

30. C₄₅- and C₅₀-Carotinoide

1. Mitteilung

Synthese von (*R*)- und (*S*)-Lavandulol

von Andreas Kramer¹⁾ und Hanspeter Pfander

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

(25. XI. 81)

C₄₅- and C₅₀-Carotenoids, 1st Communication.
Synthesis of (*R*)- and (*S*)-Lavandulol

Summary

Starting with methyl (3*R*)-3-hydroxybutanoate ((*R*)-7) and ethyl (3*S*)-3-hydroxybutanoate ((*S*)-11), respectively, (*R*)- and (*S*)-lavandulol ((*R*)-1 and (*S*)-1) were synthesized with high optical purity. The synthesized key intermediates (*R*)-6 and (*S*)-6 are suitable compounds for the synthesis of optically active acyclic C₄₅- and C₅₀-carotenoids.

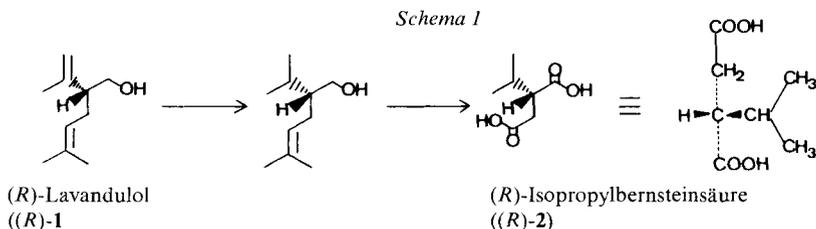
1. Einleitung und Problemstellung. – Im Jahre 1942 isolierten *Schinz & Seidel* [1] aus dem Lavendelöl einen linksdrehenden, bis anhin unbekanntem Monoterpenalkohol, den sie «(–)-Lavandulol» nannten. Wenig später gelang es *Schinz & Bourquin* [2] seine Konstitution aufzuklären. Dabei zeigte sich, dass im Lavandulol (1) die beiden Isopreneinheiten nicht, wie in der Natur üblich, Kopf-Schwanz, Kopf-Kopf oder Schwanz-Schwanz verknüpft sind, sondern in einer unregelmässigen Art. Die gleiche Anordnung von zwei Isoprenmolekeln findet man auch in den Endgruppen der natürlichen acyclischen C₄₅- und C₅₀-Carotinoide.

Fünf Jahre nach der Isolierung wurde von *Schinz & Schäppi* die erste Synthese von racemischem Lavandulol veröffentlicht: durch Alkylierung von Natriumacetessigester mit 3-Methyl-2-butenylbromid wurde Isopentenylacetessigester erhalten; durch Reduktion des acetalisierten β-Ketoesters und anschliessende Spaltung der Acetalgruppe wurde der reine α-Acetyl-isoheptenylalkohol erhalten; das aus dem Ketoalkohol mit Methylmagnesiumjodid erhaltene Diol wurde acetyliert und die thermische Zersetzung des Diacetals führte zum racemischen Lavandulol.

Bis heute sind viele weitere Synthesen für (±)-Lavandulol ausgearbeitet worden [3–8]. Synthesen für optisch aktives Lavandulol, wie auch für optisch aktive acyclische C₄₅- und C₅₀-Carotinoide, sind bis heute nicht bekannt.

Die Zuordnung der absoluten Konfiguration erfolgte gemäss [10] durch einen oxydativen Abbau von natürlichem (–)-Lavandulol ((*R*)-1, s. *Schema 1*). Dieser

¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von A. Kramer.

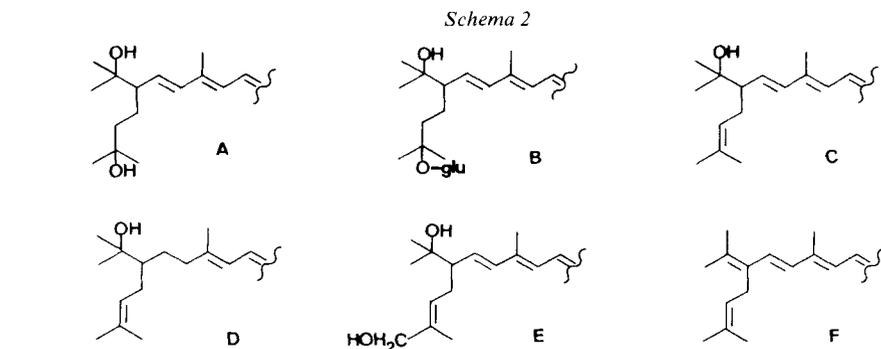


Abbau führte zur bekannten (R) -Isopropylbernsteinsäure $((R)$ -2). Somit besitzt natürliches $(-)$ -Lavandulol (R) -Konfiguration.

