

2.4-Dinitro-phenylhydrazon des 1.3-Diphenyl-propin-(1)-ons-(3) ab; Schmp. 124°. Der Misch-Schmp. mit dem Hydrazon des synthetischen Ketons ergibt keine Depression.

$C_{21}H_{14}O_4N_4$  (386.4) Ber. C 65.28 H 3.65 N 14.53 Gef. C 65.00 H 3.52 N 14.38

Oxydation von 1-Phenyl-heptin-(2)-ol-(1) mit 2.4-Dinitro-phenylhydrazin: 0.4 g 1-Phenyl-heptin-(2)-ol-(1) werden mit 0.5 g 2.4-Dinitro-phenylhydrazin in 20 ccm Äthanol unter Zusatz von 1 ccm konz. Salzsäure 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen scheidet sich das Hydrazon vollständig ab; Schmp. 157°. Der Misch-Schmp. mit dem Hydrazon aus 1-Phenyl-heptin-(2)-on-(1) ergibt keine Depression.

$C_{19}H_{18}O_4N_4$  (366.4) Ber. C 62.30 H 4.95 N 15.30 Gef. C 62.36 H 4.99 N 15.42

### 111. Albert Mondon: Die Synthese des Isosqualens

[Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Kiel]

(Eingegangen am 7. März 1955)

Aus Farnesylaceton und Bishomogeraniol wird das Isosqualen gewonnen. Dieser Kohlenwasserstoff scheint zum Aufbau cyclischer Verbindungen mit dem Ringsystem der Steroide geeignet zu sein.

Die Kenntnis von der Biogenese der Steroide ist in den letzten Jahren wesentlich vertieft worden. Es darf als gesichert angesehen werden, daß die Vorstufen aus Isopreneinheiten aufgebaut sind und sehr wahrscheinlich zur Klasse der aliphatischen Dihydro-triterpen-Verbindungen gehören, deren einzig bekannter, natürlicher Vertreter das Squalen ist.

Durch die Arbeiten von R. G. Langdon und K. Bloch<sup>1)</sup> wissen wir, daß Squalen in der Rattenleber in Cholesterin umgewandelt wird. Später sind von E. Schwenk, D. Todd und Ch. A. Fish<sup>2)</sup> und von G. Popják<sup>3)</sup> entsprechende Ergebnisse mitgeteilt worden, doch haben diese Autoren Beobachtungen gemacht, die darauf hinweisen, daß noch andere aktive Vorstufen des Cholesterins existieren. Popják<sup>3)</sup> hat aus dem Vergleich der spezifischen Aktivitäten von endogenem Squalen und Cholesterin gefolgert, daß Squalen als solches nicht die einzige Vorstufe des Cholesterins sein könne.

Squalen (Ia) ist aus sechs Isopreneinheiten in der Weise zusammengefügt, daß die normale Verknüpfung der Bausteine in der Mitte der Kohlenstoffkette umgekehrt wird, dadurch entstehen symmetrische Hälften. Aus Röntgenmessungen an kristallisierten Einschlußverbindungen des Squalens ist bekannt<sup>4)</sup>, daß die Molekel völlig gestreckt ist; dies ist nur möglich, wenn die Methylgruppen und die Wasserstoffatome der vier mittleren Doppelbindungen in *trans*-Stellung zueinander stehen.

Die Umwandlung des Squalens (Ia) in Cholesterin (III) ist am besten zu verstehen, wenn man die Kohlenstoffkette entsprechend der Formulierung Ib anordnet. Nach R. B. Woodward und K. Bloch<sup>5)</sup> wandert bei der biologischen Cyclisierung eine Methylgruppe; möglicherweise diejenige, die in der Formel Ib im Druck hervorgehoben ist. Diese Auffassung ist experimentell durch Bestimmung der Isotopenverteilung in radioaktivem Cholesterin gestützt.

<sup>1)</sup> J. biol. Chemistry **200**, 129, 135 [1953].

