

Dieses Heft und seine Beiträge sind

**EGON WIBERG**

zum 60. Geburtstag am 3. Juni 1961 gewidmet

## Synthese des Bombykols, des Sexual-Lockstoffes des Seidenspinners, und seiner geometrischen Isomeren

Von Prof. Dr. A. BUTENANDT und Dr. E. HECKER

Max-Planck-Institut für Biochemie, München

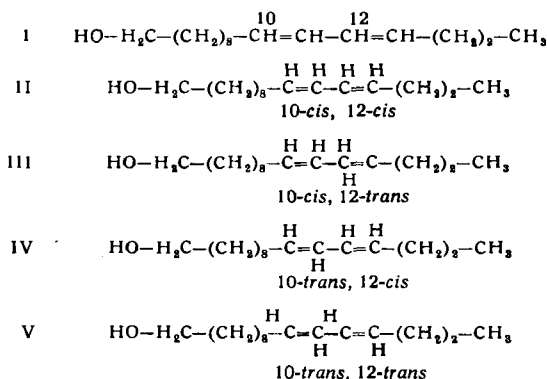
Es wird die Darstellung der vier geometrisch isomeren Hexadekadien-10,12-ole-(1) auf jeweils 2 unabhängigen Wegen beschrieben. Der Vergleich ihrer physikalischen und biologischen Eigenschaften zeigt, daß dem Bombykol, dem art- und geschlechtsspezifischen Sexuallockstoff des Seidenspinners *Bombyx mori*, die Konfiguration des 10-*trans*,12-*cis*-Hexadekadienols-(1) zuzuordnen ist. Die Bedeutung der Ergebnisse für Probleme der Riechphysiologie und der Schädlingsbekämpfung wird diskutiert.

Vor zwei Jahren<sup>1)</sup> ist es nach fast 20-jähriger experimenteller Arbeit gelungen, aus 500 000 Duftdrüsen (*sacculi laterales*) weiblicher Seidenspinner (*Bombyx mori* L.) deren geschlechts- und artspezifischen Sexuallockstoff als 4'-Nitroazobenzol-carbonsäure-ester anzureichern und 12 mg des intensiv farbigen und gut kristallisierenden Derivats rein darzustellen<sup>2)</sup>. Der nach vorsichtiger alkalischer Spaltung des Esters erhaltene farb- und geruchlose, flüssige Lockstoffalkohol — das Bombykol — zeigt seine spezifische Wirkung auf Seidenspinnermännchen noch in extremen Verdünnungen. Taucht man die Spitze eines Glasstabes in eine Petroläther-Lösung, welche  $10^{-10}$  γ/ml Bombykol enthält, so kann man mit der am Glasstab haftenden Substanzmenge 50 von 100 Männchen in einen charakteristischen, durch Flügelschlagen gekennzeichneten Erregungszustand versetzen, d. h. die „Lockstoffeinheit“ (L. E.<sup>3)</sup>) des Alkohols liegt bei  $10^{-10}$  γ/ml. Nach Analyse und Konstitutionser-

mittlung<sup>3)</sup> mit eigens dazu entwickelten Mikromethoden<sup>4)</sup> kommt dem Bombykol die Struktur eines Hexadekadien-10,12-ols-(1) (I) zu. Sein Infrarotspektrum macht die *cis-trans*-Konfiguration der Dien-Gruppierung wahrscheinlich.

Eine Entscheidung darüber, welches der vier möglichen, bisher unbekannten geometrisch isomeren Hexadekadien-10,12-ole-(1) (II–V) mit dem Bombykol identisch ist, konnte analytisch nicht gefällt werden, weil die geringe Menge des isolierten Naturstoffderivates zur Konstitutionsermittlung verbraucht wurde. Wir haben die Klärung der sterischen Verhältnisse deshalb durch Synthese der vier isomeren Hexadekadien-10,12-ole-(1) und durch Vergleich ihrer chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften mit denen des Bombykols herbeigeführt.

Das gesteckte Ziel kann auf verschiedenen Synthesewegen erreicht werden. Für die Wahl der von uns eingeschlagenen Wege war die Forderung maßgebend, die Bedingungen der Synthese und alle Reinigungsverfahren so zu wählen, daß die Hexadekadien-10,12-ole-(1) sterisch kontrolliert und möglichst auf zwei jeweils unabhängigen Synthesewegen erhalten werden. Über die Ergebnisse dieser Bemühungen berichten wir im folgenden zusammenfassend<sup>5)</sup>.



<sup>1)</sup> A. Butenandt, R. Beckmann, D. Stamm u. E. Hecker, Z. Naturforsch. 14b, 283 [1959].

<sup>2)</sup> Ausführliche Mittlg.: A. Butenandt, R. Beckmann u. E. Hecker, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 324, 71 [1961].

