

Die zu bestimmenden Aminosäuren oder Peptide werden in den zu erwartenden Konzentrationen, ebenfalls in steigenden Mengen, aufgetragen und ergeben die Eichwerte. Um eine unter den beschriebenen Bedingungen etwa erfolgende Hydrolyse des zu untersuchenden Peptids zu erfassen und von der Spaltungsrate in Abzug bringen zu können, wird das Peptid ohne vorherige Trifluoracetylierung in Dioxan-Wasser unter Zugabe von 1 Tropfen Trifluoressigsäure gelöst, nach 30 Min. mit Bariumhydroxydlösung versetzt, wie die Spaltungsansätze aufgearbeitet und zusammen mit dem gespaltenen Peptid und den zum Vergleich mitlaufenden Aminosäuren und Peptiden chromatographiert. Im allgemeinen ist die Hydrolyse der Peptide unter den Aufarbeitungsbedingungen zu vernachlässigen.

Die Chromatogramme werden nach sorgfältigem Befreien von den Lösungsmitteln durch eine Lösung von 2 g Ninhydrin, 0,075 g Cadmiumchlorid, 6 ccm Wasser, 0,3 ccm Eisessig und 100 ccm Aceton gezogen⁷⁾. Durch 5 Min. langes Erhitzen auf 90° werden die stabilen Farbkomplexe entwickelt. Eine definierte Fläche um die entstandenen Flecken wird ausgeschnitten, der Farbstoff mit 10 ccm Methanol extrahiert und die Extinktion im lichtelektrischen Kolorimeter nach Dr. B. Lange, Berlin, mit Multiflexgalvanometer gemessen. Die Konzentrationen sind der Extinktion proportional. Der Nullwert des Papiers ist zu berücksichtigen. Die Menge der ausschließlich durch Spaltung von Diacylgruppierungen in der Peptidkette entstandenen Aminosäuren bzw. Peptide erhält man nach Abzug der bei der vergleichenden Behandlung durch Hydrolyse entstandenen Verbindungen. Diese Korrekturen sind, wie schon erwähnt wurde, im allgemeinen zu vernachlässigen. Die Ergebnisse zeigt die Tafel, S. 1545.

4. a) Titrationen: Etwa 0,1 mMol Aminosäure, Peptid, *N*-TFA-Aminosäureester oder *N*-TFA-Peptidester werden, wie oben beschrieben, mit 0,5 ccm Trifluoressigsäureanhydrid zur Reaktion gebracht. Dann werden Anhydrid und Trifluoressigsäure vorsichtig, um ein Verspritzen zu vermeiden, i. Vak. abdestilliert, und zur restlosen Entfernung noch vorhandener Trifluoressigsäure wird 2 bis 3 mal mit absol. Benzol i. Vak. nachdestilliert. Der Rückstand wird in 2 ccm Dioxan + 1 ccm Wasser gelöst und 2 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen, dann mit 5 ccm Wasser versetzt und mit $n/_{10}$ NaOH gegen Methylrot bis zum völligen Umschlag titriert. Ergebnisse s. allgemeiner Teil.

221. Günther Ohloff, Heinz Farnow und Gerhard Schade: Zur Kenntnis homologer Alkohole der Terpen- und Sesquiterpenreihe, VI. Mitteil.¹⁾: Eine neue Darstellungsmethode des *l*- α -Äthyl-apo-pinens aus *l*-Nopol

[Aus dem Laboratorium der Dragoco, G.m.b.H., Holzminden]

(Eingegangen am 21. März 1956)

Die Synthese des homologen α -Pinens aus *l*-Nopol wird beschrieben. Dabei ergab sich, daß bei der katalytischen Hydrierung von Vinyl-cycloalkenen mit Dienstruktur bei Verwendung von Raney-Nickel allein die Vinyl-Doppelbindung unter 1,2-Addition abgesättigt wird. Reduktionen unter Anwendung der Birch-Methode und durch Li in $C_2H_5NH_2$ wurden an verschiedenen Verbindungen der Pinen-Reihe durchgeführt.

Die Darstellung des homologen α -Pinens (α -Äthyl-apo-pinen, III) gelang zuerst H. Rupe und A. Héritier²⁾ durch Grignardierung des Myrtenylbromids (VI). W. Treibs³⁾ erhielt bei der Dehydratisierung des Äthyl-apo-

⁷⁾ Nach J. Barrolier, *Naturwissenschaften* **42**, 416 [1955].

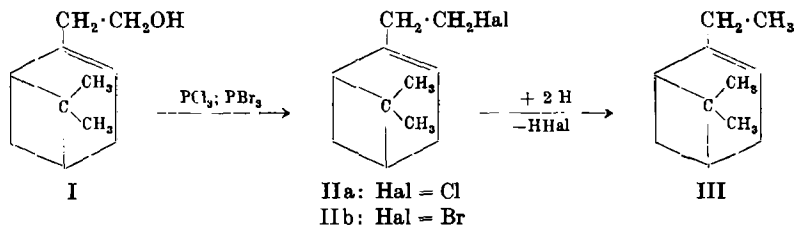
¹⁾ V. Mitteil.: G. Ohloff u. G. Schade, *Angew. Chem.* **67**, 427 [1955].

²⁾ Liebigs Ann. Chem. **459**, 171 [1927]. ³⁾ Liebigs Ann. Chem. **558**, 136 [1947].

pino-campeols ein Gemisch aus α - und δ -Äthyl-apo-pinen. Homologe Apo-pino-camphone beobachtete er bei der Grignardierung des Pino-carvons⁴⁾.

Es war zu erwarten, daß man, vom α -Äthyl-apo-pinen (III) ausgehend, zu einer ganzen Reihe methylhomologer Derivate der Terpenreihe gelangen konnte, die aus mehreren Gründen unser Interesse beanspruchten. Seine kostspieligen Darstellungsmethoden nach Rupe oder Treibs verhinderten zunächst eingehende Untersuchungen.

Seitdem nun Nopol⁵⁾ (I) aus β -Pinen nach der Prinsschen Reaktion leicht und in jeder beliebigen Menge zugänglich geworden war, hofften wir dieses homologe Myrtenol auf einfache Weise in den Kohlenwasserstoff III umwandeln zu können.



