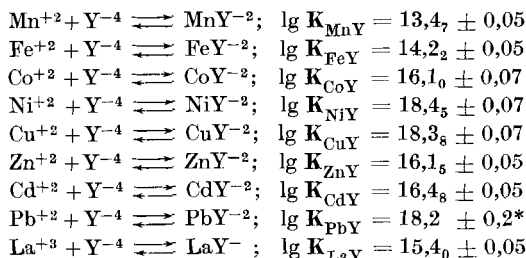


wurden folgende Werte gefunden, gültig für 20° und 0,1-n. KCl als Lösungsmittel:



* Korrigiert wegen Chlorkomplexbildung des Pb^{+2} -ions und daher gegenüber Tabelle 1 eine etwas grössere Zahl.

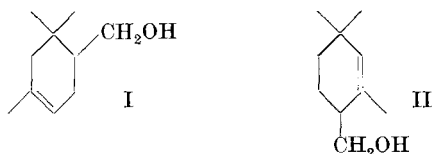
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

182. Konstitution und Synthese des Cyclolavandulols

von U. Steiner¹⁾ und H. Schinz.

(11. VI. 51.)

In der letzten Mitteilung²⁾ zeigten wir, dass das Cyclolavandulol nicht die Konstitution des 1,1,5-Trimethyl-2-oxymethyl-cyclohexens-(4) (I) besitzt. Deshalb unterzogen wir unsere schon viel früher aufgestellte hypothetische Formel des 1,1,3-Trimethyl-4-oxymethyl-cyclohexens-(2) (II)³⁾ einer nähern Prüfung. Obwohl ein Alkohol dieser Konstitution beim Abbau voraussichtlich Geronsäure hätte liefern müssen, strebten wir nach einer Synthese dieser Verbindung.



1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3) (III)⁴⁾ wurde mit wässriger Formaldehydlösung in Gegenwart von Kaliumcarbonat zu 1,1-Dimethyl-4-oxymethyl-cyclohexanon-(3) (IV) kondensiert. Daraus wurde durch Umsetzung mit 2,5—3 Mol Methylmagnesiumjodid das 1,1,3-Trimethyl-3-oxymethyl-4-oxymethyl-cyclohexan (V) gewonnen.

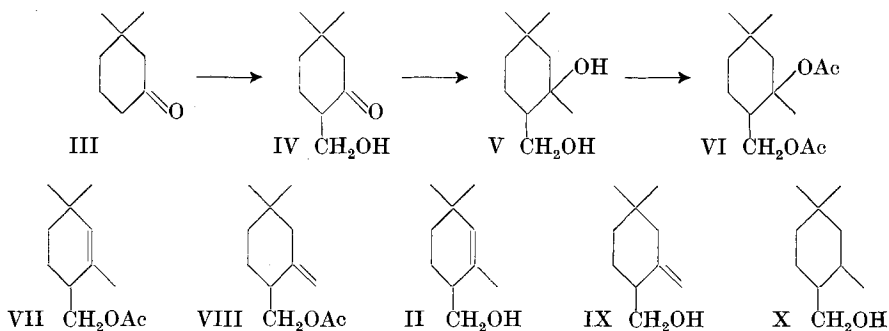
¹⁾ Vgl. Diss. U. Steiner, ETH.

²⁾ Helv. **34**, 1176 (1951).

³⁾ Zum ersten Male so formuliert in der Diss. J. P. Bourquin, ETH 1942; vgl. J. P. Bourquin, H. L. Simon, G. Schäppi, U. Steiner & H. Schinz, Helv. **32**, 1564 (1949).

⁴⁾ G. Büchi, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **31**, 241 (1948).

Aus V wurde durch Einwirkung von Acetanhydrid und einer katalytischen Menge Pyridin das Diacetat VI hergestellt. Bei der Pyrolyse von VI wird 1 Mol Essigsäure abgespalten. Nach *A. St. Pfar & Pl. A. Plattner*¹⁾ entstehen hierbei die Monoacetate β,γ -ungesättigter Alkohole. Im vorliegenden Fall sind die Möglichkeiten VII und VIII,



entsprechend den Alkoholen II und IX, vorhanden. Wir konnten zeigen, dass in Wirklichkeit zur Hauptsache, vielleicht fast ausschliesslich, das Acetat VIII bzw. nach Verseifung der Alkohol IX entsteht. Das IR.-Spektrum des Acetats (siehe Figur 1)²⁾ zeigt nämlich die für die semicyclische Methylengruppe charakteristischen Absorptionsbanden bei 890 und bei 1650 cm^{-1} , während von den für $> \text{C}=\text{CH}-$ typischen Banden diejenige bei 808 cm^{-1} nur schwach ausgebildet ist und die andere bei 1670 cm^{-1} fehlt. Ferner entstand bei der Ozonisation Formaldehyd.

