (*s*, H<sub>3</sub>C-C(4)); 1,52 (br. *s*; 2 H<sub>3</sub>C-C(2)); 3,75 und 4,30 (je 1 *d*,  $J_{(A,B)} = 9$ , 2 H-C(5)); 9,65 (*s*, HCO-C(4)).

Semicarbazon von 10a: Smp. 201-203°.

C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (201,23) Ber. C 47,75 H 7,51 N 20,88% Gef. C 47,69 H 7,53 N 20,75%

9. (2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylbenzyl)-triphenylphosphoniumchlorid (17). - Eine Lösung von 25,7 g (112 mmol) 2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylbenzylchlorid [13] und 30,0 g (115 mmol) Triphenylphosphin in 100 ml Toluol wurde unter Rühren während 16 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei sich ein weisser Niederschlag bildete, der dann abfiltriert, mit 3mal 50 ml Toluol gewaschen und bis zur Gewichtskonstanz i.HV. getrocknet wurde. Auf diese Weise wurden 51,1 g (96,4%) 17 als farbloses Pulver vom Smp. 230-231° erhalten. - <sup>1</sup>H-NMR. (d<sub>6</sub>-DMSO): 1,75 (*s*); 2,00 (*s*); 2,15 (*d*,  $J = 3$ , 3 H<sub>3</sub>C-Ar); 3,42 (*s*); 3,60 (*s*, 2 H<sub>3</sub>CO-Ar); 4,95 (*d*,  $J = 15$ , CH<sub>2</sub>-P); 7,8 (br. *s*, 3 Ph).

C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>ClO<sub>2</sub>P (491,01) Ber. C 73,39 H 6,57 Cl 7,22% Gef. C 73,17 H 6,76 Cl 7,10%

10. (*S*)-4(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylstyryl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan (18) als (*E*)/(*Z*)-Gemisch. - Eine Suspension von 11,0 g (22,4 mmol) Phosphoniumsalz 17 und 3,30 g (24,0 mmol) fein pulverisiertem Kaliumcarbonat in 25 ml trockenem Acetonitril (über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet und über Kaliumcarbonat destilliert), das 1,84 g (11,2 mmol) Aldehyd 11b gelöst enthielt, wurde in Gegenwart von 55 mg (0,21 mmol) 18-Krone-6 unter kräftigem Rühren und unter Rückfluss gekocht. Das braune Gemisch wurde an 400 g Kieselgel mit Toluol/Methylacetat/Pentan 20:3:3 chromatographiert, die entsprechenden Fraktionen vereinigt, eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr bei 170° (Badtemp./0,2 Torr destilliert, wobei 2,5 g ( $\sim 72\%$ ) 18 als farbloses, viskoses Öl erhalten wurden; (*E*)/(*Z*)-Verhältnis laut <sup>1</sup>H-NMR.  $\sim 3:1$ .  $[\alpha]_D = +17,4^\circ$  ( $c = 2,1$ ; Chloroform). - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,22 (*s*); 1,32 (*s*); 1,40 (*s*); 1,52 (br. *s*, H<sub>3</sub>C-C(4) und 2 H<sub>3</sub>C-C(2) (in (*Z*)- und (*E*)-Form)); 2,20, 2,26 und 2,29 (3 H<sub>3</sub>C-Ar); 3,62 und 3,68 (2 H<sub>3</sub>C-O-Ar); 3,88 und 4,08 (je 1 *d*,  $J_{(A,B)} = 9$ , CH<sub>2</sub>O); 5,91 und 6,29 (je 1 *d*,  $J_{(A,B)} = 13$ , H-C=C-H ((*Z*)-Form)); 6,19 und 6,75 (je 1 *d*,  $J_{(A,B)} = 17$ , H-C=C-H ((*E*)-Form)).

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> (320,43) Ber. C 71,22 H 8,81% Gef. C 71,28 H 8,80%

11. (S)-4-[2-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)äthyl]-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan (19). - Eine Lösung von 2,51 g (7,84 mmol) **18** in 50 ml Essigester wurde in Gegenwart von 0,5 g 10proz. Pd/C bei RT. und Normaldruck hydriert (Wasserstoffaufnahme  $\sim 8$  mmol nach  $\sim 1$  Std.). Die vom Katalysator abfiltrierte (*Celite*) Lösung wurde eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr bei  $180^\circ$  (Badtemperatur)/0,6 Torr destilliert, wobei 2,40 g (95%) **19** als farbloses, hochviskoses Öl erhalten wurden. -  $[\alpha]_D^{25} = +4,5^\circ$  ( $c = 2,2$ ; Chloroform). - IR.: 1376, 1367 ( $C(CH_3)_2$ ); 1249, 1064 (Aryläther); 1113, 1089 (Äther). -  $^1H$ -NMR.<sup>16)</sup>: 1,35 und 1,40 (je 1s, 3 bzw. 6 H,  $CH_3-C(4)$  und 2  $CH_3-C(2)$ ); 2,19 und 2,22 (je 1s, 6 bzw. 3 H, 3  $CH_3-Ar$ ); 1,7 und 2,7 (je 1m, 2 H-C(1') und 2 H-C(2'))); 3,65 und 3,70 (je 1s, 2  $CH_3-O-Ar$ ); 3,77 und 3,92 (je 1d,  $J(AB) = 9$ , 2 H-C(5)). - In Gegenwart von  $Eu(hfc)_3$  zeigte **19** nur die  $^1H$ -NMR.-Signale für das (S)-Enantiomere; vgl. dazu (RS)-**19** im Kap. 12.

