

des Gleichgewichtes 4—12 Stunden in einem Thermostaten bei 22—23° stehen gelassen. 10 cm<sup>3</sup> des Reaktionsgemisches titrierte man darauf rasch mit der Quecksilber(II)-nitrat-Lösung unter Zugabe von 2 Tropfen der 2-proz. alkoholischen Diphenylcarbazon-Lösung als Indikator. Zur Bestimmung des Gehaltes der Cyanwasserstoff-Lösung wurden auf gleiche Weise Blindversuche ohne Keton ausgeführt.

Zur Kontrolle hat man nach dem alten rhodanometrischen Verfahren gearbeitet, wobei übereinstimmende Resultate erhalten wurden.

### Zusammenfassung.

Es wurden die Dissoziationskonstanten der ringhomologen Cyclanon-cyanhydrinen mit 5 bis 20 Ringgliedern in 96-proz. Alkohol bestimmt.

Es wird der Versuch gemacht, den eigentümlichen Einfluss der Ringgrösse auf die Reaktionsgleichgewichte als einen Konstellationseffekt zu erklären.

Organisch-chemisches Laboratorium der  
Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

## 160. Zur Kenntnis der Sesquiterpene.

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

### Die Cyclisation von Farnesyliden-aceton

von F. Zobrist<sup>2)</sup> und H. Schinz.

(1. II. 49.)

Man unterscheidet bei den Monoterpenen zwei prinzipiell verschiedene Arten von Cyclisationen. Nach der ersten entstehen Verbindungen mit p-Cymolskelett, z. B. Terpineol, Terpinhydrat und die Terpinene. Die zweite Art liefert Substanzen, die man als Derivate des 1,1,2,3-Tetramethyl-cyclohexans<sup>3)</sup> auffassen kann; hieher gehören die Cyclogeranole, Cyclocitrale, Cyclogeraniumsäuren und die Jonone. Die Entstehung der einen oder der andern Art von Cycloverbindungen aus aliphatischen Grundstoffen hängt von der Natur der zur Isomerisierung verwendeten Säure und den Versuchsbedingungen ab. Meistens bilden sich übrigens gleichzeitig Vertreter beider Klassen.

In der Sesquiterpenreihe sind eine Anzahl von Cyclisationen der ersten Art bekannt<sup>4)</sup>. Dabei bilden sich Stoffe, welche teils einen, teils zwei Ringe enthalten und sich formal auf Cadalin zurückführen lassen.

<sup>1)</sup> 85. Mitt. Helv. **32**, 574 (1949).

<sup>2)</sup> Vgl. Diss. F. Zobrist, Zürich, E.T.H. 1948.

<sup>3)</sup> Über Verbindungen, die sich von andern Polymethyl-cyclohexanen ableiten, siehe spätere Abhandlungen.

<sup>4)</sup> L. Ruzicka und E. Capato, Helv. **8**, 259 (1925).

Eine Cyclisation der zweiten Art in der C<sub>15</sub>-Reihe beschreiben J. W. Batty, J. M. Heilbron und W. E. Jones. Diese Autoren konnten Pseudojonyliden-acetaldehyd, eine Dehydro-Sesquiterpenverbindung, in ein Isomeres mit zwei Ringen überführen<sup>1)</sup>. Da aber, wie aus der Monoterpenreihe bekannt ist, Dehydroderivate besonders leicht cyclisieren<sup>2)</sup>, war es nicht sicher, ob auch eigentliche Sesquiterpenverbindungen, an denen die Reaktion anscheinend bisher nicht untersucht wurde, das gleiche Verhalten zeigen würden.

Die im folgenden beschriebene Arbeit hatte nicht nur den Sinn, diese Lücke in unsrern Kenntnissen auszufüllen, sondern sie bildet gleichzeitig ein Glied in einer Reihe von Untersuchungen zum Studium der Cyclisationsreaktionen<sup>3)</sup>.

Als Ausgangsprodukt wählten wir Farnesol, das „Geraniol der Sesquiterpenreihe“. Da Pseudojonon sich leichter cyclisieren lässt als Geraniol bzw. Geranylacetat, führten wir unsere Versuche nicht mit Farnesol (I) selbst, sondern mit dem bisher noch unbekannten Farnesyliden-aceton (II) durch.