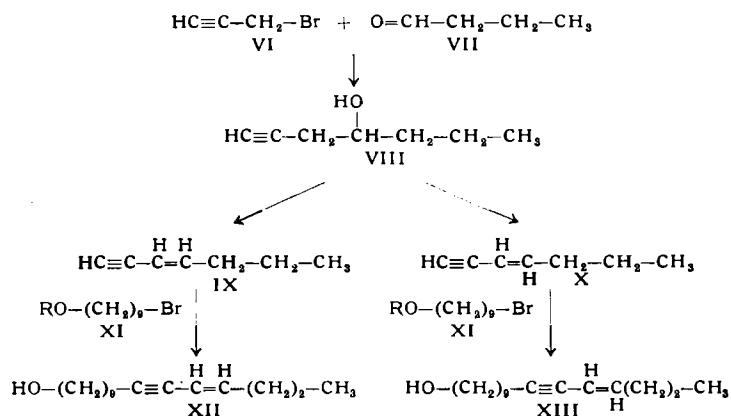
<sup>3)</sup> A. Butenandt, R. Beckmann u. D. Stamm, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 324, 84 [1961].

<sup>4)</sup> A. Butenandt, D. Stamm u. E. Hecker, Chem. Ber. 94 [1961], im Druck.

<sup>5)</sup> Im Einvernehmen mit uns sind die vier stereo-isomeren Hexadekadien-10,12-ole-(1), unter ihnen das Bombykol, auf anderen, unabhängig von uns entwickelten Wegen im Wissenschaftlichen Hauptlaboratorium (Prof. Dr. Otto Bayer) der Farbenfabriken Bayer, Leverkusen, von Dr. Truscheit und Dr. Eiler dargestellt worden. Wir haben die sich gegenseitig bestätigenden Ergebnisse ausgetauscht und beabsichtigen deren gleichzeitige ausführliche Publikation an anderem Orte. — Die Ergebnisse der Synthesen sind zuerst auf dem XI. Internationalen Entomologenkongress, Wien, am 22. 8. 1960 bekannt gegeben worden (E. Hecker, XI. Int. Kongr. f. Entom., Wien 1960, Verh. B III, S. 61, Verlag Ist. Ent. Univ. Pavia 1960).

# I. Syntheseweg: C<sub>7</sub> + C<sub>9</sub><sup>6)</sup>

Propargylbromid (VI) und n-Butyraldehyd (VII) werden (vgl. Formelschema 1) mit Zink in Äther nach *Reformatsky* zu 4-Hydroxy-heptin-(1) (VIII) kondensiert<sup>7)</sup>. Zur Abspaltung von Wasser wird VIII in seinen p-Toluol-sulfonsäureester überführt und dieser mit 30-proz. Kalilauge erhitzt. Das entstehende Kohlenwasserstoff-Gemisch besteht zu etwa 70% aus *cis*- (IX) und zu etwa 30% aus *trans*-Hepten-3-in-(1) (X). Durch mehrfache, sorgfältige



Formelschema 1. Die Kondensation von C<sub>9</sub> + C<sub>7</sub>; R = Tetrahydro-pyranyl-Rest

Destillation des Gemisches an der Drehbandkolonne werden die beiden isomeren Heptenine getrennt; nach dem IR-Spektrum enthalten sie höchstens kleine Mengen vom jeweils anderen Isomeren. Ihre charakteristischen physikalischen Eigenschaften sind mit denen anderer Enin-Vorstufen in Tabelle 1 zusammengestellt.

Substanz	Aggr.-Zust. bei Raumtemp.	Kp		Brech.-index <sup>*)</sup> n <sub>D</sub>	UV-Absorption (Äthanol)	
		°C	Torr		λ <sub>max</sub> mμ	ε <sub>max</sub>
<i>cis</i> -Hepten-3-in-(1) (IX) .....	flüssig	66,4	251	1,4427 <sup>21</sup>	222	15500
<i>trans</i> -Hepten-3-in-(1) (X) .....	flüssig	64,4	164	1,4479 <sup>21</sup>	223	15600
<i>cis</i> -Hexadecin-10-en-12-ol-(1) (XII) ..	flüssig	122–25	0,06	1,4808 <sup>24</sup>	226	14200
<i>trans</i> -Hexadecin-10-en-12-ol-(1) (XIII)	flüssig	120–38	0,03	—	228	13100
<i>trans</i> -Hexadecen-10-in-12-carbonsäure-(1)-äthylester (XVIII)	flüssig	120–26	0,05	—	226	15600
<i>trans</i> -Hexadecen-10-in-12-ol-(1) (XXIII)	Fp. 29–29,5°C	140–48	0,09	—	228	16500

\*) Die hochgestellte Zahl bedeutet die Meßtemperatur.

Tabelle 1. Charakteristische physikalische Eigenschaften der dargestellten Enin-Vorstufen

Zur Gewinnung der C<sub>9</sub>-Komponente (XI) wird eine Lösung von Nonaethylenglykol in wäßrigem Bromwasserstoff mit Petroläther in der Wärme perforiert; man erhält das ω-Brom-nonanol-(1), dessen alkoholische Hydroxyl-Gruppe durch Überführung in den Tetrahydro-pyranyl-äther<sup>8)</sup> geschützt wird.