$C_{19}H_{30}O_4$  (322,44) Ber. C 70,77 H 9,38% Gef. C 70,77 H 9,47%

12. (RS)-4-[2-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)äthyl]-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan ((R,S)-**19**). - Die Herstellung von (RS)-**19** aus (RS)-**14** geschah in Analogie zu derjenigen von **19** aus (R)-**14**. (RS)-**19** unterschied sich in DC., GC., IR. und  $^1H$ -NMR. nicht von **19**. In Gegenwart von  $Eu(hfc)_3$  zeigte das  $^1H$ -NMR. von (RS)-**19** bei einem der beiden  $H_3CO-Ar$ -Signale (s) eine Aufspaltung in zwei Linien von ungefähr gleicher Intensität mit  $\Delta\delta \sim 0,05$  ppm.

13. (3S,9aR)-3,6,8,9-Tetramethyl-3,9a-epoxy-2,3,4,5,7,9a-hexahydro-1-benzoxepin-7-on (**22**) (Tricyclisches Acetal). - 13.1. Oxydation von Hydrochinondimethyläther **19** mit  $Ce(NH_4)_2(NO_3)_6$  zu (S)-4-[2-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-äthyl]-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan (**20**) und (S)-2-Methyl-4-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-butan-1,2-diol (**21**). Zu einer Lösung von 550 mg (1,71 mmol) **19** in 7,5 ml Acetonitril wurden unter Rühren 2,01 g (3,59 mmol)  $Ce(NH_4)_2(NO_3)_6$  in 7,5 ml Wasser innert 2 Min. getropft. Nach weiteren 7 Min. wurde das Gemisch mit Chloroform extrahiert (3mal je 20 ml), die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Benzol/Essigester 2:1 und Essigester wurden 266 mg Chinon-acetonid **20** als gelb-rotes, viskoses Öl und 177 mg Chinondioldiol **21** als gelbe Kristalle (Smp.  $111-112^\circ$ ) erhalten. Die Ausbeute an **20** und **21** betrug zusammen 94%.

Verbindung **20** (vgl. [16]). Der  $[\alpha]_D$ -Wert des rechtsdrehenden **20** konnte nicht zuverlässig bestimmt werden, da **20** Spuren des tricyclischen Acetals **22** enthielt, das einen sehr ähnlichen Rf.-Wert wie **20** zeigte und einen, im Vergleich zu **20**, hohen, negativen Drehwert aufwies. -  $^1H$ -NMR.: 1,35 und 1,41 (je 1s, 2  $H_3C-C(2)$  und  $H_3C-C(4)$ );  $\sim 1,5$  und  $\sim 2,5$  (je 1m, 2 H-C(1') und 2 H-C(2'))); 2,01 (s, 3  $H_3C$  arom.); 3,82 (m (AB), 2 H-C(5)).

Verbindung **21**.  $[\alpha]_D^{25} = +6,1^\circ$  ( $c = 1,5$ ; Chloroform) ([16]: Smp.  $111,5-113^\circ$ ;  $[\alpha]_D = 6,28^\circ$  ( $c = 2$ ; Chloroform)). -  $^1H$ -NMR.: 1,29 (s,  $H_3C-C(2)$ ); 2,05 und 2,08 (je 1s, 3  $H_3C$  arom.);  $\sim 1,57$  (m, 2 H-C(3));  $\sim 2,57$  (m, 2 H-C(4) und 2 (HO)); 3,54 (s, 2 H-C(1)). - Bei der Zugabe von  $Eu(hfc)_3$  zeigte das  $^1H$ -NMR.-Spektrum von **21** nur ein Enantiomeres (s,  $H_3C-C(2)$ ) (vgl. dazu (RS)-**21** im Abschnitt 13.2).

13.2. Oxydation von (RS)-**19** zu (RS)-**20** und (RS)-**21**. Die analog 13.1 ausgeführte Oxydation von (RS)-**19** ergab die Verbindungen (RS)-**20** und (RS)-**21**, die sich in DC., IR. und  $^1H$ -NMR. nicht von **20** bzw. **21** unterschieden. - In Gegenwart von  $Eu(hfc)_3$  zeigte das  $^1H$ -NMR. von (RS)-**21** eine Aufspaltung des Signals der tertiären Methylgruppe an C(2) der Seitenkette in zwei Linien von ungefähr gleicher Intensität.

13.3. Cyclisierung des Gemisches von **20** und **21** zum tricyclischen Acetal **22**. Ein Chinongemisch (**20/21**), welches aus 500 mg **19** durch Oxydation nach 13.1 erhalten worden war, wurde in einer Lösung von 12,7 ml Methanol und 3,8 ml 1N HCl während 16 Std. bei RT. stehengelassen. Dann wurde durch Zugabe von festem Natriumhydrogencarbonat die Säure neutralisiert, das Gemisch in 50 ml ges. Natriumchlorid-Lösung eingegossen und das Produkt mit Äther aufgenommen (3mal je 50 ml). Der nach Trocknen und Eindampfen der vereinigten Ätherphasen erhaltene Rückstand wurde an 40 g Kieselgel mit Toluol/Essigester 9:1 und 2:1 chromatographiert, wobei 315 mg (79%) tricyclisches Acetal **22** in farblosen Kristallen (Smp.  $95-97^\circ$ ,  $[\alpha]_D = -53^\circ$  ( $c = 0,4$ ; Benzol)) und 70 mg (16%) Chinondioldiol **21** in gelben Nadeln (Smp.  $111-112^\circ$ ,  $[\alpha]_D = +6,1$  ( $c = 1,5$ ; Chloroform)) erhalten wurden.