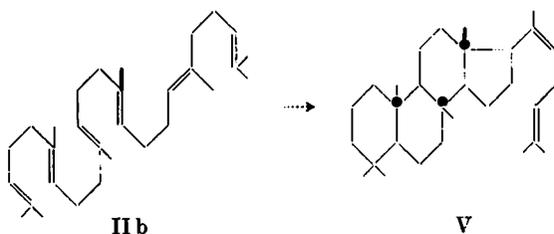
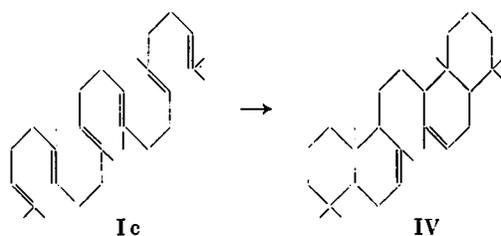
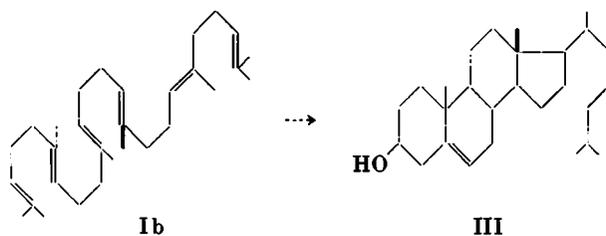
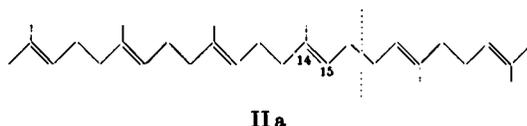
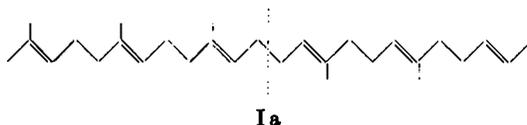
<sup>2)</sup> Arch. Biochem. Biophysics **49**, 187 [1954].

<sup>3)</sup> Arch. Biochem. Biophysics **49**, 102 [1954].

<sup>4)</sup> N. Nicolaides u. F. Laves, J. Amer. chem. Soc. **76**, 2596 [1954].

<sup>5)</sup> J. Amer. chem. Soc. **75**, 2023 [1953].

Künstlich können wir diesen Ablauf der Cyclisierung durch Säuren nicht nachahmen. Schreibt man die Kohlenstoffkette des Squalens in der Formulierung Ia, so wird ersichtlich, daß der Ringschluß bei dem symmetrischen Bau der Molekel an den beiden Kettenenden einsetzt und zu dem symmetrischen Tetracyclo-squalen (IV) führt<sup>6)</sup>.



Ausgehend von theoretischen Überlegungen, habe ich früher vermutet, daß die biologische Vorstufe der Steroide das Isosqualen (IIa) sein könne<sup>7)</sup>. Dieser Kohlenwasserstoff unterscheidet sich vom Squalen Ia dadurch, daß die

<sup>6)</sup> I. M. Heilbron, E. D. Kamm u. W. M. Owens, J. chem. Soc. [London] **129**, 1630 [1926]; I. M. Heilbron, W. M. Owens u. I. A. Simpson, ebenda **1929**, 873. Zur Konstitution vergl. L. Ruzicka, Experientia [Basel] **9**, 357 [1953].

<sup>7)</sup> A. Mondon, Angew. Chem. **65**, 333 [1953].

anomale Verknüpfung aus der Mitte der Kohlenstoffkette um eine Isopreneinheit verschoben wird. Das Isosqualen ist daher unsymmetrisch gebaut, alle anderen Struktureigentümlichkeiten sind die gleichen wie beim natürlichen Squalen.

Vom Isosqualen (IIa) kann man ebenfalls das Ringsystem der Steroide ableiten. Wird die Kohlenstoffkette entsprechend der Formulierung IIb angeordnet, so ist die Möglichkeit zur Umwandlung in das tetracyclische Ringsystem V leicht zu erkennen. In diesem Falle ist keine besondere Umlagerung erforderlich, denn alle Methylgruppen sind in einer Weise angeordnet, die nach unseren Erfahrungen für den ungestörten Ablauf der Cyclisierung besonders günstig ist. Beim Isosqualen ist die Bildung des Fünfrings und die *trans*-Verknüpfung der Ringe im Cyclisierungsprodukt V eine Folge des gleichen Ringschlußprinzips. Im Gegensatz zum Squalen erscheint es hier möglich, auch künstlich unter der Einwirkung von Säuren Ringsysteme der Struktur V zu erhalten.

Diese besonderen Eigenschaften haben mich veranlaßt, das Isosqualen (IIa) näher zu untersuchen, in der vorliegenden Arbeit wird über eine Synthese berichtet.

Das unsymmetrische Isosqualen läßt sich nur aus ungleichen Bruchstücken aufbauen. Am günstigsten ist eine Teilung der Kohlenstoffkette zwischen den C-Atomen 14 und 15, wie sie in der Formel IIa angegeben wird. Das größere Bruchstück mit 18 C-Atomen entspricht dem Farnesylaceton (X)<sup>8</sup>, das kleinere mit 12 C-Atomen dem Bishomogeraniol (XII)<sup>9</sup>. Beide Verbindungen sind bekannt; sie erfüllen alle Bedingungen, die in Bezug auf die Anordnung der C-Atome und die Stellung und räumliche Lage der Doppelbindungen erforderlich sind. Der Alkohol XII wird über das Bromid XIII bzw. seine Grignard-Verbindung XIV mit Farnesylaceton (X) zum Isosqualenalkohol (XV) umgesetzt und durch Wasserabspaltung das Isosqualen (XVI) gewonnen.

