

208. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene.

102. Mitteilung¹⁾.

Über α -, β - und Allo-bicyclofarnesylsäure

von A. Caliezi²⁾ und H. Schinz.

(13. VI. 52.)

In zwei früheren Abhandlungen³⁾ haben wir die Gewinnung der α -Bicyclofarnesylsäure (XIII) durch Cyclisation von Farnesylsäure (II) sowie von Dihydro- α - und Dihydro- β -jonyliden-essigsäure (XI) beschrieben. Im zweiten Fall war die Ausbeute auffallend niedrig. Wir haben nun weitere Cyclisationsversuche ausgeführt und dabei festgestellt, dass die Menge der erhaltenen α -Bicyclosäure von der Herstellungsart der aliphatischen bzw. monocyclischen Ausgangsmaterialien abhängt. Wir konnten auch geringe Mengen β -Bicyclofarnesylsäure (XVI) isolieren. Ferner zeigten wir, dass die vermeintlich nicht in Reaktion getretenen Anteile aus einem bicyclischen Isomeren mit anderm Kohlenstoffskelett bestehen.

A) Cyclisation von Farnesylsäure aus Farnesal.

Die bei unsern früheren Versuchen verwendete Farnesylsäure (II) war durch Oxydation von Farnesal (I) mit Silberoxyd und das Farnesal durch Oxydation von Nerolidol mit Chromsäure gewonnen worden⁴⁾. Die Cyclisation hatte praktisch quantitativ α -Bicyclofarnesylsäure (XIII) ergeben. Ein Teil davon war fest, Smp. 130–131°, ein Teil flüssig. Die Allophanate der entsprechenden Alkohole schmolzen bei 181–182° bzw. 191–192°.

Cyclisation des Esters. Da nach *H. Favre & H. Schinz*⁵⁾ in der Monoterpenreihe nicht nur Säuren, sondern auch deren Ester sich zur Cyclisation eignen, führten wir die aus Farnesal gewonnene Farnesylsäure (II) mit Diazomethan in den Methylester III über und unterwarfen diesen der Behandlung mit Ameisensäure, unter Zusatz von wenig konz. Schwefelsäure⁶⁾. Bei der Aufarbeitung lag ein Teil der Substanz als Säure vor, die mit Soda abgetrennt wurde. Offenbar war während der Cyclisation partielle Umesterung mit der Ameisensäure eingetreten.

¹⁾ 101. Mitteilung: *Helv.* **35**, 1066 (1952).

²⁾ Vgl. Diss. A. Caliezi, erscheint demnächst im Druck.

³⁾ A. Caliezi & H. Schinz, *Helv.* **32**, 2556 (1949); **33**, 1129 (1950).

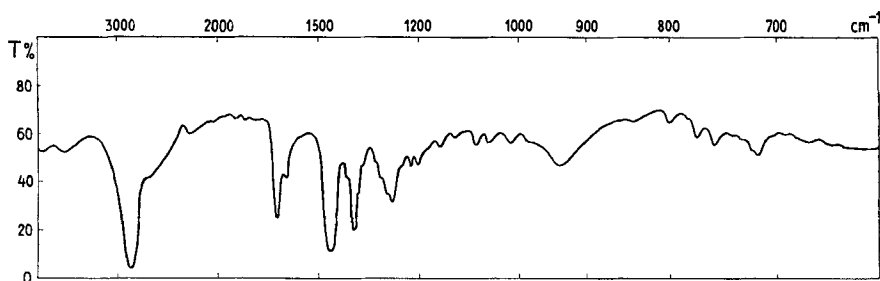
⁴⁾ M. Stoll & A. Commarmond, *Helv.* **32**, 1356 (1949).

⁵⁾ *Helv.* **35**, 1627 (1952).

⁶⁾ Wie früher bei der Farnesylsäure angegeben.

Den neutralen Ester befreite man durch Erhitzen mit methanolischer Lauge von leicht verseifbaren Anteilen. 90% wurden dabei nicht angegriffen. Diese bestanden aus α -Bicyclofarnesylsäureester (XIV). Bei der Reduktion mit LiAlH_4 bildete sich daraus der Alkohol XXII, dessen Allophanat vom Smp. 193,5–194,5° mit dem früher erhaltenen Präparat¹⁾ (Cyclisation der Säure) identisch war.

Der saure Teil kristallisierte beim Anspritzen mit Petroläther grösstenteils spontan aus. Man isolierte eine Säure vom Smp. 154,5 bis 156°, daneben flüssige Anteile. Die letzteren sind leicht veresterbar und können noch bequemer abgetrennt werden, indem man die Gesamtsäure mit methanolischer Schwefelsäure erwärmt (partielle Veresterung). Die schwer veresterbare, kristallisierte Säure zeigte mit Tetranitromethan keine Färbung und erwies sich beim Schütteln mit Wasserstoff und Platinoxid in Eisessig als resistent. Das UV.-Spektrum zeigte zwischen 270 und 220 $m\mu$ kontinuierliche Absorption (Endabsorption $\log \epsilon = 3,3$). Das IR.-Spektrum (siehe Figur) war verschieden von demjenigen der Säure XIII; vor allem fehlte die für die α -Form charakteristische Bande bei 810 cm^{-1} ²⁾. Da wir in der Substanz β -Bicyclofarnesylsäure vermuteten, andererseits aber für eine α, β -ungesättigte Säure normalerweise ein Absorptionsmaximum bei ca. 220 $m\mu$ von $\log \epsilon = \text{ca. } 4,0$ zu erwarten wäre, bestimmten wir zum Vergleich das UV.-Spektrum der β -Cyclogeraniumsäure³⁾. Dieses war identisch mit demjenigen der Säure vom Smp. 154,5–156°. Man darf daher annehmen, dass diese aus β -Bicyclofarnesylsäure (XVI) besteht. Die abnorm geringe Absorption im UV. muss wohl der sterischen Hinderung des Resonanzsystems zugeschrieben werden. Die schwere Hydrierbarkeit erklärt sich aus der besonderen Lage der Doppelbindung⁴⁾.