<sup>16)</sup> Die C-Atome der Seitenketten werden entsprechend der Rangfolge der Seitenketten mit C(1'), C(2') usw. bezeichnet.

Die Umkristallisation von 250 mg des obigen Produktes **22** aus 1,5 ml Hexan ergab 134 mg reines **22** von Smp. 99-100°.  $[\alpha]_D = -58,4^\circ$  ( $c=2,7$ ; Chloroform). Die analytischen und spektroskopischen Daten wie auch die optische Drehung der Verbindung **22** sind in Übereinstimmung mit den Werten, die *Cohen et al.* [16] für eine Verbindung **22** angeben, die auf anderem Wege synthetisiert wurde.

13.4. *Cyclisierung des Chinonacetoneids 20 und des Chinondiols 21 einzeln.* Unter den unter 13.3 angegebenen Bedingungen wurde sowohl aus **20** als auch aus **21** das tricyclische Acetal **22** in hoher Ausbeute gebildet, wobei in beiden Fällen nach 18 Std. immer noch ein kleiner Anteil von **21** zu beobachten war, der sich aber durch Chromatographie leicht abtrennen liess.

13.5. *Oxydation von Hydrochinondimethyläther 19 mit  $Ce(SO_4)_2$  zum Chinondiol 21 und zum tricyclischen Acetal 22.* Eine Lösung von 160 mg (0,5 mmol) **19** in 20 ml Methanol wurde mit 4 ml 0,8N  $H_2SO_4$  und 400 mg  $Ce(SO_4)_2$  versetzt ( $\sim 1$  mmol); die Suspension wurde über Nacht bei RT. gerührt und dann durch Zugabe von festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Chromatographie des gelben öligen Rückstandes (134 mg) an Kieselgel mit Benzol/Essigester 2:1 wurden 99 mg (79%) Chinondiol **21** und 17 mg (14%) tricyclisches Acetal **22** erhalten.

14. **(S)-6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2-chromanmethanol (8b).** - Zur reduktiven Aromatisierung wurden 250 mg der Verbindung **22** in 50 ml Äthanol in Gegenwart von 200 mg 5proz. Pd/C bei RT. und unter Normaldruck hydriert, wobei 35 ml Wasserstoff aufgenommen wurden ( $\sim 10$  Min.). Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Benzol/Essigester 2:1 chromatographiert: 185 mg **8b** als farblose Kristalle vom Smp. 127-128°.  $[\alpha]_D = -2,88$  ( $c=0,52$ ; Methylenchlorid);  $[\alpha]_D = 1,07$  ( $c=0,84$ ; Äthanol) ([16]);  $[\alpha]_D = 1,09$  ( $c=2,2$ ; Äthanol). -  $^1H$ -NMR.: 1,32 (*s*,  $H_3C-C(2)$ ); 1,55 bis  $\sim 2,2$  (*m*, teilweise verdeckt von  $CH_3$ -Ar; 2  $H-C(3)$  und  $HO-C(1)$ ); 2,13 (*br. s*, 3  $CH_3$ -Ar); 2,52-2,88 (*t*-artiges *m*,  $J=7$ , 2  $H-C(4)$ ); 3,35-3,9 (*d*-artiges *m*, 2  $H-C(1)$ ); 4,40 (*s*,  $HO$ -Ar). - In Gegenwart von  $Eu(hfc)_3$  zeigt das  $^1H$ -NMR. nur ein Enantiomeres (*s*, für  $CH_3-C(2)$ ) (vgl. dazu **(RS)-8b**, Kap. 15).

15. **(RS)-6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2-chromanmethanol ((RS)-8b).** - Diese Verbindung wurde aus **(RS)-6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbonsäure** [9] entsprechend der in [16] für **8b** aus **(S)-6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbonsäure** angegebenen Methode gewonnen. Smp. 111-113°. **(RS)-8b** unterschied sich in DC., IR. und  $^1H$ -NMR. nicht von **8b**. In Gegenwart von  $Eu(hfc)_3$  zeigte das  $^1H$ -NMR. von **(RS)-8b** eine Aufspaltung des Signals für  $CH_3-C(2)$  in 2 *s* ( $\Delta\Delta\delta = 0,08$  ppm) von ungefähr gleicher Intensität.

16. **2-Methyl-butan-1,2,4-triol ((RS)-25)**<sup>17)</sup>. - Zu einer Mischung aus 1,0 g (4 mmol)  $OsO_4$ , 117,5 g (0,96 mol)  $NaClO_4$ , 200 ml THF und 200 ml  $H_2O$  wurden bei RT. langsam 68,8 g (0,8 mol) 3-Methyl-3-butenol getropft. Nach einer Reaktionsdauer von 3 Tagen bei RT. wurde i.RV. eingeeengt, mit 0,5 l  $H_2O$  verdünnt und 3mal mit je 200 ml Äther gewaschen. Die wässrige Phase wurde i.RV. auf ca. 250 ml eingeeengt und dann nacheinander durch je eine Säule mit einem Inhalt von 1 l Ionenaustauscher Amberlite IRA 45 und IRC 75 filtriert. Die Säulen wurden mit total 2 l  $H_2O$  gespült, wobei sich im Eluat mit KI-Stärkepapier keine Perchlorat-Ionen mehr nachweisen liessen. Nach Entfernung des  $H_2O$  i.RV. und Trocknen des Rückstandes i.HV. betrug die Ausbeute an **(RS)-25** 62,4 g (65%; laut GC. (5% Carbowax 20 M) zu 93% rein). -  $^1H$ -NMR. ( $d_6$ -DMSO): 1,05 (*s*,  $H_3C-C(2)$ ); 1,60 (*t*,  $J=7$ , 2  $H-C(3)$ ); 3,15 (*d*,  $J=6$ , 2  $H-C(1)$ ); 3,30-3,75 (*rxd*,  $J_{H,H}=7$ ,  $J_{H,OH}=5$ , 2  $H-C(4)$ ); 4,10 (*s*,  $HO-C(2)$ ); 4,30 (*t*,  $J=5$ ,  $HO-C(4)$ ); 4,5 (*t*,  $J=6$ ,  $HO-C(1)$ ).