Der Plan dieser Synthese ließ sich in allen Stufen mit guten Ausbeuten durchführen.

Die Schlüsselverbindung der gesamten Synthese ist das Geraniol (VI). Von seinem Derivat VII ausgehend, erhält man auf zwei verschiedenen Wegen die Vorstufen für den Isosqualenalkohol – der eine führt über das Geranylaceton (VIII)<sup>9</sup> zum Farnesylaceton (X)<sup>8,10</sup>, der andere über die Geranyllessigsäure (XI)<sup>9</sup> zum Bishomogeraniol (XII)<sup>9</sup>.

Auf dem Weg zum Farnesylaceton sind die Ausbeuten in einzelnen Stufen gegenüber den Literaturangaben<sup>8,11</sup> wesentlich verbessert worden. Wir arbeiten mit den reaktionsfähigen, aber auch sehr empfindlichen Bromiden VII und IX, die nicht in reiner Form isoliert, sondern nach schonender Aufarbei-

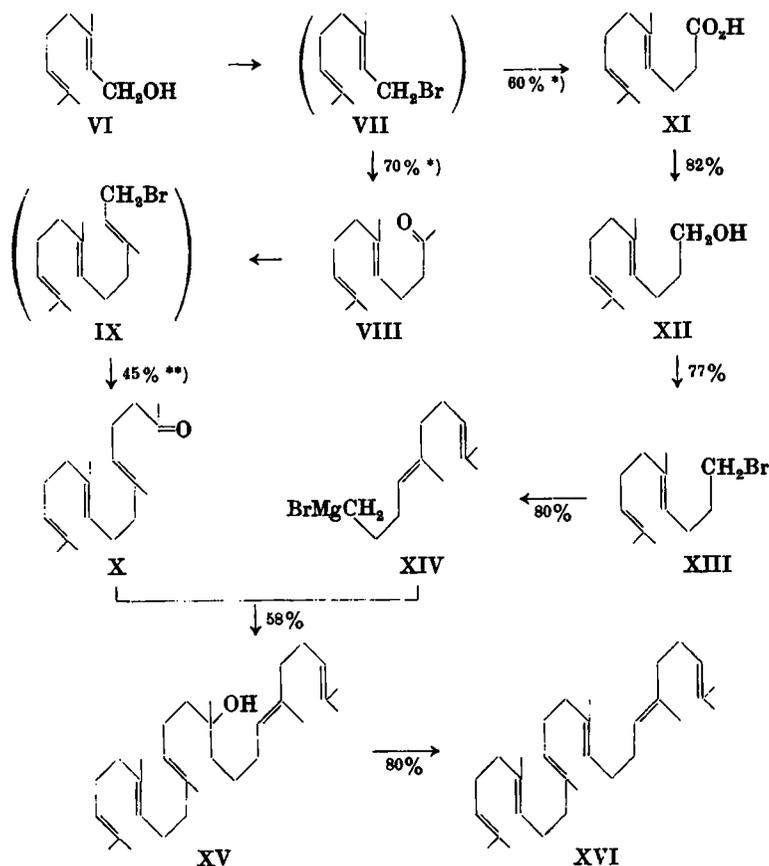
<sup>8</sup>) L. Ruzicka u. G. Firmenich, *Helv. chim. Acta* **22**, 392 [1939].

<sup>9</sup>) J. Dupont u. L. Labaune, *Wiss. u. industr. Ber. Roure-Bertrand Fils* [3] **3**, 3; *C.* **1911** II, 138.

<sup>10</sup>) L. Ruzicka, *Helv. chim. Acta* **6**, 500 [1923].

<sup>11</sup>) Vergl. M. F. Carroll, *J. chem. Soc. [London]* **1940**, 704; J. Schmitt, *Liebigs Ann. Chem.* **547**, 115 [1941]; L. Colombi u. H. Schinz, *Helv. chim. Acta* **35**, 1066 [1952]; W. G. Dauben u. H. L. Bradlow, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 5204 [1952].

tung unmittelbar als Rohprodukte mit Acetessigester kondensiert werden. Auch die Ketoester werden als Rohprodukte verseift; um zu optimalen Ausbeuten zu gelangen sind besonders beim Farnesylacetessigester lange Reaktionszeiten erforderlich. Aus 100 g Geraniol können etwa 50 g Farnesylaceton gewonnen werden.



