

88. Stereochemische Korrelationen zwischen (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol, (25*S*, 26)-Dihydroxycholecalciferol, (–)-(1*S*, 5*R*)-Frontalin und (–)-(*R*)-Linalol

von Richard Barner und Josef Hübscher

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

(4. II. 83)

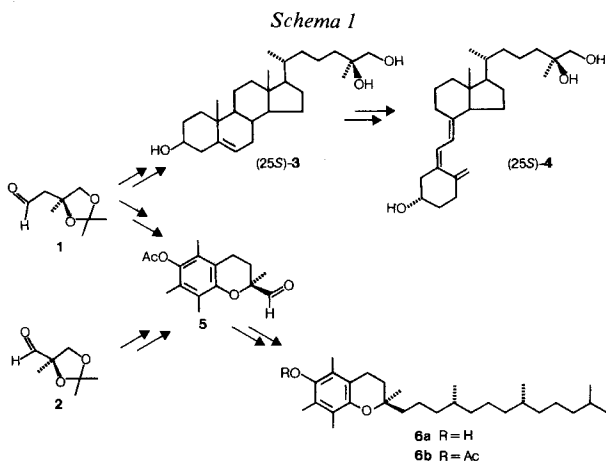
Stereochemical Correlations between (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol, (25*S*, 26)-Dihydroxycholecalciferol, (–)-(1*S*, 5*R*)-Frontalin and (–)-(*R*)-Linalol

Summary

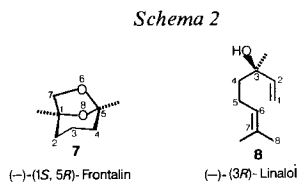
The optically active C₅- and C₄-building units **1** and **2** with their hydroxy group at a asymmetric C-atom were transformed to (–)-(1*S*, 5*R*)-Frontalin (**7**) and (–)-(3*R*)-Linalol (**8**) respectively; **1** and **2** had been used earlier in the preparation of the chroman part of (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol (**6a**, vitamin E), and for introduction of the side chain in (25*S*, 26)-Dihydroxycholecalciferol ((25*S*)-**4**), a natural metabolite of Vitamin D₃. The stereochemical correlations resulting from these conversions fit into a coherent picture with those correlations already known from literature and they confirm our earlier stereochemical assignments. A stereochemical assignment concerning the C(25)-epimers of 25, 26-Dihydroxycholecalciferol that was in contrast to our findings and that initiated the conversion of **1** and **2** to **7** resp. **8** for additional stereochemical correlations has been corrected in the meantime by the authors [26].

1. Einleitung. – Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten zur Synthese des Vitamin-D₃-Metaboliten (25, 26)-Dihydroxycholecalciferol (**4**; *Schema 1*) in der (25*S*)- bzw. (25*R*)-Form [1] zur Abklärung der Konfiguration an C(25) des natürlichen Produktes ergab sich die Notwendigkeit, die Konfiguration der von uns für den Aufbau der Seitenkette dieser Verbindung verwendeten C₅- und C₄-Bausteine **1** und **2** mit derjenigen bekannter Verbindungen zu korrelieren. Unsere stereochemischen Zuordnungen für die (25, 26)-Dihydroxycholesterinstufe **3** standen nämlich im Gegensatz zu denen anderer Autoren [2], die sich auf eine Röntgenstrukturanalyse abstützten, wobei diese zu unseren Ergebnissen gegensätzliche Zuordnung mit den Befunden einer weiteren Arbeitsgruppe [3] im Einklang schien. Die für die Synthese von (25*S*)-**3** und (25*S*)-**4** verwendeten C₄- und C₅-Bausteine **1** und **2** hatten wir schon *via* Chroman-carbaldehyd **5** zum Aufbau von (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)-*d*- α -Tocopherol (**6a**) als Acetat (**6b**), dem natürlichen Vitamin E, verwendet¹⁾ [4a];

¹⁾ Der Aufbau von (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol aus Chroman-Carbaldehyd **5** und aus einer entsprechend konfigurierten C₁₅-Seitenkette wurde erstmals von Mayer *et al.* [4b] beschrieben, wobei **5** *via* Racematspaltung eines Chromanderivates gewonnen wurde.

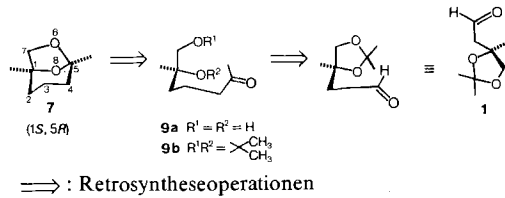


unser durch Synthese gewonnenes Produkt hatte sich in allen chemisch-physikalischen Kontrollen [4a] und im biologischen Vergleich [5] als mit dem Naturprodukt identisch erwiesen. Den zur Synthese von *d*- α -Tocopherol verwendeten C₅-Baustein **1** hatten wir ausserdem in einer einfachen Reaktionsfolge in (–)-(1*S*, 5*R*)-Frontalin (**7**; *Schema 2*), das Aggregations-Pheromon des Borkenkäfers *Dendroctonus frontalis*