17. **4-(2'-Hydroxyäthyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan ((RS)-26).** - Die Herstellung erfolgte nach [21] aus 17,0 g (0,14 mol) **(RS)-25**. Ausbeute 17,0 g (75%); Sdp. 120°/11 Torr ([21]: 65°/0,15 Torr für (-)-**(S)-26**). -  $^1H$ -NMR.: 1,30 (*s*, 3  $H$ ,  $H_3C-C(4)$ ); 1,40 (*s*, 6  $H$ , 2  $H_3C-C(2)$ ); 1,65-2,0 (*m*, 2  $H-C(1)$ ); 2,80 (*br. s*, OH); 3,60-4,0 (*m*, 4  $H$ , 2  $H-C(5)$  und 2  $H-C(2')$ ). - Durch Zugabe der 4fachen Gewichtsmenge  $Eu(hfc)_3$  wurde das *AB*-System für 2  $H-C(5)$  im Verhältnis 1:1 aufgespalten:  $\Delta\Delta\delta$  für das eine  $H=0,075$  ppm;  $\Delta\Delta\delta$  für das andere  $H=0,025$  ppm.

18. **(S)-4-(2'-Hydroxyäthyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan (26).** - Zu einer Lösung aus 14,8 g (0,1 mol) (+)-**(S)-Citramalsäure (24)**<sup>9)</sup> [19], 60 ml Trimethylborat und 15 ml THF wurden unter Rühren 22 ml Boran-dimethylsulfid (*Aldrich*) so getropft, dass die Mischung ständig im Sieden gehalten wurde. Dann

<sup>17)</sup> Diese Verbindung wurde erstmals von *Cohen* [27] durch  $LiAlH_4$ -Reduktion von **(RS)-Citramalsäurediäthylester** [19] hergestellt.

wurde das Gemisch 18 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen i.RV. bei 70° wurde das rohe Triol **25** mit 100 ml 2,2-Dimethoxypropan und 150 ml Aceton verdünnt und mit 15 g wasserfreiem Kupfersulfat und 0,1 g *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Diese Mischung wurde 15 Std. stehengelassen, dann filtriert und das Filtrat i.RV. eingengt. Nach Chromatographie des rohen **26** an 200 g Kieselgel mit Äther wurden 8,77 g (48%) **26** mit einer Reinheit von 86% (GC.: OV 1) erhalten.  $[a]_D = -9,6^\circ$  ( $c = 1,67$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) ( $[21]$ :  $[a]_D = -11,2^\circ$  ( $c = 4,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )). Im Gegensatz zu (*RS*)-**26** (vgl. Kap. 17) zeigte **26** im  $^1\text{H-NMR}$ . bei der Zugabe der 4fachen Gewichtsmenge  $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  keine Aufspaltung der Signale für 2 H-C(5).

**19. (S)-2,2,4-Trimethyl-1,3-dioxolan-4-acetaldehyd (11a).** - Zu einer Suspension von 7,95 g (35 mmol) Pyridiniumchlorochromat (*Aldrich*) in 30 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde eine Lösung von 4,33 g **26** (Reinheit = 86%; 23,4 mmol) in 7 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  getropft. Nach 3 Std. Rühren bei RT. wurden die Chromsalze durch Zugabe von 75 ml Äther ausgefällt und durch Filtration über 120 g Kieselgel abgetrennt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i.RV. und KR.-Destillation des Rückstandes bei 90-100°/12 Torr wurden 3,0 g (72%) **11a**<sup>1)</sup> mit einer Reinheit von 89% (GC.: OV 1) erhalten.  $[a]_D = -38,9^\circ$  ( $c = 3,0$ ; Hexan); die Reinheit dieser aus einem anderen Ansatz stammenden Probe betrug 98,4% (GC.: OV 1). -  $^1\text{H-NMR}$ .: 1,45 (s, 9 H, 3  $\text{H}_3\text{C}$ ); 2,40-3,05 (*AB*-Teil eines *ABX*-Systems,  $J_{AB} = 15$ ,  $J_{AX} \sim J_{BX} \sim 2$ ,  $\text{CH}_2\text{-CHO}$ ); 9,90 (*X*-Teil des *ABX*-Systems, *t*-artig,  $J_{XA} \sim J_{XB} \sim 2$ ,  $\text{CHO}$ ).