Diese Verbindung wurde durch Behandlung von Farnesol mit Aluminium-isopropylat in einem siedenden Gemisch von Aceton und Benzol gewonnen<sup>4)</sup>. Das gelblich-grüne Öl ist wie das Pseudojonon ziemlich unbeständig und neigt noch mehr als dieses zu Verharzung. Durch Abtrennung mit Girard-Reagens P erhielten wir das Keton in analytisch reiner Form. Es wurde durch das bei 107° schmelzende 2,4-Dinitrophenylhydrazon charakterisiert.

Da sich die Reaktion mit Aluminium-isopropylat und Aceton auch mit kleinen Mengen ausführen lässt, eignet sich das erwähnte Derivat gut zum Nachweis von Farnesol<sup>5)</sup>. Es scheint uns praktischer als das Farnesyl-allophanat<sup>6)</sup> oder das Farnesal-semicarbazone<sup>7)</sup> zu sein.

<sup>1)</sup> Soc. 1939, 1556; die Cyclisation geschah durch Behandlung des Semicarbazons mit Phosphorsäure. Die gleiche Reaktion wurde auch mit einem Desmethylprodukt, dem Citryliden-crotonaldehyd, ausgeführt.

<sup>2)</sup> Vgl. G. F. Fischer und K. Löwenberg, A. 494, 263 (1932); K. Bernhauer und K. Irrgang, A. 525, 43 (1936).

<sup>3)</sup> Vgl. spätere Abhandlungen.

<sup>4)</sup> Analog der Bildung von Pseudojonon aus Geraniol mittels Aluminium-tert. butylat in Aceton-Benzol, J. W. Batty, A. Burawoy, S. H. Harper, J. M. Heilbron und W. E. Jones, Soc. 1938, 175. Über Verwendung von Isopropylat an Stelle von tert. Butylat für Oxydationen nach Oppenauer vgl. Inhoffen, Logeman, Hohlweg und Serini, B. 71, 1024 (1938), ferner H. Schinz, L. Ruzicka, C. F. Seidel und Ch. Tavel, Helv. 30, 1810 (1946).

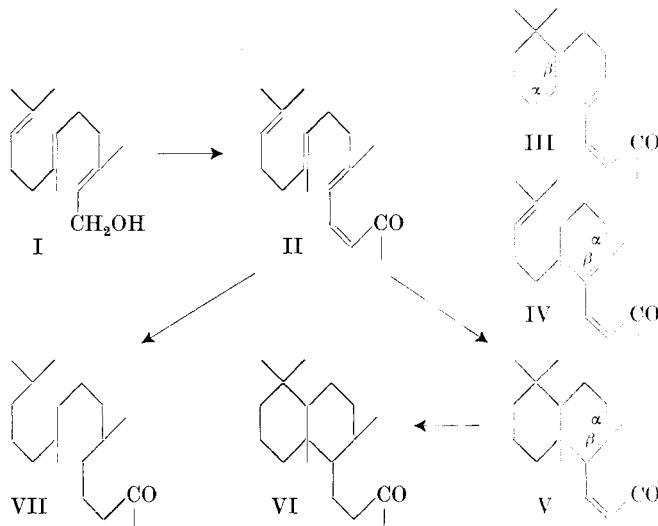
<sup>5)</sup> Die Methode wurde in unserm Laboratorium bei der Untersuchung eines ätherischen Öls von Ch. Tavel mit Erfolg praktisch erprobt. Bei dem aus natürlichem Farnesol erhaltenen Derivat kann man u. U. einen etwas andern Schmelzpunkt finden infolge Vorliegens einer andern stereoisomeren Form.

<sup>6)</sup> Y. R. Naves, Helv. 30, 285 (1947).

<sup>7)</sup> L. Ruzicka, Helv. 6, 491 (1923).