Die Nopylhalogenide (II) ergaben aber bei der Reduktion mit naszierendem Wasserstoff das gesuchte *l*- α -Äthyl-apo-pinen (III) nur schwer und in wechselnden Ausbeuten. Oft verschob sich die Reaktion zugunsten der Nopyl-äther, manchmal wurden Isomerisierungen beobachtet. Bei der Destillation der Halogenide II treten oft Zersetzungen ein, die sich, besonders beim Nopyl-bromid (IIb), explosionsartig äußern können. LiAlH_4 greift weder Nopylchlorid noch -bromid an.

Auch eine Reduktion der freien Hydroxylgruppe in I nach A. J. Birch⁶⁾, die zum Kohlenwasserstoff III hätte führen müssen, fand nicht statt. Wir konnten jedoch beobachten, daß bei dieser Arbeitsweise die Doppelbindung mit 30-proz. Ausbeute hydriert wird, während die Lithium-Äthylamin-Reduktion nach R. A. Benkeser, R. E. Robinson, D. M. Sauve und O. H. Thomas⁷⁾ das Dihydro-nopol in 72.5-proz. Ausbeute ergab. Das unangegriffene Nopol ließ sich durch quantitative Hydrierung mittels PtO_2 in Eisessig unter Normalbedingungen bestimmen. Einen anderen Verlauf nahm nach dem letzten Verfahren⁷⁾ die Reaktion mit Nopylchlorid (IIa). Das Halogen wurde quantitativ eliminiert, und wir konnten 83 % *l*- α -Äthyl-apo-pinen (III) und 17 % Äthyl-apo-pinan (IX) erhalten. In diesem Falle wurden also die funktionellen Gruppen vor der Doppelbindung reduziert.

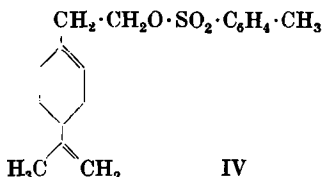
Der Versuch, die Hydroxylgruppe des Nopols (I) als Tosylat mit Hilfe von LiAlH_4 in Äther oder in Tetrahydrofuran zu eliminieren, mißlang ebenfalls. Die Reaktionspro-

⁴⁾ W. Treibs, Ber. dtsch. chem. Ges. 77, 572 [1944].

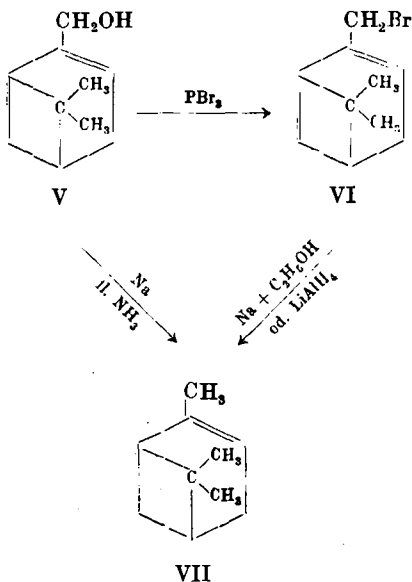
⁵⁾ J. P. Bain, J. Amer. chem. Soc. 68, 638 [1946]; G. Ohloff, II. Mitteil. dieser Reihe, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 287/59, 258 [1954].

⁶⁾ J. chem. Soc. [London] 1944, 430; 1945, 809; A. J. Birch u. A. R. Murray, 1951, 1888. ⁷⁾ J. Amer. chem. Soc. 77, 3230 [1955].

dukte waren trotz sorgfältiger Arbeitsweise stets vollständig verharzt. Schon die Tosylierung des Nopols (I) verlief mit unbefriedigenden Ausbeuten (13.5%) und führte zu einem racemisierten Ester. Es wurde daher zunächst angenommen, daß die Racemisierung auf der zum Tosylat des homologen Perillaalkohols (IV)⁸⁾ führenden Isomerisierung der Brückenbindung beruht. Der Schmelzpunkt eines authentischen Tosylats IV des *d,l*-Homo-perillaalkohols stimmte jedoch nicht mit dem aus Nopol gewonnenen Ester überein, und der Misch-Schmelzpunkt gab eine beträchtliche Depression. Wir hofften, die mit der Racemisierung im Zusammenhang stehenden Fragen an den Alkoholen der Tosylate zu klären. Doch leider verharzten die Reaktionsprodukte bei der Verseifung der Tosylate⁹⁾.



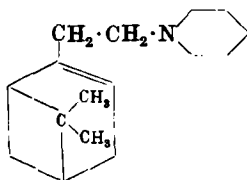
Diese Ergebnisse überraschten uns so sehr, daß wir die Untersuchungen auch auf das niedere Analoge des Nopols, das Myrtenol (V), ausdehnten. Seine Halogenide sind leicht zu handhabende Verbindungen. Die Reduktion des Myrtenylbromids (VI) zum α -Pinen (VII) mittels Natriums in Alkoholen ist ohne Schwierigkeiten durchführbar und wurde schon früher¹⁰⁾ beschrieben. Auch durch Anwendung von LiAlH_4 konnten wir α -Pinen in guter Ausbeute erhalten. Selbst die Natrium-Reduktion des Myrtenols (V) in flüssigem Ammoniak verlief anders als die des Nopols. Hier wurde nicht die Doppelbindung, sondern die Hydroxylgruppe angegriffen und in 75-proz. Ausbeute reines α -Pinen (VII) erhalten. Die beiden strukturverwandten Alkohole I und V unterscheiden sich also in ihrem chemischen Reaktionsvermögen grundsätzlich, wofür die Stellung der Doppelbindung zur Hydroxylgruppe verantwortlich gemacht werden muß.



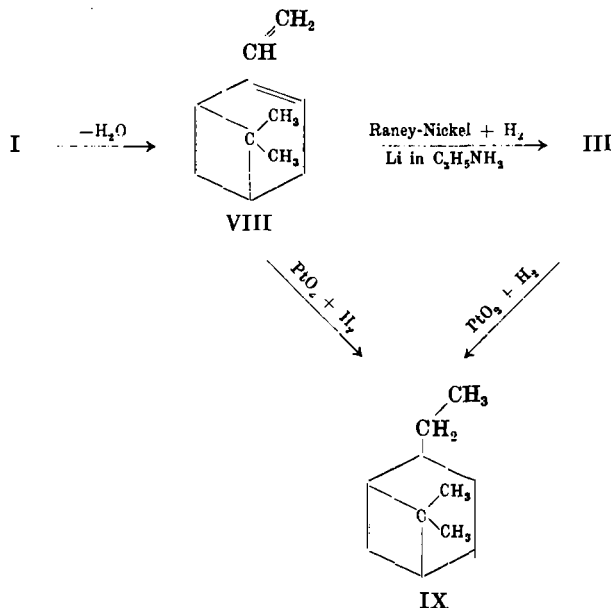
⁸⁾ Zur Darstellung des *d,l*-Homo-perillaalkohols ($\Delta^{1,8(9)}$ -*p*-Menthadien-carbinol-(7)) vergl. G. Ohloff, II. Mitteil. dieser Reihe, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 287/59, 258 [1954].

