

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

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

### Asymmetrische Alkylierung und asymmetrische Epoxidierung als Methoden zur Einführung der (*R*)-Konfiguration an C(2) des Chroman-Systems

von Josef Hübscher und Richard Barner\*

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

Herrn Dr. Otto Isler zum 80. Geburtstag gewidmet

(20.IV.90)

---

#### Total Synthesis of Naturally Occurring $\alpha$ -Tocopherol. Asymmetric Alkylation and Asymmetric Epoxidation as Means to Introduce (*R*)-Configuration at C(2) of the Chroman Moiety

Based on the reductive, stereospecific ring closure of (2*R*,4'*R*,8'*R*)- $\alpha$ -Tocopherylquinone<sup>2)</sup> or corresponding analogues with a short, functionalized side chain (**B**, *Scheme 1*) to **1** resp. the chroman system of **1** (**C**), two different approaches for the introduction of the required tertiary methyl-substituted alcohol structure in the side chain of the aromatic precursors (**A**, *Scheme 1*) were developed. The first approach uses asymmetric alkylation in three different versions featuring *a*) diastereoselective steering with chiral auxiliaries **I–IV** (*Scheme 2*) attached as esters to  $\alpha$ -keto acids, *b*) intermediate transfer of chirality in an ester enolate (from **18**, *Scheme 4*) derived from an optically active  $\alpha$ -hydroxyacid, *c*) enantioselective alkylation of phytenal (**20**) and subsequent ring closure with chirality transfer (*Schemes 5–7*). The second approach is based on the asymmetric epoxidation of  $\beta$ -metallyl alcohol (*Sharpless* epoxidation), the corresponding epoxyalcohol being converted *in situ* to the (*S*)- or (*R*)-chlorodiol (*S*)- and (*R*)-**29**, respectively, for isolation (*Schemes 8* and *9*). Nucleophilic epoxide opening with a (3*R*,7*R*)-3,7,11-trimethyldodecyl (C<sub>15</sub><sup>\*\*\*</sup>) and an ArCH<sub>2</sub> unit in appropriate sequence is used to assemble the C-framework of the target molecule *via* corresponding epoxide intermediates from either chlorodiol. Combined with the use of the methoxymethyl-ether function for protection of the hydroquinone system, the epoxide approach provides a short route to **1** (*Scheme 10*).

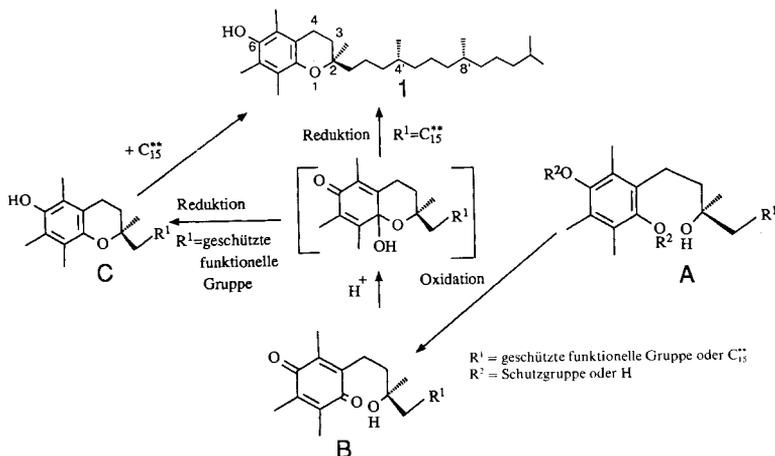
---

**1. Einleitung.** – In einer früheren Arbeit [1a] haben wir gezeigt, dass die stereospezifische reduktive Cyclisierung von 'Tocopherylchinon' (*Scheme 1*; s. **B** R<sup>1</sup> = C<sub>15</sub><sup>\*\*\*2)</sup>), wie sie von Mayer *et al.* beschrieben wurde [2], eine präparative Möglichkeit bietet, die korrekte Konfiguration an C(2) von (2*R*,4'*R*,8'*R*)- $\alpha$ -Tocopherol (**1**) über einen tertiären Me-substituierten Alkohol **A** (R<sup>1</sup> = C<sub>15</sub><sup>\*\*\*</sup>) entsprechender Konfiguration einzuführen, wobei der Ringschluss unter Konfigurationserhaltung erfolgt; vgl. dazu auch [1b]. Diese stereospezifische Cyclisierung gelingt sowohl bei Vorliegen des gesamten C-Gerüsts (R<sup>1</sup> = C<sub>15</sub><sup>\*\*\*</sup>) als auch bei Verwendung kettenverkürzter, funktioneller Derivate (R<sup>1</sup> = geschützte,

<sup>1)</sup> 4. Mitteilung, s. [1a].

<sup>2)</sup> C<sub>15</sub><sup>\*\*\*</sup> = (3*R*,7*R*)-3,7,11-Trimethyldodecyl.

Schema 1



funktionelle Gruppe), an die nach Ringschluss ( $\rightarrow$ C) das entsprechende Kettenstück unter Bildung von **1** angefügt wird. In späteren Arbeiten [3] wurde von unseren Kollegen in Nutley gezeigt, dass bei geeigneten Bedingungen auch auf der Hydrochinon-Stufe A ( $R^2 = H$ ) stereospezifische Cyclisierung eintritt, welche sich analog *via* einen Redox-Cyclus über Spuren des sich leicht bildenden Chinons formulieren lässt.

Während in unserer früheren Arbeit die korrekte Konfiguration der tertiären Me-substituierten Alkohol-Gruppen einerseits durch Racematspaltung eines  $C_4$ -Synthons, andererseits durch mikrobiologische Transformation eines  $C_5$ -Bausteines eingeführt wurde, soll im folgenden über die Herstellung der tertiären Me-substituierten Alkohol-Struktur durch asymmetrische Alkylierung von Carbonyl-Vorläufern und durch asymmetrische Epoxidierung von entsprechenden Allylalkoholen, insbesondere von  $\beta$ -Methallylalkohol, berichtet werden.

**2. Asymmetrische Alkylierung.** – 2.1. *Diastereoselektive Alkylierung von C(2)-Carbonyl-Vorläufern*<sup>3)</sup>). Die asymmetrische Alkylierung eines C(2)-Carbonyl-Vorläufers zum entsprechenden tertiären Alkohol entsprechend **A** in *Schema 1* kann entweder durch direkte enantioselektive Reaktion mit einem chiralen Alkylierungsreagenz erfolgen oder durch diastereoselektive Umsetzung mit einem achiralen Reagenz. Da für unseren Substrat-Typ geeignete Alkylierungsmethoden, die hohe Enantioselektivität erwarten liessen, kaum verfügbar waren, wandten wir uns zunächst den diastereoselektiven Methoden zu (über eine enantioselektive Alkylierung, s. unten). Hierbei muss das Substrat über eine optisch aktive Gruppe verfügen, die den Angriff des achiralen Reagenz stereoselektiv steuert und sich zur Erreichung hoher Selektivität zweckmässigerweise möglichst nahe bei der zu alkylierenden CO-Gruppe befindet. Auf der Basis unserer früheren Arbeit schien es sinnvoll, die für die Verknüpfung mit der Seitenkette vorgesehene Funktionalisierung in  $\alpha$ -Stellung zur CO-Gruppe für das intermediäre Anfügen einer Steuer-Gruppe zu verwenden, die nach erfolgter Alkylierung wieder entfernt wird. Von einem solchen

<sup>3)</sup> Die Bezifferung entspricht derjenigen des Zielmoleküls **1**.

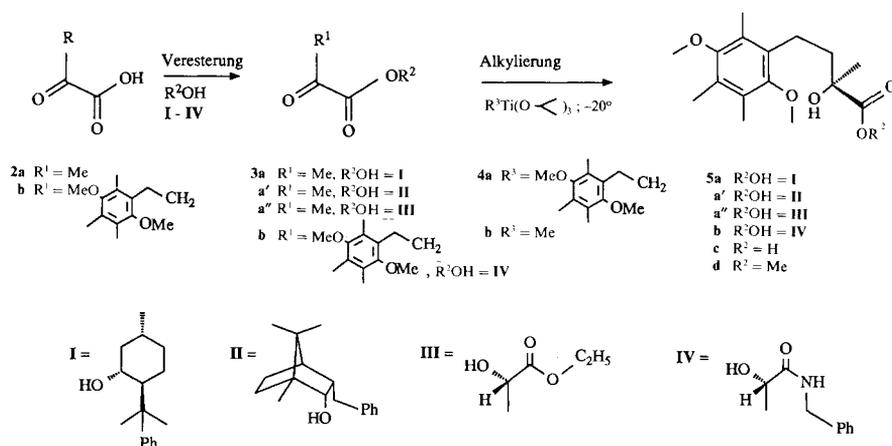
) Nur die für das Anfügen einer  $C_{15}$ -Kette brauchbaren Chroman-Derivate werden berücksichtigt.

Steuer-Reagenz ist zu fordern, dass es zu hoher optischer Induktion führt, dass es ferner leicht *via* die funktionelle Gruppe angefügt und nach erfüllter Aufgabe wieder leicht entfernt werden kann, und schliesslich soll es genügend stabil sein, um möglichst oft in dieser Sequenz eingesetzt werden zu können.

Auf der Suche nach einer möglichst optimalen Kombination dieser Gesichtspunkte prüften wir zunächst das von *Mukaiyama* [4] für die stereokontrollierte Alkylierung von  $\alpha$ -Ketoaldehyden zu  $\alpha$ -Hydroxyaldehyden eingeführte Steuer-Reagenz (*S*)-2-Anilino-methylpyrrolidin, das aus (*S*)-Prolin hergestellt wird und *via* das entsprechende  $\alpha$ -Keto-aminol eingesetzt wird. Die in unseren Versuchen bei  $-78^\circ$  erhaltenen *ee*-Werte von *ca.* 70% waren unbefriedigend (Alkylierung mit MeMgBr). In einer nach Abschluss unserer Arbeiten erschienenen Mitteilung [5] wurde für die gleiche Reaktionsfolge mit Alkylierung bei  $-100^\circ$  ein *ee*-Wert von  $\geq 95\%$  zitiert. Da sich die Stabilität des Diamins bei mehrmaliger Verwendung als problematisch erwies und zudem bei der Alkylierung sehr tiefe Temperaturen einzuhalten sind, prüften wir weitere Möglichkeiten zur Einführung der gewünschten tertiären Me-substituierten Alkohol-Struktur.

Sehr attraktiv erschien uns die von *Whitesell et al.* [6] beschriebene Methode, bei der  $\alpha$ -Ketosäuren mit geeigneten optisch aktiven Alkoholen verestert und anschliessend mit hoher optischer Induktion alkyliert werden<sup>5</sup>). Als besonders geeignet wird dabei das erstmal von *Corey* bei *Diels-Alder*-Reaktionen [7] eingesetzte (–)-8-Phenylmenthol **I** beschrieben. In *Schema 2* ist eine von uns ausgearbeitete Reaktionsfolge zur Herstellung von (*S*)-Chromancarbonsäure **5c** unter Verwendung von **I** dargestellt: aus Brenztraubensäure (**2a**) und **I** wird zunächst der  $\alpha$ -Ketoester **3a** hergestellt, dessen Keto-Gruppe dann mit Ti-Reagenz **4a** (gewonnen aus dem entsprechenden *Grignard*-Reagenz) bei  $-20^\circ$  zum Hydroxyester **5a** alkyliert wird, der zu **5c** (*ee*-Wert 95%) verseift werden kann. Die Verwendung des Ti-Reagenzes [8] erlaubt die Durchführung der Alkylierung bei  $-20^\circ$  ohne Einbusse an optischer Induktion im Vergleich zur direkten Verwendung der Mg-Verbindung bei  $-78^\circ$ . Die optische Reinheit von **5c** kann durch Umkristallisation

Schema 2



<sup>5</sup>) Die Methode geht auf Arbeiten von *Prelog* [11] zurück; neu sind die hohe *de*-Werte liefernden Steuer-Reagenzien.

noch verbessert werden. Die Verwendung des von *Oppolzer et al.* [9] für die Steuerung bei *Diels-Alder*-Reaktionen eingesetzten (+)-3-*endo*-Benzylborneols (**II**, aus (+)-Campher) in der obigen Sequenz (s. *Schema 2*, **2a**→**3a'**→**5a'**) liefert ebenfalls hohe ee-Werte, wobei die Stabilität des Borneols **II** im Vergleich zu (–)-8-Phenylmenthol **I** bei mehrfacher Verwendung vorteilhaft ist.

