

## GÜNTHER LUCIUS

Cyclisation homologer Sesquiterpensäuren, III<sup>1)</sup>

## Über die säurekatalysierte Cyclisation der Homofarnesylsäure

Aus dem Laboratorium des VEB Chemische Fabrik Miltitz, Miltitz bei Leipzig

(Eingegangen am 11. Juli 1960)

*Herrn Prof. Dr. W. Treibs zum 70. Geburtstag gewidmet*Die Synthese der Homofarnesylsäure und ihre säurekatalysierte Cyclisation zu drei kristallisierten carbobicyclischen ( $\pm$ )-Lactonen wird beschrieben.

Über säurekatalysierte Cyclisationen in der Reihe der Farnesylsäure (I) und Farnesyllessigsäure (II) liegen bereits ausgedehnte Untersuchungen vor. A. CALIEZI und H. SCHINZ<sup>2)</sup> sowie G. STORK und A. W. BURGSTAHLER<sup>3)</sup> isolierten aus den Cyclisationsprodukten der Farnesylsäure sowie ihrer monocyclischen Isomeren drei kristallisierte Bicyclofarnesylsäuren, deren Konstitution und vor allem auch Konfiguration aufgeklärt werden konnte<sup>4)</sup>. Dagegen erhielten P. DIETRICH und E. LEDERER<sup>5)</sup> sowie G. STORK und A. W. BURGSTAHLER<sup>3)</sup> bei der Cyclisation der Farnesyllessigsäure (II) mit Ameisensäure als einziges kristallisiertes Produkt das ( $\pm$ )-Ambreinolid (III). Bei der analogen Reaktion mit Monocyclofarnesyllessigsäure unter Verwendung von  $\text{SnCl}_4$  als Katalysator fanden die beiden letzten Autoren neben dem ( $\pm$ )-Ambreinolid noch ein weiteres stereoisomeres Lacton<sup>3)</sup>.

Läßt man auf die Monocyclohomofarnesylsäure (IV)<sup>6)</sup> ein Gemisch von Ameisensäure und Schwefelsäure einwirken, so resultiert ein Reaktionsprodukt, aus dem wir drei stereoisomere carbobicyclische ( $\pm$ )-Lactone isolieren und zwei konfigurativ aufklären konnten<sup>1)</sup>. Die Übertragung dieser Reaktion unter vornehmlich präparativen Gesichtspunkten auf das acyclische Isomere von IV ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Zur Synthese der Homofarnesylsäure (VIII) gingen wir vom (+)-Nerolidol (V) aus, das durch fraktionierte Destillation von Cabreuvaöl<sup>7)</sup> gewonnen wurde. Durch Umsetzung mit Phosphortribromid in Gegenwart von Pyridin nach bekannten Arbeitsvorschriften<sup>5)</sup> erhielten wir Farnesylbromid (VI), das ohne weitere Reinigung<sup>8)</sup> mit Natriumcyanid in 75-proz. wäßrigem Äthanol umgesetzt wurde. Die durch einmalige

<sup>1)</sup> II. Mitteil.: Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **291**, 57 [1958].<sup>2)</sup> Helv. chim. Acta **32**, 2556 [1949]; **33**, 1129 [1950]; **35**, 1637 [1952].<sup>3)</sup> J. Amer. chem. Soc. **77**, 5068 [1955].<sup>4)</sup> P. A. STADLER, A. ESCHENMOSER, H. SCHINZ und G. STORK, Helv. chim. Acta **40**, 2191 [1957].<sup>5)</sup> Helv. chim. Acta **35**, 1148 [1952].<sup>6)</sup> I. Mitteil.: G. LUCIUS, Angew. Chem. **68**, 247 [1956].<sup>7)</sup> Y. R. NAVES, Helv. chim. Acta **30**, 278 [1947]; **31**, 40 [1948].<sup>8)</sup> Das rohe Farnesylbromid enthält stets tert. Bromid, vgl. P. KARRER und A. HELFENSTEIN, Helv. chim. Acta **14**, 78 [1936], und P. KARRER und A. EPPRECHT, ebenda **24**, 1039 [1941].