ZIMM. übergeführt [6], wobei die Konfiguration des Produktes wiederum in Übereinstimmung war mit der in der Literatur angegebenen (1*S*, 5*R*)-Konfiguration von (–)-Frontalin [7]. Weder bei der Synthese von (25*S*)-Dihydroxycholecalciferol ((25*S*)-**4**) bzw. des Vorläufers (25*S*)-**3** noch bei der Synthese des Chromanteils von (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol **6a** bzw. des entsprechenden Chroman-carbaldehyds **5** und auch nicht bei der Herstellung von (–)-(1*S*, 5*R*)-Frontalin (**7**) aus unseren C₅- bzw. C₄-Bausteinen wurden chemische Reaktionen am Asymmetriezentrum vorgenommen, und die Konfigurationszuordnung für die Bausteine basierte auf Angaben der Literatur [8]. Als stereochemischer Bezugspunkt bei der Ableitung der Konfiguration an C(2) des Chromanrings von (2*R*, 4'*R*, 8'*R*)- α -Tocopherol (**6a**) hatte bei den Arbeiten von Mayer *et al.* [9] (–)-(3*R*)-Linalol (**8**) gedient und die Ergebnisse unserer Synthese [4a] waren in Übereinstimmung mit der auf dieser Basis getroffenen Konfigurationszuordnung. Die Überführung unserer C₅- und C₄-Bausteine in das entsprechend konfigurierte Linalol sollte daher den Kreis der stereochemischen Korrelationen schliessen und eventuelle Fehlzuordnungen zum Vorschein bringen.

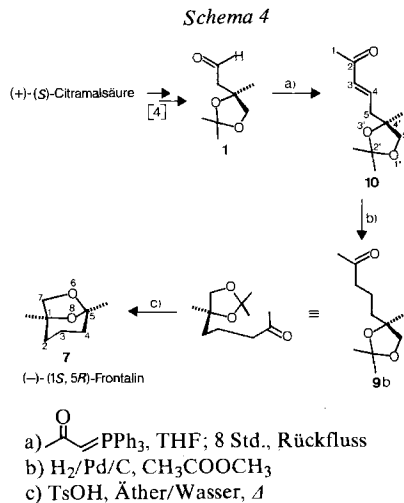
Schema 3



Im folgenden wird die Synthese von $(-)$ -(1*S*, 5*R*)-Frontalin (**7**) aus dem C₅-Baustein **1** und diejenige von $(-)$ -(3*R*)-Linalol (**8**) aus dem C₄-Baustein **2** beschrieben, und es wird gezeigt, dass die resultierenden Konfigurationszuordnungen sich korrekt in das bestehende Netzwerk stereochemischer Beziehungen einfügen.

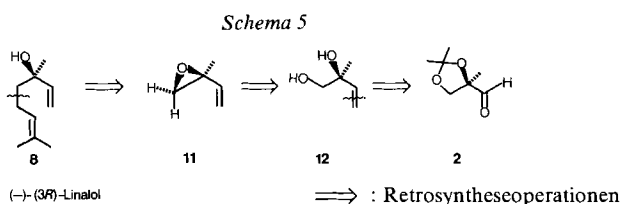
2. Synthese von $(-)$ -(1*S*, 5*R*)-Frontalin aus dem C₅-Aldehyd **1.** – Die Struktur und absolute Konfiguration von $(-)$ -Frontalin, dem (1*S*, 5*R*)-1,5-Dimethyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan, sind durch eine Synthese aus 2-Methyl-5-oxo-tetrahydrofuran-2-carbonsäure (**19**) gesichert [7]. Frontalin kann als «inneres» Acetal des Dihydroxyketons **9a** (Schema 3) angesehen werden, und diese Betrachtungsweise legt den Aufbau von **7** via Umacetalisierung eines entsprechenden «äusseren» Acetals wie z. B. **9b** nahe, wobei durch die in **9b** vorgegebene Konfiguration an C(1) gleichzeitig die Konfiguration des bei der Cyclisierung entstehenden zweiten Chiralitätszentrums C(5) bestimmt wird.

Wie aus der «Retrosynthese» in Schema 3 unmittelbar ersichtlich ist, sollte sich aus unserem Baustein **1** durch eine Verlängerung mit einem C₃-Baustein und anschliessende Umacetalisierung $(-)$ -Frontalin in einer einfachen Reaktionsfolge gewinnen lassen. Wie in Schema 4 dargestellt ist, liess sich die Synthese auf diesem Weg realisieren: unter Verwendung von Acetylidentriphenylphosphoran [10] – zur C₃-Verlängerung des Aldehyds **1** – wurde das ungesättigte Keton **10** erhalten,



dessen Hydrierung zum Keton **9b** führte, das durch Umacetalisierung in die Zielmolekel **7** übergeführt wurde.

Das aus dieser Reaktionsfolge in einer chemischen Reinheit von > 99% (GC.-Analyse) erhaltene Frontalin ergab mit den Angaben der Literatur übereinstimmende $^1\text{H-NMR}$ - und Massenspektren. Es zeigte eine optische Drehung von $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -55,5^\circ$ ($c = 1,5$, Äther) ([7]: $[\alpha]_{\text{D}} = -52,0^\circ$ ($c = 1,33$, Äther), wobei für dieses Produkt eine chemische Reinheit von 96% (GC.-Analyse) angegeben wurde). Die (1*S*, 5*R*)-Konfiguration des linksdrehenden Frontalins [7] steht entsprechend der Reaktionsfolge in *Schema 4* wiederum in Einklang mit der Konfiguration unseres C₅-Bausteins **1**. Nach Fertigstellung unserer Arbeit wurde eine Synthese von **7** aus D-Glucose beschrieben [11], die *via* Aldehyd **1** als nicht isolierte Zwischenstufe läuft und ebenfalls im Einklang mit unseren stereochemischen Zuordnungen steht.



