

68. Stereoselektive Totalsynthese von natürlichem Phytol und Phytolderivaten und deren Verwendung zur Herstellung von natürlichem Vitamin K₁

von Max Schmid, Fernand Gerber und Georges Hirth

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

Herrn Professor Dr. Walter Boguth zum 65. Geburtstag gewidmet

(4.1.82)

Stereoselective Total Synthesis of Natural Phytol and Derivatives thereof;
Use of these Compounds in the Synthesis of Natural Vitamin K₁

Summary

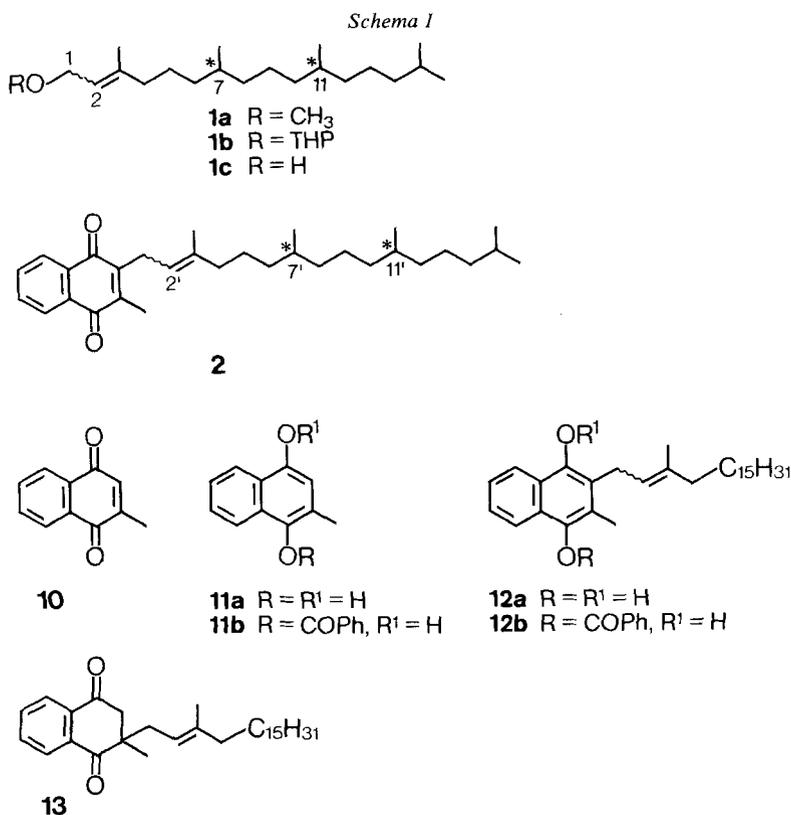
The Li₂CuCl₄-catalyzed couplings of the easily accessible bifunctional C₅ allylic acetates (*E*)-**18a** and (*E*)-**18b** with racemic hexahydrofarnesylmagnesium bromide ((3 *RS/RS*, 7 *RS/SR*)-**19a**) proceed with high chemo- and stereoselectivity (≥98% (*E*)-retention) to give the (2*E*, 7*RS/RS*, 11*RS/SR*)-phytol derivatives **1a** and **1b**, respectively, in yields of 72–80% (Scheme 5). The same couplings performed with optically active hexahydrofarnesylmagnesium bromide (3*R*, 7*R*)-**19a** yielded the (*E*)-phytol derivatives of the natural series (7*R*, 11*R*)-**1a** and (7*R*, 11*R*)-**1b**. Acid-catalyzed hydrolysis of (2*E*, 7*R*, 11*R*)-**1b** gave natural phytol ((2*E*, 7*R*, 11*R*)-**1c**). Friedel-Crafts alkylation of 'menadiol monobenzoate' **11b** with (2*E*, 7*R*, 11*R*)-**1a** or (2*E*, 7*R*, 11*R*)-**1b** gave the dihydrovitamine K₁ derivative (2*E/Z*, 7'*R*, 11'*R*)-**12b** ((*E/Z*) ≈ 9:1). Conversion of configurationally pure (2*E*, 7'*R*, 11'*R*)-**12b** (yield 73%; obtained after chromatographic removal of the (*Z*)-isomer) into natural vitamine K₁ ((2*E*, 7'*R*, 11'*R*)-**2**) was achieved in the usual way by saponification and oxidation with air.

Some further investigations of the coupling reactions of bifunctional C₅ allylic synthons with hexahydrofarnesylmagnesium bromide (3*RS/RS*, 7*RS/SR*)-**19a** showed the outcome of these reactions to be critically dependent on the nature of the leaving group, the double-bond geometry and the nature and concentration of the catalyst. Thus, the Li₂CuCl₄-catalyzed couplings of (3*RS/RS*, 7*RS/SR*)-**19a** with the allylic halides **29a** and **29c** as well as with *p*-toluenesulfonate **29b** yielded – besides the phytol derivatives **1a** and **1b** – also the S_N2'-type products **30a** and **30b** (Scheme 8, Table 2); the same result was found for the coupling with the *cis*-configured allylic acetates (*Z*)-**18a** and (*Z*)-**18b** (Table 3). A similar loss of chemo-selectivity as well as the loss of stereoselectivity in the coupling reactions of **19** with the bifunctional (*E*)-olefins of type **18** was observed when the Li₂CuCl₄-catalyst concentration was increased from 0.2 to 25 mol-% or upon substitution of Li₂CuCl₄ by copper(I) chloride or iodide (Table 4).

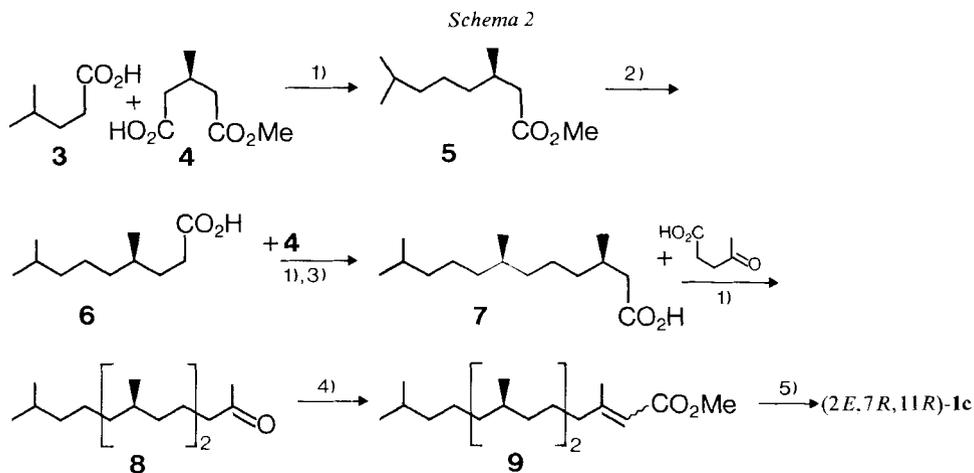
1. Einleitung. – Die Konfiguration des Phytols (**1c**; *Schema 1*), eines Bestandteils des Chlorophylls, aus welchem es durch Hydrolyse erhalten werden kann [1], wurde von den Arbeitsgruppen von *Weedon* [2] und *Djerassi* [3] aufgeklärt. Den beiden asymmetrischen C-Atomen 7 und 11 konnte die (*R*)- und der 2,3-Doppelbindung die (*E*)-Konfiguration zugeordnet werden. Die aus biogenetischen Gründen erwartete, gleiche Konfiguration an den entsprechenden Zentren in der das Phytol-Kohlenstoffgerüst enthaltenden Seitenkette von natürlichem Vitamin K₁¹⁾ (**2**), nämlich die (2' *E*, 7' *R*, 11' *R*)-Konfiguration, wurde von *Isler et al.* [5] bestätigt.

Die bisher einzige Totalsynthese von natürlichem Phytol ((2*E*, 7*R*, 11*R*)-**1c**) stammt von *Weedon et al.* [2] (s. 3–9, *Schema 2*). Dabei wurden die beiden optisch aktiven Zentren 7 und 11 durch zweimalige Verwendung des durch Racematspaltung gewonnenen optisch aktiven Halbesters (*R*)-**4** eingeführt. Der Aufbau der trisubstituierten Doppelbindung lieferte ein (*E*/*Z*)-Gemisch von **9**, welches chromatographisch aufgetrennt werden musste.

Synthetisches Phyllochinon (= Vitamin K₁) wurde erstmals und unabhängig voneinander von *Almquist et al.* [6], *Doisy et al.* [7], *Fieser* [8] und *Isler* [9] herge-



¹⁾ Für eine zusammenfassende Darstellung der Chemie der K₁-Vitamine s. [4].



1) Kolbe-Elektrolyse.

2) a) LiAlH₄; b) HBr; c) KCN/CH₃OH; d) HCl.

3) NaOH.

4) a) BrMg–≡–OCH₃; b) HCl.

5) a) Chromatographische Trennung von (*E*)- und (*Z*)-**9**; b) LiAlH₄.

stellt. Als Ausgangsmaterial diente in diesen Synthesen natürliches Phytol oder daraus hergestelltes Phytylbromid, welche mit «Menadion» (= 2-Methyl-1,4-naphthochinon; **10**) oder «Menadiol» (= 2-Methyl-1,4-naphthalindiol; **11a**) umgesetzt wurden (Schema 1). Die Konfiguration des auf diese Weise hergestellten Phyllochinons entsprach in Bezug auf C(7') und C(11') dem Naturprodukt (7'*R*, 11'*R*), war aber in Bezug auf die 2',3'-Doppelbindung nicht bekannt. Weitgehend isomerenreines (2'*E*, 7'*R*, 11'*R*)-**2** wurde erstmals von *Isler et al.* synthetisiert [5b]. Durch eine mit relativ hoher Stereoselektivität²⁾ verlaufende *Friedel-Crafts*-Alkylierung des «Menadiolmonobenzoats» **11b**³⁾ mit natürlichem Phytol ((2*E*, 7*R*, 11*R*)-**1c**) wurde **12b** in einem (*E*/*Z*)-Verhältnis von 9:1 erhalten. Nach Entfernung des (*Z*)-Isomeren durch Umkristallisation oder Chromatographie, Verseifung von (*E*)-**12b** zu (*E*)-**12a**, sowie dessen Oxydation, wurde Vitamin K₁ erhalten, welches sich aufgrund seiner spektroskopischen und optischen Daten (ORD.) identisch mit dem aus Luzernenmehl isolierten Phyllochinon erwies [5a].

Aus Arbeiten von *Weiser* [15a] geht hervor, dass natürliches Vitamin K₁ ((2'*E*, 7'*R*, 11'*R*)-**2**) und Mischungen der racemischen, (*E*)-konfigurierten K₁-Vit-

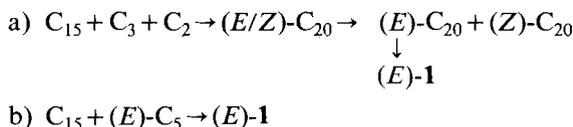
²⁾ Bezüglich weiterer, aber nicht auf einer Polyprenylierung vom *Friedel-Crafts*-Typ basierender Methoden zur stereoselektiven Synthese von (*E*)-**2** s. z. B. [10–12].