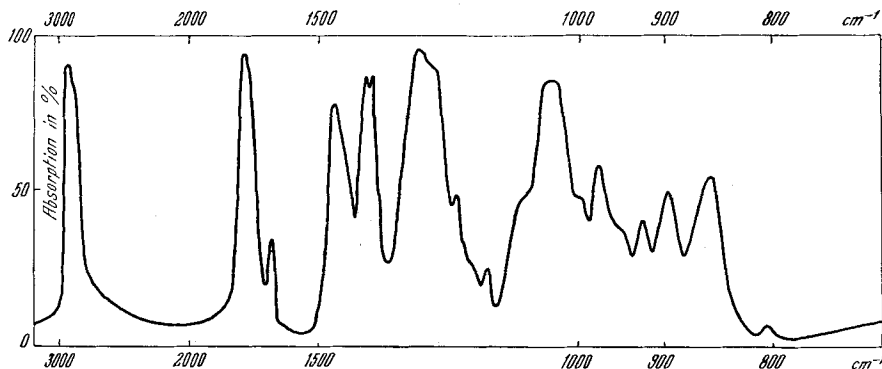


Fig. 1.

Das Produkt VIII ist sehr beständig. Beim Erhitzen mit Ameisensäure am Wasserbad, d. h. unter den gleichen Bedingungen, die

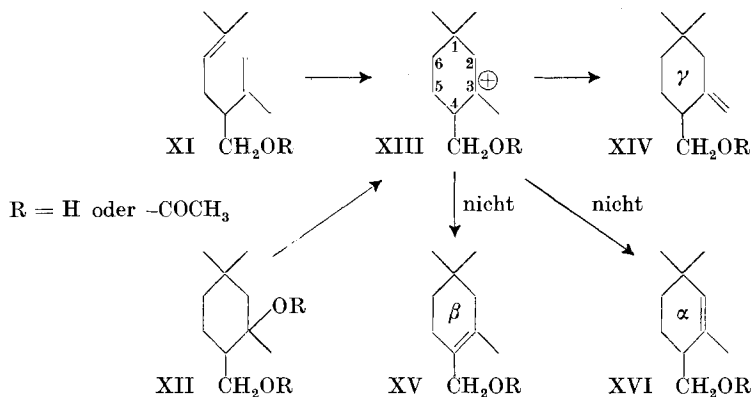
¹⁾ *Helv.* **15**, 1250 (1932); vgl. die elektronentheoretische Erklärung des Vorgangs von *R. T. Arnold*, *Helv.* **32**, 134 (1949).

²⁾ Das IR.-Absorptionsspektrum wurde mit einem *Perkin-Elmer*-Spektrographen aufgenommen.

zur Cyclisation des Lavandulols angewandt werden, trat keine Wanderung der Doppelbindung ein. Das Allophanat des Alkohols IX zeigte vor und nach Behandlung des Acetats VIII mit Ameisensäure den gleichen Smp. 163—164°. Bei der Mischprobe mit einem Präparat von (\pm)-Cyclolavandulyl-allophanat vom gleichen Schmelzpunkt¹⁾ trat keine Depression ein. Daraus folgt, dass das Cyclolavandulol die Konstitution des 1,1-Dimethyl-3-methylen-4-oxymethyl-cyclohexans (IX) besitzt.

Die Dihydroverbindung X, die aus dem synthetischen Alkohol IX durch Hydrierung in Eisessiglösung in Gegenwart von Platinoxid erhalten wurde, lieferte ein Allophanat vom Smp. ebenfalls 163—164°. Das Präparat war nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit dem Allophanat von (\pm)-Dihydro-cyclolavandulol²⁾ identisch.

Nach der Elektronentheorie führt sowohl die Pyrolyse des Diacetats XII als auch die Cyclisation des Lavandulols oder seiner Ester XI über das gleiche Carbeniumkation XIII³⁾.