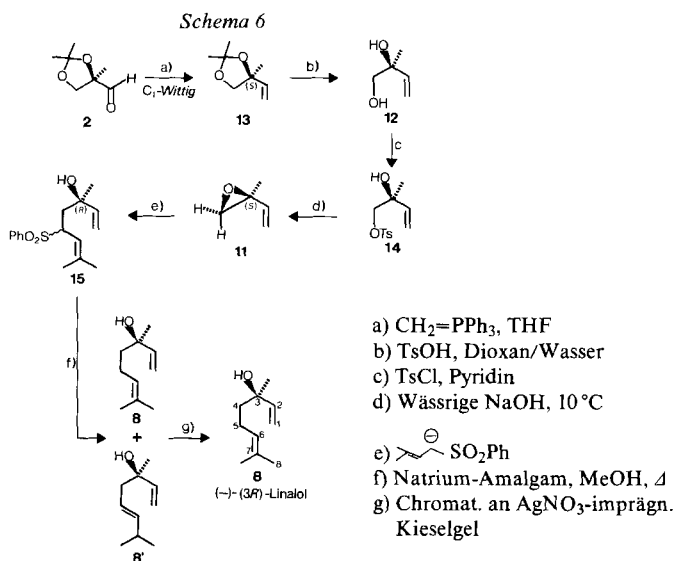
3. Aufbau von (–)-(R)-Linalol (8) aus dem C₄-Aldehyd 2. – Das der Zielmolekel **8** und unserer Ausgangsverbindung **2** gemeinsame Strukturelement ist das asymmetrische C-Atom mit tertiärer Alkoholfunktion und Methylgruppe (vgl. dazu *Schema 5*). Zur Überführung von **2** in **8** muss einerseits die Carbonylgruppe in **2** durch eine Vinylgruppe ersetzt und andererseits die primäre Hydroxygruppe (in **2** zusammen mit der tert. Hydroxygruppe als Acetonid geschützt) durch einen Prenylrest ersetzt werden. Während für die Umwandlung des Carbonyl-O-Atoms in eine Methylidengruppe sich die *Wittig*-Reaktion mit Methylidenphosphoran anbietet, ist die Wahl der Methode zur Überführung der primären Hydroxygruppe in eine Prenylgruppe eher problematisch, da das C-Atom mit der primären Alkoholfunktion dem asymmetrischen trisubstituierten C-Atom benachbart ist.

Wie schon die Arbeiten zur Tocopherol-Synthese zeigten [4a], sind Substitutionsreaktionen vom normalen $S_{\text{N}}2$ -Typ an dieser «Neopentylstellung» kaum durchführbar. Das vicinale Glykol kann jedoch *via* den primären *p*-Toluolsulfonsäureester leicht in ein Epoxid umgewandelt und dann unter Ausnutzung der Reaktivität des Oxiran-Ringes eine Substitution am primären C-Atom unter Erhaltung der Konfiguration am benachbarten C-Atom durchgeführt werden. Wird die Umwandlung der Carbonylfunktion in **2** in eine Vinylfunktion vor dem Austausch der primären Hydroxygruppe gegen eine Prenylgruppe durchgeführt, so entspricht dem zugehörigen Epoxid die Verbindung **11**, optisch aktives Isoprenoxid. Solche α, β -ungesättigte Epoxide sind zwar reaktiv gegen Nucleophile, jedoch kann der Angriff des Nucleophils auch an der C,C-Doppelbindung erfolgen: *Grignard*-Reagenzien und andere «harte Nucleophile» reagieren nach dem 1,4-Modus [12], während Alkylphenylsulfon-Anionen den Epoxid-Ring unter Alkylierung am primären C-Atom öffnen [13], so dass sich zur Einführung des Prenyl-

synthons die Verwendung vom Prenylphenylsulfon als Reagens anbietet, wobei allerdings eine anschliessende Entfernung der Sulfonylgruppe nötig ist. Vorläufer für das Epoxid **11** ist dann das Diol **12**, das aus Aldehyd **2** zu gewinnen wäre. Auf der Basis dieser retrosynthetischen Betrachtung wurde die im *Schema 6* dargestellte Reaktionsfolge zum Aufbau von (-)-(*R*)-Linalol (**8**) aus dem C₄-Aldehyd **2** ausgeführt.

Die Umsetzung von racemischem Isoprenoxid mit Prenylphenylsulfon wurde schon von *Julia* [13] beschrieben, wie auch die anschliessende reduktive Entfernung der Phenylsulfonylgruppe mit Natriumamalgam.

Die reduktive Entfernung der Sulfonylgruppe führt zu einer teilweisen Verschiebung der Doppelbindung im Prenylrest, so dass zur Isolierung der gewünschten Verbindung **8** das Isomer **8'**, das in $\approx 25\%$ gebildet wird, abzutrennen ist. Dies kann bei grösseren Mengen durch Destillation geschehen [13], bei kleineren Ansätzen wird zweckmässigerweise eine Trennung durch Chromatographie an mit Silbernitrat imprägniertem Kieselgel vorgenommen. Das aus unserer Synthese erhaltene optisch aktive Linalol **8** wurde nach chromatographischer Abtrennung von **8'** durch Destillation im Kugelrohr (110°/12 Torr) als farbloses Öl erhalten. Das Produkt war im GC. (*Carbowax*, 99% Reinheit), HPLC. (*RP-8*; MeCN/H₂O, 98% Reinheit) und im ¹H-NMR.-Spektrum von racemischem Linalol nicht zu unterscheiden. Die optische Drehung unserer Substanz betrug $[\alpha]_D^{20} = -20,7^\circ$ ($c = 0,18$; CHCl₃) ([14]: $[\alpha]_D^{20} = -19,42^\circ$ ($c = 8,15$; CHCl₃)). Zur Kontrolle der optischen Reinheit wurde unser Produkt acetyliert [15] und das ¹H-NMR.-Spektrum des Acetylderivates in Gegenwart der gleichen Gewichtsmenge Tris[3-(heptafluorpropyl-hydroxy-methyliden)-*a*-camphorato]europium (Eu(hfc)₃) aufgenommen: während das entsprechende rac. Material für das Signal der CH₃CO-Gruppe und für das Signal der tert. Methylgruppe je eine Aufspaltung in 2 Signale von ungefähr gleicher Intensität zeigten ($\Delta\delta = 0,05$ ppm), konnte bei unserem optisch aktiven Material keine Aufspaltung dieser Signale nachgewiesen werden.



