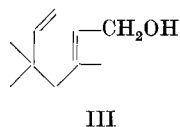
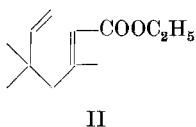
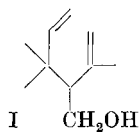


243. Synthese von 3,3,5-Trimethyl-heptadien-(1,5)-säure-(7)-äthylester bzw. 3,3,5-Trimethyl-heptadien-(1,5)-ol-(7) und Umlagerung derselben in Lavandulysäure-ester bzw. Lavandulol

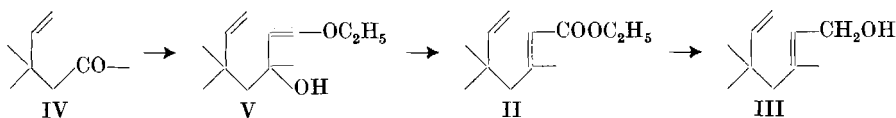
von K. Brack¹⁾ und H. Schinz.

(14. VIII. 51.)

In einer früheren Mitteilung²⁾ beschrieben wir die Synthese von 3,3,5-Trimethyl-4-oxymethyl-hexadien-(1,5) (I) und die Umlagerung desselben in Geraniol. Ausgehend von dieser Tatsache interessierte uns die Frage, ob 3,3,5-Trimethyl-heptadien-(1,5)-säure-(7)-äthylester (II) bzw. 3,3,5-Trimethyl-heptadien-(1,5)-ol-(7) (III), die nach einer früher angegebenen Einteilung der theoretisch möglichen Diisopren-Verknüpfungen zur Klasse C I gehören³⁾ und die beide mittels des gleichen Ausgangsmaterials wie I darstellbar sind, durch Erhitzen ebenfalls umgelagert werden.



3,3-Dimethyl-hexen-(1)-on-(5) (IV)⁴⁾ wurde durch Kondensation mit der Grignard'schen Verbindung von Äthoxy-acetylen⁵⁾ in das Carbinol V übergeführt und dieses mit verd. Schwefelsäure in den Ester II umgelagert. Letzteren reduzierte man mit LiAlH_4 in ätherischer Lösung zum entsprechenden Alkohol III.



Zur Umlagerung wurde der Ester II im Bombenrohr im Laufe einer Stunde allmählich auf 300° erhitzt. Das Umlagerungsprodukt wurde mit LiAlH_4 reduziert. Um den so erhaltenen Alkohol von eventuell vorhandenem, aus nicht umgelagertem Ausgangsprodukt

¹⁾ Vgl. Diss. K. Brack, ETH. (erscheint demnächst).

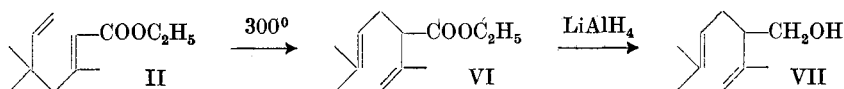
²⁾ K. Brack & H. Schinz, *Helv.* **34**, 1523 (1951).

³⁾ H. Schinz & J. P. Bourquin, *Helv.* **25**, 1591 (1942).

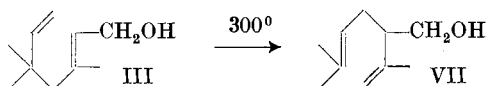
⁴⁾ K. Brack & H. Schinz, *Helv.* **34**, 2005 (1951).

