

Eine Mittelfraktion, die mit Chloroform/0,5% Methanol eluiert wurde, war amorph und konnte nicht identifiziert werden. Mit Chloroform/2% Methanol wurde noch wenig unverändertes Chanoclavin herausgelöst.

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. W. Schöniger) ausgeführt. Die UV.- und IR.-Spektren wurden in unserer spektralanalytischen Abteilung (Leitung Dr. H. G. Leemann) aufgenommen.

#### SUMMARY.

By selection of certain strains of the ergot fungus found on *Pennisetum typhoideum* Rich. (a tropical millet) and modifying the substrate we succeeded in increasing the alkaloid yield in saprophytic cultures up to 1000—1500 mg alkaloids per liter of culture filtrate and increasing the alkaloid content of the mycelium to 1% of its dry weight.

From these *in vitro* cultures we succeeded in isolating four new ergot alkaloids besides the three previously obtained. The new alkaloids are *isopeňničlavin* (formula VI), the isomer of *penniclavín* (formula V); *setoclavin* (formula III) and *isosetoclavin* (formula IV), an alkaloid pair; and *chanoclavin* (formula IX), a tricyclic secondary base. Chanoclavin is a new type of ergot alkaloid, containing an opened D ring. The complete structural formulas and configurations of the new alkaloids have been described.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium *Sandoz*, Basel.

---

## 151. Untersuchungen über den sterischen Verlauf säure-katalysierter Cyclisationen bei terpenoiden Polyenverbindungen.

1. Mitteilung.

**Cyclisation der 7,11-Dimethyl-2(trans), 6(trans), 10-dodecatrien- und der 7,11-Dimethyl-2(cis), 6(trans), 10-dodecatrien-säure von P. A. Stadler<sup>1)</sup>, A. Nechvatal<sup>2)</sup>, A. J. Frey und A. Eschenmoser.**

Herrn Prof. Dr. T. Reichstein zum 60. Geburtstag gewidmet.

(29. V. 57.)

#### A. Einleitung.

Die Fortschritte der Konstitutionsforschung auf dem Gebiete der alicyclischen Terpenverbindungen während der letzten Jahre und vor allem die überraschenden Ergebnisse der jüngsten experimentellen Forschung über die Biogenese von Vertretern dieser Naturstoffklasse haben nicht zuletzt auch ein erhöhtes Interesse an dem schon lange

<sup>1)</sup> Vgl. auch P. Stadler, Diss. ETH Zürich, 1957.

<sup>2)</sup> University of St. Andrews, Chemistry Department, Queens College, Dundee Angus (Scotland).

bekannten, für die Chemie der Terpene seit jeher besonders bedeutungsvollen Reaktionstypus der säurekatalysierten Cyclisation von Polyenverbindungen geweckt. Die an sich schon ziemlich alte spekulative Vorstellung<sup>3)</sup>, wonach die komplexen Kohlenstoffgerüste solcher Naturstoffe durch Cyclisation entsprechend ungesättigter, aliphatischer Vorläufer entstehen könnten, darf nämlich heute als experimentell fundierte Hypothese, d. h. für spezielle Fälle wie den des Lanosterins, als erwiesen betrachtet werden<sup>4)</sup>. Bei allen Vorbehalten, die man naturgemäß beim heutigen Stand der Kenntnisse jeglicher mechanistischen Interpretation solcher biologischer, enzymatisch gesteuerter Cyclisationsreaktionen anzubringen hat, weist doch die sehr weitgehende formale Analogie<sup>5)</sup> zwischen ihrem strukturellen Verlauf und demjenigen entsprechender säurekatalysierter Cyclisationen zumindest auf die Möglichkeit hin, dass die den letzteren zugrundeliegenden Gesetzmäßigkeiten in adäquater Weise auch für die in Frage stehenden biologischen Vorgänge Gültigkeit besitzen könnten. Der bemerkenswerte Erfolg, den z. B. die biogenetische Isoprenregel<sup>5t)</sup> in der Gruppe der Triterpene aufzuweisen hat, ist als gewichtige Stütze dieser Annahme zu werten. Solche Zusammenhänge sind es, die heute ein besonderes Interesse am Reaktionstypus der säurekatalysierten Cyclisation rechtfertigen, gleichzeitig aber auch eine Vertiefung unserer diesbezüglichen Kenntnisse als wünschenswert erscheinen lassen.

Der weitaus überwiegende Teil der bisher angestellten Untersuchungen über säurekatalysierte Cyclisationen des hier in Betracht fallenden Typus sind – in den vergangenen Jahren besonders von *H. Schinz* und seinen Mitarbeitern<sup>6)</sup> – im Hinblick auf die Fest-

<sup>3)</sup> *R. Robinson*, J. Soc. chem. Ind. **53**, 1062 (1934); *L. Ruzicka*, Angew. Chem. **51**, 5 (1938); *W. Sandermann*, Ber. deutsch. chem. Ges. **71**, 2005 (1938).

<sup>4)</sup> Vgl. die zusammenfassende Darstellung über die Biogenese des Cholesterins von *J. W. Cornforth*, Rev. of Pure and Applied Chemistry **4**, 275 (1954), sowie die folgende Auswahl seither erschienener Arbeiten: *T. T. Tchen & K. Bloch*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 6085 (1955); **78**, 1516 (1956); *R. B. Clayton & K. Bloch*, J. biol. Chemistry **218**, 305, 319 (1956); *H. Nicolaides, O. K. Reiss & R. G. Langdon*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1535 (1955); *N. L. R. Bucher & K. McGarrahan*, J. biol. Chemistry **222**, 1 (1956); *W. Sandermann & H. Stockmann*, Naturwissenschaften **43**, 580 (1956); *W. G. Dauben & T. W. Hutton*, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2647 (1956); *W. G. Dauben & J. H. Richards*, *ibid.* **78**, 5329 (1956); *W. G. Dauben, Y. Ban & J. H. Richards*, *ibid.* **79**, 968 (1957); *J. W. Cornforth, I. Youhotsky Gore & G. Popjak*, Biochem. J. **65**, 94 (1957).

<sup>5)</sup> a) *R. B. Woodward & K. Bloch*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 2023 (1953); b) *A. Mondon*, Angew. Chem. **65**, 333 (1953); c) *L. Ruzicka, A. Eschenmoser & H. Heusser*, Experientia **9**, 362 (1953); d) *E. Wenkert*, Chem. Ind. **1955**, 282; e) *G. Stork & A. W. Burgstahler*, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5068 (1955); f) *A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger & D. Arigoni*, Helv. **38**, 1890 (1955); cf. *L. Ruzicka* in *A. R. Todd*, Perspectives in Organic Chemistry **1956**, S. 265–314; g) *K. Bloch* in *D. E. Green*, Currents in Biochemical Research **1956**, 474.

<sup>6)</sup> Vgl. z. B. die kürzlich erschienene Arbeit von *H. Schinz* und Mitarb., Helv. **39**, 1269 (1956); daselbst auch Literatur über frühere Arbeiten.

legung des strukturellen Verlaufs durchgeführt worden. Als Folge davon, sowie auf Grund der heutigen Erfahrung über Carbonium-ion-Reaktionen im allgemeinen, können die strukturellen Aspekte der Reaktion als im wesentlichen bekannt betrachtet werden, d. h. es ist heute möglich, die konstitutionellen Voraussetzungen der Reaktion anzugeben und auch in den meisten Fällen ihren Verlauf in präparativer Hinsicht qualitativ vorauszusagen.

Über den sterischen Verlauf solcher Reaktionen sind zwar nebst vereinzelten älteren Arbeiten besonders in neuerer Zeit einige wichtige Untersuchungen angestellt worden<sup>7)</sup>), das experimentelle Material ist jedoch noch zu lückenhaft, als dass man z. B. Sicheres über dessen Abhängigkeit von konstitutionellen Faktoren oder Reaktionsbedingungen aussagen könnte. So war man z.B. bei den Versuchen einer chemischen<sup>8)</sup> Interpretation des Verlaufs biologischer Cyclisationen auf Vorstellungen und stereochemische Regeln angewiesen<sup>5d-f)</sup>), die zwar im Hinblick auf die bei verwandten elektrophilen Additionsreaktionen gemachten Erfahrungen, wie auch vom theoretischen Standpunkt aus als plausibel gelten können, die aber bezüglich des Verlaufs säurekatalysierter Cyclisationen experimentell nicht oder nur andeutungsweise fundiert sind. Eine weitere Bearbeitung dieses Gebietes könnte nebst ihren präparativen Aspekten vor allem auch zur Kenntnis des Mechanismus säurekatalysierter Cyclisationen beitragen; denn was schliesslich diese letztere Frage anbelangt, so weiss man darüber insofern noch wenig, als die diesbezüglichen Vorstellungen hauptsächlich auf Analogieschlüssen beruhen, die sich ihrerseits auf die heute gültigen Anschauungen über die Eigenschaften von Carboniumion-Reaktionen im allgemeinen<sup>9)</sup> sowie über den Mechanismus verwandter elektrophiler Additionsreaktionen im speziellen<sup>10)</sup> stützen.

In diesem Sinne haben wir in letzter Zeit Versuche durchgeführt, den sterischen Verlauf der Cyclisation von einigen terpenoiden, d. h. im oben erwähnten Zusammenhang als geeignet erscheinenden Modellsubstanzen abzuklären; die dabei erzielten Ergebnisse sollen nun in den vorliegenden und in nachfolgenden Arbeiten mitgeteilt werden.

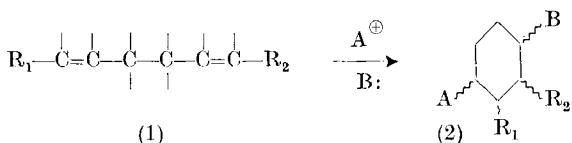
<sup>7)</sup> Vgl. die auf S. 1378 erwähnten Arbeiten sowie Lit. daselbst.

<sup>8)</sup> Das heisst unter willkürlicher Benützung der für säurekatalysierte Cyclisationen als gültig anzunehmenden Regeln.

<sup>9)</sup> Vgl. z. B. S. Winstein, Some recent aspects of carbonium ion behaviour, *Experientia Suppl.* II, 137 (1955).

<sup>10)</sup> Vgl. z. B. die Untersuchungen über den Mechanismus der säurekatalysierten Hydratation von Olefinen: R. W. Taft, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 5372 (1952); J. B. Levy, R. W. Taft & L. P. Hammett, *ibid.* **75**, 1253 (1953); R. W. Taft, E. Lee Pinlee, P. Riesz & Ch. A. De Fazio, *ibid.* **77**, 1584 (1955); E. Lee Pinlee & R. W. Taft, *ibid.* **78**, 5807 (1956); L. Cannell & R. W. Taft, *ibid.* **78**, 5812 (1956); P. B. D. De la Mare, E. D. Hughes, C. K. Ingold & J. Pockier, *J. chem. Soc.* **1954**, 2930. Vgl. auch R. A. Barnes et al.<sup>21a</sup>.

Verschiedene Aspekte des sterischen Verlaufs säurekatalysierter Cyclisationen sind bereits bei einer früheren Gelegenheit<sup>5f)</sup> und ebenso in einer Arbeit von *G. Stork & A. W. Burgstahler*<sup>5e)</sup> erörtert worden.



Bei der Untersuchung von Reaktionen des allgemeinen Typus (1) → (2) kann vor allem die Frage interessieren, ob und unter welchen Voraussetzungen die Additionsvorgänge an den beteiligten Doppelbindungen im Sinne von stereoelektronisch kontrollierten, spezifischen trans-Additionen erfolgen (antiplanare Additionen<sup>11</sup>)) oder ob es sich dabei um vorwiegend sterisch kontrollierte, potentiell stereospezifisch ablaufende Vorgänge handelt („formale“ cis- oder trans-Additionen). Die in der Bezeichnung „antiplanare Addition“ liegende konstellative Spezifizierung in der Beschreibung solcher Reaktionen stützt sich u.a. auf die im vorliegenden Zusammenhang besonders interessierenden Feststellungen über den sterischen Verlauf gewisser elektrophiler Additionsreaktionen in konstellativ fixierten, alicyclischen Systemen. In letzteren äussert sich die Stereospezifität von trans-Additionen unter bestimmten kinetischen und konstitutionellen Voraussetzungen in einer eindeutigen Bevorzugung des diaxialen (= antiplanaren<sup>12</sup>) Additionsmodus. Während nach den bisherigen Erfahrungen diese Regel für kationoid und unter Bedingungen der kinetischen Kontrolle ablaufende Halogenierungs- und verwandte Reaktionen (z. B. Anlagerung von HOBr usw.) zuzutreffen scheint, konnte sie bezeichnenderweise bei entsprechenden, von D. H. R. Barton *et al.*<sup>13</sup>) eigens zur Prüfung dieser Frage angestellten Versuchen der Anlagerung von HCl am Steroidolefine<sup>14</sup>) nicht bestätigt werden. Andererseits ist hinwiederum bekannt, dass unter bestimmten Reaktionsbedingungen die kationoide Anlagerung von HJ bzw. HBr an  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigte Säuren, wie Tiglin<sup>15</sup>), Angelika<sup>15</sup>) und 1-Cyclohexen-1-carbonsäure<sup>16</sup>), sowie an 1,2-Dimethyl-1-cyclohexen<sup>17</sup>) einen weitgehend stereospezifischen Verlauf im Sinne einer trans-Addition nehmen kann.

Einen Einblick in die diesbezüglichen Verhältnisse bei säurekatalysierten Cyclisationen kann im Rahmen einer präparativ orientierten Bearbeitung des Problems bis zu einem gewissen Grade dadurch gewonnen werden, dass man die Abhängigkeit des sterischen Reaktionsergebnisses von der jeweiligen Konfiguration des Ausgangsproduktes abklärt. Für Cyclisationen des Typus (1)  $\rightarrow$  (2), die bezüglich beider Doppelbindungen nach dem Schema der antiplanaren Addition ablaufen würden, gelten theoretisch die in Tab. 1

<sup>11)</sup> In Anlehnung an eine vorgesehene Abänderung von entsprechenden Konstellationsbezeichnungen (Privatmitteilung *V. Prelog*) soll hier der Ausdruck „antiplanare Addition“ an Stelle des bisher gebräuchlichen Begriffs „antiparallele Addition“ benutzt werden.

<sup>12)</sup> Über das Prinzip einer theoretischen Begründung dieser Antiplanaritätsregel vgl. E. Y. Corey, *Experientia* **9**, 329 (1953); J. Amer. chem. Soc. **76**, 175 (1954).

13) a) *G. H. Alt & D. H. R. Barton*, *J. chem. Soc.* **1954**, 4284; b) *D. H. R. Barton*, *Experientia Suppl. II*, 121 (1955); c) *D. H. R. Barton & R. C. Cookson*, *Quart. Rev.* **10**, 44 (1956); d) *D. H. R. Barton, A. Da S. Campos-Neves & R. C. Cookson*, *J. chem. Soc.* **1956**, 3500.

<sup>14)</sup> 5-Cholesten und 3-Methyl-2-cholesten.

<sup>15)</sup> R. E. Buckles, G. V. Mock & L. Locatell, Chem. Reviews 55, 659 (1955).

<sup>16</sup>) W. R. Vaughan, R. L. Craven, R. Q. Little & C. Schoenthaler, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1594 (1955).

<sup>17)</sup> G. S. Hammond & Th. D. Nevitt, J. Amer. chem. Soc., **76**, 4121 (1954).

aufgeführten Korrelationen<sup>5e-f</sup>). Ein in konstellativer Hinsicht charakteristisches Kriterium wäre in solchen Fällen die bezüglich der primär vorliegenden Ringkonstellation äquatoriale Lage der Addenden A und B<sup>5f</sup>)<sup>18</sup>).

Tabelle 1.

Konfiguration von (1)	Relative Konfiguration von (2)	
	bei Cyclisation über Sesselfaltung <sup>5f</sup> )	bei Cyclisation über Wannenfaltung <sup>5f</sup> )
trans-trans <sup>19</sup> )	trans-trans-trans <sup>20</sup> )	trans-cis-trans
cis-trans	cis-cis-trans	cis-trans-trans
trans-cis	trans-cis-cis	trans-trans-cis
cis-cis	cis-trans-cis	cis-cis-cis

Zahlreiche Umstände sind allerdings denkbar, die einer im gewünschten Sinne eindeutigen Interpretation der Resultate solcher Untersuchungen entgegenstehen dürften. So kann ein Cyclisationsergebnis in sterischer Hinsicht insofern ein Artefakt darstellen, als für das Ausgangsprodukt unter den Reaktionsbedingungen der Cyclisation häufig die Möglichkeit einer vor der Ringschlußstufe stattfindenden säurekatalysierten Isomerisierung im Bereich der Doppelbindungen besteht; des weiteren ist z. B. in Betracht zu ziehen, dass auch bei einer sterisch kontrollierten Addition des Reaktionspartners B dessen äquatoriale Lage im Reaktionsprodukt im allgemeinen die bevorzugte sein wird.

Für einen Überblick bezüglich der bisherigen experimentellen Erfahrungen über den sterischen Verlauf von Cyclisationen des hier zur Diskussion gestellten Typus muss auf die einschlägige Literatur<sup>21</sup>) verwiesen werden; nachfolgend seien nur einige spezielle Beispiele kurz erörtert, die im vorliegenden Zusammenhang von unmittelbarem Interesse sind.

In den dreissiger Jahren haben *R. P. Linstead* und Mitarb.<sup>22</sup>) die Cyclisation von Butenylcyclohexenen des Typus (3) untersucht und festgestellt, dass dabei unter relativ milden Reaktionsbedingungen ( $\text{AcOH}/\text{Ac}_2\text{O}/\text{H}_2\text{SO}_4$ /Zimmertemperatur) bicyclische Re-

<sup>18</sup>) Vgl. die Analogie zu den konstellativen Voraussetzungen von gewissen, unter Ringverengung ablaufenden *Wagner-Meerwein*'schen Umlagerungen in alicyclischen Systemen (*D. H. R. Barton & R. C. Cookson, I. c.*<sup>13c</sup>); *D. H. R. Barton*, *Experientia* **6**, 316 (1950)).

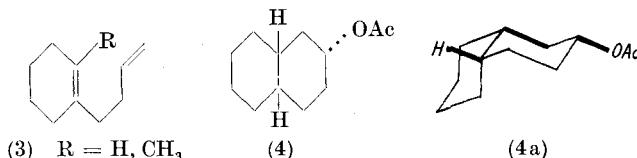
<sup>19</sup>) Bezuglich der beiden Doppelbindungen.

<sup>20</sup>) Bezuglich der Substituenten A,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und B.

<sup>21</sup>) a) Sterischer Verlauf und Mechanismus verwandter Cyclisationen in der aromatischen Reihe: *Roderick A. Barnes & Roy T. Gottesman*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 35 (1952); **75**, 3004 (1953); **78**, 5388 (1956); *R. A. Barnes & A. D. Olin*, *ibid.* **78**, 3830 (1956). — b) Stereochemie der durch Cyclisation erhaltenen Ironen: *Y.-R. Naves*, *Helv.* **31**, 1103 (1948); *Bull. Soc. chim. France* **1953**, 551; **1954**, 321. — c) Cyclisationreaktionen bei Caryophyllen: *A. Aebi, D. H. R. Barton, A. W. Burgstahler & A. S. Lindsey*, *J. chem. Soc.* **1954**, 4659; *D. H. R. Barton & A. Nickon*, *ibid.* **1954**, 4665; sowie frühere Arbeiten. — d) Cyclisation von  $\alpha$ -Onocerin zu  $\gamma$ -Onocerin: *D. H. R. Barton & K. H. Overton*, *J. chem. Soc.* **1955**, 2639. — e) Pyrethrosin: *D. H. R. Barton & P. De Mayo*, *J. chem. Soc.* **1957**, 150. — f) Absolute Konfiguration von (–)-Linalool; sterischer Verlauf der partiell asymmetrisch ablaufenden Cyclisation von (–)-Linalool zu (+)- $\alpha$ -Terpineol: *V. Prelog & E. Watanabe*, *Liebigs Ann. Chem.* **603**, 1 (1957).