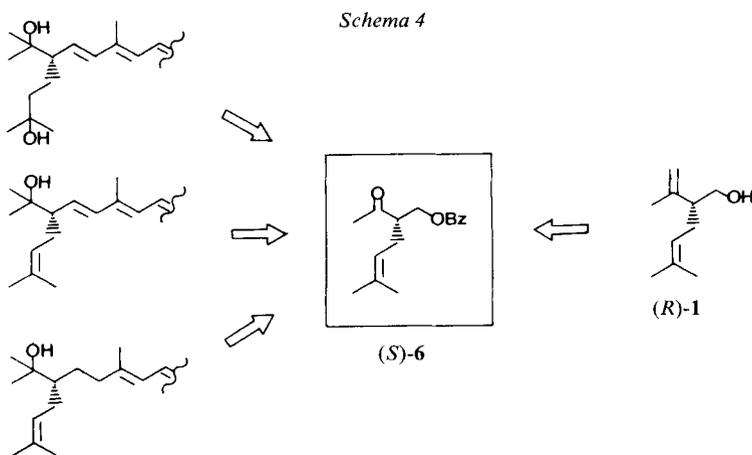
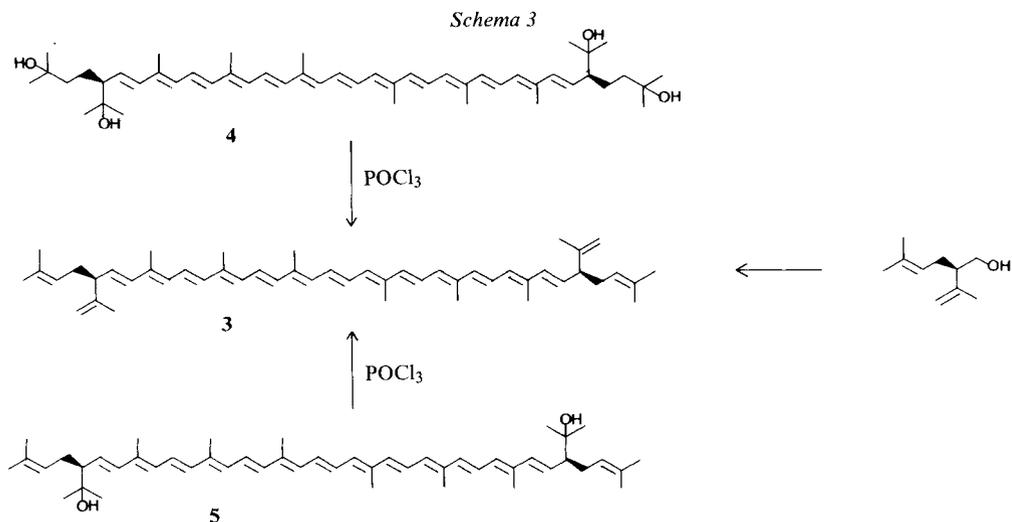
Wie bereits erwähnt, ist die Verknüpfung der beiden Isopreneinheiten im Lavandulol gleich wie bei den Endgruppen der acyclischen C_{45} - und C_{50} -Carotinoide.

Von den sechs natürlich vorkommenden Endgruppen A-F (Schema 2) besitzen deren fünf ein chirales Zentrum. Die wichtigste dieser Endgruppen ist die Bacterioruberin-Endgruppe A, welche zwei tertiäre Hydroxylgruppen besitzt, wobei eine Hydroxylgruppe glycosidiert sein kann. Sehr ähnlich sind die Strukturen C und D, welche eine tertiäre Hydroxylgruppe und in der zugefügten Isopreneinheit eine Doppelbindung aufweisen. Diese beiden Endgruppen unterscheiden sich nur in der Art der C(3), C(4)-Bindung²⁾. Die absolute Konfiguration der Endgruppen A und C wurde von Jensen [11] [12] durch eine Korrelation mit (R) -Lavandulol hergeleitet (s. Schema 3). $(2S, 2'S)$ -Tetraanhydrobacterioruberin (3) wurde sowohl ausgehend von (R) -Lavandulol $((R)$ -1) partialsynthetisiert, als auch durch Dehydratisierung von natürlichem Bacterioruberin (4) und Bisanhydrobacterioruberin (5) hergestellt. Aufgrund der identischen chiroptischen Daten weisen beide natürlichen Carotinoide die $(2S, 2'S)$ -Konfiguration auf.

Im Hinblick auf die Synthese chiraler C_{45} - und C_{50} -Carotinoide haben wir die in Schema 4 vorgeschlagene Zielmolekel 6 hergestellt. Diese Molekel erschien uns geeignet für die Synthese der optisch aktiven Endgruppen sowie des optisch aktiven Lavandulols. In dieser Mitteilung wird über die Synthese der Zielmolekel sowie die anschliessende Herstellung von (R) - und (S) -Lavandulol berichtet.



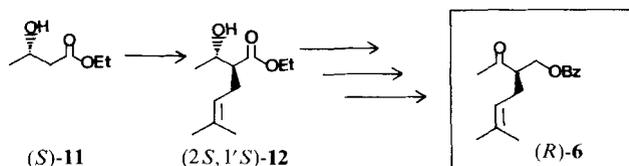
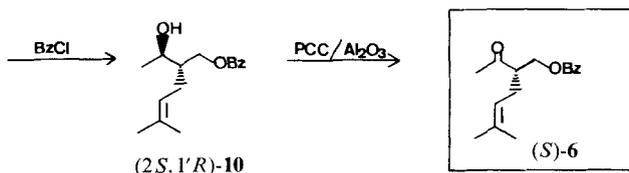
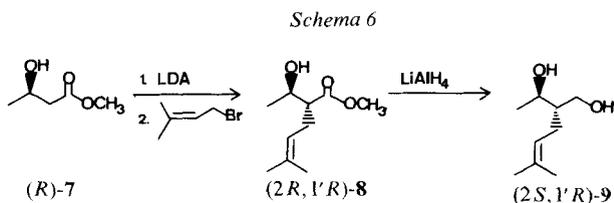
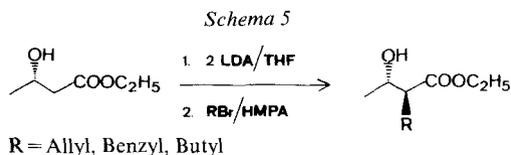
²⁾ Numerierung nach Pure & Appl. Chem. 41, 407 (1975).