Es zeigt sich, dass die gesamten hier überprüften stereochemischen Beziehungen ein kohärentes System darstellen und keine Fehlzuordnung enthalten. Es war demzufolge auch sehr unwahrscheinlich, dass bei den aus unseren C₅- und C₄-Bausteinen hergestellten Verbindungen (25 *S*, 26)-Dihydroxycholesterin (25 *S*-3) und (25 *R*, 26)-Dihydroxycholesterin (25 *R*-3) und den daraus gewonnenen entsprechenden Vitamin D₃-Derivaten (25 *S*)-4 und (25 *R*)-4 eine Fehlzuordnung bei der Konfiguration der Seitenkette vorliegen sollte: Die Röntgenstrukturanalyse eines Derivates aus unserer Synthesequenz [1] bestätigte zudem unsere stereochemischen Zuordnungen; ebenso eine von *Uskokovic et al.* [25] durchgeführte Röntgenstrukturanalyse von (25 *R*, 26)-Dihydroxycholesterin (25 *R*-3), das *via* den Antipoden der Lactonsäure **19** synthetisiert wurde.

Die beschriebenen Synthesen von (–)-(1*S*, 5*R*)-Frontalin (**7**) und (–)-(*R*)-Linalol (**8**) aus den optisch aktiven Bausteinen **1** bzw. **2** stellen somit nicht nur einen einfachen Zugang zu diesen Verbindungen dar, sondern sie bestätigen auch die absoluten Konfigurationen der in *Schema 7* zusammengefassten Verbindungen durch das Netz der stereochemischen Beziehungen²⁾.

Wir danken unseren Kollegen von der physikalischen Abteilung für die Aufnahme und Interpretation der IR-, NMR- und Massen-Spektren, für GC- und Mikroanalysen sowie für die Bestimmung der optischen Drehungen. Unseren Kollegen von der mikrobiologischen Abteilung danken wir für die Bereitstellung von (+)-(*S*)-Citramalsäure.

Experimenteller Teil

Unter Mitarbeit von Herrn *B. Dobler*

Allgemeine Bemerkungen. – Tetrahydrofuran (THF) wurde vor Gebrauch über Aluminiumoxid basisch (*Woelm*) der Aktivität I filtriert. Für die Säulenchromatographie wurde *Kieselgel 60 Merck*, 0,063–0,2 mm verwendet. Die Dünnschichtchromatogramme wurden mittels *Merck*-Fertigplatten, *Kieselgel F254* durchgeführt und mit Molybdatophosphorsäure-Sprühreagens (*Merck*)/50proz. Schwefelsäure oder mit Chromsäure entwickelt. Analytische Gas-Chromatogramme (GC.) wurden mit einem *C. Erba*-Gerät, Modell *Fractovap 2101 AC* (FID) an Glaskapillarkolonnen (20 m × 0,32 mm) beladen mit *Carbowax* (40° isotherm, dann rasch auf 100°) oder *OV 1* (3 Min. 60°, dann 20°/Min. bis 220°) aufgenommen, Trägergas Helium (0,8 kg/cm²). Die quantitative Auswertung erfolgte durch elektronische Integration (Prozentangaben bezogen auf Flächenintegrale). Optische Drehungen wurden mit dem *Perkin-Elmer Polarimeter 241* gemessen. ¹H-NMR.-Spektren wurden, wenn nicht anders vermerkt, in CDCl₃ aufgenommen. Chemische Verschiebungen (Bereiche der Signalzentren) sind in ppm relativ zu Tetramethylsilan als internem Standard (= 0 ppm) angegeben; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *qa* = Quadruplett, *m* = Multiplett, *br.* = breites, unendlich strukturiertes Signal, *J* = Kopplungskonstante in Hz. Die Massenspektren wurden auf einem *MS 9* (Manchester) aufgenommen. Nach den Massenzahlen *m/z* sind in Klammern jeweils die relativen Intensitäten in % bezogen auf den höchsten Pik (100%) angegeben.

1. Herstellung von (E)-5-[(S)-2',2',4'-Trimethyl-1',3'-dioxol-4'-yl]-3-penten-2-on (10**)** (s. *Schema 4*). – Eine Lösung von 320 mg (2,03 mmol) Aldehyd **1** [4a] (Reinheit 97,0% laut GC. (Säule: *OV 1*); [*a*]_D = –39° (*c* = 3,0, Hexan)) und von 630 mg (1,97 mmol) Acetonyliden-triphenylphosphoran [**10**] in 5 ml THF wurde 8 Std. unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde die gelbe Lösung i.RV. eingedampft und der

²⁾ Die im Gegensatz zu unseren Befunden stehenden Angaben in [2] wurden inzwischen von den Autoren korrigiert [26].

Rückstand an 30 g Kieselgel mit Essigester/Toluol 1:2 chromatographiert. Die vereinigten Reinfractionen wurden eingedampft und das verbliebene farblose Öl i.V. bei 160° destilliert, wobei 290 mg (74%) **10** erhalten wurden. Reinheit laut GC. (Säule: *OV 1*) 93,6%; $[\alpha]_D^{20} = -35,0^\circ$ ($c = 3,0$, CHCl_3). – GC. (Säule: *OV 1*): t_R (**1**) = 127 s; t_R (**10**) = 410 s. – DC. (Toluol/Essigester 2:1: R_f (**1**) = 0,39; R_f (**10**) = 0,30. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 1,32 (s, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(4')$); 1,41 (s, $2 \text{H}_3\text{C}-\text{C}(2')$); 2,27 (s, $\text{H}_3\text{C}(1)$); 2,49 (d, $J(4,5) = 8$, $2 \text{H}-\text{C}(5)$); 3,72 und 3,88 (*AB*-System, $J(AB) = 9$, $2 \text{H}-\text{C}(5')$); 6,12 (d, $J(3,4) = 16$, $\text{H}-\text{C}(3)$); 6,55–7,10 ($d \times t$, $\text{H}-\text{C}(4)$).