\*) Bezogen auf Geraniol.

\*\*\*) Bezogen auf Geranylaceton.

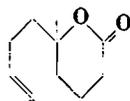
Die Geranylessigsäure (XI) wird nach bekannten Verfahren über den Geranylmalonester<sup>9,12)</sup> durch Verseifung und Decarboxylierung gewonnen. Das Bishomogeraniol (XII), das früher durch Reduktion des Äthylesters der Säure XI nach Bouveault-Blanc dargestellt wurde<sup>9)</sup>, ist heute bequemer durch Reduktion der Säure XI mit Lithiumaluminiumhydrid zugänglich. Dabei ist zu beachten, daß die Säure stets wechselnde Mengen des zugehörigen  $\delta$ -Lactons XVII enthält, daher ist im Reduktionsprodukt auch das Glykol XVIII vorhanden. Die Abtrennung des Lactons durch Lösen der Säure in eiskalter Natriumhydrogencarbonat-Lösung<sup>13)</sup> ist nicht zu empfehlen, da die

<sup>12)</sup> D. Barnard u. L. Bateman, J. chem. Soc. [London] 1950, 926.

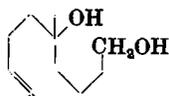
<sup>13)</sup> R. P. Linstead u. H. N. Rydon, J. chem. Soc. [London] 1933, 580.

Verluste bei der Trennungsoperation beträchtlich sind. Es ist günstiger, die rohe Geranylessigsäure im Hochvakuum zu destillieren und die konstant siedende Hauptfraktion zur Reduktion zu verwenden.

Das Bromid XIII wird aus dem zugehörigen Alkohol mit Phosphortribromid und einer kleinen Menge Pyridin durch Erhitzen auf 100° in guter Ausbeute erhalten. Beim Arbeiten unter Eiskühlung bleibt die Umsetzung auch bei längeren Reaktionszeiten unvollständig; es bilden sich als Nebenprodukte Ester der Phosphorigen Säure, die bei der Verseifung den Alkohol zurückliefern.



XVII



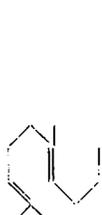
XVIII

Das Bromid XIII reagiert sehr glatt mit Magnesium in Äther, durch Titration werden bis zu 80% Grignard-Verbindung XIV festgestellt. Die Umsetzung mit Farnesylaceton (X) in stark verdünnter Lösung führt zu einem komplizierten Gemisch, das durch fraktionierte Destillation getrennt wird. Die hochsiedende Hauptfraktion, die den Isosqualenalkohol (XV) enthält, wird nach Abtrennung des Vorlaufs aus einer Retorte destilliert, um hohes Erhitzen zu vermeiden. Der tertiäre Alkohol geht bei 190–200° Badtemperatur und 10<sup>-4</sup> Torr als viscoses Öl über, die Ausbeute nach einmaliger Destillation beträgt bis zu 58%, nach wiederholter Destillation an analysenreinem Produkt etwa 45% der Theorie.

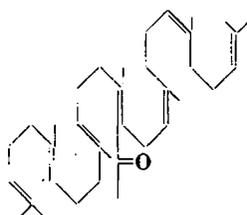
Der Isosqualenalkohol (XV) nimmt bei der katalytischen Hydrierung 5 Moll. Wasserstoff auf und verbraucht bei der Titration mit Benzopersäure 5 Atome Sauerstoff. Unter Stickstoff aufbewahrt, ist er relativ beständig.

Neben dem Isosqualenalkohol werden kleine Mengen Isosqualen (XVI) isoliert, die im Vorlauf bei einer Badtemperatur von 160–180° und 10<sup>-4</sup> Torr übergehen. Aus dem Alkohol wird bei wiederholter Destillation stets etwas Isosqualen durch Wasserabspaltung gebildet, daher sinkt die Ausbeute an Alkohol ständig ab.

Einige Nebenprodukte geben Aufschluß über den Verlauf der Grignard-Synthese. Im niedrig siedenden Vorlauf ist in reichlicher Menge der Kohlenwasserstoff XIX vorhanden, der durch Hydrolyse aus der Grignard-Verbindung XIV entsteht. Die Verbindung



XIX



XX

nimmt bei der katalytischen Hydrierung 2 Moll. Wasserstoff auf und liefert das bekannte 2.6-Dimethyl-decan<sup>14</sup>). Dieser Befund war nur durch eine Nebenreaktion zu deuten, bei der Wasser abgespalten wird. Zuerst wurde vermutet, daß der Isosqualenalkohol (XV) zum Teil Wasser abspaltet, doch sprach die Menge des isolierten Iso-

squalens gegen diese Annahme. Später zeigte es sich, daß eher das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton XX dafür verantwortlich ist, das aus Farnesylaceton (X) durch

<sup>14</sup>) R. Escourrou, Bull. Soc. chim. France [4] 48, 1114 [1928].