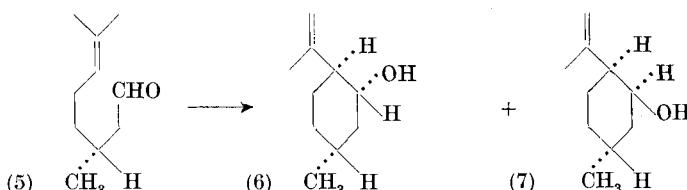
<sup>22</sup>) *D. C. Hibbit & R. P. Linstead*, *J. chem. Soc.* **1936**, 470; *R. P. Linstead, A. B. L. Wang, J. H. Williams & K. D. Errington*, *ibid.* **1937**, 1136; *R. P. Linstead, A. F. Millidge & A. L. Walpole*, *ibid.* **1937**, 1140.

aktionsprodukte entstehen, welche — wie heute feststeht<sup>23)</sup> — Derivate des cis-Decalins sind. Eine mechanistische Deutung des sterischen Verlaufs dieser Reaktionen haben erstmals G. Stork und Mitarb.<sup>23b-c)</sup> gegeben.



Als besonders bemerkenswert darf die Tatsache betrachtet werden, dass im Falle  $R = H$  als einziges definiertes Cyclisationsprodukt das cis-Decalylacetat (4) isoliert wurde; diese Cyclisation schliesst eine anti-*Markownikoff*-Addition in sich, und ihr sterisches Ergebnis entspricht der in Tab. 1 gegebenen Korrelation [vgl. Konstellationsformel (4a)<sup>24)</sup>].

In der älteren Literatur findet sich auch das sterische Ergebnis der Cyclisation von Citronellal<sup>25)</sup>.



Das aus (+)-Citronellal (5) unter dem Einfluss von Acetanhydrid und nachfolgender alkalischer Hydrolyse anfallende Gemisch monocyclischer Alkohole besteht nach Untersuchungen von H. Pickard et al.<sup>26)</sup> hauptsächlich aus (−)-Isopulegol (6) und enthält als Beiproduct das heute als (+)-Neoisopulegol<sup>27)</sup> bezeichnete Isomere (7). Dieses Ergebnis deckt sich im wesentlichen mit der auf konstellationsanalytischen Überlegungen basierenden Erwartung: die Konfiguration des Reaktionshauptproduktes (6) entspricht der Cyclisation über diejenige Sesselfaltung, welche von den insgesamt acht in Betracht fallenden Ringschlusskonstellationen als die thermodynamisch günstigste zu betrachten ist.

In neuerer Zeit haben sich verschiedene Arbeitsgruppen eingehend mit dem im Hinblick auf den formalen Zusammenhang mit den eingangs angedeuteten biologischen Reaktionen besonders interessierenden Verlauf der säurekatalysierten Cyclisation von terpenoiden Verbindungen des Typus (8)–(12) befasst<sup>23)</sup>.

<sup>23)</sup> a) W. G. Dauben, J. B. Rogan & E. J. Blanz, jr., J. Amer. chem. Soc. **76**, 6384 (1954); A. S. Dreiding & A. J. Tomaszewski, *ibid.* **77**, 168 (1955); b) G. Stork & A. W. Burgstahler, *l. c.*<sup>5e)</sup>; c) G. Stork & H. Conroy, J. Amer. chem. Soc. **73**, 4748 (1951).

<sup>24)</sup> Die Ausbeute an Verbindung (4) betrug < 25%. Nach den Angaben von R. P. Linstead et al.<sup>22)</sup> führt die Cyclisation von (3) ( $R = \text{CH}_3$ ), wenn unter ähnlichen Reaktionsbedingungen durchgeführt, u. a. zu einem Gemisch der entsprechenden epimeren 9-Methyl-cis-decalylacetate.

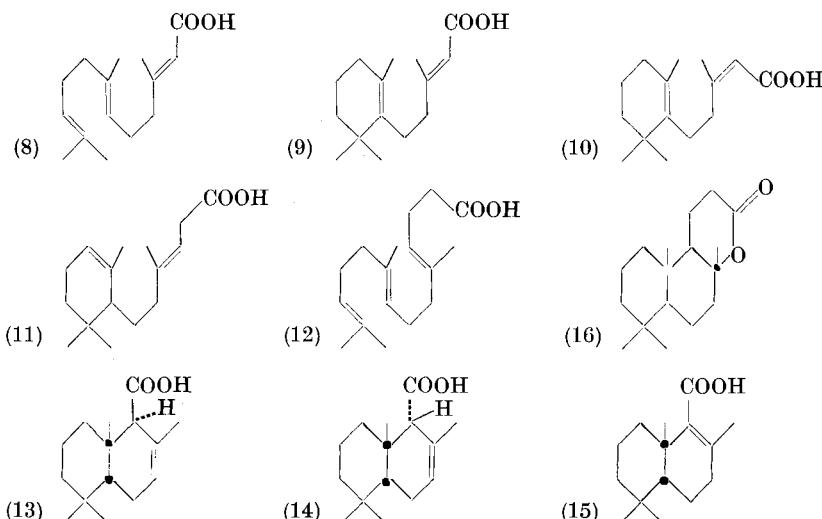
<sup>25)</sup> F. Tiemann & R. Schmidt, Ber. deutsch. chem. Ges. **29**, 914 (1896); F. W. Semmler, *ibid.* **42**, 2014 (1909); C. Price & M. Dickmann, Ind. Eng. Chemistry **38**, 546 (1946).

<sup>26)</sup> R. H. Pickard, H. Hunter, W. Lewcock & H. Smith de Pennington, J. chem. Soc. **1920**, 1248.

<sup>27)</sup> W. Doll, Schimmel-Berichte **1952/53**, 128; vgl. L. Ruzicka, *l. c.*<sup>5f)</sup>.

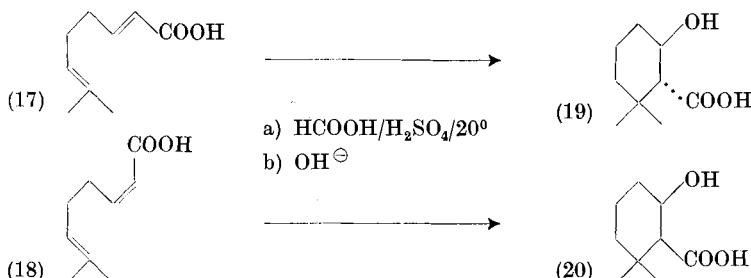
<sup>28)</sup> a) A. Caliezi & H. Schinz, Helv. **32**, 2556 (1949); **33**, 1129 (1950); **35**, 1637 (1952); b) C. Collin-Asselineau, E. Lederer & J. Polonsky, Bull. Soc. chim. France **1950**, 715; c) G. Stork & A. W. Burgstahler, *l. c.*<sup>5e)</sup>; d) P. Dietrich & E. Lederer, Helv. **35**, 1148 (1952); R. E. Wolff & E. Lederer, Bull. Soc. chim. France **1955**, 1466; e) G. Lucius, Angew. Chem. **68**, 247 (1956).

Die Cyclisationsreaktionen in dieser Reihe scheinen unter den bisher zur Anwendung gelangten Reaktionsbedingungen durchwegs sowohl in struktureller als auch in sterischer Hinsicht wenig selektiv zu verlaufen. So z. B. konnte bei der unter verschiedenen Bedingungen versuchten Cyclisation von (12) und entsprechender monocyclischer Verbindungen das *d,l*-Ambreinolid (16) nur in Ausbeuten von weniger als 10% isoliert werden<sup>28 c-d</sup>), und bei der verwandten Cyclisation von (11) wurden nicht weniger als drei isomere tricyclische Fünfring-Lactone erhalten<sup>28 e</sup>). Bei der Cyclisation der aliphatischen Farnesylsäure (8) und ihrer monocyclischen Isomeren (9) und (10) entstanden u. a. stets Gemische von bicyclischen Verbindungen. Von diesen konnten bisher in geringer bis mässiger Ausbeute drei carbobicyclische Säuren in kristallisierter Form isoliert werden<sup>28 a-c</sup>).



Um deren konfigurative Aufklärung haben sich *G. Stork & A. W. Burgstahler*<sup>5e</sup>) bemüht; sie konnten dabei sicherstellen, dass alle drei Säuren die gleiche Art der Ringverknüpfung aufweisen. Nach ihrer Ansicht handelt es sich entsprechend den drei Formelbildern (13) bis (15) um die *cis*-Verknüpfung<sup>29</sup>).

In deutlichem Gegensatz zu diesen relativ komplexen Verhältnissen in der Farnesylsäure-Reihe steht der bei den stereoisomeren 7-Methyl-2,6-octadien-säuren (17) und (18) festgestellte Cyclisationsverlauf.



Unter den angegebenen Reaktionsbedingungen führt der Ringschluss bei beiden Verbindungen einheitlich zu den entsprechenden Hydroxysäuren (19) und (20) und verläuft dem-

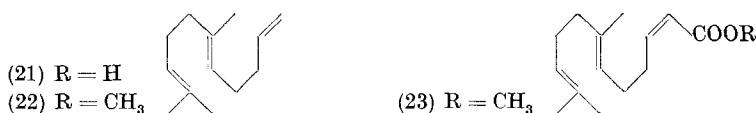
<sup>28</sup>) Vgl. hiezu jedoch die Bemerkungen S. 1393.

nach bezüglich der zur Carbonylgruppe konjugierten Doppelbindung im Sinne einer spezifischen *trans*-Addition<sup>30)</sup>.

Wie aus einer Sichtung der bisherigen Erfahrungen über den sterischen Verlauf säurekatalysierter Cyclisationen, u. a. der oben erwähnten Beispiele, hervorgeht, besteht *in praxi* eine ziemlich ausgewogene Konkurrenz zwischen jenen konstitutionellen und vom Reaktionsmilieu abhängigen Faktoren, welche den jeweiligen sterischen Verlauf solcher Reaktionen bestimmen. Wenn sich auch gewisse Anhaltspunkte abzeichnen<sup>31)</sup>, so scheint es doch verfrüht, aus dem vorliegenden experimentellen Material zuverlässige Verallgemeinerungen ableiten zu wollen.

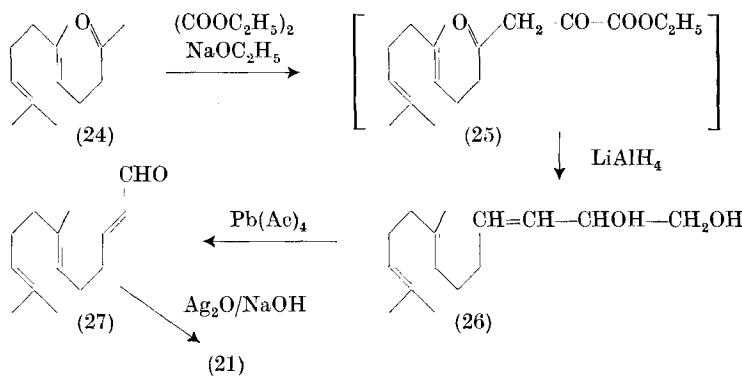
Für unsere eigenen Arbeiten auf diesem Gebiete haben wir vorerst die im Titel genannten stereoisomeren Carbonsäuren bzw. deren Methylester (22) und (23) als Modellsubstanzen gewählt. Diese Wahl erfolgt u. a. im Hinblick auf die Möglichkeit, den im Falle der beiden isoprenologen C<sub>9</sub>-Säuren (17) und (18) festgestellten stereospezifischen Reaktionsverlauf in einem System zu duplizieren, welches eine Analyse des sterischen Reaktionsverlaufs nicht nur in konfigurativer, sondern auch in konstellativer Hinsicht erlaubt.

COOR



### B. Darstellung.

Die Darstellung der *trans-trans*-Säure (21) (R = H) erfolgte in Anlehnung an eine von *R. Helg & H. Schinz*<sup>30a)</sup> für den Fall der *trans*-C<sub>9</sub>-Säure (17) ausgearbeiteten Methode und ist im Reaktionsschema (24) → (27) angedeutet.



<sup>30)</sup> a) *R. Helg & H. Schinz*, *Helv.* **35**, 2406 (1952); b) *G. Gamboni, H. Schinz & A. Eschenmoser*, *ibid.* **37**, 964 (1954); c) *G. Gamboni & H. Schinz*, *ibid.* **39**, 1311 (1956).

<sup>31)</sup> Vgl. z. B. die Diskussion bei *L. Ruzicka, l. c.*<sup>51)</sup>.

Das auf übliche Weise<sup>32)</sup> durch Alkylierung von Acetessigester mit Geranylchlorid und anschliessende Ketonspaltung erhaltene Geranylaceton unterwarf man vorerst der sorgfältigen Fraktionierung in einer *Podbielnik*-Kolonne, wobei nur jene Fraktionen zur weiteren Verwendung gelangten, deren physikalische Eigenschaften unter sich identisch waren und welche bei der als Reinheitstest unter Standardbedingungen durchgeföhrten Umsetzung mit Semicarbazid-acetat authentisches Geranylaceton-semicarbazone in einer Ausbeute von über 90 % lieferten<sup>33)</sup>. Kondensation mit Oxalsäure-diäthylester in Gegenwart von Natriumalkoholat und anschliessende Reduktion des rohen Kondensationsproduktes (25) mit  $\text{LiAlH}_4$  führte in Ausbeuten bis zu 52 % zum dreifach ungesättigten Diol  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$  (26) und dessen Spaltung mit Bleitetraacetat in Benzol zum  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Aldehyd (27). In Übereinstimmung mit der angenommenen Konstitution weist dessen UV.-Spektrum bei  $220 \text{ m}\mu$  einen Extinktionswert  $\varepsilon = 17800$  auf; im IR.-Spektrum finden sich Banden der  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Aldehydgruppierung (2700, 1692 und  $1637 \text{ cm}^{-1}$ ), und das kristallisierte Semicarbazone (Smp. 110°) besitzt das charakteristische UV.-Absorptionsmaximum bei  $264 \text{ m}\mu$  ( $\log \varepsilon = 4,5$ )<sup>35)</sup>. Bezüglich der Konfiguration der zur Carbonylgruppe konjugierten Doppelbindung ist der Verbindung die trans-Anordnung zuzuordnen, denn nach bisherigen Erfahrungen gehen entsprechende cis-Aldehyde dieses Typus äusserst leicht in die stabileren trans-Formen über und können unter üblichen Reaktionsbedingungen nicht gefasst werden<sup>36)</sup>. Dementsprechend fand sich im IR.-Spektrum unseres Aldehyds eine intensive Absorptionsbande bei  $975 \text{ cm}^{-1}$ <sup>37)</sup>.

<sup>32)</sup> Vgl. u. a. *A. Mondon*, Ber. deutsch. chem. Ges. **88**, 724 (1955); *W. G. Dauben, H. L. Bradlow*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5204 (1952).

<sup>33)</sup> Versuche mit einem in analoger Weise aus Nerol gewonnenen Ketongemisch hatten ergeben, dass Geranylaceton unter den zur Anwendung gelangten Bedingungen der Fraktionierung sowohl von Neryl- als auch Linalylaceton abgetrennt werden kann; weiteres vgl. exp. Teil.

<sup>34)</sup> Der bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu dieser Verbindung führende Reaktionsweg dürfte jenem entsprechen, welcher für analog verlaufende Reduktionen von enolisierten  $\beta$ -Ketoestern vorgeschlagen wurde (*A. S. Dreiding & J. A. Hartmann*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 939 (1953)).

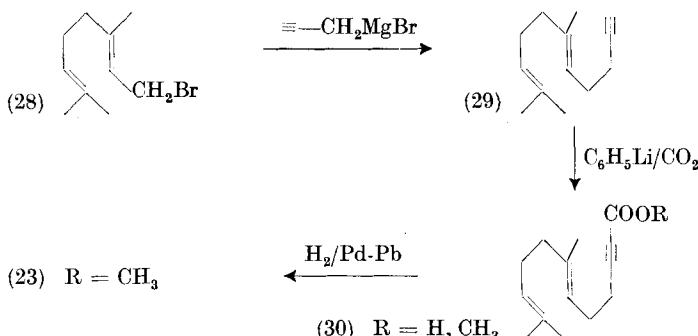
<sup>35)</sup> Bei der sorgfältigen Fraktionierung des Oxydationsproduktes zeigte es sich, dass letzteres geringe Mengen eines wenig tiefen siedenden Nebenproduktes enthalten musste. Auf Grund der spektrographischen Eigenschaften solcher Vorlauf-Fraktionen (vgl. exp. Teil) könnte angenommen werden, dass es sich dabei um den  $\alpha, \beta$ -Dihydroaldehyd gehandelt hat; die Bildung geringer Mengen des entsprechenden Dihydro-diols bei der Reduktion des Äthoxalylketons (25) wäre plausibel.

<sup>36)</sup> Vgl. *G. Gamboni, H. Schinz & A. Eschenmoser*, *l. c.*<sup>30)</sup>; *R. A. Raphael & F. Sondheimer*, J. chem. Soc. **1951**, 2693; *F. Sondheimer*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4040 (1952); *G. Gamboni, V. Theus & H. Schinz*, Helv. **38**, 255 (1955).

<sup>37)</sup> Eine entsprechende Bande bei  $972 \text{ cm}^{-1}$  findet sich auch im IR.-Spektrum des Diols (26); im verwandten Falle der stereoisomeren 2-Buten-1-ole tritt indessen diese Bande sowohl bei der trans- als auch bei der cis-Form auf (*C. F. Hiskey, H. L. Slates, N. L. Wendler*, J. org. Chemistry **21**, 429 (1956)).

Die Oxydation mit Silberoxyd in alkalischer Lösung führte schliesslich zur gewünschten Säure (21). Diese stellt eine farblose, im Hochvakuum destillierbare Flüssigkeit dar und wurde deshalb über ihr gut kristallisierendes S-Benzyl-thiuroniumsalz (Smp. 144,5°) sorgfältig gereinigt. Die spektrographischen Daten des so erhaltenen, analysenreinen Produkts sowie des durch Umsetzung mit Diazomethan bereiteten Methylesters (22) entsprechen bezüglich Konstitution und Konfiguration im Bereich der  $\alpha$ , $\beta$ -ungesättigten Carbonsäuregruppierung den Erwartungswerten; sie sind weiter unten den entsprechenden Daten des cis-Säuremethylesters (23) gegenübergestellt. Da die Synthese ausgehend von hochgereinigtem Geranylacetone durchgeführt wurde und man in der Folge die Möglichkeit einer partiellen säurekatalysierten Isomerisierung im Bezirk der dreifach substituierten Doppelbindung durch Vermeidung entsprechender Reaktionsbedingungen ausschloss, darf angenommen werden, dass die zur Cyclisation gelangten Produkte in konfigurativer Hinsicht im Sinne der Formeln (21) und (22) einen hohen Reinheitsgrad aufgewiesen hatten.

Der zur Darstellung des Methylesters der  $\Delta^2$ -cis- $\Delta^6$ -trans-Säure (23) eingeschlagene Weg ist aus dem Schema (28)  $\rightarrow$  (30) ersichtlich.



Die durch Umsetzung von Geranylchlorid mit Propargylmagnesiumbromid<sup>38)</sup> in 22-proz. Ausbeute erhaltene, auf die Bruttotformel C<sub>13</sub>H<sub>28</sub> stimmende Kohlenwasserstoff-Fraktion vom Sdp. 93 bis 99° (11 Torr) enthielt nach dem Ergebnis der gaschromatographischen Analyse<sup>39)</sup> erwartungsgemäss eine Hauptkomponente, stellte aber im übrigen ein komplexes Gemisch dar. Bei der Fraktionierung in einer *Podbielmiak*-Kolonne liessen sich indessen Fraktionen abtrennen, die untereinander sehr ähnliche physikalische Eigenschaften aufwiesen (IR.-Absorptionsbanden der einfach substituierten Acetylengruppierung bei 3330 und 2140 cm<sup>-1</sup>), nach dem Gas-Chromato-

<sup>38)</sup> Vgl. *L. Crombie*, J. chem. Soc. 1952, 4338.

<sup>39)</sup> Vgl. Fig. 2, S. 1399.

gramm zu über 90 % aus der erwähnten gas-chromatographisch einheitlichen Hauptkomponente bestanden und vor allem von einem besonderen Nebenbestandteil frei waren, der zu ca. 20 % im rohen Kohlenwasserstoffgemisch vorhanden gewesen war. Die Carboxylie rung solcher Fraktionen mit Hilfe von Lithiumphenyl und  $\text{CO}_2$  führte zur Carbonsäure (30) ( $\text{R} = \text{H}$ ); diese wurde, da nicht ohne Zersetzung destillierbar, sogleich mit Diazomethan in den durch fraktionierte Destillation leicht zu reinigenden Methylester (30) ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ) über geführt. Die Verbindung zeigte im IR.-Spektrum die zu erwartenden Absorptionsbanden (3450, 2250 und  $1722 \text{ cm}^{-1}$ ). Erhitzte man sie in tert.-Amylalkohol in Gegenwart von Phtalimid-Kalium<sup>40</sup>), so erhielt man nach direkt anschliessender Hydrolyse mit wässrigem Alkali in mässiger Ausbeute ein Neutralprodukt, aus welchem Geranylaceton in Form seines Semicarbazons isoliert werden konnte. Danach handelte es sich in dem oben verwendeten Acetylen-Kohlenwasserstoff erwartungsgemäss um die trans-Form (29).