Die Cyclisation des Farnesyliden-acetons ist heikler als diejenige des Pseudojonons. Am besten eignet sich Anwendung von 84-proz. Phosphorsäure<sup>1)</sup> bei 15°. Ameisensäure ist weniger vorteilhaft. Wie bei der Cyclisation des Pseudojonons bilden sich auch hier aus Kohlenwasserstoffen bestehende Vorläufe. Das Cycloprodukt wurde über die Girard-Verbindung rein erhalten.

Bei der Cyclisation könnte theoretisch ein monocyclisches Keton III oder IV oder aber ein bicyclisches Isomeres V entstehen. Die Molekularrefraktion und das Resultat der katalytischen Hydrierung sprechen eindeutig für das Vorliegen einer Verbindung mit 2 Ringen. Wir bezeichnen die Substanz deshalb mit „Bicyclofarnesyliden-aceton“.



Die neue Verbindung V besteht hauptsächlich aus der  $\alpha$ -Form, die mit einem gewissen Betrag des  $\beta$ -Isomeren vermischt ist<sup>2)</sup>. Die UV.-Absorptionskurve ist derjenigen eines Gemisches der beiden Jonone analog; sie zeigt bei 230 m $\mu$  das für eine aliphatische  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Ketongruppierung charakteristische Maximum ( $\log \varepsilon = 4,2$ ) und bei 295 m $\mu$  eine Inflection ( $\log \varepsilon = 3,6$ ), die von der  $\beta$ -Form herrührt. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazen ist dementsprechend nicht einheitlich. Neben Krystallen vom Smp. 190—192° werden auch ölige Anteile erhalten<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> Vgl. die Angaben von H. Hibbert und L. T. Cannon, Am. Soc. **46**, 119 (1924), zur Cyclisation des Pseudojonons.

<sup>2)</sup> Vgl. die Angaben über die erhaltenen Gemische von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Jonon, die aus Pseudojonon mit verschiedenen Cyclisationsmitteln erhalten werden, von E. Earl Royals, Industrial and Engineering Chemistry **38**, 546 (1946).

<sup>3)</sup> Ausserdem sind durch verschiedene Ringverknüpfung bedingte Stereoisomere möglich.

Bei der Hydrierung des Bicyclo-farnesyliden-acetons in Gegenwart von Palladium-Calciumcarbonat wird sehr rasch 1 Mol und darauf viel langsamer ein zweites Mol Wasserstoff aufgenommen<sup>1)</sup>. Die Hydrierung mit Platinoxyd in Essigester ergab das gleiche Resultat, die Reaktion verlief in diesem Falle nur etwas schneller. Mit Platinoxyd in Eisessig werden dagegen 3 Mol Wasserstoff aufgenommen, indem Reduktion bis zum gesättigten sekundären Alkohol stattfindet.

Das hydrierte Cycloketon, dem somit die Formel eines 1,1,6,10-Tetramethyl-5-(3'-oxo-butyl)-decalins (VI) zukommt, wurde durch das bei 151—153° schmelzende 2,4-Dinitrophenylhydrazon charakterisiert.

Zum Vergleich wurde auch das aliphatische Farnesyliden-aceton (II) in Gegenwart von Palladium-Calciumcarbonat hydriert. Die erhaltene Octohydroverbindung (Hexahydro-farnesyl-aceton; VII) liefert ein Semicarbazone vom Smp. 66—67°<sup>2)</sup>.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie., Firmenich & Cie., Scrs.* in Genf, sowie der *Lunge-Stiftung* für die Unterstützung dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil<sup>3)</sup><sup>4)</sup>.

#### Farnesyliden-aceton (II).

Farnesol (I) wurde nach den Angaben von *L. Ruzicka*<sup>5)</sup> dargestellt<sup>6)</sup>. Zur Allylumlagerung wurde ein späteres, modifiziertes Verfahren<sup>7)</sup> angewandt.

Das Allophanat schmolz nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 92—93°<sup>8)</sup>. Es ist in Petroläther ziemlich leicht löslich.