Die beiden Heptenine IX und X werden in getrennten Ansätzen mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak metalliert und mit dem Tetrahydro-pyranyläther XI des ω-Brom-nonanol-(1) alkyliert. Nach Abspaltung der Äthergruppe<sup>8)</sup> reinigt man die rohen *cis*, *trans*-isomeren Hexadecin-10-en-12-ole-(1) XII und XIII durch Hochvakuumdestillation und durch Umkristallisieren des Destillats aus niedrig siedendem Petroläther bei –40°C (*trans*) bzw. bei –80°C (*cis*). Die gereinigten Hexadecin-en-ole XII und XIII (Tabelle 1) sind dünnschichtchromatographisch einheitlich und können nach ihrem IR-Spektrum höchstens geringe Mengen des jeweils anderen Isomeren enthalten.

Durch partielle *cis*-Hydrierung des *cis*-Hexadecin-10-en-12-ols-(1) (XII) mit *Lindlar*-Katalysator<sup>9,10)</sup> und mehrfaches Umkristallisieren des rohen Hydrierungsproduktes aus Petroläther und Methanol bei tiefen Temperaturen wird das 10-*cis*, 12-*cis*-Hexadekadienol-(1) (II) als farbloses, bei 25,5 bis 26,5°C schmelzendes Kristallisat erhalten (Tabelle 2). Seine IR- und UV-spektroskopischen Eigenschaften sprechen für eine stereochemisch einheitliche Verbindung. Die Eigenschaften des Alkohols und seines 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-esters (Tabelle 2), insbesondere die IR-Spektren, lassen die Identität von II mit Bombykol sicher ausschließen.

Nach entsprechender Hydrierung des *trans*-Hexadecin-10-en-12-ols-(1) (XIII) mit *Lindlar*-Katalysator wird das rohe Hydrierungsprodukt bei tiefen Temperaturen aus Petroläther, Methanol und Aceton umkristallisiert, bis die Extinktion im Maximum der UV-Absorption bei Kristallisation und Substanz aus der Mutterlauge gleich groß und konstant ist. Anschließend löst man zur vollständigen Reinigung mit unterschüssigen Harnstoff-Mengen aus Methanol um; dabei werden noch vorhandene Verunreinigungen als Einschlußverbindung entfernt, und die Hauptmenge des 10-*cis*, 12-*trans*-Hexadekadienols-(1) (III) verbleibt in der Mutterlauge. Das hochgereinigte, bei Raumtemperatur flüssige III zeigt die in Tabelle 2 angegebenen physikalischen Daten und

wurde als 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester charakterisiert. Die „out of plane-Schwingungen“ des Alkohols im IR-Spektrum liegen in der für *cis*, *trans*-Diene kennzeichnenden Gegend und unterscheiden sich weder in der Lage noch im Intensitätsverhältnis von denen des Bombykols. Auch der Schmelzpunkt des 4'-Nitro-azo-

	freie Alkohole			4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-4-ester					
	Fp <sup>*)</sup> °C	UV-Absorption		Fp und Mischschmelzpunkt <sup>**) °C</sup>				UV-Absorption in Äthanol	
		λ <sub>max</sub> mμ	ε <sub>max</sub>	10- <i>cis</i> 12- <i>cis</i>	10- <i>cis</i> 12- <i>trans</i>	10- <i>trans</i> 12- <i>cis</i>	10- <i>trans</i> 12- <i>trans</i>	λ <sub>max</sub> mμ	ε <sub>max</sub>
10- <i>cis</i> , 12- <i>cis</i> (II) .....	25,5–26,5	235	27 500	97	—	—	—	234	35 400
10- <i>cis</i> , 12- <i>trans</i> (III)	—	233	26 400	94–96,5	95–96	—	—	230	37 400
10- <i>trans</i> , 12- <i>cis</i> (IV)	—	232	24 900	—	94,5–96	95,5–96,5	—	230	37 100
10- <i>trans</i> , 12- <i>trans</i> (V)	37–38	230	31 500	96,5–102	95–102	—	114–115	230	39 700

\*) Im Röhrchen bestimmt; \*\*) Kofler-Mikroskop, korrigiert.

Tabelle 2. Charakteristische physikalische Eigenschaften der *cis*, *trans*-isomeren Hexadekadien-10,12-ole-(1) und ihrer 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester. 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester des Bombykols<sup>\*)</sup>: Fp 95–96°C, λ<sub>max</sub> 230 mμ, ε<sub>max</sub> 37000 (i. Äthanol)

<sup>6)</sup> W. Koch, Diplomarbeit München 1960.

<sup>7)</sup> H. B. Henbest, E. R. H. Jones u. I. M. S. Walls, J. chem. Soc. [London] 1949, 2696.

<sup>8)</sup> G. F. Woods u. D. N. Kramer, J. Amer. chem. Soc. 69, 2246 [1947].

<sup>9)</sup> H. Lindlar, Helv. chim. Acta 35, 446 [1952].

<sup>10)</sup> A. Butenandt, E. Hecker u. H. G. Zachau, Chem. Ber. 88, 1185 [1955].

