

81. Optisch aktive C₅-Bausteine zur Synthese von natürlich vorkommenden Terpenen

von Raymond Dumont¹⁾ und Hanspeter Pfander²⁾

Institut für organische Chemie der Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

(20.I.83)

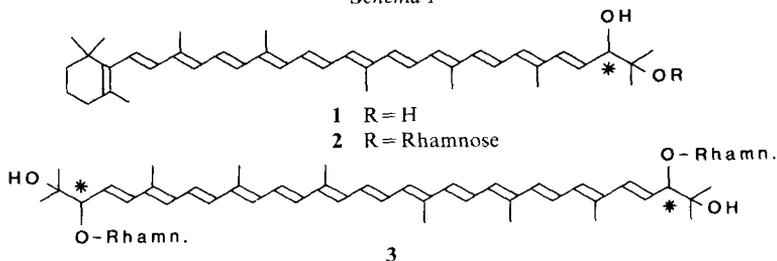
Optically Active C₅-Synthons for the Synthesis of Naturally Occurring Terpenes

Summary

The optically active synthons (*S*)-**22**, (*R*)-**23**, (*R*)-**25** and (*R*)-**26** were prepared from L-serine. Furthermore the tertiary alcohol **6** was synthesized from L-serine (\rightarrow (*S*)-**6**) and D-mannitol (\rightarrow (*R*)-**6**). These compounds are suitable for the synthesis of optically active natural products.

1. Einleitung und Problemstellung. – Carotinoide mit der chiralen 1,2-Dihydroxy-3,4-didehydro- ψ -Endgruppe sind bisher aus verschiedenen Organismen isoliert worden. Bekannte Vertreter sind u. a. Plectanixanthin (**1**), Phleixanthophyll (**2**) und Oscillaxanthin (**3**) (Schema 1). Für Plectanixanthin (**1**) zeigte Jensen [2] [3] durch Vergleich der CD.-Spektren mit denjenigen von synthetischem (2'*S*)-16', 17'-Dinorplectanixanthin-acetonid, dass die (*R*)-Konfiguration vorliegt. Durch Vergleich der CD.-Spektren von Oscillaxanthin (**3**) mit denjenigen von natürlichem (2'*R*)-Plectanixanthin wurde auf die (2*R*, 2'*R*)-Konfiguration geschlossen. Die Konfiguration von Phleixanthophyll und von weiteren Carotinoiden mit der 1,2-Dihydroxy-3,4-didehydro- ψ -Endgruppe ist bisher unbekannt. Auch ist bisher keine Synthese von optisch aktiven Carotinoiden mit dieser Endgruppe beschrieben worden.

Schema 1



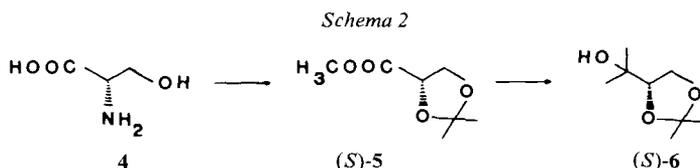
¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von R. Dumont.

²⁾ Korrespondenzautor.

Für die Totalsynthese der erwähnten Verbindungen haben wir Wege untersucht, die von Aminosäuren bzw. Kohlenhydraten ausgehen. Diese beiden Naturstoffklassen beinhalten leicht zugängliche, optisch reine Verbindungen, aus denen optisch aktive Bausteine³⁾ zur Synthese von Naturstoffen herstellbar sind.

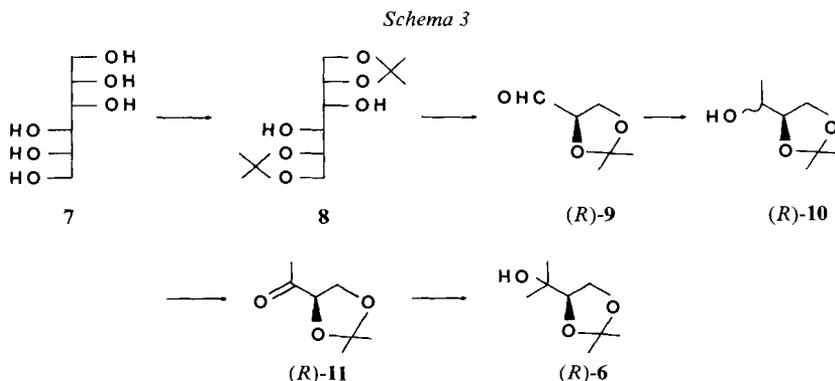
Wir beschreiben im Folgenden die Synthese der optisch aktiven C₅-Synthesebausteine (*S*)-**22**, (*R*)-**23**, (*R*)-**25** und (*R*)-**26** und die Herstellung der beiden Enantiomeren des tertiären Alkohols **6** aus dem natürlich vorkommenden L-Serin (**4**) (\rightarrow (*S*)-**6**) bzw. D-Mannit (**7**) (\rightarrow (*R*)-**6**).

2. Ergebnisse und Diskussion. – *Synthese von 2-[(4*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-propanol ((*S*)-**6**)*. Die Synthese von (*S*)-**6** erfolgte ausgehend von L-Serin (**4**; s. *Schema 2*).



Dieses wurde nach einer gegenüber *Lok et al.* [5] stark verbesserten Methode von *Hirth & Barner* [6] in einer Ausbeute von 68% in den Ester (*S*)-**5** übergeführt. Die anschliessende *Grignard*reaktion ergab den Alkohol (*S*)-**6** in einer Ausbeute von 92%, $[\alpha]_D^{20} = -17,6^\circ$ ($c = 2,6$, CHCl_3). Nach ¹H-NMR.-Verschiebungsversuchen (100 MHz, Eu(*tfc*)₃) besitzt (*S*)-**6** eine optische Reinheit von >98%. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der von uns vorgeschlagenen Struktur überein (s. *Exper. Teil*).