Da nach der Regel von *Pfau & Plattner* aus primär-tertiären 1,3-Glykolen oder ihren Estern XII keine α,β -, sondern nur β,γ -ungesättigte primäre Alkohole entstehen, fällt auch bei dem durch Cyclisation von XI erhaltenen ringförmigen Produkt die zur Hydroxylgruppe α,β -ständige Lage für die Doppelbindung ausser Betracht; es kann sich also auf diese Weise kein β -Cyclolavandulol (XV)⁴⁾ bilden.

Dass aber auch kein oder nur wenig α -Cyclolavandulol (XVI) entsteht, hat offenbar seinen Grund darin, dass die Doppelbindung

¹⁾ *Bourquin, Simon, Schächli, Steiner & Schinz*, l. c. S. 1564, Anm. 5.

²⁾ *Ibidem*, S. 1565 und 1567.

³⁾ *Z. B. Ph. G. Stevens & S. C. Spalding*, *Am. Soc.* **71**, 1687 (1949).

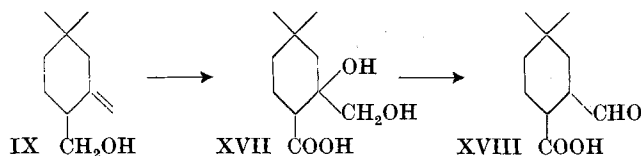
⁴⁾ In Analogie zu der bei den Cyclogeraniolen, Cyclocitralen, Cyclogeraniumsäuren und Jononen üblichen Nomenklatur bezeichnen wir das α,β -ungesättigte Cyclolavandulol als β -, die β,γ -ungesättigten Isomeren als α - bzw. γ -Cyclolavandulol, je nachdem die Doppelbindung im Ring liegt oder semicyclische Lage besitzt. Vgl. *Diss. A. Brenner*, ETH 1951.

auch nicht oder nur schwer in α,β -Stellung zur geminalen Dimethylgruppe tritt. Cyclisiert man Geraniolen mit Phosphorsäure, so erhält man α -Cyclogeraniolen, aber kein β -Cyclogeraniolen, bei dem die Doppelbindung sich in α,β -Lage zur Dimethylgruppe befindet¹⁾. Bei Verwendung von Oxalsäure als Cyclisationsmittel, entsteht z. T. γ -Cyclogeraniolen²⁾. Bei der Cyclisation von Geranylacetat mit Phosphorsäure erhält man reines α -Cyclogeranylacetat³⁾. Es bildet sich kein β -Cyclogeranylacetat, weil bei dieser Verbindung die Doppelbindung sowohl zum Hydroxyl als auch zur Dimethylgruppe α,β -ständig ist⁴⁾.

Andererseits lassen sich bekanntlich durch Cyclisation von Citral bzw. Citralidenanilin, sowie von Pseudojonon nicht nur die α -, sondern auch die β -Formen der cyclischen Isomeren leicht gewinnen. Der Eintritt der Doppelbindung in α,β -Stellung zur Dimethylgruppe ist hier offenbar durch die CO-Gruppe ermöglicht.

Da beim Cyclolavandulol weder β - noch α -Lage der Doppelbindung möglich ist, bleibt schliesslich nur die semicyclische Lage übrig. Unsere erste hypothetische Formel I besass das richtige Skelett, nur befindet sich die Doppelbindung in Wirklichkeit nicht in α -, sondern in γ -Stellung.

Für das aus Cyclolavandulol (IX) erhaltene Abbauprodukt $C_{10}H_{16}O_3$ kommt eine Aldehydsäure XVIII in Frage, welche aus der primär gebildeten Glykolsäure XVII bei der Aufarbeitung entstehen könnte. Einen ähnlichen Reaktionsverlauf hatte schon *O. Wallach*⁵⁾ bei der Oxydation von Methylencyclohexan mit Kaliumpermanganat beobachtet. Dabei bildete sich Oxymethyl-cyclohexanol-(1), das seinerseits in Hexahydro-benzaldehyd übergehen kann. Ein ähnlicher Fall liegt ferner bei der Bildung einer Ketosäure $C_{10}H_{16}O_3$ aus der Allo-cyclogeraniumsäure nach *Ch. A. Vodoz & H. Schinz*⁶⁾ vor.



¹⁾ *C. Harries & R. Weil*, B. **37**, 848 (1904). Statt Geraniolen kann man auch dessen Monohydrat, das 2,6-Dimethyl-6-oxy-hepten-(2) verwenden. Nach unserer heutigen Auffassung des Cyclisationsmechanismus ist Ringbildung in diesem Fall nur deshalb möglich, weil unter den Bedingungen des Cyclisationsversuchs primär Wasser abgespalten wird, vgl. *A. Caliezi, E. Lederer & H. Schinz*, Helv. **34**, 879 (1951).