2. Ergebnisse und Diskussion. - Zur Synthese der Schlüsselmolekeln (*S*)- und (*R*)-6 haben wir den Weg von Frater [13] gewählt. Er zeigte, dass die α -Alkylierung von Dilithiumderivaten optisch aktiver β -Hydroxycarbonsäureester mit über 90% Stereoselektivität die *erythro*-Verbindung ergibt. Reaktive Elektrophile wie Benzylbromid oder Allylbromid erwiesen sich als besonders günstig.

Synthese von (2*S*)-Benzoessäure-(2-acetyl-5-methyl-4-hexenyl)ester ((*S*)-6). Wie in Schema 6 gezeigt ist, erfolgte die Synthese von (*S*)-6 ausgehend von (3*R*)-3-Hydroxybuttersäuremethylester ((*R*)-7). Der eingesetzte β -Hydroxyester wurde durch Veresterung der (enantiomerenreinen) (3*R*)-3-Hydroxybuttersäure³⁾ mit

³⁾ Wir danken der Firma Solvay SA in Brüssel für die Überlassung dieser Verbindung.



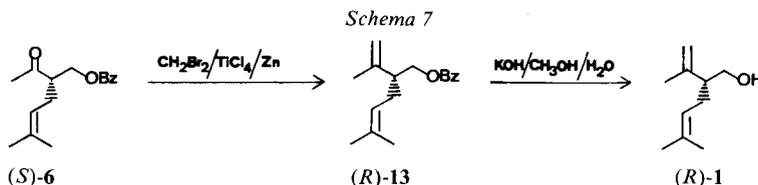
Diazomethan hergestellt. Die Alkylierung des Dianions, hergestellt aus dem β -Hydroxyester und Lithiumdiisopropylamin bei -40° , mit 3-Methyl-2-butenylbromid ergab nach chromatographischer Aufarbeitung (2*R*, 1'*R*)-8 in einer Ausbeute von 76%. Der Anteil der dazu diastereomeren Verbindung war aufgrund der ^{13}C -NMR-Spektroskopie und des Gas-Chromatogramms kleiner als 2%. Die α -Alkylierung von (3*R*)-3-Hydroxybuttersäuremethylester ((*R*)-7) erfolgte somit in hoher Stereoselektivität.

Die Reduktion des β -Hydroxyesters (2*R*, 1'*R*)-8 mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte das Diol (2*S*, 1'*R*)-9 in nahezu quantitativer Ausbeute. Die selektive Veresterung der primären Hydroxylgruppe von (2*S*, 1'*R*)-9 mit Benzoylchlorid in Pyridin bei 5° , führte nach Chromatographie zu (2*S*, 1'*R*)-10 in 66% Ausbeute. Die Oxydation der sekundären Hydroxylgruppe ergab mit Pyridiniumchlorochromat das gewünschte Keton (*S*)-6 in 78% Ausbeute. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der von uns vorgeschlagenen Struktur überein.

Synthese von (2R)-Benzoessäure-(2-acetyl-5-methyl-4-hexenyl)ester ((R)-6). Anstelle von (3R)-3-Hydroxybuttersäuremethylester ((R)-7) wurde (3S)-Hydroxybuttersäureäthylester ((S)-11) (Fluka, optische Reinheit >97%) mit 3-Methyl-2-butenylbromid alkyliert. Der reine β -Hydroxyester (2S,1'S)-12 wurde dann analog der Herstellung von (S)-6 in das gewünschte Keton (R)-6 umgewandelt.

Zusammenfassend darf gesagt werden, dass die Synthese der gewünschten Schlüsselverbindungen (S)-6 und (R)-6 einfach ist und jeder Schritt eine Ausbeute von über 65% aufweist, was eine Gesamtausbeute von 70% bezogen auf den β -Hydroxyester (R)-7 ergibt. Die synthetisierten enantiomeren Verbindungen (S)-6 und (R)-6 sind optisch rein (vgl. weiter unten die Synthese von (R)- und (S)-Lavandulol). Die spezifischen optischen Drehwerte betragen für (S)-6: $[\alpha]_D^{20} = -5,1^\circ$ ($c = 1,06$, CHCl_3) und für (R)-6: $[\alpha]_D^{20} = +5,2^\circ$ ($c = 1,25$, CHCl_3).

Synthese von (R)- und (S)-Lavandulol ((R)-1 und (S)-1). Die Reaktionssequenz, welche im Schema 7 gezeigt ist, erlaubte die erste Synthese von optisch aktivem Lavandulol. Gleichzeitig war die Möglichkeit gegeben, die optische Reinheit der von uns vorgeschlagenen Zielmolekel zu bestimmen.



Die Olefinierung der Ketogruppe von (S)-6 erfolgte entsprechend einer von Ohloff [17] kürzlich beschriebenen Methode mit Titanchlorid, Zink und Dibrommethan. Nach der chromatographischen Reinigung wurde benzyliertes (R)-Lavandulol ((R)-13) in einer Ausbeute von 50% erhalten. Die anschließende Hydrolyse führte zum (R)-Lavandulol ((R)-1) in 70% Ausbeute, $[\alpha]_D^{20} = -10,7^\circ$ ($c = 1,01$, CH_3OH). Aus (R)-6 wurde analog der Herstellung von (R)-Lavandulol ((R)-1) das enantiomere (S)-Lavandulol ((S)-1) erhalten, $[\alpha]_D^{20} = +10,1^\circ$ (in Substanz) und $[\alpha]_D^{20} = +10,8^\circ$ ($c = 0,94$, CH_3OH). Der Vergleich der gemessenen spezifischen optischen Drehwerte mit dem Literaturwert für isoliertes (R)-Lavandulol ($[\alpha]_D^{25} = -10,2^\circ$ (in Substanz [1])) zeigt die ausgezeichnete optische Reinheit des synthetisierten (R)- und (S)-Lavandulols.