Im Bestreben, mit einem leicht zugänglichen Steuer-Reagenz zum Ziel zu kommen, prüften wir auch Derivate der optisch aktiven Milchsäure (Derivate der natürlichen Milchsäure wurden von *Helmchen et al.* [10] bei *Diels-Alder*-Reaktionen eingesetzt). Es zeigte sich, dass Ester der natürlichen Milchsäure, z. B. **III** (**2a** über OH–C(2) von **III** verestert), hohe Diastereoselektivität ergeben (*Schema 2*, **2a**→**3a''**→**5a''**), mit der gewünschten (*S*)-Konfiguration des  $\alpha$ -Hydroxyesters. Die Verwendung des Benzylamids **IV** der (+)-L-Milchsäure als Steuer-Reagenz liefert als Ester von **2a** die (*R*)-konfigurierte  $\alpha$ -Hydroxysäure; entsprechend liefert Benzylamid **IV** als Ester **3b** der 4-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-2-oxobutansäure (**2b**) bei der Alkylierung mit (Triisopropoxy)methyltitan (**4b**) bei  $-20^\circ$  die gewünschte (*S*)-Konfiguration (*Schema 2*, **2b**→**3b**→**5b**). Da sich **2b** einfach *via* Aldolkondensation von **2a** (Na-Salz) mit 2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylbenzaldehyd (**15**) und anschliessende selektive Hydrierung der Doppelbindung gewinnen lässt (vgl. unten, *Schema 4*) und **4b** leichter zugänglich ist als **4a**, stellt diese Sequenz einen günstigen Zugang zum gewünschten (*S*)- $\alpha$ -Hydroxyester dar.

Die bei Verwendung von (–)-8-Phenylmenthol **I** beobachtete hohe enantiofaciale Selektivität ist nach *Whitesell* als Abschirmung der einen Seite des  $\pi$ -Systems der CO-Gruppe durch periplanare Anordnung mit dem aromatischen Ring unter 'cisoider' Orientierung der CO-Gruppen (s. *Fig. 1*, **D** (aus **I**) und **E** (aus **II**)) zu verstehen. Die 'transoide' Anordnung der CO-Gruppen und der Substituenten entsprechend der *Prelog*-Regel (s. **F**) führt zur Voraussage des nucleophilen Angriffs von vorne und dadurch zur gleichen Konfiguration am neuen Asymmetrie-Zentrum. Vergleicht man die stereochemischen Ergebnisse der Alkylierungen mit den Voraussagen der *Prelog*-Regel [11] über die asymmetrische 1,4-Induktion, so findet man, dass bei Verwendung der Steuer-Reagenzien **I** und **II** die Regel befolgt wird, während offenbar bei Verwendung der L-Milchsäure-Derivate **III** und **IV** die Regel nur teilweise eingehalten wird (**IV**). Das Vorliegen zusätzlicher, zur Komplex-Bildung befähigter polarer Gruppen in **III** und **IV** lässt dieses Abweichen verständlich erscheinen wie auch die Umkehr der optischen Induktion beim Übergang von Ester **III** zu Amid **IV**<sup>6)</sup>.

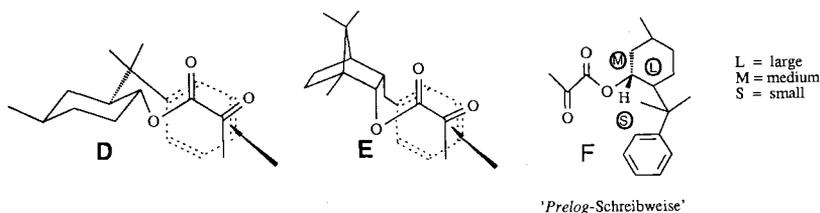
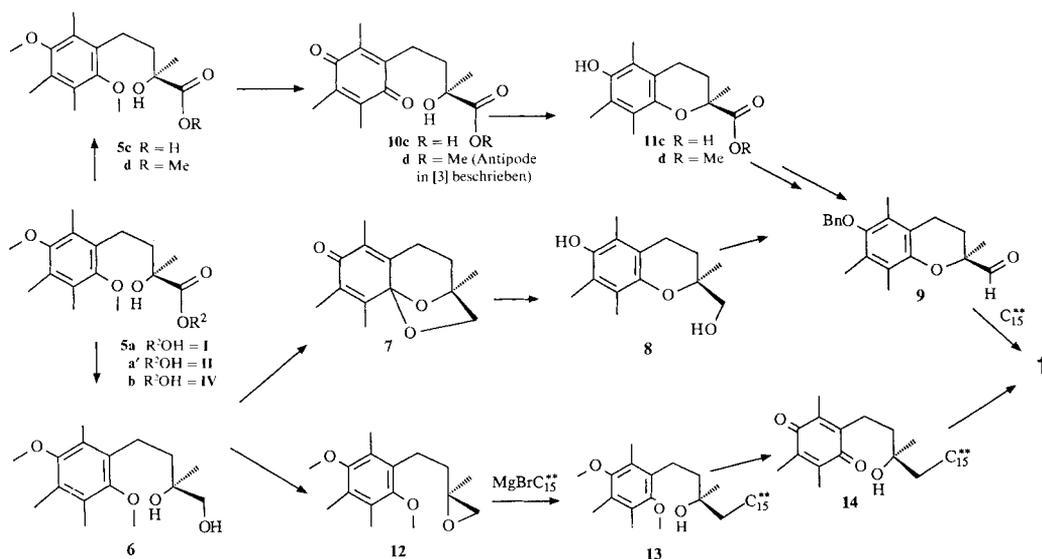


Fig. 1. Diastereoselektive Alkylierung als Folge der einseitigen Abschirmung durch den Ph-Substituenten (**D** und **E**) bzw. als Folge der Substituentenanordnung (*Prelog*-Regel; **F**)

<sup>6)</sup> Ähnliche Beobachtungen wurden von *Sharpless* in Bezug auf die Verwendung von optisch aktiven Weinsäureestern einerseits und optisch aktiven Weinsäureamiden andererseits bei der Epoxidierung von Allylalkoholen gemacht [12] (vgl. auch *Helmchen* [10]).

Schema 3



Die durch diastereoselektive Alkylierung erhaltenen (*S*)-Hydroxyester **5** können nun auf verschiedene Weise in das Zielmolekül **1** übergeführt werden (Schema 3). Reduktion der Ester mit Hydrid führt unter Rückgewinnung des Steuer-Reagenzes zum bekannten Diol **6**, dessen Umwandlung in den Aldehyd **9** durch oxidative Demethylierung mit  $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$  ( $\rightarrow$ **7**) gefolgt von Reduktion ( $\rightarrow$ **8**) beschrieben ist [1a,b], wie auch die Kopplung von **9** mit der optisch aktiven  $\text{C}_{15}$ -Seitenkette als Phosphonium-Salz, gefolgt von Reduktion ( $\rightarrow$ **1**) [1b]. Zur Kontrolle der optischen Reinheit wird Diol **6** aus den jeweiligen Estern in das Acetonid übergeführt und dessen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum unter Zusatz von  $[\text{Eu}(\text{hfc})_3]$  geprüft (vgl. [1a]; zwei Linien für  $\text{Me-C}(2)$  der racemischen Verbindung, jeweils 1 Linie für das Acetonid von **6**; Enantiomerenreinheit  $\geq 95\%$ ).

Die Verseifung der Ester mit wässriger Lauge führt zu ebenfalls bekannten (*S*)-Hydroxysäure **5c** deren Überführung in den Methylester **5d** die Bestimmung der optischen Reinheit an einer 'Pirkle-Kolonnen' [13] durch HPLC ermöglicht (ee-Wert ca. 95%). Durch Umkristallisation wird die Hydroxysäure **5c** optisch rein erhalten. In Lösung isomerisiert sich **5c** langsam und wird deshalb zweckmässig direkt *via* Chinon **10c** in die entsprechende 6-Hydroxychroman-2-carbonsäure **11c** oder den Methylester **11d** übergeführt [3]. Die Umwandlung von **11d** in den Aldehyd **9** ist ebenfalls beschrieben [1b].

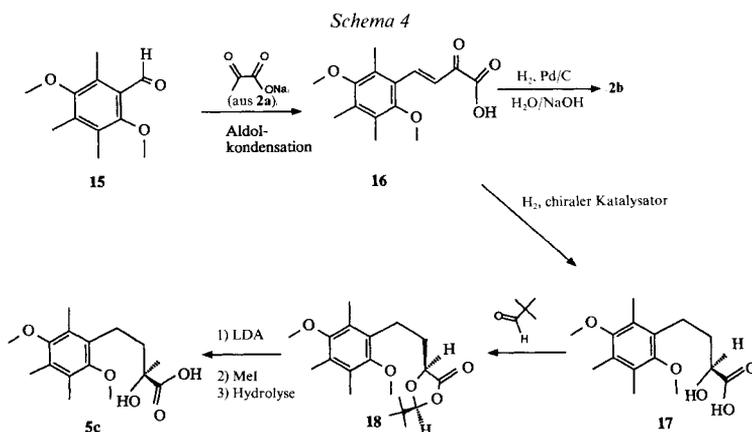
Da die neopentyl-artige Struktur von Diol **6** die Reaktivität an  $\text{C}(1)^3$  stark einschränkt und insbesondere  $\text{S}_{\text{N}}2$  Reaktionen praktisch unmöglich macht, prüften wir die Verwendung der Diol-Struktur zur Kopplung mit der  $\text{C}_{15}^*$ -Kette über eine Epoxid-Öffnung vor der Schliessung des Chroman-Rings. Die von **6** über Epoxid **12** und Kopplungsprodukt **13** zu **1** führende Sequenz (Schema 3) zeigt die Brauchbarkeit dieses Vorgehens; allerdings muss das verwendete  $\text{C}_{15}^*$ -Grignard-Reagenz über das gemischte Cuprat aktiviert werden, wobei sich die Verwendung von Kupfer(I)-pentin-1-id nach Corey [14] bewährte (Ausbeute ca. 70%). Die Öffnung des Epoxides legt die tertiäre OH-Gruppe

wieder frei, wie sie für die stereoselektive Cyclisierung benötigt wird. Nach oxidativer Demethylierung von **13** mit  $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$  zum 'Tocopherylchinon' **14** wird dieses in beschriebener Weise [3] zu  $(2R,4'R,8'R)$ - $\alpha$ -Tocopherol (**1**) cyclisiert. Die optische Reinheit von **1** wird nach Überführung in den Methylether durch Kapillar-GC-Analyse bestimmt:

Nach dieser auf *Slover* [15] zurückgehenden, von unseren Kollegen verbesserten GC-Methode [16a,b] können die 8 Stereoisomeren von all-*rac*-**1** in 4 flächengleiche Piks von Diastereoisomeren aufgetrennt und zugeordnet werden, wobei jeder Pik 2 Enantiomere repräsentiert (z. B.  $2R,4'R,8'R$  und  $2S,4'S,8'S$ ). Liegt die Seitenkette mit der  $(4'R,8'R)$ -Konfiguration und der Chroman-Teil mit der  $(2R)/(2S)$ -Konfiguration vor (d. h. *2-ambo- $\alpha$* -Tocopherol), so werden zwei flächengleiche Piks erhalten, so dass eine gute Korrelation zwischen optischer Reinheit an C(2) und relativer Pik-Fläche erhalten wird. Die so erhaltenen de-Werte korrelieren gut mit den aus den  $[\alpha]_D^{20}$ -Werten des entsprechenden Kaliumferricyanid-Produktes erhaltenen Daten unter Zuordnung des 'offiziellen'  $[\alpha]_D^{20}$ -Wertes von  $31,5^\circ$  (Isooctan) [3] für das Oxidationsprodukt von optisch reinem (nat.) **1**. Die optische Drehung des Oxidationsproduktes spricht nur auf die optische Reinheit von **1** an C(2) an und kann deshalb auch bei Vorliegen einer all-racemischen oder teilweise racemischen Seitenkette für die Kontrolle der optischen Reinheit an C(2) verwendet werden.