3,777 mg Subst. gaben 9,168 mg CO<sub>2</sub> und 3,106 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{17}H_{28}O_3N_2$  Ber. C 66,20 H 9,15% Gef. C 66,24 H 9,20%

Reaktion nach *Oppenauer*. Eine Lösung von 32,4 g Farnesol in 500 cm<sup>3</sup> absolutem Benzol und 300 cm<sup>3</sup> absolutem Aceton wurde mit 30 g frisch destilliertem Aluminium-isopropylat in Stickstoffatmosphäre und unter Feuchtigkeitsausschluss während 3 Tagen bei 100—110° Ölbadtemperatur am Rückfluss erhitzt. Hierauf fügte man weitere 5 g frisches Isopropylat hinzu und kochte nochmals während 2 Tagen. Dann wurde die Hälfte des Lösungsmittels abdestilliert. Der Rückstand wurde unter Eiskühlung vorsichtig mit kalter verdünnter Schwefelsäure angesäuert und 3 Stunden bei 0° stehen gelassen. Nach dieser Zeit war alles in Lösung gegangen. Die Schichten wurden nun im Scheide-trichter getrennt und die Ätherlösung nochmals mit verdünnter Schwefelsäure gewaschen und zuletzt mit Soda und Wasser ausgeschüttelt. Der Rückstand der Ätherlösung lieferte

<sup>1)</sup> Auch bei den Jononen wird die Doppelbindung in der Seitenkette rasch hydriert, während die Wasserstoffanlagerung an die Ringdoppelbindung des  $\alpha$ -Jonons langsamer und an diejenige des  $\beta$ -Jonons ausserordentlich langsam stattfindet.

<sup>2)</sup> *F. G. Fischer*, A. **464**, 69 (1928), gibt den gleichen Smp. an; das gesättigte Keton wurde von diesem Autor auf andere Weise bereitet.

<sup>3)</sup> Die Schmelzpunkte wurden im Kupferblock bestimmt; die Fadenkorrektur wurde nicht berücksichtigt.

<sup>4)</sup> Zum Teil mitbearbeitet von *K. Eichenberger*, cand. sc. nat.

<sup>5)</sup> Helv. **6**, 492 (1923).

<sup>6)</sup> Mitbearbeitet von *O. Heuberger*, cand. chem.

<sup>7)</sup> *L. Ruzicka* und *G. Firmenich*, Helv. **22**, 396 (1939).

<sup>8)</sup> *Y. R. Naves*, Helv. **30**, 285 (1947), fand bei einem Farnesol aus einem Naturprodukt den Smp. des Allophanesters zu 78—79°. Der Unterschied gegenüber unserem Präparat lässt sich durch Stereoisomerie erklären.

bei der Destillation im *Hickman*-Kolben neben einem kleinen Vorlauf 32,1 g eines gelben Öles vom Sdp. 110—135° (0,03 mm).

Zur Reinigung wurden 5,8 g Rohketon mit 6 g *Girard*-Reagens P in Methanol-Eisessig einige Stunden bei 40—50° behandelt und 5,0 g Farnesylidenacetone vom Sdp. 114—116° (0,02 mm) gewonnen.

$d_4^{16} = 0,9046$ ;  $n_D^{16} = 1,5309$ ;  $M_D$  ber. für  $C_{18}H_{28}O$  | $\bar{4}$  83,46; gef. 89,08;  $EM_D = +5,62^1)$

3,810 mg Subst. gaben 11,548 mg  $CO_2$  und 3,666 mg  $H_2O$   
 $C_{18}H_{28}O$  Ber. C 83,02 H 10,84% Gef. C 82,71 H 10,76%

Die UV.-Absorptionskurve zeigt ein bei 295 m $\mu$  liegendes Maximum ( $\log \epsilon = 4,4$ ).

Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazone schmolz nach Umkristallisieren aus einem Gemisch von Chloroform und Benzol konstant bei 107—108°.