*Synthese von 2-[(4*R*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-propanol ((*R*)-**6**)*. Die Synthese von (*R*)-**6** erfolgte ausgehend von D-Mannit (**7**; s. *Schema 3*); dessen Derivat 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden-D-mannit (**8**) wurde mit Bleitetraacetat und Natriumcarbonat zum Aldehyd (*R*)-**9** gespalten. Die Ausbeute nach der Destillation betrug 81%. Dies ist unseres Wissens bis jetzt die höchste je erreichte isolierte Aus-

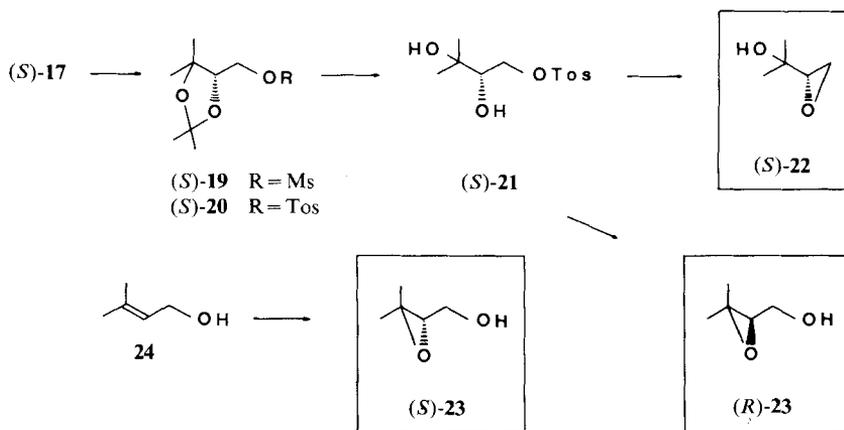


³⁾ Für eine Übersicht siehe [1], Fussnote 1.

gelang. Versetzte man (*S*)-6 mit Aceton unter Zusatz von stark saurem Ionenaustauscher, stellte sich ein Gleichgewicht zwischen (*S*)-6 und (*S*)-17 im Verhältnis von ca. 3:1 ein. Säulenchromatographisch war (*S*)-17 aus der Mischung abtrennbar. Für grössere Ansätze ist aber diese Reaktion ungünstig.

Mesylierung mit Mesylchlorid bzw. Tosylierung mit Tosylchlorid von (*S*)-17 ergab (*S*)-19 (91,1%) bzw. (*S*)-20 (ca. quantitativ) (Schema 6). Die Abspaltung der Schutzgruppe von (*S*)-20 mit 2*N* HCl bei 65° lieferte das Diol (*S*)-21 in 81,6% Ausbeute. Versetzte man (*S*)-21 mit 1 Äquiv. KOH in Wasser bei 40°, erhielt man das Epoxid (*S*)-22 (76,7% nach Chromatographie, $[\alpha]_D^{25} = -20,7^\circ$ ($c=0,3$, CHCl_3)). Unter den gleichen Bedingungen, aber mit 1,2 Äquiv. KOH, erhielt man aus (*S*)-21 – unter Inversion der Konfiguration am chiralen Zentrum – das Epoxid (*R*)-23 (53,7% nach Chromatographie, $[\alpha]_D^{25} = +21,0^\circ$ ($c=1,71$, CHCl_3)) in einer optischen Reinheit von >93% ($^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungsversuche (80 MHz, $\text{Eu}(\text{tfc})_3$)).

Schema 6



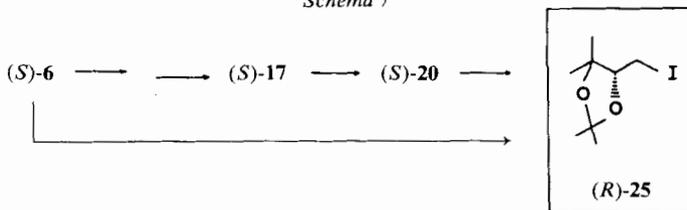
Durch eine stereospezifische Epoxidierung des allylischen Alkohols 24 nach Sharpless [11] [12] mit (+)-L-Weinsäure-diäthylester wurde das Epoxid (*S*)-23 in 35% Ausbeute gewonnen, $[\alpha]_D^{25} = -19,4^\circ$ ($c=0,40$, CHCl_3). Dieses Epoxid besitzt, verglichen mit (*R*)-23, eine optische Reinheit von >86%.

Synthese von (R)-25 und (R)-26. Die Überführung des *p*-Toluolsulfonsäureesters (*S*)-20 in das Jodid (*R*)-25 erfolgte durch Erhitzen mit Natriumjodid in Aceton (41,5% nach Chromatographie, $[\alpha]_D^{25} = -1,9^\circ$ ($c=1,44$, CHCl_3 ; Schema 7). Das primäre Jodid (*R*)-25 ist aber auch direkt aus dem tertiären Alkohol (*S*)-6 zugänglich: Versetzte man nämlich (*S*)-6 mit Methyltriphenoxyphosphoniumjodid (MTP) und rührte bei RT., erhielt man nach Chromatographie in 71,1% Ausbeute (*R*)-25.

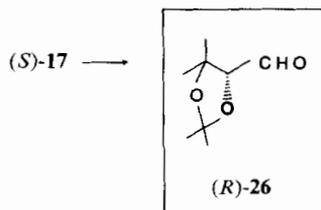
Die Oxydation des primären Alkohols (*S*)-17 mit Chromtrioxid in Pyridin führte in 49,6% Ausbeute zum Aldehyd (*R*)-26, $[\alpha]_D^{25} = +87,1^\circ$ ($c=0,21$, CHCl_3 ; Schema 8).