Aufgrund der guten optischen Reinheit des synthetisierten (R)- und (S)-Lavandulols, müssen auch die enantiomeren Verbindungen (S)-6 und (R)-6 optisch rein sein, was für die Synthese der chiralen acyclischen C_{45} - und C_{50} -Carotinoide entscheidend ist. Arbeiten zur Synthese der chiralen acyclischen C_{45} - und C_{50} -Carotinoide sind zurzeit im Gang.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit. Besonderer Dank gilt Herrn Dr. H. Mayer und seiner Arbeitsgruppe für die anregenden Diskussionen sowie den Herren Dres. L. Chopard, G. Englert, K. Noack und W. Vetter und Herrn W. Meister für die Aufnahme von Spektren. Ferner danken wir dem Stipendienfonds der Basler Chemischen Industrie zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiete der Chemie für ein Stipendium an A. Kramer.

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Bemerkungen. - Die (3*R*)-3-Hydroxybuttersäure ($[\alpha]_D^{20} = -24,8^\circ$ ($c = 2,68$, H_2O); [18]: $[\alpha]_D^{20} = -24,8^\circ$ ($c = 2,4$, H_2O)) wurde uns freundlicherweise von der Firma *Solvay SA* in Brüssel überlassen. Der (3*S*)-3-Hydroxybuttersäureäthylester ($[\alpha]_D^{25} = +41,8^\circ$ ($c = 1,34$, $CHCl_3$); [19]: $[\alpha]_D^{25} = +43^\circ$ ($c = 0,93$, $CHCl_3$)) wurde von der *Fluka AG* bezogen. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach den üblichen Methoden [20] vorgereinigt und destilliert. - Säulenchromatographie: an Kieselgel *Merck* der Korngrösse 0,06-0,2 mm. - $[\alpha]_D$ -Werte: Polarimeter *Perkin-Elmer* 241. - IR.-Spektren: *Beckmann* IR-9, Angaben in cm^{-1} , w = schwache, m = mittlere und s = starke Absorption. - 1H -NMR.-Spektren: A-60 (*Fa. Varian*) bei 60 MHz; WP-80 (*Fa. Bruker-Spectroscopin*) bei 80 MHz. - ^{13}C -NMR.-Spektren: XL-100 (*Fa. Varian*) bei 25 MHz. Chemische Verschiebungen δ in ppm bzgl. Tetramethylsilan Kopplungskonstanten J in Hz; s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, qa = Quadruplett, m = Multipllett. - Massenspektren: *Varian-Mat. CH-7* mit direkter Probeneinführung. Ionisierungsspannung 70 V; Angabe von m/z (% relative Intensität). - Abkürzungen: RV. = Rotationsverdampfer, RT. = Raumtemperatur, i.V. = im Vakuum.

2. Synthese von (R)-Lavandulol. - 2.1. *Herstellung von (3R)- β -Hydroxybuttersäuremethylester ((R)-7)*. Die Lösung von 0,05 mol (3*R*)- β -Hydroxybuttersäure in 100 ml Methanol wurde bei -10° unter Rühren mit soviel ätherischer Diazomethanlösung versetzt, bis keine N_2 -Entwicklung mehr sichtbar war. Das Lösungsmittel wurde i.V. abdestilliert und der Rückstand in 50 ml Äther aufgenommen, mit ges. $NaHCO_3$ -Lösung und ges. $NaCl$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Die Kugelrohrdestillation des Rückstandes ergab 4,45 g (76%) (R)-7, Sdp. $75^\circ/15$ Torr, $[\alpha]_D^{20} = -22,7^\circ$ (in Substanz) ([21]: $[\alpha]_D^{20} = -20,9^\circ$ (in Substanz)).

2.2. *Herstellung von (2R,1'R)-2-(1'-Hydroxyäthyl)-5-methyl-4-hexensäuremethylester ((2R,1'R)-8)*. Zu einer unter Ar auf -40° gekühlten und gerührten Lösung von 40 ml (58 mmol) Butyllithium (1,45 M in Hexan) in 100 ml abs. THF wurden 8,2 ml (58 mmol) Diisopropylamin in 50 ml THF gelöst, getropft. Innerhalb 20 Min. wurde danach die Lösung auf $+10^\circ$ erwärmen gelassen. Nun wurden bei -60° 3,4 g (29 mmol) (R)-7 zugegeben und 30 Min. bei -40° gerührt. Zu dieser Lösung wurde auf einmal 4,3 g (29 mmol) frisch destilliertes 3-Methyl-2-butenylbromid (in der doppelten Menge HMPA gelöst) gegeben und 60 Min. bei 0° und 15 Min. bei 25° gerührt. Zur Aufarbeitung wurde auf 200 ml ges. NH_4Cl -Lösung gegossen, das THF i.V. abdestilliert und der Rückstand mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit ges. NH_4Cl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde destilliert: 3,8 g (70,4%) (2*R,1'R*)-8. Durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Äther 1:2) wurde eine spektroskopisch reine Probe erhalten. Sdp. $225-228^\circ$ (unkorr.), $[\alpha]_D^{20} = +7,2^\circ$ ($c = 1,05$, $CHCl_3$). - IR. (Film): 3460m br., 2970s, 2930m, 1735s, 1440s, 1380m, 1270m, 1245m, 1200s, 1160s, 1125m, 1040m, 945s. - 1H -NMR. (80 MHz, $CDCl_3$): 1,22 (d , $J = 7$, 3 H, $CH(OH)CH_3$); 1,62 und 1,70 (2 br. s, 6 H, $H_3C-C(5)$ und 3 $H-C(6)$); 2,25-2,55 (m , 3 H, $H-C(2)$ und 2 $H-C(3)$); 2,6 (br. d , $J = 8$, OH, austauschbar mit D_2O); 3,71 (s , 3 H, OCH_3); 3,75-4,15 (m , 1 H, $CH(OH)CH_3$); 5,10 (m , 1 H, $H-C(4)$). - MS.: 186 (2, M^+), 168 (53), 136 (20), 129 (16), 125 (50), 109 (100), 95 (20), 93 (27), 87 (51), 81 (23), 69 (79), 67 (40), 56 (22), 55 (15), 45 (24), 43 (33), 41 (53).