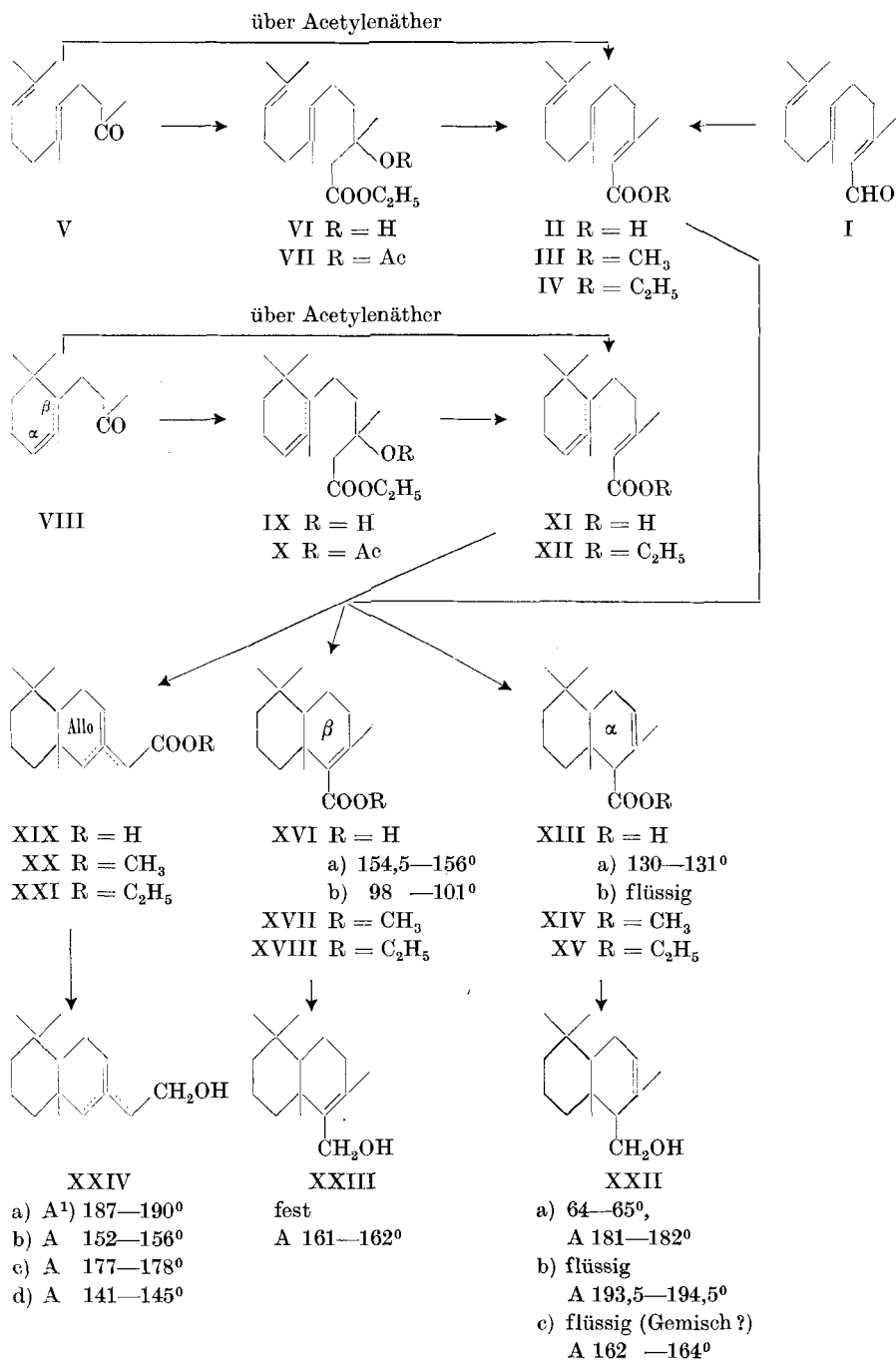


¹⁾ Smp. früher zu 191–192° angegeben. Beim Erhitzen unter den gleichen Bedingungen schmolz es wie das neue Präparat bei 193,5–194,5°.

²⁾ Vgl. Kurve der isomeren α -Bicyclofarnesylsäuren, *Helv.* **33**, 1129 (1950).

³⁾ Durch Oxydation von β -Cyclocitral mit Luftsauerstoff gewonnen, *F. Tiemann, B.* **33**, 3723 (1900).

⁴⁾ Schon die β -Cyclogeraniumsäure ist schwer hydrierbar. Die Bicyclofarnesylsäure ist noch stärker sterisch gehindert.



¹⁾ A = Allophanat.

Zur Prüfung, ob die β -Bicyclosäure nur bei der Cyclisation des Esters gebildet wurde oder ob ihre Isolierung erst durch die partielle Umesterung mit der Ameisensäure möglich war, wurde das bei der Cyclisation der Farnesylsäure erhaltene Rohprodukt mit Diazomethan verestert und erneut der Behandlung mit Ameisensäure-Schwefelsäure unterworfen. Auch in diesem Fall bildete sich durch Umesterung ein saurer Anteil, aus dem sich β -Bicyclofarnesylsäure (XVI) vom Smp. 154,5—156° gewinnen liess.

Offenbar ist die Umesterung selektiv, so dass sie die Isolierung der β -Form aus dem Isomerengemisch ermöglicht.

Der mit Diazomethan erhaltene Ester XVII lieferte bei der Reduktion mit LiAlH_4 ein festes β -Bicyclofarnesol (XXIII), Allophanat Smp. 161—162°. Eine Mischprobe mit dem früher aus dem flüssigen Stereoisomerengemisch von α -Bicyclofarnesol (XXII) isolierten Allophanat vom Smp. 162—164⁰¹) ergab eine Erniedrigung des Schmelzpunktes von 30°.

B) Cyclisation von Farnesylsäure aus Geranylaceton (*Reformatzky*).

Nach *Ch. A. Vodoz & H. Schinz*²⁾ eignet sich die durch Pyrolyse von β -Acetoxy- α , β -dihydrogeraniumsäureester und nachfolgende Verseifung hergestellte Geraniumsäure gut zur Cyclisation. Wir stellten deshalb Farnesylsäure — die Geraniumsäure der Sesquiterpenreihe — auf analoge Art dar. Geranylaceton (V) wurde nach *Reformatzky* mit Bromessigester zum Oxyester VI kondensiert. Das entsprechende Acetat VII unterwarf man der Pyrolyse. Der ungesättigte Ester IV (λ 220 μ , $\log \varepsilon = 4,1$) wurde zur Säure II verseift (λ 220 μ , $\log \varepsilon = 3,9$).

1. Cyclisation der Säure. Die Säure II wurde wie üblich mit Ameisensäure, unter Zusatz von wenig Schwefelsäure cyclisiert und das Reaktionsprodukt, wie früher beschrieben, mit methanolischer Schwefelsäure partiell verestert. Man isolierte $\frac{1}{3}$ schwer veresterbare Säure und $\frac{2}{3}$ Ester. Die erstere bestand aus Bicyclofarnesylsäure (hauptsächlich α -Form XIII). Bei der Reduktion mit LiAlH_4 bildete sich der Alkohol XXII, der das bekannte Allophanat vom Smp. 193,5—194,5° ergab.