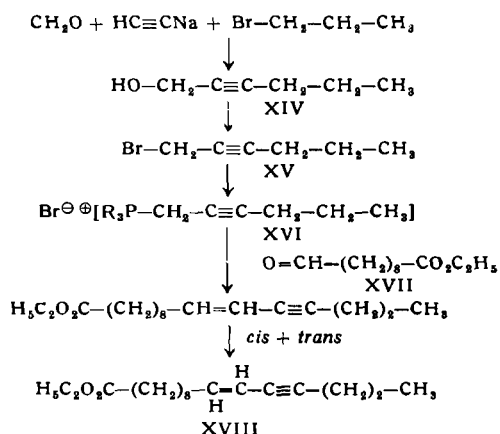
benzol-carbonsäure-(4)-esters ist identisch mit dem des 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-esters des Bombykols.

Die Anwendung von Harnstoff-Einschlußverbindungen<sup>11)</sup> hat sich im Verlaufe unserer Arbeiten zur Reinigung und zur sterischen Reinheits-Kontrolle von Zwischen- und Endprodukten besonders bewährt. Man entfernt entweder geradkettige Verunreinigungen, die z.B. durch Über- oder *trans*-Hydrierung von Eninen entstehen können, als Einschlußverbindungen aus einem nicht geradkettigen Hauptprodukt, oder man isoliert ein geradkettiges Hauptprodukt als Einschlußverbindung und trennt die in der Mutterlauge verbleibenden nicht geradkettigen Verunreinigungen ab.

Das 10-*cis*,12-*trans*-Hexadekadienol-(1) (III) geht durch mehrtägige Belichtung mit Tageslicht in Gegenwart katalytischer Mengen Jod praktisch quantitativ in das 10-*trans*,12-*trans*-Hexadekadienol-(1) (V) über. Man reinigt das Bestrahlungsprodukt über seine Harnstoff-Einschlußverbindung und erhält bereits im ersten Kristallisat die von anderen Isomeren freie *trans-trans*-Verbindung V, die nach Umkristallisieren aus Petroläther in farblosen, bei 37–38 °C schmelzenden Blättchen kristallisiert. Die Verbindung wird außerdem als 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester charakterisiert (Tabelle 2), dessen Schmelzpunkt sich signifikant von dem des 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-esters des Bombykols unterscheidet. Dasselbe gilt für das IR-Spektrum des Derivats und des freien Alkohols.

## II. Syntheseweg: C<sub>6</sub> + C<sub>10</sub><sup>12)</sup>

Natriumacetylid und n-Propylbromid werden in flüssigem Ammoniak zu Pentin-(1) umgesetzt. Pentin-(1) wird als Grignard-Verbindung in Äther an Formaldehyd zu Hexin-2-ol-(1) (XIV) addiert<sup>13)</sup> (vgl. Formelschema 2). Dieses läßt sich mit Phosphortribromid zu 1-Bromhexin-(2) (XV) bromieren und wird in ätherischer Lösung an Triphenylphosphin zum Triphenylphosphoniumbromid (XVI) angelagert.



Formelschema 2. Die Kondensation von C<sub>6</sub> + C<sub>10</sub>, R = Phenyl

Als C<sub>10</sub>-Komponente wird der ω-Oxo-nonan-carbonsäure-1-äthylester (XVII) verwendet, den man leicht durch Ozonisieren von käuflichem Undecylensäure-äthylester darstellen kann<sup>14)</sup>.

Aus dem Triphenyl-phosphoniumbromid XVI wird nach der eleganten Methode von Wittig<sup>15)</sup> mit Natriumäthylat in absolutem Äthanol Bromwasserstoff abgespalten und die

tiefrote Lösung des Triphenylphosphin-methylens mit ω-Oxo-nonan-carbonsäure-1-äthylester (XVII) durch Erhitzen in absolutem Äthanol umgesetzt. Nach Abtrennung des Triphenyl-phosphinoxyds wird das Rohprodukt der Kondensation im Hochvakuum destilliert. Das IR-Spektrum des Destillats zeigt, daß in ihm erwartungsgemäß ein Gemisch von *cis*- und *trans*-Hexadecen-10-in-12-carbonsäure-(1)-äthylester vorliegt. Aus einer methanolischen Lösung des Gemisches wird das *trans*-Isomere als Harnstoff-Einschlußverbindung abgeschieden, während das *cis*-Isomere in Lösung bleibt. Durch mehrfache Wiederholung dieser Trennung mit dem jeweils die Einschlußverbindung liefernden Anteil wird ein reiner *trans*-Hexadecen-10-in-12-carbonsäure-(1)-äthylester (XVIII) (Tabelle 1) erhalten; er weist im IR-Spektrum keinen „*cis*-peak“ mehr auf.

Der reine Ester XVIII wird mit Lindlar-Katalysator selektiv *cis*-hydriert und das rohe Hydrierungsprodukt mit Lithiumalanat reduziert. Das erhaltene rohe 10-*trans*,12-*cis*-Hexadekadienol-(1) (IV) wird, ähnlich wie bereits für das *cis-trans*-Isomere III beschrieben, über die Harnstoff-Einschlußverbindung von Verunreinigungen befreit und danach vielfach bei tiefen Temperaturen aus Petroläther umkristallisiert. Das hochgereinigte 10-*trans*,12-*cis*-Hexadekadienol IV ist bei Raumtemperatur flüssig und wurde als 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester charakterisiert (Tabelle 2). Der Schmelzpunkt seines 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-esters ist identisch mit dem des Bombykols, und die IR-Spektren der beiden Verbindungen zeigen keine signifikanten Unterschiede. Der Mischschmelzpunkt der 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester der beiden *cis-trans*-isomeren Hexadekadienole-(1) III und IV ist nicht erniedrigt. Auch das 10-*trans*,12-*cis*-Hexadekadienol-(1) (IV) geht bei Belichtung mit Tageslicht in Gegenwart von wenig Jod – wie das 10-*cis*,12-*trans*-Isomere III – in das *trans-trans*-Hexadekadienol V über.