⁹⁾ Vor kurzem beschrieben G. F. Hennion, Ch. C. Price und V. C. Wolff jr., J. Amer. chem. Soc. 77, 4633 [1955], die Darstellung eines aktiven Nopyl-piperidins durch Umsetzung eines leider nicht näher untersuchten Nopyl-tosylats mit Piperidin. Unser nach den üblichen Methoden dargestelltes Tosylat aus Nopol besaß keinen Drehwert mehr und dementsprechend auch nicht die nach den Angaben obiger Forscher hergestellten Reaktionsprodukte mit Piperidin.

¹⁰⁾ F. W. Semmler u. K. Bartelt, Ber. dtsh. chem. Ges. 40, 1363 [1907].



Die oben beschriebenen Darstellungsmethoden des α -Äthyl-apo-pinens (III) halfen uns zwar beim Studium des Nopols (I), eigneten sich jedoch kaum zur Herstellung großer Mengen des Kohlenwasserstoffs. Erfolgreich hierfür erwies sich aber die selektive Hydrierung von *d*-Nopadien (VIII)¹¹⁾, dem Dehydratationsprodukt von *l*-Nopol, mit Hilfe von Raney-Nickel.



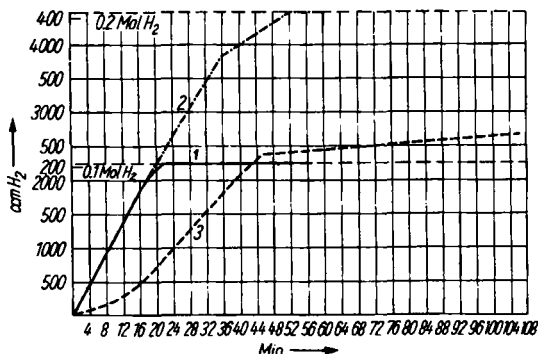
Selbst unter Druck (50 at) wurde innerhalb weniger Minuten nur die Vinyl-Doppelbindung hydriert, die Äthylenbindung des Bicycloheptanringes dagegen nicht angegriffen. Nach fraktionierter Destillation kann man auf diese einfache Weise das *l*- α -Äthyl-apo-pinen (III) in 80-proz. Ausbeute erhalten. Einen qualitativen Überblick über den Verlauf aller Nopadien-Reduktionen erhält man aus dem optischen Verhalten der Reaktionsprodukte. α -Äthyl-apo-pinen (III) und Nopadien (VIII) unterscheiden sich durch ihren umgekehrten Drehsinn; das Dien VIII dreht etwa 30 % stärker nach rechts als der Kohlenwasserstoff III nach links.

Abbild. 1 zeigt den Verlauf der Hydrierung sowohl mit Raney-Nickel (Kurve 1), als auch mit PtO₂ (Kurve 2). Man sieht hieraus, daß bei Edelmetallkatalyse die Hydrierung mit konstanter Geschwindigkeit bis zum Äthyl-apo-pinen (IX) verläuft, während die Reduktion mit Hilfe von Raney-Nickel nach Absättigung der Vinyl-Doppelbindung beendet ist.

Der Angriff des Wasserstoffs bei der Einwirkung von Lithium in Äthylamin auf Nopadien (VIII) erfolgte ebenfalls an der Vinyl-Doppelbindung, die zu 85 % unter Bildung von Äthyl-apo-pinen (III) hydriert wurde. Die Hy-

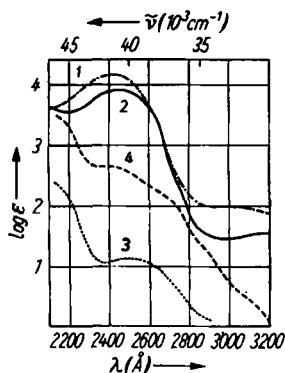
¹¹⁾ Zur Darstellung des Nopadiens (VIII) vergl. IV. Mitteil., G. Ohloff u. G. Schade, Angew. Chem. 67, 427 [1955].

drierung des gesamten Reaktionsproduktes mit Raney-Nickel zeigte noch 15% unangegriffenes Nopadien an. Dieses Ergebnis stimmt ebenfalls gut mit der quantitativen Hydrierung durch PtO_2 überein, bei der 116% Wasserstoff, berechnet auf eine Doppelbindung, aufgenommen wurden.

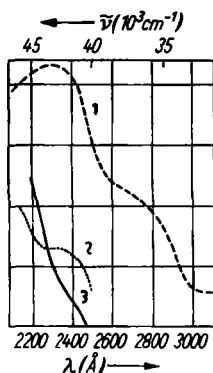


Abbild. 1. Hydrierung von 0.1 Mol Nopadien mit Raney-Nickel in Äthanol (1), mit PtO_2 in Eisessig (2). Hydrierung von 0.1 Mol 1-Vinyl- Δ^1 -cyclohexen mit Raney-Nickel in Methanol (3)

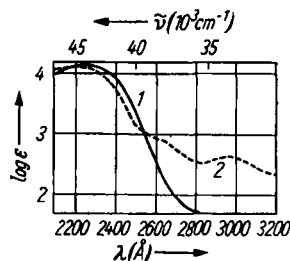
Überraschenderweise reagiert das konjugierte Doppelbindungssystem von VIII mit naszierendem Wasserstoff überhaupt nicht. Kurve 2 der Abbild. 2 zeigt das UV-Spektrum von unverändertem Dien VIII, im Vergleich mit dem



Abbild. 2



Abbild. 3



Abbild. 4

Abbild. 2. UV-Spektren von: 1. Nopadien, $\lambda_{\text{max}} = 2400 \text{ Å}$, $\epsilon = 14770$; 2. Nopadien, red. mit Na in Alkohol, $\lambda_{\text{max}} = 2450 \text{ Å}$, $\epsilon = 8185$; 3. Äthyl-apo-pinan aus Nopadien, $\lambda_{\text{max}} = 2500 \text{ Å}$, $\epsilon = 1335$; 4. 1-Äthyl-apo-pinen durch partielle Hydrierung von Nopadien mit Raney-Nickel. Aufgenommen in 96-proz. Alkohol