Die beschriebenen optisch aktiven Bausteine sind für Synthesen von natürlich vorkommenden Terpenen geeignet, da sie in guten chemischen und optischen

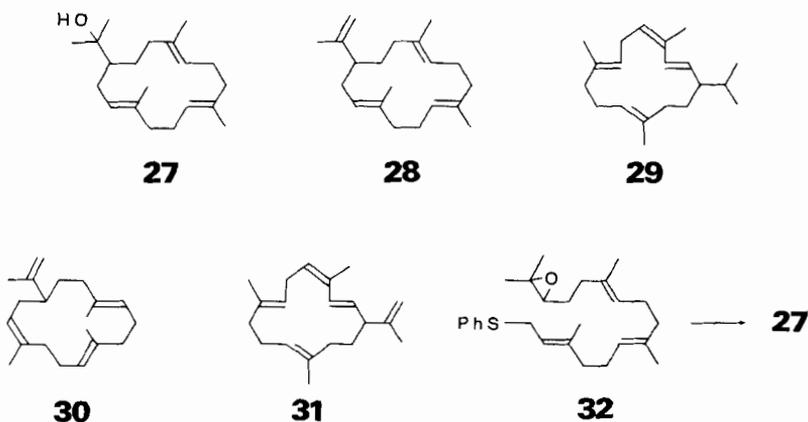
Schema 7



Schema 8



Schema 9



Ausbeuten hergestellt werden können. Arbeiten zur Synthese der C_{40} -Carotinoide 1–3 ausgehend von (R)-26 sind zur Zeit im Gang.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit der beschriebenen C_5 -Bausteine ist die Synthese von optisch aktiven 14-Ring-Diterpenen wie Nephthol (27), Cembren A (28), Cembren (29), (3Z)-Cembren A (30) und Cembrenen (31; Schema 9) ausgehend von (R)-23, (R)-25 oder (R)-26. Diese fünf Diterpene wurden von Itô *et al.* [13] als Racemate hergestellt: Die Autoren verfolgten dabei den biogenetischen Weg,

indem die anioninduzierte Cyclisierung von geeignet funktionalisierten acyclischen Terpenoiden, beispielsweise **32**, verwendet wurde (*Schema 9*, unten).

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Firma *F. Hoffmann-La Roche & Co. AG*, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit. Besonderen Dank gilt Herrn Dr. *H. Mayer* und seiner Arbeitsgruppe für die anregenden Diskussionen und Dr. *R. Barner* und *G. Hirth* für die Überlassung einer Arbeitsvorschrift. Ferner danken wir Herrn *A. Kreuzer* für die Mithilfe bei den experimentellen Arbeiten.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Das 1,2:5,6-Di-*O*-isopropyliden-D-mannit (**8**), das (*S*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol ((*S*)-**12**), $[\alpha]_D^{20} = +11,5^\circ$ ($c = 5$, Methanol) und Methyltriphenoxyphosphoniumjodid (MTP) wurden von der *Fluka AG* bezogen. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden [14] vorgereinigt und destilliert. Säulenchromatographie: an Kieselgel *Merck* der Korngrösse 0,06–0,2 mm. Für die Bestimmung der $[\alpha]_D$ -Werte: Polarimeter *Perkin-Elmer 241*. IR.-Spektren: *Beckmann IR-9*, Angaben in cm^{-1} , w = schwache, m = mittlere und s = starke Absorption. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: *A-60* (Fa. *Varian*) bei 60 MHz; *WP-80* (Fa. *Bruker-Spectrospin*) bei 80 MHz; *XL-100* (Fa. *Varian*) bei 100 MHz. Chemische Verschiebungen δ in ppm bzgl. Tetramethylsilan (= 0 ppm). Kopplungskonstanten J in Hz; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, qa = Quadruplett, m = Multiplett. Massenspektren: *Varian-Mat. CH-7* mit direkter Probeeinführung. Ionisierungsspannung 70 V; Angabe von m/z (% relative Intensität). – Abkürzungen: RV. = Rotationsverdampfer, RT. = Raumtemperatur, i.V. = im Vakuum, ges. = gesättigt.

*Herstellung von 2-[[4*S*]-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-propanol ((*S*)-**6**).* Eine Lösung von 113,5 g (0,71 mol) (*S*)-**5** ($[\alpha]_D^{20} = -17,3^\circ$ ($c = 3,3$, CHCl_3)) in 400 ml abs. Et_2O wurde tropfenweise zu einer gerührten Lösung von CH_3MgI in 1000 ml abs. Et_2O (zubereitet aus 65,2 g (2,68 mol) Mg und 381 g (2,68 mol) CH_3I) gegeben, so dass Et_2O nicht zu heftig siedete. Nach $2\frac{1}{2}$ Std. Erhitzen unter Rückfluss wurde sorgfältig mit Eis und ges. NH_4Cl -Lösung hydrolysiert, die Et_2O -Phase abgetrennt, die Wasserphase mit festem CaCl_2 versetzt und 4mal mit Et_2O ausgezogen. Die vereinigten Et_2O -Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Destillation des Rückstandes i.V. ergab 104,5 g (92%) farbloses (*S*)-**6**, Sdp. 82–84°/15 Torr. Eine Probe wurde an Kieselgel (Petroläther/ EtOH 9:1) chromatographiert (GC. 97,5%), $[\alpha]_D^{20} = -17,6^\circ$ ($c = 2,6$, CHCl_3), nach $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, $\text{Eu}(\text{tfc}_3) > 98\%$ optisch rein. – IR. (CHCl_3): 3580 w , 2990 s , 2940 w , 2895 w , 1460 w , 1385 s , 1375 s , 1240–1200 m , 1160 m , 1130 w , 1070 s , 955 w , 860 m . – $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, CDCl_3): 1,16 und 1,26 (2 s, 6 H, $\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$); 1,40 und 1,44 (2 s, 6 H, $2\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2')$); 2,06 (s, 1 H, HO, austauschbar mit D_2O); 3,74–4,06 (m, 3 H, $2\text{H}-\text{C}(5')$ und $\text{H}-\text{C}(4')$). – MS.: 145 (19, $M^+ - 15$), 127 (3), 117 (3), 103 (9), 102 (5), 101 (21), 87 (6), 85 (22), 73 (7), 72 (16), 61 (6), 59 (100), 43 (68).