**20. (RS)-2,2,4-Trimethyl-1,3-dioxolan-4-acetaldehyd ((RS)-11a).** - Die Herstellung von (*RS*)-**11a**<sup>18)</sup> aus (*RS*)-**26** erfolgte in Analogie zu derjenigen von **11a** aus **26** (s. oben). Sdp. 110°/14 Torr (KR.). - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 1752 ( $\text{CHO}$ ), 1381, 1372 (geminale  $\text{CH}_3$ -Gruppen). -  $^1\text{H-NMR}$ . identisch mit demjenigen von **26**.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$  (158,20) Ber. C 60,72 H 8,92% Gef. C 60,29 H 9,04%

**21. (4S)-1-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-2-(2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan-4)-äthanol (28) als (1R)/(1S)-Diastereoisomerenmisch.** - Zu 0,8 g (33 mmol) zuvor mit Methyljodid aktivierten Magnesiumspänen (*Fluka*) wurde eine Lösung von 7,77 g (30 mmol) 1-Brom-2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylbenzol [29] in 20 ml trockenem THF so getropft, dass die Mischung ständig siedete. Anschliessend wurde noch 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde zu der auf 0° abgekühlten *Grignard*-Lösung (**27**) 5,0 g (31 mmol) **11a** getropft. Diese Mischung wurde zuerst 4 Std. bei RT. und dann 15 Min. unter Rückfluss gerührt. Nach Kühlung auf 0° wurde die Mischung zuerst mit 10 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung, dann mit 10 ml 2N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  versetzt. Nach 3maliger Extraktion mit Äther und üblicher Aufarbeitung wurden 10,4 g eines hochviskosen Öls erhalten, welches an 450 g Kieselgel mit Äther/Hexan/Essigester 4:4:1 chromatographiert wurde (Rf (**28**) = 0,36). Ausbeute 8,83 g (87%);  $n_D = 1,5036$ ;  $[a]_D = -5,5^\circ$  ( $c = 1,20$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Laut GC. (5% *Carbowax* 20 M, 2 m) (Reinheit = 99,2%) lag **28** in Form der zwei (1R)/(1S)-Diastereoisomeren im Verhältnis von 3:7 vor. **28** war hinsichtlich GC. und HPLC identisch mit einer Probe von rac.-**28** (vgl. Kap. 22).

**22. 1-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-2-(2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan-4)-äthanol ((rac)-28).** - Die Herstellung von rac.-**28** aus **27** und (*RS*)-**11a** erfolgte in Analogie zu Kap. 21. Das Gemisch von (*RS*)-**28** lag laut GC. in einem Diastereomerenverhältnis von 42:58 vor. Durch HPLC (*Lichrosorb* SI 60, 5  $\mu\text{m}$ ; Hexan mit 2% 2-Propanol; Säulenlänge = 0,5 m, Durchmesser = 3 mm) von (*RS*)-**28** konnten reine analytische Proben der beiden racemischen Diastereomeren A (kürzerer Rf-Wert) und B erhalten werden.

*Diastereomer A.* -  $^1\text{H-NMR}$ . (270 MHz): 1,45, 1,46 und 1,52 (je 1s, je 3 H,  $\text{H}_3\text{C-C}(2'',2'',4'')$ ); 1,7 und 2,40 (je 1d  $\times$  d-artiges *m*, *ABX*-System,  $J(AB) = 15$ ,  $J(AX) = 10$ ,  $J(BX) = 2$ , 2 H-C(2)); 2,16, 2,18 und 2,20 (je 1s, je 3 H,  $\text{H}_3\text{C-C}(3',4',6')$ ); 3,63 und 3,74 (je 1s, je 3 H,  $\text{H}_3\text{CO-C}(2',5')$ ); 3,80 und 3,97 (*AB*-System,  $J(AB) = 8,5$ , 2 H-C(5'')); 3,91 (*d*,  $J = 4$ , HO-C(1)); 5,44-5,50 (8-Linien-*m*, *X*-Teil des *ABX*-Systems,  $J(XA) = 10$ ,  $J(XB) = 2$ ,  $J(X,OH) = 4$ , H-C(1)). Das MS.-Spektrum von A ist identisch mit demjenigen des Diastereomeren B.

*Diastereomer B.* -  $^1\text{H-NMR}$ . (270 MHz): 1,40, 1,46 und 1,48 (je 1s, je 3 H,  $\text{H}_3\text{C-C}(2'',2'',4'')$ ); 1,87 und 2,23 (je 1d  $\times$  d-artiges *m*, *AKX*-System,  $J(AK) = 15$ ,  $J(AX) = 2$ ,  $J(KX) = 11$ , 2 H-C(2)); 2,17, 2,18 und 2,23 (je 1s, je 3 H,  $\text{H}_3\text{C-C}(3',4',6')$ ); 3,62 und 3,79 (je 1s, je 3 H,  $\text{H}_3\text{CO-C}(2',5')$ ); 3,88 und 4,08 (*AB*-System,  $J(AB) = 8,5$ , 2 H-C(5'')); 3,94 (*d*,  $J = 7,5$ , OH-C(1)); 5,14-5,23 (8-Linien-*m*, *X*-Teil des

<sup>18)</sup> (*RS*)-**11a** wurde in analoger Weise erstmals von *Olson et al.* [28] hergestellt.

*ABX*-Systems,  $J(XA)=2$ ,  $J(XK)=11$ ,  $J(X,OH)=7,5$ ,  $H-C(1)$ ). - MS.: 338 (16,  $M^+$ ), 209 (100), 179 (25), 115 (32).