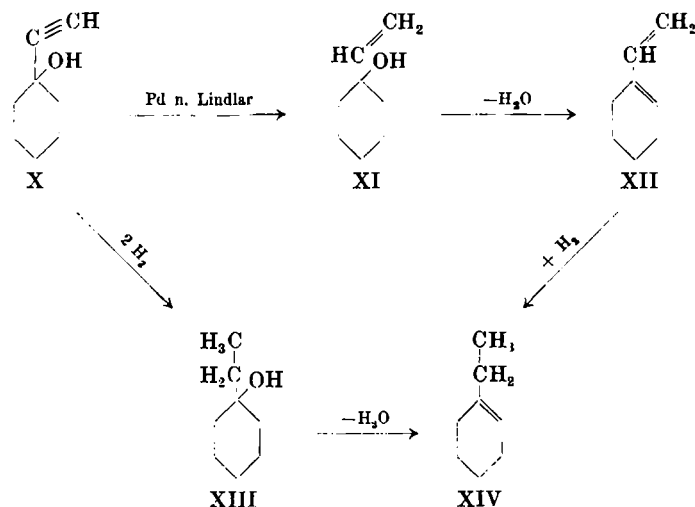
Abbild. 3. UV-Spektren von: 1. 1-Vinyl- Δ^1 -cyclohexen, $\lambda_{\text{max}} = 2300 \text{ Å}$, $\epsilon = 20790$; 2. 1-Äthyl- Δ^1 -cyclohexen durch partielle Hydrierung von 1-Vinyl- Δ^1 -cyclohexen mit Raney-Nickel; 3. 1-Äthyl- Δ^1 -cyclohexen durch Dehydratisierung von 1-Äthyl-cyclohexanol-(1). Aufgenommen in 96-proz. Alkohol

Abbild. 4. UV-Spektren der *p*-Benzochinon-Addukte von 1.1-Vinyl- Δ^1 -cyclohexen, $\lambda_{\text{max}} = 2250 \text{ Å}$, $\epsilon = 14000$; 2. Nopadien, $\lambda_{\text{max}1} = 2200 \text{ Å}$, $\epsilon = 12470$; $\lambda_{\text{max}2} = 2950 \text{ Å}$, $\epsilon = 419.9$. Aufgenommen in 96-proz. Alkohol

von unvorbehandeltem Nopadien (Kurve 1). Kurve 4 zeigt das Spektrum von α -Äthyl-apo-pinen (III), das durch Raney-Nickel-Hydrierung von VIII hergestellt wurde.

Es entstand nun die Frage, ob die unerwarteten Versuchsergebnisse am Nopadien auch bei anderen Vinyl-cycloalkenen mit Dienstruktur beobachtet werden konnten. Am Beispiel des 1-Vinyl- Δ^1 -cyclohexens (XII), dessen Darstellung aus dem 1-Äthynyl-cyclohexanol-(1) (X) im Versuchsteil beschrieben ist und dessen Reinheit durch UV-Messung (Abbild. 3, Kurve 1) und Darstellung des *p*-Benzochinon-Addukts (Absorption im UV s. Abbild. 4, Kurve 1) sichergestellt wurde, konnten die Ergebnisse nicht mit der am Nopadien gefundenen Eindeutigkeit bestätigt werden. Die katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel kam erst zum Stillstand, als 47 % mehr als die für 1 Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen war. Allerdings konnte eine deutliche Abnahme der Hydrierungsgeschwindigkeit der zweiten Doppelbindung beobachtet werden (Abbild. 1, Kurve 3). Wurde jedoch die Hydrierung nach der Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff abgebrochen, so erhielt man ein Produkt, das kein UV-Maximum (Abbild. 3, Kurve 2) mehr aufwies und dessen Konstanten mit denen des Dehydratationsprodukts XIV aus 1-Äthyl-cyclohexanol-(1) (XIII) (Abbild. 3, Kurve 3) übereinstimmten¹²⁾. Das partiell hydrierte Dien gab ein gut kristallisiertes Nitrosochlorid, das mit demjenigen eines aus X über XIII hergestellten 1-Äthyl- Δ^1 -cyclohexens (XIV) (Abbild. 3, Kurve 3) identisch war. Der Misch-Schmelzpunkt mit beiden Nitrosochloriden zeigte keine Depression.

Dieser eindeutige Konstitutionsbeweis zeigt, daß auch bei der Hydrierung des Diens XII die Vinyl-Doppelbindung vor der Ring-Doppelbindung abgesättigt wird.



¹²⁾ Die Diskrepanz im Verlauf der beiden UV-Spektren (Abbild. 3, Kurven 2 und 3) ist dadurch bedingt, daß wir im Falle des Kohlenwasserstoffs XIV aus XII auf Spektralreinheit verzichteten, da es uns in diesem Falle lediglich darauf ankam, das Fehlen des Dien-Maximums zu beweisen.

Beschreibung der Versuche

(mitbearbeitet von K. Richter u. W. Philipp)

Darstellung des *l*- α -Äthyl-apo-pinens (III)

1. Partielle Hydrierung des Nopadiens (VIII): Das benötigte *d*-Nopadien wurde nach einem früher von uns ausgearbeiteten Verfahren¹¹⁾ aus *l*-Nopol (I) dargestellt; es wies folgende Konstanten auf:

d_4^{20} 0.885; n_D^{20} 1.505; $\alpha_D +39.80^\circ$; *MR* ber. 48.122, gef. 49.683; $M\Sigma = +1.561$.

UV-Messung: λ_{\max} 2400 Å, ϵ 14770 (Abbild. 2, Kurve 1).

p-Benzochinon-Addukt, nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 136.5°; $[\alpha]_D^{25} = -275^\circ$ (2-proz. Lösung in Äther).

UV-Messung: $\lambda_{\max 1}$ 2200 Å, ϵ 12470; $\lambda_{\max 2}$ 2950 Å, ϵ 419.9 (Abbild. 4, Kurve 2).