²⁾ *R. Escourrou*, Bl. [4] **39**, 1460 (1926).

³⁾ *R. Kuhn & G. Wendt*, B. **69**, 1555 (1936).

⁴⁾ Dagegen kann β -Cyclogeraniol durch Reduktion von β -Cyclogeraniumsäure oder β -Cyclcitral gewonnen werden.

⁵⁾ *A. 347, 331* (1906); **359**, 292 (1908), vgl. Diss. *A. Brenner*, ETH 1951.

⁶⁾ Helv. **33**, 1040 (1950).

Der Übergang des Lavandulols in 1,1-Dimethyl-3-methylen-4-oxymethyl-cyclohexan (IX) entspricht völlig unsern heutigen Anschauungen über die säurekatalysierte Cyclisation¹⁾. Dagegen wäre im Falle der Bildung von 1,1,5-Trimethyl-2-oxymethyl-cyclohexen-(4) (I) eine aktivierte Methylgruppe am Ringschluss beteiligt gewesen. Eine solche Reaktion wäre theoretisch schwer verständlich. Aus dem Verhalten des Lavandulols unter dem Einfluss cyclisierender Agentien geht jedenfalls hervor, dass ein solcher Mechanismus, der in gewissen Fällen auch von andern Forschern angenommen wurde²⁾, nicht eintritt, wenn eine normale Cyclisation möglich ist.

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

Experimenteller Teil³⁾ 4).

1,1-Dimethyl-4-oxymethyl-cyclohexanon-(3) (IV).

1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3) (III). Das Keton III wurde aus 1-Methyl-cyclohexen-(1)-on-(3)⁵⁾ durch Einwirkung von CH_3MgJ in Gegenwart von Cu_2Cl_2 hergestellt⁶⁾. Ein Ansatz von 29,5 g Methyl-cyclohexanon, 50 g CH_3J und 8,3 g Mg unter Zusatz von 0,6 g Cu_2Cl_2 gab 25,9 g (76%) Keton III vom Sdp.₁₁ 62–63°.

Kondensation von III mit Formaldehyd. 26,3 g Keton III, 16,5 cm³ 38-proz. Formaldehyd-Lösung und 7,7 g K_2CO_3 (wasserfrei) wurden 10 Minuten bei 60° gerührt. Das abgekühlte Reaktionsprodukt wurde hierauf mit Äther ausgeschüttelt und mit Wasser neutral gewaschen. Man erhielt auf diese Weise: 1. 60–66° (11 mm), 18,0 g regeneriertes Keton; 2. 112–122° (11 mm), 4,0 g Ketol. Eine Mittelfraktion von 2. zeigte: Sdp._{0,24} 66°; $d_4^{20} = 0,9996$; $n_D^{20} = 1,4701$; M_D ber. für $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$ 43,10; gef. 43,56.

3,395 mg Subst. gaben 8,618 mg CO_2 und 3,147 mg H_2O

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$ Ber. C 69,19 H 10,32% Gef. C 69,27 H 10,37%

Allophanat: Smp. 154° (aus CH_3OH).

3,754 mg Subst. gaben 7,414 mg CO_2 und 2,481 mg H_2O

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$ Ber. C 54,53 H 7,49% Gef. C 53,90 H 7,40%

1,1,3-Trimethyl-3-oxy-4-oxymethyl-cyclohexan (V).

15,0 g Ketol IV wurden bei –15° zu einer aus 6,75 g Mg und 50 g CH_3J bereiteten *Grignard*'schen Lösung in Äther zugetropft. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das Gemisch $\frac{1}{2}$ Stunde zum Sieden erhitzt, darauf abgekühlt, auf eine Kältemischung von NH_4Cl -Eis gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Bei der Destillation erhielt man 1,42 g unverändertes Ketol IV und 10,55 g Glykol V vom Sdp._{0,09} 75–80°.

Acetylierung von V zu VI. 3,1 g Glykol V wurden unter Zusatz von 2 Tropfen Pyridin mit 7,2 g Acetanhydrid in einem *Vigreux*-Kolben 40 Minuten auf 175–185°

¹⁾ Vgl. A. Eschenmoser & H. Schinz, *Helv.* **33**, 171 (1950); Ch. A. Vodoz & H. Schinz, *Helv.* **33**, 1035 (1950); A. Caliezi & H. Schinz, *Helv.* **33**, 1130 (1950).