*Herstellung von (4*R*)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbaldehyd ((*R*)-**9**).* Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 13,7 g (52,3 mmol) **D-8** in 200 ml CH_2Cl_2 wurden zuerst 55,4 g (0,523 mol) Na_2CO_3 , dann 24,3 g (54,9 mmol) Bleitetraacetat gegeben. Nach 10 Min. war kein Oxydationsmittel mehr vorhanden (KI-Stärkepapier). Die Lösung wurde über *Celite*/ Na_2SO_4 filtriert und letzteres 3mal mit CH_2Cl_2 gewaschen. Das CH_2Cl_2 wurde i.RV. abgedampft und der Rückstand destilliert. Es wurden 11,0 g (81%) visköses (*R*)-**9** erhalten, Sdp. 39°/15 Torr, die sofort weiter umgesetzt wurden. Die spektroskopischen Daten stimmen mit [8] überein.

*Herstellung von (1*RS*,4'*R*)-1-[2',2'-Dimethyl-1',3'-dioxolan-4'-yl]äthanol ((1*RS*,4'*R*)-**10**).* Nach *Mori* [7] und *Hagen* [8], Ausbeute 74,2%, Sdp. 70°/15 Torr.

*Herstellung von (4*R*)-(2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-methyl-ke-ton ((*R*)-**11**).* Nach *Hagen* [8], Ausbeute 61,3%, Sdp. 75°/15 Torr. Eine Probe wurde an Kieselgel (Petroläther/ EtOH 10:1) chromatographiert, $[\alpha]_D^{20} = +53,3^\circ$ ($c = 1,56$, CHCl_3 ; [8]: $+47,1^\circ$ ($c = 1,87$, CHCl_3)).

*Herstellung von 2-[[4*R*]-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]-2-propanol ((*R*)-**6**).* Eine Lösung von 1,8 g (12,5 mmol) (*R*)-**11** in 75 ml abs. Et_2O wurde tropfenweise zu einer gerührten Lösung von CH_3MgI (zubereitet aus 0,6 g (25 mmol) Mg und 3,55 g (25 mmol) CH_3I) gegeben, so dass Et_2O nicht zu heftig siedete. Nach 3 Std. Erhitzen unter Rückfluss wurde auf Eis/ges. NH_4Cl -Lösung gegossen und die H_2O -Phase 4mal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten Et_2O -Phasen wurden mit ges. NaCl -

Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Die Destillation des Rückstandes ergab 1,8 g (90%) leicht gelbliches (R)-6, Sdp. 80–82°/15 Torr, spektroskopische Daten identisch mit denjenigen von (S)-6 (s. oben). Eine Probe wurde an Kieselgel (Petroläther/EtOH 9:1) chromatographiert (GC. 98,4%), $[\alpha]_D^{20} = +17,5^\circ$ ($c = 2,54$, CHCl_3), nach $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz, $\text{Eu}(\text{tfc})_3$) > 96% optisch rein.

Herstellung von Kalium-(4R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-carboxylat ((R)-13). Zu einer Lösung von 2,8 g (50 mmol) KOH in 50 ml H_2O wurden 3 g (22,72 mmol) (S)-12 und dann tropfenweise innert $1\frac{1}{2}$ Std. 6 g (37,97 mmol) KMnO_4 in 150 ml H_2O so gegeben, dass die Temp. 40° nicht überstieg. Es wurde noch $1\frac{1}{2}$ Std. gerührt, dann der Braunstein abgenutscht, mit H_2O nachgewaschen und das klare Filtrat unter Rühren und Kühlen mit 20proz. H_2SO_4 -Lösung auf pH 6 gestellt. Dann wurde das H_2O i.RV. abgedampft, der Rückstand mit Et_2O gewaschen und der Et_2O -unlösliche kristalline Rückstand 4mal mit EtOH gewaschen, bis nur noch anorg. Material zurückblieb. Die EtOH-Auszüge wurden i.RV. eingedampft und vorsichtig mit wasserfreiem Et_2O versetzt, so dass noch keine dauernde Fällung entstand. Nach längerem Stehenlassen im Kühlschrank schieden sich 2,9 g (69,4%) (R)-13 als weisses Kristallpulver ab, Smp. > 240° (unkorr.), $[\alpha]_D^{25} = +57,2^\circ$ ($c = 1,28$, EtOH).

Herstellung von (4R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-carbonsäure-methylester ((R)-5). Eine Lösung von 2,5 g (13,59 mmol) (R)-13 in 20 ml CH_3OH wurde auf -10° abgekühlt und mit 3,3 ml 4,19M HCl in CH_3OH (13,83 mmol) versetzt. Durch KCl-Abscheidung trat sofort eine starke Trübung ein. Nun wurde unter Rühren soviel ätherische Diazomethanlösung zugegeben, bis keine N_2 -Entwicklung mehr sichtbar war und die Lösung deutlich gelb blieb. Die Lösungsmittel wurden i.RV. abgedampft, der Rückstand in Et_2O aufgenommen, vom KCl abfiltriert und, nach Eindampfen i.RV., im Kugelrohr destilliert: 1,65 g (76%) farbloses (R)-5, Sdp. 78°/15 Torr, spektroskopische Daten identisch mit denjenigen von (S)-5. Eine Probe wurde an Kieselgel (Petroläther/EtOH 10:1) chromatographiert, $[\alpha]_D^{20} = +17,5^\circ$ ($c = 2,42$, CHCl_3).