2.3. *Herstellung von (2S,1'R)-2-(1'-Hydroxyäthyl)-5-methyl-4-hexen-1-ol ((2S,1'R)-9)*. Zu einer gut gerührten Suspension von 0,78 g (20 mmol) $LiAlH_4$ in 50 ml abs. Äther wurde unter Ar die Lösung von 3,4 g (18,3 mmol) (2*R,1'R*)-8 in 20 ml abs. Äther so getropft, dass der Äther mässig siedete. Danach wurde noch 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die Hydrolyse erfolgte mit 5 ml 5proz. $NaOH$ -Lösung bei RT. Nach 30 Min. wurde das Gemisch über Na_2SO_4 filtriert und i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde destilliert: 2,71 g (94%) (2*S,1'R*)-9, Sdp. $95-98^\circ/10^{-2}$ Torr, $[\alpha]_D^{25} = +8,0^\circ$ ($c = 1,03$, $CHCl_3$). - IR. ($CHCl_3$): 3700w, 3620m, 3520m br., 3010s, 2980s, 2930s, 1430m, 1380m, 1205s, 1145m, 910w, 715s, 665m. - 1H -NMR. (80 MHz, $CDCl_3 + D_2O$): 1,30 (d , $J = 6$, 3 H, $CH(OH)CH_3$); 1,40-1,85 (m , $H-C(2)$); 1,65 und 1,72 (2 br. s, $H_3C-C(5)$ und 3 $H-C(6)$) (zwischen 1,40 und 1,85 total 7 H); 1,92-2,25 (m , 2 H, 2 $H-C(3)$); 3,5-4,1 (m , 3 H, 2 $H-C(1)$ und $CH(OH)CH_3$); 5,12 (m , 1 H, $H-C(4)$). - MS.: 158 (7, M^+), 140 (58), 109 (100), 96 (30), 85 (39), 81 (97), 75 (99), 73 (56), 55 (50), 45 (38), 43 (55), 41 (98).

$C_9H_{18}O_2$ (158,24) Ber. C 68,31 H 11,47% Gef. C 67,81 H 11,42%

2.4. *Herstellung von (2S,1'R)-Benzoessäure [2-(1'-hydroxyäthyl)-5-methyl-4-hexenyl]ester ((2S,1'R)-10)*. In 100 ml Pyridin wurden 2,8 g (17,7 mmol) Diol (2*S,1'R*)-9 vorgelegt und bei -10° innert 10 Min.

mit 3,1 g (22 mmol) frisch destilliertem Benzoylchlorid versetzt. Das Gemisch wurde dann 36 Std. bei 4° und noch 1 Std. bei RT. gerührt. Nach der Zugabe von 100 ml Wasser wurde 4mal mit je 100 ml CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden i.RV. eingedampft, der Rückstand in 100 ml Äther gelöst, mit 2N HCl und ges. NH₄Cl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Das Rohprodukt enthielt nebst wenig Diester noch ca. 15% Diol und wurde an 200 g Kieselgel (Petroläther/Äthanol 10:1) chromatographiert. Es wurden 3,05 g (65,7%) (2*S*,1'*R*)-**10** sowie 0,3 g nicht umgesetztes Diol erhalten. $[\alpha]_D^{25} = +26,6^\circ$ ($c = 1,10$, CHCl₃). - IR. (CHCl₃): 3610w, 3500w br., 2970s, 2910m, 1710s, 1600m, 1585w, 1450s, 1375m, 1315s, 1275s, 1205s, 1175m, 1115s, 1070s, 1025m, 910w, 845w, 705w. - ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃+D₂O): 1,30 (*d*, *J* = 6, 3 H, CH(OH)CH₃); 1,55-2,40 (*m*, H-C(2) und 2 H-C(3)), 1,65 und 1,72 (2 br. s, H₃C-C(5) und 3 H-C(6)) (zwischen 1,55 und 2,40 total 9 H); 3,55-4,1 (*m*, 1 H, CH(OH)CH₃); 4,45 und 4,70 (2 *d* × *d*, *J*_{AB} = 12, *J*_{AX} = *J*_{BX} = 6, total 2 H, 2 H-C(1)); 5,20 (*m*, 1 H, H-C(4)); 7,4-8,2 (*m*, 5 H, 5 arom. H). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 17,28, 20,51 und 25,33 (3 *qa*, H₃C-C(5), C(6) und CH(OH)CH₃); 26,12 (*t*, C(3)); 45,40 (*d*, C(2)); 64,12 (*t*, C(1)); 67,14 (*d*, CH(OH)CH₃); 121,52 (*d*, C(4)); 127,76 (*d*, 2 arom. C); 128,95 (*d*, 2 arom. C); 129,77 (*s*, 1 arom. C); 132,29 (*d*, 1 arom. C); 132,51 (*s*, C(5)); 166,18 (*s*, C=O). - MS.: 244 (6, M⁺ - H₂O), 189 (8), 140 (21), 122 (10), 109 (16), 107 (36), 105 (100), 96 (42), 95 (17), 85 (26), 82 (50), 81 (46), 77 (46), 73 (40), 69 (15), 67 (21), 45 (20), 43 (11), 41 (14).