3,662 mg Subst. gaben 8,779 mg  $CO_2$  und 2,401 mg  $H_2O$

2,624 mg Subst. gaben 0,301 cm $^3$   $N_2$  (18°/722 mm)

$C_{24}H_{32}O_4N_4$  Ber. C 65,43 H 7,32 N 12,72%

Gef. „, 65,43 „, 7,34 „, 12,78%

### Bicyclo-farnesyliden-aceton (V).

Cyclisation von II mit Ameisensäure. 4 g des aliphatischen Ketons wurden unter öfterem Umschütteln in der Kälte langsam zu 8 g 100-proz. Ameisensäure getropft. Die Lösung färbte sich tiefrot. Hierauf wurde das Gemisch 2 Stunden am Wasserbad erwärmt, dann abkühlen gelassen und in kaltes Wasser ausgegossen. Das abgeschiedene Öl wurde in Äther aufgenommen und mit verdünnter Sodalösung und Wasser neutral gewaschen. Man erhielt 2,5 g eines von 80—110° (0,01 mm) siedenden Produktes (*Hickman*-Kolben). Nach Reinigung mit *Girard*-Reagens P erhielt man daraus nur 0,85 g reines Keton vom Sdp. 110° (0,02 mm), entspr. 21% Ausbeute. Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazone schmolz bei 192—194°.

Cyclisation mit Phosphorsäure. Zu 85 g 84-proz. Phosphorsäure wurden unter Röhren langsam 12,7 g Farnesylidenacetone getropft. Die Innentemperatur hielt man bei 15°, wozu zeitweiliges Kühlen nötig war. Nachdem alles eingetragen war, rührte man während 25 Minuten bei 25—30° weiter. Das Reaktionsprodukt wurde darauf in 300 cm $^3$  kaltes Wasser gegossen, in Äther aufgenommen und mit Soda und Wasser mehrmals ausgewaschen. Aus der Ätherlösung gewann man 10,8 g Produkt vom Sdp. 105—126° (0,03 mm).

Wird die Cyclisation bei höheren Temperaturen ausgeführt, tritt in grossem Umfang Verharzung ein.

Die Reinigung mit *Girard*-Reagens P ergab 6,4 g ketonischen Anteil vom Sdp. 125—135° (0,4 mm). Dikses, schwach gelbes Öl.

Die Analyse zeigte noch um ca. 1% zu tiefe C-Werte. Dies könnte durch teilweise Hydratbildung bedingt sein. Erst nach mehrmaliger, sorgfältiger fraktionierter Destillation wurde die Substanz rein erhalten.

Sdp. 108° (0,01 mm);  $d_4^{20} = 0,9720$ ;  $n_D^{20} = 1,5200$ ;

$M_D$  ber. für  $C_{18}H_{28}O$  | $\bar{2}$  80,00; gef. 81,45;  $EM_D = +1,45^2)$

3,542 mg Subst. gaben 10,732 mg  $CO_2$  und 3,403 mg  $H_2O$

$C_{18}H_{28}O$  Ber. C 83,02 H 10,84% Gef. C 82,69 H 10,75%

Die UV.-Absorptionskurve zeigt bei 230 m $\mu$  ein Maximum ( $\log \epsilon = 4,2$ ) und bei 295 m $\mu$  eine Infexion ( $\log \epsilon = 3,6$ ).

Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazone schmolz nach Reinigung aus einem Gemisch von wenig Chloroform und viel Methanol konstant bei 190—192°. Hellrote Krystalle. Ein Teil des Derivates war ölig und konnte weder durch Abkühlen noch durch Chromatographieren an Aluminiumoxyd (Aktivität 3—4) zur Krystallisation gebracht werden.

<sup>1)</sup> Für Pseudojonon, ebenfalls mit *Girard*-Reagens P gereinigt, fanden wir  $d_4^{21} = 0,8989$ ;  $n_D^{21} = 1,5302$ ;  $M_D$  ber. für  $C_{18}H_{20}O$  | $\bar{3}$  60,84; gef. 66,10;  $EM_D = +5,26$ .

<sup>2)</sup> L. Ruzicka, C. F. Seidel und G. Firmenich, Helv. **24**, 1442 (1941), geben für reines  $\alpha$ -Jonon  $EM_D = +1,33$ , für reines  $\beta$ -Jonon +2,47 an.

3,734 mg Subst. gaben 8,940 mg CO<sub>2</sub> und 2,460 mg H<sub>2</sub>O  
 3,241 mg Subst. gaben 0,379 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°/714 mm)  
 $C_{24}H_{32}O_4N_4$  Ber. C 65,43 H 7,32 N 12,72%  
 Gef. „ 65,34 „ 7,37 „ 12,84%

Das Semicarbazone von V war schmierig.