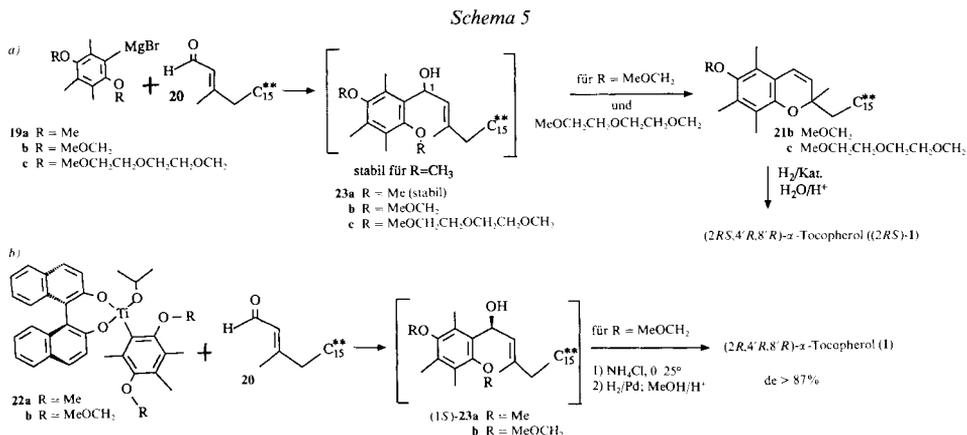
**2.2. Diastereoselektive Alkylierung eines Enolates (intermediärer Chiralitätstransfer).** Mit der eleganten Synthese von (-)-Frontalin haben *Seebach* und Mitarbeiter [17] gezeigt, wie die Chiralität der L-Milchsäure dazu verwendet werden kann, optisch reine tertiäre Alkyl-substituierte Alkohol-Strukturen aufzubauen. Dabei wird durch Bildung des *cis*-Acetals aus L-Milchsäure und Pivalaldehyd (ein 1,3-Dioxolan-4-on) ein Substrat hergestellt, das bei Deprotonierung zum Enolat immer noch ein von der Milchsäure abgeleitetes Chiralitätszentrum besitzt, nämlich dasjenige am C(1) des Pivalaldehyds, das zur Steuerung der Alkylierung dienen kann. Nach erfolgter Alkylierung (unter Einführung der Alkyl-Gruppe von derselben Seite, von der das Proton entfernt wurde) wird die Neopentyl-Gruppe wieder entfernt und die tertiäre Alkyl-substituierte Alkohol-Struktur in hoher Enantiomerenreinheit erhalten.

Da es in neuerer Zeit gelungen ist,  $\alpha$ -Ketoester unter Verwendung chiraler Katalysatoren in hoher Enantiomerenreinheit zu  $\alpha$ -Hydroxyestern zu hydrieren, schien es interessant, das oben dargelegte Prinzip des intermediären Chiralitätstransfer auf unsere Problemstellung zu übertragen (Alkylierung = Methylierung). Die Überführung der aus **15** und **2a** erhaltenen (*E*)-konfigurierten  $\alpha$ -Ketosäure **16** in die optisch aktive  $\alpha$ -Hydroxy-



säure **17** gelingt durch direkte katalytische Hydrierung unter Verwendung eines chiralen Rhodium-Katalysators [18], wobei die  $\alpha$ -Hydroxysäure als kristalline Verbindung mit einer Enantiomerenreinheit von *ca.* 90% anfällt (*Schema 4*)<sup>7)</sup>. Umkristallisation liefert nahezu enantiomerenreines **17**. Das *cis*-Acetal **18** wird aus **17** und Pivalaldehyd in Analogie zu [17] hergestellt und durch Umkristallisation von *trans*-Acetal befreit (*ca.* 10%, GC; Öffnung zu **17** durch Hydrolyse). Deprotonierung von **18** mit LDA und Umsetzung mit MeI liefern nach Hydrolyse die gewünschte  $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -methylsäure **5c** von gleicher Enantiomerenreinheit (HPLC als Methylester **5d**) wie die eingesetzte  $\alpha$ -Hydroxysäure **17**. Die Überführung von **5c** in die Chroman-2-carbonsäure **11c** erfolgt wie in *Kap. 2.1* angegeben.

2.3. *Enantioselective Alkylierung eines C<sub>4</sub>-Carbonyl-Vorläufers unter Allyl-Umlagerung und Ringschluss.* Im Zusammenhang mit Arbeiten zur C,C-Verknüpfung von Phytol-Derivaten mit O-geschützten Derivaten des Trimethylhydrochinons in einer *Grignard*-Reaktion machten wir die Beobachtung, dass sich die dabei entstehenden Allylalkohole sehr leicht unter Allyl-Umlagerung cyclisieren, sofern die Schutzgruppe am Trimethylhydrochinon acetalischen Charakter hat (vgl. *Schema 5a*). So ergibt die Umsetzung

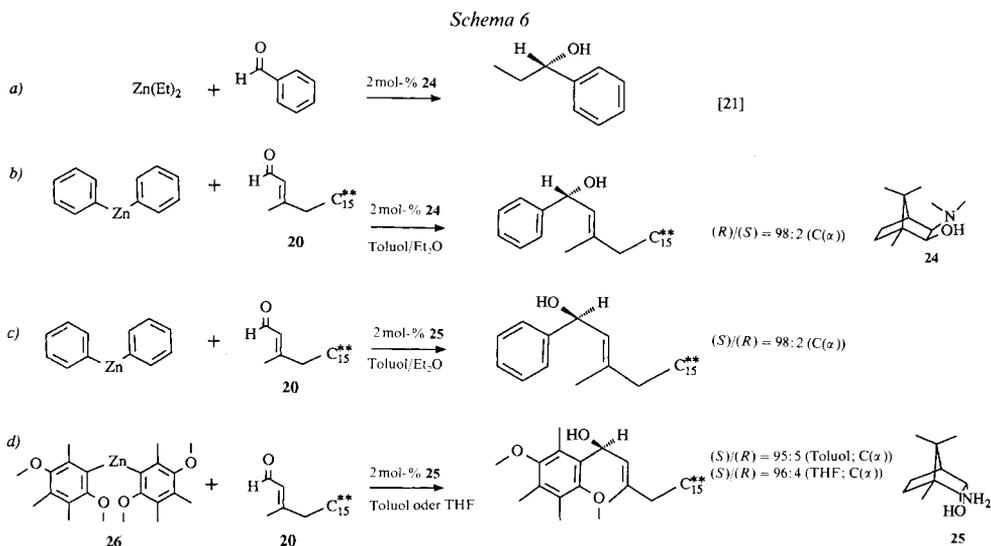


von Phytanal (**20**) mit den *Grignard*-Reagenzien **19b** (aus **27b**, s. unten) oder **19c** (aus **27c**, s. unten) (im Gegensatz zu **19a**) nach üblicher Aufarbeitung direkt die cyclisierten Produkte **21b**, bzw. **21c**, aus denen durch Hydrierung und Hydrolyse (2*RS*,4'*R*,8'*R*)- $\alpha$ -Tocopherol ((2*RS*)-1) erhalten wird. Die formale Ähnlichkeit dieses Ringschlusses mit einer *S<sub>N</sub>2'*-Reaktion veranlasste uns zu fragen, ob diese Cyclisierung im Sinne eines *syn*-Prozesses [19] abläuft, d. h. ob eine bestimmte, in der Benzyl- bzw. Allyl-Stellung eingeführte Konfiguration sich nach dem Ringschluss in der C(2)-Position wiederfindet und damit die Möglichkeit gegeben wäre, die Konfiguration an C(2) des Chroman-Systems indirekt einzuführen, (*E*)-Konfiguration der Doppelbindung vorausgesetzt. Erste

<sup>7)</sup> Unseren Kollegen Dres. E. Broger und Y. Cramer danken wir herzlich für die Durchführung dieser chiralen Hydrierung. Mit dieser Umsetzung haben sie gezeigt, dass auch eine  $\beta$ ,  $\gamma$ -ungesättigte  $\alpha$ -Ketosäure direkt zur gesättigten, chiralen  $\alpha$ -Hydroxysäure hydriert werden kann (anfallendes falsches Enantiomer kann zu **2b** reoxidiert werden).

Versuche, einen geeigneten Allylalkohol definierter Konfiguration an dem die OH-Gruppe tragenden C-Atom durch asymmetrische Reduktion der entsprechenden CO-Verbindung herzustellen, zeigten, dass bei der Verwendung hydrolysierbarer Ether-Schutzgruppen (an den OH-Gruppen des Hydrochinon-Systems) schon auf der Keton-Stufe Cyclisierung eintritt im Sinne einer Art *Michael*-Addition, d. h. das offenkettige Keton lässt sich nicht isolieren. Zur Umgehung dieser Schwierigkeit versuchten wir, den gewünschten Allylalkohol durch asymmetrische Alkylierung herzustellen, wobei wir uns wiederum auf die Beobachtungen von *Seebach* und Mitarbeitern abstützten [20]. So ergibt Phytanal (**20**) mit dem chiralen Alkylierungsreagenz **22a** den Allylalkohol (1*S*)-**a** (*Schema 5b*). Die erreichte Diastereoselektivität (HPLC-Analyse) beträgt 86% (das (1*S*)-**23a** entsprechende Epimerengemisch **23a** wird durch Alkylierung von **20** mit dem entsprechenden achiralen *Grignard*-Reagenz **19a** erhalten). Die Alkylierung von **20** mit **22b** verläuft zwar nur schleppend, doch das nach Aufarbeitung und Hydrierung *via* **23b** erhaltene (2*R*,4'*R*,8'*R*)- $\alpha$ -Tocopherol zeigt eine Diastereoisomerenreinheit von 89% (GC-Analyse des Methylethers). Damit besteht der Hinweis, dass ein Chiralitätstransfer, wie er vorangehend diskutiert wurde, stattfindet im Sinne einer *syn*-Reaktion und dass er nutzbar gemacht werden kann zur indirekten Einführung der korrekten Konfiguration an C(2). Die Notwendigkeit jedoch, das in **22b** als Träger der Chiralität eingebaute Binaphthol in stöchiometrischer Menge einzusetzen und die unbefriedigende Ausbeute lassen die Methode nicht attraktiv erscheinen.