Die partielle Hydrierung des Acetylenesters mit Palladium-Blei-Katalysator<sup>41</sup>) in abs. Hexan führte in glattverlaufender Reaktion zum cis-Methylester (23) ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ). Um die Möglichkeit einer partiellen Isomerisierung auszuschliessen, wurde dieser nicht zur entsprechenden Carbonsäure verseift, sondern direkt für die Cyclisationsversuche verwendet.

Tabelle 2.

	(21) ( $\text{R} = \text{H}$ )	(22) ( $\text{R} = \text{CH}_3$ )	(23) ( $\text{R} = \text{CH}_3$ )
Sdp. . . . .	140–143 (0,05 Torr)	100–5 (0,05)	98–103 (0,1)
$n_D^{20}$ . . . . .	1,4912	1,4778	1,4800
$d_4$ . . . . .	0,9361/20°	0,9128/22°	0,9201/22°
$\varepsilon_{210m\mu}$ . . . . .	16200	15500	15100
IR.-Banden $\text{cm}^{-1}$ . . . . .	{ 1696, 1650, 980, 835, 685	1730, 1664 980, 857/835	1725, 1647 817
(vgl. Fig. 3 im exp. Teil)			

Die physikalischen Eigenschaften der analysenreinen, stereoisomeren Verbindungen (21/22) und (23) sind in Tab. 2 einander gegenübergestellt. Die besonders im IR.-Spektrum auftretenden Unter-

<sup>40</sup>) Bei der Wahl dieser Reaktionsbedingungen ging man von der Notwendigkeit aus, den Acetylenester unter ausschliesslicher Verwendung von basischen Agentien in das entsprechende Methylketon überzuführen. Versuche, dies durch einfaches Kochen in wässrigen Alkalien zu erreichen, führten fast ausschliesslich zu sauren, nicht weiter untersuchten Reaktionsprodukten.

<sup>41</sup>) H. Lindlar, Helv. **35**, 446 (1952); G. Gamboni, H. Schinz & A. Eschenmoser, *l. c.*<sup>30</sup>); J. L. H. Allan, E. R. H. Jones & M. C. Whiting, J. chem. Soc. **1955**, 1862 (Hydrierung der 2-Butinsäure- zu cis-2-Butensäure).

schiede stehen in Übereinstimmung mit der vorgenommenen Konfigurationszuteilung<sup>42</sup>).

### C. Konstitution der Cyclisationsprodukte.

Das vordringliche Problem in unseren Untersuchungen über den sterischen Verlauf der säurekatalysierten Cyclisation bei den Modellsubstanzen (21/22) und (23) musste aus naheliegenden praktischen Gründen in der Auffindung von solchen Reaktionsbedingungen bestehen, bei denen die Ringschlussreaktionen vorab in struktureller Hinsicht möglichst einsinnig verlaufen. Es zeigte sich indessen, dass diese Anforderungen bereits weitgehend von dem bekannten, bei Cyclisationsreaktionen bewährten System Schwefelsäure-Ameisensäure (1:9)<sup>43</sup>) erfüllt werden. Die in diesem System unter optimalen Bedingungen erzielten Ergebnisse sind die folgenden:

Die über ihr S-Benzyl-thiuroniumsalz gereinigte trans-Säure (21), im Temperaturbereich von 0–20° bei grosser Verdünnung während 6 Stunden cyclisiert, lieferte nach direkt anschliessender alkalischer Hydrolyse in reproduzierbar 65–70-proz. Ausbeute eine gesättigte bicyclische Hydroxysäure  $C_{14}H_{24}O_3$  vom Smp. 232°. Unter identischen Reaktionsbedingungen entstand aus dem entsprechenden trans-Methylester (22) in ähnlicher Ausbeute eine bei 91° schmelzende Verbindung, welche mit dem durch Umsetzung der erwähnten Hydroxysäure mit Diazomethan erhältlichen Methylester identisch war. Die wiederum unter gleichen Bedingungen durchgeführte Cyclisation des cis-Methylesters (23) führte in rund 55-proz. Ausbeute zu einem isomeren, bicyclischen Hydroxymethylester vom Smp. 127°. Bei diesen drei Cyclisationsprodukten handelt es sich um die Verbindungen (32), (34) und (35); vorgreifend sind diese der Übersichtlichkeit halber in jenen Konstitutionsformeln wiedergegeben, die wir auf Grund der im folgenden zu erörternden Ergebnisse als zutreffend erachten<sup>44</sup>).

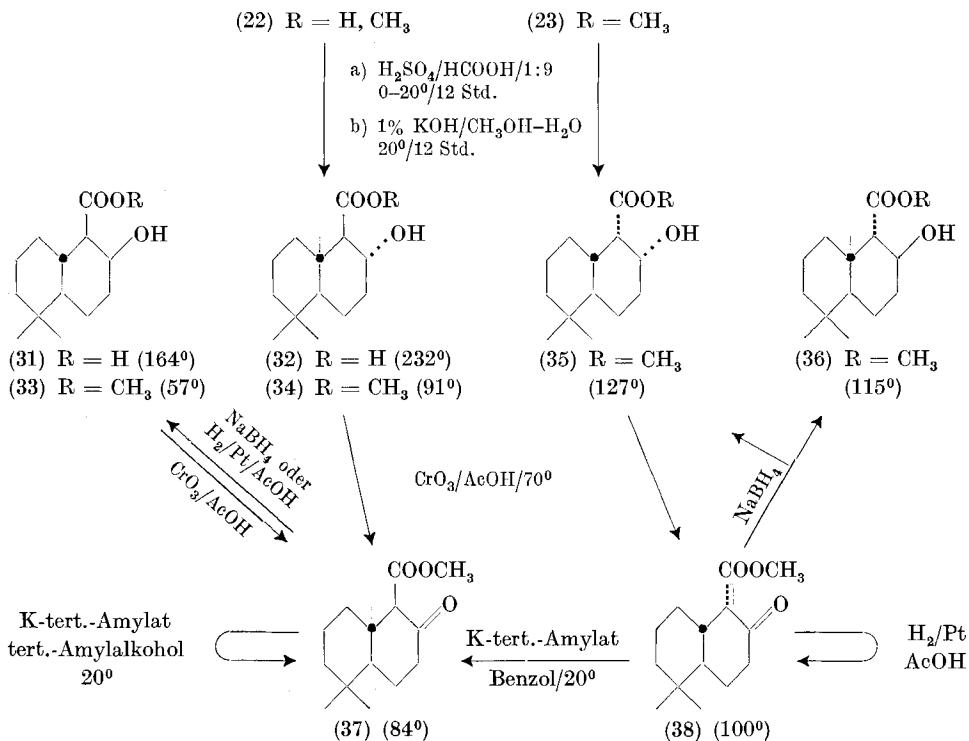
Als Primärprodukte der obigen Cyclisationsreaktionen entstehen plausiblerweise zur Hauptsache die entsprechenden Formate (vgl. die Isolierung und Charakterisierung des Formiats von (34) im exp. Teil);

<sup>42</sup>) Vgl. die entsprechenden Daten für die stereoisomeren 2-Butensäure-methylester; trans-Form: 204,5  $\mu\mu$  (16500), 1726, 1659 und 969  $cm^{-1}$ ; cis-Form: 205,5  $\mu\mu$  (13500), 1721, 1644 und 812  $cm^{-1}$ ; *J. L. H. Allan, E. R. H. Jones & M. C. Whiting, l. c.<sup>41</sup>*; *J. L. H. Allan, G. D. Meakins & M. C. Whiting, J. chem. Soc. 1955*, 1874. Über die UV.- und IR.-Spektren analoger cis- und trans- $\alpha, \beta$ -ungesättigter Säuren vgl. auch *Gordon S. Myers, J. Amer. chem. Soc. 73*, 2100 (1951); *R. G. Sinclair, A. F. McKay, G. S. Myers, R. N. Jones, ibid. 74*, 2578 (1952).

<sup>43</sup>) *K. Bernhauer & R. Forster, J. prakt. Chem. [2] 147*, 199 (1937); *H. Schinz et al., l. c.<sup>6</sup>*.

<sup>44</sup>) Von den in dieser Arbeit beschriebenen Decalin-Derivaten geben die verwendeten Formelbilder durchwegs jenes Enantiomere wieder, dessen Konfiguration jener von entsprechenden natürlichen Terpenverbindungen im Bereiche der Ringe A und B entspricht. Sämtliche in den Reaktionsschemata formulierten Produkte wurden — sofern nichts anderes erwähnt — in analysenreinem Zustand erhalten und zeigten in ihren IR.-Spektren die zu erwartenden Absorptionsbanden (vgl. exp. Teil).

dementsprechend wurden jeweils die Rohprodukte der Cyclisation von (22) und (23) mit 1-proz. methanolischer KOH bei Zimmertemperatur hydrolysiert; wie Modellversuche zeigten, wird unter solchen Bedingungen bei den Verbindungen (34) und (35) die Methylestergruppe nicht merklich angegriffen<sup>45)</sup>. Die erwähnten bicyclischen Hydroxyverbindungen kristallisierten als Reaktionshauptprodukte in jedem Falle spontan; es gelang trotz Versuchen zur chromatographischen Auftrennung bisher nicht, aus dem ölichen Gemisch der anscheinend ungesättigten Reaktionsnebenprodukte (TNM-Probe) greifbare Mengen weiterer Komponenten in kristallisierter Form zu isolieren.



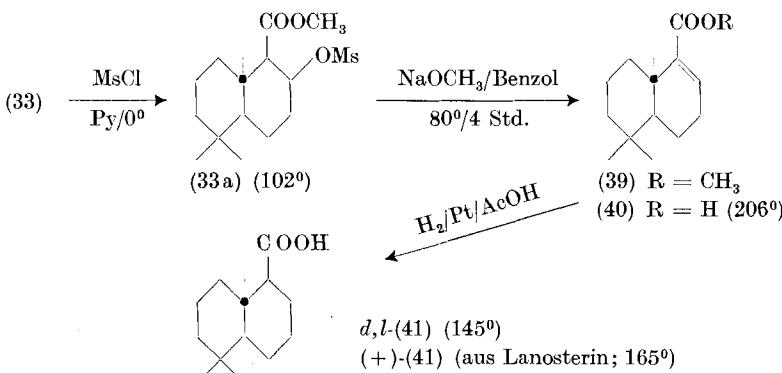
Im Lichte der Tatsache, dass die Cyclisationsen der stereoisomeren Verbindungen (21/22) und (23) offenbar sowohl in struktureller als auch konfigurativer Hinsicht einen bevorzugten Verlauf nehmen, waren für die entsprechenden Cyclisationsprodukte von den acht verschiedenen Möglichkeiten die Konstitutionsformeln (32/34) und (35) als die *a priori*

<sup>45)</sup> Bei diesen Modellversuchen wurden auch keine Isomerisierungen beobachtet. Im übrigen wurde im weiteren Verlaufe der Untersuchungen die im obigen Zusammenhang nicht unwesentliche Feststellung gemacht, dass sowohl die zu (32) isomere Hydroxysäure (31) als auch die entsprechende  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Säure (40) in 10-proz. methanolischer KOH bei Siedetemperatur weitgehend stabil sind.

wahrscheinlichsten zu betrachten. Die zu ihrer Verifikation durchgeführten experimentellen Versuche sind im folgenden zusammengestellt:

1. Dass die beiden Hydroxyester (34) und (35) stereoisomere Verbindungen sind und sich wohl in der relativen Konfiguration der Carbomethoxygruppe, aber nicht in der Art der Ringverknüpfung unterscheiden<sup>46)</sup>, ging vorerst aus der Feststellung hervor, dass die Oxydation der beiden Ester mit Chromsäure in Eisessig einheitlich zu isomeren, nicht enolisierten Ketoestern  $C_{15}H_{24}O_3$  vom Smp.  $84^\circ$  (37) bzw.  $100^\circ$  (38) führte und sich der letztere durch milde Behandlung mit Kalium-tert.-Amylat in Benzol<sup>47)</sup> in den bezüglich seiner Herkunft zur trans-Reihe<sup>48)</sup> angehörenden Ketoester (37) umwandeln liess.

2. Der Nachweis, dass die Formulierungen (32)–(35) vorab in struktureller Hinsicht korrekt sind und dass im besonderen die erhaltenen Verbindungen Derivate des trans-Decalins darstellen, wurde durch die Überführung des Ketoesters (37) in die Carbonsäure (41) erbracht.



Durch Reduktion des Ketoesters (37) mit Natriumborhydrid liess sich der bei  $57^\circ$  schmelzende, zum ursprünglichen Hydroxyester der trans-Reihe (34) epimere Methylester (33) herstellen (vgl. unten). Das daraus durch Umsetzung mit Methansulfochlorid in Pyridin erhaltene Mesylat (33a) ging bei vierstündigem Kochen mit Natriummethylat in Benzol quantitativ in den  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Methylester (39) über<sup>49)</sup>; die konjugierte Lage der Doppelbindung in dieser Verbindung

<sup>46)</sup> Die letztere Folgerung hat die Richtigkeit der angegebenen, erst im weiteren Verlauf der Untersuchungen sichergestellten Strukturformel zur Voraussetzung.

<sup>47)</sup> Die in solchen Fällen übliche Isomerisierung mit Natriummethylat in Methanol ergab hier ein nichtkristallisierendes (möglicherweise den entsprechenden monocyclischen Dimethylester enthaltendes?) Reaktionsprodukt.

<sup>48)</sup> Als Verbindungen der „trans-Reihe“ werden im folgenden alle jene bezeichnet, die bezüglich der relativen Konfiguration an C-1 des Decalingerüstes (Haftstelle der Carbomethoxygruppe) mit dem bei der Cyclisation des aliphatischen  $\Delta^2$ -trans-Esters (22) entstehenden Hydroxyester (34) übereinstimmen. Analoges gilt für die Bezeichnung „cis-Reihe“.

<sup>49)</sup> Über die Beweggründe, die bei der Überführung (32)  $\leftrightarrow$  (41) den Umweg über den Hydroxyester (33) notwendig machten, vgl. unten.

ist aus den spektrographischen Eigenschaften eindeutig ersichtlich ( $\lambda_{\max} = 215 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 7500$ ;  $\tilde{\nu}(\text{C=O}) = 1716 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\tilde{\nu}(\text{C=C konjug.}) = 1635 \text{ cm}^{-1}$ ). Alkalische Hydrolyse zur kristallisierten  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Säure (40) ( $\lambda_{\max} = 214 \text{ m}\mu$ ,  $\epsilon = 7750$ ;  $\tilde{\nu}(\text{C=O}) = 1670 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\tilde{\nu}(\text{C=C konjug.}) = 1630 \text{ cm}^{-1}$ ) und anschliessende katalytische Hydrierung in Eisessig mit Platin als Katalysator ergab schliesslich die bei  $145^\circ$  schmelzende *d,l*-Carbonsäure (41). Ihr ausgeprägt profiliertes, in 5-proz. Chloroformlösung aufgenommenes IR.-Spektrum erwies sich als identisch mit jenem der (+)-Carbonsäure (41), welche kürzlich von *O. Jeger et al.*<sup>50</sup> durch Abbau aus Lanosterin gewonnen wurde und deren Konstitution (im besonderen die trans-Verknüpfung der Ringe) feststeht (vgl. Fig. 4; exp. Teil)<sup>50a</sup>.

3. Zur möglichst eindeutigen Festlegung der relativen Konfiguration von Hydroxy- und Carbomethoxygruppe in den Cyclisationsprodukten (34) und (35) haben wir von der Reihe der vier stereoisomeren Hydroxyester (33)–(36) die noch fehlenden Isomeren hergestellt. Wie bereits erwähnt, entstand bei der Reduktion des Ketoesters der trans-Reihe (37) mit Natriumborhydrid das neue Isomere (33) (Ausb. 80%), dessen Carbomethoxygruppe die gleiche Konfiguration wie das Ausgangsprodukt der Reaktion haben muss, da letzteres bei der Oxydation von (33) mit Chromsäure zurückerhalten wurde. Während sich bei dieser Reduktion kein zweiter Hydroxyester isolieren liess, lieferte unter gleichen Bedingungen der Ketoester der cis-Reihe (38) ein binäres Gemisch von Reduktionsprodukten, das zu einem Drittel aus dem ursprünglichen Hydroxyester der cis-Reihe (35) und zu zwei Dritteln aus dem letzten noch fehlenden Isomeren (36) bestand<sup>51</sup>.

a) Relative Konfiguration der Hydroxylgruppe: Ungeachtet der Folgerungen, die bereits aus dem strukturellen Ergebnis der zur Diskussion stehenden Cyclisationsreaktionen gezogen werden können, geht aus den bisher besprochenen Korrelationen eindeutig hervor, dass in den Hydroxyestern (33) und (34) hinsichtlich der Konfiguration der Hydroxylgruppe das Epimerenpaar der trans-Reihe und in den Verbindungen (35) und (36) jenes der cis-Reihe vorliegt. Nachdem die Hydroxyester (33) und (36) bei der Reduktion der entsprechenden Ketone mit Natriumborhydrid als Hauptprodukte entstehen, muss in ihnen nach allen bisherigen Erfahrungen über den Verlauf solcher Reduktionen bei sterisch ähnlich gehinderten,

<sup>50</sup>) *E. Kyburz, B. Riniker, H. R. Schenk, H. Heusser & O. Jeger*, *Helv.* **36**, 1891 (1953). Für die Überlassung einer authentischen, analysenreinen Probe der (+)-Säure (41) (Smp.  $165^\circ$ ,  $[\alpha]_D + 39^\circ$ ) danken wir Herrn Prof. *O. Jeger* (ETH).

<sup>50a</sup>) Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen hat *E. Romann* in unserem Laboratorium eine demnächst zu veröffentlichte Arbeit abgeschlossen, die u. a. einen definitiven Nachweis der trans-Ringverknüpfung in den Verbindungen (32)–(35) in sich schliesst.

<sup>51</sup>) Die vier isomeren Hydroxyester gaben bei gegenseitigen Mischproben zu deutlichen Smp.-Depressionen Anlass.

gesättigten Ketonen<sup>52)</sup> die Hydroxylgruppe die axiale Konstellation, d. h. relativ zur angulären Methylgruppe die *cis*-Konfiguration einnehmen. Dieser Schluss wird durch folgende Tatsache erhärtet<sup>53)</sup>:

Die vier aus den Hydroxyestern (33–36) durch Umsetzung mit Mesylchlorid in Pyridin erhaltenen isomeren Mesylate (33a–36a) unterscheiden sich in charakteristischer Weise in der Leichtigkeit der durch Natriummethylat induzierten Elimination ihres Mesylatrestes. Während die Isomeren (33a) und (36a) bei vierstündigem Erhitzen mit überschüssigem Natriummethylat in Benzol praktisch quantitativ in den  $\alpha, \beta$ -ungesättigten Ester (39) übergingen, wurden nach analoger Behandlung im Falle des Mesylats (35a) 54%<sup>54)</sup>, beim Mesylat (34a) selbst nach 24stündigem Erhitzen rund 95% des jeweiligen Ausgangsmaterials zurückerhalten. Dieses Verhalten ist nach heutiger Auffassung dahin zu interpretieren, dass in den leicht eliminierenden Isomeren (33a) und (36a) die Mesylatgruppierung axiale Lage einnimmt; dabei ist diese Schlussfolgerung von der jeweiligen sterischen Lage der Carbomethoxygruppe sowie vom Eliminationsmechanismus insofern unabhängig, als die äquatoriale Lage der Mesylatgruppierung sowohl für eine  $E_2$ - als auch  $E_1$ -Reaktion<sup>55)</sup> die stereoelektronisch benachteiligte Konstellation darstellt.

b) Relative Konfiguration der Carbomethoxygruppe: Als erster Anhaltspunkt für die äquatoriale Lage der Carbomethoxygruppe im Hydroxyester der trans-Reihe (34) kann die Tatsache gelten, dass der Ketoester der trans-Reihe (37) nach Äquilibrierung in tert.-Amylalkohol in Gegenwart von 0,1 Äquivalent K-tert.-Amylat im wesentlichen unverändert zurückerhalten wurde<sup>56)</sup>.