Der Ester (aus der leicht veresterbaren Säure) nahm bei der Hydrierung in Eisessig mit Platinoxid-Katalysator 1 Mol Wasserstoff auf, was für das Vorliegen einer bicyclischen Verbindung spricht. In Analogie mit Erfahrungen in der Monoterpenreihe³⁾ dürfte dieser Verbindung die Konstitution eines Allo-bicyclofarnesylesters XX zu-

¹⁾ Helv. **33**, 1133 (Exp. Teil) (1950).

²⁾ Helv. **33**, 1313 (1950).

³⁾ Vgl. die Allo-cyclogeraniumsäure von *Ch. A. Vodoz & H. Schinz*, Helv. **33**, 1035, 1040 (1950).

kommen. Das UV.-Spektrum zeigte kontinuierliche Absorption bei $\lambda = 280\text{--}220\text{ m}\mu$ (Endabsorption $\log \varepsilon = 3,3$); die Substanz ist also nicht α, β -ungesättigt. Der entsprechende Alkohol XXIV, der bei der Reduktion mit LiAlH_4 erhalten wurde, ergab ein Allophanat vom Smp. $187\text{--}190^\circ$.

2. Cyclisation des Esters. Bei der Cyclisation des Esters IV wurde auf gleiche Weise wie bei A) β -Bicyclofarnesylsäure XVI vom Smp. $154,5\text{--}156^\circ$ isoliert. Vom Neutralteil des Cyclisationsproduktes waren $\frac{2}{3}$ schwer verseifbar und bestanden aus α -Bicycloester XV. Das Allophanat des entsprechenden Alkohols schmolz bei $193,5$ bis $194,5^\circ$. Die bei der partiellen Verseifung gewonnene Allo-bicyclosäure (XIX) ($\frac{1}{3}$) ergab bei der Reduktion einen Alkohol XXIV, dessen Allophanat bei $152\text{--}156^\circ$ schmolz.

C) Cyclisation von Dihydro- α - und Dihydro- β -jonyliden-essigsäure aus Dihydro- α - und Dihydro- β -jonon nach der Acetylenäther-Methode.

Die früher mittels Äthoxyacetylen aus den Dihydro-jononen gewonnenen Dihydro-jonyliden-essigsäuren (α - und β -Form) hatten bei der Cyclisation beide 40% flüssige Bicyclosäure (α) ergeben; der bei der Reduktion mit LiAlH_4 entstandene Alkohol lieferte ein Allophanat vom Smp. $193,5\text{--}194,5^\circ$.

Nachträglich wurden auch die leicht veresterbaren Teile des Cyclisationsgemisches (nur vom β -Produkt) untersucht. Der Ester nahm bei der Hydrierung in Eisessig mit Platinoxid-Katalysator 1 Mol Wasserstoff auf; es dürfte also auch hier ein Allo-bicycloester (XX) vorliegen. Im UV.-Spektrum zeigte er kontinuierliche Absorption bei $\lambda = 280\text{--}220\text{ m}\mu^1$). Das Allophanat des entsprechenden Alkohols schmolz bei $141\text{--}145^\circ$.

D) Cyclisation von Dihydro- α -jonylidenessigsäure aus Dihydro- α -jonon nach *Reformatzky*.

Wir stellten den monocyclischen α -Ester XII auch ausgehend von Dihydro- α -jonon VIII durch Kondensation mit Bromessigester und Zink zum Oxyester IX und Pyrolyse des entsprechenden Acetats X her. Der ungesättigte Ester XII zeigte $\lambda_{\text{max}} 220\text{ m}\mu$, $\log \varepsilon = 4,1$.

1. Cyclisation der Säure. Die aus Ester XII durch Verseifen gewonnene Dihydro- α -jonyliden-essigsäure XI ergab bei der Cyclisation 40% Bicyclofarnesylsäure (hauptsächlich α -Form XIII), die durch das Allophanat des entsprechenden Alkohols XXII vom Smp. $193,5\text{--}194,5^\circ$ charakterisiert wurde. Die anderen 60% waren leicht veresterbar. Der Ester nahm bei der katalytischen Hydrierung in Eisessig mit Platinoxidkatalysator 1 Mol Wasserstoff auf und zeigte im

¹⁾ Nach dem hohen Wert der Endabsorption $\log \varepsilon = 3,8$ befindet sich die Doppelbindung z. T. in α, β -Stellung zur Estergruppe.

UV.-Spektrum kontinuierliche Absorption bei 280–220 m μ . Der offenbar vorliegende Allo-bicycloester XXI gab bei der Reduktion einen Alkohol, dessen Allophanat bei 177–178° schmolz.

Bei Dehydrierungsversuchen mit 10-proz. Palladiumkohle bei ca. 300° blieb die Substanz unverändert.

2. Cyclisation des Esters. Die Cyclisation des Esters XII ergab wie diejenige des aliphatischen Analogons IV bei B) einen durch Umesterung mit Ameisensäure entstandenen sauren Anteil. Zwecks leichter Untersuchung entfernte man daraus zuerst die leicht veresterbaren Isomeren durch Erwärmen mit methanolischer Schwefelsäure. Aus dem nicht Veresterbaren isolierte man β -Bicyclofarnesyssäure (XVI) vom Smp. 154,5–156°, die mit den bei A) und B) beschriebenen Präparaten identisch war. Ausserdem wurde durch fraktionierte Kristallisation eine bei 98–101° schmelzende Säure erhalten, die wahrscheinlich aus der anderen diastereomeren Form der β -Bicyclosäure bestand, wie aus dem gleichen Verhalten bei der Hydrierung und aus der Identität der UV.- und IR.-Spektren hervorgeht.

Der nicht umgeesterte Teil des Cyclisationsproduktes wurde durch partielle Verseifung in $\frac{2}{3}$ α -Bicyclofarnesyssäure-ester (XIV) und $\frac{1}{3}$ Allo-bicyclofarnesyssäure (XIX) getrennt. Die α -Cycloverbindung konnte durch das bekannte Allophanat des Alkohols XXII vom Smp. 193,5–194,5° charakterisiert werden. Der Alkohol aus der Allo-cyclosäure ergab das ebenfalls bekannte Allophanat vom Smp. 177–178°.

E) Diskussion.