Destillation erhaltene Hauptfraktion besaß einen N-Gehalt von 5.16%, entsprechend einer Rohausbeute an Farnesylcyanid von 40.2% d. Th. Die Feinfraktionierung ergab Farnesylcyanid (VII) mit den Konstanten  $Sdp_{0.08}$  108–109°,  $d_4^{20}$  0.8808,  $n_D^{20}$  1.4845. VII wird durch die Lage der CN-Bande bei 2247/cm im IR-Spektrum bestätigt. Eine sehr schwache Schulter bei 2220/cm lässt allerdings einen geringen Anteil an  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Isomeren vermuten. Die bei der analogen Umsetzung von Allylchlorid mit Alkalicyanid das Reaktionsergebnis bestimmende alkalikatalysierte Verschiebung der  $\beta,\gamma$ - zur  $\alpha,\beta$ -ständigen Doppelbindung<sup>9)</sup> wird bei der Reaktion von VI zu VII offenbar durch die  $\gamma$ -Methylgruppe zurückgedrängt.

Die alkalische Verseifung des Rohproduktes der Cyanidierung lieferte in 80-proz. Ausbeute, berechnet auf den Gehalt an Farnesylcyanid, die Homofarnesylsäure (VIII) mit den Konstanten  $Sdp_{0.3}$  153–154°,  $d_4^{20}$  0.9364,  $n_D^{20}$  1.4883. Die CO-Bande bei 1720/cm im IR-Spektrum der Säure VIII und bei 1742/cm im Spektrum des Äthylesters IX spricht für  $\beta,\gamma$ -Lage der der Carboxylgruppe benachbarten Doppelbindung. Hinsichtlich des Gehaltes an  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Isomeren gilt das gleiche wie für Farnesylcyanid.

Die Cyclisation der Säure VIII erfolgte mit einem Gemisch von 100-proz. Ameisensäure und konz. Schwefelsäure<sup>10,2)</sup> bei 40°. Das in 61-proz. Ausbeute erhaltene destillierte neutrale Reaktionsprodukt wurde entsprechend dem früher ausgearbeiteten „Trennungsgang“<sup>11)</sup> zunächst mit 10-proz. methanolischer Kalilauge verseift. Aus der Verseifungslauge gewann man durch erschöpfende Ätherextraktion 7.7% d. Th. kristallisiertes ( $\pm$ )-Lacton XI mit einem Schmp. 97–98°. Die extrahierte alkalische Lösung wurde nun angesäuert und das in Äther aufgenommene Produkt mit verd. Natriumcarbonatlösung in saure und neutrale Anteile getrennt. Der kristallisierte Anteil des neutralen Produktes ergab nach Umkristallisation 3.5% ( $\pm$ )-Lacton mit Schmp. 99–100° (XII). Die Natriumcarbonatlösung wurde in der Kälte angesäuert und die rohe Säure isoliert. Es schieden sich 9% roher Hydroxysäure ab, die nach Lactonisierung auf dem Dampfbad und Umkristallisation 3.5% ( $\pm$ )-Lacton X mit Schmp. 78–79° lieferten. Damit wurde qualitativ das gleiche Ergebnis wie bei der Cyclisation der Monocyclohomofarnesylsäure IV erhalten. Die Synthese der Lactone X, XI und XII gestaltet sich jedoch auf diesem Wege wesentlich einfacher.

Im Gegensatz zur Cyclisation der Farnesylessigsäure (II)<sup>5,3)</sup> wurde das niedere Homologe XIII des ( $\pm$ )-Ambreinolids (III) bei der analogen Reaktion mit Homofarnesylsäure sowie dem monocyclischen Isomeren nicht aufgefunden. Die Erklärung liegt in der unter den angewandten Cyclisationsbedingungen sehr leicht erfolgenden Isomerisierung von XIII. Ein optisch aktives Lacton der Konfiguration XIII wurde vor Jahren von L. Ruzicka und M. M. Janot<sup>11)</sup> durch Chromsäure-Oxydation von Sclareol dargestellt. Das Lacton isomerisiert sich, wie M. Hinder und M. Stoll fanden<sup>12)</sup>, mit Eisessig/Schwefelsäure zu einem stereoisomeren optisch aktiven Lacton