Wir haben noch das Triphenylphosphin-methylen aus 1-Bromhexen-(2) dargestellt<sup>16)</sup> und mit ω-Oxo-nonan-carbonsäure-1-äthylester (XVII) umgesetzt. Die *cis,trans*-isomeren Diene werden etwa im Verhältnis 1 Teil *trans* : 2 Teilen *cis* erhalten und können unter Anwendung der bereits beschriebenen Methoden getrennt und gereinigt werden. Die Eigenschaften der auf diese Weise erhaltenen 10-*cis*,12-*trans*-(II) und des 10-*trans*,12-*trans*-Hexadekadienole-(1) (V) sind mit den auf dem I. Syntheseweg dargestellten Verbindungen identisch.

## III. Syntheseweg: C<sub>5</sub> + C<sub>11</sub><sup>17)</sup>

Die beiden beschriebenen Synthesewege gestatteten es, das 10-*cis*,12-*trans*-Hexadekadienol III und das 10-*trans*,12-*trans*-Isomere V auf jeweils zwei unabhängigen Wegen darzustellen. Zur ergänzenden Synthese des 10-*trans*,12-*cis*-Hexadekadienols IV und des 10-*cis*,12-*cis*-Isomeren II verwendeten wir als C<sub>5</sub>-Komponente das Pentin-(1), dessen Darstellung bereits erwähnt ist.

Zur Gewinnung der C<sub>11</sub>-Komponente reduzierten wir käuflichen Undecen-10-säure-1-äthylester (XIX) (vgl. Formelschema 3) mit Lithiumalanat zu Undecen-10-ol-(1). Der ungesättigte Alkohol wird mit Monoperphthalsäure in sein Epoxid überführt und die primäre alkoholische Hydroxyl-Gruppe mit 2,3-Dihydropyran umgesetzt (XX).

Man alkylert das Epoxid XX mit Pentin-(1)-lithium in Dioxan und erhält den Tetrahydropyranyläther des 10-Hydroxyhexadecen-12-ols-(1) (XXI). Nach Abspaltung von Wasser über den Toluolsulfonsäureester und Entfernung des Tetrahydropyranyl-Restes erhält man ein Ge-

<sup>11)</sup> W. Schlenk jr. in Houben-Weyl: Methoden der org. Chemie, herausgeg. v. E. Müller, Bd. 1/1, S. 391, dort S. 407. Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1958.

<sup>12)</sup> M. Hopp, Diplomarbeit, München 1960, Dissertation München 1961.

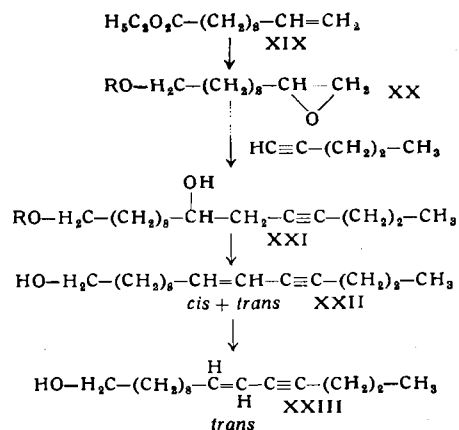
<sup>13)</sup> M. S. Newman u. J. H. Wotiz, J. Amer. chem. Soc. 71, 1292 [1949].

<sup>14)</sup> G. Wittig u. U. Schöllkopf, Chem. Ber. 87, 1318 [1954]; G. Wittig u. W. Haag, Chem. Ber. 88, 1654 [1955]; U. Schöllkopf, Angew. Chem. 71, 260 [1959].

<sup>15)</sup> R. C. Noller u. R. Adams, J. Amer. chem. Soc. 48, 1074 [1926].

<sup>16)</sup> W. G. Young, L. Richards u. J. Azorlosa, J. Amer. chem. Soc. 61, 3070 [1939].

<sup>17)</sup> W. Koch, Dissertation, München 1961.



Formelschema 3. Die Kondensation von  $\text{C}_8$  +  $\text{C}_{11}$ ,  
R = Tetrahydropyran-yl-Rest

misch von 10-*cis*- und 10-*trans*-Hexadecen-in-12-ol-(1) (XXII); es wird im Hochvakuum destilliert, und aus dem Destillat kann das *trans*-Isomere über die Harnstoff-Einschlußverbindung abgetrennt werden. Weitere Reinigung über die Einschlußverbindung und durch Umkristallisieren aus Petroläther ergibt 10-*trans*-Hexadecen-in-12-ol-(1) (XXIII), (Tabelle 1), dessen IR-Spektrum für sterische Einheitlichkeit spricht. — Die Isolierung und Reinigung des 10-*cis*-Hexadecen-in-12-ols-(1) aus den Mutterlaugen und seine Überführung in das *cis,cis*-Hexadekadienol II sind noch nicht ausgeführt.