Nur die Farnesyssäure aus Farnesal (A) lieferte praktisch quantitativ Bicyclo-farnesyssäure (α - neben wenig β -Form). Die durch Pyrolyse von β -Acetoxy- α , β -dihydro-farnesyssäureester gewonnene Farnesyssäure (B) sowie die mittels Acetylenäther (C) oder nach *Reformatsky* (D) hergestellten Monocyclo-farnesyssäuren (Jonylidenessigsäuren) ergaben daneben immer noch Allo-bicyclo-farnesyssäure (verschiedene Diastereomere und wahrscheinlich auch verschiedene Doppelbindungs-Isomere). Die Ursache dieses unterschiedlichen Verhaltens dürfte in der räumlichen Lage der Substituenten an der zum Carbonyl α , β -ständigen Doppelbindung liegen. Bei der Pyrolyse der β -Acetoxyester entsteht nach früheren Erfahrungen ein cis-reiches Gemisch¹⁾ α , β -ungesättigter Ester²⁾, während die Farnesyssäure aus Farnesal offenbar hauptsächlich aus der trans-Form besteht. Für die mit Äthoxyacetylen gewonnene Monocyclosäure (C) muss man daher auf ein ähnlich zusammengesetztes Gemisch schliessen, wie bei den Säuren aus den Acetoxyestern.

¹⁾ Bei der Bezeichnung „cis“ beziehen wir uns auf die gegenseitige Lage von funktioneller Gruppe und längerem Seitenstück.

²⁾ *H. Favre & H. Schinz*, *Helv.* **35**, 1627 (1952); vgl. *D. J. Bennet, G. R. Ramage & J. L. Simonsen*, *Soc.* **1940**, 418.

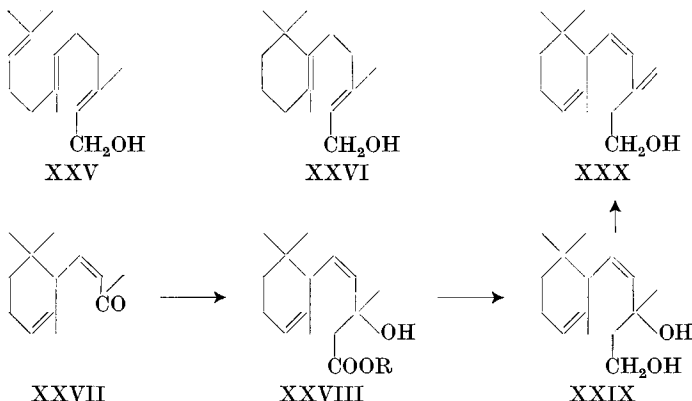
Die Modellbetrachtung zeigt, dass bei der trans-Form die Bildung des „normalen“ Ringschlusses zur Bicyclo-farnesylsäure¹⁾ begünstigt ist, im Gegensatz zur cis-Form, bei der ein Ringschluss zur „Allo-form“ sterisch bevorzugt ist. Letztere Cyclisation vollzieht sich wahrscheinlich nach Wanderung der Doppelbindung in die β,γ -Stellung unter dem Einfluss des sauren Mediums. Diese Verschiebung der Doppelbindung und Cyclisation zur Alloform verläuft bei der cis-Form offenbar rascher als der „normale“ Ringschluss.

In der Monoterpenreihe wurde die Bildung des Allocyclotyps bei der Cyclisation von Geraniumsäure aus Acetoxy-dihydro-geraniumsäureester bei den damaligen kleinen Ansätzen nicht beobachtet. Allo-cyclogeraniumsäure wurde dort erhalten, wenn eine stark mit β,γ -ungesättigten Isomeren verunreinigte Geraniumsäure zur Cyclisation gelangte. Über eine genauere Untersuchung der Verhältnisse in der Monoterpenreihe werden wir in einer spätern Mitteilung berichten.

F) Einige weitere Farnesolabkömmlinge.

Ausser den oben beschriebenen Bicyclofarnesolen XXII, XXIII und XXIV wurden einige weitere mit Farnesol nahe verwandte Alkohole hergestellt.

Aus dem cis-reichen Farnesylsäureester (IV) (über Acetoxyester) erhielt man bei der Reduktion mit LiAlH_4 ein cis-reiches Farnesol XXV, welches sich sowohl vom natürlichen Farnesol als auch von dem nach der Synthese von *L. Ruzicka*²⁾ gewonnenen Präparat unterschied. Das Allophanat schmolz bei $85-86^\circ$ ³⁾.



¹⁾ D. h. für die gegenseitige Annäherung von Donor- und Acceptorzentrum; vgl. die elektronentheoretische Auffassung des Cyclisationsmechanismus, *A. Eschenmoser & H. Schinz*, *Helv.* **33**, 171 (1950); *A. Caliezi, E. Lederer & H. Schinz*, *Helv.* **34**, 879 (1951).

²⁾ *Helv.* **6**, 492 (1923).

³⁾ Allophanat des nach *L. Ruzicka* hergestellten Farnesols Smp. $92-93^\circ$, *F. Zobrist & H. Schinz*, *Helv.* **32**, 1192 (1949). Für ein natürliches Farnesol fand *Y. R. Naves* Allophanat Smp. $78-79^\circ$, *Helv.* **30**, 285 (1947).

Durch Reduktion von Dihydro- β -jonyliden-essigester erhielt man das entsprechende Monocyclo-farnesol (XXVI); dieses lieferte ein Allophanat vom Smp. 160–164° und eine geringe Menge eines solchen vom Smp. 187–188°.

Ferner wurde ein „Dehydro-monocyclo-isofarnesol“ XXX auf folgende Weise gewonnen: α -Jonon (XXVII) wurde mit Bromessigester zum Oxyester XXVIII kondensiert und dieser zum Diol XXIX reduziert. Beim Kochen mit Acetanhydrid entstand aus XXIX unter Abspaltung von Essigsäure ein Monoacetat, das bei der Verseifung den Alkohol XXX lieferte. Die Lage der neuentstandenen Doppelbindung ergibt sich aus der Regel von *Pfau & Plattner*¹⁾. Das IR.-Spektrum zeigte die für die ($>C=CH_2$)-Gruppe charakteristischen Banden bei 890 und 1645 cm^{-1} .

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

Experimenteller Teil^{2) 3)}.

A) Cyclisation von Farnesylsäure aus Farnesal.

Cyclisation des Esters III. 5 g Farnesylsäure (II) aus Farnesal⁴⁾ (I) wurden mit CH_3N_2 in den Methylester III übergeführt.

UV.-Spektrum⁵⁾: λ 280 $m\mu$: $\log \epsilon = 1,6$; 260:2,9; 240:3,8; 220:4,2.