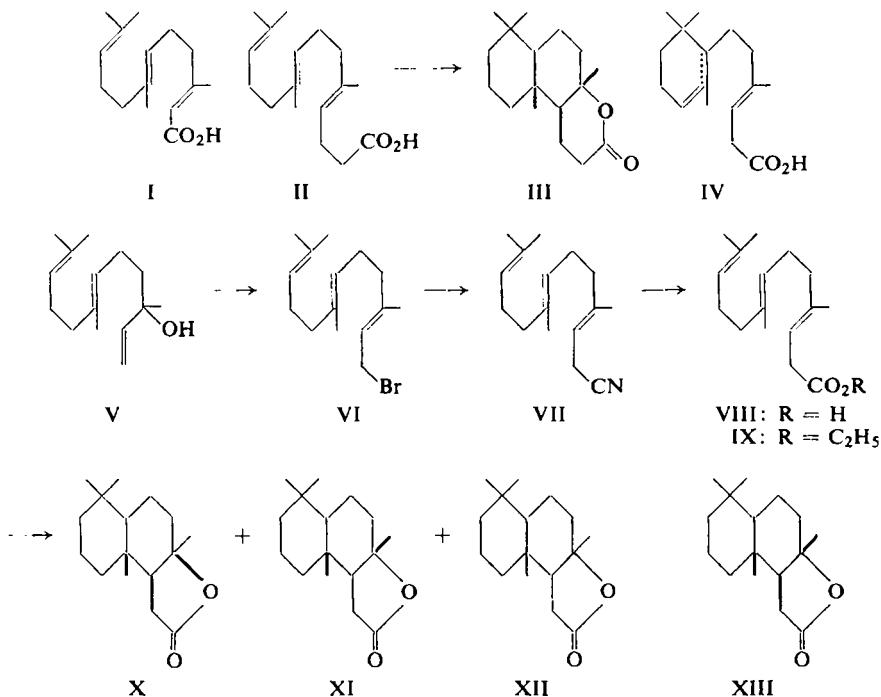
9) K. v. AUWERS, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 1172 [1922]; Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. 8, III, S. 290, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1952.

10) K. BERNHAUER und R. FORSTER, J. prakt. Chem. **147**, 199 [1937].

11) Helv. chim. Acta **14**, 645 [1931]; L. Ruzicka, C. F. Seidel und L. L. Engel, ebenda **25**, 621 [1942]; W. KLYNE, J. chem. Soc. [London] **1953**, 3072.

12) Helv. chim. Acta **36**, 1995 [1953].

der Konfiguration X (Schmp. 93°) und nach L. RUZICKA und Mitarbb.<sup>13)</sup> mit äthano-  
lischem Bromwasserstoff zu einem weiteren optisch aktiven Isomeren mit Schmp. 133°  
und Konfiguration XI<sup>1)</sup>.



Nach Angaben von E. J. COREY und R. R. SAUERS<sup>14)</sup> sowie nach eigenen unab-  
hängig gefundenen Ergebnissen läßt sich auch X in XI überführen. Orientierende Ver-  
suche ergaben, daß diese Umlagerungen im Cyclisationsmilieu in gleicher Weise  
auftreten können. Das aktive Lacton XIII aus Sclareol ließ sich mit dem Gemisch  
von 100-proz. Ameisensäure und Schwefelsäure bei 20° glatt zum aktiven Isomeren  
mit Schmp. 93° umlagern. Beide Lactone ergaben nach Einwirkung des Säuregemisches  
bei höherer Temperatur schließlich das stabile aktive Isomere mit Schmp. 133° und  
Konfiguration XI. Man kann auf Grund dieser Befunde annehmen, daß sich bei  
unserer Reaktion primär das optisch inaktive Lacton der Konfiguration XIII bildet,  
jedoch wird es unter den scharfen Cyclisationsbedingungen zu X und XI isomerisiert.  
(±)XIII wäre als Ergebnis einer nach dem *trans*-Additionsprinzip über präformierte  
Sesselformen verlaufenden Cyclisation<sup>15)</sup> der *trans,trans*-Homofarnesylsäure anzu-  
sehen.

Die Konfiguration des dritten (±)-Lactons XII (Schmp. 99–100°) ist noch unge-  
klärt. In der letzten Mitteilung<sup>1)</sup> hatten wir eine Raumformel mit *cis*-Dekalinsystem

<sup>12)</sup> L. RUZICKA, C. F. SEIDEL und L. L. ENGEL, Helv. chim. Acta **25**, 621 [1942].

<sup>14)</sup> J. Amer. chem. Soc. **79**, 3925 [1957].