1000 g Nopadien, in der gleichen Menge Äthanol gelöst, nahmen mit 100 g Raney-Nickel unter Wasserkühlung in einem Hochdruckautoklaven bei 16° unter 50 at innerhalb von 15 Min. 151.5 l Wasserstoff auf (für 1 Äthylenbindung ber. 151.42 l). Nach dieser Zeit hörte die Hydrierung spontan auf, und auch 1stdg. Einwirkung von Wasserstoff unter denselben Bedingungen bewirkte keine weitere Aufnahme. Den zeitlichen Verlauf der Nopadien-Hydrierung mit Raney-Nickel zeigt Abbild. 1, Kurve 1.

Das Hydrierungsprodukt befreite man von Katalysator und Lösungsmittel und fraktionierte es dann an einer kurzen Kolonne. 810 g (80% d. Th.) siedeten einheitlich und bestanden aus reinem *l*- α -Äthyl-apo-pinen:

Sdp_{13} 75–76°; d_4^{20} 0.8632; n_D^{20} 1.4695; $\alpha_D -31.10^\circ$; *MR* ber. 48.589, gef. 48.520; $M\Sigma = -0.069$.

Das UV-Spektrum (Abbild. 2, Kurve 4) zeigt deutlich das Verschwinden des charakteristischen Maximums und damit das Verschwinden der Dienstruktur an.

l- α -Äthyl-apo-pinen (III) ist eine pinenartig riechende und leicht bewegliche Flüssigkeit. Sein Nitrosochlorid blieb flüssig.

2. Partielle Reduktion des Nopadiens (VIII) mittels Li in $C_2H_5NH_2$: Die Lösung von 14.8 g Nopadien (0.1 Mol) in 250 g Äthylamin wurde innerhalb von 7 Stdn. nach Benkeser, Robinson, Sauve und Thomas⁷⁾ mit 8.3 g Lithium umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 14 g Reaktionsprodukt erhalten, das zwischen 70 und 75°/13 Torr siedete und nachstehende Daten zeigte: d_4^{20} 0.866; n_D^{20} 1.4752; $\alpha_D -12.8^\circ$.

Die katalytische Hydrierung des Reaktionsgemisches mit Raney-Nickel zeigte noch 15% Nopadien an, während mit PtO_2 eine Wasserstoffaufnahme von 116% festgestellt wurde, berechnet auf 1 Doppelbindung.

Die Trennung des α -Äthyl-apo-pinens vom unangegriffenen Nopadien läßt sich einfach durchführen, wenn man das Dien VIII als Addukt bindet. Hierzu wurde das Reaktionsgemisch von der Lithium-Reduktion mit einem Überschuß an Acrolein versetzt und im Bombenrohr 10 Stdn. auf 140° erhitzt. Den Inhalt des Bombenrohres goß man danach in eine verdünnte Hydrogensulfatlösung. Das Addukt¹³⁾ und das Acrolein gaben feste Hydrogensulfatverbindungen, die sich vom reinen α -Äthyl-apo-pinen gut abschleudern ließen. Ein auf diese Weise dargestelltes *l*- α -Äthyl-apo-pinen besaß folgende Konstanten: Sdp_{13} 76°; d_4^{20} 0.863; n_D^{20} 1.470; $\alpha_D -18^\circ$. Ausb. 80% d. Theorie.

3. Reduktion des Nopylchlorids (IIa) mit naszierendem Wasserstoff: 49.8 g Nopol (I) (0.3 Mol) in 100 ccm Petroläther ließ man unter starkem Rühren langsam in eine eisgekühlte Suspension von 65 g PCl_5 (0.312 Mol) und 150 ccm Petroläther eintropfen. Nach 3stdg. Nachrühren in der Kälte wurde das rohe Nopylchlorid in 500 ccm Eiswasser gegossen, im Scheidetrichter abgetrennt, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum befreit. Das rohe Chlorid IIa (54 g) siedete hauptsächlich zwischen 114–117°/21 Torr. Ausb. 38 g (68.6% d. Th.); d_4^{20} 1.0076; n_D^{20} 1.4961; $\alpha_D -31.5^\circ$; Cl[−]-Gehalt: 86.9% d. Theorie.

¹³⁾ Über die Nopadien-Addukte werden wir in einer späteren Mitteilung berichten.

36.9 g Nopylchlorid (0.2 Mol) in 120 ccm absol. Alkohol ließ man schnell auf 70° gut vorgewärmtes, feingeschnittenes Natrium tropfen und goß das Gemisch nach Beendigung der Reaktion vorsichtig auf Eiswasser. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen. Nach zweimaliger Destillation wurden 12 g α -Äthyl-apo-pinen (Ausb. 40% d. Th.) erhalten, das noch 15% Nopyl-äthyl-äther enthielt: Sdp_{750} 174–177°; d_4^{20} 0.8714; n_D^{20} 1.4725; α_D –27.5°.

4. α -Äthyl-apo-pinen (III) aus Nopylchlorid (IIa) durch Birch-Reduktion⁸⁾: In einem dreifach tubulierten 1-l-Kolben, der in einem Dewar-Gefäß auf –60° gekühlt und mit KPG-Rührer, Tropftrichter, Thermometer und Stickstoffeinleitungsrohr versehen worden war, wurden 500 ccm Ammoniak kondensiert. Dazu gab man zunächst 18.5 g Nopylchlorid (0.1 Mol) in 50 ccm absol. Äthanol und löste dann unter starkem Rühren während 3 Stdn. 27.6 g Natrium (1.2 Mol). Als die Blaufärbung $\frac{1}{2}$ Stde. nach dem Eintragen des Natriums verschwunden war, wurde das Ammoniak verdampft und der Rückstand in 1 l Wasser aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung erhielten wir 15 g Kohlenwasserstoff (90.4% d. Th.), der zwischen 71–74°/14 Torr siedete: d_4^{20} 0.863; n_D^{20} 1.4693; α_D –18.2°.

Durch Raney-Nickel hydrierbare Anteile enthielt der K.W. nicht mehr. Die PtO_2 -Eisessig-Hydrierung ergab genau 1 Doppelbindung. Das Reaktionsprodukt bestand demnach quantitativ aus l - α -Äthyl-apo-pinen.

Wurden 0.1 Mol Nopylchlorid durch 8.3 g Lithium (1.2 Mol) in der gleichen Weise reduziert, wie wir es mit dem Nopadien (VIII) getan hatten, so erhielten wir 13 g (78% d. Th.) eines Reaktionsproduktes folgender Konstanten: Sdp_{14} 70–75°; d_4^{20} 0.860; n_D^{20} 1.4692; α_D –16.6°.