Dieser Ester wurde unter Rühren zu einem Gemisch von 10 cm^3 100-proz. Ameisensäure und 20 Tropfen konz. H_2SO_4 in der Weise getropft, dass die Temperatur 40° nicht überschritt. Darauf erwärmte man das Gemisch $\frac{3}{4}$ Std. auf 60°. Dann wurde das Ganze in Äther aufgenommen und in sauren (1,97 g) und neutralen Teil (2,88 g) getrennt.

a) Saurer Teil: 1,2 g davon wurden mit einem Gemisch von 7 cm^3 CH_3OH und 0,45 cm^3 konz. H_2SO_4 3 Std. am Rückfluss gekocht. Verestert 0,3 g; sauer geblieben 0,8 g, teilweise fest. Nach Umkristallisieren aus Petroläther Smp. 154,5–156°, β -Bicyclofarnesylsäure (XVI). Daneben flüssige Teile.

3,700 mg Subst. gaben 10,323 mg CO_2 und 3,374 mg H_2O

$C_{15}H_{24}O_2$ Ber. C 76,22 H 10,24% Gef. C 76,14 H 10,20%

185 mg Säure XVI wurden mit CH_3N_2 verestert und der Ester mit 164 mg $LiAlH_4$ reduziert. Das Allophanat des erhaltenen festen Alkohols schmolz bei 161–162° (aus C_2H_5OH).

3,740 mg Subst. gaben 9,078 mg CO_2 und 3,115 mg H_2O

3,256 mg Subst. gaben 0,270 cm^3 N_2 (21°/717 mm)

$C_{17}H_{28}O_3N_2$ Ber. C 66,20 H 9,15 N 9,08%

Gef. „ 66,24 „ 9,32 „ 9,08%

b) Neutraler Teil: Mit 1,3 g NaOH in 10 cm^3 CH_3OH 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Unverseift gebliebener Ester 2,5 g. Reduktion zum Alkohol mit $LiAlH_4$ ⁶⁾; Allophanat, Smp. 193,5–194,5° (fünfmal aus C_2H_5OH). Nach Smp. und Mischprobe mit dem früher erhaltenen⁷⁾ sowie mit dem bei B) beschriebenen Präparat identisch.

¹⁾ Helv. **15**, 1250 (1932).

²⁾ Bei den Smp.-Angaben ist die Fadenkorrektur nicht berücksichtigt.

³⁾ Zum Teil mitbearbeitet von *E. Bolz*.

⁴⁾ Helv. **32**, 2556 (1949).

⁵⁾ Alle UV.-Spektren wurden mit dem *Beckmann*-Apparat in alkoholischer Lösung aufgenommen.

⁶⁾ Ausführung siehe Helv. **32**, 2556 (1949).

⁷⁾ Helv. **33**, 1129 (1950).

B) Cyclisation von Farnesylsäure aus Geranylaceton (*Reformatzky*).

Reformatzky. Zu 5 g mit Jod aktivierten Zn-Spänen liess man ein Gemisch von 12 g Geranylaceton (V)¹⁾, 11,5 g Bromessigester, 10 cm³ abs. Äther und 10 cm³ abs. Benzol langsam zufließen. Nach Abflauen der Reaktion erwärmte man das Ganze 1½ Std. am Rückfluss. Die Aufarbeitung ergab 14,4 g (82%) Oxyester VI, Sdp._{0,2} 128–130°. Analysenfraktion: d₄²¹ = 0,9416; n_D²¹ = 1,4682; M_D ber. für C₁₇H₃₀O₂ $\sqrt[2]{}$ 82,95; gef. 83,40.

3,334 mg Subst. gaben 8,833 mg CO₂ und 3,220 mg H₂O

C₁₇H₃₀O₂ Ber. C 72,30 H 10,71% Gef. C 72,30 H 10,81%

Pyrolyse des Acetats VII. 10 g Oxyester VI wurden durch 3stündiges Kochen mit 10 g Acetanhydrid acetyliert. Erhalten 11 g Acetoxyester VII, Sdp._{0,06} 126–129°. Diesen liess man bei 600 mm in einen auf 350° erhitzten *Vigreux*-Kolben (5 cm³ Inhalt, Metallbad) eintropfen. Das Destillat wurde direkt einer zweiten Pyrolyse unterworfen. Aufarbeitung mit Äther, Na₂CO₃-Lösung und Wasser. Erhalten 7,9 g Ester IV. Mittelfraktion: Sdp._{0,25} 115°; d₄²⁰ = 0,9135; n_D²⁰ = 1,4792; M_D ber. für C₁₇H₂₈O₂ $\sqrt[3]{}$ 80,96; gef. 82,14; EM_D = +1,18.

UV.-Spektrum: λ 275 m μ : log ϵ = 1,8; 260:2,5; 240:3,7; 220:4,1.

3,367 mg Subst. gaben 9,521 mg CO₂ und 3,232 mg H₂O

C₁₇H₂₈O₂ Ber. C 77,22 H 10,68% Gef. C 77,17 H 10,74%

Säure II. 5 g Ester IV ergaben bei der Verseifung mit 2,2 g KOH in 14 cm³ CH₃OH durch 1stündiges Erwärmen am Rückfluss 3,7 g Säure II. Mittelfraktion Sdp._{0,1} = 139–141°; d₄²⁰ = 0,9492; n_D²⁰ = 1,4893; M_D ber. für C₁₅H₂₄O₂ $\sqrt[3]{}$ 71,60; gef. 72,39; EM_D = +0,79.

UV.-Spektrum: λ 280 m μ : log ϵ = 1,8; 260:2,5; 240:3,3; 220:3,9.

3,340 mg Subst. gaben 9,272 mg CO₂ und 3,056 mg H₂O

C₁₅H₂₄O₂ Ber. C 76,22 H 10,24% Gef. C 75,76 H 10,24%

Cyclisation von Säure II. Ansatz 3,1 g Säure II. Ausführung wie früher angegeben²⁾. Die partielle Veresterung mit CH₃OH–H₂SO₄ am kochenden Wasserbad lieferte 1 g Säure und 2 g Neutralteile.

a) Säure flüssig, Sdp._{0,1} 135–140°. Mit CH₂N₂ verestert und mit LiAlH₄ zum Alkohol reduziert. Alkohol XXII, Allophanat: Smp. 193,5–194,5°.

3,761 mg Subst. gaben 9,102 mg CO₂ und 3,128 mg H₂O

C₁₇H₂₈O₃N₂ Ber. C 66,20 H 9,15% Gef. C 66,04 H 9,31%

b) Neutralteil Sdp._{0,1} 95–99°; 1,5 g. Verseift zur Säure und diese wiederum mit HCOOH–H₂SO₄ behandelt (Cyclisation). Dabei blieb die Substanz unverändert und gab keine schwer veresterbare Säure. Rückverestert mit CH₂N₂.

UV.-Spektrum des Esters: λ 280 m μ : log ϵ = 2,0; 260:2,5; 240:2,9; 220:3,3.