Aldolkondensation und Wasserabspaltung gebildet wird. Möglicherweise sind beide Vorgänge beteiligt. Das Keton XX destilliert bei  $200\text{--}210^{\circ}/10^{-4}$  Torr und nimmt bei der katalytischen Hydrierung mit Platin in Eisessig 7.3–7.5 Moll. Wasserstoff auf. Die positive Jodoformreaktion zeigt an, daß ein Methylketon vorliegt. Das UV-Absorptionsspektrum hat ein Maximum bei 240 m $\mu$ , das für ein  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton charakteristisch ist.

Die Abspaltung von Wasser aus dem Isosqualenalkohol (XV) kann nicht mit sauren Katalysatoren durchgeführt werden, auch wird beim Erhitzen mit kleinen Mengen Jod die Struktur der gesamten Molekel verändert. Sehr gut gelingt die Wasserabspaltung mit Phosphoroxychlorid und Pyridin, die unter milden Bedingungen bei Raumtemperatur mit hohen Ausbeuten verläuft. Zur Reinigung wird der Kohlenwasserstoff über metallischem Natrium bei einer Badtemperatur von  $170^{\circ}/10^{-2}$  Torr destilliert.

Das Isosqualen (XVI) ist eine farblose, viskose Flüssigkeit, die außerordentlich leicht Sauerstoff aufnimmt; es ist sehr viel empfindlicher als der Isosqualenalkohol und verändert sich auch beim Aufbewahren unter Stickstoff. Bei der Elementaranalyse gelingt es kaum, exakte Werte zu erhalten, da die Substanz bei der Einwaage dauernd an Gewicht zunimmt. Durch Titration mit Benzopersäure werden sechs Doppelbindungen erfaßt. Die katalytische Hydrierung liefert nach Aufnahme von 6 Moll. Wasserstoff das ölige Perhydro-isosqualen. Es wird von kleinen Mengen einer kristallisierten Substanz begleitet, deren Natur unbekannt ist; J. M. Heilbron<sup>15)</sup> hat bei der Perhydrierung des Squalens ähnliche Beobachtungen gemacht.

Bei der Wasserabspaltung aus dem Isosqualenalkohol (XV) kann die neue Doppelbindung verschiedene Lagen einnehmen, es war daher in dieser Stufe mit dem Auftreten isomerer Kohlenwasserstoffe zu rechnen. Tatsächlich findet auch in gewissem Umfang eine Abspaltung zur Methylgruppe hin statt, die im Infrarot-Spektrum durch die Banden der Gruppierung  $R_1R_2C=CH_2$  bei 1640 und  $890\text{ cm}^{-1}$  zu erkennen ist<sup>16)</sup>. Das UV-Spektrum zeigt kein spezielles selektives Maximum.

Zur Charakterisierung des Isosqualens eignen sich vorzüglich die kristallisierten Hexahydrochloride. Man erhält sie in zwei isomeren Formen, die sich durch ihren Schmelzpunkt und ihre Löslichkeit unterscheiden. Diese Verbindungen sind beständig und liefern die richtigen Analysendaten. In sehr guter Ausbeute lassen sie sich auch aus dem Isosqualenalkohol gewinnen. Ihre Kristallform ist die gleiche wie die der Hexahydrochloride aus Squalen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich für die großzügige Förderung meiner Arbeiten.

#### Beschreibung der Versuche

Geranylaceton (VIII)<sup>11)</sup>\*): In eine Mischung von 154 g Geraniol<sup>\*\*)</sup>, 170 ccm Petroläther (30–60°) und 5 ccm absol. Pyridin läßt man bei 0° 120 g Phosphortribromid innerhalb von 2 Stdn. unter Rühren eintropfen und rührt anschließend noch 15 Stdn.

<sup>15)</sup> I. M. Heilbron, T. P. Hilditch u. F. D. Kamm, J. chem. Soc. [London] 1926, 3131. <sup>16)</sup> H. W. Thompson u. D. H. Whiffen, J. chem. Soc. [London] 1948, 1412.

\* ) Die Vorschrift wurde von Hrn. Dipl.-Chem. G. Klatt ausgearbeitet.