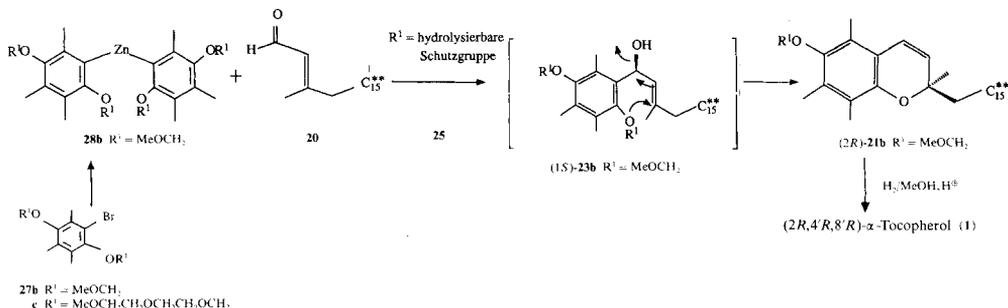
An Interesse gewannen diese Ergebnisse jedoch, als *Noyori et al.* [21] die asymmetrische Alkylierung von Benzaldehyd mit Diethylzink und katalytischen Mengen (2 mol-%) des optisch aktiven  $\alpha$ -(Dimethylamino)alkohols **24** ((1*R*)-3-*exo*-(Dimethylamino)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-*exo*-ol) zum entsprechenden sekundären Benzylalkohol mit hoher Enantioselektivität und in hoher chemischer Ausbeute beschrieben (*Schema 6a*). *Noyori et al.* erwähnten, dass sich offenbar auch  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde wie z. B. Geraniol mit hoher Enantioselektivität alkylieren lassen. Wir haben



deshalb Phytenal **20** mit Diphenylzink und **24** als chiraalem Katalysator zum entsprechenden chiralen Benzylalkohol umgesetzt (*Schema 6b*). Die durch HPLC festgestellte asymmetrische Induktion ist auch in diesem Fall hoch ( $(R)/(S) = 98:2$ ). Die zu **24** enantiomere Verbindung liefert entsprechend die gewünschte (*S*)-Konfiguration. Analoge Versuche zeigen, dass ohne Einbusse an optischer Reinheit und chemischer Ausbeute des Alkylierungsproduktes auf die Me-Gruppen am Amin-N-Atom des Katalysators **24** verzichtet werden kann oder der Katalysator über dieses N-Atom an ein Polymer gebunden sein kann. Auch der viel leichter zugängliche  $\alpha$ -Aminoalkohol **25** ((*1R*)-3-*endo*-Amino-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-*endo*-ol) [22] ergibt die gewünschte (*S*)-Konfiguration (*Schema 6c*), wobei **25** wiederum *via* die NH<sub>2</sub>-Gruppe an ein Polymer gebunden sein kann. Ähnlich wie Diphenylzink reagiert auch die Zn-Verbindung **26** aus Trimethylhydrochinon-dimethylether in Anwesenheit von **25** (*Schema 6d*).

Schliesslich haben wir das Bis(methoxymethyl)-Derivat **27b** von Trimethylhydrochinon in die Zn-Verbindung **28b** übergeführt und *via* Kopplung mit **20** in Gegenwart von **25** ( $\rightarrow(2R)$ -**21**) zur Herstellung von (*2R,4'R,8'R*)- $\alpha$ -Tocopherol (**1**; Ausbeute *ca.* 65% bez. **20**) eingesetzt (*Schema 7*). Die Ringschlussreaktion wird durch Dien-Bildung (Elimination) konkurrenziert, eine Optimierung wurde nicht durchgeführt. Offen ist auch die Frage nach der zeitlichen Einordnung des Ringschlusses, d.h. findet der Ringschluss unmittelbar nach der Alkylierung statt, oder erst bei der Aufarbeitung, wenn die Metall-Alkoxy-Gruppierung, wie sie vom Alkylierungsschritt her zu formulieren ist, zur OH-Gruppe hydrolysiert wird. Die Aufarbeitung führt offensichtlich nicht direkt zur Entfernung der Schutzgruppen, da die nicht am Ringschluss beteiligte Alkoxy-Gruppe intakt bleibt.

Schema 7



Der Ringschluss als intramolekulare Reaktion stellt sicher auch im Vergleich mit einer  $S_N2'$ -Reaktion eine besondere Situation dar. Eine eventuelle Rolle des Metalls bei der Umlagerung kann nicht ausgeschlossen werden. Betrachtet man den Ringschluss als eine  $S_N2'$ -Reaktion mit ausgeprägter *syn*-Präferenz, so kann sie nach *Stoher* [23] wie folgt interpretiert werden: Das eintretende Nucleophil steht maximal stabilisierend mit dem LUMO der Doppelbindung in Wechselwirkung, wenn sich das Kerngerüst so verzerrt, dass der grössere Orbital-Lappen des  $sp^2$ -hybridisierten C-Atoms ( $sp^2 \rightarrow sp^3$ ) auf diejenige Seite ausweicht, die den eintretenden Nucleophil entgegengesetzt ist (Wechselwirkung b maximal, Wechselwirkung a minimal) entsprechend *Fig. 2*. Aufgrund des Prinzips der mikroskopischen Reversibilität gilt dies entsprechend auch für das austretende Nucleophil, d.h. bei der *syn*-Reaktion bleibt der grössere Orbitallappen an C(2

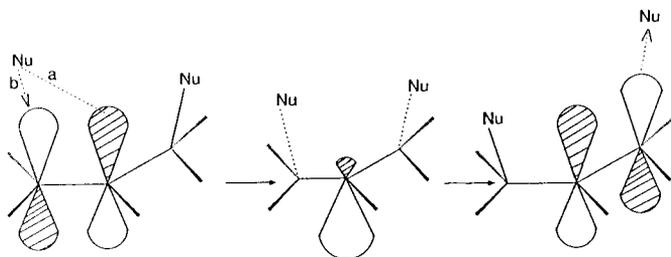
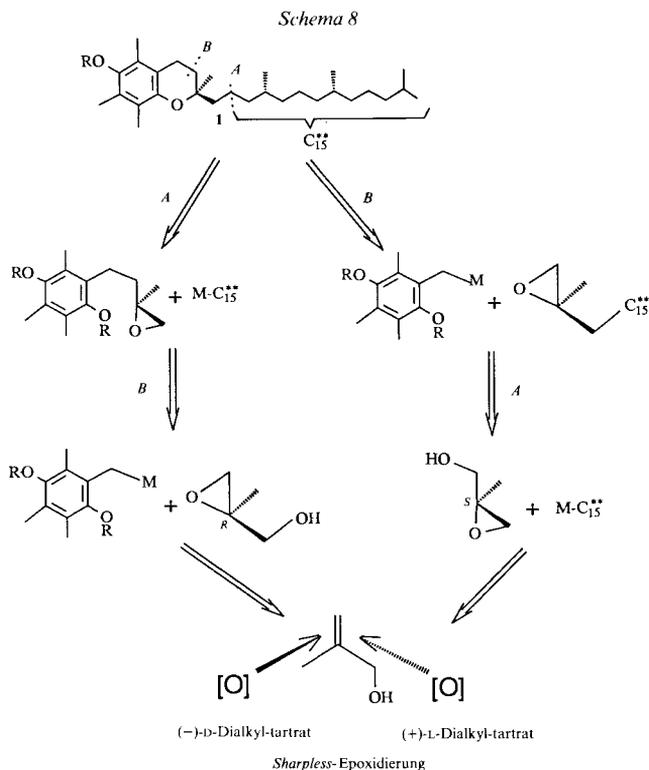


Fig. 2. Ringschluss (1S)-**23b**  $\rightarrow$  (2R)-**21b** (s. Schema 7) als  $S_N2'$ -Reaktion mit *syn*-Präferenz

entlang der ganzen Reaktionskoordinate auf der gleichen Seite des Moleküls; bei der *anti*-Reaktion muss er die Seite wechseln, d. h. am zentralen C-Atom, das während der Reaktion partiell negativ geladen ist, muss eine energetisch mehr oder weniger aufwendige Inversion stattfinden. Die Inversionsbarriere für die *anti*-Reaktion ist um so höher, je mehr negative Ladung an C(2) angesammelt ist, d. h. je stärker das Austreten des Nucleophils dem Eintritt des neuen Nucleophils nachhinkt. Je schwerer das Nucleophil austritt, um so eher sollte *syn*-Produkt gebildet werden; je leichter der Austritt erfolgt, um so grösser sollte die Wahrscheinlichkeit für die Bildung des *anti*-Produktes werden. Die Höhe dieser *a-priori*-Barriere wird von der Natur der Nucleophile abhängen und kann durch die allgemein bekannten sterischen und/oder elektronischen Faktoren zugunsten der *syn*-Reaktion erhöht, oder zugunsten der *anti*-Reaktion erniedrigt sein. Betrachtet man den Ringschluss als Umlagerung des sekundären Allylkohols zum tertiären Allylalkohol, der sich eine Substitution unter Ringschluss anschliesst, so führt auch diese Betrachtungsweise zur Voraussage der *syn*-Reaktion.

**3. Asymmetrische Epoxidierung von Allylalkohol-Vorläufern.** – Die im *Schema 3* (s. *Kap. 2.1*) dargestellte Verwendung des aus dem Diol **6** hergestellten Epoxids **12** zur Verknüpfung mit der  $C_{15}$ -Seitenkette *via* das entsprechende  $C_{15}$ -Grignard-Reagenz zum  $C_{29}$ -Gerüst des Zielmoleküls **1** zeigt, dass mit der Überführung der 2-Methyl-1,2-diol-Struktur in das entsprechende Epoxid zwei Probleme gleichzeitig gelöst werden können: einerseits wird  $C(1)^3$  genügend aktiviert für die C,C-Verknüpfung mit einem Nucleophil ('Neopentyl-Stellung') und andererseits wird die tertiäre OH-Gruppe ohne zusätzlichen Aufwand geschützt (Freilegung der für den Ringschluss benötigten OH-Funktion bei der Kopplungsreaktion). Die Chiralität von Epoxid **12** wurde auf einer Vorstufe *via* asymmetrische Alkylierung erzeugt (s. *Kap. 2.1*). Es ergab sich nun die Frage, ob direkte asymmetrische Epoxidierung eines geeigneten Allylalkohols nach *Sharpless* [24] einen einfacheren Zugang zum gewünschten tertiären Me-substituierten Alkohol ermöglicht<sup>8</sup>). Die retrosynthetische Betrachtung unter diesem Gesichtspunkt (*Schema 8*) legt nahe, die C,C-Verknüpfung *via* eine Epoxid-Struktur zweimal zu verwenden unter Einbezug der

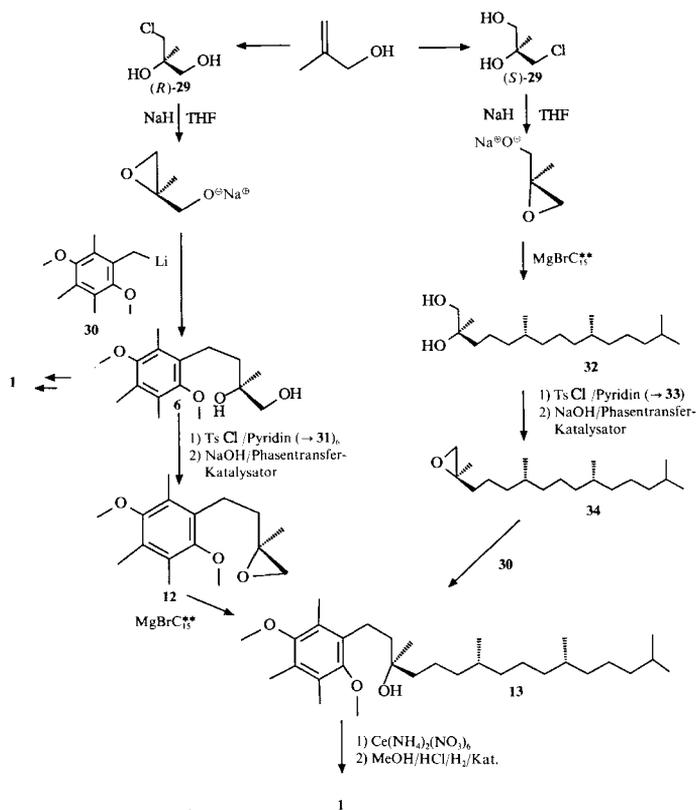
<sup>8</sup>) Die Verwendung der *Sharpless*-Epoxidierung zur Einführung der C(2)-Konfiguration von (2R,4'R,8'R)- $\alpha$ -Tocopherol unter Öffnung der jeweiligen Epoxid-Struktur durch Hydrid zum entsprechenden tertiären Me-substituierten Alkohol wurde von uns in zwei Patentanmeldungen beschrieben (Epoxidierung von Phytol [25] bzw. von (E)-4-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-2-methyl-2-butenol [26]).



OH-Funktion eines solchen Allylalkohols bzw. Epoxyalkohols, so dass sich  $\beta$ -Methallylalkohol als Ausgangsmaterial anbietet. Aus *Schema 8* ist gleichzeitig erkennbar, dass die Reihenfolge der beiden C,C-Verknüpfungen verschieden gewählt werden kann, wobei verschiedene Reihenfolge auch andere Konfiguration des Epoxyalkohols bedingt. Die Realisierung dieses Konzeptes wird im folgenden beschrieben.