²⁾ J. W. Batty, J. M. Heilbron & W. E. Jones *Soc.* **1939**, 1556, nahmen für ein nicht aufgeklärtes Cyclisationsprodukt des sog. Pseudo-jonylidenacetaldehyds b Brückenbindung zwischen dem einen Ende einer Doppelbindung und einer aktivierten Methylen-gruppe an.

³⁾ Bei den Angaben der Smp. ist die Fadenkorrektur nicht berücksichtigt.

⁴⁾ Mitbearbeitet von H. Zeller, Diplomarbeit 1947.

⁵⁾ E. Knövenagel & A. Klages, *A.* **281**, 94 (1894).

⁶⁾ G. Büchi, O. Jeger & L. Ruzicka, *Helv.* **31**, 245 (1948); Methodik nach M. S. Kharash & P. O. Tawney, *Am. Soc.* **63**, 2308 (1941).

erhitzt. Die entstandene Essigsäure und das überschüssige Anhydrid destillierten hierbei ab. Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert. Man erhielt 0,15 g Monoacetat VIII (Vorlauf) und 3,7 g Diacetat VI vom Sdp._{0,1} 75–80°. Letzteres enthielt noch geringe Mengen Glykol V als Verunreinigung.

1,1-Dimethyl-3-methylen-4-oxymethyl-cyclohexan (IX).

Pyrolyse von Diacetat VI. 3,2 g Diacetat VI wurden in einem *Claisen*-Kolben 20 Minuten auf 250–270°/650 mm erhitzt. Dabei destillierte ein Gemisch von Essigsäure, Monoacetat und Diacetat über. Das Destillat wurde in Äther aufgenommen und mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Man gewann 1,81 g Monoacetat VIII vom Sdp.₁₂ 99–100° und 0,6 g unverändertes Diacetat VI. Eine Analysenfraktion von VIII zeigte Sdp.₁₆ 102°.

3,888 mg Subst. gaben 10,486 mg CO₂ und 3,601 mg H₂O

C₁₂H₂₀O₂ Ber. C 73,42 H 10,27% Gef. C 73,60 H 10,36%

Verseifung von Monoacetat VIII. 1,6 g Acetat VIII wurden mit 8,5 cm³ 10-proz. methanolischer KOH durch $\frac{1}{2}$ stündiges Kochen verseift. Man erhielt 1,04 g Alkohol IX vom Sdp.₁₁ 95–98°. Analysenfraktion Sdp.₁₅ 99–100°; d₄²⁰ = 0,9212; n_D²⁰ = 1,4770; M_D ber. für C₁₀H₁₈O 171,47; gef. 171,31.

3,514 mg Subst. gaben 10,038 mg CO₂ und 3,725 mg H₂O

C₁₀H₁₈O Ber. C 77,86 H 11,76% Gef. C 77,96 H 11,90

Allophanat: Smp. 163–164° (3mal aus Methanol).

3,848 mg Subst. gaben 8,464 mg CO₂ und 2,856 mg H₂O

2,802 mg Subst. gaben 0,295 cm³ N₂ (21°; 721 mm)

C₁₂H₂₀O₃N₂ Ber. C 59,98 H 8,39 N 11,66%

Gef. „ 60,03 „ 8,31 „ 11,59%

Behandlung von Acetat VIII mit Ameisensäure. 2,5 g Acetat VIII wurden in 10 cm³ 100-proz. HCOOH 30 Minuten am Wasserbad erwärmt. Nach Aufarbeitung und Verseifung erhielt man 0,9 g Alkohol, dessen Allophanat bei 163–164° schmolz und weder mit dem Derivat des Alkohols IX noch mit dem des (±)-Cyclolavandulols eine Schmelzpunkts-Erniedrigung zeigte.

Ozonisation von Acetat VIII. 1,2 g Acetat VIII wurden in 20 cm³ CCl₄ bei 0° bis zur Beständigkeit gegen Br ozonisiert (30 Min.). Zur Bestimmung des Formaldehyds wurde die beim γ-Iron benutzte Apparatur verwendet und die gleiche Technik befolgt¹⁾. Es wurden 0,4 g Formaldehyd-Dimедon erhalten. Während der Ozonisation entwich nur ein kleiner Teil des Formaldehyds, der grösste Teil wurde im Rückstand nach Hydrolyse des Ozonids gefunden. Die nicht flüchtigen Abbauprodukte wurden destilliert. Es wurde eine Fraktion vom Sdp._{0,1} 90–100° gewonnen, welche ein amorphes 2,4-Dinitrophenylhydrazon lieferte.