Das Enin XXIII wird mit *Lindlar*-Katalysator hydriert, und das Rohprodukt der Hydrierung wird — ähnlich wie für das 10-*cis*,12-*trans*-Hexadekadienol-(1) (III) beschrieben — über die Harnstoff-Einschlußverbindung und durch Umkristallisieren bis zur konstanten Extinktion gereinigt. Das so dargestellte 10-*trans*,12-*cis*-Hexadekadienol-(1) (IV) ist in allen Eigenschaften und denen seines 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-esters identisch mit dem auf dem II. Syntheseweg erhaltenen Isomeren IV (Tabelle 2) und unterscheidet sich weder im IR-Spektrum noch im Schmelzpunkt des 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-esters vom natürlichen Bombykol.

### Biologische Wirksamkeit der isomeren Hexadekadien-10.12-ole-(1)

Der Vergleich der physikalischen Eigenschaften des synthetisch dargestellten *cis,cis*-Hexadekadienols II und des *trans,trans*-Isomeren V und ihrer 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester mit denen des Bombykols und seines 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-esters zeigt, daß die beiden isomeren Hexadekadienole II und V nicht mit Bombykol identisch sind. In Übereinstimmung damit zeigen diese

Substanz	L. E. $\gamma/\text{ml}$
Bombykol	$10^{-10}$
10- <i>cis</i> , 12- <i>cis</i> -Hexadekadienol-(1) (II) . . . .	1
10- <i>cis</i> , 12- <i>trans</i> -Hexadekadienol-(1) (III) . .	$10^{-3}$
10- <i>trans</i> , 12- <i>cis</i> -Hexadekadienol-(1) (IV) . .	$10^{-12}$
10- <i>trans</i> , 12- <i>trans</i> -Hexadekadienol-(1) (V) .	10

Tabelle 3. Biologische Wirksamkeit der geometrisch isomeren Hexadekadien-10.12-ole-(1) und des natürlichen Bombykols. Die Lockstoffeinheit (L. E.) ist bei den synthetischen Alkoholen an 80 Tieren jeweils vielfach ermittelt worden.

Isomeren im biologischen Test an Seidenspinnermännchen eine nur sehr geringe Aktivität: ihre Lockstoffeinheit liegt um den Faktor  $10^{10}$  bis  $10^{11}$  höher als die des natürlichen Bombykols (Tabelle 3).

Auf Grund der physikalischen Eigenschaften allein könnten beide *cis,trans*-isomeren Hexadekadienole-(1) III und IV mit dem Bombykol identisch sein. Eine eindeutige Entscheidung bringt nur der biologische Test: Das 10-*cis*,12-*trans*-Hexadekadienol III ist mit einer Lockstoffeinheit von  $10^{-3}$   $\gamma/\text{ml}$  zwar wirksamer als das *cis,cis*- bzw. *trans,trans*-Isomere, aber doch um Größenordnungen weniger wirksam als das 10-*trans*,12-*cis*-Hexadekadienol IV. Dessen Lockstoffeinheit übertrifft mit  $10^{-12}$   $\gamma/\text{ml}$  scheinbar diejenige des natürlichen Bombykols (Tabelle 3), doch liegt die Abweichung innerhalb der Fehlergrenze des Tests, wenn man berücksichtigt, daß der Verhaltenstest am Seidenspinnermännchen nur innerhalb von 1–2 Zehnerpotenzen genau ist, das natürliche Bombykol durch Spaltung seines 4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-esters gewonnen und aus Gründen der Substanzersparnis nicht erneut gereinigt und nur einmal getestet werden konnte. Bombykol ist identisch mit dem 10-*trans*,12-*cis*-Hexadekadienol-(1) der Formel IV.

### Rückblick und Ausblick

Unsere Untersuchungen über den Sexuallockstoff des Seidenspinners sind angeregt worden durch die teilweise weit zurückliegenden Beobachtungen von Entomologen und Insektenliebhabern an Freilandschmetterlingen, daß unbefruchtete Weibchen die Männchen ihrer Art teilweise über kilometerweite Entfernungen hin anzulocken vermögen<sup>18</sup>). Zur Erklärung dieses Phänomens sind immer wieder, zuletzt 1950<sup>19</sup>), physikalische Fernwirkungen durch elektromagnetische Schwingungen herangezogen worden, obwohl schon Anfang dieses Jahrhunderts am Seidenspinner<sup>20</sup>) und später an anderen Nachtschmetterlingen gezeigt wurde, daß ein stoffliches Prinzip vorliegen muß, das von den Weibchen in Duftorganen sezerniert und von den Männchen mit ihren Antennen wahrgenommen wird.