C₁₆H₂₂O₃ (262,35) Ber. C 73,25 H 8,45% Gef. C 72,83 H 8,57%

2.5. Herstellung von (2*S*)-Benzoessäure(2-acetyl-5-methyl-4-hexenyl)ester ((*S*)-**6**). Zu einer Lösung von 2,8 g (10,7 mmol) (2*S*,1'*R*)-**10** in 100 ml Hexan wurden 25 g (ca. 20 mmol) Pyridiniumchlorochromat auf Aluminiumoxid (PCC/Alox) [16] gegeben und bei 30° gut gerührt. Die Suspension wurde rasch dunkel. Da nach 2 Std. erst etwa die Hälfte der Ausgangssubstanz oxidiert war, wurde nochmals 25 g Oxydationsmittel zugegeben. Die Oxydation war nach einer totalen Reaktionsdauer von 4 Std. beendet. Das Hexan wurde abdekantiert und der braune Rückstand mehrmals mit Äther gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden i.RV. eingedampft und der Rückstand an Kieselgel (Hexan/Äther 2:1) chromatographiert: 2,15 g (78,1%) (*S*)-**6**, $[\alpha]_D^{20} = -5,1^\circ$ ($c = 1,06$, CHCl₃). - IR. (CHCl₃): 3010s, 2970m, 2920w, 1715s, 1600w, 1450m, 1375w, 1355w, 1275s, 1200m, 1185w, 1110m, 1070w, 1025w. - ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 1,62 und 1,70 (2 br. s, 6 H, H₃C-C(5) und 3 H-C(6)); 2,23 (*s*, C(=O)CH₃); 2,15-2,5 (*m*, 2 H-C(3)) (zwischen 2,15 und 2,5 total 5); 2,78-3,25 (*m*, 1 H, H-C(2)); 4,46 (*d*, *J* = 6, 2 H, 2 H-C(1)); 5,10 (*m*, 1 H, H-C(4)); 7,3-8,2 (*m*, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 260 (0,5, M⁺), 139 (6), 138 (73), 123 (18), 122 (4), 106 (6), 105 (82), 95 (100), 81 (8), 77 (32), 69 (6), 67 (10), 55 (4), 43 (27).

C₁₆H₂₀O₃ (260,33) Ber. C 73,82 H 7,76% Gef. C 73,36 H 7,93%

2.6. Herstellung von (2*R*)-Benzoessäure(2-isopropenyl-5-methyl-4-hexenyl)ester ((*R*)-**13**). In einem 100-ml-Dreihalskolben wurden unter Ar 1,9 g (10,8 mmol) CH₂Br₂ und 2,25 g (34,5 mmol) Zinkstaub in 40 ml abs. THF vorgelegt. Zur gut gerührten Suspension wurde unter Ar innert 5 Min. die Lösung von 2,0 g (10,4 mmol) TiCl₄ in 6 ml CH₂Cl₂ getropft. Die Lösung erwärmte sich auf 30° und wurde schwarz. Nach 30 Min. wurde sie innert 10 Min. mit 1,8 g (6,9 mmol) (*S*)-**6** tropfenweise versetzt und hierauf 24 Std. bei RT. gerührt. Nach Zusatz von 50 ml CH₂Cl₂ wurde die Lösung über Celite filtriert, das klare dunkelbraune Filtrat mit 50 ml 1N HCl und 150 ml Wasser versetzt und gut geschüttelt. Der sich bildende braune Niederschlag wurde durch Zentrifugieren abgetrennt. Die wässrige Phase wurde 3mal mit je 100 ml Äther gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes an 100 g Kieselgel (Hexan/Äther 5:1) ergab 0,86 g (47,7%) (*R*)-**13**; $[\alpha]_D^{25} = -9,8^\circ$ ($c = 0,825$, CHCl₃). - IR. (CHCl₃): 3070w, 3010w, 2970w, 2920w, 2860w, 1715s, 1645w, 1600w, 1450m, 1375m, 1315m, 1275s, 1200m, 1175w, 1120m, 1070w, 1025w, 900w, 710m. - ¹H-NMR. (80 MHz, CDCl₃): 1,60 und 1,67 (br. s, 6 H, H₃C-C(5) und 3 H-C(6)); 1,75 (*s*, 3 H, C(=CH₂)CH₃); 2,05-2,75 (*m*, 3 H, H-C(2) und 2 H-C(3)); 4,54 (*d*, *J* = 6, 2 H, 2 H-C(1)); 4,75-4,95 (*m*, 2 H, C=CH₂); 5,12 (*m*, 1 H, H-C(4)); 7,2-8,15 (*m*, 5 H, 5 arom. H). - MS.: 258 (2, M⁺), 189 (2), 176 (2), 159 (2), 136 (28), 121 (31), 105 (100), 93 (97), 80 (43), 77 (45), 69 (64), 68 (50), 67 (17), 41 (33).