³⁾ Der Elektronenakzeptor-Effekt der Benzoylgruppe desaktiviert das C(2)-Atom und verhindert damit die Bildung des Nebenproduktes **13**. Das Diketon **13** tritt bei allen Vitamin-K₁-Synthesen, bei denen **10** in Gegenwart von Metallen oder Metall-Ionen mit Phytalhalogeniden [13] bzw. **11a** unter *Friedel-Crafts*-Bedingungen mit Phytol oder Phytolderivaten [14] zu **2** bzw. **12a** alkyliert wird, zu einem Anteil von 30–50% auf.

amine ((2'*E*, 7'*RS*, 11'*RS*)- und (2'*E*, 7'*RS*, 11'*SR*)-2)⁴) die gleiche biologische Wirksamkeit besitzen und die Blutgerinnungsaktivität nicht von der Konfiguration der Chiralitätszentren der Phytylkette abhängt. Im Unterschied dazu übt die Konfiguration der 2', 3'-Doppelbindung einen grossen Einfluss auf die Vitamin-K₁-Aktivität aus. Laut [16] ist das (*Z*)-Isomere von Vitamin K₁ vollkommen inaktiv, während es nach [17] noch eine Wirksamkeit von 1% des (*E*)-Isomeren aufweist⁵). Die von *Weiser et al.* [15b] untersuchte (*Z*)-konfigurierte racemische Diastereomerenmischung (2'*Z*, 7'*RS/RS*, 11'*RS/SR*)-2 ergab im Vergleich zur entsprechenden (*E*)-konfigurierten racemischen Mischung ebenfalls nur eine Aktivität von 0,3%.

2. Stereospezifische Synthese von natürlichem und racemischem (*E*)-Phytol bzw. (*E*)-Phytylmethyläther. – 2.1. *Prinzip der Synthese.* Eine stereospezifische Total-synthese von (*E*)-Phytol (**1c**) bzw. den (*E*)-Phytolderivaten **1a** und **1b** scheint bis heute weder für die racemischen Formen noch für die optisch aktive, natürliche Form bekannt zu sein. Die bis anhin durchgeführten Synthesen von **1c** liefern entweder (*E/Z*)-Gemische, die nicht aufgetrennt werden können⁶), oder sind so angelegt, dass auf einer Vorstufe eine Trennung des (*E/Z*)-Gemisches vorgenommen und der so gewonnene (*E*)-Vorläufer ohne Isomerisierung in reines (*E*)-**1c** übergeführt wird. Diesen Synthesen [2] [5b] gemeinsam ist das im *Schema 3a* dargestellte Aufbauprinzip. Ausgehend von einem geeigneten C₁₅-Baustein werden in

Schema 3



zwei Stufen die fehlenden C-Atome mit der Doppelbindung eingeführt (vgl. z. B. *Schema 2*: **7** → **8** → **9**). (*E/Z*)-C₂₀ ist eine zur Isomerentrennung (Chromatographie, Destillation etc.) geeignete Verbindung wie z. B. der (*E/Z*)-Phytensäureester **9** [2] [5b], dessen (*E*)-Isomeres anschliessend stereospezifisch in (*E*)-Phytol überführbar ist.

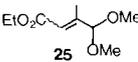
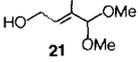
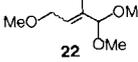
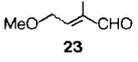
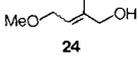
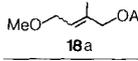
Bei der im folgenden beschriebenen neuen Synthese wird ein (*E*)-C₅-Olefin unter Konfigurationserhaltung mit einem C₁₅-Baustein verknüpft (*Schema 3b*). Als Möglichkeit für die C, C-Kopplung zwischen der C₁₅- und der (*E*)-C₅-Einheit bot sich eine von *Fouquet & Schlosser* [18] bei der stereoselektiven Synthese von (*E*)-2-Octen (**16**) aus Essigsäure-((2*E*)-2-butenyl)ester (**14**) und der *Grignard*-Verbindung **15** beschriebene Methode an. In Gegenwart von katalytischen Mengen

⁴) Im folgenden werden solche racemischen Diastereomeregemische als (2'*E*, 7'*RS/RS*, 11'*RS/SR*) usw. angegeben.

⁵) In beiden Arbeiten wurden keine Angaben über die Konfigurationen der beiden chiralen Zentren in der Seitenkette der verwendeten Vitamin-K₁-Proben gemacht.

⁶) Wegen thermischer Instabilität konnte keine destillative Trennung von (*E*)- und (*Z*)-Phytol realisiert werden.

Tabelle I. $^1\text{H-NMR}$ -Daten^{a)} der (*E*)- und (*Z*)-Olefine **21–25** und **18a**

Olefin		$\text{CH}_3\text{-C=C}$	Andere Protonen
	(<i>E</i>)- 25	2,13 (<i>d</i> , $J = 1,5$)	4,56 (<i>s</i>) ^{b)}
	(<i>Z</i>)- 25	1,88 (<i>d</i> , $J = 1,5$)	5,97 (<i>s</i>) ^{b)}
	(<i>E</i>)- 21	1,67 (<i>d</i> , $J = 0,75$)	4,50 (<i>s</i>) ^{b)}
	(<i>Z</i>)- 21	1,74 (<i>d</i> , $J = 1,25$)	4,97 (<i>s</i>) ^{b)}
	(<i>E</i>)- 22	1,65 (<i>d</i> , $J = 0,75$)	4,50 (<i>s</i>) ^{b)}
	(<i>Z</i>)- 22	1,74 (<i>d</i> , $J = 1,5$)	4,92 (<i>s</i>) ^{b)}
	(<i>E</i>)- 23	1,78 (<i>d</i> , $J = 1,25$)	9,50 (<i>s</i>) ^{c)}
	(<i>Z</i>)- 23	1,83 (<i>d</i> , $J = 1,5$)	10,12 (<i>s</i>) ^{c)}
	(<i>E</i>)- 24	1,68 (<i>s</i> mit Feinstr.)	
	(<i>Z</i>)- 24	1,85 (<i>d</i> , $J = 1,25$)	
	(<i>E</i>)- 18a	1,72 (<i>s</i>)	4,50 (<i>s</i>) ^{d)}
	(<i>Z</i>)- 18a	1,80 (<i>d</i> , $J = 1,0$)	4,58 (<i>s</i>) ^{d)}

^{a)} Angabe der chemischen Verschiebung in ppm bzgl. Tetramethylsilan (= 0 ppm). Kopplungskonstanten J in Hz; ^{b)} $\text{CH}(\text{OMe})_2$; ^{c)} CHO ; ^{d)} CH_2OAc .

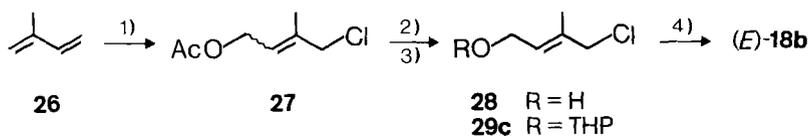
Zur Bestimmung des (*E/Z*)-Verhältnisses konnten neben den chemischen Verschiebungen der Methylgruppen auch diejenigen der allylischen Aldehydprotonen in **23** (Tab. I) zugezogen werden, die in (*E*)-Olefinen durchwegs bei höherem Feld (9,2–9,7 ppm) absorbieren als in den entsprechenden (*Z*)-Olefinen (10,0–10,3 ppm) [35].

2.2.2. Essigsäure-[(*E*)-2-methyl-4-(3, 4, 5, 6-tetrahydro-2 *H*-pyran-2-yl)oxy-2-but-1-enyl]ester ((*E*)-**18b**). Die Synthese von (*E*)-**18b** ausgehend von Isopren (**26**) erfolgte gemäss Schema 7. Die Reaktion von **26** mit *t*-BuOCl in Essigsäure [36] lieferte **27** in einem (*E/Z*)-Verhältnis von 9:1⁹⁾, wobei die Zuordnung mit Hilfe der ^1H - und ^{13}C -NMR.-Spektren erfolgte. Nach destillativer Abtrennung des tiefer siedenden (*Z*)-**27** über eine Füllkörper-Kolonnen wurde (*E*)-**27** mit $\text{Ba}(\text{OH})_2/\text{CH}_3\text{OH}$ [37] zum Alkohol (*E*)-**28** verseift. Nach Schützen der Alkoholfunktion mit 3,4-Dihydro-2 *H*-pyran wurde das Chlorid (*E*)-**29c** [38] mit KOAc in DMF zu (*E*)-**18b** umgesetzt. Die Reaktionen ausgehend von (*E*)-**27** verliefen unter vollständiger Retention der Konfiguration der Doppelbindung.

Die Zuordnung der Konfiguration der Olefine **27**, **28**, **29c** und **18b** erfolgte mit Hilfe der GC. und der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie anhand von (*E/Z*)-Mischungen, welche im Falle von **28**, **29c** und **18b** hergestellt wurden, indem eine bei der destillativen Abtrennung von (*Z*)-**27** anfallende Destillationsfraktion von (*E/Z*)-**27** (ca. 1:1) gemäss Schema 7 in (*E/Z*)-**18b** übergeführt wurde.

⁹⁾ Die Reaktion von *t*-BuOCl mit Isopren in Essigsäure wurde erstmals von Oroschnik *et al.* [36] beschrieben, wobei aber keine Angaben über das (*E/Z*)-Verhältnis in **27** gemacht wurden. Ohsugi *et al.* [37], welche die Reaktion ebenfalls durchführten, machten keine Angaben über die Bildung von (*Z*)-**27**.

Schema 7

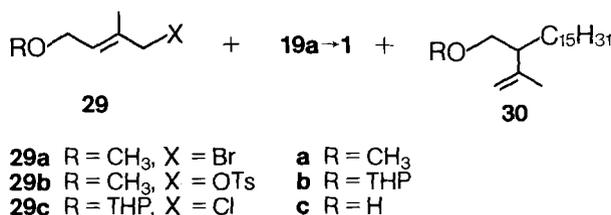


- 1) a) *t*-BuOCl/AcOH; b) H⁺.
- 2) a) Dest. Abtrennung von (Z)-27; b) Ba(OH)₂/CH₃OH.
- 3) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran/H⁺.
- 4) KOAc/DMF.

2.3. Herstellung des C₁₅-Bausteins (3*R*, 7*R*)- bzw. (3*RS*/*RS*, 7*RS*/*SR*)-Hexahydrofarnesylbromid (19*b*). Die Synthese von (3*R*, 7*R*)-Hexahydrofarnesylbromid ((3*R*, 7*R*)-19*b*) [39] aus einem optisch aktiven C₅-Baustein (C₅^{*}) [32] nach dem Bauprinzip C₅ + C₅^{*} + C₅^{*} ist in [40] beschrieben. Ein racemisches Diastereoisomerenmischung von 19*b* [39] wurde durch katalytische Reduktion (PtO₂; Essigester) von Farnesol (Aldrich) zum Alkohol 19*c* [39], sowie dessen Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid/Triphenylphosphin [41] gewonnen.