2. Herstellung von 5-[(*S*)-2,2',4'-Trimethyl-1',3'-dioxol-4'-yl]-2-pentanon (9b**).** – Eine Lösung von 288 mg (1,44 mmol) **10** in 10 ml $\text{CH}_3\text{COOCH}_3$ wurde mit H_2 über 300 mg 5proz. Pd/C behandelt. Die H_2 -Aufnahme (34 ml) war nach 15 Min. beendet. Anschliessend wurde durch *Celite* filtriert, mit Äther nachgewaschen, das Filtrat eingedampft und das verbliebene farblose Öl i.V. bei $\approx 170^\circ$ destilliert, wobei 266 mg (92%) **9b** erhalten wurden, $[\alpha]_D^{20} = -0,6^\circ$ ($c = 2,3$, CHCl_3). – GC. (Säule: *OV 1*): t_R (**9b**) > t_R (**10**) (413,5 gegenüber 410 s). – DC. (Toluol/Essigester 2:1): R_f (**9b**) = 0,34. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 1,26 (s, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(4')$); 1,37 (s, $2 \text{H}_3\text{C}-\text{C}(2')$); 1,52 (m, $2 \text{H}-\text{C}(4)$ und $2 \text{H}-\text{C}(5)$); 2,12 (s, $\text{H}_3\text{C}(1)$); 2,47 (m, $2 \text{H}-\text{C}(3)$); 3,64 und 3,82 (je d, $J(AB) = 8$, $2 \text{H}-\text{C}(5')$).

3. Herstellung von (1*S*,5*R*)-1,5-Dimethyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan ((-)-*S*)-Frontalin (7**).** – Die Lösung von 233 mg **9b** und 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 20 ml Äther wurde 3 Std. unter Rückfluss erhitzt (Kontrolle der Reaktion durch GC. oder DC.). Nach Abkühlen auf RT. wurde die Ätherphase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und bei 100 Torr eingedampft. Der leichtflüchtige, wasserklare Rückstand wurde im Kugelrohr bei 90–95°/100 Torr destilliert, wobei 110 mg ($\approx 67\%$) **7** als dünnflüssiges Öl erhalten wurden. Reinheit laut GC. (Säule: *OV 1*) > 99%; $[\alpha]_D^{20} = -55,5^\circ$ ($c = 1,5$, Äther) ($[\eta]_D^{20} = -52,0^\circ$ ($c = 1,63$, Äther); Reinheit laut GC. 96%; $[\eta]_D^{20} = -54,4^\circ$ ($c = 1,33$, Äther)). – $^1\text{H-NMR}$. (90 MHz): 1,31 und 1,42 (je s, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(1)$ und $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(5)$); 1,64 (m, $2 \text{H}-\text{C}(2)$, $\text{H}-\text{C}(3)$ und $\text{H}-\text{C}(4)$); 3,46 und 3,92 (je d, $J(AB) = 7$, $2 \text{H}-\text{C}(7)$). Durch Zugabe der 2fachen Gewichtsmenge $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ wurden in einer Probe von rac-**7** die Signale der beiden Methylgruppen jeweils in zwei Signale von ungefähr gleicher Intensität aufgespalten ($\Delta\delta = 0,01$ bzw. 0,05 ppm); bei **7** selbst ((*S*)-Frontalin) liess sich eine solche Aufspaltung der Methylsignale nicht nachweisen. – MS.: 142 (M^+).

Bei der Kugelrohrdestillation wurden noch 18 mg ($\approx 10\%$) einer zweiten Fraktion erhalten, die zu 88% (GC.) aus **7** bestand; sie wurde nicht weiter aufgetrennt.

4. Herstellung von (RS)-2,2,4-Trimethyl-4-vinyl-1,3-dioxolan((RS)-13**)** (s. *Schema 6*). – Eine Suspension von 18,3 g (51,3 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 100 ml THF (durch *Alox* filtriert) wurde bei -30° unter Rühren tropfenweise mit 26 ml 2*M* BuLi (in Hexan) versetzt und das Gemisch anschliessend bei RT. noch 45 Min. gerührt. Zu der so erhaltenen gelben Suspension von Methylidenphosphoran wurden 6,7 g (45 mmol) (RS)-2,2,4-Trimethyl-1,3-dioxolan-4-carbaldehyd ((RS)-**2**) [**4a**] (96,7prozentig gemäss GC., Säule: *Carbowax*) in 30 ml THF unter Rühren allmählich gefügt und das Gemisch bei RT. 40 Std. nachgerührt. Dann wurde mit 100 ml Wasser versetzt und 3mal mit je 100 ml Äther ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen wurden nach Neutralwaschen mit Wasser über Na_2SO_4 getrocknet, bei 40°/300 Torr eingedampft und der Rückstand bei 100 Torr destilliert, wobei drei Fraktionen erhalten wurden, deren Gehalt an (RS)-**13** gas-chromatographisch (Säule: *Carbowax*) bestimmt wurde (t_R (**13**) = 179 s; t_R (**2**) = 162 s). *Fraktion 1*: Kp. $\approx 35^\circ$, 2,55 g, Gehalt 54,6%; *Fraktion 2*: Kp. $\approx 45-55^\circ$, 2,08 g, Gehalt 85,2%; *Fraktion 3*: Kp. $\approx 100^\circ$, 0,41 g, Gehalt 61,5%. Die Gesamtausbeute an (RS)-**13** errechnet sich daraus zu 53,5%. Durch nochmalige fraktionierte Destillation wurde eine Probe von (RS)-**13** als reine Verbindung erhalten. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 1,35, 1,38 und 1,40 (3 s, $2 \text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$ und $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(4)$); 3,77 (*AB*-System, $\Delta\nu = 4,3$ Hz, $J = 7$, $2 \text{H}-\text{C}(5)$); 5,22 (*AB*-Teil eines *ABX*-Systems, $J(AB) \approx 2$, $J(AX) \approx 15$, $J(BX) \approx 10$, $\text{CH} = \text{CH}_2$); 5,93 (*X*-Teil des *ABX*-Systems, $J(AX) \approx 15$, $J(BX) \approx 10$, $\text{CH} = \text{CH}_2$).