⁵⁾ D. A. van Dorp & J. F. Arens, *Nature* **160**, 189 (1947); *R.* **68**, 604 (1949); W. Graham, D. A. van Dorp & J. F. Arens, *R.* **68**, 609 (1949); J. Heilbron, E. R. M. Jones, M. Julia & B. C. L. Weedon, *Soc.* **1949**, 1823; Th. L. Jacobs, R. Cramer & J. E. Hanson, *Am. Soc.* **64**, 223 (1942).

stammendem Alkohol III zu trennen, erhitzte man ihn mit Phtalsäureanhydrid während 30 Minuten von 180 auf 200°. Bei dieser Behandlung werden α, β -ungesättigte Alkohole unter Wasserabspaltung zerstört, während die beständigen β, γ -ungesättigten in die



Phtalestersäuren übergehen. Das IR.-Spektrum des über das saure Phtalat gereinigten Alkohols (Fig. 1) war mit demjenigen von reinem Lavandulol (Fig. 3) identisch. Der Allophanester des Alkohols schmolz nach viermaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 114—115° und gab mit einem aus natürlichem Lavandulol gewonnenen Präparat vom Smp. 114—115° keine Erniedrigung des Mischschmelzpunktes. Mit Allophanat von synthetischem Lavandulol vom Smp. 115—116° wurde ebenfalls keine Depression des Mischschmelzpunktes erhalten.



Der Alkohol III wurde zur Umlagerung ebenfalls im Bombenrohr auf 300° erhitzt. Dabei entstanden jedoch infolge Wasserabspaltung zur Hauptsache ungesättigte Kohlenwasserstoffe, während bei milderen Bedingungen die Substanz unverändert blieb. Die Reinigung des Umlagerungsproduktes erfolgte wiederum durch Phtalisation. Da hierbei nur sehr wenig alkoholischer Anteil erhalten wurde, konnte dieser nur durch das IR.-Spektrum (Fig. 2), das mit demjenigen von Lavandulol identisch ist, identifiziert werden.

Es ist bemerkenswert, dass die Umlagerung des Esters II, bei dem eine Doppelbindung in konjugierter Lage zur Carbonylgruppe vorliegt, zum β, γ -ungesättigten isomeren Ester VI eintritt. Energetisch kann das darauf zurückgeführt werden, dass die Hyperkonjugationsenergie im Umlagerungsprodukt grösser ist als die Resonanzenergie des konjugiert ungesättigten Systems des Ausgangsproduktes. Dies steht in Übereinstimmung mit der von *P. B. D. de la Mare, E. D. Hughes & C. K. Ingold*¹⁾ ebenfalls durch Hyperkonjugation erklärten Tatsache, dass γ -Methyl-pentensäure im Gleichgewichtszustand zu 94,4% aus β, γ -ungesättigtem und nur zu 5,6% aus α, β -ungesättigtem Isomerem besteht, während Pentensäure bzw. α -Methyl-pentensäure im Gleichgewichtszustand nur einen Gehalt von 24,6% bzw. 19,3% an β, γ -ungesättigtem Isomeren enthalten.

Es ist anzunehmen, dass diese Umlagerungen über denselben „cyclischen Mechanismus“ verlaufen, wie für die Umlagerung von I in Geraniol (*loc. cit.*) vorgeschlagen.

¹⁾ Soc. 1948, 17.