Hier zeigte die quantitative Hydrierung bereits 17% Äthyl-apo-pinan an.

Versuch der Reduktion von Nopadien (VIII) mit naszierendem Wasserstoff: 15 g Nopadien, gelöst in 200 ccm n -Propanol, wurden in der Siedehitze portionsweise mit 15 g Natrium versetzt. Nach völliger Auflösung des Natriums wurde noch 1 Stde. unter Rückfluß gekocht und dann wie üblich aufgearbeitet: Sdp_{10} 60–65°; d_4^{20} 0.880; n_D^{20} 1.499; α_D +36.25°.

Diese Konstanten entsprechen dem Nopadien. Das UV-Spektrum (Abbild. 2, Kurve 2) zeigt gegenüber dem des reinen Nopadiens (Abbild. 2, Kurve 1) nur eine geringfügige Verschiebung: Der Dienkohlenwasserstoff hatte also nicht reagiert.

l - α -Pinen (VII) durch LiAlH_4 -Reduktion von l -Myrtenyl-bromid (VI): 152 g l -Myrtenol (1 Mol) wurden in 300 ccm absol. Petroläther gelöst und unter starkem mechanischem Rühren und äußerer Kühlung von –20° tropfenweise mit 108 g PBr_3 (1.2 Mol-Äquivv.) in der gleichen Menge Petroläther versetzt. Nach 2stdg. Nachrühren ließ man das Gemisch sich über Nacht langsam auf Zimmertemperatur erwärmen und goß es am anderen Morgen in 1 l eiskalte 8-proz. Natriumcarbonatlösung. Die Petrolätherschicht wurde mit Wasser alkali- und bromfrei gewaschen und das Lösungsmittel nach dem Trocknen mit wasserfreiem Na_2SO_4 i. Vak. der Wasserringpumpe abgetrieben. Rohausbeute: 209 g (96.3% d. Th.). 196 g des rohen Bromids VI siedeten einheitlich bei 81°/1 Torr und bildeten eine wasserhelle, angenehm riechende Flüssigkeit: d_4^{20} 1.242; n_D^{20} 1.5234; α_D –29.25°; Br^\ominus -Gehalt aus der Verseifungszahl = 97%.

5.7 g LiAlH_4 (0.15 Mol) wurden in einem Dreihalskolben unter Rühren und Einleiten von Stickstoff in 200 ccm absol. Äther durch Sieden am Rückflußkühler gelöst. Dann ließ man während 2 Stdn. 32.5 g Myrtenylbromid (0.15 Mol) in 200 ccm absol. Äther durch einen Tropftrichter einlaufen. Zur Zersetzung der Reaktionslösung wurden zunächst 10 g Essigester in 50 ccm Äther und anschließend 100 ccm gesättigte NH_4Cl -Lösung zulaufen gelassen. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 20 g (98% d. Th.) Kohlenwasserstoff gewonnen, die, zweimal über Natrium destilliert, bei 155–158°/750 Torr siedeten und die Konstanten des reinen l - α -Pinsens aufwiesen: d_4^{20} 0.862; n_D^{20} 1.4670; α_D –38.8°.

Äthyl-apo-pinan (IX): 400 mg PtO_2 und 100 ccm Eisessig wurden in einer Schüttelente mit Wasserstoff gesättigt und dann mit 10 g Nopadien (VIII) versetzt. Die Wasserstoffaufnahme verlief gleichmäßig und kam bei einer Absorption von 3048 ccm

(ber. für 2 *F* 3024 ccm) nach 52 Min. plötzlich zum Stillstand. Bei der Hydrierung wurde eine Temperaturerhöhung von 15° beobachtet. Den Verlauf dieser Hydrierung zeigt Abbild. 1, Kurve 2. Das reine Äthyl-apo-pinan hatte nach der Destillation die Konstanten: Sdp._g 64°; d_4^{20} 0.8591; n_D^{20} 1.4640; α_D -22.40°; *MR* ber. 48.056, gef. 48.908, *MΣ* = +0.852.

UV-Messung: λ_{\max} 2500 Å, ϵ 13.35 (Abbild. 2, Kurve 3).

Dihydro-nopol

Für unsere Untersuchungen benutzten wir ein Nopol folgender Konstanten: Sdp.₁₂ 116 bis 117°; d_4^{20} 0.9379; n_D^{20} 1.4945; α_D -35.12°. Verseifungszahl nach der Acetylierung 266.8 = 99% Nopol. *MR* ber. 50.114, gef. 50.048; *MΣ* = -0.066. 3.5-Dinitrobenzoat, Schmp. 65°; Phthalestersäure, Schmp. 79-80°.

1. Katalytische Hydrierung von Nopol (I): 100 g Nopol nahmen mit 5 g Raney-Nickel bei 150 at in einem Hochdruckautoklaven in 4 Stdn. die theoret. Menge Wasserstoff auf; dann war die Hydrierung auch beendet. Die fraktionierte Destillation ergab 85% einer bei 118-120°/8 Torr konstant siedenden Fraktion, die aus reinem Dihydro-nopol bestand: d_4^{20} 0.9640; n_D^{20} 1.4900; α_D -28.85°; *MR* ber. 50.581, gef. 50.464; *MΣ* = -0.117.

Durch Hydrogenolyse entstanden bei der Hydrierung 10% nicht näher untersuchte Kohlenwasserstoffe, die zwischen 65-85°/10 Torr siedeten.

2. Birch-Reduktion^{a)} des Nopols (I): 16.6 g Nopol (0.1 Mol) wurden zunächst in 50 ccm absol. Äthanol gelöst; diese Lösung gab man zu 500 ccm flüssigem Ammoniak und versetzte während 3 Stdn. mit 27.6 g Natrium (1.2 Mol), in der gleichen Weise, wie es am Beispiel des Nopylchlorids bereits beschrieben worden ist. Wir erhielten 16 g (95% d. Th.) Reaktionsprodukte vom Sdp.₇ 110°. d_4^{20} 0.9651; n_D^{20} 1.4918; α_D -32.6°.

Die Verseifungszahl nach der Acetylierung zeigte beim Reaktionsprodukt einen Gehalt von 97.3% Alkohol an. Das Reduktionsprodukt nahm noch 70% des theoretisch möglichen katalytisch erregten Wasserstoffs auf.