150 mg in Eisessig in Gegenwart von 30 mg PtO₂ (vorhydriert) mit H₂ geschüttelt. Aufnahme 1 Mol.

600 mg mit LiAlH₄ zum Alkohol XXIV (flüssig) reduziert. Allophanat: Smp. 187–190° (sechsmal aus C₂H₅OH).

3,772 mg Subst. gaben 9,194 mg CO₂ und 3,006 mg H₂O

C₁₇H₂₈O₃N₂ Ber. C 66,20 H 9,15% Gef. C 66,53 H 8,99%

Mischproben mit den Präparaten vom Smp. 181–182° bzw. 193,5–194,5° aus Alkohol XXII ergaben Depressionen von 20°.

Cyclisation des Esters IV. 5 g Ester IV cyclisiert wie bei A). Reaktionsprodukt neutral 2,75 g, sauer 1,95 g.

¹⁾ Vgl. *L. Colombi & H. Schinz*, *Helv.* **35**, 1066 (1952).

²⁾ *Helv.* **32**, 2559 (1949).

a) Saurer Teil: die partielle Veresterung ergab 300 g Ester; sauer geblieben 750 mg; Smp. 154,5—156° (siebenmal aus Petroläther), β -Cyclosäure XVI.

3,786 mg Subst. gaben 10,566 mg CO₂ und 3,467 mg H₂O

C₁₅H₂₄O₂ Ber. C 76,22 H 10,24% Gef. C 76,16 H 10,25%

Daneben flüssige Isomere.

b) Neutralteil partiell verseift. Das neutral Gebliebene (1,7 g) gab bei der Destillation 1,37 g α -Bicycloester XV, Sdp._{0,05} 94—96°. Mittelfraktion: $d_4^{20} = 0,9880$; $n_D^{20} = 1,4901$; M_D ber. für C₁₇H₂₈O₂ |₁ 77,49; gef. 77,42.

3,421 mg Subst. gaben 9,660 mg CO₂ und 3,302 mg H₂O

C₁₇H₂₈O₂ Ber. C 77,22 H 10,68% Gef. C 77,06 H 10,79%

Die Reduktion mit LiAlH₄ ergab Alkohol XXII, Allophanat: Smp. 193,5—194,5°.

3,710 mg Subst. gaben 8,984 mg CO₂ und 3,038 mg H₂O

C₁₇H₂₈O₃N₂ Ber. C 66,20 H 9,15% Gef. C 66,08 H 9,16%

Saurer Teil von der partiellen Verseifung 850 mg, Sdp._{0,05} 127—131°. 100 mg in Eisessig hydriert, Katalysator 30 mg PtO₂ (vorhydriert). Aufnahme 1,1 Mol. H₂. Hydrierungsprodukt gesättigt gegen C(NO₂)₄.

700 mg mit LiAlH₄ reduziert zum Allo-cycloalkohol XXIV. Allophanat: Smp. 152—156° (viermal aus CH₃OH).

3,718 mg Subst. gaben 9,019 mg CO₂ und 3,061 mg H₂O

C₁₇H₂₈O₃N₂ Ber. C 66,20 H 9,15% Gef. C 66,20 H 9,21%

C) Cyclisation von Dihydro- α - und Dihydro- β -jonylidenessigsäure aus Dihydro- α - bzw. Dihydro- β -jonon nach der Acetylenäthermethode.

Ein früher beschriebener Cyclisationsversuch¹⁾ mit 3 g Dihydro- β -jonylidenessigsäure hatte bei der Veresterung mit CH₃OH—H₂SO₄ 1,24 g unveresterbare Teile = α -Bicyclosäure XIII ergeben. Der veresterte Teil (1,80 g) wurde destilliert.

UV.-Spektrum: λ 280 m μ : log $\epsilon = 1,5$; 260:2,4; 240:3,3; 220:3,8.

185 mg nahmen bei der Hydrierung in Eisessig (40 mg vorhydriertes PtO₂) 1 Mol H₂ auf. Gesättigt gegen C(NO₂)₄.

470 mg wurden mit LiAlH₄ zum Alkohol XXIV reduziert. Allophanat: Smp 141—145° (fünfmal aus CH₃OH).

3,760 mg Subst. gaben 9,122 mg CO₂ und 3,102 mg H₂O

3,540 mg Subst. gaben 0,295 cm³ N₂ (21°/724 mm)

C₁₇H₂₈O₃N₂ Ber. C 66,20 H 9,15 N 9,09%

Gef. „ 66,21 „ 9,23 „ 9,22%

D) Cyclisation von α -Jonylidenessigsäure aus Dihydro- α -jonon nach Reformatzky.

Reformatzky. Ansatz 12 g Dihydro- α -jonon (VIII), 11,5 g Bromessigester, 5 cm³ Benzol, 10 cm³ Äther, 5 g Zink. Ausführung wie bei B). Erhalten 15,2 g (88%) Oxyester IX, Sdp._{0,1} 115—118°. Analysenfraktion: Sdp._{0,1} 116—118°; $d_4^{20} = 0,9794$; $n_D^{20} = 1,4743$; M_D ber. für C₁₇H₃₀O₃ |₁ 81,22; gef. 81,10.

3,721 mg Subst. gaben 9,884 mg CO₂ und 3,592 mg H₂O

C₁₇H₃₀O₃ Ber. C 72,30 H 10,71% Gef. C 72,48 H 10,80%

Pyrolyse des Acetoxyesters X. 13,2 g Oxyester IX acetyliert wie bei B). Erhalten 14,6 g Acetat X, Sdp._{0,1} 115—119°. Pyrolyse bei 350° und 730 mm. Wiederholung der Operation wie bei B). Erhalten 10,5 g Ester XII. Analysenfraktion: Sdp._{0,08} 103°, $d_4^{20} = 0,9502$; $n_D^{20} = 1,4957$; M_D ber. für C₁₇H₂₈O₂ |₂ 79,22; gef. 81,21; $EM_D = +1,99$.

3,929 mg Subst. gaben 11,112 mg CO₂ und 3,732 mg H₂O

C₁₇H₂₈O₂ Ber. C 77,22 H 10,68% Gef. C 77,18 H 10,63%

¹⁾ Helv. 33, 1135 (Exp. Teil) (1949).

Säure XI. 5 g Ester XII wurden mit 15-proz. KOH—CH₃OH verseift (vgl. B). Erhalten 4,2 g Säure XI, Sdp._{0,1} 128—132°. Mittelfraktion 131°; $d_4^{20} = 0,9867$; $n_D^{20} = 1,4984$; M_D ber. für C₁₅H₂₄O₂ $\left[\begin{smallmatrix} 2 \\ 2 \end{smallmatrix} \right]$ 69,87; gef. 70,28; $EM_D = +0,41$.