$C_{19}H_{30}O_5$  (338,44) Ber. C 67,43 H 8,94% Gef. C 67,06 H 8,86%

**23. *cis/trans*-4-Hydroxy-4-methyl-2-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-tetrahydrofuran (29).** - Eine Lösung von 9,14 g (2,7 mmol) (*RS*)-**28** in 125 ml Essigsäureäthylester wurde mit 12 Tropfen 70proz. Perchlorsäure versetzt und in Gegenwart von 0,92 g 10proz. Pd/BaSO<sub>4</sub> bei RT. und Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol-Äquiv. H<sub>2</sub> (68 ml) wurde mit NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und über *Celite* filtriert. Nach dem Eindampfen i.V. wurde der Rückstand an 250 g Kieselgel mit Äther/Hexan/Essigester 4:4:1 chromatographiert, wobei 3 Fraktionen isoliert wurden. Bei der 1. Fraktion (1,44 g; Rf 0,58) handelte es sich aufgrund der Identität im <sup>1</sup>H-NMR. und HPLC. (gleiche Säule wie im Kap. 22; Hexan mit 3% Dioxan) um die Verbindung (*RS*)-**19** (vgl. Kap. 12). Bei der 2. Fraktion (0,39 g; Rf 0,16) und 3. Fraktion (2,34 g; Rf 0,07) handelte es sich aufgrund der <sup>1</sup>H-NMR.- und MS.-Daten um *cis/trans*-Isomere von **29**. Die spektroskopischen Daten stammen von einer Probe der Fraktion 3. - <sup>1</sup>H-NMR. (d<sub>6</sub>-DMSO): 1,35 (*s*, H<sub>3</sub>C-C(4)); 2,0 (*d*, teilweise verdeckt, 2 H-C(3)); 2,10 und 2,22 (je ein *s*, 6 bzw. 3 H, H<sub>3</sub>C-C(3',4',6')); 3,54 und 3,58 (je 1*s*, H<sub>3</sub>CO-C(2',5')); 3,68 und 3,78 (*AB*-System,  $J(AB)=6,3$ , 2 H-C(5)); 4,82 (*s*, OH-C(4)); 5,40-5,75 (*t*-artiges *m*, H-C(2)). - MS.: 280 (100,  $M^+$ ), 265 (25), 249 (59), 207 (92), 191 (74), 43 (78).

**24. (S)-1-[3,5,6-trimethyl-(1,4-benzochinon-2-yl)]-2-(2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan-4)-äthanol (30) als (1R)/(1S)-Diastereomerengemisch.** - Eine Lösung von 11,2 g (20 mmol) Ce(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> in 40 ml H<sub>2</sub>O wurde mit einer Lösung von 3,38 g (10 mmol) **28** in 40 ml Acetonitril versetzt. Diese Mischung wurde während 3,5 Min. bei RT. gerührt und dann mit insgesamt 0,5 l CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 3,30 g **30** als rotbraunes Öl erhalten, welches ohne Reinigung weiter verarbeitet wurde. Für analytische Zwecke wurde eine Probe des rohen **30** durch Chromatographie an Kieselgel mit Toluol/Pentan/Essigsäuremethylester 20:3:3 in die beiden Diastereomeren **A** und **B** (Rf **A** > Rf **B**) getrennt.

**Diastereomer A.** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +17,3° (*c* = 2,0, CHCl<sub>3</sub>). - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,41, 1,44 und 1,48 (je 1*s*, je 3 H, 3 H<sub>3</sub>C-C(2'',2'',4'')); 1,65 (*d* × *d*-artig, *A*-Teil eines *ABX*-Systems<sup>19</sup>),  $J(AB)=12,5$ ,  $J(AX)=2,5$ , 1H-C(2)); 2,0 und 2,1 (je 1*s*, 6 bzw. 3 H, 3 H<sub>3</sub>C arom.); 3,76 und 3,97 (*AB*-System,  $J(AB)=8,5$ , je 1H, 2 H-C(5'')); 3,80 (*d*,  $J=6$ , 1H, OH); 5,0-5,4 (*m*, *X*-Teil des *ABX*-Systems, 1H, H-C(1)).

**Diastereomer B.** [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -60,2° (*c* = 1,6, CHCl<sub>3</sub>). - <sup>1</sup>H-NMR.: 1,35, 1,40 und 1,43 (je 1*s*, je 3 H, 3 H<sub>3</sub>C-C(2'',2'',4'')); 1,75 (*d* × *d*-artig, *A*-Teil eines *ABX*-Systems<sup>20</sup>),  $J(AB)=14,5$ ,  $J(AX)=3,5$ , 1H-C(2)); 2,0 und 2,10 (je 1*s*, 6 bzw. 3 H, 3 H<sub>3</sub>C arom.); 3,68 (*d*,  $J=9,5$ , 1H, OH); 3,82 und 3,94 (*AB*-System,  $J(AB)=8,5$ , je 1H, 2 H-C(5'')); 4,70-5,20 (*m*, *X*-Teil eines *ABX*-Systems, 1H, H-C(1)). - MS.: 308 ( $M^+$ ), 293 (10), 250 (7), 233 (50), 215 (13), 203 (29), 179 (100), 115 (53), 72 (51), 43 (57).