2.4. (2*E*, 7*R*, 11*R*)-Phytol bzw. -Phytlmethyläther aus den Essigsäure-[(*E*)-butenyl]estern 18*a* bzw. 18*b* und (3*R*, 7*R*)-Hexahydrofarnesylmagnesiumbromid ((3*R*, 7*R*)-19*a*). Die Chlorocuprat-katalysierte Reaktion (THF, 0,2 mol-% Li₂CuCl₄, –78 bis 20°; vgl. [18]) der Grignard-Verbindung (3*R*, 7*R*)-19*a* mit (*E*)-18*a* (Isomerenreinheit > 99%) führte zu (2*E*, 7*R*, 11*R*)-1*a* (80%), wobei das entsprechende (Z)-Isomere gemäss GC. zu weniger als 1% und das «S_N2'-Produkt» 30*a* (s. unten, Schema 8) zu weniger als 2,5% gebildet wurden. In analoger Weise und ebenfalls mit vollständiger Retention der Konfiguration wurde aus (*E*)-18*b* und (3*R*, 7*R*)-19*a* in Gegenwart von 0,2 mol-% Li₂CuCl₄ (2*E*, 7*R*, 11*R*)-1*b* in 72% präparativer Ausbeute erhalten. Bei Verwendung grösserer Mengen Li₂CuCl₄ verlief die Kondensation nicht mehr chemo- und stereoselektiv. Die Reaktion von (*E*)-18*b* mit 19*a* unter Zusatz von 0,25 Mol-Äquiv. (bezogen auf 18*b*) Li₂CuCl₄ führte zu folgender Produktzusammensetzung (GC.)¹⁰⁾11): 37% (*E*)-1*b*, 50% (Z)-1*b*, 13% 30*b* (s. unten, Schema 8).

Schema 8



¹⁰⁾ Ermittelt aufgrund von GC.-Bestimmungen. Die Zahlen geben die relative Zusammensetzung der erwähnten Produktgemische an.

¹¹⁾ Bezogen auf sämtliche im Gemisch vorliegenden Komponenten betrug die Summe der Produkte (*E*)-1*b*, (Z)-1*b* und 30*b* ca. 70%.

Die Entfernung der Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe in (2*E*,7*R*,11*R*)-**1b** mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat [42] lieferte (2*E*,7*R*,11*R*)-**1c** (94%), welches in allen analytischen und spektroskopischen Daten (inkl. ORD.) mit denjenigen von natürlichem Phytol [5b] Übereinstimmung zeigte.

In gleicher Weise wurden aus (*E*)-**18a** bzw. (*E*)-**18b** und (3*RS/RS*,7*RS/SR*)-**19a** die Verbindungen (*E*)-**1a**, (*E*)-**1b** und (*E*)-**1c** erhalten.

3. Herstellung von natürlichem Vitamin K₁ aus (2*E*,7*R*,11*R*)-**1a** bzw. -**1b**. –

Wie aus der Literatur bekannt ist (s. Kap. 1) lässt sich weitgehend isomerenreines (*E*)-Vitamin K₁ (**2**; (*Z*)-Isomergehalt ≈ 10%) herstellen durch die Bortrifluorid-ätherat-katalysierte Kondensation des Monobenzoessäureesters **11b** von Menadiol mit (*E*)-Phytol¹²) [5b]. Da Lindlar [43] in einem Patent ausser **1c** ebenfalls Derivate davon wie Essigsäure-phytyl ester oder Phitylmethyläther als geeignete Alkylierungsmittel zur Kondensation mit **11b** erwähnte, durfte angenommen werden, dass diese Derivate, falls sie in der (*E*)-Konfiguration vorlägen, ebenfalls zu weitgehend isomerenreinem (*E*)-**2** führen würden¹³). Diese Annahme bestätigte sich, denn es liess sich sowohl (2*E*,7*R*,11*R*)-**1a** wie auch (2*E*,7*R*,11*R*)-**1b** mit Bortrifluorid-ätherat in Dibutyläther [43] direkt zu **12b** umsetzen, wobei gemäss HPLC. und ¹H-NMR.-Spektrum das (*E/Z*)-Verhältnis 9:1 betrug. Wurde das rohe **12b** nach dem in [5b] beschriebenen Verfahren verseift und anschliessend mit Luft oxydiert, betrug das (*E/Z*)-Verhältnis im gebildeten Vitamin K₁ 88:12 (HPLC.).

Bei Verwendung von **1a** als Alkylierungsmittel betrug die Ausbeute an reinem Vitamin K₁ (97,4 Gew.-%, HPLC.) 70% bezogen auf **1a** und 80% bezogen auf **11b**.

Zur Gewinnung von isomerenreinem (*E*)-Vitamin K₁ wurde auf der Stufe des Monobenzoessäureesters **12b** das (*Z*)-Isomere durch Chromatographie an Kieselgel abgetrennt. Nach Verseifung und Oxydation wurde (2'*E*,7'*R*,11'*R*)-**2** erhalten, welches weniger als 2% des entsprechenden (*Z*)-Isomeren enthielt, und welches sich durch alle analytische und spektroskopische Daten (inkl. ORD.) identisch erwies mit dem aus Luzernmehl isolierten natürlichen Phyllochinon [5a].

4. Anwendungsbereich der Chlorocuprat-katalysierten Kopplungsreaktionen von Hexahydrofarnesylmagnesiumbromid (**19a**) mit bifunktionellen allylischen Substraten. –

Die im Kap. 2.4 (Schema 5) beschriebene Li₂CuCl₄-katalysierte Kopplung der Grignard-Verbindung **19a** mit dem bifunktionellen allylischen (*E*)-Ester **18a** bzw. **18b** verläuft sowohl chemo- wie stereoselektiv. Um den Anwendungsbereich der Kopplung von bifunktionellen allylischen Derivaten mit Alkylmagnesium-Verbindungen kennenzulernen, wurden einige Experimente hinsichtlich eines Wechsels der Abgangsgruppe, einer Änderung der Konfiguration in **18**, sowie der Verwendung anderer Cu-Salze als Katalysatoren, durchgeführt.

4.1. *Variation der Abgangsgruppe.* Wird die Acetoxy-Gruppe durch andere potentielle Abgangsgruppen wie Halogen-Atom oder Tosyloxy-Gruppe ersetzt

¹²) Die Überführung des Alkylierungsproduktes **12b** in Vitamin K₁ (basische Hydrolyse, Oxydation) erfolgt unter vollständiger Retention der Konfiguration der 2',3'-Doppelbindung.

¹³) In [43] wurden keine Aussagen über die Konfiguration der Doppelbindung in **2** gemacht.

(s. **29a–29c**, *Schema 8*), so verläuft die C, C-Kopplung nicht mehr chemoselektiv¹⁴⁾ wie die Bildung des durch vinylogenen Angriffs von **19a** auf (*E*)-**29a**, (*E*)-**29b** oder (*E*)-**29c** entstehenden **30a** bzw. **30b** zeigt (*Schema 8* und *Tab. 2*). Die Stereoselektivität bleibt aber bewahrt, da in allen drei Reaktionen der Anteil an gebildetem (*Z*)-**1** kleiner oder gleich gross ist wie der entsprechende Anteil von (*Z*)-**29** im Reaktanten (*Tab. 2*). Wird die Reaktion 3 nicht mit einer katalytischen Menge Li₂CuCl₄ (ca. 0,2–0,5 mol-% bzgl. **29c**) sondern mit 0,25 Mol-Äquiv. Cu-Salz durchgeführt, so geht auch die Stereospezifität der Reaktion verloren. Man erhält in diesem Fall die drei Verbindungen (*E*)-**1b**, (*Z*)-**1b** und **30b** im Verhältnis 16:33:51¹⁰⁾¹¹⁾.

Tabelle 2. Reaktionen der Allylhalogenide **29a** und **29c** sowie des *p*-Toluolsulfonsäureesters **29b** mit **19a**

Reaktion	(<i>E/Z</i>)- 29^a	Produktverhältnis ^{a)}
1	(97/3)- 29a	8% (<i>E</i>)- 1a , 1% (<i>Z</i>)- 1a , 91% 30a
2	(<i>E</i>)- 29b^b	65% (<i>E</i>)- 1a , 1% (<i>Z</i>)- 1a , 34% 30a
3	(97/3)- 29c	55% (<i>E</i>)- 1b^c , 45% 30b^c

^{a)} Relative Zusammensetzung im GC. ^{b)} Die Allylverbindung **29b** zersetzt sich im GC. Im ¹H-NMR. liess sich kein (*Z*)-Isomeres nachweisen. ^{c)} Präparativ bestimmt. Die Gesamtausbeute an (*E*)-**1b** und **30b** betrug 62%.

4.2. *Kopplung von Hexahydrofarnesylmagnesiumbromid (19a) mit Essigsäure-[(Z)-allyl]estern*. Werden an Stelle der (*E*)-Allylester **18** die entsprechenden Verbindungen als (*E/Z*)-Mischungen eingesetzt, so entstehen neben den S_N2-Produkten (*E*)-**1** und (*Z*)-**1** zusätzlich noch die S_N2'-Produkte **30** (*Tab. 3*). Da, wie bereits gezeigt wurde, die Reaktionen der (*E*)-Isomeren von **18** mit **19a** chemo- und stereospezifisch verlaufen, müssen die Verbindungen **30** aus den Reaktionen der (*Z*)-Isomeren von **18** mit **19a** stammen.

Tabelle 3. Reaktionen der (*Z*)-Allylester **18c** und **18b** mit **19a**

Allylester	(<i>E/Z</i>)-Verhältnis ^{a)} im Allylester	Produktverhältnis ^{a)}
18a	44:56	54% (<i>E</i>)- 1a , 26% (<i>Z</i>)- 1a , 20% 30a
18b	77:23	83% (<i>E</i>)- 1b , 9% (<i>Z</i>)- 1b , 7% 30b

^{a)} Relative Zusammensetzung im GC.

Im Unterschied dazu verläuft die von *Fouquet & Schlosser* beschriebene Li₂CuCl₄-katalysierte Kopplung des monofunktionellen Essigsäure-[(2*Z*)-2-butenyl]esters mit Butylmagnesiumbromid chemo- und stereoselektiv [18].

4.3. *Ersatz von Li₂CuCl₄ durch Cu(I)-Salze*. In einer kürzlich erschienenen Mitteilung [45] wurde gezeigt, dass Allyl-Grignard-Verbindungen mit Allylhalogeniden stereo- und regioselektiv α-C, C-Kopplungen ergeben, falls die Reaktionen unter

¹⁴⁾ Ebenfalls nicht chemoselektiv verlief gemäss [44] die Li₂CuCl₄-katalysierte Kopplung von (2*E*)-2-Butenylbromid mit 2-Methylbutylmagnesiumbromid, bei der die Produkte der S_N2- und S_N2'-Reaktion zu gleichen Teilen gebildet wurden.

Zusatz von 0,25 Mol-Äquiv. CuI (bezogen auf das Allylhalogenid) durchgeführt werden.