\*\* ) Geraniol, 100-proz., über  $CaCl_2$ -Addukt gereinigt, der Fa. Dragoco, Holzminden.

unter Eiskühlung. Man verdünnt den Ansatz mit 200 ccm Petroläther, gießt ihn in eine gesätt. Natriumcarbonatlösung, die mit fein zerstoßenem Eis versetzt ist, ein und trennt die Schichten nach vorsichtigem Mischen. Dieser Vorgang wird zweimal wiederholt; dann wird mit Eiswasser neutral gewaschen, die Petroläther-Lösung über Natriumsulfat getrocknet und das Filtrat bei 35–40° Badtemp. unter Stickstoff i. Vak. auf ca. 250 ccm eingengt. Die Lösung des Geranyl bromids (VII) ist farblos und reagiert neutral, sie wird bis zur weiteren Verwendung im Eisschrank aufbewahrt.

Bei der Destillation spaltet das Geranyl bromid stets Bromwasserstoff ab; u. U. zersetzt sich das gesamte Destillationsgut mit großer Heftigkeit.

Die Lösung des Geranyl bromids läßt man sehr langsam unter Rühren in eisgekühlten Natrium-acetessigester (aus 23 g Natrium, 350 ccm absol. Alkohol und 145 g Acetessigester) eintropfen, dem etwas Natriumjodid zugesetzt wird. Man rührt über Nacht und läßt dabei den Ansatz langsam auf Raumtemp. kommen, zur Beendigung der Umsetzung wird noch 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Wenn die Mischung noch alkalisch reagiert, neutralisiert man mit verd. Schwefelsäure, dampft den Alkohol i. Vak. ab und isoliert den Geranylacetessigester wie üblich. Nach Entfernung des überschüss. Acetessigesters bei 70°/12 Torr wiegt das Rohprodukt 228 g.

Der rohe Ketoester wird mit 52 g Natriumhydroxyd, 1480 ccm Wasser und 2260 ccm Alkohol 60 Stdn. unter Rückfluß gekocht. In die abgekühlte Lösung leitet man Kohlendioxyd bis zur Sättigung ein, trennt die Schichten und salzt die alkoholische Lösung des Ketons mit Kaliumcarbonat aus; die vereinigten wäßr. Schichten werden mit Äther ausgeschüttelt. Aus der alkoholischen Schicht wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand mit den Ätherausschüttelungen der wäßr. Schicht vereinigt. Nach Waschen mit gesätt. Kochsalzlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und über eine Kolonne destilliert: Sdp.<sub>10</sub> 127–130° (Sdp.<sub>0.05</sub> 70–72°),  $n_D^{20}$  1.4662. Ausb. 135 g (69.5% d.Th.) Geranylaceton.

Farnesylaceton (X)<sup>9,17</sup>: Aus 160 g DL-Nerolidol<sup>10</sup>, 140 ccm Petroläther (30 bis 60°), 3.5 ccm absol. Pyridin und 85.2 g Phosphortribromid wird unter den Versuchsbedingungen, die beim Geraniol ausführlich beschrieben wurden, eine konz. Lösung des rohen Farnesyl bromids (IX) bereitet; hier wird die Reaktionsdauer bei der Umsetzung mit Phosphortribromid jedoch auf 20 Stdn. verlängert.

Die Umsetzung des Bromids IX mit Natrium-acetessigester (aus 16.7 g Natrium, 300 ccm absol. Alkohol und 104 g Acetessigester) liefert 200 g rohen Ketoester. Dieser wird mit 37 g Natriumhydroxyd, 1060 ccm Wasser und 1620 ccm Alkohol 4 Tage unter Rückfluß gekocht. Nach der Aufarbeitung verbleiben 145 g Rohprodukt, das aus einem weitrohrigen Claisen-Kolben fraktioniert wird: Sdp.<sub>0.01</sub> 99–100°,  $n_D^{20}$  1.4808; Ausb. 84.5 g (45% d.Th.) Farnesylaceton.

C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>O (262.4) Ber. C 82.38 H 11.52 Gef. C 82.21 H 11.43

Das reine Keton liefert ein Semicarbazon vom Schmp. 83° (aus verd. Methanol), das noch nicht beschrieben wurde.

C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>ON<sub>3</sub> (319.5) Ber. C 71.43 H 10.41 N 13.15 Gef. C 71.61 H 10.47 N 13.31

Geranyllessigsäure (XI)<sup>9,18</sup>: Geranylmalonester<sup>9,12</sup> wird aus Geranyl bromid (VII) und Natrium-malonester entspr. der Vorschrift für Geranylacetessigester bereitet<sup>19</sup>: Sdp.<sub>0.3</sub> 137–143°,  $n_D^{20}$  1.4611 (Ausb. 62% d.Th.). Verseifung und Decarboxylierung werden in der üblichen Weise durchgeführt; beide Stufen verlaufen quantitativ. Die rohe Geranyllessigsäure wird durch Destillation gereinigt: Sdp.<sub>0.005</sub> 96–97°,  $n_D^{20}$  1.4740.