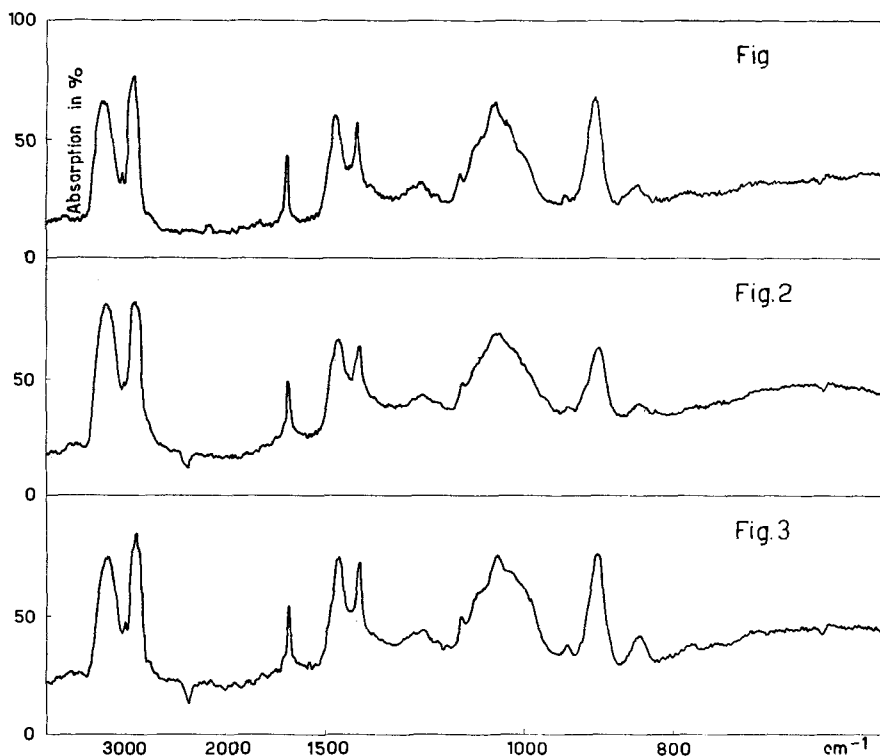


Fig. 1: IR.-Spektrum von Lavandulol aus Umlagerung des Esters II.

Fig. 2: IR.-Spektrum von Lavandulol aus Umlagerung des Alkohols III.

Fig. 3: IR.-Spektrum von reinem synthetischem Lavandulol.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Sccrs*, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

Kondensation des Ketons IV mit Äthoxy-acetylen. 10,5 g Äthoxy-acetylen in 90 cm³ abs. Äther wurden bei Zimmertemperatur unter Rühren in eine aus 15 g C₂H₅Br, 3 g Mg und 70 cm³ abs. Äther hergestellte *Grignard*'sche Lösung eingetropft und das Gemisch 30 Minuten am Rückfluss gekocht. Dann wurden bei Zimmertemperatur 11,5 g Keton IV in 120 cm³ abs. Äther langsam eingetragen. Zur Vervollständigung der Reaktion kochte man noch 2 Std. am Rückfluss. Das auf 0° abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in 220 cm³ gesättigte, eisgekühlte Ammoniumchloridlösung gegossen und das Reaktionsprodukt durch Ausschütteln mit Äther isoliert. Man erhielt 16,2 g Rohcarbinol V, das ohne Destillation der Umlagerung unterworfen wurde.

Umlagerung des Carbinols V in Ester II. 16 g Rohcarbinol V wurden in einem Scheidetrichter in 70 cm³ Methanol aufgenommen. Diese Lösung wurde mit 3 cm³ 10-proz. Schwefelsäure versetzt und unter öfterem Schütteln 2 Std. stehengelassen. Dann wurde Wasser zugegeben, das ausgefallene Öl mit tiefsiedendem Petroläther extrahiert und mit Wasser und Hydrogencarbonatlösung neutral gewaschen. Man erhielt 11,6 g Ester II vom Sdp.₁₂ = 93–96°.

¹⁾ Bei den Angaben der Smp. ist die Fadenkorrektur nicht berücksichtigt.

$d_4^{20} = 0,9148$; $n_D^{20} = 1,4460$; M_D ber. für $C_{12}H_{20}O_2$ $[\bar{z} \ 58,33$; M_D gef. 59,42;
 $EM_D = + 1,09$.

3,790 mg Subst. gaben 10,156 mg CO_2 und 3,412 mg H_2O
 $C_{12}H_{20}O_2$ Ber. C 73,42 H 10,27% Gef. C 73,13 H 10,07%

UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 223 $m\mu$; $\log \epsilon = 4,06$.

Reduktion des Esters II mit $LiAlH_4$. 4,2 g Ester II in 5 cm^3 abs. Äther wurden unter Rühren bei Zimmertemperatur in eine Suspension von 1,2 g fein pulverisiertem $LiAlH_4$ in 60 cm^3 abs. Äther tropfenweise eingetragen und das Ganze nachher $\frac{1}{2}$ Std. am Rückfluss gekocht. Dann zerstörte man das überschüssige $LiAlH_4$ bei 0° durch Zugabe einiger Tropfen Wasser und goss das Reaktionsgemisch in 70 cm^3 eisgekühlte 10-proz. Schwefelsäure. Nach Ausschütteln des Öls mit Äther und Neutralwaschen der Lösung gewann man 3,1 g Alkohol III vom $Sdp_{12} = 98-101^\circ$.