5. Herstellung von (RS)-2-Methyl-3-buten-1,2-diol ((RS)-12**).** – Eine Lösung von 340 mg (3,33 mmol) (RS)-**13** in 50 ml Dioxan wurde mit 70 mg *p*-Toluolsulfonsäure in 15 ml Wasser versetzt und das Gemisch 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT. wurde der Katalysator durch Zugabe von festem NaHCO_3 neutralisiert, die Lösung i.R.V. eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und diese Lösung durch Kieselgel filtriert und i.R.V. eingedampft. Der Rückstand wurde im Kugelrohr bei 160° (Badtemp.)/0,07 Torr destilliert, wobei 304 mg (89%) (RS)-**12** als farbloses Öl erhalten wurden. –

$^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 1,30 (*s*, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); 3,20 (*s*, $\text{HO}-\text{C}(2)$); 3,25 (*d*, $\text{HO}-\text{C}(1)$, $J=8$); 3,45 (*d*, 2 $\text{H}-\text{C}(1)$, $J=7$); 5,24 (*AB*-Teil eines *ABX*-Systems, $J(\text{AB})\approx 2$, $J(\text{AX})\approx 12$, $J(\text{BX})\approx 10$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,93 (*X*-Teil des *ABX*-Systems, $J(\text{AX})\approx 14$, $J(\text{BX})\approx 10$, $\text{CH}=\text{CH}_2$). – MS.: 87 (3, M^+-CH_3), 84 (5, $\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 71 (100, $\text{M}^+-\text{CH}_2\text{OH}$), 55 (15), 43 (50).

6. Herstellung von (S)-2-Methyl-3-buten-1,2-diol (12). – 6.1. *Herstellung von (S)-2,2,4-Trimethyl-4-vinyl-1,3-dioxolan (13)*. Aus 19,9 g (55,8 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid, 20,9 ml 2M BuLi (in Hexan) und 4,02 g (24,5 mmol) (*R*)-2 (87,6prozentig gemäss GC., Säule: Carbowax) [4a] analog zu Kap. 4. Die so erhaltene Lösung von 13 wurde direkt für die anschliessende Umsetzung verwendet.

6.2. *Öffnung des Acetonids zum Diol 12*. Analog zu Kap. 5. Es wurden dabei 980 mg 12 (39% bezogen auf 2) als farbloses Öl erhalten; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4,83^\circ$ ($c=1,37$, CHCl_3). Das Produkt war im $^1\text{H-NMR}$ - und Massenspektrum wie auch im DC. (Äther, $\text{Rf}=0,25$) von (*RS*)-12 nicht unterscheidbar.

7. Herstellung von (S)-2-Methyl-1-tosyloxy-3-buten-2-ol (14). – Eine Lösung von 980 mg (9,60 mmol) 12 in 8 ml CH_2Cl_2 wurde mit 1,90 ml Pyridin und 2,20 g (11,7 mmol) Tosylchlorid versetzt und 6 Std. bei RT. stehengelassen. Dann wurde mit Eiswasser versetzt, mit Äther erschöpfend extrahiert, die vereinigten Ätherphasen mit Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde an Kieselgel mit Hexan/Äther/Essigester 4:4:1 chromatographiert; dabei wurden 2,03 g (83%) (*S*)-14 als farblose Kristalle vom Smp. 42–43° erhalten; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13,7^\circ$ ($c=1,36$, CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$. (80 MHz): 1,29 (*s*, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); 1,24 (*s*, $\text{HO}-\text{C}(2)$); 2,48 (*s*, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$); 3,92 (*s*, 2 $\text{H}-\text{C}(1)$); 5,29 (*AB*-Teil eines *ABX*-Systems, $J(\text{AB})\approx 2$, $J(\text{AX})\approx 16$, $J(\text{BX})\approx 9$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,89 (*X*-Teil des *ABX*-Systems, $J(\text{AX})\approx 14$, $J(\text{BX})\approx 10$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7,40 und 7,87 (2 *d*, mit Feinstruktur, 4 arom. H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$ (256,32) Ber. C 56,23 H 6,29% Gef. C 56,42 H 6,37%

8. Herstellung von (RS)-2-Methyl-1-tosyloxy-3-buten-2-ol ((RS)-14). – Die Herstellung von (*RS*)-14 aus (*RS*)-12 erfolgte in Analogie zu Kap. 7. (*RS*)-14 war im DC. und $^1\text{H-NMR}$. von (*S*)-14 nicht unterscheidbar; sie wurde als farbloses, zähes Öl erhalten.