Da der Seidenspinner leicht zu halten und in großen Mengen zugänglich ist, mußte dieser typische und seit ca. 4000 Jahren domestizierte Nachtschmetterling ein besonders günstiges Modellobjekt für Versuche zur Isolierung eines Sexuallockstoffes sein. Dennoch haben diese Versuche mit ihren zahlreichen, oft unüberwindlich erscheinenden Schwierigkeiten 20 Jahre beansprucht; sie finden nunmehr mit der Synthese des Bombykols einen gewissen Abschluß.

Seit 1932<sup>21</sup>) ist eine amerikanische Forschergruppe mit der Isolierung des Gyptols<sup>22</sup>), des Sexuallockstoffes des Schwammspinners (*gypsy moth*, *Lymantria dispar* L., *Porthetria dispar* L.), eines bekannten Schadschmetterlings, beschäftigt. Im Anschluß an die Reindarstellung des Bombykols<sup>1</sup>) und kurz nach unserer ersten Veröffentlichung über dessen Synthese<sup>5</sup>) ist die Isolierung und Synthese des Gyptols bekanntgegeben worden<sup>23</sup>). Es ist von größtem Interesse, daß es sich auch hierbei um einen ungesättigten, primären Alkohol mit 16 Kohlenstoffatomen, das (+)-10-Acetoxy-1-hydroxy-*cis*-7-hexadecen, handelt.

Nach der erfolgreichen Bearbeitung der chemischen Seite des Problems am Seidenspinner zeichnen sich somit grundlegende biologische und praktische Aspekte mit größerer Schärfe ab. Hier soll nur auf zwei Gesichtspunkte kurz eingegangen werden.

Die hohe Artspezifität der Sexuallockstoffe ist seit langem bekannt<sup>18</sup>) und durch sehr verschiedene Annahmen

<sup>18</sup>) A. Butenandt, Naturwiss. Rdsch. 8, 457 [1955]; Nova Acta Leopoldina, N. F. 77, 445 [1955]; E. Hecker, Umschau 59, 465, 499 [1959].

<sup>19</sup>) J. P. Duane u. I. E. Tyler, Interchem. Rev. 9, 25 [1950].

<sup>20</sup>) H. H. Freiling, Z. wiss. Zool. 92, 210 [1909].

<sup>21</sup>) C. M. Collins u. S. F. Potts, U. S. Dept. Agric. Techn. Bull. Nr. 336 [1932].

<sup>22</sup>) F. Acree, J. Econom. Entomol. 46, 313 [1953]; 46, 900 [1953]; 47, 321 [1954].

<sup>23</sup>) M. Jacobson, M. Beroza u. W. A. Jones, Science [Washington] 132, 1011 [1960]; M. Jacobson, J. org. Chem. 25, 2074 [1960].

erklärt worden. Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, zeigen selbst Verbindungen, die dem Bombykol strukturell äußerst nahe stehen, eine vergleichsweise geringe biologische Aktivität. Dieser Befund läßt vermuten, daß die hohe Artspezifität der Sexuallockstoffe auf einer großen Strukturspezifität gewisser nervöser Elemente, der „Rezeptoren“ auf der Antenne der männlichen Schmetterlinge beruht, deren Ansprechen auf den Sexuallockstoff beim Seidenspinne mit elektrophysiologischen Methoden erstmalig nachgewiesen wurde<sup>24</sup>). Es ist zu hoffen, daß weitere Untersuchungen in dieser Richtung aufschlußreiche Beiträge zur Physiologie

<sup>24</sup>) D. Schneider u. E. Hecker, Z. Naturforsch. 11b, 121 [1956]; D. Schneider, Z. vergl. Physiol. 40, 8 [1957] und spätere Arbeiten.

des Riechens und zum Verständnis der hohen Wirksamkeit der Sexuallockstoffe erbringen.

Die Bedeutung der Sexuallockstoffe für eine selektive Bekämpfung von Schadinsekten ohne die Gefahr der Resistenzbildung liegt auf der Hand<sup>18</sup>). Es ist nunmehr denkbar, daß auf der Basis der chemischen Konstitution des Bombykols und des Gyptols Verbindungstypen dargestellt werden, die sich gegenüber verschiedenen Schadinsekten als genügend wirksame Attraktivstoffe erweisen. Hier wird die möglicherweise auch bei anderen Spezies zu erwartende Strukturspezifität der Rezeptoren, d. h. die Artspezifität der Lockstoffe, für den Aufwand an synthetischen Bemühungen von Bedeutung sein.

Eingegangen am 10. April 1961 [A 143]

## $\pi$ -Komplexe benzoider Systeme mit Übergangsmetallen

Von Prof. Dr. E. O. FISCHER und Dr. H.-P. FRITZ

Institut für Anorganische Chemie der Universität München

Die ersten  $\pi$ -Komplexe von Benzol-Derivaten wurden bereits 1919 dargestellt, jedoch nicht als solche erkannt. Seitdem 1951 das Ferrocen entdeckt und aufgeklärt worden war, begann sich das Gebiet der Aromaten-Metall-Komplexe rasch auszudehnen. Es wird eine Übersicht über die reinen Aromaten-Metall-Komplexe sowie die Aromaten-metall-carbonyle, die Bindungsverhältnisse in diesen Substanzen und ihre physikalisch-chemischen Eigenschaften gegeben.