In Analogie zu diesen Versuchen wurde die katalytische Menge Li_2CuCl_4 bei der Reaktion von (*E*)-**18b** bzw. (*E*)-**29c** mit **19a** durch CuI oder CuCl ersetzt (Tab. 4). Wie das Auftreten der (*Z*)-Phytyl-Verbindung (*Z*)-**1b** sowie das durch eine $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion gebildete **30b** in den Reaktionen 1–4 zeigt, verlaufen die Cu(I)-katalysierten Kopplungen der Alkyl-Grignard-Verbindung **19a** mit den bifunktionellen Olefinen vom Typ **18** oder **29** weder chemo- noch stereoselektiv.

Tabelle 4. Cu(I)-katalysierte Kopplungen

Reaktion	(<i>E</i>)-Olefin	Cu(I)-Salz (Mol-Äquiv.) ^{a)}	(<i>E</i>)- 18b bzw. (<i>E</i>)- 29c + 19a $\xrightarrow{\text{Cu(I)-Salz}}$ (<i>E</i>)- 1b + (<i>Z</i>)- 1b + 30b		
			Produktzusammensetzung ^{b)}	(<i>E</i>)- 1b	(<i>Z</i>)- 1b
1	18b	CuI (0,25)	57%	26%	17%
2	29c	CuI (0,25)	56%	16%	27%
3	29c	CuI (0,005)	25%	28%	47%
4	29c	CuCl (0,005)	48%	30%	22%

^{a)} Bezogen auf das Olefin **18b** bzw. **29c**. ^{b)} Relative Zusammensetzung im GC.

Aus den voranstehend beschriebenen Versuchen geht hervor, dass die Cuprat-katalysierten Kondensationen von Alkyl-Grignard-Verbindungen mit bifunktionellen allylischen Substraten vom Typ **18** äusserst empfindlich auf sterische und elektronische Einflüsse reagieren. So verläuft z. B. die Li_2CuCl_4 -katalysierte Reaktion des monofunktionellen Essigsäure-[(*Z*)-2-butenyl]esters mit Butylmagnesiumbromid offensichtlich chemo- und stereoselektiv [18], während im Falle der Kondensation der bifunktionellen (*Z*)-Allylester **18a** bzw. **18b** mit **19a** die Chemo-selektivität und wahrscheinlich auch die Stereoselektivität (Tab. 3) verloren geht. Zudem lässt sich die allylische Acetatgruppe nicht durch Halogen oder Tosylat ersetzen, falls eine regio- und stereoselektive C, C-Kopplung erwünscht ist.

Um so erstaunlicher ist die nahezu vollständige Chemo- und Stereoselektivität wie sie bei der Reaktion von (*E*)-**18a** bzw. (*E*)-**18b** und **19a** zu den (*E*)-Phytyl-derivaten (*E*)-**1a** bzw. (*E*)-**1b** beobachtet wird. Offensichtlich tritt in unserem Fall keine Substitution der Allylmethyläther-Gruppe in (*E*)-**18a** bzw. der Tetrahydropyranyläther-Gruppe in (*E*)-**18b** durch den Kohlenwasserstoff-Teil der Grignard-Verbindung ein, wie sie bei monofunktionellen Allyläthern [24] [26] bzw. Allyl-(tetrahydropyranyl)äthern [24] unter Kupfer-Ionen-Katalyse beobachtet wurde.

Nach Fertigstellung dieses Manuskriptes, welches auf einer Prioritätspatent-anmeldung von 1976 beruht [46], erschien eine Mitteilung japanischer Autoren [47], welche ebenfalls eine stereoselektive Synthese von (2*E*, 7*R*, 11*R*)-Phytol beschrieben, bei der (*R*)-Pulegon als Ausgangsmaterial diente.

Wir danken unseren Kollegen der physikalischen Abteilung für die Aufnahme und Interpretation der IR-, NMR- und Massen-Spektren, für GC-, HPLC- und Mikroanalysen sowie für die Bestimmung der optischen Drehungen. Für die Methanolyse von Isophytol sowie die anschliessende Fraktio-

nierung (s. Fussnote 19) danken wir Dr. M. Zingg (Kilolabor) und den Herren W. Grossmann und Dr. A. Lustenberger (Verfahrensentwicklung). Dr. A. Lustenberger danken wir zudem für die Bereitstellung von (E/Z)-21 und Dr. M. Zingg für die Herstellung von (Z)-25. Dr. N. Halder (Betrieb) danken wir für die Überlassung des Monobenzoessäureesters 11b sowie für seine wertvollen Ratschläge bei der Herstellung von Vitamin K₁.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Vgl. [40] mit folgenden Ergänzungen. Zusätzlich wurden folgende GC.-Kolonnen verwendet: SE 54 1% vinyl und Ucon HB 5100 (20 m × 0,32 mm; Brechbühler AG, Schlieren), 5% OV17, 5% QF1 (2 m × 2,2 mm), 5% SE30 (2 oder 3 m × 2,2 mm). – HPLC.-Trennsysteme (Säule 3 × 500 mm): LiChrosorb SI60 (~ 5 μm) mit 1% Isopropylalkohol in Hexan für (E/Z)-12b und 3% Diisopropyläther in Hexan mit Phenetol (0,5% in Hexan) als Standard für (E/Z)-Vitamin K₁. – ¹³C-NMR.-Spektren auf einem Bruker-Spectrospin HX-90/15.

1. *Herstellung von (E/Z)-4-Hydroxy-2-methyl-2-butenal-dimethylacetal ((E/Z)-21)* [29]. Zu 188,2 g (1 mol) 4-Acetoxy-2-methyl-2-butenal-dimethylacetal (20) [28] ((E/Z) ≈ 9:1) wurde bei 0° und unter kräftigem Rühren eine Lösung von 56,1 g KOH (1 mol) in 60 ml H₂O gegeben. Dann wurden ebenfalls bei 0° 30 ml CH₃OH zugetropft, es wurde noch 30 Min. bei RT. gerührt, dann mit H₂O verdünnt und 3mal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen und über einer Mischung aus Na₂SO₄ und K₂CO₃ getrocknet. Nach Eindampfen der Lösung i.RV. wurde der Rückstand über eine Vigreux-Kolonnen bei 68–69°/0,5 Torr destilliert. Die Ausbeute an 21 ((E/Z) = 92:8; GC. (12% Carbowax 20 M, 2 m)) betrug 107,3 g (73%). – ¹H-NMR.: 1,67 (d, J = 0,75, H₃C–C(2) von (E)-21); 1,74 (d, J = 1,25, H₃C–C(2) von (Z)-21); 1,93 (t-artiges m, HO); 3,35 (s, 2 CH₃O); 4,1–4,4 (m, 2 H–C(4)); 4,50 (s, H–C(1) von (E)-21); 4,97 (s, H–C(1) von (Z)-21); 5,78 (t-artiges m, J = 6,5, H–C(3)).

C₇H₁₄O₃ (146,19) Ber. C 57,51 H 9,65% Gef. C 57,58 H 9,34%

2. *Herstellung von (E/Z)-4-Methoxy-2-methyl-2-butenal-dimethylacetal ((E/Z)-22)*. Zu einer Mischung aus 50,76 g (E/Z)-21, 200 ml Hexan, 60 ml 50proz. KOH-Lösung und 0,84 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat wurden bei 0° unter Rühren 41,5 g (0,33 mol) Dimethylsulfat getropft. Nach beendeter Zugabe wurde 3 Std. bei 0° und weitere 2 Std. bei RT. gerührt. Nach tropfenweiser Zugabe von 40 ml konz. NH₃-Lösung wurde die Mischung auf 150 g Eis/Wasser gegossen und die wässrige Phase noch 2mal mit insgesamt 200 ml Hexan extrahiert. Nach Neutralwaschen der Hexanphasen mit ges. NaCl-Lösung, Trocknen über 15 g MgSO₄ und Entfernung des Lösungsmittels i.RV. wurden 41,4 g (74%) 22 erhalten, das nach GC. (Kapillarkolonnen SE 54) zu 98% rein war und ein (E/Z)-Verhältnis von 93:7 aufwies. Für analytische Zwecke wurde eine Probe rohes 22 destilliert, Sdp. 76–77°/13 Torr. – ¹H-NMR. (80 MHz): 1,65 (d, J = 0,75, H₃C–C(2) von (E)-22); 1,74 (d, J = 1,25, H₃C–C(2) von (Z)-22); 3,31 und 3,35 (2 s, 3 CH₃O); 4,03 (d, J = 6,5, 2 H–C(4)); 4,50 (s, H–C(1) von (E)-22); 4,92 (s, H–C(1) von (Z)-22); 5,74 (t-artiges m, J = 6,5, H–C(3)).

C₈H₁₆O₃ (160,21) Ber. C 59,98 H 10,07% Gef. C 59,95 H 10,09%

3. *Herstellung von (E)-4-Methoxy-2-methyl-2-butenal ((E)-23)* [30]. Eine Mischung aus 5 g (31 mmol) (E/Z)-22, 70 mg p-Toluolsulfonsäure, 7 ml THF und 0,7 ml H₂O wurde unter N₂ 16 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt und durch Schütteln mit ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Na₂SO₄ wurde bei Normaldruck abdestilliert. Nach Destillation des Rückstandes bei 68°/20 Torr ([30]: 64–67°/15 Torr) wurden 3,27 g (92%) (E)-23 erhalten, welches laut GC. (12% Carbowax 20 M, 2 m) weniger als 1% (Z)-Isomers (s. Kap. 8) enthielt. – IR.: 1694 (C=O), 1129 (Äther). – ¹H-NMR.: 1,78 (d mit Feinstr., J = 1,25, H₃C–C(2)); 3,40 (s, CH₃O); 4,27 (d mit Feinstr., J = 5,5, 2 H–C(4)); 6,55 (t-artiges m, J = 5,5, H–C(3)); 9,50 (s, CHO).

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Smp. 152–153°.

C₁₂H₁₄N₄O₅ (294,27) Ber. C 48,98 H 4,80 N 19,04% Gef. C 48,94 H 4,73 N 19,11%

4. *Herstellung von (E)-4-Methoxy-2-methyl-2-butenol ((E)-24)*. Eine Lösung von 2,14 g (18,8 mmol) (E)-23 in 20 ml Äthanol wurde bei 0° portionenweise mit 0,38 g (10 mmol) NaBH₄ versetzt und 1 Std.

gerührt. Nach Entfernung des Äthanol*s* i.R.V. wurde der Rückstand in H₂O aufgenommen und 2mal mit Äther extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung und Destillation bei 89–90°/11 Torr wurden 1,96 g (90%) (*E*)-**24** erhalten, welches gemäss GC. (12% Carbowax 20 M, 2 m) weniger als 1% (*Z*)-Isomeres enthält. – ¹H-NMR.: 1,68 (*s*, H₃C–C(2)); 2,57 (*t*, *J* = 6,0, HO); 3,33 (*s*, CH₃O); 3,93 und 4,03 (2 *s*, 2 H–C(1), 2 H–C(4)); 5,4–5,8 (*m*, H–C(3)).