<sup>52)</sup> Vgl. D. H. R. Barton, J. chem. Soc. 1953, 1027; W. G. Dauben, G. J. Fonken, D. S. Noyce, J. Amer. chem. Soc. 78, 2579 (1956).

<sup>53)</sup> In den IR-Spektren der vier Hydroxyester treten im Bereich der  $\tilde{\nu}(C-OH)$ -Schwingung scheinbar korrespondierende Banden auf, deren Lage mit der obigen Konstellationszuteilung vereinbar<sup>13b)</sup> sein dürfte [(34): 1032  $\text{cm}^{-1}$ ; (35): 1037  $\text{cm}^{-1}$ ; (33): 1028  $\text{cm}^{-1}$ ; (36): 1018  $\text{cm}^{-1}$  (in  $\text{CHCl}_3$ ); die entsprechenden Banden bei dem in Nujol aufgenommenen Spektrum liegen bei 1038, 1042, 1028 und 1013  $\text{cm}^{-1}$ ]; der Absorptionsverlauf in diesem Bereich des Spektrums ist bei den vier Verbindungen jedoch zu komplex, als dass die vorgenommene Banden-Zuordnung Anspruch auf Eindeutigkeit erheben könnte.

<sup>54)</sup> Das Rohprodukt zeigte im UV.-Spektrum das Absorptionsmaximum des ungesättigten Methylesters (39) bei 215  $\mu\mu$ ; der beobachtete Extinktionswert von 3100 entspricht einem Gehalt von rund 40%. In Übereinstimmung damit fanden sich im IR-Spektrum der nach Abtrennung des Ausgangsmaterials verbliebenen Mutterlauge die für den ungesättigten Ester charakteristischen Banden bei 1712 und 1636  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>55)</sup> Antiplanaritäts-Regel für  $E_2$ -Eliminationen (vgl. D. H. R. Barton, l. c.<sup>18</sup>); bei einer  $E_1$ -Elimination in obigem System steht die zu lösende Mesylatbindung bei äquatorialer Lage angenähert in der Ebene — und bei axialer Lage angenähert orthogonal zur Ebene des mesomeren Enolat-Anions (vgl. z. B. E. J. Corey, l. c.<sup>12</sup>).

<sup>56)</sup> Der gezogene Schluss ist insofern mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, als in diesem speziellen Fall die äquatoriale Lage der Carbomethoxygruppe nicht *a priori* die thermodynamisch günstigere zu sein braucht (vgl. die Diskussion von W. Klyne [Experientia 12, 119 (1956)], über die Spannungsverhältnisse in substituierten Cyclohexanonen; ebenso vgl. die diesbezüglichen Bemerkungen S. 1404).

In die gleiche Richtung weisen die bei der Reduktion der beiden Ketoester (37) und (38) (vgl. oben), insbesondere bei den Versuchen zur katalytischen Hydrierung gemachten Feststellungen: Der Ketoester (37) nahm bei der Hydrierung in Eisessig mit Platin als Katalysator bei 20° und Normaldruck anstandslos ein Mol Wasserstoff auf, wobei sich nach Reinigung über die Carbonsäure (31)<sup>57)</sup> der Hydroxyester (33) isolieren liess. Im Gegensatz dazu erwies sich der Ketoester der cis-Reihe (38), dessen Carbonylgruppierung gemäss obiger Konfigurationszuteilung nicht nur von der  $\beta$ -Seite, sondern durch die axiale Carbomethoxygruppe auch von der  $\alpha$ -Seite eine gewisse Abschirmung erfährt, unter gleichen Reaktionsbedingungen, selbst bei erhöhter Temperatur, als weitgehend inert.

In der Absicht, die obige Ableitung der relativen Konfiguration der Carbomethoxygruppen in (34) und (35) weiter zu stützen, haben wir das Verhalten der vier isomeren, den Hydroxyestern (33)–(36) entsprechenden Diole (33 b)–(36 b) bei der säurekatalysierten Umsetzung mit Aceton untersucht<sup>58)</sup>. Die Verbindungen (34 b)–(36 b) wurden durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid aus den zugehörigen Hydroxyestern, das Diol (33 b) jedoch direkt durch Reduktion des Ketoesters (37) bereitet.

CH <sub>2</sub> OH	Diol	(33 b)	(34 b)	(35 b)	(36 b)
	Smp.	153°	96°	127°	180°
	—CH <sub>2</sub> OH	e	e	a	a
	—OH	a	e	e	a

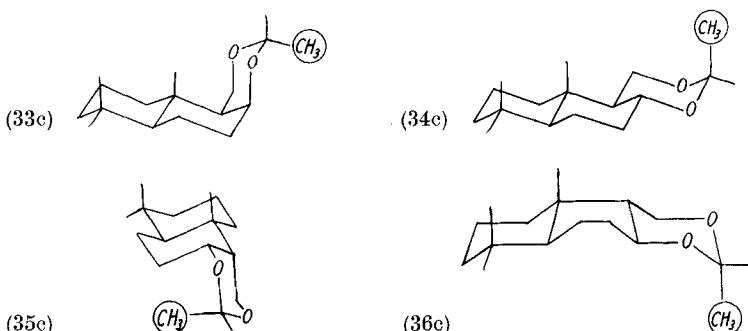
e = äquatorial, a = axial

Nach 12stündigem Stehen in überschüssigem Aceton bei 5° in Gegenwart geringer Mengen Schwefelsäure liessen sich aus den beiden Diolen der trans-Reihe (33 b) und (34 b) die entsprechenden Acetonide (33 c) und (34 c) in Ausbeuten von 83 % bzw. 87 % gewinnen. Unterwarf man das Diol (35 b) der gleichen Behandlung, so wurde zur Hauptsache Ausgangsmaterial zurückerhalten; man führte deshalb die Umsetzung bei 20° durch und isolierte danach neben 77 % Ausgangsmaterial das entsprechende Acetonid in einer Ausbeute von 11 %. Nach wiederum gleicher Behandlung des vierten Diols (36 b) konnten überraschenderweise nur 47 % des Ausgangsmaterials (Smp. 177–179°) zurückgewonnen werden. Bei der chromatographischen Auftrennung des restlichen Materials an Aluminiumoxyd liess sich aus den Petrolätherfraktionen in 28-proz. Ausbeute ein nichtkristallisierendes, jedoch im Hochvakuum destillierbares Reaktionsprodukt gewinnen. Obwohl mit den geringen zur Verfügung stehenden Substanz-

<sup>57)</sup> Die pK<sub>Mcs</sub><sup>\*</sup>-Werte (vgl. W. Simon, E. Kováts, L. H. Chopard-dit-Jean & E. Heilbronner, Helv. 37, 1872 (1954)) der isomeren Hydroxsäuren (31) und (32) liegen bei 7,54 und 6,36 (gemessen in 80-proz. Methylcellosolve bei 25°).

<sup>58)</sup> Vgl. einen analogen Fall bei J. L. Beton, T. G. Halsall & E. R. H. Jones, J. chem. Soc. 1956, 2904.

mengen nicht alle wünschbaren Versuche angestellt werden konnten, scheint uns auf Grund der Analysenwerte, des IR.-Spektrums (vgl. exp. Teil) sowie der Tatsache, dass nach Behandlung mit verd. Schwefelsäure das Diol (36 b) zurückerhalten wurde, die Folgerung unausweichlich zu sein, dass in diesem Reaktionsprodukt das dem Diol (36 b) entsprechende Acetonid vorgelegen haben musste.



Nachdem offenbar alle vier isomeren Diole unter den zur Anwendung gelangten Reaktionsbedingungen mit Aceton in Reaktion traten, fällt die von diesen Versuchen erwartete Möglichkeit einer eindeutigen Konfigurationszuordnung dahin. Immerhin ist die im Gegensatz zu den Diolen der cis-Reihe rasch und praktisch quantitativ erfolgende Acetonidbildung bei den Diolen der trans-Reihe (33 b) und (34 b) – wie aus einer Betrachtung der Konstellationsformeln (33 c) – (36 c) hervorgeht – als weiterer Hinweis für die Richtigkeit der vorgenommenen Konfigurationszuteilung zu betrachten.

Für eine Deutung der im Vergleich zur trans-Reihe geringen Acetonidausbeute im Falle des Diols (35 b) scheint uns der Gesichtspunkt wesentlich zu sein, dass im zugehörigen Acetonid (35 c) die im Formelbild speziell gekennzeichnete axiale Methylgruppe Anlass zu einer sterischen Interaktion mit der  $\gamma$ -ständigen axialen Ringmethylenguppe gibt<sup>59)</sup>. Was schliesslich das Diol (36 b) anbelangt, so konnte – wenigstens nach bisher üblicher Anschauung<sup>58)</sup> – infolge der diaxialen Anordnung von Hydroxyl- und Hydroxymethylgruppe die Bildung eines Acetonids nicht erwartet werden, da in diesem der mittlere Ring entsprechend Formelbild (36 c) in Wannenform<sup>60)</sup> vorliegen muss. Die hier unseres Wissens für Diole dieses Typus erstmals gemachte gegenteilige Erfahrung lässt in Anbetracht der konstellationsanalytischen Bedeutung der Reaktion eine eingehendere Untersuchung ähnlich liegender Fälle als wünschbar erscheinen.

<sup>59)</sup> Diese zusätzliche Spannung dürfte sich nicht nur im äquilibrierten System, sondern auch dann auswirken, wenn bei der Herstellung der Acetonide der Gleichgewichtszustand nicht erreicht würde.

<sup>60)</sup> W. S. Johnson, Experientia 7, 315 (1951).

Im folgenden sollen nun noch einige Feststellungen Erwähnung finden, die über die relativen Geschwindigkeiten der Oxydation der vier isomeren Hydroxyester (33)–(36) mit Chromsäure gemacht wurden; die diesbezüglichen Ergebnisse können einerseits als eine weitere Bestätigung der oben gezogenen Schlüsse betrachtet werden, anderseits stellen sie einen qualitativen Beitrag zur Kenntnis jener Faktoren dar, welche die Geschwindigkeit solcher Oxydationsreaktionen beeinflussen.

Unter den in einer früheren Arbeit angegebenen Standardbedingungen<sup>61)</sup> der Oxydation mit Chromsäure in 90-proz. Essigsäure wird die äquatoriale Hydroxylgruppe des Alkohols der cis-Reihe (35) erwartungsgemäß ungefähr gleich rasch (Halbwertszeit 48 Min.), die äquatoriale Hydroxylgruppe in der trans-Reihe (34) jedoch merklich langsamer (~ 300 Min.) oxydiert als z. B. Cyclohexanol oder  $3\beta$ -Cholestanol (46 Min.). Im Lichte der bisherigen Erfahrung<sup>61)</sup> über den dominierenden Einfluss des Spannungsfaktors auf derartige Oxydationsgeschwindigkeiten und der neulich von *W. Klyne*<sup>58)</sup> gegebenen Diskussion über die Spannungsverhältnisse in substituierten Cyclohexanonen ist man versucht, die abnorme Langsamkeit der Oxydation von (34) auf die im entsprechenden Oxydationsprodukt (37) durch die ekliptische Anordnung von Carbonylsauerstoff und Carbomethoxygruppe bedingte Destabilisierung<sup>62)</sup> zurückzuführen, welche im isomeren Ketoester (38) mit axialer Lage der Carbomethoxygruppe naturgemäß wegfällt. Einen analogen Unterschied findet man in den Geschwindigkeiten, mit denen unter den gleichen Standardbedingungen die beiden axialen Alkohole (33) und (36) oxydiert werden. Die Halbwertszeit für den Hydroxyester der cis-Reihe (36) (axiale Carbomethoxygruppe) beträgt 5,5 Min., für jenen der trans-Reihe (33) hingegen 18 Min.; bei alleiniger Betrachtung der zu Reaktionsbeginn massgebenden Spannungspараметer hätte man ein umgekehrtes Geschwindigkeitsverhältnis erwarten müssen. Im übrigen ist bei den vier Hydroxyestern einmal mehr die bekannte Regel erfüllt, dass bei gesättigten, sekundären Sechsringalkoholen das axiale Epimere durch Chromsäure rascher oxydiert wird als das äquatoriale<sup>63)</sup>.

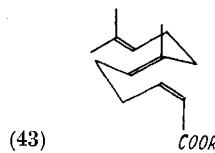
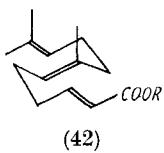
<sup>61)</sup> *J. Schreiber & A. Eschenmoser*, Helv. **38**, 1529 (1955). Die Oxydationen wurden in 90-proz. Essigsäure in Gegenwart von zwei Äquivalenten  $\text{CrO}_3$  bei 20,0° durchgeführt ( $\text{ROH} = 7,14 \cdot 10^{-4}$  Mol/l). Sämtliche Isomeren verbrauchten unter diesen Bedingungen rund ein Äquivalent  $\text{CrO}_3$ . Die Durchführung der Messungen verdanken wir Herrn Dr. *J. Schreiber*.

<sup>62)</sup> Diese Interaktion dürfte wohl nicht nur sterischer, sondern auch polarer Natur sein; die  $\alpha$ -Substitution einer alicyclischen, sekundären Carbinol-Gruppierung durch eine Alkylgruppe wirkt sich nach bisheriger Erfahrung nicht in einer Verringerung der Oxydationsgeschwindigkeit aus<sup>61)</sup>.

<sup>63)</sup> Die Geschwindigkeiten der  $\text{CrVI}$ -Abnahme zu Reaktionsbeginn bei der Oxydation von (34), (35), (33) und (36) verhalten sich ungefähr wie 1:4:12:32; in diesem Verhältnis kommt u. a. der Einfluss der angulären Methylgruppe auf die relative Oxydationsgeschwindigkeit der beiden axialen Alkohole (33) und (36) zum Ausdruck.

## D. Diskussion der Ergebnisse.

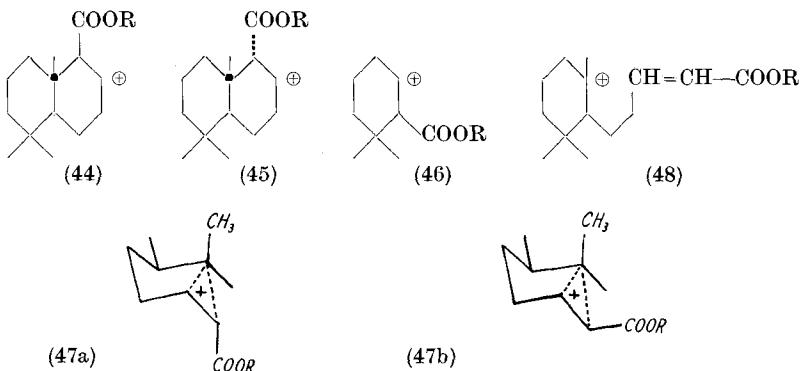
Die in der vorliegenden Untersuchung durchgeföhrten Ringschlussreaktionen der dreifach ungesättigten Verbindungen (21/22) und (23) zu trans-Decalinderivaten stellen offenbar in hohem Masse stereospezifisch ablaufende Vorgänge dar, denn einerseits wurden die jeweils als einzige von acht möglichen Isomeren isolierten Cyclisationsprodukte in Ausbeuten erhalten, die für Cyclisationsreaktionen dieses Typus als relativ hoch zu gelten haben, und anderseits dürfte es sich bei den bisher nicht identifizierten Reaktions-Nebenprodukten gemäss den Ergebnissen orientierender Versuche zur Hauptsache nicht um Verbindungen gleicher Struktur gehandelt haben. Das festgestellte sterische Ergebnis ist nun genau jenes, das man dann erwarten müsste, wenn die Cyclisationen entsprechend den beiden Sesselfaltungen (41) und (42) und durchwegs gemäss dem Schema der antiplanaren Addition ablaufen würden (vgl. die für solche Fälle geltenden Korrelationen, Seite 1377).



Was dabei ungeachtet des eingeschlagenen Reaktionsmechanismus feststeht, ist einzig die Folgerung, dass die zweite Ringschlussstufe tatsächlich den Weg über die energetisch begünstigte Sesselfaltung einschlägt; denn die Verschiedenheit des sterischen Cyclisationsergebnisses in den beiden Fällen zeigt, dass die zur Carbonsäuregruppierung konjugierte Doppelbindung jeweils mit der ursprünglichen Konfiguration in den Ringschluss eingeht; damit aber ist die Ringschlusskonstellation aus der jeweiligen Konfiguration der Carbonsäuregruppierung im Reaktionsprodukt eindeutig ableitbar.

Für die den Reaktionsmechanismus berührende Annahme eines bezüglich der Additionsvorgänge antiplanaren, stereoelektronisch kontrollierten Reaktionsablaufs bietet im vorliegenden Fall das festgestellte sterische Reaktionsergebnis vorerst keinerlei Gewähr; denn obwohl sich dieses Ergebnis formal mit der in Frage stehenden Annahme deckt, ist es denkbar, wenn nicht gar wahrscheinlich, dass der selbe Verlauf auch bei einer sterisch kontrollierten, d. h. nach derzeitiger Ansicht<sup>10)</sup> über die entsprechenden klassischen Carboniumionen ablaufenden Reaktionsfolge bevorzugt wäre. Was indessen den abschliessenden Reaktionsschritt, d. h. die Addition des Formiatrestes, anbelangt, so darf es als eher unwahrscheinlich gelten, dass dieser an den klassischen Carboniumionen (44) und (45) erfolgt; denn im eingangs erwähnten monocyclischen Analogiefall der Säuren (17) und (18) ist das entsprechende klassische Ion (46) im konstellativ

äquilibrierten Zustand für beide Säuren identisch, während doch deren Cyclisation einheitlich zu den stereoisomeren Reaktionsprodukten (19) und (20) führt.



Für eine Deutung der letztgenannten Vorgänge stehen formal mehrere Möglichkeiten offen; beim heutigen Stand der Untersuchung dürfte jedoch vorläufig jene Vorstellung die rationellste sein, wonach unter den gegebenen Umständen eine direkte (antiplanare) Addition der externen Base an intermediär auftretende überbrückte Ionen (oder  $\pi$ -Komplexe?) des Typus (47)<sup>9)</sup><sup>10)</sup><sup>21a)</sup> rascher als deren Übergang in die entsprechenden klassischen Carboniumionen erfolgen könnte.

Für eine Übertragung dieser Annahme auf den Additionsvorgang an der mittleren Doppelbindung besteht weder eine durch entsprechende experimentelle Resultate bedingte Notwendigkeit, noch ist vom theoretischen Standpunkt aus eine solche Übertragung ohne weiteres zulässig, und zwar schon deshalb nicht, weil es sich in diesem Falle bei den in Frage stehenden klassischen Carbonium-Ionen nicht um sekundäre, sondern um tertiäre Ionen (vgl. (48)) handelt. Eine eingehendere Diskussion über die Natur der in diesem Bezirk der Molekel während der Cyclisation ablaufenden Additionsvorgänge dürfte dann profitabler sein, wenn der Reaktionsverlauf bei den noch fehlenden, zu (22) und (23) stereoisomeren  $\Delta^6$ -cis-Verbindungen abgeklärt sein wird.

Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse stehen in mehrfacher Beziehung in auffallendem Gegensatz zu den eingangs erwähnten Feststellungen über den Verlauf analoger Cyclisationen in der Farnesylsäure-Reihe. Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen verlaufen dort die Ringschlussreaktionen sowohl in struktureller als auch in sterischer Hinsicht weniger selektiv, wobei im besonderen die bisher in kristallisierter Form identifizierten Cyclisationsprodukte (Bicyclofarnesylsäuren (13)–(15)) nicht als Derivate des trans-, sondern des cis-Decalins betrachtet werden. Vorgängig einer Diskussion über

die möglichen Gründe eines derart unterschiedlichen Verhaltens der Farnesylsäure und deren nor-Derivate (21)–(23) beabsichtigen wir, die Konfiguration der erwähnten Bicyclofarnesylsäuren<sup>64)</sup> zu überprüfen.

Für die Durchführung der vorliegenden Arbeit standen Mittel aus dem *Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* zur Verfügung. Der eine von uns (A. N.) dankt dem *Battelle Memorial Institute* in Genf für ein Stipendium, das ihm die Beteiligung an der vorliegenden Arbeit ermöglichte; P. A. St. dankt der *Martha-Selver-Gerdtzen-Stiftung* für die gewährte Unterstützung.