2.7. (*R*)-Lavandulol ((*R*)-**1**). Eine Lösung von 600 mg (2,3 mmol) (*R*)-**13** in 40 ml Methanol und 8 ml 1M KOH wurde 5 Std. bei RT. gerührt. Nach der Zugabe von 25 ml Wasser wurde das Methanol i.RV. bei 40° abdestilliert. Die wässrige Phase wurde dann mehrmals mit CH₂Cl₂ ausgezogen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft, wobei 300 mg

farblose Flüssigkeit erhalten wurden. Eine Kugelrohrdestillation des Rückstandes ergab 220 mg (61%) (*R*)-**1**, Sdp. 110°/15 Torr, $[\alpha]_D^{20} = -10,7^\circ$ ($c = 1,01$, CH₃OH). Das synthetisierte (*R*)-Lavandulol ist optisch rein (vgl. (*S*)-Lavandulol) in Kap. 3.6 und [1]. - IR. (CHCl₃): 3620w, 3560w br., 3070w, 2970s, 2930s, 2880s, 1640m, 1450m, 1200m, 1110m, 1035s, 900s, 840w. - ¹H-NMR. (CDCl₃): 1,62 und 1,72 (2 br. s, 3 H + 6 H, H₃C-C(5), 3 H-C(6) und C(=CH₂)CH₃); 1,5-1,85 (1 H, OH, austauschbar mit D₂O); 1,88-2,5 (m, 3 H, H-C(2) und 2 H-C(3)); 3,52 (d, $J = 6$, 2 H, 2 H-C(1)); 4,80-5,0 (m, 2 H, C=CH₂); 5,08 (m, 1 H, H-C(4)). - MS.: 154 (1, M⁺), 136 (31), 93 (21), 81 (11), 69 (100), 68 (22), 67 (22), 41 (59).

C₁₀H₁₈O (154,25) Ber. C 77,87 H 11,76% Gef. C 77,60 H 11,89%

3. Synthese von (*S*)-Lavandulol. - 3.1. *Herstellung von (2*S*,1'*S*)-2-(1'-Hydroxyäthyl)-5-methyl-4-hexensäureäthylester ((2*S*,1'*S*)-**12**).* Analog der Herstellung von (2*R*,1'*R*)-**8** wurden 13,2 g (0,1 mol) (3*S*)-3-Hydroxybuttersäureäthylester ((*S*)-**11**) mit 0,1 mol 3-Methyl-2-butenylbromid alkyliert. Das Rohprodukt wurde vor der Destillation noch durch 200 g Kieselgel filtriert. Es resultierten 14,1 g (70,5%) (2*S*,1'*S*)-**12**, Sdp. 118-120°/12 Torr, $[\alpha]_D^{25} = +1,65^\circ$ ($c = 2,41$, CHCl₃). - IR. (CHCl₃): 3550w br., 2970m, 1710s, 1440m, 1375s, 1270m, 1180s, 1160m, 1130m, 1035w, 710m. - ¹H-NMR. (60 MHz, CDCl₃): 1,22 (d, $J = 6$, 3 H, CH(OH)CH₃); 1,26 (t, $J = 7$, 3 H, OCH₂CH₃); 1,63 und 1,68 (2 br. s, 6 H, H₃C-C(5) und 3 H-C(6)); 2,25-2,50 (m, 3 H, H-C(2) und 2 H-C(3)); 2,9 (br. s, 1 H austauschbar mit D₂O, CH(OH)CH₃); 3,80-4,10 (m, 1 H, CH(OH)CH₃); 4,20 (qa, $J = 7$, 2 H, OCH₂CH₃); 5,10 (m, 1 H, H-C(4)). - ¹³C-NMR. (CDCl₃): 14,28, 17,69, 21,42 und 25,70 (4 qa, OCH₂CH₃, CH(OH)CH₃, H₃C-C(5) und C(6)); 27,93 (t, C(3)); 52,94 (d, C(2)); 60,32 (t, OCH₂CH₃); 67,86 (d, CH(OH)CH₃); 120,59 (d, C(4)); 133,63 (s, C(5)); 174,86 (s, C=O). - MS.: 200 (1, M⁺), 182 (24), 167 (7), 139 (26), 136 (15), 109 (100), 101 (16), 95 (17), 93 (17), 72 (23), 59 (68), 57 (53), 45 (20), 43 (56), 41 (47).

C₁₁H₂₀O₃ (200,28) Ber. C 65,97 H 10,07% Gef. C 65,67 H 10,04%

3.2. *Herstellung von (2*R*,1'*S*)-2-(1'-Hydroxyäthyl)-5-methyl-4-hexen-1-ol ((2*R*,1'*S*)-**9**).* Aus 8,5 g (42,5 mmol) (2*S*,1'*S*)-**12** wurden, analog der Herstellung von (2*S*,1'*R*)-**9**, durch Reduktion mit LiAlH₄ 6,3 g (95%) (2*R*,1'*S*)-**9** erhalten. Das Rohprodukt wurde direkt weiter umgesetzt. Durch Chromatographie an Kieselgel (Petroläther/Äthanol 10:1) wurde eine spektroskopisch reine Probe erhalten mit $[\alpha]_D^{25} = -8,3^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl₃). Die spektroskopischen Daten sind mit denjenigen der enantiomeren Verbindung (2*S*,1'*R*)-**9** identisch (vgl. Kap. 2.3).