### I. Einführung

#### II. Präparative Methoden

1. Aluminiumchlorid-Methode
2. Grignard-Reaktion
3. Darstellung durch cyclische Kondensation
4. Darstellung durch Kernumwandlung
5. Darstellung aus Metall und Aromat
6. Darstellung aus Halogenbenzol-Derivaten
7. Darstellung von Aromaten-metall-carbonylen
8. Darstellung von Aromaten-metall-carbonylen durch Liganden-Austausch und sonstige Bildungsweisen

#### III. [Metall(Aromat)<sub>2</sub>]<sup>+n</sup>-Komplexe

1. 5. Nebengruppe
2. 6. Nebengruppe
3. 7. Nebengruppe
4. 8. Nebengruppe
5. Komplexe mit nicht-benzoiden Liganden

#### IV. Aromaten-metall-carbonyle

1. 6. Nebengruppe
2. 7. Nebengruppe
3. 8. Nebengruppe

#### V. Physikalisch-chemische Eigenschaften der Komplexe

1. Magnetisches Verhalten
2. Dipolmomente
3. Polarographische Messungen
4. Dissoziationskonstanten
5. Elektrische Eigenschaften
6. Röntgenographische Untersuchungen
7. UV-Messungen
8. IR- und Raman-Messungen
9. Mikrowellen-Untersuchungen
10. NMR-Messungen
11. EPR-Messungen
12. Dampfdruck-Messungen
13. Kalorische Messungen
14. Szilard-Chalmers-Prozeß

#### VI. Bindung

#### VII. Technische Verwendung

#### VIII. Pseudo-benzoider Sechsring-Systeme

### 1. Einführung

$\pi$ -Komplexe von Benzol-Derivaten mit dem Übergangsmetall Chrom wurden, wie man heute weiß, erstmals 1919 von Hein<sup>1</sup>) erhalten. Er hatte mit der Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf  $\text{CrCl}_3$  bei niederen Temperaturen eine Reaktion von Bennett und Turner<sup>2</sup>) wiederholt und war dabei zu Substanzen gelangt, die zunächst als Chrom-phenyl-Verbindungen angesehen wurden. Ihre Formelbilder entsprachen den Zusammensetzungen  $\text{Cr}(\text{C}_6\text{H}_5)_n$  ( $n = 3$  und  $4$ ) und  $\text{Cr}(\text{C}_6\text{H}_5)_n\text{X}$  ( $n = 3, 4$  und  $5$  sowie  $\text{X} = \text{Jodid, Anthranilat/2 usw.}$ ). 1939 wurde für diese Verbindungsklasse eine Art von „Hyperkomplex“-Struktur diskutiert<sup>3</sup>) mit der Wertigkeit + 1 für das Chrom in den salzartigen Typen. Nach der Entdeckung des Ferrocens wurde 1953 eine diesem ähnliche Struktur vorgeschlagen, dabei jedoch das Zentralmetall in falscher Wertigkeit vermutet<sup>4</sup>).

<sup>1</sup>) F. Hein, Ber. dtsch. chem. Ges. 52, 195 [1919].

<sup>2</sup>) G. M. Bennett u. E. E. Turner, J. chem. Soc. [London] 105, 1057 [1914].

<sup>3</sup>) J. Zernicke, Chem. Weekblad 36, 24 [1939].

<sup>4</sup>) H. Galster, Dissert., Universität Kiel 1953.

Im gleichen Jahr begannen Zeiss und Tsutsui die Heinschen Arbeiten kritisch zu wiederholen. Sie konnten dabei dessen Befunde analytisch voll bestätigen<sup>5-7</sup>). Auf Grund dieser Ergebnisse und der am Ferrocen-Molekül gewonnenen Erkenntnisse schlug 1954 Onsager<sup>8</sup>) für die Heinschen Verbindungen eine grundlegend neue „Doppelkegel“-Struktur vor, die allen experimentellen Befunden Rechnung trug.

Nach seinen Vorstellungen sollte bei den Salzen Chrom-(I) vorliegen, was durch die Beteiligung sämtlicher  $\pi$ -Elektronen beider „sandwich“-artig gebundener Ringe zu einer 35-Elektronen-Doppelkegelstruktur des Gesamtkomplexes führen sollte. Dementsprechend wurden „ $\text{Cr}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ “-Typen als  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CrC}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$ -Verbindungen,

<sup>5</sup>) H. H. Zeiss, Yale Sci. Mag. 29, 14 [1955].

<sup>6</sup>) H. H. Zeiss u. M. Tsutsui, J. Amer. chem. Soc. 79, 3062 [1957].

<sup>6a</sup>) H. H. Zeiss u. W. Herwig, Liebigs Ann. Chem. 606, 209 [1957].

<sup>7</sup>) H. H. Zeiss, in Zeiss: Organometallic Chemistry, Amer. chem. Soc. Monograph No. 147, S. 399 und ff., Reinhold Publ. Corp., New York 1960.

<sup>8</sup>) H. H. Zeiss, M. Tsutsui u. L. Onsager, Abstr. 126, Tagg. Amer. chem. Soc., New York 1954, S. 29—O, sowie Angew. Chem. 67, 24 [1955].