$d_4^{20} = 0,8771$; $n_D^{20} = 1,4710$; M_D ber. für $C_{10}H_{18}O$ $[\bar{z} \ 48,97$; M_D gef. 49,15.

3,400 mg Subst. gaben 9,705 mg CO_2 und 3,552 mg H_2O
 $C_{10}H_{18}O$ Ber. C 77,86 H 11,76% Gef. C 77,90 H 11,68%

Das Allophanat schmolz nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol Δ bei 137—138°.

3,635 mg Subst. gaben 7,962 mg CO_2 und 2,681 mg H_2O
 $C_{12}H_{20}O_3N_2$ Ber. C 59,98 H 8,39% Gef. C 59,78 H 8,25%

Umlagerung des Esters II in Lavandulylsäure-ester (VI). 2,55 g Ester II wurden im Bombenrohr im Laufe von 60 Min. allmählich auf 300° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Produkt fraktioniert destilliert. Dabei erhielt man 1,75 g vom $Sdp_{11} = 85-95^\circ$ und 0,6 g Rückstand.

Identifizierung des Umlagerungsproduktes. Die Fraktion vom $Sdp_{11} = 85-95^\circ$ wurde mit 0,6 g $LiAlH_4$ in abs. Äther in der üblichen Weise reduziert. Dabei erhielt man 1,25 g Alkohol vom $Sdp_{11} = 89-95^\circ$.

1,22 g dieses Alkohols wurden mit 3,55 g Phtalsäureanhydrid im Laufe von 15 Min. von 180° auf 200° erhitzt und noch 15 Min. bei 200° gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde in Äther aufgenommen und die Phtalestersäure durch Ausschütteln mit Alkali und Wasser abgetrennt. Bei der Verseifung erhielt man 0,51 g Alkohol vom $Sdp_{11} = 91^\circ$, der nach dem IR.-Spektrum (Fig. 1) mit Lavandulol identisch war:

$d_4^{19} = 0,8809$; $n_D^{19} = 1,4700$; M_D ber. für $C_{10}H_{18}O$ $[\bar{z} \ 48,97$; M_D gef. 48,85.

Ein zweiter Umlagerungsversuch lieferte dasselbe Ergebnis.

Das Allophanat des Alkohols schmolz nach viermaligem Umkristallisieren aus Methanol konstant bei 114—115°.

3,303 mg Subst. gaben 7,275 mg CO_2 und 2,455 mg H_2O
 $C_{12}H_{20}O_3N_2$ Ber. C 59,98 H 8,39% Gef. C 60,11 H 8,32%

Mit dem Allophanat von natürlichem Lavandulol vom Smp. 114—115° trat keine Depression des Mischschmelzpunktes ein; der Mischschmelzpunkt mit Allophanat von synthetisch dargestelltem Lavandulol vom Smp. 115—116° lag bei 114—115°.

Umlagerung des Alkohols III in Lavandulol (VII). 1,6 g Alkohol III wurden im Bombenrohr im Laufe einer Stunde allmählich auf 300° erhitzt. Das Reaktionsprodukt lieferte 0,67 g Vorlauf (Kohlenwasserstoffe) und 0,31 g vom $Sdp_{12} = 85-94^\circ$. Rückstand ca. 0,5 g (Harz).

Identifizierung des Umlagerungsproduktes. Die Fraktion vom $Sdp_{12} = 85-94^\circ$ wurde mit 0,8 g Phtalsäureanhydrid wie oben behandelt. Dabei wurden 0,02 g Alkohol vom $Sdp_{12} = 90-93^\circ$ erhalten, der nach dem IR.-Spektrum (Fig. 2) mit Lavandulol identisch war.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Herr W. Manser) ausgeführt. Aufnahme und Interpretation der IR.- bzw. der UV.-Spektren verdanken wir den Herren Dr. H. H. Günthard bzw. Dr. O. Häflicher.