Ferner möchten wir an dieser Stelle der Firma *Chuit, Naef & Cie., Firmenich & Cie., Scrs.*, Genf, für die Überlassung von grösseren Mengen Geraniol sowie folgenden Herren unserren Dank aussprechen: Dr. H. Schinz (ETH.) und Prof. C. Djerassi (Wayne University, USA) für anregende Diskussionen und wertvolle Hinweise, Prof. O. Jeger (ETH.) für die Überlassung von Vergleichssubstanzen, Dr. E. Kováts und P.D. Dr. E. Heilbronner (ETH.) für die Durchführung und Interpretation der gas-chromatographischen Analysen sowie Dr. W. Simon (ETH.) für die pK-Bestimmungen.

### Experimenteller Teil<sup>65)</sup>.

#### Darstellung der Verbindungen (21)–(23).

Geranylacetone (24). 545 g (630 cm<sup>3</sup>) Geranylacetone (Sdp.<sub>11</sub> = 120–127°; n<sub>D</sub><sup>24</sup> = 1,4657), welches aus Geraniol über Geranylchlorid nach bekannten Arbeitsvorschriften<sup>32)</sup> hergestellt worden war, wurden der sorgfältigen Fraktionierung in einer Podbielniak-Kolonne<sup>66)</sup> unterworfen. Destillationsdauer 140 Std.; Druck in der Destillationsblase 26–39 Torr; Temperatur in der Destillationsblase 154–183°; Druck im Kolonnenkopf 8–8,5 Torr; Temperatur im Kolonnenkopf 137–143° (unkorrigiert); Rücklaufverhältnis 1:120–1:100.

Faktionen	Menge cm <sup>3</sup>	n <sub>D</sub> <sup>21</sup>	d <sub>4</sub> <sup>21</sup>
1–6	127,5	1,4634–1,4672	
7–11	116,0	1,4672–1,4669	
12	24,0	1,4669	0,8697
13–17	122,0	1,4669–1,4665	
18	17,5	1,4665	0,8691
19–22	97,5	1,4666–1,4664	
23	26,0	1,4665	0,8692
24	19,0	1,4665	
	549,5		

<sup>64)</sup> Die vorgenommene Konfigurationszuteilung beruht dort auf einer Nicht-Identität der IR.-Spektren der drei Bicyclofarnesylsäuren (13–15) mit dem Spektrum einer strukturell entsprechenden, durch Abbau des Ambreins erhaltenen, optisch aktiven Säure<sup>50)</sup>.

<sup>65)</sup> Die Smp. sind korrigiert und im offenen Röhrchen bestimmt. Die IR.-Spektren wurden auf einem *Perkin-Elmer-A-21*-Apparat mit NaCl-Prisma und die UV.-Spektren, soweit nicht anders angegeben, auf einem *Beckman*-Spektrographen Modell DK 1 in Äthanol aufgenommen.

<sup>66)</sup> *Podbielniak* High Temperature Superfractionating Column No. 674; 13 mm Ø; maximale Bodenzahl für geringen Durchsatz und unendliches Rücklaufverhältnis ca. 150, bezogen auf Testmischung n-Heptan/Methylcyclohexan.

Von den Fraktionen 2, 4, 6, 12, 18 und 23 wurden unter identischen Reaktionsbedingungen Semicarbazone hergestellt: Eine gewogene Menge des Ketons (420–460 mg) wurde jeweils mit 8 cm<sup>3</sup> einer Lösung von Semicarbazidacetat in Methanol<sup>67)</sup> versetzt, 20 Std. stehengelassen, anschliessend 2 Std. auf 60° erwärmt, dann zur Kristallisation bei 0° stehengelassen, die dabei abgeschiedenen Kristalle einmal aus Methanol/Wasser umkristallisiert und anschliessend 24 Std. bei 60°/0,02 Torr getrocknet.

Aus den Fraktionen 12, 18 und 23 wurden in Ausbeuten von 93,5–95% beinahe Smp.-reines Geranylacetone-semicarbazone (Smp. 89–90,5° bis 91,5–93°) erhalten (Misch-Smp. mit einem authentischen, bei 88° schmelzenden Präparat von Nerylacetone-semicarbazone ergaben Smp.-Depressionen von 20°). Das auf diese Weise aus Fraktion 18 hergestellte Semicarbazone wurde durch Umkristallisieren aus Methanol/Wasser weiter gereinigt; nach fünfmaliger Kristallisation lag der Smp. bei 93–94° und änderte sich nicht bei weiterem Umkristallisieren aus Methanol/Wasser oder aus Hexan.

C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>ON<sub>3</sub> Ber. C 66,89 H 10,03% Gef. C 66,89 H 9,97%

Die auf die oben beschriebene Art hergestellten Semicarbazone aus den Fraktionen 4 und 6 schmolzen nach Kristallisation aus Methanol/Wasser bei 72–76° (Ausbeute 77%) bzw. bei 87–90° (Ausbeute 89%) (keine Depression des Misch-Smp. mit Geranylacetone-Semicarbazone). Aus Fraktion 2 liess sich auf diese Weise kein kristallisiertes Derivat gewinnen.

Auf Grund dieses Ergebnisses kamen nur die Fraktionen 12–24 zur weiteren Verwendung; in Übereinstimmung mit dieser Auswahl waren die Infrarotspektren der Fraktionen 12, 18 und 23 identisch (Banden bei 1713(s), 1670(w) und 835(w) cm<sup>-1</sup>; vgl. Fig. 1).

Zur Analyse wurde ein Teil der Fraktion 18 nochmals destilliert: farblose Flüssigkeit, Sdp. = 120–122°/11 Torr; n<sub>D</sub><sup>24</sup> = 1,4655; d<sub>4</sub><sup>21</sup> = 0,8691.

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O Ber. C 80,35 H 11,41% Gef. C 80,15 H 11,46%

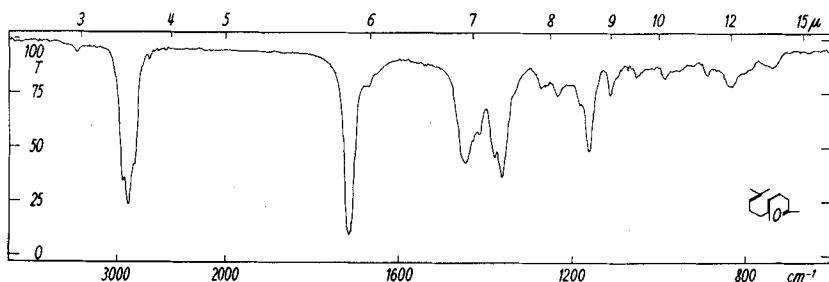


Fig. 1.

IR.-Spektrum von Geranylacetone (ohne Lösungsmittel).

8,12-Dimethyl-3,7,11-tridecatriene-1,2-diol (26). 36,5 g Natrium und 1000 cm<sup>3</sup> absoluter Äther wurden in einem mit Vibromischer, Rückflusskühler und Tropftrichter versehenen 5-l-Kolben vorgelegt. Hiezu liess man portionenweise 158 cm<sup>3</sup> abs. Äthanol zutropfen; nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung fügte man — zu Beginn in Portionen von ca. 5 cm<sup>3</sup> — insgesamt 234 g Oxalsäure-diäthylester hinzu; dabei resultierte eine gelbrote, homogene Lösung. Unter Vibrieren liess man hierauf 258 g Geranylacetone (Fraktionen 12–24) zufließen, wobei Sieden des Äthers eintrat. Während 2 Std. vibrierte man bei Zimmertemperatur weiter und liess über Nacht stehen.

<sup>67)</sup> Zur Herstellung dieser Lösung wurden 10 g Semicarbazid-hydrochlorid mit 20 g Natriumacetat (Trihydrat) verrieben und das verflüssigte Gemisch mit 50 cm<sup>3</sup> Methanol extrahiert.

Zur Aufarbeitung goss man das Reaktionsgemisch in Eiswasser, welchem vorher die theoretische, auf das verwendete Natrium berechnete Menge Schwefelsäure (78,4 g) und 500 cm<sup>3</sup> einer gesättigten Lösung von primärem Natriumphosphat zugefügt worden war. Hierauf wurde das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen<sup>68)</sup>; die ätherischen Lösungen wurden mit verdünnter Kochsalzlösung neutral gewaschen. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhitzte man den Rückstand zwecks Entfernung leichtflüchtiger Anteile im Wasserstrahlvakuum 30 Min. auf 90°; es hinterblieben 390 g eines roten Öls, welches direkt der Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> unterworfen wurde<sup>69)</sup>.

Hiezu löste man das Rohprodukt in 1500 cm<sup>3</sup> abs. Äther und liess diese Lösung innert 5 Std. unter Vibrieren zu einer Suspension von 100 g LiAlH<sub>4</sub> in 2000 cm<sup>3</sup> abs. Äther zutropfen, wobei man die Zutropfgeschwindigkeit so regulierte, dass das Lösungsmittel in dauerndem Sieden begriffen war. Nach Zugabe von weiteren 1500 cm<sup>3</sup> abs. Äther liess man das Reaktionsgemisch über Nacht stehen.

Die Zersetzung des Reaktionsgemisches erfolgte durch tropfenweise Zugabe der insgesamt 300 cm<sup>3</sup> Wasser unter Kühlung; das hierbei gebildete Aluminiumhydroxyd liess sich von der ätherischen Lösung abfiltrieren, nachdem man 200 cm<sup>3</sup> Eisessig zugegeben hatte. Dieses wurde mehrmals mit frischem Äther extrahiert; die vereinigten Ätherlösungen wurden mit Wasser neutral gewaschen. Das nach einer rohen Destillation (0,1 Torr) des Reaktionsproduktes erhaltene viskose Öl (217,7 g) wurde schliesslich sorgfältig fraktioniert. Man erhielt 166,8 g (52%) eines schwach gelblich gefärbten Öls: Sdp. = 151—157°/0,12 Torr; n<sub>D</sub><sup>21</sup> = 1,4949; d<sub>4</sub><sup>21</sup> = 0,9387. IR.-Spektrum: 3340(s), 1668(w), 972(m), 875(w) cm<sup>-1</sup> (ohne Lsm.).

C <sub>15</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 75,58	H 11,00	2 „H-Akt.“	0,84%
	Gef. „	75,63	,, 11,01	,, 0,83%

7,11-Dimethyl-2(*trans*),6(*trans*),10-dodecatrien-1-al (27). Eine Lösung von 91,4 g Diol (26) in 600 cm<sup>3</sup> abs. Benzol wurde unter starkem Röhren innert 20 Min. zu einer eisgekühlten Suspension von 171 g Bleitetraacetat in 1500 cm<sup>3</sup> abs. Benzol zugeropft (Temperatur der Reaktionsmischung 10—15°); das Reaktionsgemisch wurde 3 Std. bei Zimmertemperatur gerührt und anschliessend über Nacht stehengelassen.

Zur Aufarbeitung filtrierte man vom Bleiacetat ab und wusch letzteres mehrmals mit Äther aus; die vereinigten Lösungen wurden zweimal mit KHCO<sub>3</sub>-Lösung und dann mit gesättigter Kochsalzlösung neutral gewaschen.

Bei der rohen Destillation des Reaktionsprodukts bei 0,2 Torr erhielt man neben 19,8 g Nachlauf (Sdp. 140—180°/0,2 Torr) 52,8 g einer bei 100—140°/0,2 Torr siedenden Fraktion; diese wurde in der Folge sorgfältig fraktioniert.

Fraktion	Sdp. (0,15 Torr)	g	n <sub>D</sub> <sup>22</sup>	log ε (220 mμ)
1	97—100	1,1	1,4812	4,00
2	100—101	1,4	1,4858	4,12
3	101—103	15,9	1,4876	4,16
4	103—106	12,9	1,4895	4,24
5	106—107	9,2	1,4902	4,25
6	106—107	4,0	1,4906	4,26

Während sich im IR.-Spektrum der Fraktion 5 nur eine einzelne Carbonylbande bei 1692 cm<sup>-1</sup> vorfand, wies jenes der Fraktion 1 noch eine zweite Bande geringerer Inten-

<sup>68)</sup> Der pH-Wert der wässrigen Phase betrug ca. 3.

<sup>69)</sup> Destillationsversuche im Hochvakuum führten zu Zersetzung.

sität bei  $1722\text{ cm}^{-1}$  auf (vgl.<sup>35</sup>)). Zur weiteren Verwendung gelangten die Fraktionen 3—6. Zur Analyse wurde Fraktion 5 nochmals destilliert (IR.-Spektrum vgl. theoret. Teil).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$  Ber. C 81,50 H 10,75% Gef. C 81,29 H 10,62%

*Semicarbazone*: Smp. 118° (zweimal aus Methanol/Wasser; einmal aus Benzol/Ligroin),  $\lambda_{\text{max}}$  264 m $\mu$  (4,50).

$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{ON}_3$  Ber. C 68,40 H 9,57 N 15,96% Gef. C 68,57 H 9,57 N 15,95%

*2,4-Dinitrophenylhydrazone*: Smp. 111—112° (fünfmal aus Chloroform/Methanol);  $\lambda_{\text{max}}$  372 m $\mu$  (4,46), 244 m $\mu$  (4,20).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_4$  Ber. C 62,16 H 6,78 N 14,50%  
Gef. ,, 62,18 ,, 6,77 ,, 14,70%

7,11-Dimethyl-2(*trans*), 6(*trans*), 10-dodecatrien-1-säure (21). Zu einem auf —5° vorgekühlten Gemisch von 16,54 g des Aldehyds (27) (Fraktionen 4 und 6), 37,5 g Silberoxyd, 60 cm<sup>3</sup> Wasser und 60 cm<sup>3</sup> Methanol wurden unter Röhren innert einer Std. eine Lösung von 11 g Natriumhydroxyd in 30 cm<sup>3</sup> Wasser getropft (Temperatur des Reaktionsgemisches 0 bis 5°). Anschliessend wurde bei Zimmertemperatur 2 Std. weitergerührt.

Nach Stehenlassen über Nacht filtrierte man vom festen Material ab, wusch dieses mit Wasser mehrmals aus und trennte den Neutralteil durch Extraktion mit Äther ab. Hierauf wurde der alkalischen Lösung 300 cm<sup>3</sup> gesättigte  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ -Lösung zugesetzt und mit verdünnter Salzsäure auf pH 3 angesäuert. Die Destillation des auf übliche Weise mit Äther aufgearbeiteten sauren Reaktionsproduktes ergab 9,79 g (55%) einer bei 152,5—155°/0,15 Torr siedenden Mittelfraktion von roher Säure (21)<sup>70</sup>, die nun über ihr S-Benzylthiuroniumsalz gereinigt wurde.

*S-Benzyl-thiuroniumsalz*: 7,073 g der rohen Säure (21) wurden in 70 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und tropfenweise mit 1-n. NaOH neutralisiert (32 cm<sup>3</sup>; Phenolphthalein). 9,43 g S-Benzyl-thiuroniumhydrochlorid wurden in 50 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und in einem Guss zur obigen Lösung zugegeben, wobei sofort ein voluminöser Niederschlag ausfiel. Das Reaktionsgemisch erhitzte man während 15 Min. auf 60° und liess bei 0° kristallisieren: 8,78 g weisse, glänzende Blättchen (71%) vom Smp. 136—137°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol blieben 5,27 g (43%) vom Smp. 144—144,5°. Zur Analyse wurde ein Teil noch dreimal aus Methanol umkristallisiert; Smp. 144,5—145°.

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}_2\text{S}$  Ber. C 68,01 H 8,30 N 7,21 S 8,25%  
Gef. ,, 68,31; 68,20 ,, 8,45; 8,32 ,, 7,37; 7,18 ,, 8,13%

Zur Rückgewinnung der Säure (21) wurde jeweils umkristallisiertes Material vom Smp. 144° verwendet. Hierzu suspendierte man z. B. 16,21 g des Salzes in Äther und fügte 500 cm<sup>3</sup> eiskühlte, gesättigte Natriumphosphatlösung hinzu, welche vorher mit Salzsäure auf einen pH-Wert von ca. 2 eingestellt worden war. In einem Scheidetrichter wurde so lange geschüttelt, bis das feste Material vollends in Lösung gegangen war (15 Min.); in der wässrigen Phase resultierte dabei ein pH von ca. 3. Nachdem die ätherische Lösung nochmals mit der gleichen Menge Pufferlösung behandelt worden war, wusch man jene mit gesättigter Kochsalzlösung neutral, trocknete über Natriumsulfat und dampfte das Lösungsmittel ab. Die Destillation des Rückstandes im Hochvakuum ergab, neben einem mit der Hauptfraktion im wesentlichen identischen Vorlauf von 0,34 g und einem eben-solchen Nachlauf von 2,92 g, 4,99 g einer Mittelfraktion mit den folgenden Eigenschaften: farblose Flüssigkeit, Sdp. 140—143°/0,05 Torr;  $n_D^{20} = 1,4912$ ,  $d_4^{20} = 0,9361$ ;  $\epsilon_{210\text{m}\mu} = 16\,200$ .

IR.-Spektrum  $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$  1696 cm<sup>-1</sup>;  $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{C, konjugiert})$  1650 cm<sup>-1</sup>(s), Banden bei 980(m), 835(w) und 685(w) cm<sup>-1</sup> (ohne Lsm.; *dito* in  $\text{CS}_2$ ).

$\text{pK}^*_{\text{Mcs}} = 7,12; 7,17$  (Äquivalentgewicht; gef. 228 (232); ber. 222,3).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$  Ber. C 75,63 H 9,97% Gef. C 75,43 H 10,02%

<sup>70</sup>)  $n_D^{20} = 1,4889$ ;  $\epsilon_{220\text{m}\mu} = 5900$ ; Vor- und Nachlauf (1,1 bzw. 3,4 g) zeigten sehr ähnliche physikalische Eigenschaften.

Bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in Eisessig wurden 2,94 Mol Wasserstoff aufgenommen (neg. TNM-Probe): Hexahydrosäure: farblose, viskose Flüssigkeit, Sdp. ca. 145°/0,1 Torr;  $\tilde{\nu}$  (C=O) bei 1713  $\text{cm}^{-1}$  (ohne Lsm.).

$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2$  Ber. C 73,63 H 12,36% Gef. C 73,40 H 12,27%

7,11 - Dimethyl - 2 (trans), 6 (trans), 10 - dodecatriensäure - methylester (22) („trans - Methylester“). 524 mg reiner Säure (21) wurden in 5  $\text{cm}^3$  abs. Äther gelöst und sukzessive mit soviel ätherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die Gelbfärbung bestehen blieb. Nach kurzem Stehenlassen wurden die flüchtigen Anteile abgesaugt, der Rückstand nochmals mit Diazomethanlösung versetzt und nach 5 Min. die flüchtigen Anteile wiederum entfernt. Es hinterblieben 580 mg eines Rohprodukts, welches bei der Destillation 480 mg eines gelblichen Öls lieferte. 350 mg dieses Materials wurden in Petroläther durch eine Säule von 10 g Aluminiumoxyd (neutral, Akt. II) geschickt und die resultierenden 331 mg in einem Kugelrohr destilliert: 295 mg farbloses Öl, Sdp. 100—105°/0,05 Torr;  $n_D^{22} = 1,4770$ ,  $d_4^{22} = 0,9128$ ;  $\epsilon_{210m\mu} = 15500$ .

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$  Ber. C 76,22 H 10,24% Gef. C 76,28 H 10,28%

IR - Spektrum:  $\tilde{\nu}$  (C=O) 1730  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\tilde{\nu}$  (C=C konj.) 1664  $\text{cm}^{-1}$ ; Banden bei 980 und 857/835  $\text{cm}^{-1}$  (ohne Lsm.; vgl. Fig. 3).

Geranyl bromid (28). Eine Lösung von 270 g Geraniol<sup>71)</sup> und 11  $\text{cm}^3$  Pyridin in 500  $\text{cm}^3$  absolutem Petroläther wurde auf 0° abgekühlt. Dazu liess man unter intensivem Rühren eine Lösung von 210 g Phosphortribromid in 150  $\text{cm}^3$  absolutem Petroläther zu tropfen (Temperatur zwischen 0° und -5°) und rührte anschliessend das Reaktionsgemisch 3 1/2 Std. bei Zimmertemperatur.