<sup>15)</sup> A. ESCHENMOSER, L. RUZICKA, O. JEGER und D. ARIGONI, Helv. chim. Acta **38**, 1890 [1955].

und diäquatorialer Lactongruppierung diskutiert<sup>16)</sup>. Inzwischen wurde von P. STADLER, A. ESCHENMOSER, H. SCHINZ und G. STORK nachgewiesen, daß die bei der Cyclisation der Farnesylsäure erhaltenen Bicyclosäuren<sup>3)</sup> sämtlich das *trans*-Dekalinsystem aufweisen. Weder in der Reihe der Farnesylsäure noch der Farnesylessigsäure wurden somit Cyclisationsprodukte von *cis*-Dekalinstruktur beobachtet. Die theoretisch interessante Frage nach der Konfiguration und dem Bildungsmechanismus von XII bleibt weiteren experimentellen Untersuchungen vorbehalten.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(Unter teilweiser Mitarbeit von K. KÖHLER)

**Farnesylcyanid (VII):** Zu 111 g Phosphortribromid ließ man unter Röhren bei  $-8$  bis  $-10^\circ$  eine Mischung von 222 g (+)-*Nerolidol* (V) und 22.2 g Pyridin zutropfen<sup>5)</sup>. Nach dem Eingießen in eiskalte Natriumcarbonatlösung wurde das Farnesylbromid in Petroläther aufgenommen, mit verd. Schwefelsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und schließlich unter schwachem Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhielt so 251 g rohes *Farnesylbromid* mit den Konstanten  $d_4^{20}$  1.0650,  $n_D^{20}$  1.5101, V. Z. 98.7 %. Das Bromid ließ man zu einer siedenden Mischung von 418 g 75-proz. wäßrigem Äthanol und 90 g techn. *Natriumcyanid* (87-proz.) innerhalb von 2 Stdn. zutropfen, ließ 3 Stdn. nachkochen, destillierte einen Teil des Äthanol ab, versetzte den Rückstand nach dem Abkühlen mit Wasser und ätherte aus. Nach gründlichem Waschen und Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther abdestilliert und der Rückstand fraktioniert: 1. 31.2 g vom Sdp. 98–105°/0.35 Torr,  $n_D^{20}$  1.4928; 2. 8.5 g vom Sdp. 105–118°/0.4 Torr,  $n_D^{20}$  1.4862; 3. 109.2 g vom Sdp. 118–137°/0.35 Torr,  $n_D^{20}$  1.4851, N-Gehalt 5.16 %, entspr. 85 % *Farnesylcyanid*. Die Rohausbeute betrug, ber. auf *Nerolidol*, 40.2 % d. Th.

Eine erneute Fraktionierung von Fraktion 3 ergab *Farnesylcyanid* mit den Konstanten Sdp.<sub>0.08</sub> 108–109°,  $d_4^{20}$  0.8808,  $n_D^{20}$  1.4845.

**IR-Spektrum:** CN-Bande bei 2247/cm (unkonjugiert) mit sehr schwacher Schulter bei 2220/cm (konjugiert).

$C_{16}H_{25}N$  (231.4) Ber. N 6.07 Gef. N 5.80

Zur Verseifung wurde stets das rohe *Farnesylcyanid* eingesetzt.

**Homofarnesylsäure (VIII):** 63.8 g rohes *Farnesylcyanid* mit einem Gehalt von 85 % wurden mit 344 g Äthanol, 47 g Wasser und 39 g Kaliumhydroxyd 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Äthanol wurde zum Teil abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther mehrmals extrahiert (die alkaliunlöslichen Anteile wurden verworfen). Die alkalische Lösung wurde auf  $0^\circ$  abgekühlt, mit Äther überschichtet und langsam mit vorgekühlter 20-proz. Schwefelsäure unter Röhren angesäuerzt. Die Ätherschicht trennte man ab und extrahierte die wäßrige Phase nochmals. Die vereinigten Ätherlösungen wusch man mit Wasser neutral, trocknete mit Natriumsulfat und destillierte den Äther i. Vak. bei 20–30° ab. Man erhielt 52 g rohe *Homofarnesylsäure* (VIII) mit einem Säuregehalt von 97.5 %. Die Fraktionierung lieferte 47 g (80.2 % d. Th.) reine Säure VIII mit den Konstanten: Sdp.<sub>0.3</sub> 153–154°,  $d_4^{20}$  0.9364,  $n_D^{20}$  1.4883, Säuregehalt 99.4 %. Gesamtausbeute an VIII, bez. auf *Nerolidol*, 32.8 % d. Th.

<sup>16)</sup> Die von uns getroffene Zuordnung innerhalb der *cis*-Lactonreihe (II. Mitteil. Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 291, 60 [1958], Formelbilder XII und XV) ist insofern inkorrekt, als im Gegensatz zur *trans*-Lactonreihe alle Konfigurationen auch konformativ mit Sesselform zu realisieren sind, da für *cis*-Dekalin zwei Konformationen mit je zwei Sesselformen der Cyclohexanringe modellmäßig zu konstruieren sind, überdies wäre XII auf Grund theoretischer Überlegungen wahrscheinlicher.