C₆H₁₂O₂ (116,16) Ber. C 62,04 H 10,41% Gef. C 61,68 H 10,40%

5. Herstellung von Essigsäure-[(*E*)-4-methoxy-2-methyl-2-butenyl]ester ((*E*)-**18a**). Zu einer Mischung aus 2,3 g (20 mmol) (*E*)-**24** und 2,5 g (36 mmol) Pyridin wurden bei –10° 3 ml Acetanhydrid getropft. Dann wurde 3 Std. bei RT. gerührt. Nach Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung wurde mit Äther extrahiert. Nach üblicher Aufarbeitung wurde das rohe **18a** durch Stehenlassen über konz. Schwefelsäure im Exsikkator von letzten Pyridin-Resten befreit. Nach Destillation bei 45°/1 Torr wurden 2,1 g (67%) (*E*)-**18a** erhalten, welches laut GC. (5% OV 17; 2 m) weniger als 1% des (*Z*)-Isomeren enthält. – IR.: 1743, 1239 (Ester), 1129, 1094 (Äther). – ¹H-NMR.: 1,72 (*s*, H₃C–C(2)); 2,07 (*s*, AcO); 3,33 (*s*, CH₃O); 3,98 (*d* mit Feinstr., *J* = 6,5, 2 H–C(4)); 4,50 (*s*, 2 H–C(1)); 5,62 (*t*-artiges *m*, *J* = 6,5, H–C(3)).

C₈H₁₄O₃ (158,20) Ber. C 60,74 H 8,92% Gef. C 61,11 H 9,08%

6. Herstellung von (*Z*)-4-Hydroxy-2-methyl-2-butenal-dimethylacetal ((*Z*)-**21**). Zu einer Suspension von 4,25 g (112 mmol) LiAlH₄ in 150 ml abs. Äther wurden bei –15° 20 g (106 mmol) (*Z*)-4,4-Dimethoxy-3-methyl-crotonsäureäthylester ((*Z*)-**25**) [32] getropft. Dann wurde 1 Std. bei RT. gerührt. Nach Zersetzung des überschüssigen LiAlH₄ mit Eis/Methanol (je 5 g) und Versetzen mit 30 ml 10proz. Na₂CO₃-Lösung wurde durch eine Glasfritte filtriert. Übliche Aufarbeitung der organischen Phase ergab 13,7 g (88%) (*Z*)-**21**. Für analytische Zwecke wurde eine Probe rohes (*Z*)-**21** destilliert, Sdp. 72°/0,9 Torr, (*Z*/*E*)-Verhältnis laut GC. und ¹H-NMR. (*s. Kap. 1*) 92:8.

C₇H₁₄O₃ (146,16) Ber. C 57,51 H 9,65% Gef. C 57,38 H 9,80%

7. Herstellung von (*Z*)-4-Methoxy-2-methyl-2-butenal-dimethylacetal ((*Z*)-**22**). Zu einer Suspension von 5,2 g (0,216 mol) NaH in 50 ml abs. Äther wurde bei 0° eine Lösung von 29,2 g (0,2 mol) (*Z*)-**21** in 50 ml abs. Äther getropft. Dann wurde 3 Std. bei RT. gerührt, mit 450 ml Äther und 35,5 g (0,25 mol) CH₃I versetzt, 14 Std. bei RT. gerührt und vom ausgefallenen NaI abfiltriert. Eindampfen i.R.V. und Destillation des Rückstandes bei 46°/1,5 Torr ergaben 20,5 g (64%) **22**, welches gemäss GC. (*s. Kap. 2*) bei einer Reinheit von 95% ein (*Z*/*E*)-Verhältnis von 94:6 aufwies.

8. Herstellung von (*Z*)-4-Methoxy-2-methyl-2-butenal ((*Z*)-**23**). Eine Lösung von 8 g (50 mmol) (*Z*)-**22** in 10 ml THF wurde mit 1 ml 5M H₃PO₄ versetzt und 5 Min. bei RT. gerührt. Nach Zugabe von 25 ml H₂O wurde mit insgesamt 250 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde darauf mit ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Nach Eindampfen unter Normaldruck und Destillation des Rückstandes über eine Vigreux-Kolonnen bei 62°/15 Torr wurden 4,9 g (86%) (*Z*)-**23** erhalten (laut GC. und ¹H-NMR. mit 8% (*E*)-Isomerem verunreinigt). – ¹H-NMR.¹⁵: 1,83 (*d* mit Feinstr., *J* = 1,5, H₃C–C(2)); 3,38 (*s*, CH₃O); 4,38 (*d* mit Feinstr., *J* = 6,5, 2 H–C(4)); 6,50 (*t*-artiges *m*, *J* = 6,5, H–C(3)); 10,12 (*s*, H–C(1)).

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Smp. 172–173°.

C₁₂H₁₄N₄O₅ (294,27) Ber. C 48,98 H 4,80 N 19,04% Gef. C 49,03 H 4,82 N 19,12%

9. Herstellung von (*Z*)-4-Methoxy-2-methyl-2-butenol ((*Z*)-**24**). Die Überführung von (*Z*)-**23** in (*Z*)-**24** erfolgte in Analogie zu dem in Kap. 4 beschriebenen Verfahren. (*Z*)-**24**: Sdp. 62°/1,5 Torr (*Z*/*E*)-Verhältnis laut GC. und ¹H-NMR. 92:8. – ¹H-NMR.¹⁵: 1,85 (*d* mit Feinstr., *J* = 1,25, H₃C–C(2)); 2,50 (*t*-artiges *m*, HO); 3,35 (*s*, CH₃O); 3,85–4,25 (*m*, 2 H–C(4), 2 H–C(1)); 5,54 (*t*-artiges *m*, *J* = 6,5, H–C(3)).

10. Herstellung von Essigsäure-[(*Z*)-4-methoxy-2-methyl-2-butenyl]ester ((*Z*)-**18a**). Die Acetylierung von (*Z*)-**24** erfolgte in gleicher Weise wie diejenige von (*E*)-**24** (Kap. 5). (*Z*)-**18a**: Sdp. 86°/13 Torr, (*Z*/*E*)-Verhältnis ≈ 85:15 (GC. und ¹H-NMR.). – ¹H-NMR.¹⁵: 1,80 (*d*, *J* = 1,0, H₃C–C(2)); 2,05 (*s*, AcO); 3,30 (*s*, CH₃O); 3,95 (*d*, *J* = 6,5, 2 H–C(4)); 4,58 (*s*, 2 H–C(1)); 5,55 (*t*-artiges *m*, H–C(3)).

¹⁵) Die Signale des (*E*)-Isomeren sind weggelassen; sie sind aus Tabelle 1 und aus Kap. 3, 4 bzw. 5 ersichtlich.

11. *Herstellung von Essigsäure-[(E)-2-methyl-4-(3', 4', 5', 6'-tetrahydro-2'H-pyran-2'-yl)oxy-2-butenyl]-ester ((E)-18b)*. – 11.1. *Essigsäure-[(E)-4-chlor-3-methyl-2-butenyl]ester ((E)-27)*. Die Reaktion von Isopren mit *t*-Butylhypochlorit in Essigsäure [36] [37] lieferte **27** in einem (*E/Z*)-Verhältnis von 9:1⁹) (GC. (Kapillarkolonne *SE 54*) und ¹H-NMR.). – ¹H-NMR.: 1,83 (*d*, *J*=1,0, H₃C–C(3) von (*E*)-**27**); 1,90 (*d*, *J*=2,0, H₃C–C(3) von (*Z*)-**27**); 2,07 (*s*, AcO); 4,05 (*s*, 2 H–C(4) von (*E*)-**27**); 4,13 (*s*, 2 H–C(4) von (*Z*)-**27**); 4,70 (*d*, *J*=6,5, 2 H–C(1)); 5,70 (*t*-artiges *m*, H–C(2)). – ¹³C-NMR. (22,3 MHz): 14,6 (H₃C–C(3) von (*E*)-**27**); 20,83 (CH₃COO); 21,8 (H₃C–C(3) von (*Z*)-**27**); 42,6 (C(4) von (*Z*)-**27**); 50,77 (C(4) von (*E*)-**27**); 60,0 (C(1) von (*Z*)-**27**); 60,8 (C(1) von (*E*)-**27**); 123,9 (C(2)); 137,1 (C(3)); 170,8 (C=O).

Durch fraktionierte Destillation über eine Füllkörperkolonne (*Fenske*) bei einer Badtemp. von 125–128°/35 Torr wurde das leichter flüchtige (*Z*)-Isomere abgetrennt. Das als Rückstand verbliebene (*E*)-**27** wies nach Flachdestillation bei 102–103°/20 Torr ([36]: 91–93°/10 Torr) eine Isomerenreinheit von > 99% (GC.: 5% *OV 17*; 2 m) auf.

11.2. (*E*)-4-Chlor-3-methyl-2-butenol ((E)-28). Die Hydrolyse von (*E*)-**27** zu (*E*)-**28** erfolgte mit Ba(OH)₂/CH₃OH gemäss [37], Sdp. 67–68°/1,5 Torr ([37]: 75–76°/4 Torr), Ausbeute 73%.

11.3. (*E*)-[2-Methyl-4-(2'-tetrahydropyran-2'-yloxy)-2-butenyl]chlorid ((E)-29c) [38]. Eine Mischung aus 4,8 g (40 mmol) (*E*)-**28** und 3,5 g (41,6 mmol) frisch dest. 3,4-Dihydro-2*H*-pyran wurde bei 0° mit 1 Tropfen POCl₃ versetzt. Nach 30 Min. Rühren wurde das überschüssige Dihydropyran bei 35° i.HV. entfernt. Für analytische Zwecke wurde eine Probe rohes (*E*)-**29c** an mit Ammoniak desaktiviertem Kieselgel¹⁶) mit Toluol/CH₂Cl₂ 1:1 chromatographiert und anschliessend i.KR. bei 50–60°/0,1 Torr destilliert. (*E/Z*)-Verhältnis laut GC. (Kapillarkolonne *Ucon HB*) 97:3. – ¹H-NMR.: 1,30–1,90 (*m*, 2 H–C(3'), 2 H–C(4'), 2 H–C(5')); 1,80 (*s*, H₃C–C(2)); 3,35–4,75 (*m*, 2 H–C(6'), 2 H–C(4) und H–C(2')); 4,03 (*s*, 2 H–C(1)); 5,73 (*t*-artiges *m*, *J*=6,0, H–C(3)).