Die Hydrierung führt man am besten unter Normalbedingungen in der Schüttelente und in Eisessig (1:10) unter Zusatz von 4% PtO₂ nach R. Adams aus. Unter diesen Bedingungen absorbiert reines Nopol die für eine Doppelbindung theoretisch berechnete Menge Wasserstoff innerhalb von 30 Minuten. Das dabei entstandene Dihydro-nopol besitzt die gleichen Konstanten wie ein im Hochdruckautoklaven unter der katalytischen Wirkung von Raney-Nickel hergestellter hydrierter Alkohol.

3. Lithium-Reduktion des Nopols in Äthylamin: 0.1 Mol Nopol, mittels 1.2 Mol Lithiums in der beim Nopadien angegebenen Weise reduziert, lieferten 14 g (83.3% d. Th.) eines Reaktionsproduktes, das noch 27.5% hydrierbare Bestandteile enthielt und danach zu 72.5% aus Dihydro-nopol bestand: Sdp.₁₃ 135°; d_4^{20} 0.965; n_D^{20} 1.4896; α_D -25°.

l- α -Pinen (VII) durch Birch-Reduktion^{a)} von Myrtenol (V): 0.1 Mol Myrtenol wurden in 50 ccm absol. Alkohol und 500 ccm flüssigem Ammoniak mit 27.6 g Natrium ebenso behandelt, wie es bereits an den Beispielen des Nopylchlorids und Nopols beschrieben wurde. Auf diese Weise erhielten wir 11.5 g (84.6% d. Th.) Reduktionsprodukt, das hauptsächlich bei 155-158°/755 Torr siedete und aus reinem *l*- α -Pinen bestand: d_4^{20} 0.860; n_D^{20} 1.4678; α_D -32.5°.

Tosylierung des Nopols (I): Die Lösung von 33.3 g Nopol (0.2 Mol) in 100 ccm wasserfreiem Pyridin wurde unter starkem Rühren und Kühlen auf -10° portionsweise mit 38.1 g *p*-Toluolsulfochlorid (0.2 Mol) versetzt, wobei die Temperatur auf 10° stieg. Nun wurde noch 1 Stdc. bei -10° nachgerührt und das Reaktionsgemisch 30 Stdn. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Die flüssigen Anteile wurden nach dem Abfiltrieren vom unverbrauchten *p*-Toluolsulfochlorid in Äther aufgenommen und solange mit Wasser gewaschen, bis der äther. Schicht fast alles Pyridin entzogen war. Nachdem das Lösungsmittel getrocknet und abdestilliert war, kristallisierte der Rückstand sofort aus. Er wurde zweimal aus Aceton umkristallisiert, wobei wir 8.5 g (13.5% d. Th.) stark

glänzende weiße Blättchen erhielten, die bei 137° schmolzen und inaktiv ($[\alpha]_D^{20} \pm 0^\circ$; 1-proz. in Äthanol) waren. Nach der Esterzahl von 173.6 besaß das Tosylat eine Reinheit von 99.2%.

Umsetzung des Tosylats mit LiAlH_4 : 1 g LiAlH_4 wurde in 100 ccm reinstem Tetrahydrofuran suspendiert und portionsweise unter starkem Rühren in der Siedehitze mit 7 g Tosylat des Nopols in 70 ccm Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch nahm dabei eine schmutzig-braune Färbung an. Nach 5stdg. Sieden wurden nochmals 0.4 g LiAlH_4 zugegeben und weitere 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Daraufhin wurde die Hauptmenge Tetrahydrofuran über eine kleine Kolonne abdestilliert und der Rückstand mit feuchtem Äther, Wasser und verd. Schwefelsäure zersetzt. Nach üblicher Aufarbeitung blieb eine braun-schwarze Schmiere übrig, die weder bei bestem Vakuum noch mit Wasserdampf destillierbar war.

Eine Reduktion zum Kohlenwasserstoff fand auch dann nicht statt, wenn die Reaktionszeiten verdoppelt und der Lithium-Komplex mit gesättigter NH_4Cl -Lösung zersetzt wurde.

Nopyl-piperidin-hydrochlorid¹⁴): 30 g *racem.* Nopyl-tosylat wurden mit 25 g Piperidin und 80 ccm Aceton versetzt und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Stehenlassen über Nacht wurden 200 ccm Äther zugegeben, wobei 28 g Kristalle ausfielen, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Benzin bei 136–137° schmolzen und aus reinem Piperidin-*p*-toluolsulfonat bestanden.

Zu der von den Kristallen befreiten Aceton-Äther-Lösung wurden nun langsam 50 ccm konz. Salzsäure zugegeben. Da die Kristallisation ausblieb, wurde der größte Teil des Lösungsmittelgemisches i. Vak. abgedunstet und der Rückstand nach Aufnehmen in Benzin auf –50° abgekühlt. An der Lösungsmittel trennschicht setzte eine lebhaft Kristallisation ein. Auf diese Weise wurden nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton 12 g (50.8% d. Th.) eines optisch inaktiven Hydrochlorids gewonnen, das bei 240–241° schmolz.

Tosylierung des Homo-perillaalkohols: In der gleichen Weise wie beim Nopol (I) beschrieben, wurde der Homo-perillaalkohol⁸) mit *p*-Toluolsulfochlorid umgesetzt. Es wurde ein kristallisiertes Tosylat (IV) erhalten, das nach dem Umkristallisieren aus heißem Aceton bei 156–156.5° schmolz und optisch inaktiv war. Misch-Schmp. mit dem Tosylat von I 120°.

1-Vinyl- Δ^1 -cyclohexen (XII): 124 g 1-Äthynyl-cyclohexanol-(1) (X) (Schmp. 30.5°) wurden in 250 ccm reinem Petroläther gelöst und unter Normalbedingungen in der Schüttelente unter Zusatz von 3% Palladium-Blei-Katalysator nach H. Lindlar¹⁵) hydriert. Nachdem 5% mehr als 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen worden war, kam die Hydrierung zum Stillstand. Das von Katalysator und Lösungsmittel befreite rohe 1-Vinyl-cyclohexanol-(1) (XI) wurde nun zur Dehydratisierung mit 10 g KHSO_4 versetzt und innerhalb von 2 Stdn. langsam und nach Maßgabe der Wasserabspaltung bis auf 160° erhitzt. Dabei destillierten 15.4 ccm Wasser (86% d. Th.) und der Kohlenwasserstoff ab. Zur vollständigen Wasserabspaltung wurde das wasserfreie rohe 1-Vinyl-cyclohexen XII nochmals über 5 g KHSO_4 destilliert. Nach der Feinfraktionierung erhielten wir 51 g (47.2% d. Th.) reines 1-Vinyl- Δ^1 -cyclohexen: Sdp_{761} 145–146°; d_4^{20} 0.8539; n_D^{20} 1.4979; M_R ber. 36.009, gef. 37.123; $M_\Sigma = +1.114$.