Zusammenfassung.

Ausgehend von 3,3-Dimethyl-hexen-(1)-on-(5) wurde durch Kondensation mit Äthoxy-acetylen 3,3,5-Trimethyl-heptadien-(1,5)-säure-(7)-äthylester und durch Reduktion desselben mit LiAlH_4 3,3,5-Trimethyl-heptadien-(1,5)-ol-(7) dargestellt.

Durch Erhitzen liessen sich 3,3,5-Trimethyl-heptadien-(1,5)-säure-(7)-äthylester in Lavandulylsäure-ester und 3,3,5-Trimethyl-heptadien-(1,5)-ol-(7) in Lavandulol umlagern.

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

244. Studien über „synthetische“ Wassermann-Antigene

von Th. Bersin und R. Gebhard.

(7. VIII. 51.)

Das zur Lues-Diagnose verwendete Antigen (Wassermann-Antigen = WA) kann mittels verschiedener Verfahren, wie z. B. Alkoholextraktion aus Organen, wie Herz, syphil. Fötalleber usw., extrahiert werden (Weil¹). Es liegt in diesen Organen augenscheinlich in einem grösseren Molekelkomplex vor und gewinnt seine spezifischen Eigenschaften — nämlich den Wassermann-Antikörper zu binden — erst nach der Freilegung aus dem Komplex (Furth & Kabat²). Andererseits hat Miss Pangborn³ gezeigt, dass zum spezifischen Nachweis der Lues eine geeignete Kombination von Lecithin, Cholesterin und Cardiolipin (wie das von ihr hochgereinigt dargestellte natürliche WA genannt wurde) notwendig ist, und dass keine der drei Substanzen ohne die anderen wirksam ist, wie früher behauptet wurde (Weil¹).

Das in einer Ausbeute von 0,04% aus frischem feuchtem Rinderherz gewonnene Cardiolipin ist eine N-freie, mit Fettsäuren veresterte Polysaccharidphosphorsäure, die eine Jodzahl von 118 zeigt und optisch aktiv ist ($[\alpha_D]$ in Alkohol + 7,0°⁴). Cardiolipin ist ferner hydrierbar, leicht oxydierbar, in Wasser leicht dispergierbar zu einer trüben viscosen Flüssigkeit und gut löslich in Äther, Chloroform, Benzol, mässig in Methanol und absolutem Äthanol, wenig löslich in Aceton. Eigene Versuche ergaben einen Gehalt von 3,37% P.

Es wurde versucht auf synthetischem Wege ein mit Fettsäuren und Phosphorsäure verestertes Polysaccharid darzustellen, welches mit Lecithin und Cholesterin zu einem haltbaren Nebenvalenz-Sol⁵ aufgebaut werden könnte. Dieses Sol sollte dann mit dem Wassermann-Antikörper zusammentreten, wobei augenscheinlich ein gegen Elektrolyte ausserordentlich sensibilisiertes Koazervat (Eagle⁶) gebildet wird, das Komplement

¹ L. Weil, Bacteriol. Rev. **5**, 293 (1941).

² J. Furth & E. A. Kabat, J. exp. Med. **74**, 247 (1941).

³ M. C. Pangborn, J. Biol. Chem. **143**, 247 (1942); Chem. Abstr. **43**, 1321 (1949); vgl. M. Faure & M. J. Coulon, Bl. Soc. chim. biol. **30**, 533 (1948); B. Warnecke, Med. Klin. **46**, 742 (1951).

⁴ M. Doladilhe, Ann. Inst. Pasteur **59**, 624 (1937).

⁵ Vgl. Th. Bersin, Angew. Chem. **62**, 246 (1950).

⁶ H. Eagle, J. exp. Med. **52**, 747 (1930); **53**, 605 (1931); P. Koets, J. physic. Chem. **40**, 1191 (1936).