3,950 mg Subst. gaben 11,013 mg CO₂ und 3,642 mg H₂O

C₁₅H₂₄O₂ Ber. C 76,22 H 10,24% Gef. C 76,08 H 10,32%

Cyclisation von Säure XI. Ansatz 3,7 g. Ausführung wie früher beschrieben. Die partielle Veresterung ergab 1,65 g saure und 2,4 g neutrale Teile.

a) Saurer Teil: die Reduktion mit LiAlH₄ lieferte Alkohol XXII. Allophanat: Smp. 193,5—194,5°.

b) Neutralteil: Die Destillation ergab 1,6 g Allo-bicycloester XX, Sdp._{0,15} 90—92°; $d_4^{20} = 0,9857$; $n_D^{20} = 1,4866$; M_D ber. für C₁₆H₂₆O₂ $\left[\begin{smallmatrix} 1 \\ 1 \end{smallmatrix} \right]$ 72,87; gef. 72,99.

UV.-Spektrum: λ 280 m μ : log $\epsilon = 1,8$; 260:2,9; 240:3,0; 220:3,5.

3,605 mg Subst. gaben 10,147 mg CO₂ und 3,386 mg H₂O

C₁₆H₂₆O₂ Ber. C 76,75 H 10,47% Gef. C 76,82 H 10,51%

105 mg wurden in Eisessig hydriert (50 mg PtO₂ vorhydriert). Aufnahme 1 Mol H₂; Hydrierungsprodukt gesättigt gegen C(NO₂)₄.

600 mg wurden zum Alkohol XXIV reduziert. Allophanat: Smp. 177—178° (fünfmal aus CH₃OH).

3,780 mg Subst. gaben 9,194 mg CO₂ und 3,103 mg H₂O

C₁₇H₂₈O₃N₂ Ber. C 66,20 H 9,15% Gef. C 66,38 H 9,19%

Cyclisation des Esters XII. 5 g Ester XII gaben bei der Cyclisation 2,95 g neutrale und 1,7 g saure Teile.

a) Saure Teile: bei der partiellen Veresterung 500 mg reagiert, 1,1 g sauer geblieben = β -Bicyclosäure XVI. Bei der fraktionierten Kristallisation zwei Präparate erhalten: 1) Smp. 154,5—156° und 2) Smp. 98—101°.

1) 3,877 mg Subst. gaben 10,800 mg CO₂ und 3,563 mg H₂O

2) 3,849 mg Subst. gaben 10,769 mg CO₂ und 3,539 mg H₂O

C₁₅H₂₄O₂ Ber. C 76,22 H 10,24%

Gef. 1) „ 76,02 „ 10,28% 2) C 76,35 H 10,24%

b) Neutralteil: Die partielle Verseifung ergab 800 mg Allobicyclosäure XIX. 2,15 g α -Bicycloester XV blieben unverseift. Dieser zeigte Sdp._{0,05} 88—96°; Destillat 1,85 g.

3,408 mg Subst. gaben 9,666 mg CO₂ und 3,313 mg H₂O

C₁₇H₂₈O₂ Ber. C 77,22 H 10,68% Gef. C 77,40 H 10,88%

1,45 g Ester XV wurden mit LiAlH₄ reduziert. Erhalten 1,1 g Alkohol XXII, Sdp._{0,15} 95—97°. Allophanat: Smp. 193,5—194,5°.

Die Allobicyclosäure XIX wurde mit CH₃OH—H₂SO₄ rückverestert. Sdp._{0,05} 95° (Methylester XX); $d_4^{20} = 0,9808$; $n_D^{20} = 1,4866$; M_D ber. für C₁₆H₂₆O₂ $\left[\begin{smallmatrix} 1 \\ 1 \end{smallmatrix} \right]$ 72,87; gef. 73,35.

132 mg Ester XX wurden hydriert (Eisessig, PtO₂). Aufnahme 1 Mol. 450 mg wurden reduziert. Alkohol XXIV gab Allophanat: Smp. 177—178°. Identisch mit dem Präparat von der Cyclisation der Säure.

3,760 mg Subst. gaben 9,145 mg CO₂ und 3,045 mg H₂O

2,952 mg Subst. gaben 0,239 cm³ N₂ (20°/718 mm)

C₁₇H₂₈O₃N₂ Ber. C 66,20 H 9,15 N 9,08%

Gef. „ 66,37 H 9,06 „ 8,91%

F) Einige weitere Farnesolabkömmlinge.

Cis-reiches Farnesol XXV. 2 g Farnesyssäureester IV (dargestellt wie unter B) beschrieben) wurden mit LiAlH₄ reduziert. Erhalten 1,5 g Farnesol XXV, Sdp._{0,2} 104

bis 106°. Nach Reinigung über das saure Phthalat zeigte das Präparat: $d_4^{21} = 0,8844$; $n_D^{21} = 1,4872$; M_D ber. für $C_{15}H_{26}O$ $\left[\begin{smallmatrix} 3 \\ 3 \end{smallmatrix} \right]$ 71,59; gef. 72,38.

3,718 mg Subst. gaben 11,012 mg CO_2 und 3,886 mg H_2O

$C_{15}H_{26}O$ Ber. C 81,02 H 11,79% Gef. C 80,83 H 11,68%

Allophanat: Smp. 85—86° (viermal aus C_2H_5OH), zersetzt sich in kurzer Zeit. Mischsmp. mit einem Präparat vom Smp. 92° (Farnesolsynthese nach *Ruzicka*) lag bei 89°.

3,802 mg Subst. gaben 9,216 mg CO_2 und 3,081 mg H_2O

$C_{17}H_{28}O_3N_2$ Ber. C 66,20 H 9,15% Gef. C 66,15 H 9,07%

Monocyclo-farnesol XXVI. 0,73 g Dihydro- β -jonyliden-essigsäureester wurden mit $LiAlH_4$ reduziert. Der Alkohol zeigte $n_D^{22} = 1,494$.

3,923 mg Subst. gaben 11,670 mg CO_2 und 4,105 mg H_2O

$C_{15}H_{26}O$ Ber. 81,02 H 11,79% Gef. C 81,18 H 11,70%

Allophanat: Smp. 187—189° (Präparat 1); daneben ein leichter lösliches Präparat 2, Smp. 160—165° (aus Alkohol).