$C_{17}H_{24}O_5$  (308,37) Ber. C 66,21 H 7,85% Gef. C 66,62 H 7,91%

**25. (3S,9aR)-5-Hydroxy-3,6,8,9-tetramethyl-3,9a-epoxy-2,3,4,5,7,9a-hexahydro-1-benzoxepin-7-on (31) als (5R)/(5S)-Diastereomerengemisch.** - Eine Mischung aus 2,33 g (7,6 mmol) **30**, 80 ml Dioxan und 16 ml 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde 2 Std. bei 70° gerührt. Diese Mischung wurde nach dem Abkühlen durch Zugabe von NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert. Nach 2maliger Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und üblicher Aufarbeitung wurden 2,16 g **31** in Form eines rotbraunen Öls erhalten, welches ohne Reinigung weiter verarbeitet wurde. Auf diese Weise gewonnenes **31** wurde mit Toluol/Essigester 1:1 an Kieselgel chromatographiert, wobei die Ausbeute über die beiden Stufen **28** → **30** → **31** 85% betrug. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = +178° (*c* = 3,8, CHCl<sub>3</sub>). - <sup>1</sup>H-NMR. (100 MHz): 1,45 (*s*, H<sub>3</sub>C-C(3)); 2,05 und 2,15 (je 1*s*, 6 bzw. 3 H, H<sub>3</sub>C-C(6,8,9)); 2,0-2,55 (*m*, teilweise verdeckt durch H<sub>3</sub>C-C(6,8,9); 2 H-C(4)); 3,46 und 3,93 (*AB*-System; die 2 Signale bei tieferem Feld zeigen eine weitreichende Kopplung von 1,5 mit den 2 H-C(4); 2 H-C(2)); 4,95 (*d* × *d*, *X*-Teil eines *ABX*-Systems,  $J(XA)=J(XB)=7,5$ , H-C(5)); 5,06 (*s*, 1H, OH). - MS.: 250 (26,  $M^+$ ), 232 (22), 203 (51), 178 (100), 43 (76).

**26. (S)-6-Hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2-chromanmethanol (8b).** ~ 26.1. (+)-(*S*)-2-Methyl-4-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon-2-yl)-butan-1,2-diol (**21**). Eine Lösung von 108 mg (0,43 mmol) **31** und 20 mg

<sup>19</sup>) *B*-Teil (1H) verdeckt durch die CH<sub>3</sub>-Gruppen bei 2,0 und 2,10.

<sup>20</sup>) *B*-Teil (1H) teilweise verdeckt durch die Signale der H<sub>3</sub>C-Gruppen bei 2,0 und 2,10.

*p*-Toluolsulfonsäure in 20 ml Methanol wurde in Gegenwart von 100 mg 5proz. Pd/C bei RT. und Normaldruck hydriert. Die H<sub>2</sub>-Aufnahme betrug 22 ml (~0,88 mmol) und die Hydrierdauer 1 Std. Der Katalysator wurde dann abfiltriert, die Lösung i.RV. eingedampft und der Rückstand mit Toluol/Essigester 1:1 chromatographiert (präp. DC.). Während der Chromatographie trat die Dehydrierung des primär gebildeten Hydrochinons **32** zum Chinon **21** (vgl. Kap. 13.1) ein, welches in einer Ausbeute von 70 mg erhalten wurde. Smp. 111–112°.  $[\alpha]_D = +6,10$  ( $c = 1,5$ , CHCl<sub>3</sub>).

26.2. *Überführung von 21 in 22 und von 22 in 8b*. Sie erfolgte wie unter Kap. 13 bzw. 14 beschrieben (vgl. auch [16]).

26.3. *Direktes Verfahren zur Herstellung von 8b aus 31* («Eintopf-Reaktion»). Eine Lösung von 0,59 g (2,36 mmol) **31** und 3 Tropfen 70proz. Perchlorsäure in 20 ml Methanol wurde in Gegenwart von 0,7 g 5proz. Pd/BaSO<sub>4</sub> bei RT. und Normaldruck mit ca. 120 ml H<sub>2</sub> (~4,8 mmol) hydriert. Nach Zugabe von 2 ml 2*N* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde während 15 Std. Luft eingeleitet. Diese Mischung wurde nochmals mit ca. 25 ml H<sub>2</sub> hydriert. Der Katalysator wurde über «Hyflo» abfiltriert, das Filtrat mit 10proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i.RV. eingedampft: 0,62 g braunes Kristallisat, welches zur Reinigung mit Essigester/Toluol 1:1 auf Kieselgel chromatographiert wurde. Das so erhaltene **8b** kristallisierte aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan: 487 mg (87,4%); Smp. 126,5–128,5°;  $[\alpha]_D = -2,67$  ( $c = 1,38$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (vgl. Kap. 14 und [16]). - In Gegenwart von Eu(hfc)<sub>3</sub> zeigte das <sup>1</sup>H-NMR. nur ein Enantiomeres (siehe Kap. 14 und 15).

26.4. *(S)-6-Benzyl-oxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbaldehyd (2b)*. Durch Umsetzung mit Benzylchlorid in DMF bei RT. in Gegenwart von Kaliumcarbonat entsprechend dem in [16] beschriebenen Verfahren wurden 328 mg **8b** in 6-Benzyl-oxy-2,5,7,8-tetramethyl-2-chromanmethanol übergeführt (250 mg; 55%). Dieses Produkt wurde mit Pyridiniumchlorochromat in Methylenchlorid bei RT. dehydriert; nach Chromatographie resultierten 135 mg (55%) des Aldehydes **2b**. Smp. 53–55°,  $[\alpha]_D = +11,76$  ( $c = 4,83$ ; Chloroform) (Lit. [16]: Smp. 56–58°,  $[\alpha]_D = +11,89$  ( $c = 5,2$ ; Chloroform)).