Bishomogeraniol (XII)<sup>9</sup>: In eine Suspension von 6 g Lithiumaluminiumhydrid in 300 ccm absol. Äther läßt man bei Raumtemp. langsam eine Lösung von 33.1 g Geranyllessigsäure (XI) in 300 ccm absol. Äther unter Rühren eintropfen. Die Mischung wird über Nacht gerührt und dann noch 1 Stde. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird das überschüss. LiAlH<sub>4</sub> vorsichtig durch Eintropfen von Wasser zerstört und

<sup>17</sup>) Vergl. A. Caliezi u. H. Schinz, Helv. chim. Acta 35, 1650 [1952].

<sup>18</sup>) M. O. Forster u. D. Cardwell, J. chem. Soc. [London] 103, 1346 [1913].

<sup>19</sup>) Vergl. Dipl.-Arbeit G. Teege, Kiel 1954.

durch weiteren Wasserzusatz (jeweils 1 ccm) der Reduktionskomplex zerlegt. Es wird eine Phase erreicht, bei der der gesamte Kolbeninhalt gelatinös erstarrt, auf weiteren Zusatz von Wasser flockt das Gel aus und wandelt sich in eine gut sedimentierende Fällung um. Der Ansatz darf nur durch vorsichtiges Umschwenken gemischt werden, andernfalls entstehen untrennbare Emulsionen, die nur durch Säure getrennt werden können.

Die klare Ätherlösung wird vom Niederschlag abdekantiert und der Rückstand mehrmals mit heißem Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen werden nach dem Trocknen mit Natriumsulfat vom Äther befreit und der Rückstand destilliert: Sdp.<sub>0.06</sub> 80° (Sdp.<sub>10</sub> 135°),  $n_D^{20}$  1.4752; Ausb. 25.2 g (82% d.Th.) Bishomogeraniol.

$C_{12}H_{22}O$  (182.3) Ber. C 79.06 H 12.17 Gef. C 78.52 H 12.20

Aus dem Rückstand der Destillation wird das dickflüssige Glykol XVIII isoliert: Sdp.<sub>0.02</sub> 108°,  $n_D^{20}$  1.4802.

$C_{12}H_{24}O_2$  (200.3) Ber. C 71.95 H 12.08 Gef. C 71.78 H 12.03

Bishomogeranyl bromid (XIII): In einem Claisen-Kolben läßt man zu 9.9 g Phosphortribromid die Mischung aus 18.2 g Bishomogeraniol (XII) und 1 ccm Pyridin unter Schütteln zutropfen und mäßigt die Reaktion durch Kühlen in Eiswasser. Anschließend erwärmt man die Mischung in einem Ölbad langsam auf 100° und hält diese Temp. 1 Stunde. Das rohe Bromid wird bei 0.1 Torr und 150° Badtemp. überdestilliert (21.5 g) und das trübe Destillat nach Verdünnen mit Äther gewaschen, getrocknet und fraktioniert: Sdp.<sub>0.01</sub> 60°,  $n_D^{20}$  1.4933; Ausb. 18.8 g (77% d.Th.) Bishomogeranyl bromid.

$C_{12}H_{21}Br$  (245.2) Ber. C 58.78 H 8.63 Br 32.59 Gef. C 58.76 H 8.41 Br 32.90

Isosqualenalkohol (XV): 1.76 g Magnesiumspäne, 25 ccm absol. Äther und 2 g Bishomogeranyl bromid (XIII) werden unter Stickstoff gerührt, bis die Reaktion einsetzt. Wenn die Mischung siedet, läßt man 15 g Bromid, in 50 ccm absol. Äther gelöst, langsam eintropfen und führt die Reaktion nach Abklingen durch Erwärmen auf dem Wasserbad zu Ende. Der Gehalt der Grignard-Lösung (85 ccm) wird durch Titration bestimmt; die Ausb. beträgt 80% d. Theorie.

Die Grignard-Lösung wird bei Raumtemp. langsam unter Rühren zu einer Lösung von 14 g Farnesylaceton (X) in 85 ccm absol. Äther zuge tropft und die Mischung über Nacht gerührt. Man zerlegt mit gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung und arbeitet in der üblichen Weise auf.

Das Rohprodukt (24.5 g) wird durch Destillation in einzelne Fraktionen aufgeteilt, dabei verfährt man so, daß der gesamte Vorlauf bis zum Sdp.<sub>0.001</sub> 150° aus einem weithalsigen Claisen-Kolben abdestilliert wird – der Rückstand besteht dann vorwiegend aus Isosqualenalkohol, der aus einer Retorte bei einer Badtemp. von 190–200°/10<sup>-3</sup> Torr als viscoses, schwachgefärbtes Öl übergeht. Die Ausb. nach der ersten Destillation ( $n_D^{20}$  1.4950) ist 13.35 g (57.8% d.Th.). Bei wiederholter Destillation sinkt die Ausb. durch Wasserabspaltung ständig ab.