Herstellung von (2S)-3-Methyl-1,2,3-butantriol ((S)-14). Eine Lösung von 80 g (0,5 mol) (S)-6 und 1000 ml 5proz. Essigsäure wurde $1\frac{1}{2}$ Std. bei 60–65° auf dem Wasserbad erwärmt. Dann wurde das Lösungsmittel i.RV. azeotrop mit Toluol abgedampft und der Rückstand 14 Std. im Exsikkator über P_2O_5 i.V. getrocknet. Zurück blieben 66 g gelbes visköses (S)-14, das für die Weiterverarbeitung rein genug war.

Herstellung von Benzoessäure-[(2S)-2,3-dihydroxy-3-methylbutyl]ester ((S)-15). In 600 ml dest. Pyridin wurden 66 g (S)-14 vorgelegt und unter Ar bei -7° innert 30 Min. mit 80 g (0,57 mol) frisch destilliertem Benzoylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde dann 24 Std. bei 4° stengelassen. Nach der Zugabe von 500 ml H_2O wurde 4mal mit je 200 ml CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde in 400 ml CHCl_3 aufgenommen, mit 2N HCl, ges. NaHCO_3 - und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Es wurden 94,6 g (84,5% bzgl. (S)-6) weisser Feststoff (S)-15 erhalten, der für die Weiterverarbeitung rein genug war. Eine Probe wurde an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 100:8) chromatographiert, Smp. 72° (unkorr.), $[\alpha]_D^{20} = -21,2^\circ$ ($c = 1,57$, CHCl_3). – IR. (CHCl_3): 3560w, 3440w, 2970m, 1715s, 1600w, 1580w, 1450m, 1370m, 1315m, 1270s, 1200m, 1175m, 1120s, 1095m, 1070m, 1025m, 975w, 950w, 915w. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): 1,27 und 1,30 (2 s, 6 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$ und 3 H–C(4)); 3,58–4,05 (m, 1 H, H–C(2)); 4,22–4,70 (m, 2 H, 2 H–C(1)); 7,27–8,22 (m, 5 H, 5 arom. H). – MS.: 180 (2, $M^+ - 44$), 164 (2), 162 (3), 123 (58), 105 (100), 77 (30), 59 (59).

Herstellung von Benzoessäure-[(4S)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methyl]ester ((S)-16). Zu einer Lösung von 94,5 g (0,42 mol) (S)-15 in 500 ml Aceton wurden 60 g (0,58 mol) Aceton-dimethylacetal und 1 g (5,26 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure gegeben und unter Ar bei RT. 13 Std. gerührt. Dann wurden 930 mg (9,2 mmol) Triäthylamin zugegeben und das Lösungsmittel i.RV. abgedampft. Der Rückstand wurde in 250 ml Et_2O aufgenommen und 3mal mit je 100 ml ges. NaCl-Lösung geschüttelt, über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Es wurden 106,7 g (95,7%) weisser Feststoff (S)-16 erhalten, der für die Weiterverarbeitung rein genug war. Eine Probe wurde aus EtOH umkristallisiert, Smp. 47° (unkorr.), $[\alpha]_D^{20} = -3,6^\circ$ ($c = 1,32$, CHCl_3). – IR. (CHCl_3): 2980m, 2930w, 2880w, 1715s, 1600w, 1450m, 1380m, 1370m, 1335w, 1315m, 1280s, 1265s, 1200s, 1175m, 1110s, 1070m, 1025m, 1000m, 980w, 935w, 895w, 850w, 840w. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CDCl_3): 1,23 und 1,40 (3 s, 9 H, 2 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(5)$ und $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); 1,48 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); 4,00–4,20 (m, 1 H, H–C(4)); 4,40–4,50 (m, 2 H, $\text{CH}_2-\text{C}(4)$); 7,20–8,20 (m, 5 H, 5 arom. H). – MS.: 249 (36, $M^+ - 15$), 188 (7), 163 (3), 142 (2), 127 (7), 105 (100), 85 (9), 77 (10), 59 (10).

Herstellung von (4S)-2,2,5,5-Tetramethyl-1,3-dioxolan-4-methanol ((S)-17). Eine Lösung von 106,7 g (0,4 mol) (S)-16 in 600 ml 1M KOH in CH₃OH und 100 ml H₂O wurde 30 Min. bei RT. gerührt. Dann wurde das CH₃OH i.RV. abdestilliert und der Rückstand mit CH₂Cl₂ ausgezogen. Die org. Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Die Destillation des Rückstandes i.V. ergab 50,2 g (77,6%) farbloses (S)-17, Sdp. 95–96°/15 Torr. Eine Probe wurde an Kieselgel (Petroläther/EtOH 10:1) chromatographiert, $[\alpha]_D^{25} = +11,4^\circ$ ($c = 1,88$, CHCl₃). – IR. (CHCl₃): 3610w, 2990s, 2940m, 2890w, 1460w, 1385s, 1375s, 1235–1195m, 1125m, 1070m, 1035m, 1000m, 910s, 840m. – ¹H-NMR. (80 MHz, CDCl₃/D₂O): 1,13 und 1,33 (2 s, 6 H, 2 H₃C–C(5)); 1,38 und 1,45 (2 s, 6 H, 2 H₃C–C(2)); 3,50–4,10 (m, 3 H, CH₂–C(4) und H–C(4)). – MS.: 145 (45, M⁺ – 15), 129 (8), 115 (6), 103 (8), 85 (38), 71 (10), 67 (7), 61 (10), 59 (100), 43 (75).