26.5. *(S)-6-Acetoxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carbaldehyd (2a)*. Zur Entfernung der Benzylschutzgruppe wurden 384 mg (1,19 mmol) der Verbindung **2b** in 5 ml Essigsäureäthylester über 20 mg 10proz. Pd/C bei RT. und Normaldruck hydriert (27,5 ml  $\cong$  1,1 mmol; 25 Min.); anschliessend wurde der Katalysator abfiltriert (N<sub>2</sub>) und das Filtrat eingedampft (290 mg). Das laut DC. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) einheitliche Produkt wurde zur Acetylierung mit 0,3 ml Pyridin gelöst und unter Umschwenken tropfenweise mit 0,2 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Nach dem Stehen über Nacht bei RT. wurde das Gemisch mit Eiswasser/Äther aufgearbeitet, die Ätherphase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform wurden Spuren von Verunreinigungen abgetrennt und das Produkt aus Pentan kristallisiert: Smp. 79,5–80,5° (Lit. [3]: 79,5–80,5°);  $[\alpha]_D = +15$  ( $c = 1,334$ , Octan; Wert aus ORD.-Kurve).

Die analytischen und spektroskopischen Daten des Produktes (inkl. ORD.) erwiesen sich als identisch mit den in der Literatur [3] angegebenen Werten. Das Produkt erwies sich ebenfalls in allen analytischen und spektroskopischen Daten (inkl. ORD.) als identisch mit derjenigen Substanz, die als Chromankomponente für die Herstellung von (2*R*,4'*R*,8'*R*)-*a*-Tocopherolacetat in [2] gedient hatte.

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] R. Zell, *Helv.* 62, 474 (1979).
- [2] M. Schmid & R. Barner, *Helv.* 62, 464 (1979); 2. Mitteilung dieser Reihe.
- [3] H. Mayer, P. Schudel, R. Rüegg & O. Isler, *Helv.* 46, 650 (1963).
- [4] K. Chan, N. Cohen, J. P. De Noble, A. C. Specian, jr. & G. Saucy, *J. org. Chemistry* 41, 3497 (1976).
- [5] J. W. Scott, F. T. Bizzarro, D. R. Parrish & G. Saucy, *Helv.* 59, 290 (1976).
- [6] N. Cohen, W. F. Eichel, R. J. Lopresti, Ch. Neukomm & G. Saucy, *J. org. Chemistry* 41, 3505 und 3512 (1976).

- [7] *K. Chan & G. Saucy*, *J. org. Chemistry* 42, 3828 (1977).
- [8] *H. Mayer, W. Vetter, J. Metzger, R. Rüegg & O. Isler*, *Helv.* 50, 1168 (1967) und dort zitierte Literatur.
- [9] *J. W. Scott, W. M. Cort, H. Harley, D. R. Parrish & G. Saucy*, *J. Amer. Oil chem. Soc.* 51, 200 (1974).
- [10] *P. A. Stadler, A. J. Frey & A. Hofmann*, *Helv.* 46, 2300 (1963).
- [11] *A. Fischli*, *Chimia* 30, 4 (1976); *D. Seebach & H.-D. Kalinowski*, *Nachr. chem. Tech.* 24, 417 (1976).
- [12] *H. L. Goering, J. N. Eikenberry & G. S. Koerner*, *J. Amer. chem. Soc.* 93, 5913 (1971).
- [13] *L. I. Smith & C. W. MacMullen*, *J. Amer. chem. Soc.* 58, 629 (1936).
- [14] *M. Boden*, *Synthesis* 1975, 784.
- [15] *P. Jacob III, P. S. Caliery, A. T. Shulgin & N. Castagnoli jr.*, *J. org. Chemistry* 41, 3627 (1976).
- [16] a) Persönliche Mitteilung von *N. Cohen, R. J. Lopresti & G. Saucy*, Hoffmann-La Roche, Nutley;  
b) *idem*, *J. Amer. chem. Soc.*, 101, Oktober (1979).
- [17] *Tse-Lok Ho*, *Synthesis* 1973, 347.
- [18] *Yueh-Hua Chen Giza, K. A. Kuhn & H. G. Cassidy*, *J. org. Chemistry* 27, 679 (1962).
- [19] *H. A. Barker & A. H. Blair*, *Biochem. Preparations* 9, 21 (1962).
- [20] *H. P. Weber*, *Diss. ETH Zürich* 1965 (Prom. Nr. 3591).
- [21] *P. A. Stadler, A. J. Frey & A. Hofmann*, *Helv.* 46, 2300 (1963).
- [22] *E. J. Corey & W. Suggs*, *Tetrahedron Letters* 1975, 2647.
- [23] *H. Ohrui & S. Emoto*, *Agr. biol. Chemistry* 40, 2267 (1976).
- [24] *L. I. Smith, S. Wawzonek & H. C. Miller*, *J. org. Chemistry* 6, 229 (1941).
- [25] *G. Fouquet & M. Schlosser*, *Angew. Chemie* 86, 50 (1974).
- [26] *R. L. Augustine*, 'Catalytic Hydrogenation', Marcel Dekker, Inc., New York 1965, S.135 und dort zitierte Literatur.
- [27] Persönliche Mitteilung von *N. Cohen*, Hoffmann-La Roche, Nutley, USA.
- [28] Persönliche Mitteilung von *G. L. Olson, H.-C. Cheung & K. Morgan*, Hoffmann-La Roche, Nutley, USA.
- [29] *L. I. Smith & K. C. Johnson*, *J. Amer. chem. Soc.* 59, 673 (1937).