Hydrierung von Bicyclo-farnesyliden-aceton (V) zu 1,1,6,10-Tetra-methyl-5-(3'-oxo-butyl)-decalin (VI).

Mit Palladium 0,130 g 2-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator wurden in 20 cm<sup>3</sup> Feinsprit vorhydriert, dann 0,260 g Bicyclo-farnesyliden-aceton (von der Cyclisation mit Phosphorsäure) in 20 cm<sup>3</sup> Feinsprit zugesetzt und in Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach 1 $\frac{1}{4}$  Stunden betrug die Aufnahme 1 Mol. Dann nahm die Absorptionsgeschwindigkeit rasch ab. Nach 15 Stunden waren weitere 0,9 Mol Wasserstoff verbraucht. Für die restlichen 0,1 Mol war weiteres Schütteln während 3 Tagen nötig. Auch jetzt zeigte das Produkt noch schwache Gelbfärbung mit Tetranitromethan. Zugabe frischen Katalysators bewirkte keine weitere Aufnahme mehr. Das Hydrierungsprodukt zeigte folgende Eigenschaften:

Sdp. 105° (0,03 mm); d<sub>4</sub><sup>17</sup> = 0,9402; n<sub>D</sub><sup>17</sup> = 1,4893; M<sub>D</sub> ber. für C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O 80,93; gef. 81,20  
 3,515 mg Subst. gaben 10,510 mg CO<sub>2</sub> und 3,776 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{18}H_{32}O$  Ber. C 81,75 H 12,20% Gef. C 81,60 H 12,02

Das 2,4-Dinitro-phenylhydrazone zeigte nach Umkristallisieren aus Essigester-Methanol den Smp. 151—153°. Gelbe Krystalle.

1,915 mg Subst. gaben 4,535 mg CO<sub>2</sub> und 1,415 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{24}H_{36}O_4N_4$  Ber. C 64,84 H 8,16% Gef. C 64,63 H 8,27%

Mit Platin. 0,05 Platinoxyd wurden in 10 cm<sup>3</sup> Essigester vorhydriert und dann 0,260 g Bicyclo-farnesyliden-aceton in 20 cm<sup>3</sup> Essigester zugesetzt. Die Hydrierung verlief wie beim Versuch mit Palladium, jedoch mit etwas grösserer Geschwindigkeit. Die Aufnahme an Wasserstoff betrug wieder 2 Mol. Zusatz von frischem Katalysator bewirkte keine weitere Absorption mehr. Auch hier wurde mit Tetranitromethan noch eine ganz schwache Gelbfärbung erhalten.

Ein gleich grosser Ansatz wurde in Eisessiglösung hydriert. In diesem Falle ging die Reduktion unter Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff bis zur Alkoholstufe. Das erhaltene sekundäre Carbinol lieferte ein schmieriges Allophanat.

Hydrierung von Farnesyliden-aceton (II) zu Hexahydro-farnesyl-aceton (VII).

0,192 g Farnesyliden-aceton wurden in Gegenwart von 0,090 g 2-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysator hydriert. Innerst 7 Stunden war die 4 Mol entsprechende Menge Wasserstoff aufgenommen. Die Hydroverbindung wurde im Hochvakuum destilliert (Ölbad 140°).

3,542 mg Subst. gaben 10,427 mg CO<sub>2</sub> und 4,283 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{18}H_{36}O$  Ber. C 80,52 H 13,52% Gef. C 80,34 H 13,53%

Das Semicarbazone schmolz nach Umkristallisieren aus Methanol bei 66—67°.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn W. Manser ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Aus Farnesol erhält man bei der Reaktion nach Oppenauer Farnesyliden-aceton. Dieses aliphatische Keton, das „Pseudojonon der Sesquiterpenreihe“, geht bei Behandlung mit Phosphorsäure in ein Isomeres mit zwei Ringen, das Bicyclo-farnesyliden-aceton über.