Herstellung von Essigsäure-(((4S)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)ester ((S)-18). Eine Lösung von 200 mg (1,25 mmol) (S)-17 in 9 ml Ac₂O/Pyridin 1:2 wurde über Nacht bei RT. gerührt. Dann wurde auf Eis/ges. NaHCO₃-Lösung gegossen und 2 Std. gerührt. Darauf wurde 3mal mit CH₂Cl₂ extrahiert, die org. Phase 2mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, i.RV. eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (Petroläther/EtOH 10:1) chromatographiert: 230 mg (91%) farbloses (S)-18, $[\alpha]_D^{25} = -24,8^\circ$ ($c = 0,32$, CHCl₃). – IR. (CHCl₃): 2980s, 2930m, 2885w, 1735s, 1450m, 1370s, 1235s, 1195s, 1125s, 1040s, 1000s, 930–880w, 840m, 820w. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 1,13 und 1,31 (2 s, 6 H, 2 H₃C–C(5)); 1,37 und 1,48 (2 s, 6 H, 2 H₃C–C(2)); 2,10 (s, 3 H, CH₃COO); 3,80–4,30 (m, 3 H, H₂C–C(4) und H–C(4)). – MS.: 187 (41, M⁺ – 15), 145 (10), 129 (8), 127 (27), 103 (7), 101 (26), 85 (55), 67 (9), 59 (35), 47 (100).

Herstellung von Methansulfonsäure-(((4S)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)ester ((S)-19). Zu 1,27 g (7,94 mmol) (S)-17 in 15 ml CH₂Cl₂ wurden unter Ar 2 ml (14,4 mmol) über CaH₂ destilliertes Triäthylamin gegeben. Dann wurde auf 0° gekühlt und 1 ml (12,8 mmol) Mesylchlorid in 5 ml CH₂Cl₂ zugetropft. Nach 30 Min. Rühren bei 0° wurde auf Eis/2N HCl gegossen, die CH₂Cl₂-Phase abgetrennt, die wässr. Phase 2mal mit CH₂Cl₂ ausgezogen und die vereinigten CH₂Cl₂-Phasen mit ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel (Petroläther/EtOH 10:1) chromatographiert: 1,72 g (91,1%) weisses (S)-19 vom Smp. 57,5° (unkorr.), $[\alpha]_D^{25} = +1,6^\circ$ ($c = 1,54$, CHCl₃). – IR. (CHCl₃): 2980s, 2930m, 2880w, 1460m, 1450m, 1410w, 1375s, 1340s, 1270m, 1190s, 1170s, 1125s, 1080m, 1065m, 1000s, 985s, 960s, 900m, 835s. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 1,17 und 1,37 (2 s, 6 H, 2 H₃C–C(5)); 1,38 und 1,47 (2 s, 6 H, 2 H₃C–C(2)); 3,10 (s, 3 H, CH₃SO₃); 3,93–4,37 (m, 3 H, H₂C–C(4) und H–C(4)). – MS.: 223 (20, M⁺ – 15), 163 (15), 137 (45), 127 (16), 85 (75), 79 (14), 67 (38), 59 (74), 43 (100).

Herstellung von p-Toluolsulfonsäure-(((4S)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)ester ((S)-20). Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 3 g (18,7 mmol) (S)-17, 4 ml (28,7 mmol) über CaH₂ destilliertem Triäthylamin und 20 ml CHCl₃ wurden unter Rühren 4 g (20,9 mmol) Tosylchlorid in mehreren Portionen gegeben. Dann wurde 30 Min. unter Ar bei 0° und über Nacht bei RT. gerührt. Die Lösung wurde auf Eiswasser gegossen, die org. Phase abgetrennt, 2mal mit ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft: 5,82 g (98,9%) gelber Feststoff (S)-20, der zur Weiterverarbeitung rein genug war. Eine Probe wurde an Kieselgel (Petroläther/EtOH 9:1) chromatographiert. Es wurden weisse Nadeln vom Smp. 65,5° (unkorr.), $[\alpha]_D^{25} = +2,3^\circ$ ($c = 0,76$, CHCl₃) erhalten. – IR. (CHCl₃): 3000w, 2975w, 2930w, 1600w, 1460w, 1375s, 1310w, 1270w, 1190s, 1180s, 1130w, 1100m, 1005m, 980m, 900w, 835m. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 1,07 und 1,27 (3 s, 9 H, 2 H₃C–C(5) und H₃C–C(2)); 1,37 (s, 3 H, H₃C–C(2)); 2,43 (s, 3 H, CH₃C₆H₄); 3,78–4,27 (m, 3 H, H₂C–C(4) und H–C(4)); 7,29–8,00 (m, 4 H, 4 arom. H). – MS.: 299 (29, M⁺ – 15), 239 (12), 208 (9), 173 (3), 155 (100), 139 (8), 129 (7), 127 (23), 91 (46), 85 (41), 71 (6), 65 (7), 59 (20), 43 (21).