1. 3,780 mg Subst. gaben 9,270 mg CO_2 und 3,171 mg H_2O

2. 3,484 mg Subst. gaben 8,453 mg CO_2 und 2,821 mg H_2O

$C_{17}H_{28}O_3N_2$ Ber. C 66,20 H 9,15%

Gef. 1) „ 66,92 „ 9,36%; 2) C 66,21 H 9,06%

Oxyester XXVIII aus α -Jonon. 19,2 g α -Jonon (XXVII) wurden mit 16,7 g Bromessigester (Verdünnungsmittel 20 cm³ abs. Äther und 5 cm³ Benzol) und 7,5 g Zink nach *Reformatsky* umgesetzt. Oxyester XXVIII 23,5 g, Sdp._{0,04} 108—111°. Zur Abtrennung noch vorhandenen Ketons wurde das Produkt mit 5 g *Girard*-Reagens P behandelt. Erhalten ketonfreier Oxyester 21 g, Sdp._{0,1} 112—113°; $d_4^{20} = 0,9766$; $n_D^{20} = 1,4783$; M_D ber. für $C_{17}H_{28}O_3$ $\left[\begin{smallmatrix} 2 \\ 2 \end{smallmatrix} \right]$ 80,75; gef. 81,37.

2,911 mg Subst. gaben 7,758 mg CO_2 und 2,642 mg H_2O

$C_{17}H_{28}O_3$ Ber. C 72,82 H 10,07% Gef. C 72,73 H 10,16%

Reduktion zum Glykol XXIX. 20 g Ester XXVIII in 20 cm³ abs. Äther wurden bei Zimmertemperatur unter Rühren mit einer Aufschlemmung von 3 g $LiAlH_4$ (fein pulverisiert) in 150 cm³ abs. Äther im Laufe von 20 Min. zugetropft. Nach beendeter Zugabe rührte man noch 20 Min. weiter. Dann zerstörte man unter Kühlen mit Eiswasser das überschüssige Hydrid. Der gebildete Niederschlag wurde mit 150 cm³ 10-proz. H_2SO_4 gelöst. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Lösung noch zweimal mit Äther ausgezogen. Die neutral gewaschene Ätherlösung lieferte 17,4 g zähflüssiges Öl. Bei der Destillation erhielt man neben einem kleinen Vorlauf 16 g Glykol XXIX, Sdp._{0,1} 130 bis 131°. $d_4^{20} = 0,9723$; $n_D^{20} = 1,4986$; M_D ber. für $C_{16}H_{26}O_2$ $\left[\begin{smallmatrix} 2 \\ 2 \end{smallmatrix} \right]$ 71,38; gef. 71,95.

3,200 mg Subst. gaben 8,854 mg CO_2 und 3,111 mg H_2O

$C_{16}H_{26}O_2$ Ber. C 75,56 H 11,00% Gef. C 75,51 H 10,87%

Wasserabspaltung zum „Dehydro-monocyclo-isofarnesol“ XXX. 7,5 g Glykol XXIX wurden durch Kochen am Rückfluss mit 13 g Acetanhydrid während 4 Std. acetyliert. Erhalten 4,9 g einer Fraktion vom Sdp._{0,2} 108—114° (hauptsächlich Acetat von Monoalkohol XXX, neben wenig Diacetat von Glykol XXIX); 2,5 g Rückstand. Die Verseifung der Fraktion 108—114° lieferte 4,4 g Rohalkohol, wovon 3,7 g bei 98—103° (0,15 mm) übergingen. Die Reinigung über die Phtalestersäure ergab 2,4 g reinen Alkohol XXX. Sdp._{0,05} 93—94°; $d_4^{21} = 0,9369$; $n_D^{21} = 1,5194$; M_D ber. für $C_{15}H_{24}O$ $\left[\begin{smallmatrix} 3 \\ 3 \end{smallmatrix} \right]$ 69,39; gef. 71,49; $EM_D = +2,10$.

3,842 mg Subst. gaben 11,504 mg CO_2 und 3,688 mg H_2O

$C_{15}H_{24}O$ Ber. C 81,76 H 10,98% Gef. C 81,71 H 10,74%

Das Allophanat war schmierig.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Herr W. Manser) ausgeführt. Die UV.-Spektren verdanken wir Herrn Dr. O. Häfliger, das IR.-Spektrum Herrn Dr. H. H. Günthard (Aufnahme im Spektro-Photometer von Baird).

Zusammenfassung.

Der Verlauf der Cyclisation von Farnesylsäure und der Dihydrojonylidenessigsäuren sowie der entsprechenden Ester zu bicyclischen Isomeren hängt davon ab, ob die aliphatischen bzw. monocyclischen Ausgangssubstanzen an der zur Carboxylgruppe α, β -ständigen Doppelbindung cis- oder trans-Form besitzen. Trans-Verbindungen liefern α -Bicycloprodukte. Aus cis-reichem Ausgangsmaterial erhielt man daneben grosse Mengen bicyclischer Produkte mit anderem Kohlenstoffskelett, die wir als sog. „Allobicyclo-Verbindungen“ bezeichnen. Die α -Bicycloverbindungen sind immer von gewissen Mengen der β -Isomeren begleitet, welche durch selektive Umesterung mit Ameisensäure abgetrennt werden können. Von allen 3 isomeren bicyclischen Säuren sowie von den entsprechenden, durch Reduktion der Ester mit LiAlH_4 erhaltenen Alkoholen wurden mehrere stereoisomere Formen isoliert.

Es wurden noch je ein cis-reiches Farnesol und ein Monocyclofarnesol, ferner ein „Dehydro-monocyclo-isofarnesol“ hergestellt.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

209. Zur Kenntnis der Diterpene.

63. Mitteilung¹⁾.

Über zwei Cyclisationen in der Diterpenreihe

von A. Caliezi²⁾ und H. Schinz.

(13. VI. 52.)

Nachdem wir aliphatische und monocyclische Sesquiterpenverbindungen in bicyclische Isomere verwandeln konnten³⁾, führten wir zwei Cyclisationen in der Diterpenreihe zu tricyclischen Verbindungen aus. Im Beispiel A) erfolgte die Bildung der 3 Ringe in einer Operation, bei B) wurde der dritte Ring in einer besondern Stufe mittels Wasserabspaltung geschlossen.

¹⁾ 62. Mitteilung: Helv. **35**, 817 (1952).

²⁾ Vgl. A. Caliezi, Diss. ETH., erscheint demnächst.

³⁾ F. Zobrist & H. Schinz, Helv. **32**, 1192 (1949); A. Caliezi & H. Schinz, Helv. **32**, 2556 (1949); **33**, 1129 (1950); **35**, 1637 (1952); A. Caliezi, E. Lederer & H. Schinz, Helv. **34**, 879 (1951); L. Colombi & H. Schinz, Helv. **35**, 1066 (1952).