Zur Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 500  $\text{cm}^3$  Äther verdünnt, 500 g Eis zugesetzt und intensiv geschüttelt, um die gebildete sirupöse phosphorige Säure aufzulösen. Anschliessend wurde zweimal mit je 500  $\text{cm}^3$  eiskalter, gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung ausgeschüttelt, dann mit verdünnter Kochsalzlösung neutral gewaschen, getrocknet und schliesslich das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Nachdem Vorversuche gezeigt hatten, dass das auf solche Weise gewonnene Rohprodukt durch Destillation gereinigt werden kann, wurde der oben erhaltene Rückstand einer raschen Destillation bei 0,1 Torr unterworfen; der Hauptteil (258,9 g) ging bei 63 bis 75° über ( $n_D^{20} = 1,5004$ —1,5030), wobei der Druck gegen Ende der Destillation wegen geringfügiger Zersetzung auf 0,2—0,3 Torr stieg. Die Brombestimmung bei einer Mittelfraktion ( $n_D^{20} = 1,5028$ ) ergab 36,20% Br, was mit dem für Geranyl bromid berechneten Wert von 36,80% gut übereinstimmt.

Das so erhaltene Produkt wird neben Geranyl bromid sicher noch isomere Verbindungen enthalten haben; infolge der leichten Zersetzunglichkeit musste auf den Versuch einer weiteren Reinigung verzichtet werden.

6,10 - Dimethyl - 5 (trans), 9 - undecadien - 1 - in (29). Zu 26,1 g Mg - Spänen in 150  $\text{cm}^3$  abs. Äther wurden zwecks Aktivierung 1 Tropfen Quecksilber und hierauf ca. 50  $\text{cm}^3$  einer Lösung von 130,5 g frisch destilliertem Propargylbromid in 300  $\text{cm}^3$  abs. Äther zugegeben; durch kurzes Erhitzen brachte man die Reaktion in Gang. Unter Spülung mit Stickstoff liess man den Rest der ätherischen Propargylbromid - Lösung im Verlaufe von 3,5 Std. derart zufließen, dass das Lösungsmittel in dauerndem Sieden begriffen blieb; hierauf kochte man weitere 1,5 Std. unter Rückfluss.

Zu der auf diese Weise bereiteten Lösung von Propargylmagnesiumbromid wurde bei Zimmertemperatur und unter starkem Rühren innert 4 Std. eine Lösung von 165,3 g destilliertem Geranyl bromid in 400  $\text{cm}^3$  abs. Äther getropft und zur Vervollständigung der Umsetzung das Reaktionsgemisch anschliessend eine Std. zum Sieden erhitzt.

Das durch übliche Aufarbeitung erhaltene Reaktionsprodukt versetzte man zur Entfernung eventuell noch vorhandener reaktionsfähiger Bromverbindungen mit einer

<sup>71)</sup> Géronioli chim. pur. „C“ der Firma Chuit, Naef & Cie., Firmenich & Cie., Scrs., Genf (Sdp. 107—108°/11 Torr;  $n_D^{21} = 1,4755$ ).

Lösung von 56 g KOH in 500 cm<sup>3</sup> Methanol und erhitzte das Gemisch 2,5 Std. unter Rückfluss, arbeitete in üblicher Weise wieder auf und erhitzte das erhaltene dunkelrote Öl zwecks grösster Abtrennung vorhandener Carbinole mit einem Gemisch von 90 g Phtalsäureanhydrid und 20 cm<sup>3</sup> Pyridin 3 Std. auf 85°. Die dabei gebildete, teils feste Reaktionsmasse wurde nach dem Abkühlen in 2 l Äther aufgenommen, die Lösung dreimal mit je 500 cm<sup>3</sup> wässriger Kalilauge je 5 Min. ausgeschüttelt, hierauf mit Kochsalzlösung neutral gewaschen, getrocknet und nach Entfernung des Lösungsmittels der Rückstand bei 11 Torr destilliert: 37,3 g farbloses, dünnflüssiges Öl als Hauptfraktion, Sdp. = 83–103°/11 Torr; TNM-Probe goldgelb; dichter Niederschlag bei der Umsetzung mit methanolischer Silbernitratlösung. Die Vor- und Nachläufe wurden vereinigt und nochmals fraktioniert, wobei weitere 6,77 g einer bei 93–103°/11 Torr siedenden Fraktion gewonnen wurden<sup>72)</sup>. Die vereinigten Kohlenwasserstoff-Fraktionen gab man auf eine Säule von 15 g Aluminiumoxyd (Akt. I) und unterwarf die Petroläther-Eluate einer sorgfältigen Fraktionierung: 30,2 g (22%) farbloses Öl als Mittelfraktion, Sdp. 93–99°/11 Torr;  $n_D^{22} = 1,4752$ ;  $d_4^{22} = 0,8381$ ; IR.-Spektrum: Banden bei 3320(s), 2140(w), 1675(w), 840(m) cm<sup>-1</sup>.

Zur Analyse wurde 1 g an 30 g Aluminiumoxyd (Akt. I) chromatographiert und anschliessend im Kugelrohr destilliert:

$C_{18}H_{20}$  Ber. C 88,56 H 11,44 Gef. C 88,20 H 11,35%

Die gas-chromatographische Analyse<sup>73)</sup> zeigte, dass in der bei 93–99°/11 Torr siedenden KW.-Fraktion ein komplexes Gemisch vorlag (vgl. Fig. 2).

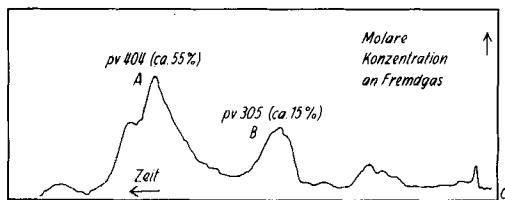


Fig. 2<sup>73)</sup>.

Insgesamt 67 g (80,00 cm<sup>3</sup>) eines solchen, in obigem und in einem analogem Ansatz erhaltenen KW.-Gemisches wurden deshalb durch Fraktionierung in einer *Podbielniak*-Kolonne in 22 Fraktionen aufgetrennt<sup>74)</sup>. Die Fraktionen 12–18 (27,0 cm<sup>3</sup>; IR.-Absorptionsbanden bei 3330(s), 2140(m), 1675(m) und 840–845(m) cm<sup>-1</sup>) wiesen dabei gemäss dem Ergebnis der gaschromatographischen Analysen über 90% an Komponente A (vgl. Fig. 2) auf; es gelangten deshalb nur diese Fraktionen zur weiteren Verwendung.

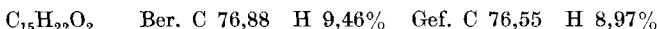
7,11-Dimethyl-6(trans),10-dodecadien-2-in-säure-methylester (30/R =  $CH_3$ ). Zu 240 cm<sup>3</sup> einer 1-n. Lithiumphenyl-Lösung in Äther fügte man bei Zimmer-temperatur unter Stickstoff-Atmosphäre die Lösung von 21,12 g des Kohlenwasserstoffs (Fraktionen 12–18) in 170 cm<sup>3</sup> abs. Äther zu und rührte das homogene, hellbraun gefärbte Reaktionsgut eine halbe Std. Hierauf wurden in einem angeschlossenen Rundkolben

<sup>72)</sup> Durch Fraktionierung des Nachlaufs konnte eine Fraktion vom Sdp. 120–125°, 0,05 Torr abgetrennt werden. Die Analysenwerte (gef. C 87,32%, H 12,30%) stimmten erwartungsgemäss auf einen Kohlenwasserstoff der Bruttoformel  $C_{20}H_{34}$ .

<sup>73)</sup> Kolonne: thermostatiert zwischen 150 und 180°, Länge 2 m; innerer Durchmesser 0,6 cm; stationäre Phase = Emulphor O / Celite (vgl. E. Kováts & E. Heilbronner, Chimia 10, 288 (1956).

<sup>74)</sup> *Podbielniak* High Temperature Fractionating Column No. 1278; 8 mm Ø; maximale Bodenzahl für geringen Durchsatz und unendliches Rücklaufverhältnis ca. 70, bezogen auf Testmischung n-Heptan/Methylcyclohexan. — Destillationsdauer 74 Std.; Druck im Kolonnenkopf 8–9,3 mm; Temperatur im Kolonnenkopf 120–130,5° (ohne Vorlauf-Fraktionen 1–4 und unkorrigiert); Rücklaufverhältnis 1:120.

400 g festes  $\text{CO}_2$  verdampft und die Kohlensäure unter intensivem Vibrieren während 3 Std. in die Reaktionslösung eingeleitet; dabei trat Selbsterwärmung und vorübergehende Trübung auf. Nach Stehenlassen über Nacht goss man auf Eiswasser, extrahierte den Neutralteil mit Äther (18,2 g eines braunen, nicht weiter untersuchten Öls), säuerte die wässrige Lösung mit einer Phosphorsäure-Natriumphosphat-Pufferlösung (pH 2—3) an und isolierte die Acetylensäure in üblicher Weise. Man erhielt 20,2 g eines gelben Öls, das sofort mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan in üblicher Weise umgesetzt wurde; denn Vorversuche hatten ergeben, dass die reine Acetylensäure sich nicht ohne beträchtliche Zersetzung destillieren lässt (Sdp. ca. 140—150°/0,1 Torr). Das erhaltene Produkt wurde vorerst einer rohen Fraktionierung unterworfen, wobei man einen phenolhaltigen Vorlauf verwarf; durch nochmalige sorgfältige Fraktionierung wurden neben 0,75 g Vor- und 3,23 g Nachlauf (Sdp. 116—118°/0,1 Torr;  $n_{\text{D}}^{25} = 1,4840$ ) 9,1 g einer Hauptfraktion mit folgenden Eigenschaften erhalten: Farblose Flüssigkeit, Sdp. 114—116°/0,1 Torr;  $n_{\text{D}}^{25} = 1,4855$ ;  $d_4^{23} = 0,9393$ ;  $\varepsilon_{210m\mu} = 11400$ . IR.-Spektrum:  $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{C})$  2250  $\text{cm}^{-1}$ (s);  $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$  1720  $\text{cm}^{-1}$ (s);  $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{C})$  1675  $\text{cm}^{-1}$ (w).

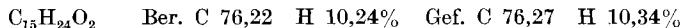


Überführung des Acetylenesters (30) in Geranylacetone (24). 1,07 g Acetylenester (30) wurden in Gegenwart von 3 g Phtalimid-Kalium in 12  $\text{cm}^3$  tert.-Amylalkohol 8 Std. unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Hierauf setzte man eine Lösung von 7 g KOH in 100  $\text{cm}^3$  Wasser und 100  $\text{cm}^3$  Äthanol zu und erhitzte das Gemisch weitere 48 Std. unter Rückfluss.

Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man als Neutralteil 220 mg eines gelben Öls; diese wurden bei 11 Torr aus einem Kugelrohr destilliert: 180 mg farbloses Öl, Sdp. ca. 120—135°/11 Torr;  $n_{\text{D}}^{20} = 1,4693$ ; das IR.-Spektrum erwies sich als jenem von Geranylacetone sehr ähnlich, gewisse Unterschiede liessen sich im Bereich von 650—750  $\text{cm}^{-1}$  feststellen.

120 mg des obigen Destillats führte man nach der auf Seite 1395 angegebenen Weise ins Semicarbazon über; da dabei jedoch keine spontane Kristallisation eintrat, wurde das Reaktionsgemisch auf den Neutralteil hin aufgearbeitet: 125 mg farblose Kristalle vom Smp. 85—88° nach einmaligem Umkristallisieren aus Hexan. Wie die chromatographische Reinigung zeigte, enthielt dieses Material neben dem Semicarbazon von Geranylacetone noch ein unbekanntes, höherschmelzendes Beiprodukt, in welchem aber weder das Semicarbazon von Nerylacetone noch jenes von Linalylacetone vorlag: Bei der Chromatographie an 5 g Silicagel eluierten die Lösungsmittelgemische Benzol-Äther (5:1—2:1) 44 mg nach Kristallisation aus Hexan bei 87—89° schmelzender Kristalle, die bei der Mischprobe mit dem Semicarbazon von authentischem Geranylacetone keine Depression des Smp. zeigten<sup>75)</sup>. Die mit Benzol-Äther (1:1) eluierten Produkte (ca. 20 mg) schmolzen in der Gegend von 140°.

7,11-Dimethyl-2(cis),6(trans),10-dodecatriensäure-methylester (23) („,cis-Methylester“). 4,87 g (20,8 Millimol) des Methylesters (30) wurden in 20  $\text{cm}^3$  reinem, oleinfreiem Hexan gelöst, mit 2 g Lindlar-Katalysator (Pd, Pb,  $\text{CaCO}_3$ ) versetzt und bei Zimmertemperatur und Normaldruck hydriert. Nach 25 Min. waren 520  $\text{cm}^3$  Wasserstoff (20,8 Millimol) aufgenommen; die Hydrierung, die sich jetzt stark verlangsamte, wurde abgebrochen, der Inhalt des Hydrierkolbens sofort durch eine Celitsäule filtriert und die Säule mit Hexan erschöpfend gewaschen. Erhalten wurden 5,02 g eines gelben Öls, welches man im Hochvakuum fraktionierte. Neben einem Vor- und Nachlauf destillierte die Hauptfraktion (3,34 g; 68%) bei 98—103°/0,1 Torr als farbloses Öl:  $n_{\text{D}}^{20} = 1,4800$ ;  $d_4^{22} = 0,9201$ ;  $\varepsilon_{210m\mu} = 15100$ . IR.-Spektrum:  $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$  1725  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{C} \text{ konj.})$  1647  $\text{cm}^{-1}$ ; starke Bande bei 817  $\text{cm}^{-1}$ ; Schulter bei 985  $\text{cm}^{-1}$  (ohne Lsm., vgl. Fig. 3).



<sup>75)</sup> Geranylacetone-Semicarbazone gibt im Misch-Smp. mit den Semicarbazonen von Nerylacetone (Smp. 88°) und Linalylacetone (Smp. 86°) Depressionen von über 20°.

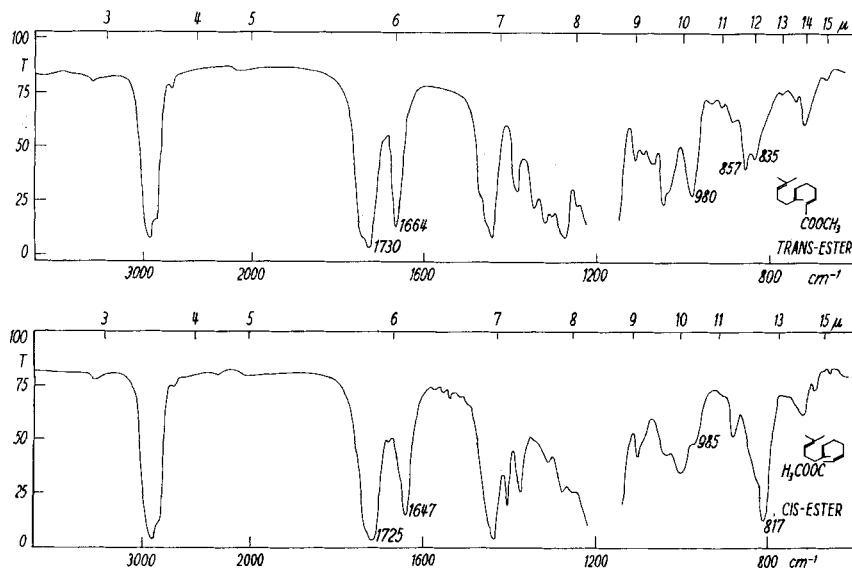


Fig. 3.  
IR.-Spektren der Methylester (22) und (23) (ohne Lösungsmittel).

#### Cyclisationsversuche.

Cyclisation der „trans-Säure“ (21) zur Hydroxysäure (32). In ein eisgekühltes Gemisch von 52 cm<sup>3</sup> Ameisensäure (> 98%) und 5,2 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure liess man im Verlaufe von 2 Std. unter heftigem Vibrieren mit einem Vibromischer 2,60 g reine (über ihr S-Benzylthiuroniumsalz gereinigte) „trans-Säure“ (21) durch eine feine Kapillare zutropfen. Es bildete sich dabei eine klare, hellrote Lösung; diese wurde anschliessend 4 Std. bei 20° weiter vibriert.

Zur Aufarbeitung goss man das nun dunkelrot gefärbte Reaktionsgemisch auf Eiswasser, nahm in 2 l Äther auf, schüttelte die ätherische Lösung dreimal mit je 500 cm<sup>3</sup> Eiswasser und extrahierte die sauren Reaktionsprodukte in drei Portionen mit 1000 cm<sup>3</sup> 2-n. KOH-Lösung. Die übliche Aufarbeitung der im Äther verbliebenen Neutralteile ergab 103 mg eines gelben Öls, welches nicht weiter untersucht wurde.

Die wässrig-alkalische Lösung liess man zwecks Hydrolyse der Formiatgruppierung über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und erwärmte anschliessend ½ Std. auf 75°. Hierauf wurde unter Kühlung mit Eis mit verd. Phosphorsäure auf pH 3 angesäuert und in üblicher Weise aufgearbeitet. Dabei wurden 2,71 g eines zur Hauptsache kristallisierten Rohproduktes erhalten; man löste in 15 cm<sup>3</sup> Tetrahydro-furan, versetzte die Lösung in der Wärme mit 75 cm<sup>3</sup> Hexan und liess im Eisschrank auskristallisieren: 2,06 g Kristalle vom Smp. 221,5–224°. Umkristallisation aus Dioxan-Hexan lieferte 1,57 g farblose Kristalle vom Smp. 227–228°; weitere 0,37 g vom gleichen Smp. konnten durch mehrmaliges Umkristallisieren der Mutterlaugenkristalle erhalten werden (insgesamt 1,94 g; 69%). Kristalle dieses Reinheitsgrades liessen sich im Hochvakuum ohne Verlust sublimieren; danach lag der Smp. bei 230–231°. Zur Analyse gelangte eine bis zur Konstanz des Smp. mehrmals umkristallisierte und anschliessend sublimierte Probe eines anderen Ansatzes: farblose, längliche Tafeln, Smp. 232,5–234°.

C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>      Ber. C 69,96    H 10,07%    Gef. C 69,89    H 10,17%

pK<sub>McS</sub><sup>\*</sup> (in 80% Methylcellosolve; 25°) = 7,51; 7,56. TNM-Probe: negativ. IR.-Spektrum:  $\tilde{\nu}$  (OH) 3430/3280 cm<sup>-1</sup>,  $\tilde{\nu}$  (C=O) 1710 cm<sup>-1</sup> (in Nujol).

In analog durchgeführten Ansätzen wurden reproduzierbare Ausbeuten von 65—70% erzielt; dabei hatte es sich gezeigt, dass hohe Verdünnung, geringe Zutropfgeschwindigkeit und starke Vibration des Reaktionsgemisches für das gute Gelingen der Reaktion wesentlich sind. Cyclisierte man rohe, d. h. nicht über ihr S-Benzylthiuroniumsalz gereinigte Säure (21), so lagen die Ausbeuten durchwegs um 20—30% tiefer.

Bei der in einem anderen Ansatz durchgeführten Untersuchung der ölichen Restmutterlaugen (TNM-Probe: gelb) durch Veresterung mit Diazomethan und anschliessender Chromatographie an Aluminiumoxyd (Akt. III) gelang es nicht, Nebenprodukte in kristallisierte Form zu isolieren.

Hydroxy-methylester (34) (durch Veresterung der Hydroxy-Säure (32), 736 mg der Säure (32) wurden mit 20 cm<sup>3</sup> 2,3-proz. Diazomethan-Lösung in abs. Äther versetzt. Nachdem die Säure gelöst war, wurde der Äther im Vakuum abgesaugt. Die vom Lösungsmittel befreite kristalline Masse wurde aus Pentan umkristallisiert; dabei konnten 695 mg (89%) farblose Kristalle vom Smp. 89—90° erhalten werden. Eine Probe zeigte nach viermaligem Umkristallisieren aus Petroläther einen Smp. von 91—92°. IR.-Spektrum:  $\tilde{\nu}$  (OH) 3640 cm<sup>-1</sup>(m),  $\tilde{\nu}$  (C=O) 1720 cm<sup>-1</sup>(s); Banden bei 1050(m), 1032(s), 987(w) und 975(w) cm<sup>-1</sup> (in CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 70,83 H 10,30% Gef. C 70,72 H 10,34%

Cyclisation des „trans-Methylesters“ (22) zum Hydroxy-methylester (34). In ein eisgekühltes Gemisch von 10 cm<sup>3</sup> Ameisensäure und 1,0 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure liess man durch eine feine Kapillare unter starker Vibration innert  $\frac{1}{2}$  Std. 236 mg des „trans-Methylester“ (22) zufliessen. Anschliessend blieb das Reaktionsgemisch 6 Std. bei 20° stehen. Hierauf nahm man in 300 cm<sup>3</sup> Äther auf, wusch mit Eiswasser neutral und liess das nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltene Rohprodukt (255 mg) in einer Lösung von 1 g KOH in 90 cm<sup>3</sup> Methanol und 10 cm<sup>3</sup> Wasser über Nacht bei Zimmertemperatur stehen. Nach Zugabe von 1 cm<sup>3</sup> Eisessig, Einengung im Vakuum und üblicher Trennung in neutrale und saure Anteile erhielt man 222 mg eines teilweise kristallinen Neutralteils; Kristallisation aus Hexan bei tiefer Temperatur ergab 155 mg (61%) farbloser Blättchen vom Smp. 87—88°; Sublimation bei 0,02 mm erhöhte den Smp. auf 91—92° (145 mg). Misch-Smp. mit dem durch Veresterung von (32) erhaltenen Hydroxymethylester ohne Depression, ebenso waren die IR.-Spektren der beiden Produkte in allen Teilen identisch.