9. Herstellung von (S)-1,2-Epoxy-2-methyl-3-buten (11). – In einem aufrecht gestellten Kugelrohr wurden 2,03 g (7,93 mmol) 14 mit 1,85 ml 28proz. NaOH-Lösung 2 Std. bei 10° verrührt (Magnetrührer) und anschliessend das gebildete Epoxid aus dem Gemisch im Kugelrohrföfen bei 98° (Badtemp./744 Torr abdestilliert. Es wurden auf diese Weise 668 mg ($\approx 100\%$) farbloses, laut GC.-Analyse (Säule: Carbowax) 87proz. (*S*)-11 erhalten. Dieses Material wurde direkt für die anschliessende Umsetzung mit Prenylphenylsulfon (Kap. 11) verwendet. Eine analysenreine Probe wurde durch Redestillation des aus einem analogen Ansatz erhaltenen Produktes gewonnen. – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 1,56 (*s*, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(2)$); 2,87 (*AB*-System, $\Delta\nu=5$ Hz, $J=6$, 2 $\text{H}-\text{C}(1)$); 5,35 (*AB*-Teil eines *ABX*-Systems, $J(\text{AB})\approx 2$, $J(\text{AX})\approx 12$, $J(\text{BX})\approx 4$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,80 (2 *d*, *X*-Teil des *AB*-Systemes, $J(\text{AX})\approx 12$, $J(\text{BX})\approx 4$, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

10. Herstellung von (RS)-1,2-Epoxy-2-methyl-3-buten ((RS)-11). – Analog zu Kap. 9. Das Produkt war im GC. und $^1\text{H-NMR}$. von (*S*)-11 nicht unterscheidbar.

11. Herstellung von (3*R*,5*RS*)-3,7-Dimethyl-5-phenylsulfonyl-1,6-octadien-3-ol (15). – Das im Kap. 9 erhaltene Epoxid (*S*)-11 (668 mg, 7,95 mmol) wurde mit dem Anion von Prenylphenylsulfon (52 mmol), 18 Std. nach den Angaben von [13] reagieren gelassen. Das Gemisch wurde mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die mit Wasser neutral gewaschenen und über Na_2SO_4 getrockneten Ätherphasen wurden i. RV. eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Toluol/Essigester 2:1 chromatographiert, wobei 1,85 g (83,4%) 15 als farbloses Öl erhalten wurden; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8,35^\circ$ ($c=0,88$, CHCl_3). – $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 1,10 und 1,60 (je 2 *d*, $J=1,5$, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(7)$ und 3 $\text{H}-\text{C}(8)$ (Diastereomere), $\Delta\nu=5$ Hz und 3,2 Hz); 1,27 und 1,31 (je *s*, $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(3)$ (Diastereomere); 1,9 und 2,6 (2 *m*, je 1 $\text{H}-\text{C}(4)$); 3,9 (*m*, $\text{H}-\text{C}(5)$); 5,1 (*m*, 2 $\text{H}-\text{C}(1)$ und $\text{H}-\text{C}(6)$); 5,8 und 5,9 (je 2 *d*, $\text{H}-\text{C}(2)$, $\Delta\nu=13$ Hz, $J\approx 10$); $\approx 7,7$ (*m*, arom. H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}$ (294,41) Ber. C 65,28 H 7,53 S 10,89% Gef. C 65,0 H 7,78 S 10,63%

Die Analyse wurde auf einen CH_2Cl_2 -Gehalt von 3,24% korrigiert.

12. Herstellung von (3*RS*, 5*RS*)-3,7-Dimethyl-5-phenylsulfonyl-1,6-octadien-3-ol (RS-15). – Nach [13]. Ausbeute 97%.

13. Herstellung von (3*R*)-3,7-Dimethyl-1,6-octadien-3-ol (8, (R)-Linalol). – Eine Lösung von 600 mg (2,04 mmol) **15** in 20 ml CH₃OH wurde mit 313 mg Na-Amalgam (5%) 1 Std. bei RT. verrührt (exotherme Reaktion³). Nach Zugabe von ges. NaCl-Lösung wurde das Gemisch 3mal mit 30 ml Pentan extrahiert; die vereinigten Pentanphasen wurden über K₂CO₃ getrocknet, i.RV. eingengt und der Rückstand an mit Silbernitrat beschichtetem Kieselgel (30%) mit Toluol/Essigester 2:1 chromatographiert. Nach Eindampfen der entsprechenden Fraktionen wurde das Produkt im Kugelrohr bei 110°/12 Torr destilliert, wobei 85 mg (27%) (R)-Linalol als farbloses Öl erhalten wurden; $[\alpha]_D^{20} = -20,7^\circ$ ($c = 0,18$, CHCl₃) ([14]); $[\alpha]_D^{20} = -20,6^\circ$ (CHCl₃) und $-19,42^\circ$ ($c = 8,15$, CHCl₃); $[\alpha]_D^{20} = -25,2^\circ$ ($c = 1,08$, (RS)-Linalol); daraus berechnet auf Reinsubstanz ($d = 0,861$ g/ml) $[\alpha]_D^{20} = -21,7^\circ$. – GC. (Säule: Carbowax): 3 Min. 60°, dann 20°/Min. bis 160°, $t_R = 283$ s. Reinheit: 99,13%. – ¹H-NMR. (80 MHz): 1,32 (s, H₃C–C(3)); 1,66 (s, HO–C(3)); 1,72 (s, H₃C–C(7) und 3 H–C(8)); 1,7 (m, 2 H–C(4)); 2,1 (m, 2 H–C(5)); 5,2 (br. m, H–C(6)); 5,22 (AB-Teil eines ABX-Systems, $J(AB) \approx 2$, $J(AX) \approx 16$, $J(BX) \approx 11$, 2 H–C(1)); 6,02 (X-Teil des ABX-Systems, $J(AX) \approx 16$, $J(BX) \approx 10$, H–C(2)).