3.3. *Herstellung von (2*R*,1'*S*)-Benzoessäure[2-(1'-hydroxyäthyl)-5-methyl-4-hexenyl]ester ((2*R*,1'*S*)-**10**).* Die selektive Veresterung der primären Hydroxylgruppe erfolgte analog der Herstellung von (2*S*,1'*R*)-**10**. Aus 5,0 g (2*R*,1'*S*)-**9** wurden 5,8 g (69,6%) (2*R*,1'*S*)-**10** erhalten, $[\alpha]_D^{25} = -26,8^\circ$ ($c = 1,04$, CHCl₃). Die spektroskopischen Daten sind mit denjenigen der enantiomeren Verbindung (2*S*,1'*R*)-**10** identisch (vgl. Kap. 2.4).

3.4. *Herstellung von (2*R*)-Benzoessäure(2-acetyl-5-methyl-4-hexenyl)ester ((*R*)-**6**).* Aus 5,5 g (21 mmol) (2*R*,1'*S*)-**10** wurden analog der Herstellung von (*S*)-**6**, 4,42 g (80,8%) (*R*)-**6** mit $[\alpha]_D^{20} = +5,2^\circ$ ($c = 1,25$, CHCl₃) erhalten. Die spektroskopischen Daten sind mit denjenigen der enantiomeren Verbindung (*S*)-**6** identisch (vgl. Kap. 2.5).

3.5. *Herstellung von (2*S*)-Benzoessäure(2-isopropenyl-5-methyl-4-hexenyl)ester ((*S*)-**13**).* Aus 2,8 g (10,5 mmol) (*R*)-**6** wurden analog der Herstellung von (*R*)-**13**, 1,45 g (51,8%) (*S*)-**13** mit $[\alpha]_D^{25} = +10,0^\circ$ ($c = 1,06$, CHCl₃) erhalten. Die spektroskopischen Daten sind mit denjenigen der enantiomeren Verbindung (*R*)-**13** identisch (vgl. Kap. 2.6).

2.6. *Herstellung von (*S*)-Lavandulol ((*S*)-**1**).* Die Hydrolyse von (*S*)-**13** erfolgte analog der in Kap. 2.7 beschriebenen Methode. Aus 1,2 g (4,6 mmol) (*S*)-**13** wurden 0,51 g (71%) reines (*S*)-Lavandulol ((*S*)-**1**) erhalten, $[\alpha]_D^{20} = +10,11^\circ \pm 0,1^\circ$ (in Substanz), $[\alpha]_{H_2O}^{20} = +12,14^\circ \pm 0,1^\circ$ in Substanz und $[\alpha]_D^{20} = +10,8^\circ$ ($c = 0,94$, CH₃OH). Der Vergleich mit isoliertem (*R*)-Lavandulol ($[\alpha]_D^{20} = -10,2^\circ$ (in Substanz) [1]), zeigt die gute optische Reinheit des synthetisierten (*S*)- und (*R*)-Lavandulol (vgl. Kap. 2.7). Die spektroskopischen Daten sind mit denjenigen von (*R*)-Lavandulol ((*R*)-**1**) identisch (vgl. Kap. 2.7).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H. Schinz & C. F. Seidel*, *Helv. Chim. Acta* 25, 1572 (1942).
- [2] *H. Schinz & J. P. Bourquin*, *Helv. Chim. Acta* 25, 1591 (1942).
- [3] *H. Schinz & G. Schäppi*, *Helv. Chim. Acta* 30, 1483 (1947).
- [4] *A. F. Thomas*, 'The Total Synthesis of Natural Products', Ed. J. Ap. Simon, vol. 2, p. 43, J. Wiley, N.Y. 1973.
- [5] *M. Bertrand, G. Gill & J. Viala*, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1785.
- [6] *J. A. Oakleaf, M. T. Thomas, A. Wu & V. Snieckus*, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1645.
- [7] *M. Julia, C. Perez & L. Saussine*, *J. Chem. Res. (S)* 1978, 311.
- [8] *Y. Veno, S. Aoki & M. Okawara*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1980, 683.
- [9] *R. C. Cookson & N. A. Mirza*, *Synth. Commun.* 1981, 299.
- [10] *J. E. Johansen & S. Liaaen-Jensen*, *Acta Chem. Scand. Ser. B* 33, 551 (1979).
- [11] *M. Sevěč & L. Dolejš*, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 24, 3802 (1959).
- [12] *J. E. Johansen & S. Liaaen-Jensen*, *Tetrahedron Lett.* 1976, 955.
- [13] *G. Frater*, *Helv. Chim. Acta* 62, 2825 (1979).
- [14] *D. Seebach & D. Wasmuth*, *Helv. Chim. Acta* 63, 197 (1980).
- [15] *J. Mulzer & T. Kerkmann*, *J. Am. Chem. Soc.* 102, 3620 (1980).
- [16] *Yu-Shia Cheng, Wen-Liang Liu & Shu-hsia Chen*, *Synthesis* 1980, 223.
- [17] *R. L. Snowden, P. Sonnay & G. Ohloff*, *Helv. Chim. Acta* 64, 25 (1981).
- [18] *A. L. Lehninger*, *Biochim. Biophys. Acta* 12, 189 (1953).
- [19] *E. Hungerbühler, D. Seebach & D. Wasmuth*, *Helv. Chim. Acta* 64, 1467 (1981).
- [20] *R. K. Müller & R. Keese*, «Grundoperationen der präparativen organischen Chemie», Juris-Verlag, Zürich 1975.
- [21] *P. A. Levene & H. L. Haller*, *J. Biol. Chem.* 65, 49 (1925).