Saurer Anteil des Reaktionsproduktes: 25 mg gelbes Öl, nicht näher untersucht.

Cyclisation des „cis-Methylesters“ (23) zum Hydroxy-methylester (35). Diese Cyclisation wurde ganz analog durchgeführt wie diejenige des „trans-Methylesters“ (22). Beispiel: 2,64 g cis-Methylester (23), 100 cm<sup>3</sup> Ameisensäure, 10 cm<sup>3</sup> Schwefelsäure. Zutropfduer 1,5 Std.; Hydrolyse des Rohprodukts in einer Lösung von 3 g KOH in 270 cm<sup>3</sup> Methanol und 30 cm<sup>3</sup> Wasser über Nacht bei Zimmertemperatur. Neutralteil: 2,47 g, teilweise kristallin; kristallisiert aus Hexan: 1,59 g farblose Prismen, Smp. 120,5 bis 122°; einmal umkristallisiert aus Hexan: 1,467 g, Smp. 127—128°; aus Mutterlaugen nach mehrmaligem Umkristallisieren weitere 125 mg vom gleichen Smp. (insgesamt 1,592 g; 56%). Zur Analyse wurde eine Probe weitere dreimal aus Hexan umkristallisiert; dabei änderte sich der Smp. nicht. IR.-Spektrum:  $\tilde{\nu}$  (OH) 3630 cm<sup>-1</sup> (m),  $\tilde{\nu}$  (C=O) 1725 cm<sup>-1</sup> (s); Banden bei 1037 (s), 1005 (w), 985 (w) und 973 cm<sup>-1</sup> (w), Schulter bei 1047 cm<sup>-1</sup> (in CHCl<sub>3</sub>).

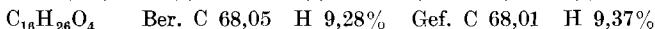
C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 70,83 H 10,30% Gef. C 70,84 H 10,38%

Die ölichen Restmutterlaugen (840 mg) wurden an den 30fachen Menge Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert: 415 mg ölige Petrolätherfraktionen, TNM-Probe gelb; 108 mg unreiner Hydroxyester (35) in den Benzol-Petroläther-(4:1—2:1)-Fraktionen. Spätere Fraktionen: ölige Gemische.

Hydrolyse-Beständigkeit der Hydroxy-methylester (34) und (35). 30 mg (34) in Lösung von 1 g KOH in 90 cm<sup>3</sup> Methanol und 10 cm<sup>3</sup> Wasser 20 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach üblicher Aufarbeitung: 27 mg Ausgangsprodukt, Smp. 89—90°.

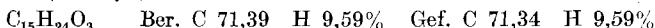
Aus 50 mg (35) nach gleicher Behandlung: 48 mg Ausgangsprodukt, Smp. 123—124°.

Isolierung des Formiats von (34) nach Cyclisation der „trans-Säure“ (21). 815 mg reine trans-Säure (21) wurden auf die oben beschriebene Art cyclisiert ( $16 \text{ cm}^3$  Ameisensäure +  $1,6 \text{ cm}^3$  Schwefelsäure). Zur Aufarbeitung wurde die Reaktionslösung in 1 l Benzol aufgenommen, die Lösung viermal mit je  $500 \text{ cm}^3$  Eiswasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt: 920 mg gelbliches Öl, woraus nach Extraktion mit heissem Hexan 72 mg in Hexan unlösliche Kristalle (Smp. 200 bis 215°) abgetrennt werden konnten, bei welchen es sich offenbar um verunreinigte Hydroxysäure (32) handelte. Der in Hexan lösliche Anteil wurde mit Diazomethan verestert und das teilweise kristallisierte Reaktionsprodukt (780 mg) an  $35 \text{ g}$  Aluminiumoxyd (Akt. II–III) chromatographiert. Aus den Petrolätherfraktionen liessen sich 349 mg farblose Kristalle vom Smp. 76–82° gewinnen, die nach mehrmaligem Umlkristallisieren aus Hexan konstant bei 109° schmolzen. IR.-Spektrum: keine Absorptionsbande in der  $\tilde{\nu}(\text{OH})$ -Region;  $\tilde{\nu}(\text{CO})$  1740 (s) und 1730 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\tilde{\nu}(\text{Formiat})$  1175 (s)  $\text{cm}^{-1}$  (in KBr).



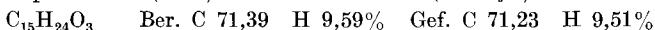
### Konstitution der Cyclisationsprodukte.

Keto-methylester (37) (trans-Reihe). 260 mg des Esters (34) wurden in  $1 \text{ cm}^3$  Eisessig gelöst, mit  $2,5 \text{ cm}^3$  1-n.  $\text{CrO}_3$ -Lösung in 80-proz. Essigsäure versetzt und 1 Std. auf dem Wasserbad auf 70° erwärmt. Hierauf wurde der grösste Teil der Essigsäure im Vakuum abgesaugt, der Rückstand in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung zweimal mit Natriumhydrogencarbonatlösung, dann mit Wasser gewaschen. Nach Abdampfen des Äthers verblieben 250 mg eines farblosen Öls. Aus Petroläther kristallisierten 107 mg farblose Nadeln vom Smp. 82–83°, welche mit  $\text{FeCl}_3$  keine Enol-Reaktion mehr zeigten. Viermaliges Umlkristallisieren aus Äther/Pentan und Sublimieren bei 60–70°/0,001 Torr ergab Kristalle vom Smp. 83,5–84°. IR.-Spektrum:  $\tilde{\nu}(\text{CO})$  1745 und 1707  $\text{cm}^{-1}$  (in Nujol).



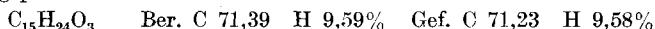
Bei verschiedenen, in grösserem Maßstabe durchgeföhrten Ansätzen wurden Ausbeuten bis zu rund 80% erzielt.

Keto-methylester (38) (cis-Reihe). Die Oxydation des Hydroxyesters (35) mit Chromtrioxyd wurde gleich wie im Falle des Hydroxyesters (34) durchgeföhr (siehe oben). Beispiel: 144 mg Hydroxyester (35) in  $6 \text{ cm}^3$  Eisessig +  $1,4 \text{ cm}^3$  1-n.  $\text{CrO}_3$ -Lösung 1 Std. bei 70°: 140 mg farblose Kristalle vom Smp. 94–96°; einmal umkristallisiert aus Hexan bei –80°: 117 mg vom Smp. 97–98°. Eine Probe wurde zur Analyse bis zum konstanten Smp. von 100–101° umkristallisiert und anschliessend bei 0,01 mm und 90° sublimiert. Die Mischprobe mit dem Ketoester (37) schmolz bei 60–64°.  $\text{FeCl}_3$ -Probe: negativ. IR.-Spektrum:  $\tilde{\nu}(\text{C=O})$  1722 und 1706  $\text{cm}^{-1}$  (in Nujol).



Isomerisation (38) → (37). In einem mit trockenem Stickstoff durchspülten Kolben wurden in  $100 \text{ cm}^3$  absolutem Benzol 250 mg metallisches Kalium pulverisiert und anschliessend durch Zugabe von  $20 \text{ cm}^3$  abs. Amylenhydrat in Kalium-tert.-Amylat übergeföhr. Die auf 20° abgekühlte Lösung versetzte man mit 258 mg Ketoester (38) (Smp. 100–101°) in  $25 \text{ cm}^3$  Benzol und liess die Mischung 1 Std. bei 20° stehen. Hierauf wurde das Reaktionsgemisch in Wasser-Äther aufgenommen, mit verd. Phosphorsäure angesäuert und wie üblich aufgearbeitet: 250 mg gelbes Öl; aus Hexan kristallisiert: 55 mg farblose Nadeln vom Smp. 83–84°; einmal umkristallisiert aus Hexan bei –80°: 50 mg, Smp. 84–85°.

Misch-Smp. mit authentischem Ketoester der trans-Reihe (37) ohne Depression; Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial (38): 66–71°. Das IR.-Spektrum des erhaltenen Umlagerungsproduktes war völlig identisch mit jenem des Ketoesters (37), welches seinerseits vom IR.-Spektrum des Ketoesters (38) stark verschieden ist. Zur Analyse wurde das Umlagerungsprodukt sublimiert.



Aus den öligen Mutterlaugen der Isomerisation konnten bei der Chromatographie an Alox (Akt. I) aus den Petrolätherfraktionen noch weitere 60 mg unreiner Ketoester (37) gewonnen werden.

Die besonderen Reaktionsbedingungen der eben beschriebenen Isomerisierung wurden deshalb gewählt, weil bei der für derartige Umlagerungen eher üblichen Behandlung des Ketoesters (37) mit Natriummethylat in Methanol bei 60° keine kristallisierten Reaktionsprodukte mehr gefasst werden konnten. Es ist zu bemerken, dass das Resultat der obigen Umwandlung (38) → (37) keinen einwandfreien Anhaltspunkt für die relative thermodynamische Stabilität der beiden isomeren Ketoester bietet; denn abgesehen von der unvollständigen Rückgewinnung des eingesetzten Materials liegt infolge der Anwendung eines mehrfachen Überschusses an Kalium-tert.-amylat keine Gewähr für die Annahme einer stattgefundenen Äquilibrierung zwischen (37) und (38) vor. Es wurde deshalb in einer späteren Phase der Untersuchungen noch ein besonderer Äquilibrierungsversuch durchgeführt, und zwar infolge Materialmangels nicht ausgehend von (38), sondern vom leichter zugänglichen Ketoester (37).

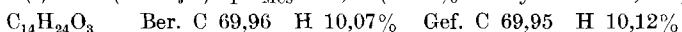
Äquilibrierung (37) ⇌ (38): 434 mg Ketoester (37) vom Smp. 83—84° (0,00172 Mol) wurden zu einer Lösung von 7 mg Kalium (0,00018 g-Atom) in 10 cm<sup>3</sup> abs. tert.-Amylalkohol gegeben; man erwärme 10 Min. auf 60° und liess 5 Std. bei 20° stehen (Stickstoff-Atmosphäre). Ein Teil des Lösungsmittels wurde hierauf im Vakuum entfernt, der Rest in Äther aufgenommen, mit verd. Phosphorsäure und mit Wasser gewaschen: 425 mg Rohprodukt vom Smp. 72—79°; umkristallisiert aus Hexan: Smp. 83—84°, 315 mg (72,5%); Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial (37) ohne Depression; Depression des Misch-Smp. mit dem isomeren Ketoester (38): 20°.

Hydroxy-methylester (33), a) Durch Reduktion von (37) mit  $\text{NaBH}_4$ : 200 mg Ketoester (37) wurden in 18 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit einer Lösung von 480 mg  $\text{NaBH}_4$  in 14 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. Nach einstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde in Äther aufgenommen und die Lösung dreimal mit Eiswasser gewaschen. Nach üblicher Aufarbeitung: 204 mg farbloses Öl, chromatographiert an 6 g Alox (Akt. III); Petroläther eluierte 163 mg leicht lösliche Kristalle vom Smp. 50,5—52°; nach einmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Wasser: 143 mg vom Smp. 55,5—57°. Misch-Smp. mit dem Hydroxyester (34): 41—50°.

Benzol eluierte 23 mg eines Produktes, aus welchem der gesuchte isomere Hydroxyester (34) nicht isoliert werden konnte; es liessen sich Kristalle erhalten, die unscharf in der Gegend von 130° schmolzen und wahrscheinlich aus unreinem Diol bestanden (siehe unten).

b) Durch katalytische Hydrierung von (37): 500 mg Ketoester (37) wurden in 5 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig bei Zimmertemperatur und Normaldruck mit 50 mg Platin (aus  $\text{PtO}_2$ ) als Katalysator hydriert. Innerhalb 60 Min. wurden 52 cm<sup>3</sup> Wasserstoff aufgenommen (theoret. 50 cm<sup>3</sup>). Nach Abfiltrieren des Katalysators und Absaugen des Lösungsmittels wurde ein farbloses Öl erhalten, welches man an der 40fachen Menge Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographierte. Mit Petroläther-Benzol (1:1) liessen sich 374 mg, mit Benzol und Benzol/Äther (1:1) weitere 100 mg Substanz eluieren.

Die beiden Fraktionen wurden getrennt je in 10 cm<sup>3</sup> Methanol mit 1 g KOH, gelöst in wenig Wasser, durch Kochen unter Rückfluss während 5 Std. verseift. Durch Aufarbeiten des Reaktionsproduktes der ersten Fraktion wurden 262 mg saure Anteile erhalten. Diese kristallisierten gut aus Äther/Pentan; Smp. 157—163°. Nach dreimaligem Umkristallisieren und anschliessendem Sublimieren bei 110°/10<sup>-3</sup> Torr schmolz die Säure bei 164—165°. Misch-Smp. mit der Hydroxsäure (32): 151°. IR.-Spektrum:  $\tilde{\nu}(\text{O}=\text{O})$  1700 cm<sup>-1</sup>,  $\tilde{\nu}(\text{OH})$  3465 (s) cm<sup>-1</sup> (in Nujol).  $\text{pK}_{\text{MCS}}^* = 6,36$  (in 80% Methylcellosolve; 25°).



Es liegt die Hydroxsäure (31) vor.

Verseifung der 100-mg-Fraktion nach gleicher Methode ergab neben 30 mg Neutralteil 55 mg Substanz vom Smp. 134—137°. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther-Pentan liessen sich daraus nochmals 24 mg der Säure (31) vom Smp. 164—165° isolieren.

520 mg obiger Säure wurden mit 15 cm<sup>3</sup> 2,3-proz. Diazomethanolösung in abs. Äther versetzt. Nachdem die Substanz in Lösung gegangen war, wurde der Äther im Vakuum abgesaugt und der Rückstand aus Äther/Pentan umkristallisiert: Smp. 57°. Zur Analyse wurde eine Probe bei 70°/10<sup>-3</sup> Torr sublimiert (Smp. 57—58°; Misch-Smp. mit dem unter a) beschriebenen Hydroxyester ohne Depression). IR.-Spektrum:  $\tilde{\nu}$  (OH) 3560 cm<sup>-1</sup> (m);  $\tilde{\nu}$  (CO) 1705 cm<sup>-1</sup> (s); Banden 1047 (s), 1028 (s), 996 (m) und 987 (m) cm<sup>-1</sup> (in CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 70,83 H 10,30% Gef. C 70,83 H 10,24%

Rückoxydation des Hydroxyesters (33) zum Ketoester (37). 100 mg Hydroxyester (33) wurden in 1 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst. Mit 2 cm<sup>3</sup> 1-n. Chromtrioxyd-Lösung in 80-proz. Essigsäure versetzt wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen und anderntags 1 Std. auf 70° erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel abgesaugt, der Rückstand in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung je zweimal mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels wurden 85 mg eines Öls erhalten, aus welchem durch Kristallisation aus Äther-Pentan Kristalle vom Smp. 83—84° erhalten wurden. Misch-Smp. mit dem Ketoester (37) ohne Depression.

Hydroxy-methylester (36). 150 mg des Ketoesters der cis-Reihe (38) (Smp. 100°) wurden in 10 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und zu einer Lösung von 350 mg NaBH<sub>4</sub> in 10 cm<sup>3</sup> Wasser gegeben. Nach einstündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde in üblicher Weise aufgearbeitet; das dabei erhaltene Öl (153 mg) wurde an 6 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert. Aus den mit Petroläther-Benzol (10:1—2:1) eluierten Fraktionen liessen sich durch Kristallisation aus Hexan 106 mg (70%) Kristalle vom Smp. 112—114° isolieren. Zur Analyse wurde viermal aus Hexan umkristallisiert und anschliessend bei 80°/0,01 Torr sublimiert: Smp. 115,5—116°. IR.-Spektrum:  $\tilde{\nu}$  (OH) 3660 cm<sup>-1</sup> (m),  $\tilde{\nu}$  (C=O) 1725 cm<sup>-1</sup> (s); Banden bei 1050 (s), 1018 (s), 1005 (w) und 992 (s) cm<sup>-1</sup> (in CHCl<sub>3</sub>).

C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 70,83 H 10,30% Gef. C 70,50 H 10,02%

Mit Petroläther-Benzol (1:1) und Benzol liessen sich insgesamt 36 mg (23%) Kristalle vom Smp. 117—120° isolieren, welche nach zweimaliger Kristallisation aus Hexan bei 123,5—125° schmolzen (29 mg; Misch-Smp. mit dem Hydroxyester (35) ohne Depression).

Die Mischprobe der bei dieser Reduktion erhaltenen, epimeren Hydroxyester (36) und (35) schmolz bei 90°.

Versuch zur katalytischen Reduktion des Ketoesters der cis-Reihe (38). 30 mg Ketoester (38) (Smp. 98—99°) wurden in 5 cm<sup>3</sup> reinstem Eisessig bei Zimmertemperatur und Normaldruck mit 10 mg PtO<sub>2</sub> als Katalysator hydriert. Innerhalb von 2 Std. wurde kein Wasserstoff aufgenommen. Der Versuch wurde abgebrochen, vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgesaugt: 27 mg unreines Ausgangsmaterial vom Smp. 87—90°.

In einem zweiten Ansatz wurden 30 mg Ketoester (38) vom Smp. 98—99° in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 20 mg PtO<sub>2</sub> als Katalysator bei Normaldruck 7 Std. bei 85° hydriert. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der schmierig-kristalline Rückstand an 1,4 g Alox (Akt. III) chromatographiert. Petroläther eluierte 26 mg unreinen Ketoester (38) (Smp. 89—90°). Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial ohne Depression. Benzol eluierte eine kleine Menge eines bei ca. 100° schmelzenden Stoffes, der nicht weiter untersucht wurde.

Mesylate (33a—36a) der Hydroxy-methylester (33—36). Die vier isomeren Mesylate wurden alle nach der gleichen, im folgenden am Beispiel des Isomeren (33a) beschriebenen Methode dargestellt.

*Mesylat (33a):* 300 mg Hydroxyester (33) wurden in 4 cm<sup>3</sup> abs. Pyridin gelöst, die Lösung auf —20° abgekühlt, mit 0,3 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Mesylchlorid versetzt, gut vermischt und über Nacht bei 5° stehengelassen. Hierauf entfernte man den grössten Teil des Pyridins im Vakuum und nahm den Rückstand in einem Gemisch von Äther-Methylenchlorid auf. Die Lösung wusch man je zweimal mit verd. Salzsäure, gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser. Nach Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieben

320 mg eines farblosen Öls, das aus Äther-Pentan in Nadeln vom Smp. 102—104° kristallisierte (308 mg; 77%). Das Analysenpräparat schmolz nach viermaligem Umkristallisieren aus Äther-Pentan bei 105—106° ( $\tilde{\nu}$  (C=O) 1732  $\text{cm}^{-1}$ ; in Nujol).

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$  Ber. C 57,81 H 8,49 S 9,63%  
Gef. , 57,82 , 8,59 , 9,63%

*Mesylat (34a)*: Aus 110 mg (34) mit 0,1  $\text{cm}^3$  Mesylchlorid in 1,5  $\text{cm}^3$  Pyridin: 118 mg Nadeln (82%); nach viermaligem Umkristallieren aus Äther-Pentan: Smp. 105°. Misch-Smp. mit dem Mesylat (33a): 84°.

Gef. C 57,61 H 8,49 S 9,44%

*Mesylat (35a)*: Aus 50 mg (35) mit 0,2  $\text{cm}^3$  Mesylchlorid in 2  $\text{cm}^3$  Pyridin: 51 mg (78%), Smp. 89,5—91° aus Hexan. Zur Analyse dreimal aus Hexan umkristallisiert: Smp. 90,5—92°. Misch-Smp. mit (33a) und (34a): Depression je rund 25°. IR.-Spektrum:  $\tilde{\nu}$  (C=O) 1742  $\text{cm}^{-1}$  (in KBr).