UV-Messung: $\lambda_{\text{max}} = 2300 \text{ \AA}$, $\epsilon = 20790$ (Abbild. 3, Kurve 1).

p-Benzochinon-Addukt, nach zweimaligem Umkristallisieren aus siedendem Petroläther-Äther (1:1) Schmp. 83–84°.

UV-Messung: $\lambda_{\text{max}} = 2250 \text{ \AA}$, $\epsilon = 14000$ (Abbild. 4, Kurve 1).

¹⁴) Diese Verbindung wurde genau nach der Vorschrift von G. F. Hennion, Ch. C. Price und V. C. Wolff jr. (J. Amer. chem. Soc. 77, 4633 [1955]) hergestellt. Für das aktive Nopyl-piperidin-hydrochlorid geben die Autoren den Schmp. 252–255° an; vergl. auch l. c.⁹).

¹⁵) Helv. chim. Acta 35, 446 [1952]. ¹⁶) Perfum. essent. Oil Rec. 23, 278 [1932].

Mit Hilfe von Hydroxylamin ließ sich nach der Stillman-Reed-Methode¹⁶⁾ nur 1 Ketogruppe quantitativ nachweisen.

0.1 g *p*-Benzochinon-Addukt verbrauchen 4.65 ccm n_{10} alkohol. Hydroxylamin-hydrochlorid, die einer Ketogruppe von 100.4% bei einem Mol.-Gew. von 216.3 entsprechen.

Katalytische Hydrierung des Diens XII mit Raney-Nickel: 15 g 1-Vinyl- Δ^1 -cyclohexen, in 100 ccm Methanol und mit 1 g Raney-Nickel versetzt, nahmen in der Schüttelente innerhalb von 43 Min. die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff (3150 ccm) auf, wobei eine Temperaturerhöhung von 18° eintrat. Langsam mit abnehmender Geschwindigkeit (s. Abbild. 1, Kurve 3) wurden noch weitere 47% Wasserstoff (etwa 300 ccm/Stde.) aufgenommen.

Hydrierte man unter den gleichen Bedingungen bei einer konstanten Temperatur von +10° und brach die Aufnahme bei der für 1 Doppelbindung berechneten Menge Wasserstoff ab (60 Min.), so erhielt man ein Produkt, das im UV kein Maximum mehr zeigte (s. Abbild. 3, Kurve 2) und folgende Konstanten besaß: Sdp.₇₆₁ 135–136°; d_4^{20} 0.8119; n_D^{20} 1.4517; MR ber. 36.476, gef. 36.593; $M\Sigma = +0.117$.

Das Hydrierungsprodukt XIV gab in guter Ausbeute ein Nitrosochlorid vom Schmp. 102–103°, aus dem sich ein bei 135° schmelzendes Nitrol-piperid darstellen ließ (s. u.).

1-Äthyl- Δ^1 -cyclohexen (XIV) aus 1-Äthynyl-cyclohexanol-(1) (X): 100 g X nahmen, mit 200 ccm Methanol und 10 g Raney-Nickel versetzt, unter 50 at und magnetischem Rühren die zur vollständigen Hydrierung notwendige Menge Wasserstoff innerhalb von 20 Min. auf. Leichte Kühlung erwies sich als notwendig, da sonst eine Temperaturerhöhung von 50° beobachtet werden kann.

Der gesättigte Alkohol XIII wurde in rohem Zustand genau so dehydratisiert, wie es oben am Beispiel des 1-Vinyl-cyclohexanols-(1) (XI) gezeigt wurde. Auf diese Weise wurde ein 1-Äthyl- Δ^1 -cyclohexen vom Sdp.₇₆₀ 136° erhalten. Ausb. 65.2 g (81% d. Th.). d_4^{20} 0.8198; n_D^{20} 1.4578. MR ber. 36.476, gef. 36.662; $M\Sigma = +0.186$.

UV-Messung: Abbild. 3, Kurve 3.

Nitrosochlorid: 24 g XIV und 43 g Äthylnitrit wurden unter Eiskühlung tropfenweise mit 24 ccm roher Salzsäure versetzt. Über Nacht hatten sich aus der auf –20° gekühlten, stark grüngelbten Lösung nur wenig Kristalle abgeschieden. Nach Zugabe von 50 ccm Eisessig begann spontan die Kristallisation; auf diese Weise konnten 35.2 g Nitrosochlorid (92% d. Th.) gewonnen werden, das nach mehrfachem Umkristallisieren aus heißem Essigester bei 103–104° schmolz¹⁷⁾.

Nitrol-piperidid: 4 g Nitrosochlorid in wenig Äthanol wurde mit 4.1 g Piperidin versetzt und solange erwärmt, bis sich eine starke Wärmetönung bemerkbar machte und das Nitrosochlorid in Lösung gegangen war. Dann wurde die noch heiße Lösung bis zur eintretenden Trübung mit Wasser versetzt und nach dem Erkalten die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester schmolzen die derben reinweißen Kristalle bei 135–136°. Ausb. 4.2 g (84% d. Th.).

1-Äthyl- Δ^1 -cyclohexen-on-(6)-oxim: 17 g Nitrosochlorid von XIV wurden mit der gleichen Menge Äther und 7 g Pyridin versetzt und auf dem Wasserbad 15 Min. unter Rückfluß gekocht. Dabei trat eine vollkommene Lösung des Nitrosochlorids ein. Nach Abdunsten des Äthers fiel das Oxim bei Zugabe von Wasser kristallin aus. Schmp. aus Methanol bei 55–57°. Ausb. 10.8 g (83% d. Th.).

¹⁷⁾ Ein von R. A. Benkeser, R. E. Robinson, D. M. Sauve u. O. H. Thomas, J. Amer. chem. Soc. 77, 3230 [1955], auf anderem Wege hergestelltes 1-Äthyl- Δ^1 -cyclohexen, n_D^{20} 1.4572, gab ein Nitrosochlorid vom Schmp. 101–102°.