C₁₀H₁₇ClO₂ (204,70) Ber. C 58,68 H 8,37% Gef. C 58,95 H 8,37%

11.4. (*E*)-**18b**. Eine Lösung des rohen (*E*)-**29c** (40 mmol) aus 11.3 in 20 ml abs. DMF wurde mit 4,5 g (46 mmol) wasserfreiem Kaliumacetat versetzt und dann unter Feuchtigkeitsausschluss 3 Std. bei 80° gerührt. Nach Abkühlung auf RT. wurde vom ausgefallenen KCl abfiltriert und i.RV. bei 60° eingedampft. Nach Versetzen des Rückstandes mit 10 ml Toluol fiel nochmals KCl aus, von welchem abfiltriert wurde. Nach Eindampfen i.RV. wurde der Rückstand über eine *Vigreux*-Kolonne bei 98°/0,4 Torr destilliert. Die Ausbeute an (*E*)-**18b**, welches laut GC. (5% *OV 17*) weniger als 2% (*Z*)-Isomeres (s. *Kap. 12*) aufwies, betrug 7,1 g (70% bzgl. (*E*)-**28**). – IR.: 1743, 1231 (Ester). – ¹H-NMR.: 1,30–2,0 (*m*, 2 H–C(3'), 2 H–C(4'), 2 H–C(5')); 1,70 (*s*, H₃C–C(2)); 2,08 (*s*, AcO); 3,3–4,7 (*m*, 2 H–C(6'), 2 H–C(4), H–C(2')); 4,48 (*s*, 2 H–C(1)); 5,63 (*t*-artiges *m*, H–C(3)).

C₁₂H₂₀O₄ (228,29) Ber. C 63,14 H 8,83% Gef. C 63,09 H 8,93%

12. *Herstellung von (E/Z)-18b*. Eine Rektifikationsfraktion aus dem im *Kap. 11.1* beschriebenen Versuch, welche **27** in einem (*E/Z*)-Verhältnis von ca. 65:35 enthielt, wurde in der in *Kap. 11.2* bis *11.4* beschriebenen Weise in (*E/Z*)-**18b** übergeführt. – ¹H-NMR.: 1,72 (*s*, H₃C–C(2) von (*E*)-**18b**); 1,81 (*s*, H₃C–C(2) von (*Z*)-**18b**); 2,06 (*s*, AcO von (*Z*)-**18b**); 2,08 (*s*, AcO von (*E*)-**18b**), die andern Signale sind identisch mit denjenigen von (*E*)-**18b** (s. *Kap. 11.4*).

13. *Herstellung von p-Toluolsulfonsäure-[(E)-4-methoxy-2-methyl-2-butenyl]ester ((E)-29b)*. Eine Lösung von 0,95 g (8,2 mmol) (*E*)-**24** und 1,56 g (8,2 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid in 30 ml zuvor durch Alox (basisch; *Camag*) filtriertem CHCl₃ wurde bei 0° tropfenweise mit 1,3 ml (16,4 mmol) abs. Pyridin versetzt und nach 30 Min. Rühren bei 0°, i.RV. bei 25° eingedampft. Der Rückstand wurde an 50 g Kieselgel mit Toluol/Essigester 85:15 bei 0° chromatographiert. Nach Eindampfen i.HV. wurden 0,9 g (41%) (*E*)-**29b** erhalten. – IR.: 1357, 1180 (–SO₂–), 1128, 1097 (Äther). – ¹H-NMR.: 1,64 (*s*, H₃C–C(2)); 2,45 (*s*, CH₃C₆H₄); 3,28 (*s*, CH₃O); 3,90 (*d* mit Feinstr., *J*=6,0, 2 H–C(4)); 4,43 (*s*, 2 H–C(1)); 5,58 (*t*-artiges *m*, H–C(3)); 7,30 und 7,77 (je 1 *d*, *J*=8, CH₃C₆H₄).

C₁₃H₁₈O₄S (270,34) Ber. C 57,76 H 6,71% Gef. C 57,38 H 6,90%

¹⁶) Die Herstellung der Säule erfolgte mit dem Elutionsmittel, das 0,5% konz. Ammoniaklösung zur Desaktivierung des Kieselgels enthielt.

14. *Herstellung von (E)-4-Methoxy-2-methyl-2-butenylbromid ((E)-29a)* [48]¹⁷⁾. Zu einer Lösung von 2,32 g (20 mmol) (E)-**24** in 20 ml abs. Äther wurden unter Feuchtigkeitsausschluss und starkem Rühren langsam 1,82 g PBr₃ (6,7 mmol) in 5 ml abs. Äther bei –20° getropft. Nach Erwärmung auf RT. wurde mit verd. NaHCO₃-Lösung neutralisiert. Nach Extraktion mit Äther wurde die organische Phase über CaCl₂ getrocknet und bei Normaldruck eingedampft. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Äther/Petroläther 1:1 und Destillation bei 131°/Normaldruck wurden 1,1 g (31%) (E)-**29a** erhalten, welches laut GC. (5% OV 17, 2 m) weniger als 3% (Z)-Isomeres enthält. –¹H-NMR.: 1,83 (s mit Feinstr., H₃C–C(2)); 3,33 (s, CH₃O); 3,98 (d, J = 6, 2 H–C(4)); 4,0 (s, 2 H–C(1)); 5,73 (t-artiges m, J = 6,0, H–C(3)).

15. *Herstellung von (2E, 7R, 11R)-Phytol ((2E, 7R, 11R)-1c)*. – 15.1. (2E, 7R, 11R)-Phytyl-(2'-tetrahydropyranyl)äther ((2E, 7R, 11R)-1b). Zu einer in der üblichen Weise hergestellten und filtrierten Grignard-Lösung aus 2,3 g (7,85 mmol) (3R, 7R)-3,7,11-Trimethyldodecylbromid (**19b**) [40] und 250 mg (10,3 mmol) Magnesiumspänen (zuvor mit Methyljodid aktiviert) in 10 ml THF wurden bei –78° 1,8 g (7,85 mmol) (E)-**18b**, gefolgt von 0,3 ml 0,1M Li₂CuCl₄ [18] [19] in abs. THF, zugefügt. Dann wurde 10 Min. bei –78°, darauf 2 Std. bei 0° und dann noch 15 Std. bei RT. gerührt, wobei sich die Bildung von **1b** mit DC. (Hexan/Äther 4:1; Rf 0,5) verfolgen liess. Das Gemisch wurde auf Eis gegossen und mit 1N H₂SO₄ auf pH 6 gestellt. Nach 3maliger Extraktion mit Äther und üblicher Aufarbeitung wurden 3,1 g rohes (E)-**1b** erhalten. Durch GC.-Vergleich (5% QF₁; 2 m) mit einer Probe von (E/Z)-**1b**, hergestellt nach Kap. 17, wurde die Isomerenreinheit von (E)-**1b** (> 98%) bewiesen. Chromatographie an 90 g Kieselgel mit Hexan/Äther 4:1 und KR.-Destillation bei 150°/0,1 Torr ergaben 2,14 g (72%) (2E, 7R, 11R)-**1b**. [α]_D²⁰ = –0,56°. [α]_D²⁰₅₄₆ = –0,65°, [α]_D²⁰₄₃₆ = –1,12° und [α]_D²⁰₃₆₅ = –1,79° (c = 10,0, CHCl₃). Zu Vergleichszwecken aus natürlichem Phytol (*Fluka*) und 3,4-Dihydro-2H-pyran in Analogie zu dem in Kap. 11.3 beschriebenen Verfahren hergestelltes (2E, 7R, 11R)-**1b** wies unter gleichen Bedingungen gemessene identische Drehwerte auf: –0,55°, –0,64°, –1,10° und –1,77°. –¹H-NMR.: 0,75–1,0 (m, 12 H, 4 CH₃); 1,0–1,8 (m, 25 Methylen und Methin-H); 1,66 (s, H₃C–C(3)); 1,8–2,2 (m, 2 H–C(4)); 3,25–4,5 (m, 2 H–C(6'), 2 H–C(1)); 4,5–4,7 (m, H–C(2)); 5,35 (t-artiges m, H–C(2)).

C₂₅H₄₈O₂ (380,66) Ber. C 78,88 H 12,71% Gef. C 79,06 H 12,76%

15.2. (2E, 7R, 11R)-**1c**. Eine Mischung aus 380 mg (1 mmol) (2E, 7R, 11R)-**1b**, 25,2 mg (0,1 mmol) Pyridinium-*p*-toluolsulfonat [42] und 8 ml abs. Äthanol wurde 90 Min. bei 55° gerührt. Nach Eindampfen i. RV. und Chromatographie an 20 g Kieselgel mit Hexan/Äther 4:1 wurden 280 mg (94%) (2E, 7R, 11R)-**1c** erhalten, welches identische spektroskopische Daten zeigte wie das natürliche Phytol [56].

16. *Herstellung von (2E, 7R, 11R)-Phytyl-methyläther ((2E, 7R, 11R)-1a)*. In Analogie zu 15.1 wurde eine Grignard-Lösung aus 0,62 g (2,13 mmol) (3R, 7R)-**19b** und 60 mg (2,5 mmol) Mg mit 256 mg (1,62 mmol) (E)-**18a** (≈ 0,3% (Z)-**18a** enthaltend) und 0,1 ml 0,1M Li₂CuCl₄ in THF umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wurden 0,55 g rohes (E)-**1a** erhalten. GC. (5% SE 30; 2 m): Anteil der Isomeren (Z)-**1a** (s. Kap. 18) bzw. **30a** (s. Kap. 20) weniger als 0,3¹⁰⁾ bzw. 2,5%¹⁰⁾. Nach Chromatographie an 20 g Kieselgel mit Hexan/Äther 4:1 und Kugelrohr-Destillation bei 110–115°/0,04 Torr wurden 399 mg (80% bzgl. (E)-**18a**) reinstes (2E, 7R, 11R)-**1a** erhalten, welches mit einer durch Methylierung von natürlichem Phytol erhaltenen Probe identisch war (vgl. Kap. 18). [α]_D²⁰ = –0,48° (c = 5,35, CHCl₃). –¹H-NMR.: 0,7–1,1 (m, 4 CH₃); 1,2 (m, 16 Methylen- und 3 Methin-H); 1,67 (s mit Feinstr., H₃C–C(3)); 1,8–2,2 (m, 2 H–C(4)); 3,32 (s, CH₃O); 3,94 (d, J = 7,0, 2 H–C(1)); 5,35 (t-artiges m, H–C(2)).

C₂₁H₄₂O (310,57) Ber. C 81,22 H 13,63% Gef. C 80,95 H 13,68%

17. *Reaktion von 19a mit (E/Z)-18b*. In Analogie zu Kap. 15.1 wurde eine Grignard-Lösung aus 0,56 g (1,93 mmol) (3RS/RS, 7RS/SR)-**19b** und 60 mg (2,5 mmol) Mg mit 350 mg (1,54 mmol) (E/Z)-**18b** (77:23) in Gegenwart von 0,1 ml 0,1M Li₂CuCl₄ in THF umgesetzt. Nach Aufarbeitung enthielt das Gemisch (0,486 g) gemäss GC. (5% QF₁; 2 m) die Isomeren (E)-**1b**, (Z)-**1b** und **30b** in einem Verhältnis von 84:9:7¹⁰⁾. Die Identifizierung von (Z)-**1b** erfolgte durch Überführung in (Z)-**1c** (s. unten) und diejenige von **30b** durch Vergleich mit authentischem Material aus Kap. 19.

¹⁷⁾ In der betreffenden Mitteilung werden keine Angaben über die Konfiguration der Doppelbindung sowie über physikalische und spektroskopische Daten gemacht.