1,1,3-Trimethyl-4-oxymethyl-cyclohexan (X).

0,62 g Alkohol IX wurden in 5 cm³ Eisessig hydriert (20 mg PtO₂). Das Allophanat des gesättigten Alkohols X schmolz nach 4maligem Umkristallisieren aus CH₃OH bei 163–164° und zeigte in Mischung mit dem Allophanat von (±)-Dihydro-cyclolavandulol (Smp. 163–164°) keine Erniedrigung des Smp.

3,719 mg Subst. gaben 8,131 mg CO₂ und 2,990 mg H₂O

C₁₂H₂₂O₃N₂ Ber. C 59,48 H 9,15% Gef. C 59,67 H 9,00%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Herr W. Manser) ausgeführt. Das IR.-Spektrum verdanken wir Herrn Dr. H. Günthard.

¹⁾ L. Ruzicka, C. F. Seidel, H. Schinz & Ch. Tavel, *Helv.* **31**, 257 (1948); C. F. Seidel, H. Schinz & L. Ruzicka, *Helv.* **32**, 1739 (1949). Der beim Cyclolavandulol gefundene Betrag an Formaldehyd ist bedeutend kleiner als beim γ-Iron, bei dem er 33% der Theorie betrug.

Zusammenfassung.

Beim Versuch, 1,1,3-Trimethyl-4-oxymethyl-cyclohexen-(2) durch Synthese zu gewinnen, wurde das isomere 1,1-Dimethyl-3-methylen-4-oxymethyl-cyclohexan erhalten. Diese Verbindung mit semicyclischer Lage der Doppelbindung ist mit (\pm)-Cyclolavandulol identisch. Die Identität wird durch die beiden Dihydroverbindungen bestätigt.

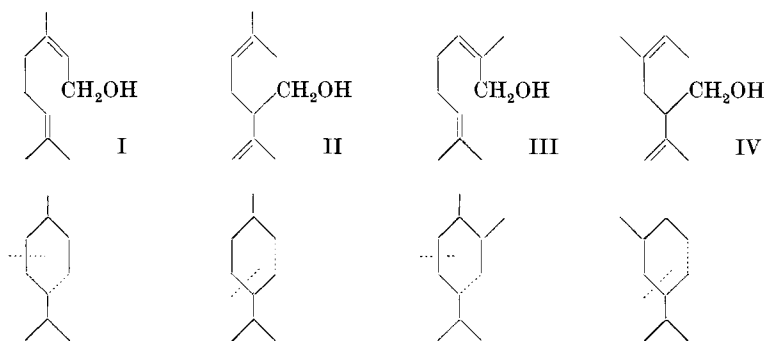
Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

183. Synthese eines Isomeren des Lavandulols mit m-Cymol-Skelett

von A. Lauchenauer¹⁾ und H. Schinz.

(11. VI. 51.)

Den beiden Monoterpenalkoholen Geraniol (I) und Lavandulol (II) liegt trotz den verschiedenen Isoprenverknüpfungen formal das p-Cymol-Skelett zugrunde. Vor einigen Jahren haben wir den Alkohol III hergestellt²⁾. Dieser unterscheidet sich vom Geraniol nur in der Stellung der einen Methylgruppe; sein Skelett lässt sich auf m-Cymol zurückführen. Er wurde deshalb als das „Geraniol vom m-Cymol-Typ“ bezeichnet. Wir beschreiben nun die Synthese des „Lavandulols vom m-Cymoltyp“ (IV). Diese Verbindung steht zum Lavandulol (II) strukturell im gleichen Verhältnis wie der Alkohol III zum Geraniol (I).



Nur beim Geraniol (I) sind die beiden Isoprenmolekeln „regelmässig“, d. h. nach dem Prinzip Kopf-Schwanz—Kopf-Schwanz mit einander verknüpft, während die Substanzen II, III und IV „unregel-

¹⁾ Vgl. Diss. A. Lauchenauer, ETH, 1949 im Druck erschienen.

²⁾ H. Schinz & H. L. Simon, Helv. **28**, 774 (1945).