Gef. C 57,75 H 8,55%

*Mesylat (36a)*: Aus 55 mg (36) mit 0,2  $\text{cm}^3$  Mesylchlorid in 2  $\text{cm}^3$  Pyridin: 60 mg (84%), Smp. 104,5°. Depression des Smp. bei den Mischproben mit sämtlichen isomeren Mesylaten. IR.-Spektrum:  $\tilde{\nu}$  (C=O) 1737  $\text{cm}^{-1}$  (in  $\text{CHCl}_3$ ). Zur Analyse dreimal aus Hexan umkristallisiert: Smp. 107,5—108°.

Gef. C 57,57% H 8,51%

Ungesättigter Methylester (39). a) Aus *Mesylat (33a)*: 473 mg Mesylat (33a) wurden in 20  $\text{cm}^3$  abs. Benzol gelöst und zusammen mit 500 mg Natriummethylat 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Hierauf wurde auf Eis/verd. Salzsäure gegossen, in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit Wasser neutral gewaschen. Aus dem Neutralteil nach Abdampfen des Äthers: 318 mg (93%) eines farblosen Öls, Sdp. 100—110°/0,1 Torr (aus Kugelrohr destilliert); schwach hellgelbe Färbung mit TNM.  $\lambda_{\text{max}}$  215  $\mu\text{m}$  ( $\epsilon = 7250$ ); IR.-Spektrum:  $\tilde{\nu}$  (C=O) 1708  $\text{cm}^{-1}$  (s);  $\nu$  (C=C) 1634  $\text{cm}^{-1}$  (w) (in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$  Ber. C 76,22 H 10,24% Gef. C 76,28 H 10,20%

b) 310 mg Mesylat (34a) wurden in 10  $\text{cm}^3$  abs. Benzol mit 760 mg Natriummethylat 48 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung: 300 mg (96%) Ausgangsmaterial vom Smp. 103°.

c) 50 mg des Mesylats (35a) wurden in 10  $\text{cm}^3$  abs. Benzol mit 1 g Natriummethylat 4 Std. am Rückfluss gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung: 44 mg, teilweise kristallisiertes Rohprodukt,  $\lambda_{\text{max}}$  215  $\mu\text{m}$  ( $\epsilon = 3100$ ); aus Hexan kristallisiert: 27 mg (54%) Kristalle vom Smp. 89—90° (Misch-Smp. mit Ausgangsmaterial (35a) ohne Depression, mit (34a) mit einer Depression von 25°).

Die ölige Mutterlauge zeigte im IR.-Spektrum die für den ungesättigten Ester (39) charakteristischen Banden bei 1710 und 1635  $\text{cm}^{-1}$ , nebst einer Schulter bei 1725  $\text{cm}^{-1}$  (vgl. UV.-Spektrum des Rohproduktes).

d) Aus *Mesylat (36a)*: 50 mg (36a) in 10  $\text{cm}^3$  abs. Benzol mit 1 g Natriummethylat 4 Std. unter Rückfluss gekocht und wie üblich aufgearbeitet: leicht gelblich gefärbtes Öl; nach Destillation im Kugelrohr bei 100—110°/0,1 Torr: 34 mg (93%) farbloses Öl, TNM schwach gelb;  $\lambda_{\text{max}} = 215 \mu\text{m}$  ( $\epsilon = 7500$ ); IR.-Spektrum in  $\text{CHCl}_3$  identisch mit jenem von authentischem ungesättigtem Methylester (39).

Durch alkalische Verseifung von 30 mg dieses Öls (siehe unten) wurden 21 mg (75%) der Carbonsäure (40) vom Smp. 195—198° erhalten; nach Umkristallisieren aus Hexan: Smp. 200°,  $\lambda_{\text{max}} = 214,5 \mu\text{m}$ ,  $\epsilon = 7850$ ; Misch-Smp. mit authentischer Säure (40) (siehe unten) ohne Depression.

*d,l-5,5,9-Trimethyl-trans-decalin-1-carbonsäure* (41). 134 mg des ungesättigten Esters (39) wurden in 10  $\text{cm}^3$  Methanol gelöst und mit 1 g KOH in 3  $\text{cm}^3$  Wasser 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgesaugt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Äther extrahiert. Die wässrige Phase wurde hierauf mit 2-n. Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 105 mg der rohen, ungesättigten

Säure (40), Smp. 194–196°. Nach viermaligem Umkristallisieren aus Aceton/Hexan schmolz das analysenreine Präparat bei 206–207°.  $\lambda_{\text{max}} = 214,5 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 7450$ );  $\tilde{\nu}(\text{CO}) 1670 \text{ cm}^{-1}$  (s), ( $\text{C}=\text{C}$  konj.)  $1630 \text{ cm}^{-1}$  (m) (in Nujol).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$  Ber. C 75,63 H 9,97% Gef. C 75,68 H 9,91%

40 mg dieser ungesättigten Säure (40) wurden in  $4 \text{ cm}^3$  reinem Eisessig gelöst und in Gegenwart von 50 mg Platin aus  $\text{PtO}_2$  hydriert. Innerhalb 30 Min. wurden  $5 \text{ cm}^3$  Wasserstoff aufgenommen (theoret.  $4 \text{ cm}^3$ ). Nach Abfiltrieren des Katalysators und Absaugen des Lösungsmittels im Vakuum wurde ein kristallisiertes Produkt vom Roh-Smp. 141–142° erhalten; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther/Pentan 35 mg der gesättigten Säure vom Smp. 145–146°. Nach zweimaliger Sublimation bei  $110^\circ/10^{-3} \text{ mm}$ : analysenreines Präparat vom Smp. 145,5–146,5°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$  Ber. C 74,95 H 10,78% Gef. C 75,08 H 10,73%

$\epsilon_{215 \text{ m}\mu} = 191$ . — Das IR.-Spektrum, aufgenommen an einer 5-proz. Lösung in Chloroform ( $\tilde{\nu}(\text{C=O}) 1705 \text{ cm}^{-1}$ ) war mit jenem einer analysenreinen authentischen Probe der (+)-Säure (41) (Smp. 165,5°;  $[\alpha]_D = +390^{53}$ ) identisch (vgl. Fig. 4).

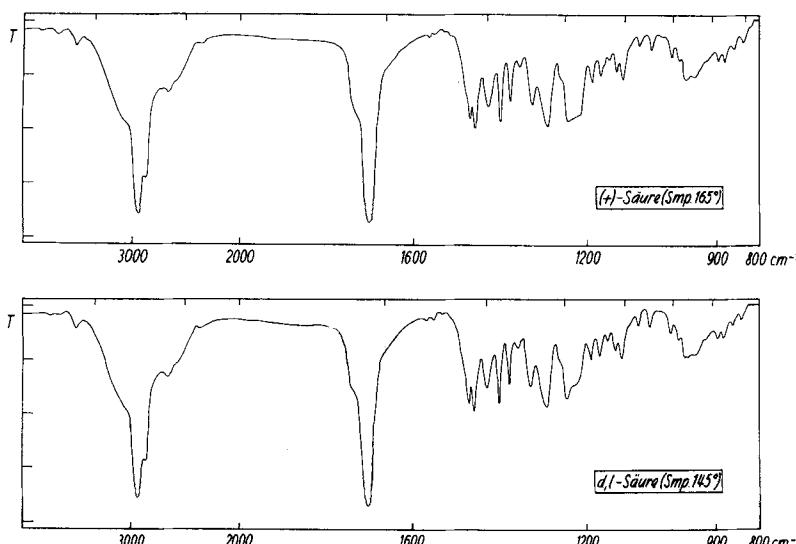
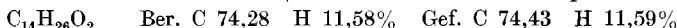


Fig. 4.

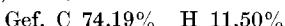
IR.-Spektren der (+)- und der *d,l*-Carbonsäure (41) (in 5-proz. Chloroformlösung).

Diole (33b–36b). a) *Diol* (33b): Eine Lösung von 2,40 g des Ketoesters (37) in  $50 \text{ cm}^3$  abs. Äther wurde bei  $10^\circ$  tropfenweise zu einer Suspension von 1,0 g Lithium-aluminiumhydrid in  $50 \text{ cm}^3$  abs. Äther gegeben und das Reaktionsgemisch 3 Std. bei Zimmertemperatur vibriert. Nach Zersetzung der eisgekühlten Reaktionsmasse mit  $4 \text{ cm}^3$  Wasser fügte man etwas Alox und Cellit zu, um die Filtrierbarkeit des Niederschlages zu verbessern. Die ätherische Lösung wurde abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit Äther ausgewaschen, anschliessend noch mit *Seignette*-Salzlösung versetzt und erneut zweimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen wurden zunächst mit verdünnter Phosphorsäure, dann mit Natriumhydrogencarbonatlösung, und zuletzt mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach dem Entfernen des Äthers kristallisierte man den Rückstand aus  $35 \text{ cm}^3$  Aceton und erhielt so 1,73 g des Diols (33b) vom Smp. 149,5 bis 151° (Ausb. 80%). Durch Einengen der Mutterlauge wurden weitere 95 mg gewonnen (Smp. 145–147°). IR.-Spektrum: Banden bei  $3320 \text{ (s)}$ ,  $1030 \text{ (s)}$ ,  $1000 \text{ (w) cm}^{-1}$ ; Schulter

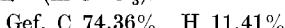
bei  $3370\text{ cm}^{-1}$  (in Nujol). Zur Analyse wurde in einem andern analog durchgeföhrten Ansatz eine Probe viermal aus Aceton/Hexan umkristallisiert: Smp.  $153^\circ$ .



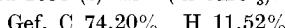
b) *Diol (34b)*: Eine Lösung von 140 mg des Hydroxyesters (34) in  $25\text{ cm}^3$  abs. Äther wurde innert 20 Min. tropfenweise zu einer Suspension von 0,5 g  $\text{LiAlH}_4$  in  $100\text{ cm}^3$  abs. Äther gegeben und das Reaktionsgemisch anschliessend 1 Std. bei  $20^\circ$  vibriert. Nach Zersetzung des eisgekühlten Reaktionsgutes mit verdünnter *Seignette*-Salzlösung und üblicher Aufarbeitung wurden 120 mg farbloser Kristalle vom Roh-Smp.  $83$ — $86^\circ$  erhalten, die nach Umkristallisieren aus Hexan bei  $92$ — $94^\circ$  schmolzen (110 mg; 88%). Zur Analyse wurde eine Probe weitere dreimal aus Hexan umkristallisiert und anschliessend bei  $85^\circ/0,05\text{ mm}$  sublimiert: Smp.  $95,5$ — $96,5^\circ$ . IR.-Spektrum: Banden bei  $3640$  (m, scharf),  $3400$  (s, breit),  $1028$  (s) und  $1003$  (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; Schulter bei  $1008\text{ cm}^{-1}$  (in  $\text{CHCl}_3$ ).



c) *Diol (35b)*: 140 mg des Hydroxyesters (35) wurden wie unter b) beschrieben mit  $\text{LiAlH}_4$  reduziert: nach Umkristallisieren des bei  $120$ — $122^\circ$  schmelzenden Rohprodukts aus Benzol-Hexan: 109 mg (87%) farblose Nadeln vom Smp.  $124,5$ — $125,5^\circ$ . Zur Analyse wurde eine Probe weitere dreimal aus Benzol-Hexan umkristallisiert: Smp.  $127$ — $128^\circ$ . IR.-Spektrum: Banden bei  $3640$  (m, scharf),  $3420$  (s, breit) und  $1035$  (s)  $\text{cm}^{-1}$ ; breite Schulter bei  $995$ — $1010$  (m)  $\text{cm}^{-1}$  (in  $\text{CHCl}_3$ ).



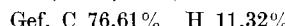
d) *Diol (36b)*: Eine Lösung von 130 mg des Hydroxyesters (36) in  $50\text{ cm}^3$  abs. Äther liess man bei Zimmertemperatur unter Vibrieren zu einer Suspension von 1 g  $\text{LiAlH}_4$  in  $70\text{ cm}^3$  abs. Äther tropfen, was 20 Min. beanspruchte. Anschliessend erhitzte man das Reaktionsgemisch 6 Std. zum gelinden Sieden. Die Zersetzung der gekühlten Reaktionsmasse erfolgte darauf mit einer eiskalten 10-proz. Weinsäurelösung. Nach der Aufarbeitung in der üblichen Weise erhielt man 115 mg rohes Diol (36b), Smp.  $173$  bis  $176,5^\circ$ , welche aus Dioxan/Hexan umkristallisiert 100 mg (86%) praktisch reines Produkt vom Smp.  $178$ — $179,5^\circ$  ergaben. Zur Analyse wurde eine Probe davon weitere dreimal aus Dioxan/Hexan umkristallisiert, Smp.  $179,5$ — $181^\circ$ . IR.-Spektrum: Banden bei  $3610$  (s, scharf),  $3450$  (m, breit) und  $1038$  (s)  $\text{cm}^{-1}$  (in  $\text{CHCl}_3$ ).



Umsetzung der Diole (33b)—(36b) mit Aceton. a) *Acetonid (33c)*: 50 mg des Diols (33b) wurden in  $10\text{ cm}^3$  Aceton gelöst, die Lösung auf  $0^\circ$  gekühlt, mit zwei Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und über Nacht bei  $5^\circ$  stehengelassen. Hierauf entfernte man einen Teil des Lösungsmittels bei tiefer Temperatur durch Absaugen im Vakuum, nahm in Äther auf und wusch dreimal mit Eiwasser. Nach üblicher Aufarbeitung: 60 mg Öl (TNM-Probe negativ), an dreissigfacher Menge Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert: Petroläther eluierte 49 mg (83%) leicht lösliche Kristalle vom Smp.  $32$ — $34,5^\circ$ . Zur Analyse im Kugelrohr bei  $100$ — $110^\circ/0,05\text{ Torr}$  destilliert: Smp.  $33$ — $34,5^\circ$ . IR.-Spektrum: keine Absorptionsbanden im Bereich der  $\tilde{\nu}(\text{OH})$ - und der  $\tilde{\nu}(\text{C}=\text{O})$ -Schwingung; u. a. Banden bei  $1385/1366$  (gem. Dimethylgruppe),  $1010$ ,  $1060$ ,  $1073$ ,  $1085$ ,  $1105$ ,  $1128$ ,  $1150$ ,  $1180$ ,  $1195\text{ cm}^{-1}$  (in  $\text{CHCl}_3$ ).



b) *Acetonid (34c)*: Aus 81 mg Diol (34b) in  $15\text{ cm}^3$  Aceton + 3 Tropfen Schwefelsäure wie oben: 95 mg farblose Kristalle, vom Roh-Smp.  $93$ — $96^\circ$ ; nach Umkristallisation aus Methanol-Wasser: 83 mg (87%) vom Smp.  $97,5$ — $99,5^\circ$ . Zur Analyse wurde weitere dreimal aus Methanol-Wasser umkristallisiert und anschliessend bei  $85^\circ/0,03\text{ Torr}$  sublimiert: Smp.  $100,5$ — $101^\circ$ . IR.-Spektrum: keine Absorptionsbanden im Bereich der  $\tilde{\nu}(\text{OH})$ - und der  $\tilde{\nu}(\text{CO})$ -Schwingung; u. a. Banden bei  $1387/1371$  (gem. Dimethylgruppe),  $1016$ ,  $1040$ ,  $1063$ ,  $1090$ ,  $1107$ ,  $1118$ ,  $1152$ ,  $1163$ ,  $1197\text{ cm}^{-1}$  (in  $\text{CHCl}_3$ ).



c) *Acetonid (35c)*: Bei der zu obigen Versuchen analog durchgeföhrten Behandlung von 74 mg Diol (35b) (Smp.  $127^\circ$ ) in  $15\text{ cm}^3$  Aceton + 3 Tropfen konz. Schwefelsäure bei

5° wurden 87 mg eines kristallisierten Rohprodukts erhalten, das im wesentlichen aus verunreinigtem Ausgangsmaterial bestand. Dieses Rohprodukt wurde deshalb nochmals der gleichen Behandlung unterworfen, wobei man aber die Reaktionslösung bei 20° über Nacht stehen liess. Nach wiederum gleicher Aufarbeitung: 84 mg kristallisiertes Rohprodukt vom Smp. 102–113°; an der dreissigfachen Menge Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert: Petroläther eluierte 10 mg (11%) eines farblosen Öls (aus Kugelrohr bei ca. 120°/0,05 Torr destilliert), in welchem nach dem Ergebnis der mit 1,065 mg durchgeführten Mikro-Verbrennungsanalyse das Acetonid (35c) vorlag. IR.-Spektrum: keine Absorptionsbanden im Bereich der  $\tilde{\nu}(\text{OH})$ - und der  $\tilde{\nu}(\text{CO})$ -Schwingung; u.a. Banden bei 1384/1369 (gem. Dimethylgruppe), 1012, 1028, 1056, 1073, 1087, 1103, 1120, 1140, 1160, 1190  $\text{cm}^{-1}$  (in  $\text{CHCl}_3$ ).

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2$  Ber. C 76,64 H 11,35% Gef. C 76,60 H 11,32%

Aus der Äther-Benzol-(1:1)-Fraktion des obigen Chromatogramms liessen sich 57 mg (77%) Kristalle vom Smp. 123,5–124,5° isolieren, die nach einmaligem Umkristallisieren aus Hexan bei 126,5–127,5° schmolzen (40 mg). Misch-Smp. mit dem Diol (35b) ohne Depression.

Die an 5 mg des Acetonids (IR.-Fraktion) vorgenommene Hydrolyse mit verd. Schwefelsäure ergab Kristalle vom Smp. 120–123°; Misch-Smp. mit Diol (35b): 121–124°.

d) *Umsetzung des Diols (36b) mit Aceton*: 60 mg des Diols (36b) wurden in 30  $\text{cm}^3$  Aceton (grössere Acetonmenge infolge Schwerlöslichkeit) nach Zusatz von 6 Tropfen Schwefelsäure 14 Std. bei 20° stehengelassen; anschliessend wurde das Reaktionsgemisch wie unter a) beschrieben aufgearbeitet. Man erhielt 60 mg eines teilweise kristallinen Rohprodukts; nach Kristallisation aus Dioxan-Hexan: 18 mg Ausgangsmaterial vom Smp. 177–179°. Das in der Mutterlauge verbliebene Material (40 mg) wurde an 1,2 g Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert. Petroläther-Benzol-Gemisch (10:1) eluierte 21 mg eines farblosen Öls; dieses wurde im Kugelrohr destilliert: Sdp. 105–115°/0,05 Torr; Tetranitromethanprobe: negativ. IR.-Spektrum: keine Banden im Bereich der  $\tilde{\nu}(\text{OH})$ - und der  $\tilde{\nu}(\text{C=O})$ -Schwingung; u.a. Banden bei 1388/1375 (gem. Dimethylgruppe), 1022, 1063, 1105, 1116, 1165, 1196  $\text{cm}^{-1}$  (in  $\text{CHCl}_3$ ).

Gef. C 77,18% H 11,12%

Aus den Benzol-Äther-Faktionen (10:1 ff.) liessen sich weitere 10 mg Ausgangsmaterial gewinnen (total zurückgewonnen 47%; Ausbeute an Acetonid: 28%).

6 mg des als Acetonid anzusprechenden Öls (IR.-Fraktion) wurden in einem Gemisch von 6  $\text{cm}^3$  Dioxan, 4  $\text{cm}^3$  Wasser und 0,5  $\text{cm}^3$  Schwefelsäure 40 Std. bei 20° stehengelassen. Hierauf neutralisierte man mit Soda und entfernte einen grossen Teil des Lösungsmittels im Vakuum. Die übliche Aufarbeitung durch Extraktion mit Äther lieferte 5 mg Kristalle vom Smp. 173–176°; einmal umkristallisiert aus Dioxan-Hexan: Smp. 177,5–179°; Misch-Smp. mit dem Diol (36b) ohne Depression.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Es wurden die im Titel genannten stereoisomeren Triensäuren bzw. deren Methylester dargestellt und der Verlauf ihrer säure-katalysierten Cyclisation untersucht. Im System Ameisensäure-Schwefelsäure verliefen die Ringschlussreaktionen sowohl in struktureller als auch in sterischer Hinsicht weitgehend selektiv und führten zu den auf Grund des trans-Additionsschemas zu erwartenden Derivaten des trans-Decalins.

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