Zur Entfernung der THP-Gruppe wurde die obige Reaktionsmischung in 10 ml Äthanol zusammen mit 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure 10 Min. bei 60° erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser, Extraktion mit Äther, Waschen mit ges. NaHCO₃-Lösung und Trocknen über Na₂SO₄ wurde die organische Phase i.R.V. eingedampft. Auf 2 präp. DC.-Platten wurden zusammen 70 mg des Rückstandes (0,346 g) mit Hexan/Äther 1:1 chromatographiert. Das Produkt mit dem grössten R_f (0,61) wurde im DC. und GC. mit einer Probe verglichen, welche aus dem *Versuch 19* als **30b** isoliert und zur Entfernung der THP-Gruppe mit *p*-Toluolsulfonsäure in EtOH behandelt worden war, und als **30c** identifiziert. Die beiden folgenden Produkte mit R_f 0,56 und 0,52 wurden zusammen eluiert und nach Destillation im KR. bei 125°/0,03 Torr aufgrund des ¹H-NMR.-Spektrums [5b] und durch Vergleich mit einer authentischen Probe von (*E*)-**1c** (Fluka) als (*Z*)-**1c** bzw. (*E*)-**1c** bestimmt.

18. *Reaktion von 19a mit (E/Z)-18a*. In Analogie zu *Kap. 15.1* wurde eine *Grignard*-Lösung aus 1,2 g (4,1 mmol) (3*RS*/*RS*, 7*RS*/*SR*)-**19b** und 140 mg (5,8 mmol) Mg mit 0,65 g (4,1 mmol) (*E/Z*)-**18a** (44:56)¹⁰ in Gegenwart von 0,15 ml 0,1M Li₂CuCl₄ in THF umgesetzt. Die rohe Reaktionsmischung enthielt gemäss GC. (5% *SE 30*; 3 m) **30a**, (*Z*)-**1a** und (*E*)-**1a** im Verhältnis von 20:26:54¹⁰. Die Identifizierung von **30a** erfolgte durch Vergleich mit einer authentischen Probe aus *Versuch 20*. Isomerenreine Proben von (*E*)-**1a** bzw. (*Z*)-**1a** zu Vergleichszwecken wurden auf folgende Weise hergestellt.

(*E*)-**1a**. Zu einer Suspension von 5,3 g (0,11 mol) NaH (50% in Öl) in 65 ml abs. DMF wurden bei 0° unter Ar innerhalb von 15 Min. 14,7 g (0,05 mol) natürliches Phytol¹⁸ getropft. Nach Erwärmung auf RT. wurde unter Rühren tropfenweise mit 8,5 g (0,06 mol) CH₃I versetzt, noch 90 Min. bei RT. gerührt, dann in Eiswasser gegossen, mit 10% HCl-Lösung auf pH 5 gestellt und mit Hexan extrahiert. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 17,2 g rohes Produkt erhalten, welches gemäss GC. noch 12% Phytol enthält. Nach Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Äther 9:1 und KR.-Destillation bei 120°/0,05 Torr wurden 16,3 g (82%) (*E*)-**1a** in einer chemischen Reinheit von 100% und einer Isomerenreinheit von >99% (GC.; *OV 17*, 2 m) erhalten, welches identisch (GC. und ¹H-NMR.) war mit (*E*)-**1a** aus *Kap. 16*.

(*Z*)-**1a**: Zu 3240 ml Methanol wurden 195 ml (360 g) konz. Schwefelsäure und darauf 165 ml Wasser getropft. Nach Erwärmung auf 65° wurden innerhalb 1 Std. unter Rühren tropfenweise 1,16 kg (3,9 mol) Isophytol zugefügt. Dann wurde 5 Std. bei 65° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die obere Phase abgetrennt, mit 200 ml ges. NaHCO₃-Lösung geschüttelt und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Trocknen mit 50 g Natriumsulfat und Filtrieren über Glaswolle wurden 1,17 kg Gemisch erhalten, das sich aus folgenden Komponenten zusammensetzte¹⁰ (GC.: *SE 30*, 2 m): 49% (*E*)-**1a**, 24% (*Z*)-**1a**, 15% Isophytyl-methyläther und 12% Phytadiene. Auf einer 4,5 m langen *Sulzer*-Kolonne (*d* = 50 mm, Packung BX) wurde eine grössere Menge dieses Gemisches bei 112°/0,1 Torr fraktioniert¹⁹. Aus 10 g einer Destillationsfraktion, welche im GC. (*Kapillarkolonnen SE 54*) 27% Phytadiene, 47% Isophytyl-methyläther, 20% (*Z*)-**1a**, 1% (*E*)-**1a** und 5% Nebenprodukte zeigte, wurde durch Niederdruckchromatographie (0,6 bar) an 1 kg Kieselgel 60 (*Merck*, 0,040–0,063 mm) mit Hexan/Dibutyläther 18:1 1 g (*Z*)-**1a** isoliert, Sdp. 110°/0,01 Torr (KR.). – ¹H-NMR. (80 MHz): 1,72 (*d*, *J* = 1,25, H₃C–C(3)) im Unterschied zu 1,67 (*s*) bei (*E*)-**1a** (*s. Kap. 16*).

19. *Reaktion von 19a mit (E)-29c*. In Analogie zu *Kap. 15.1* wurde eine *Grignard*-Lösung aus 0,9 g (3,1 mmol) (3*RS*/*RS*, 7*RS*/*SR*)-**19b** und 100 mg (0,41 mmol) Mg mit 0,51 g (2,5 mmol) (*E*)-**29c** unter Zusatz von 0,15 ml 0,1M Lösung von Li₂CuCl₄ in THF umgesetzt. Im Unterschied zu *Kap. 15.1* erfolgte die Aufarbeitung bereits nach dem 2stdg. Rühren bei 0°. Das Rohprodukt (1,42 g) wurde an 42 g mit Ammoniak desaktiviertem Kieselgel¹⁶ mit CH₂Cl₂ chromatographiert, wobei neben 130 mg nicht-umgesetztem (*E*)-**29c**, 238 mg (33,7% bzgl. umgesetztem (*E*)-**29c**) (*E*)-**1b** (R_f 0,38) und 196 mg (27,8%) Produkt mit R_f 0,51 isoliert wurden. Letzteres wurde nach Destillation im Kugelrohr bei 145°/0,05 Torr aufgrund seiner spektroskopischen Daten als [3-*Methyl*-2-(3', 7', 11'-*trimethyldodecyl*)-3-*butenyl*]-2''-*tetrahydropyranyl*äther (**30b**) identifiziert. – IR.: 3084, 891 (C=CH₂), 1125, 1035 (Äther). – ¹H-NMR.: 0,75–0,95 (*m*, 4 CH₃); 1,0–1,75 (*m*, teilweise überlagert von *s* bei 1,68, 28 Methylene- und

¹⁸) Das Phytol (Fluka) war zuvor an Kieselgel mit Hexan/Äther 3:1 chromatographiert und im Kugelrohr bei 115°/0,03 Torr destilliert worden.

¹⁹) Für die Herstellung der Phytol-methyläther-Mischung danken wir *M. Zingg* (Kilolabor) und für die Fraktionierung *W. Grossmann* und *A. Lustenberger* (Verfahrensentwicklung).

Methin-H); 1,68 (*s* mit Feinstr., $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$); 2,30 (br. *s*, $\text{H}-\text{C}(2)$); 3,15–4,10 (*m*, $2\text{CH}_2\text{O}$); 4,57 (br. *s*, $\text{H}-\text{C}(2'')$); 4,78 (br. *s*, $2\text{H}-\text{C}(4)$). – MS.: 380 ($< 1, M^+$).

$\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_2$ (380,66) Ber. C 78,88 H 12,71% Gef. C 79,06 H 12,71%

20. *Reaktion von 19a mit (E)-29a*. – 20.1. *Präparativer Ansatz*. In Analogie zu *Kap. 19* wurde eine *Grignard-Lösung* aus 1,96 g (6,7 mmol) (3*RS/RS,7RS/SR*)-**19b** und 200 mg (8,2 mmol) Mg mit 0,8 g (4,5 mmol) (*E*)-**29a** (gemäss GC. $\approx 2,7\%$ (*Z*)-**29a** enthaltend; 5% *OV 17*, 2 m) unter Zusatz von 0,3 ml 0,1M Li_2CuCl_4 in THF umgesetzt. Das Rohprodukt (2,3 g) wurde an 69 g Kieselgel mit Toluol chromatographiert. Neben 143 mg **1a** ($(E/Z)=61:39$; GC. auf 5% *SE 30* und $^1\text{H-NMR.}$) mit Rf 0,64 (Hexan/Äther 9:1) wurden 974 mg einer Verbindung mit Rf 0,73 (Hexan/Äther 9:1) isoliert, welche nach Destillation i.K.R. bei $110^\circ/0,15$ Torr aufgrund ihrer spektroskopischen Daten als *Methyl(3-methyl-2-(3',7',11'-trimethyl-dodecyl)-3-butenyl)äther (30a)* identifiziert wurde. Die präparative Ausbeute an (*E/Z*)-**1a** und **30a** zusammen betrug 80,5% (bzgl. (*E*)-**29a**) und das Verhältnis (*E*)-**1a**/(*Z*)-**1a**/**30a** 9:4:87. **30a**: IR.: 3082, 1123, 892 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 1648 ($\text{C}=\text{C}$). – $^1\text{H-NMR.}$: 0,72–1,0 (*m*, 4 CH_3); 1,22 (*m*, 17 Methylen- und Methin-H); 1,67 (*s* mit Feinstr., $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$); 2,1–2,6 (*m*, $\text{H}-\text{C}(2)$); 3,25–3,5 (*m*, teilweise überlagert von *s* bei 3,33, $2\text{H}-\text{C}(1)$); 3,33 (*s*, CH_3O); 4,7–4,95 (*m*, $2\text{H}-\text{C}(4)$). – MS.: 310 (4, M^+), 278 (7), 222 (3), 193 (2), 179 (3), 137 (7), 123 (34), 109 (18), 99 (25), 95 (34), 85 (64), 81 (100), 69 (51), 57 (57), 45 (64).

$\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}$ (310,57) Ber. C 81,22 H 13,63% Gef. C 81,43 H 13,33%

20.2. *Analytischer Ansatz*. In Analogie zu *Kap. 20.1* wurden 0,45 g (1,55 mmol) (3*RS/RS,7RS/SR*)-**19b** mit 50 mg (2,06 mmol) Mg, 200 mg (*E*)-**29a** ($\approx 2,7\%$ (*Z*)-**29a** enthaltend) und 0,05 ml 0,1M Li_2CuCl_4 in THF umgesetzt. GC. (5% *SE 30*; 3 m) des Rohproduktes: 91% **30a**, 8% (*E*)-**1a** und 1% (*Z*)-**1a**¹⁰.

21. *Reaktion von 19a mit (E)-29b*. In Analogie zu *Kap. 19* wurde eine *Grignard-Lösung* aus 472 mg (1,62 mmol) (3*RS/RS,7RS/SR*)-**19b** und 50 mg (2,06 mmol) Mg mit 370 mg (1,37 mmol) (*E*)-**29b** und 0,1 ml 1M Li_2CuCl_4 in THF umgesetzt. GC. (5% *SE 30*; 2 m) des Rohproduktes (486 mg): 34% **30a**, 1% (*Z*)-**1a**, 65% (*E*)-**1a**¹⁰.