Die Verwendung von  $\beta$ -Methallylalkohol als Ausgangsmaterial erschien aus folgenden Gründen zusätzlich attraktiv: Die Frage der Konfiguration der Doppelbindung (*E*)/(*Z*) wie sie sonst bei der *Sharpless*-Epoxidierung von Bedeutung ist fällt weg; der Epoxyalkohol sollte konfigurationsstabil sein, da eine 'Payne-Umlagerung' [27] hier keine Konfigurationsumkehr bewirkt. Entsprechend der von *Sharpless* für die asymmetrische Epoxidierung von Allylalkoholen mit Hydroperoxid/Ti(*i*-PrO)<sub>4</sub> und Estern der optisch aktiven Weinsäure formulierten 'Regel' erfordert die Überführung von  $\beta$ -Methallylalkohol in das (*S*)-Epoxyd die Verwendung eines (+)-L-Tartrates (nat. Weinsäureesters), während für die Überführung in das (*R*)-Epoxyd ein (-)-D-Tartrat erforderlich ist. Während die Epoxidierung von  $\beta$ -Methallylalkohol keine speziellen Probleme bietet, ist die direkte Isolierung des Epoxyalkohols wegen seiner Leichtflüchtigkeit unbefriedigend. Der Epoxyd-Ring des Produktes wird deshalb durch Cl-Ionen in Gegenwart von Mg-Ionen geöffnet und das resultierende Chloriodiol **29** in 80% Ausbeute (*Schema 9*) isoliert. Die optische Reinheit von **29** wird durch Bildung der *Mosher*-Ester und deren GC-Analyse bestimmt. Die höchste optische Reinheit wird bei Verwendung von 20 mmol-%

Schema 9



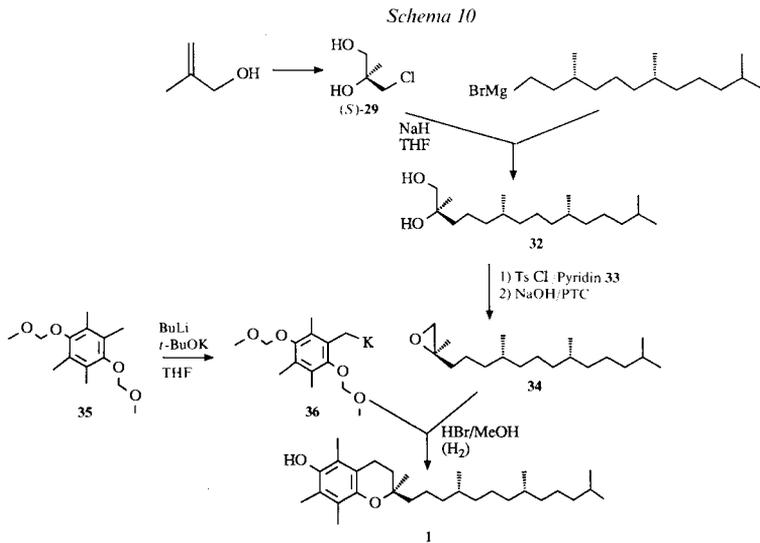
(+)-L-Dicyclohexyl-tartrat und  $\text{Ti}(t\text{-BuO})_4$  erzielt (Verwendung von Cumolhydroperoxid in Cumol): ee = 96,3%). Vor der C,C-Kopplung mit einem Nucleophil muss nun die freie OH-Funktion von **29** blockiert und der Epoxid-Ring regeneriert werden, was beides durch Anwendung einer starken Base ermöglicht wird ( $\rightarrow$  Epoxyalkoholat): Behandlung von **29** mit NaH in THF bei RT., Umsetzung der Epoxyalkoholat-Suspension mit dem entsprechenden C-Nucleophil (**30** bzw.  $\text{MgBrC}_{15}^{**}$ ) und Aufarbeitung (Hydrolyse zur freien OH-Gruppe) ergeben in guter Ausbeute das gewünschte Diol **6** bzw. **32**. Die Überführung von Diol **32** in Epoxid **34** via Tosylat **33** erfolgt dann in Analogie zur Umwandlung **6** $\rightarrow$ **31** $\rightarrow$ **12** und mit Kopplung von **34** mit **30** zu **13** gelingt in hoher Ausbeute. Schliesslich wird **13** via oxidative Demethylierung und anschliessende säurekatalysierte reductive Cyclisierung wie in Kap. 2.1 beschrieben ins Zielmolekül **1** überführt<sup>10)</sup>.

Während die Stabilität der Methylether-Funktion als Schutzgruppe für das Hydrochinon-System beim Aufbau des C,C-Gerüsts vorteilhaft ist, wirkt sie sich bei der

<sup>9)</sup> Nach Fertigstellung unserer Arbeit wurde die asymmetrische Epoxidierung von  $\beta$ -Methylallylalkohol und die Isolierung des entsprechenden Epoxyalkohols durch Öffnung mit Thiophenol beschrieben [28].

<sup>10)</sup> Mit grosser Wahrscheinlichkeit verläuft auch die Cyclisierung auf der Hydrochinon-Stufe via Spuren des entsprechenden Chinons (Luftoxidation) in einem katalytischen Redox-Zyklus [3].

Notwendigkeit der Spaltung nachteilig aus. Eine durch Hydrolyse entfernbare Schutzgruppe sollte die Cyclisierung auf der Hydrochinon-Stufe erlauben [3], ohne eine vorangehende metall-organische Reaktion zu verunmöglichen. Die  $\text{MeOCH}_2$ -Gruppe erfüllt diese Voraussetzungen und bewährt sich auch bei der Herstellung des für die C,C-Kopplung benötigten benzylichen Nucleophils **36** durch einfache Deprotonierung des geschützten Durohydrochinon-Systems **35** (Schema 10)<sup>11)</sup>. Die relative Labilität der  $\text{MeOCH}_2\text{O}$ -Funktion des Hydrochinon-Systems wirkt sich nicht nachteilig aus, wenn die C,C-Kopplung von **34** mit **35** und der Ringschluss in direkter Folge durchgeführt werden ('Aufbausequenz von rechts nach links', d. h. ausgehend von (*S*)-**29**; Schema 9 und 10). Bei der Sequenz 'von links nach rechts' (s. Schema 9, Sequenz ausgehend von (*R*)-**29**) ist die 'MeOCH<sub>2</sub>O-Variante' nicht so günstig (Bildung von Nebenprodukten). Die optische Reinheit der Zielverbindung **1** wird wiederum wie in Kap. 2 beschrieben bestimmt. Obwohl das verwendete Chlorodiol (*S*)-**29** noch ca. 2% des optischen Antipoden enthalten hat, lässt sich bei der Analyse des Methylethers von **1** mit Kapillar-GC kein (*2S*)-Diastereoisomer nachweisen (Kontrolle der Trennung mit all-*rac*- $\alpha$ -Tocopherol durch Zumischung). Der erwartete geringe Anteil dieses Isomers wird eventuell bei der Isolierung von **1** (oder dessen Methylether) abgetrennt.



Die vorangehend beschriebenen Ergebnisse zeigen, dass die Methoden der stereoselektiven Synthese verwendet werden können um die korrekte Konfiguration an C(2) des Chroman-Systems von (*2R,4'R,8'R*)- $\alpha$ -Tocopherol einzuführen.

<sup>11)</sup> Die Herstellung der entsprechenden benzylichen Halogen-Verbindung, d. h. als Bis(methoxymethyl)-ether, ist problematisch.

Wir danken Dr. R. Schmid und Prof. Dr. H.-J. Hansen für wertvolle Diskussionen und für hilfreiche Unterstützung. Danken möchten wir ebenso unseren Kolleginnen und Kollegen in den Zentralen Forschungseinheiten der F. Hoffmann-La Roche AG für IR-Spektren (Frau Dr. M. Grosjean, Herrn A. Bubendorf), NMR-Spektren (Dr. G. Englert, Dr. W. Arnold, Herrn Y. Mercadal), Massenspektren (Dr. W. Vetter, Herrn W. Meister), Elementaranalysen (Dr. A. Dirscherl †), optische Drehungen (Dr. K. Noak, Frau J. Kohler) und für die GC-Analysen (Dr. M. Vecchi †, Herrn W. Walther) Dr. E. Broger und Dr. Y. Cramer danken wir für die Bereitstellung von optisch aktiven Substanzen.

### Experimenteller Teil

(unter Mitarbeit von P. Lanz und M. Müller)

*Allgemeines.* S. [1c] sowie folgende Ergänzungen: HPLC: Kontron-System, Altex-110A und Kontron-T-414-Pumpen, Uvikon-735-LC-Detektor; Hibar-Fertigsäulen Merck (250 × 4 mm) beschickt mit *Si60* (10 μ) oder *Lichrosorb RP-8* (10 μ); anal. Trennung von Enantiomeren an 'Pirkle-Kolonnen' (*Lichrosorb-NH<sub>2</sub>* beladen mit *N*-(3,5-Dinitrobenzoyl)-D-Phenylglycin); mobile Phase, Hexan mit 1–12% *i*-PrOH; Durchflussrate 1 ml/min; Säulenvordruck ca. 50 bar; Injektionsvolumen 10 μl; Probenkonz. ca. 2%; Auswertung durch elektronische Integration (Flächenprozent); Detektion 254 nm; Retentionszeiten (*t<sub>R</sub>*) in min.

1. (*S*)-4-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-2-hydroxy-2-methylbutansäure (**5c**). 1.1. [2-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)ethyl]triiisopropoxytitan (**4a**). Eine Lsg. von 5,34 g (18,6 mmol) 1-(2-Bromoethyl)-2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylbenzol in 20 ml trockenem THF und 0,50 g (20,8 mmol) Mg wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurden bei –20° 4,71 ml (19,0 mmol) Chlorotriisopropoxytitan zugegeben. Die Lsg. des entstandenen **4a** wurde direkt weiterverwendet.

1.2. (2*S*)-4-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-2-hydroxy-2-methylbutansäure-[(1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(1-methyl-1-phenylethyl)cyclohexyl]ester (**5a**). Die Lsg. von 18,6 mmol **4a** in 20 ml THF wurde bei –20° tropfenweise mit 3,12 g (10,3 mmol) 2-Oxopropansäure-[(1*R*,2*S*,5*R*)-5-methyl-2-(1-methyl-1-phenylethyl)cyclohexyl]ester (**3a**) [6] unter Rühren versetzt und noch 16 h bei –20° stehen gelassen. Nach der Zugabe von 40 ml 10% wässr. NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Lsg. wurde 3mal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert und die vereinigte org. Phase getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft: 6,76 g **5a**.

1.3. Verseifung von **5a** zu **5c**. Eine Lsg. von 0,907 g (ca. 1,35 mmol) **5a** in 10 ml EtOH wurde mit 1 ml 28% NaOH-Lsg. versetzt und 16 h bei RT. stehen gelassen. Dann wurde mit 50 ml H<sub>2</sub>O verdünnt und 3mal mit 50 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Man säuerte die H<sub>2</sub>O-Phase mit 10% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>-Lsg. an (pH 2) und extrahierte 3mal mit 50 ml Et<sub>2</sub>O. Die vereinigten org. Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft: 212 mg **5c** (langsame Isomerisierung beim Stehen in Lsg.). Der Methylester **5d** wurde wie in *Exper.* 3.3 beschrieben hergestellt.

2. (*S*)-4-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-2-methylbutan-1,2-diol (**6**). Eine Lsg. von 6,76 g (ca. 10,3 mmol) **5a** in 50 ml trockenem Et<sub>2</sub>O wurde unter Rühren zu einer Suspension von 0,380 g (9,89 mmol) LiAlH<sub>4</sub> in 10 ml Et<sub>2</sub>O getropft. Nach weiteren 2 h Rühren bei RT. tropfte man 10 ml AcOEt zu (Zerstörung von überschüssigem LiAlH<sub>4</sub>) und dann 10 ml NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10%). Das Gemisch wurde 3mal mit je 50 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert und die vereinigte org. Phase getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft: 4,61 g rohes **6**. Das Rohprodukt wurde aus 10 ml Et<sub>2</sub>O und 40 ml Hexan umgefällt: 1,66 g reines **6** als weisses Produkt. Schmp. 85–86°. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +2,79 (c = 2, CHCl<sub>3</sub>).