Herstellung von p-Toluolsulfonsäure-[(2S)-2,3-dihydroxy-3-methylbutyl]ester ((S)-21). Zu 6 g (19,1 mmol) (S)-20 in 30 ml THF wurden 30 ml 2N HCl gegeben und 2 Std. bei 60–65° unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde unter Kühlung mit festem NaHCO₃ neutralisiert und das THF i.RV. abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Petroläther versetzt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und in CHCl₃ gelöst. Die CHCl₃-Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde aus CH₃OH/Et₂O umkristallisiert. Man erhielt 4,27 g (81,6%) (S)-21 als weisse Nadeln vom Smp. 64° (unkorr.), $[\alpha]_D^{25} = +2,7^\circ$ ($c = 1,3$, CHCl₃). – IR. (CHCl₃): 3620w, 3010w, 2980w, 1590w, 1370s, 1190s, 1175s, 1095m, 1000s, 980w, 830m. – ¹H-NMR. (60 MHz,

$\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): 1,13 und 1,20 (2 s, 6 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$ und 3 $\text{H}-\text{C}(4)$); 2,45 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 3,57–4,40 (m, 3 H, 2 $\text{H}-\text{C}(1)$ und $\text{H}-\text{C}(2)$); 7,28–7,90 (m, 4 H, 4 arom. H). – MS.: 257 (1), 239 (13), 213 (9), 211 (3), 173 (4), 155 (100), 139 (10), 129 (9), 127 (29), 91 (67), 85 (58), 71 (10), 67 (10), 65 (18), 59 (40), 43 (41).

Herstellung von (3S)-3,4-Epoxy-2-methyl-2-butanol ((S)-21). Zu 1,41 g (5,15 mmol) (S)-21 in 30 ml THF wurden in einer Portion 288 mg (5,15 mmol) KOH in 50 ml H_2O gegeben. Nach 30 Min. Rühren bei 40° wurde abgekühlt, mit festem NH_4Cl neutralisiert und das THF i.RV. abdestilliert. Die H_2O -Phase wurde filtriert, mit festem CaCl_2 versetzt und 4mal mit CHCl_3 ausgezogen. Die vereinigten CHCl_3 -Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 100:4) chromatographiert: 400 mg (76,2%) (S)-21 als farblose Flüssigkeit, $[\alpha]_D^{25} = -20,7^\circ$ ($c = 0,30$, CHCl_3). – IR. (CHCl_3): 3560m, 3000m, 2980m, 2930w, 1465w, 1385w, 1370m, 1330m, 1260m, 1205s, 1140m, 1075w, 1010w, 960m, 910s, 870s. – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): 1,22 und 1,30 (2 s, 6 H, 3 $\text{H}-\text{C}(1)$ und $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); 2,63–2,78 (m, 2 H, 2 $\text{H}-\text{C}(4)$); 2,80–2,95 (d, 1 H, $\text{H}-\text{C}(3)$). – MS.: 87 (11, $M^+ - 15$), 72 (1), 71 (1), 59 (100), 57 (12), 55 (5), 43 (75).

Herstellung von (2R)-2,3-Epoxy-3-methyl-1-butanol ((R)-23). Zu 1 g (3,65 mmol) (S)-21 in 30 ml THF wurden in einer Portion 240 mg (4,29 mmol) KOH in 40 ml H_2O gegeben. Nach 30 Min. Rühren bei 40° wurde abgekühlt, mit festem NH_4Cl neutralisiert, das THF i.RV. abdestilliert und der Rückstand filtriert. Die H_2O -Phase wurde mit festem CaCl_2 versetzt und 4mal mit CHCl_3 ausgezogen. Die vereinigten CHCl_3 -Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 100:4) chromatographiert (GC. 94%): 200 mg (53,7%) (R)-23 als farblose Flüssigkeit, $[\alpha]_D^{25} = +21,0^\circ$ ($c = 1,71$, CHCl_3), nach $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz, $\text{Eu}(\text{tfc})_3$) > 93% optisch rein. – IR. (CHCl_3): 3600m, 3450m, 2980m, 2960m, 2925m, 2880w, 1450m, 1380s, 1200m, 1120m, 1020s, 945w, 905w, 855m. – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): 1,30 und 1,33 (2 s, 6 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$ und 3 $\text{H}-\text{C}(4)$); 2,88–3,10 (m, 1 H, $\text{H}-\text{C}(2)$); 3,63–3,90 (m, 2 H, 2 $\text{H}-\text{C}(1)$). – MS.: 85 (3), 71 (3), 61 (8), 59 (100), 57 (17), 55 (4), 43 (54), 41 (55).

Herstellung von (5R)-5-Iodmethyl-2,2,4,4-tetramethyl-1,3-dioxolan ((R)-25). a) Eine Lösung von 5,24 g (16,7 mmol) (S)-20 und 37,5 g (0,25 mol) NaI in 100 ml Aceton wurde nach Zusatz von 2,1 g (25 mmol) NaHCO_3 unter Lichtausschluss 48 Std. unter Rückfluss erhitzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und gut mit Aceton gewaschen. Das Filtrat wurde i.RV. bei möglichst niedriger Temp. stark eingengt und in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ aufgenommen. Die H_2O -Phase wurde abgetrennt und 3mal mit Et_2O ausgezogen. Die vereinigten org. Phasen wurden mit wenig $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -Lösung, H_2O und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. bei möglichst tiefer Temp. eingedampft. Das Rohprodukt enthielt noch über 50% (S)-20 und wurde an 160 g Kieselgel (Hexan/ Et_2O 1:1) chromatographiert. Neben 2,3 g nicht umgesetztem (S)-20 wurden 1,05 g (41,5%) leicht gelbliches (R)-25 erhalten, $[\alpha]_D^{25} = -1,9^\circ$ ($c = 1,44$, CHCl_3). – IR. (CHCl_3): 2980s, 2930m, 2875w, 1460w, 1455w, 1380s, 1370s, 1265m, 1190s, 1160s, 1110s, 1080m, 1035m, 1010s, 1000m, 990w, 910m, 870m, 840w. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz, CDCl_3): 1,13 und 1,37 (3 s, 9 H, 2 $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(4)$ und $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); 1,43 (s, 3 H, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); 3,13 und 3,20 (2 d, $J = 7$, 2 H, $\text{H}_2\text{C}-\text{C}(5)$); 4,03–4,17 (αt , $J = 7$, 1 H, $\text{H}-\text{C}(5)$). – MS.: 255 (100, $M^+ - 15$), 208 (18), 197 (8), 195 (45), 141 (17), 133 (5), 132 (6), 105 (2), 85 (49), 68 (14), 67 (11), 59 (20), 43 (48).