22. *Reaktion von Hexahydrofarnesylmagnesiumbromid (19a) mit 18b bzw. 29c unter Cu(I)-Katalyse*. Die Reaktionen von (3*RS/RS,7RS/SR*)-**19a** mit **18b** bzw. **29c** in Gegenwart von CuI oder CuCl erfolgten in Analogie zu *Kap. 19*. Die *Grignard-Verbindung* wurde jeweils in einem Überschuss von 20% gegenüber **18b** bzw. **29c** eingesetzt. Das Verhältnis **18b** bzw. **29c** zum Cu(I)-Salz ist aus *Tabelle 4* ersichtlich.

23. *Herstellung von Benzoessäure-[4-hydroxy-2-methyl-3-((2'E,7'R,11'R)-phytyl)-1-naphthyl]ester ((2'E,7'R,11'R)-12b)*. – 23.1. Aus (2*E,7'R,11'R*)-**1b** (hergestellt in Analogie zu [5b]). Aus 2,16 g (7,80 mmol) Benzoessäure-[4-hydroxy-2-methyl-1-naphthyl]ester (= «Menadiolmonobenzoat»; **11b**) und 1,5 g (3,94 mmol) (2*E,7'R,11'R*)-**1b** wurden 2,57 g (117%) rohes, noch mit nicht umgesetztem **11b** verunreinigtes (7'R,11'R)-**12b** erhalten, welches gemäss HPLC. ein (*E/Z*)-Verhältnis von 88:12 aufwies. Durch Chromatographie an Kieselgel mit Benzol/Methylenchlorid 1:1 wurden 1,59 g (72,5%) (7'R,11'R)-**12b** ($(E/Z)\approx 97:3$) erhalten, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0,8^\circ$ ($c=1,0$, CHCl_3). Nach Umkristallisation aus Methanol/Toluol betrug der Smp. 88° ([5b]: 85,5–86°).

23.2. Aus (2*E,7'R,11'R*)-**1a**. Die Herstellung erfolgte in Analogie zu 23.1.

24. *Herstellung von (2'E,7'R,11'R)-Phyllochinon ((2'E,7'R,11'R)-2)*. Eine Mischung aus 0,9 g (1,62 mmol) (2'*E,7'R,11'R*)-**12b** (aus 23.1), 10 ml Hexan, 2,6 g KOH, 13 ml CH_3OH und 2,3 ml Wasser wurde unter Luftausschluss 2 Std. bei RT. gerührt. Nach Abtrennung der organischen Phase wurde die wässrige Phase mit Hexan gewaschen. Nach Zugabe von 10 ml Hexan zur wässrigen Phase wurde durch Einleiten von Luft in das Gemisch oxydiert. Zur Aufarbeitung wurde die organische Phase abgetrennt, mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen und i.RV. eingedampft: 0,76 g rohes (7'R,11'R)-Phyllochinon, welches zur Reinigung an Alox (neutral, Akt. IV) mit Hexan chromatographiert wurde. Die Ausbeute an (7'R,11'R)-Phyllochinon betrug 0,473 g (66%), welches gemäss HPLC. (interner Standard) rein war und ein (*E/Z*)-Verhältnis von 96,5:3,5 aufwies. Die spez. Drehungen bei verschiedenen Wellenlängen entsprechen denjenigen von aus natürlichen Quellen isoliertem Vitamin K₁ [5a] (Werte des letzteren in Klammern): $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0,17$ ($-0,15$), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0,26$ ($-0,28$) und $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0,60$ ($-0,63$) ($c=10,19$, Dioxan ($c=12,95$, Dioxan)). – UV. und NMR.: identisch mit denjenigen von natürlichem Phyllochinon [5a].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Willstätter & F. Hocheder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 354, 205 (1907).
- [2] a) J. W. K. Burrell, L. M. Jackman & B. C. L. Weedon, *Proc. Chem. Soc.* 1959, 263; b) J. W. K. Burrell, R. F. Garwood, L. M. Jackman, E. Oskay & B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. (C)* 1966, 2144.
- [3] P. Crabbé, C. Djerassi, E. J. Eisenbraun & Shuyen Liu, *Proc. Chem. Soc.* 1959, 264.
- [4] H. Mayer & O. Isler, in W. H. Sebrell, jr. & R. S. Harris' 'The Vitamins', Academic Press, New York and London 1971, 2. Edition, Vol. III, S. 418.
- [5] a) H. Mayer, U. Gloor, O. Isler, R. Rüegg & O. Wiss, *Helv. Chim. Acta* 47, 221 (1964); b) L. M. Jackman, R. Rüegg, G. Ryser, C. von Planta, U. Gloor, H. Mayer, P. Schudel, M. Kofler & O. Isler, *Helv. Chim. Acta* 48, 1332 (1965).
- [6] H. J. Almqvist & A. A. Klose, *J. Am. Chem. Soc.* 61, 2557 (1939).
- [7] S. B. Binkley, L. C. Cheney, W. H. Holcomb, R. W. McKee, S. A. Thayer, D. W. MacCorquodale & E. A. Doisy, *J. Am. Chem. Soc.* 61, 2558 (1939).
- [8] L. F. Fieser, *J. Am. Chem. Soc.* 61, 2559, 2561, 3467 (1939).
- [9] O. Isler, *Amer. Patent* 2325681 (1939).
- [10] H. Sugihara, M. Sasaki, Y. Kawamatsu & H. Morimoto, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 763, 121 (1972).
- [11] D. W. MacCorquodale, L. C. Cheney, S. B. Binkley, W. F. Holcomb, R. W. McKee, S. A. Thayer & E. A. Doisy, *J. Biol. Chem.* 131, 357 (1939).
- [12] Y. Naruta & K. Maruyama, *Chem. Lett.* 1979, 881, 885; Y. Naruta, *J. Org. Chem.* 45, 4097 (1980).
- [13] Y. Tachibana, *Chem. Lett.* 1977, 901.
- [14] M. Tishler, L. F. Fieser & L. Wendler, *J. Am. Chem. Soc.* 62, 1982 (1940).
- [15] a) Persönliche Mitteilung von H. Weiser, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel; b) A. Hanck & H. Weiser, Vortrag gehalten am I. Internationalen Symposium über 'Recent Advances in Vitamins', Rio de Janeiro, 11.–12.9.1980.
- [16] T. E. Knauer, C. Siegfried, A. K. Willingham & J. T. Matschiner, *J. Nutr.* 105, 1519 (1975).
- [17] J. Lowenthal & G. M. Vergel Rivera, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 209, 330 (1979).
- [18] G. Fouquet & M. Schlosser, *Angew. Chem.* 86, 50 (1974).
- [19] M. Tamura & J. Kochi, *Synthesis* 1971, 303.
- [20] D. Samain, C. Descoins & Y. Langlois, *Nouv. J. Chim.* 2, 249 (1978); S. J. Bailey & E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1978, 474.
- [21] a) G. E. Gream & C. F. Pincombe, *Aust. J. Chem.* 27, 543 (1974); b) J. Levisalles, M. Rudler-Chauvin & H. Rudler, *J. Organometal. Chem.* 136, 103 (1977); c) J. H. Babler & W. J. Butner, *Tetrahedron Lett.* 1976, 239.
- [22] M. Schlosser, *Angew. Chem.* 86, 751 (1974).
- [23] a) P. Rona, L. Tökes, J. Tremble & P. Crabbé, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1969, 43; b) R. J. Anderson, C. A. Henrick & J. B. Siddall, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 735 (1970); c) H. L. Goering & V. D. Singleton, jr., *J. Am. Chem. Soc.* 98, 7854 (1976); d) W. Mychajlowskij & T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* 49, 4439 (1976).
- [24] J. F. Normant, A. Commerçon, Y. Gendreau, M. Bourgain & J. Villieras, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1979, II-309.
- [25] J. A. Katzenellenbogen & E. J. Corey, *J. Org. Chem.* 37, 1441 (1972).
- [26] A. Commerçon, M. Bourgain, M. Delaumeny, J. F. Normant & J. Villieras, *Tetrahedron Lett.* 1975, 3837; Y. Gendreau & J. F. Normant, *Tetrahedron* 35, 1517 (1979).
- [27] A. Claesson, I. Tärnfors & L.-I. Olson, *Tetrahedron Lett.* 1975, 1509.
- [28] K. Meyer, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, *Ger. Offen.* 2,513,198 (1975); *Chem. Abstr.* 84, 89629s (1976).
- [29] K. Steiner, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, *Ger. Offen.* 2,412,517 (1973).
- [30] J. Paust, W. Reif & H. Schumacher, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1976, 2194.
- [31] a) R. A. Raphael & F. Sondheimer, *J. Chem. Soc.* 1951, 2693; b) F. Sondheimer, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 4042 (1952).
- [32] H. G. W. Leuenberger, W. Boguth, R. Barner, M. Schmid & R. Zell, *Helv. Chim. Acta* 62, 455 (1979).
- [33] D. J. Faulkner, *Synthesis* 1971, 175.
- [34] R. B. Bates, D. M. Gale & J. J. Gruner, *J. Org. Chem.* 28, 1086 (1963).
- [35] W. Vetter, G. Englert, N. Rigassi & U. Schwietzer, in O. Islers 'Carotenoids', Birkhäuser Verlag Basel 1971, S. 233.

- [36] *W. Oroshnik & R. A. Mallory*, J. Am. Chem. Soc. 72, 4608 (1950).
- [37] *M. Ohsugi, S. Takahashi, I. Ichimoto & H. Ueda*, Nippon Nôgei Kagaku Kaishi 47, 807 (1973).
- [38] *K. Kondo, A. Negishi, K. Matsui & D. Tunemoto*, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1972, 1311.
- [39] *H. Mayer, P. Schudel, R. Rüegg & O. Isler*, Helv. Chim. Acta 46, 650 (1963).
- [40] *M. Schmid & R. Barner*, Helv. Chim. Acta 62, 464 (1979).
- [41] *N. Cohen, W. F. Eichel, R. J. Lopresti, C. Neukom & G. Saucy*, J. Org. Chem. 41, 3505 (1976).
- [42] *M. Miyashita, A. Yoshikoschi & P. A. Grieco*, J. Org. Chem. 42, 3772 (1977).
- [43] *H. Lindlar*, Schweiz. Patent 320582 (1953).
- [44] *R. Rossi & R. Giorgi*, Gazz. Chim. Ital. 106, 215 (1976).
- [45] *F. Derguini-Boumechal, R. Lorne & G. Linstrumelle*, Tetrahedron Lett. 1977, 1181.
- [46] *M. Schmid*, Österreich A 5489-76 (26.7.1976); Ger. Offen. 2733233 (2.2.1978); Chem. Abstr. 88, 191166h (1978).
- [47] *T. Fujisawa, T. Sato, T. Kawara & K. Ohashi*, Tetrahedron Lett. 22, 4823 (1981).
- [48] *A. Menet*, Ger. Offen. 2305216 (16.8.1973).