Acetonid von **6**: <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz) mit [Eu(hfc)<sub>3</sub>]: ee > 95%.

3. (*S*)-4-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-2-hydroxy-2-methylbutansäure-methylester (**5d**). 3.1. 2-Oxopropansäure-[(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-3-benzyl-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]ester (**3a'**). Eine Lsg. von 0,88 g (10 mmol) 2-Oxopropansäure (= Brenztraubensäure) in 20 ml trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde mit 2,2 g (10 mmol) Carbo-nyldiimidazol versetzt und bis zur Beendigung der Gas-Entwicklung gerührt (ca. 10 min). Zu der so erhaltenen Lsg. von Säureimidazolid wurden 3,7 g (10 mmol) (+)-*cis*-3-Benzylborneol (= (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-3-Benzyl-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ol) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gefügt, zusammen mit 1 mmol Lithium-imidazolid als Katalysator. Das Gemisch wurde über Nacht bei RT. gerührt, dann mit H<sub>2</sub>O und Et<sub>2</sub>O aufgenommen, die Et<sub>2</sub>O-Phase durch Kieselgel filtriert und eingedampft und der Rückstand bei ca. 190°/10<sup>–2</sup> Torr destilliert: 4,6 g **3a'**. DC (Kieselgel, Toluol/AcOEt 10:1): R<sub>f</sub> 0,4.

3.2. (2*S*)-4-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-2-hydroxy-2-methylbutansäure-[(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-3-benzyl-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-yl]ester (**5a'**). Eine Lsg. von 0,78 mmol **4a** in 10 ml trockenem THF wurde bei –20° mit 0,30 g (0,95 mmol) **3a'** unter Rühren versetzt und noch 16 h bei –20° stehen gelassen. Die Aufarbeitung erfolgte in Analogie zu *Exper.* 1.2. Das erhaltene **5a'** wurde direkt in den Methylester **5d** übergeführt (*Exp.* 3.3).

3.3. *Methylester 5d aus 5a'*. Ester **5a'** wurde in Analogie zu den Angaben in *Exper. 1.3* verseift. Die dabei erhaltene wässr. Phase wurde mit 0,5 ml Dimethyl-sulfat und 20 mg *Aliquat 336* (Phasentransfer-Katalysator, *Fluka*) versetzt und 1 h bei RT. gerührt. Dann fügte man 1 ml 25% NH<sub>3</sub>-Lsg. zu und rührte noch 1 h bei RT. (Entfernung von überschüssigem Me<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Extraktion mit Et<sub>2</sub>O, Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und Eindampfen ergaben 150 mg **5d**. HPLC ('*Pirkle-Phase*'): 95% ee; *t*<sub>R</sub>(i-PrOH/Hexan 0–10% in 20 min) 41,0 (S) und 41,5 (R).

4. 4-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-2-oxobutansäure (**2b**). 4.1. 4-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-2-oxobut-3-ensäure (**16**). Eine Suspension von 3,7 g (17,6 mmol) **15** und 5 g (53,2 mmol) Natrium-2-oxo-propanoat in 20 ml MeOH wurde mit 0,1 g (1,8 mmol) KOH versetzt und dann 5 h unter Rückfluss erhitzt (→ gelbe Lsg.). Das Gemisch wurde auf H<sub>2</sub>O gegossen und durch Zugabe von H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> unter Rühren das entstandene **16** ausgefällt. Die Suspension wurde 1 h gerührt, filtriert, der Filtrückstand mit H<sub>2</sub>O gewaschen und getrocknet: 4,9 g **16**. Gelbes Pulver. Schmp. 135–136°.

4.2 *Hydrierung von 16 zu 2b*. Eine Lsg. von 1,02 g (3,5 mmol) **16** in 80 ml H<sub>2</sub>O und 10 ml 1N NaOH wurde über 400 mg 5% Pd/C unter Normaldruck hydriert, bis die DC-Kontrolle vollständige Hydrierung anzeigte. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat mit H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> auf pH 4 angesäuert und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Eindampfen der getrockneten (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) Et<sub>2</sub>O-Extrakte ergab 0,75 g **2b**.

5. (2S)-4-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-2-hydroxy-2-methylbutansäure-*f*(1S)-1-(benzylcarbamoyl)-ethyl-ester (**5b**). 5.1. 4-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-2-oxobutansäure-*f*(1S)-1-(benzylcarbamoyl)-ethyl-ester (**3b**) wurde aus **2b** über das Säure-chlorid (SOCl<sub>2</sub>/Pyridin) gewonnen. Der dafür verwendete (*S*)-N-Benzyl-2-hydroxypropanamid (**IV**) wurde aus (*S*)-2-Hydroxypropansäure-ethylester (**III**) durch Aminolyse mit Benzylamin gewonnen. **3b**: Schmp. 85–86°.

5.2. **5b aus 3b und 4b**. Zur Überführung in **5b** wurde **3b** mit Triisopropoxy(methyl)tan (**4b**) zuerst 5 h bei –78° und dann 16 h bei –20° umgesetzt (vgl. *Exper. 1.2*) und das Produkt **5b** in Analogie zu den Angaben in *Exper. 3.3* in **5d** übergeführt. HPLC ('*Pirkle-Phase*'): 95% ee.

6. (–)-(S)-3,4-Dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-2H-2-benzopyran-2-carbonsäure (**11c**). 6.1. (+)-(S)-2-Hydroxy-2-methyl-4-(2,4,5-trimethyl-3,6-dioxocyclohexa-1,4-dien-1-yl)butansäure (**10c**). Zu einer Lsg. von 148 mg (0,5 mmol) **5c** (95% ee) in 2 ml MeCN wurden unter Rühren 560 mg (1 mmol) Ce(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> in 2 ml H<sub>2</sub>O gegeben und noch 10 min bei RT. gerührt. Dann wurde mit 50 ml H<sub>2</sub>O versetzt, 3 mal mit je 50 ml CHCl<sub>3</sub> extrahiert und die vereinigte org. Phase getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft: 111 mg **10c**. Schmp. 115–117°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +11 (*c* = 0,2, CHCl<sub>3</sub>).

6.2. *Überführung von 10c in 11c*. Aus **10c** wurde durch katalytische Reduktion und saure Cyclisierung [3] **11c** gewonnen. Umkristallisation aus Toluol ergab optisch reines **11c**. *Methylester 11d*: HPLC ('*Pirkle-Phase*'): *t*<sub>R</sub> (i-PrOH/Hexan 9:1) 10,0 (R) und 13,5 min (S). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> (**11**) = –68.8 (*c* = 1, CHCl<sub>3</sub>).

7. (S)-4-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-1,2-epoxy-2-methylbutan (**12**). Bei 0° wurden 237 mg TsCl zu einer Lsg. von 0,18 ml Pyridin und 350 mg **6** in 1 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gegeben. Es wurde 1 h bei 0° und 16 h bei RT. stehen gelassen. Hierauf wurden 1 g Eis und 0,3 ml konz. HCl-Lsg. zugegeben. Dann wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, der Extrakt getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft: 511 mg (95%) (S)-4-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-2-methyl-1-(4-tolylsulfonyloxy)butan-2-ol. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +1,2 (*c* = 2,6, CHCl<sub>3</sub>). Eine Lsg. von 177 mg dieses Tosylates in 1 ml EtOH wurde mit 1,5N KOH/EtOH versetzt. Das Gemisch wurde 10 min bei RT. stehen gelassen, dann mit 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft: 105 mg **12**. Schmp. 47–48°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +4,91 (*c* = 2,2, CHCl<sub>3</sub>).

8. (3R,7R,11R)-1-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-3,7,11,15-tetramethylhexadecan-3-ol (**13**). Es wurden 5,8 mmol (3R,7R)-3,7,11-Trimethyldodecyl-bromid in 20 ml Et<sub>2</sub>O mit geätztem Mg 15 min unter Rückfluss erhitzt. Dann wurden bei 0° 1 g **12** und 0,9 g Kupfer(I)-pentin-1-id (bzw. 1,2 g CuBr · Me<sub>2</sub>S) zugesetzt. Die Temp. des Gemisches wurde darauf auf RT. ansteigen gelassen. Nach Rühren über Nacht wurden 10 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. zugegeben. Das Gemisch wurde mit Et<sub>2</sub>O extrahiert, der Extrakt getrocknet und eingedampft und bei 140°/0,01 Torr der Rückstand im Kugelrohr destilliert: 1,28 g (72%); analoger Ansatz: 1,41 g (79%) **13** als farbloses Öl. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = –0,67 (*c* = 0,9, CHCl<sub>3</sub>). Anal. ber. für C<sub>31</sub>H<sub>56</sub>O<sub>3</sub> (476,79): C 78,09, H 11,48; gef.: C 77,92, H 11,88.

9. (3R,7R,11R)-2-(3-Hydroxy-3,7,11,15-tetramethylhexadec-1-yl)-3,5,6-trimethyl-1,4-benzochinon (**14**). Zu einer Lsg. von 530 mg (1,12 mmol) **13** in 50 ml MeCN wurden unter Rühren 1,38 g Ce(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>6</sub> in 5 ml H<sub>2</sub>O gegeben und 1 h bei RT. gerührt. Das Gemisch wurde 3mal mit 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigte org. Phase getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft: 480 mg **14**. UV (EtOH): 268 nm ( $\epsilon$  = 1,72 · 10<sup>4</sup>), 264 (sh). IR (Film): 1642. <sup>1</sup>H-NMR (90 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0,75–1,0 (Me–C(7), Me–C(11), Me–C(15)); 1,0–2,0 (CH<sub>2</sub>, CH, 2 H–C(2), OH); 1,22 (*s*, Me–C(3)); 2,0, 2,04 (arom. Me); *ca.* 2,4–2,7 (*m*, 2 H–C(1)). MS: 446 (M<sup>+</sup>), 428 ([M – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>). Anal. ber. für C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>3</sub> (446,72): C 75,56, H 11,45; gef.: C 75,85, H 11,50.

10. (2*R*,4'*R*,8'*R*)- $\alpha$ -Tocopherol (**1**). Eine Lsg. von 480 mg **14** in 100 ml MeOH wurde über Pd/C (10%) bei Normaldruck hydriert. Dann fügte man 0,5 ml konz. HCl-Lsg. zu und erwärmte das Gemisch 2 h auf 50°. Danach wurde durch Zugabe von festem NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert und anschliessend filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit Toluol/AcOEt 2:1 chromatographiert: 375 mg (90%) **1**. Schwach gelbliches Öl. Kapillar-GC des Methylethers: Diastereoisomerenreinheit bezüglich C(2) 95%.

11. (S)-4-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-2-hydroxybutansäure (**17**). Eine Lsg. von 1,86 g **16** als Triethylammonium-Salz in 40 ml THF wurde in Anwesenheit von 0,09 mmol des *in situ* aus Rh[(cod)<sub>2</sub>]ClO<sub>4</sub><sup>12</sup>) und (R)-(R)-BPPFOH<sup>12</sup>) erhaltenen Hydrierungskatalysators (homogene Katalyse) mit H<sub>2</sub> bei RT. 15 bar 44 h unter Rühren behandelt (Stahlautoklav, 500 ml, mit Glaseinsatz). Nach Zugabe von 90 ml 15% wässr. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lsg. wurde bei 50°/0,1 Torr eingedampft, der Rückstand in H<sub>2</sub>O gelöst und der Katalysator mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die H<sub>2</sub>O-Phase wurde anschliessend mit 25% wässr. HCl angesäuert und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Nach Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und Eindampfen der Et<sub>2</sub>O-Lsg. wurden 1,74 g (93%) **17** als Öl erhalten, das beim Stehen kristallisierte. Schmp. 98–99°. Optische Reinheit: 89,1% ee (GC an Kapillarkolonne SE 54 nach Umsetzung mit Camphanoylchlorid). HPLC des Methylester ('Pirkle-Kolonne'): *t*<sub>R</sub>(i-PrOH/Hexan 1:99) 41 (S) und 42,5 (R).