IR-Spektrum: CO-Schwingung bei 1720/cm, CH-Wagging-Schwingung bei 840/cm.

$C_{16}H_{26}O_2$  (250.4) Ber. C 76.75 H 10.47 Gef. C 76.40 H 10.25

*Homofarnesylsäure-äthylester (IX):* Sdp.<sub>0,2</sub> 126–127°,  $d_4^{20}$  0.9102,  $n_D^{20}$  1.4758.

$C_{18}H_{30}O_2$  (278.4) Ber. C 77.65 H 10.86 Gef. C 77.80 H 10.80

IR-Spektrum: CO-Schwingung bei 1742/cm, CO-Valenzschwingung bei 1162/cm, CH-Wagging-Schwingung bei 841/cm.

*Cyclisation der Homofarnesylsäure (VIII):* Zu einer Mischung von 17.5 ccm 100-proz. Ameisensäure und 1 ccm konz. Schwefelsäure ließ man bei 30–40° unter Röhren 10 g Homofarnesylsäure tropfen, rührte noch 2 Stdn. nach und ließ über Nacht stehen. Danach goß man auf Eiswasser und extrahierte mehrmals mit Äther. Der Ätherextrakt wurde mit verd. Natriumcarbonatlösung und Wasser neutral gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgetrieben. Es wurden 7.9 g neutrale Cyclisationsprodukte mit einem Lactongehalt von 98% ( $C_{16}H_{26}O_2$ ) erhalten. Diese destillierte man (Sdp.<sub>0,1</sub> 154–185°, 6.1 g) und verseifte sie mit 33 ccm 10-proz. methanolischer Kalilauge unter Rückfluß.

Nach der in der II. Mitteil. beschriebenen Aufarbeitung erhielt man:

- 1.5 g Rohlacton und nach Umkristallisation aus Petroläther 0.77 g (7.7% d. Th.) (+)-Lacton  $C_{16}H_{26}O_2$  XI mit Schmp. 97–98°.
- 0.52 g Rohlacton und nach Umkristallisation aus Petroläther 0.35 g (3.5% d. Th.) (±)-Lacton  $C_{16}H_{26}O_2$  XII mit Schmp. 99–100° und
- 0.9 g rohe Hydroxsäure und nach Lactonisierung durch Erhitzen auf dem Dampfbad und Umkristallisation aus Petroläther 0.35 g (3.5% d. Th.) (±)-Lacton  $C_{16}H_{26}O_2$  X mit Schmp. 78–79°.

Gesamtausbeute an reinen Lactonen 14.7% d. Th. Alle Lactone wurden durch Misch-Schmelzpunkte mit den bereits früher beschriebenen Verbindungen identifiziert.

#### Isomerisierungen

a) (±)-Lacton-X zu (±)-Lacton-XI: 300 mg (±)-Lacton X mit Schmp. 79° wurden mit 8 ccm 100-proz. Ameisensäure und 0.4 ccm konz. Schwefelsäure 5 Stdn. auf 80–90° erhitzt. Nach Isolieren der neutralen Anteile und Umkristallisation aus Petroläther schmolzen diese bei 97–98°. Sie zeigten keine Schmelzpunktsdepression mit dem (±)-Lacton XI vom Schmp. 97–98°.

b) (+)-Lacton XIII aus Sclareol<sup>11)</sup> wurde mit Cyclisierungsgemisch zunächst 2 Stdn. bei +3° und dann 4 Stdn. bei +20° behandelt. Aufarbeitung und Umkristallisation ergab (–)-Isolacton mit Schmp. 93°.

c) (+)-Lacton XIII (Schmp. 124°) oder (–)-Isolacton mit Schmp. 93° wurden mit Cyclisierungsgemisch 8 Stdn. auf 80–90° erhitzt. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation wurde (–)-Isolacton mit Schmp. 133° erhalten. Beide Isolactone wurden mit den nach M. HINDER und M. STOLL<sup>12)</sup> (Schmp. 93°) und L. Ruzicka und Mitarb.<sup>13)</sup> (Schmp. 133°) dargestellten Präparaten verglichen und ergaben keine Schmelzpunktsdepression.

Die Analysen wurden von Herrn R. MARTIN im Organ.-Chem. Institut der Universität Leipzig (Dir. Prof. Dr. W. TREIBS) durchgeführt. Die IR-Spektren nahm Herr Chemieingenieur W. GRIMM mit dem Spektralphotometer UR-10 (VEB Carl Zeiss, Jena) in unserem Laboratorium auf.