C₁₀H₁₈O (154,25) Ber. C 77,87 H 11,76% Gef. C 77,71 H 11,99%

Zur Kontrolle der optischen Reinheit des Produktes wurde eine Probe acetyliert⁴) (vgl. Kap. 15) und nach chromatographischer Reinigung (Kieselgel, Pentan) das ¹H-NMR.-Spektrum des Acetylderivates in Gegenwart der gleichen Gewichtsmenge Eu(hfc)₃ gemessen. Während bei der racemischen Verbindung die Signale der Methylgruppe an C(3) und der Acetylgruppe in je 2 sauber getrennten Linien von ungefähr gleicher Intensität aufgespalten werden (vgl. Kap. 15), konnte bei der optisch aktiven Verbindung, dem Acetylderivat von **8** keine solche Aufspaltung nachgewiesen werden.

14. Herstellung von (3*RS*)-3,7-Dimethyl-1,6-octadien-3-ol ((RS)-8, (RS)-Linalol). – Nach [13]. Die Abtrennung der isomeren Verbindung (teilweise Verschiebung der Doppelbindung bei der reduktiven Entfernung der Sulfogruppe) erfolgte durch Destillation, wobei das gewünschte Linalol in 59% Ausbeute erhalten wurde.

15. Herstellung von Essigsäure-(3*RS*)-3,7-dimethyl-1,6-octadien-3-yl-ester ((RS)-Linalylacetat). – Nach [15]. – ¹H-NMR. (80 MHz): 1,53 (s, H₃C–C(3)); 1,61 (d, $J = 7$, H₃C–C(7), 3 H–C(8)); 2,00 (s, CH₃COO); $\approx 1,8$ –2,1 (m, 2 H–C(4) und 2 H–C(5)); 5,1 (br. m, H–C(6)); 5,11 (AB-Teil eines ABX-Systems, $J(AB) \approx 1$, $J(AX) \approx 17$, $J(BX) \approx 10$, 2 H–C(1)); 5,99 (X-Teil des ABX-Systems, $J(AX) \approx 17$, $J(BX) \approx 10$, H–C(2)).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. Barner, J. Hübscher, J. J. Daly & P. Schönholzer, *Helv. Chim. Acta* 64, 915 (1981).
- [2] M. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard & J. Redel, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1097, sowie weitere in [1] zitierte Veröffentlichungen.
- [3] N. Koizumi, M. Morisaki & N. Jkekawa, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2899.
- [4] a) R. Barner & M. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 62, 2384 (1979).
b) H. Mayer, P. Schudel, R. Rüegg & O. Isler, *Helv. Chim. Acta*, 46, 650 (1963).
- [5] H. Weiser & M. Vecchi, *Int. J. Vit. & Nutr. Res.* 52, 351 (1982).
- [6] A. Fischli in: 'Modern Synthetic Methods' 1980, Vol. 2, S. 313 (Herausg. R. Scheffold), Salle und Sauerländer, Frankfurt am Main.

³) Eine längere Reaktionsdauer, z.B. Rühren über Nacht, ergab keine Ausbeuteverbesserung. Bei grösseren Ansätzen wurde die Reaktionswärme mittels Wasserbad (20°) abgeführt.

⁴) Die Umsetzung mit α -Methoxy- α -trifluormethylphenylessigsäurechlorid zur Bestimmung der optischen Reinheit gelang auch in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin nicht.

- [7] a) *K. Mori*, *Tetrahedron* *31*, 1381 (1975).
b) *D. R. Hicks & B. Fraser-Reid*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1976, 869.
- [8] *P. A. Stadler, A. J. Frey & A. Hofmann*, *Helv. Chim. Acta* *46*, 2300 (1963); vgl. auch [4].
- [9] *H. Mayer, P. Schudel, R. Rüegg & O. Isler*, *Helv. Chim. Acta* *46*, 963 (1963).
- [10] *F. Ramirez & S. Dershowitz*, *J. Org. Chem.* *22*, 41 (1957).
- [11] *H. Ohrui & S. Emoto*, *Agr. Biol. Chem.* *40*, 2267 (1976).
- [12] *C. Cahiez, A. Alexakis & J. F. Normant*, *Synthesis* 1978, 528.
- [13] *M. Julia & P. Uguen*, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1976, 513.
- [14] *G. Ohloff & E. Klein*, *Tetrahedron* *18*, 37 (1962).
- [15] *G. Höfle, W. Steglich & H. Vorbrüggen*, *Angew. Chem.* *90*, 602 (1978).
- [16] *P. A. Stadler, A. J. Frey & A. Hofmann*, *Helv. Chim. Acta* *46*, 2300 (1963).
- [17] *N. Cohen, R. J. Lopresti & G. Saucy*, *J. Am. Chem. Soc.* *101*, 6710 (1979).
- [18] *H. P. Sigg & H. P. Weber*, *Helv. Chim. Acta* *51*, 1395 (1968).
- [19] *R. H. Cornforth, J. W. Cornforth & G. Popják*, *Tetrahedron* *18*, 1351 (1962).
- [20] a) *P. A. von der Mühl, G. Settini, H. Weber & D. Arigoni*, *Chimia* *19*, 595 (1965).
b) *H. P. Weber*, *Diss. ETH Zürich (Promot. Nr. 3591)* 1965.
- [21] *R. H. Cornforth, J. W. Cornforth & V. Prelog*, *Liebigs Ann. Chem.* *634*, 197 (1960).
- [22] *J. M. Ohrt & R. Parasrathy*, *Acta Cryst. (Suppl.)* 1969, 198.
- [23] *M. Eberle & D. Arigoni*, *Helv. Chim. Acta* *43*, 1508 (1960).
- [24] siehe die in [23] zitierte umfangreiche Literatur.
- [25] *J. J. Partridge, S.-J. Shiuuey, N. K. Chadha, E. G. Baggolini, J. F. Blount & M. R. Uskoković*, *J. Am. Chem. Soc.* *103*, 1253 (1981).
- [26] *M. Cesario, J. Guilhem, C. Pascard & J. Redel*, *Tetrahedron Lett.* 1980, 1588; vgl. auch [1].