12. (2*S*,5*S*)-2-(tert-Butyl)-5-[2-(2,5-dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)ethyl]-1,3-dioxolan-4-on (**18**). Die Säure **17** wurde durch Erhitzen in Pentan mit Pivalaldehyd unter Entfernung des entstehenden H<sub>2</sub>O durch azeotrope Destillation in das *cis*-Isomere **18** übergeführt. Durch Umkristallisation aus Pentan wurde **18** von ca. 10% des *trans*-Isomeren befreit. Schmp. 46–47°.

Die Deprotonierung von **18** mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) und die Alkylierung mit MeI wurden in Analogie zu den Angaben in [17] ausgeführt. Das erhaltene Produkte wurde aus Pentan umkristallisiert. Schmp. 53–54°. Anschliessende Hydrolyse in 1*N* NaOH ergab **5c** in einer optischen Reinheit von > 99% ee (HPLC als Methylester **5d** an 'Pirkle-Phase').

Reduktion des Alkylierungsproduktes (Schmp. 53–54°) mit LiAlH<sub>4</sub> in Et<sub>2</sub>O lieferte **6** mit einer optischen Reinheit von > 99% ee.

13. 1-Bromo-2,5-bis(methoxymethoxy)-3,4,6-trimethylbenzol (**27b**). Eine Lsg. von 5 g Bromotrimethylhydrochinon in 60 ml trockenem DMF wurde unter Rühren bei –20° mit 1,18 g (49 mmol) NaH portionenweise versetzt und die Suspension auf RT. erwärmen gelassen und bis zur Beendigung der H<sub>2</sub>-Entwicklung bei RT. gerührt (ca. 1 h). Dann tropfte man unter Kühlung 6,5 ml (49 mmol) einer ca. 6,6*M* Lsg. von Methoxymethyl-chlorid [**30a**] in Methyl-acetat zu und rührte 15 h bei RT. Das Gemisch wurde mit H<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>O aufgenommen, die wässr. Phase mit Et<sub>2</sub>O extrahiert und die vereinigte Et<sub>2</sub>O-Phase nach dem Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) eingedampft. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (500 g) mit Toluol/AcOEt 9:1 ergab 2,9 g (42%) **27b** vom Schmp. 98–99°.

14. 1-Bromo-2,5-bis[{2-(2-methoxyethoxy)ethoxy}methoxy]-3,4,6-trimethylbenzol (**27c**) wurde durch Umsetzung von Bromotrimethylhydrochinon mit [2-(2-Methoxyethoxy)ethoxy]methyl-chlorid analog **27b** erhalten. Das Chlorid wurde in Analogie zur Herstellung von Ethoxymethyl-chlorid [**30b**] durch Umsetzung von Diethylen-glykol-monomethylether mit Paraformaldehyd und HCl-Gas gewonnen.

15. (2*R*,4'*R*,8'*R*)-3,4-Didehydro-6-O-{[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]methyl}- $\alpha$ -tocopherol (**21c**) wurde durch Umsetzung von **20** mit Grignard-Reagenz **19c** (aus **27c**) erhalten und an Kieselgel chromatographiert. <sup>1</sup>H-NMR: 0,75–0,96 (Me–CH); 1,0–1,9 (CH<sub>2</sub>, CH) 1,4 (Me–C(2)); 2,08, 2,18, 2,19 (arom. Me); 3,4 (MeO); 3,48–4,05 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 4,9 (OCH<sub>2</sub>O); 5,58, 6,55 (*dd*, *J* = 10, H–C(3), H–C(4)). Anal. ber. für C<sub>35</sub>H<sub>60</sub>O<sub>5</sub> (560,86): C 74,95, H 10,78; gef.: C 75,04, H 11,11.

Bei Behandlung von **21c** mit H<sub>2</sub> über Pd/C in MeOH/HCl wurde (2*R*,4'*R*,8'*R*)- $\alpha$ -Tocopherol (2*R*-**1**; vgl. *Exper.* 10) erhalten. Die Produkte aus der Umsetzung mit Zn-Reagenz (*Schema* 6) wurden jeweils mit dem Produkt aus der entsprechenden Grignard-Reaktion (*Schema* 5) verglichen durch HPLC an einer 'Pirkle-Kolonne', wobei die Produkte der Grignard-Reaktion jeweils 2 flächengleiche Piks zeigten ((*RS*)-C( $\alpha$ )).

16. (1*RS*,7*R*,11*R*)-1-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-3,7,11,15-tetramethylhexadec-1-en-1-ol ((1*RS*)-**23a**) wurde aus **20** und Grignard-Reagenz **19a** erhalten. Die Verbindung lagerte sich beim Stehen langsam zum entsprechenden tertiären Allylalkohol um. (1*RS*)-**23a**: HPLC ('Pirkle-Kolonne'): *t*<sub>R</sub>(i-PrOH/Hexan 2:98) 19,0 (S) und 20,0 (R). <sup>1</sup>H-NMR: 0,75–0,96 (Me–CH); 1,02–2,1 (CH<sub>2</sub>, CH); ca. 1,81 (Me–C(3)); 2,05, 2,35 (arom. Me); ca. 3,4 (br., OH–C(1)); 3,62, 3,75 (MeO); 5,5–5,8 (H–C(1), H–C(2)).

17. (2*R*,4'*R*,8'*R*)- $\alpha$ -Tocopherol (**1**) durch Alkylierung von Phytanal (**20**) mit Zink-Derivat **28b**, via Ether (2*R*)-**21b**. In bekannter Weise wurden 1,6 g (5 mmol) **27b** mit Mg in trockenem THF ins Grignard-Reagenz übergeführt. Durch Zugabe von 240 mg (2,5 mmol) ZnCl<sub>2</sub> wurde das Zink-Derivat **28b** erhalten, was ca. 30 min erforderte. Dann wurde Toluol zugegeben, darauf bei RT. 15 mg **25** und schliesslich 1,2 g (4,1 mmol) **20**. Nach

<sup>12</sup>) cod = Cycloocta-1,5-dien, (R)-(R)-BPPFOH = (R)-1-[(R)-1',2-bis(diphenylphosphin)ferrocenyl]ethanol.

16 h Rühren wurde mit wässr.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. hydrolysiert, mit  $\text{AcOEt}$  extrahiert und die org. Phase getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Das erhaltene (2*R*,4'*R*,8'*R*)-3,4-Didehydro-6-O-(methoxymethyl)- $\alpha$ -tocopherol (2*R*) **21b** wurde mit 1% konz.  $\text{HCl}$ -Lsg. in  $\text{MeOH}$  über 5%  $\text{Pd/C}$  hydriert (gleichzeitige Entfernung der Schutzgruppe). Eindampfen und Chromatographie (Kieselgel, Toluol) ergaben 0,37 g (55%) **1**. Die optische Reinheit wurde durch GC-Analyse des Methylethers bestimmt.

18a. (2*R*)-2-Methyl-3-chloropropan-1,2-diol ((*R*)-**29**). Zu einer Suspension von 150 mg (92,5 mmol)  $\text{CaH}_2$  und 150 mg Kieselgel in 150 ml trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden unter Rühren bei  $-18^\circ$  nacheinander 5 ml (30 mmol) *D*-Weinsäure-dibutylester und 7,9 ml (26 mmol)  $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$  gegeben und noch 10 min bei  $-18^\circ$  gerührt. Dann wurden 1,6 ml 2-Methylprop-2-enol und 7 ml (50 mmol) Cumol-hydroperoxid (66% in Cumol) zugetropft. Nach 16 h bei  $-18^\circ$  wurden 300 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  und 50 ml  $\text{NaOH}$  (28%) zugegeben und 1,5 h bei RT. gerührt. Dann wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, die org. Phase mit 20,3 g (0,1 mol)  $\text{MgCl}_2$  versetzt und 16 h bei RT. gerührt. Darauf wurde filtriert, das Filtrat eingedampft und mit Wasserdampf Cumol und Cumolalkohol abdestilliert. Der Rückstand wurde eingedampft: 2,47 g (81%) (*R*)-**29** als farbloses Öl. Sdp.  $130^\circ/0,01$  Torr.  $[\alpha]_D^{20} = -5,4$  ( $c = 3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). GC des Mosher-Derivates: 98% ee.  $^1\text{H-NMR}$  von (*R*)-**29**: 1,28 (s, Me-C(2)); 1,92 (br. s, OH-C(2), OH-C(3)); 3,58 (s, mit 2 schwachen Seitenbanden von AB,  $J_{AB} \approx 11,2$  H-C(1), 2 H-C(3)).

Acetonid von (*R*)-**29**, (= 4-(Chloromethyl)-2,2,4-trimethyl-1,3-dioxolan):  $^1\text{H-NMR}$ : 1,42 (s, 2 Me-C(2), Me-C(4)); 3,85, 3,55 (dd,  $J_{AB} \approx 10$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 2,72, 4,12 (dd,  $J_{AB} \approx 9$ , 2 H-C(5)).

Verbindung (*R*)-**29** wurde zur Kontrolle in den entsprechenden Epoxyalkohol übergeführt. Sdp.  $64^\circ/70$  Torr.  $[\alpha]_D^{20} = -6,90$  (in Substanz).  $^1\text{H-NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,37 (s, Me-C(2)); 1,81 (dd, OH); 2,66, 2,92 (dd,  $J_{AB} \approx 5$ , 2 H-C(3)); 3,61, 3,73 (dd,  $J_{AB} \approx 11$ , zusätzliche Aufspaltung durch Kopplung ( $J \approx 6$ ) mit OH,  $\text{CH}_2$ -C(2)). Anal. ber. für  $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$  (88,11): C 54,53, H 9,15; gef.: C 54,66, H 9,23.

18b. (2*S*)-2-Methyl-3-chloropropan-1,2-diol ((*S*)-**29**). Aus 2-Methylprop-2-enol und *L*-Weinsäure-dibutylester in Analogie zur Herstellung von (*R*)-**29**. 80% Ausbeute.  $[\alpha]_D^{20} = +5,4$  ( $c = 3,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Das  $^1\text{H-NMR}$  von (*S*)-**29** und des Acetonids von (*S*)-**29** entsprachen denjenigen von (*R*)-**29** bzw. dessen Acetonid.

19. (*S*)-4-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-2-methylbutan-1,2-diol (**6**) aus (*R*)-**29** und 2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylbenzylolithium (**30**). Eine Lsg. von 3,78 g (80 mmol) (*R*)-**29** in 100 ml THF wurde mit 4,3 g (180 mmol)  $\text{NaH}$  bei RT. durch portionenweise Zugabe 1 h unter Rühren umgesetzt. Darauf gab man zur Suspension bei RT. eine Lsg. von **30** (erhalten durch Umsetzung von 17,2 g (88 mmol) 1,4-Dimethoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzol in 20 ml Pentan mit 88 mmol *t*-BuLi bei RT.) unter Rühren zu und rührte noch 16 h bei RT. Darauf wurde unter Rühren mit 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt, bei ca. 15 Torr Flüchtigtes abdestilliert und das ausgefallene Material abfiltriert und mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen. Der Filtrerrückstand wurde aus  $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$  umkristallisiert: 23 g **6**, identisch (Spektren, anal. Daten) mit **6** aus *Exper.* 2. Schmp.  $83-85^\circ$ .  $[\alpha]_D^{20} = +2,86$  ( $c = 1,5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

20. (2*R*,6*R*,10*R*)-2,6,10,14-Tetramethylpentadecan-1,2-diol (**32**). In 5 ml trockenem THF wurden 367 mg (3 mmol) (*S*)-**29** mit 166 mg (7,2 mmol)  $\text{NaH}$  bei RT. bis zur abgeklungenen Gas-Entwicklung reagieren gelassen. Zur entstandenen dicken Suspension wurden 350 mg *t*-BuOK gegeben. Hierauf wurden 2,9 mmol (3*R*,7*R*)-3,7,11-Trimethyldodecylmagnesium-bromid zugegeben und 16 h bei RT. gerührt. Darauf wurde  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) zugegeben und das Gemisch mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die org. Phasen wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft: 0,81 g (96%) **32**. DC (Toluol/ $\text{AcOEt}$  2:1):  $R_f$  0,1. GC:  $t_R$  28.  $[\alpha]_D^{20} = +4,23$  ( $c = 1,8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$ : 0,78–0,95 (Me-C(10), 2 Me-C(14)); 1,0–1,75 ( $\text{CH}_2$ , CH); 1,18 (s, Me-C(2)); 1,92–2,3 (2 OH); 3,45 (br. s, 2 H-C(1)). Anal. ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}_2$  (300,53): C 75,94, H 13,41; gef.: C 75,46, H 13,38.