b) Eine Lösung von 1,5 g (9,38 mmol) (S)-6 und 4,5 g (9,96 mmol) Methyltriphenoxyphosphoniumjodid (MTP) in 20 ml THF wurde 24 Std. unter Lichtausschluss bei RT. gerührt. Dann wurde die Lösung auf Petroläther gegossen und mit 30 ml H_2O versetzt. Die H_2O -Phase wurde abgetrennt und mit Petroläther ausgezogen. Die vereinigten org. Phasen wurden mit 10proz. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -, 5proz. NaOH - und ges. NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel (Hexan/ Et_2O 1:1) chromatographiert: 1,8 g (71,1%) farbloses (R)-25, spektroskopische Daten mit denjenigen von (R)-25 aus (S)-20 identisch.

Herstellung von (4R)-2,2,5,5-Tetramethyl-1,3-dioxolan-4-carbaldehyd ((R)-26). Zu 320 ml CH_2Cl_2 (über basisches Al_2O_3 filtriert) und 11,8 g (0,15 mol) Pyridin wurden 7,5 g (75 mmol) CrO_3 (24 Std. über P_2O_5 getrocknet) gegeben und unter Ar 15 Min. bei RT. gerührt. Dabei entstand eine tiefrote Lösung. Dann wurden 2 g (12,5 mmol) (S)-17 in 10 ml CH_2Cl_2 in einer Portion zugegeben. Nach 30 Min. wurde das CH_2Cl_2 abdekantiert und der braunschwarze Rückstand 3mal mit CHCl_3 gewaschen. Die vereinigten org. Phasen wurden i.RV. (30°) stark eingengt. Dann wurde mit 50 ml 2N HCl , 50 ml ges. NaHCO_3 - und ges. NaCl -Lösung gewaschen und i.RV. eingedampft. Der Rückstand

wurde in Et₂O aufgenommen, mit Petroläther versetzt, über *Celite* filtriert, über Na₂SO₄ getrocknet und i.R.V. eingedampft: 980 mg (49,6%) hellgelbes (*R*)-26, das für die Weiterverarbeitung rein genug war. Eine Probe wurde an Kieselgel (Hexan/Et₂O 1:4) chromatographiert: Farblose Flüssigkeit, $[\alpha]_D^{25} = +87,1^\circ$ ($c = 0,21$, CHCl₃). – IR. (CHCl₃): 2985_s, 2940_m, 2880_w, 2830_w, 1735_s, 1710_m, 1460_w, 1380_s, 1370_s, 1255_m, 1220_s, 1200_s, 1130_s, 1100_m, 1070_m, 1000_s. – ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 1,19 und 1,40 (2 s, 6 H, 2 H₃C–C(5)); 1,43 und 1,54 (2 s, 6 H, 2 H₃C–C(2)); 4,08 (*d*, *J* = 3, 1 H, H–C(4)); 9,70 (*d*, *J* = 3, 1 H, CHO). – MS.: 143 (3, *M*⁺ – 15), 129 (3), 101 (1), 100 (1), 85 (15), 71 (4), 59 (33), 55 (4), 43 (100).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *D. L. Boger & J. S. Panek*, *J. Org. Chem.* **46**, 1208 (1981).
- [2] *H. Rønneberg & S. Liaaen-Jensen*, *Proc. 5th Int. IUPAC Carotenoid Symp. Madison* (1978), *Abstr. Contributed Papers*, S. 52.
- [3] *H. Rønneberg & S. Liaaen-Jensen*, in Vorbereitung.
- [4] *H. Rønneberg, P. Foss, T. Ramdahl, G. Borch, O. M. Skulberg & S. Liaaen-Jensen*, *Phytochemistry* **19**, 2167 (1980).
- [5] *C. M. Lok, J. P. Ward & D. A. van Dorp*, *Chem. Phys. Lipids* **16**, 115 (1976).
- [6] *G. Hirth & R. Barner*, persönliche Mitteilung.
- [7] *K. Mori*, *Tetrahedron* **32**, 1979 (1976).
- [8] *S. Hagen, T. Anthonsen & L. Kilaas*, *Tetrahedron* **35**, 2583 (1979).
- [9] *T. Reichstein, A. Pedolin & A. Güssner*, *Helv. Chim. Acta* **18**, 598 (1935).
- [10] *H. Paulsen, V. Sinnwell & P. Stadler*, *Chem. Ber.* **105**, 1978 (1972).
- [11] *T. Katsuki & K. B. Sharpless*, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 5976 (1980).
- [12] *B. E. Rossiter, T. Katsuki & K. B. Sharpless*, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 464 (1981).
- [13] Nephthenol und Cembren A: *M. Kodama, Y. Matsuki & S. Itô*, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3065; Cembren: *M. Kodama, K. Shimoda & S. Itô*, *ibid.* **1977**, 2763; (3*Z*)-Cembren A und Cembrenen: *K. Shimada, M. Kodama & S. Itô*, *ibid.* **1981**, 4275.
- [14] *R. K. Müller & R. Keese*, «Grundoperationen der präparativen organischen Chemie», Juris Verlag, Zürich 1975.