21. (2*R*,6*R*,10*R*)-2-Hydroxy-2,6,10,14-tetramethylpentadecyl-(4-toluolsulfonat) **33**. Bei RT. wurden 0,81 g (2,8 mmol) **32** und 540 mg (2,9 mmol)  $\text{TsCl}$  in 2 ml Pyridin 16 h reagieren gelassen. Das Gemisch wurde dann mit 50 ml 1*N*  $\text{HCl}$  versetzt und 3mal mit je 50 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die org. Phasen wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft: 1,22 g (99%) **33** als viskoses Öl. DC (Toluol/ $\text{AcOEt}$  2:1):  $R_f$  0,6. HPLC (*RP-18*,  $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  50–100% in 20 min):  $t_R$  21.  $[\alpha]_D^{20} = +1,48$  ( $c = 2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$ : 0,70–1,0 (Me-C(6), Me-C(10), 2 Me-C(14)); 1,0–1,7 ( $\text{CH}_2$ , CH); 1,80 (OH); 1,18 (s, Me-C(2)); 2,45 (arom. Me); 3,90 (2 H-C(1)); 7,35, 7,85 (2 m, arom. H).

22. (2*R*,6*R*,10*R*)-1,2-Epoxy-2,6,10,14-tetramethylpentadecan (**34**). Eine Lsg. von 1,52 g (3,3 mmol) **33** in 20 ml  $\text{EtOH}$  wurde mit 20 ml 50%  $\text{NaOH}$ -Lsg. versetzt und 16 h gerührt. Dann wurde  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) zugegeben, das Gemisch mit *Hyflo* verrührt, die Suspension filtriert und mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, der Rückstand mit  $\text{Et}_2\text{O}$  verrührt und die  $\text{Et}_2\text{O}$ -Lsg. getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft: 0,63 g (68%) **34**. DC (Toluol/ $\text{AcOEt}$  2:1):  $R_f$  0,7. GC:  $t_R$  19.  $[\alpha]_D^{20} = -0,21$  ( $c = 2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Farbloses viskoses Öl.  $^1\text{H-NMR}$ : 0,75–1,0 (Me-C(6), Me-C(10), 2 Me-C(14)); 1,0–1,9 ( $\text{CH}_2$ , CH); 1,35 (s, Me-C(2)); 2,60 (*t*-ähnliches AB,  $J_{AB} = 6$ , 2 H-C(1)). Anal. ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}$  (282,49): C 80,78, H 13,56; gef.: C 81,02, H 13,83.

23. *Tetramethylhydrochinon* (= 2,3,5,6-Tetramethylbenzol-1,4-diol). Durochinon (9,8 g, 60 mmol) in Toluol (200 ml) wurde über 5% Pd/C (1 g) bei RT. unter Normaldruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit Toluol gewaschen und die Toluol-Lsg. direkt für die Herstellung von **30** (H statt Li) verwendet.

24. *1,4-Dimethoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzol* (**30**, H statt Li). Zur nach *Exper. 23* erhaltenen Toluol-Lsg. wurden unter Rühren 1,8 g (5,5 mmol) Bu<sub>4</sub>NBr (Phasentransfer-Katalysator) und 20 ml NaOH (50%) gegeben. Dann wurden 17 ml (180 ml) Dimethylsulfat zugetropft. Nach Rühren über Nacht bei RT. und Verdünnen mit 500 ml H<sub>2</sub>O wurde das Gemisch mit 3 Portionen von 200 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert und die org. Phase getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft: 11,0 g **30** (H statt Li). Schmp. 113–114°. <sup>1</sup>H-NMR: 2,18 (s, 4 arom. Me); 3,64 (s, 2 MeO). MS: 194 (M<sup>+</sup>). Anal. ber. für C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub> (194,28): C 74,19, H 9,34; gef.: C 74,23, H 9,33.

25. *1,4-Bis(methoxymethoxy)-2,3,5,6-tetramethylbenzol* (**35**). Zu einer durch Hydrieren von 11 g (68 mmol) Durochinon in Toluol erhaltenen Tetramethylhydrochinon-Lsg. (vgl. *Exper. 23*) wurden 20 ml 50% NaOH-Lsg. und 1,8 g Bu<sub>4</sub>NBr gegeben und anschliessend 37 ml (ca. 244 mmol) ca. 6,6M MeOCH<sub>2</sub>Cl-Lsg. in AcOMe. Darnach wurde über Nacht bei RT. gerührt. Dann wurde mit 500 ml H<sub>2</sub>O verdünnt und 3mal mit 200 ml Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten org. Phasen ergaben nach Trocknen (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und Einengen 16,4 g (95%) **35**. Schmp. 93–94°. <sup>1</sup>H-NMR: 2,18 (s, 4 arom. Me); 3,60 (s, 2 MeO); 4,87 (s, 2 OCH<sub>2</sub>O). Anal. ber. für C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> (254,33): C 66,12, H 8,72; gef.: C 65,72, H 8,99.

26. *(3R,7R,11R)-1-(2,5-Dimethoxy-3,4,6-trimethylphenyl)-3,7,11-tetramethylhexadecan-3-ol* (**13**). Eine Lsg. von 1,8 g 1,4-Dimethoxy-2,3,5,6-tetramethylbenzol in 100 ml THF wurde mit 1 g (9 mmol) *t*-BuOK versetzt. Dann wurde mit 6 ml BuLi (1,6M in Hexan) bei RT. tropfenweise versetzt und das Gemisch 30 min bei RT. (→ **30**) gerührt. Darnach wurden 2,7 g (9 mmol) **34** in 5 ml THF zugetropft und 16 h bei RT. gerührt. Hierauf wurden *Hyflo* und 200 ml H<sub>2</sub>O zugesetzt, das Gemisch wurde filtriert und mit H<sub>2</sub>O gewaschen, der Rückstand mit Et<sub>2</sub>O und Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> verrührt, filtriert und mit Et<sub>2</sub>O gewaschen und die Et<sub>2</sub>O-Lsg. eingedampft: 3,8 g **13**, identisch (Spektren und anal. Daten) mit **13** aus *Exper. 8*.

27. *(2R,4'R,8'R)-α-Tocopherol* (**1**) durch Umsetzung von **34** mit der *K*-Verbindung **36** (aus **35**). Eine Lsg. von **35** in 20 ml THF wurde mit 330 mg *t*-BuOK und dann mit 2 ml (3,2 mmol) BuLi bei RT. versetzt und 1 h reagieren lassen. Das Gemisch wurde dann mit **34** (hergestellt aus **33** und 500 mg (3,1 mmol) NaH in 30 ml THF) 16 h bei RT. reagieren gelassen. Hierauf wurden 10 ml HBr (30%) in 50 ml MeOH zugesetzt und das Gemisch 24 h stehen gelassen. Dann wurde MeOH zugesetzt und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Toluol über Kieselgel filtriert: 1,1 g **1**, identisch (DC, HPLC; Acetat; GC-Analyse des Methylethers) mit authentischem Material. Vgl. auch *Exper. 10*.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) R. Barner, M. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2384; b) N. Cohen, R. J. Lopresti, G. Saucy, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6710; c) M. Schmid, R. Barner, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 464.  
 [2] H. Mayer, W. Vetter, J. Metzger, R. Rüegg, O. Isler, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 1168 und dort zit. Lit.  
 [3] N. Cohen, R. J. Lopresti, C. Neukom, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2445.  
 [4] T. Mukaiyama, J. Sakito, M. Asami, *Chem. Lett.* **1979**, 705.  
 [5] J. Sakito, G. Suzukamo, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4953.  
 [6] J. K. Whitesell, D. Deyo, A. Bhattacharya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 802; s. auch *ibid.* **1982**, 988.  
 [7] E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908; s. auch H. E. Ensley, C. A. Parnell, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1610.  
 [8] D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler, in 'Modern Synthetic Methods 1983', Ed. R. Scheffold, Verlag Salle + Sauerländer, Frankfurt–Aarau, 1983, S. 217.  
 [9] W. Oppolzer, M. Kurth, D. Reichlin, Ch. Chapuis, M. Mohnhaupt, F. Moffat, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2802.  
 [10] T. Poll, G. Helmchen, B. Bauer, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2191.  
 [11] a) V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* **1953**, *36*, 308; b) *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1956**, 987.  
 [12] L. D.-L. Lu, R. A. Johnson, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 728.  
 [13] W. H. Pirkle, J. Finn, in 'Asymmetric Synthesis', Ed. J. Morrison, Academic Press, New York, 1983, Vol. 1, Chapt. 6.  
 [14] E. J. Corey, D. J. Beames, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7210; vgl. auch J. F. Normant, *Synthesis* **1972**, 63.  
 [15] H. T. Slover, R. H. Thompson, *Lipids* **1981**, *16*, 268.

- [16] a) N. Cohen, G. G. Scott, C. Neukom, R. J. Lopresti, G. Weber, G. Saucy, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 1158; b) H. Weiser, M. Vecchi, *Int. J. Vit. Nutr. Res.* **1982**, *52*, 351.
- [17] a) R. Näf, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 1930; b) D. Seebach, R. Näf, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2704; c) D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler, in 'Modern Synthetic Methods 1983', Ed. R. Scheffold, Verlag Salle + Sauerländer, Frankfurt–Aarau 1983, S. 325.
- [18] T. Hayashi, M. Kumada, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 395 und dort zit. Lit.
- [19] G. W. Klumpp, 'Reaktivität in der organischen Chemie', Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, Bd. II, S. 424 ff.
- [20] D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler, in 'Modern Synthetic Methods 1983', Ed. R. Scheffold, Verlag Salle + Sauerländer, Frankfurt–Aarau 1983, S. 242.
- [21] M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *101*, 6071.
- [22] R. A. Chittenden, G. H. Cooper, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1970**, 50.
- [23] W.-D. Stohrer, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 642.
- [24] a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974; b) C. H. Behrens, K. B. Sharpless, *Aldrichim. Acta* **1983**, *16*, 67; c) M. G. Finn, K. B. Sharpless, in 'Asymmetric Synthesis', Ed. J. D. Morrison, Academic Press, New York, 1985, Vol. 5, S. 247.
- [25] Schweizerische Patentanmeldung 6270, 1982, *F. Hoffmann-La Roche AG*, Basel.
- [26] Schweizerische Patentanmeldung 3391, 1983, *F. Hoffmann-La Roche AG*, Basel.
- [27] G. B. Payne, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3819.
- [28] a) S. Y. Koo, K. B. Sharpless *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5413; vgl. auch b) C. Meister, H.-D. Scharf, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 913.
- [29] J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543.
- [30] a) J. S. Amato, S. Karady, M. Sletzing, M. Weinstock, *Synthesis* **1979**, 970; b) E. J. Corey, J.-L. Gras, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 809.
- [31] 'Methods in Enzymology', Eds. D. B. McCormick und L. D. Wright, Academic Press, New York–London, 1971, Vol. XVIII, Part C, S. 327.
- [32] 'Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie', Ed. Eugen Müller, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973, Bd. XIII, 2a, S. 592.