Die analysenreine Fraktion zeigt folgende Konstanten: Sdp.<sub>0.0001</sub> 185° (Badtemp.),  $n_D^{20}$  1.4955,  $d_4^{22}$  0.8826;  $M_D$  ber. für  $C_{30}H_{52}OF_5$  139.93, gef. 141.77,  $EM_D$  +1.84.

$C_{30}H_{52}O$  (428.7) Ber. C 84.04 H 12.23 Gef. C 84.14 H 12.16

Katalyt. Hydrierung: 266 mg Sbst. nehmen in Essigester mit 5% Pd-Kohle 75.5 ccm Wasserstoff auf (ber. 74.5 ccm).

Titration mit Phthalomonopersäure: 190.5 mg Sbst. verbrauchen nach 60 Stdn. 409 mg Persäure, entspr. 5.06 Atomen Sauerstoff/Molekül.

Nebenprodukte der Grignard-Reaktion:

2.6-Dimethyl-decadien-(2.6) (XIX): Sdp.<sub>10</sub> 84°,  $n_D^{20}$  1.4554; Ausb. 2.66 g.

$C_{12}H_{22}$  (166.3) Ber. C 86.66 H 13.34 Gef. C 86.71 H 13.35

Katalyt. Hydrierung zum 2.6-Dimethyl-decan<sup>14</sup>): 1.487 g Sbst. nehmen in Eisessig-Essigester mit Platin (Adams) innerhalb von 30 Min. 420 ccm Wasserstoff auf (ber. 430 ccm). Der gesättigte Kohlenwasserstoff siedet bei 77°/10 Torr;  $n_D^{20}$  1.4270.

Keton XX: Aus dem Destillationsrückstand des Isosqualenalkohols (XV) wird bei weiterem Erhitzen ein hellgelbes, dickes Öl erhalten: Sdp.<sub>0.0001</sub> 200–210°,  $n_D^{20}$  1.5053; Ausb. 1.8 g.

$C_{30}H_{50}O$  (506.8) Ber. C 85.31 H 11.53 Gef. C 84.85 H 11.57

Das Keton gibt einen positiven Jodoformtest und zeigt im UV-Spektrum ein Maximum bei  $240 \mu$ ,  $\epsilon = 9300$  (Methanol).

Katalyt. Hydrierung: 9.8 mg Sbst. nehmen mit Platin (Adams) in Eisessig 3.25 ccm Wasserstoff (7.5 Moll.) auf.

Isosqualen (XVI): Eine Lösung von 9 g Isosqualenalkohol (XV) in 20 ccm absol. Pyridin wird unter Stickstoff mit einer erkalteten Mischung von 2 ccm Phosphoroxchlorid in 5 ccm Pyridin versetzt. Das Gemisch erwärmt sich mäßig und scheidet langsam eine ölige Schicht ab, während große Mengen Pyridinhydrochlorid auskristallisieren; zur Beendigung der Reaktion läßt man über Nacht stehen. Die ölige Schicht wird in Petroläther aufgenommen und der Rückstand mehrmals mit Petroläther ausgeschüttelt, die vereinigten Auszüge werden mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Der Rückstand ist ein schwachgefärbtes Öl (7.8 g), das aus einer Retorte über metall. Natrium bei  $170^\circ/10^{-2}$  Torr destilliert; Ausb. 6.9 g (80% d. Th.). Das reine Isosqualen ist ein farbloses Öl mit folgenden Konstanten:  $n_D^{20}$  1.4965,  $d_4^{20}$  0.8679;  $M_D$  ber. für  $C_{30}H_{50}F_6$  137.93, gef. 138.38,  $EM_D$  + 0.45.

$C_{30}H_{50}$  (410.7) Ber. C 87.73 H 12.27 Gef. C 87.26 H 12.34\*)

An der Luft verharzt das Isosqualen sehr schnell, dabei bilden sich Peroxyde, die mit Kaliumjodid nachweisbar sind. Auch unter Stickstoff ist die Verbindung nicht beständig.

Titration mit Benzopersäure: 83.9 mg Sbst. verbrauchen nach 72 Stdn. 199 mg Persäure, entspr. 5.94 Atomen Sauerstoff/Molekül.

Perhydro-isosqualen: 312 mg Isosqualen (XVI) nehmen bei der katalytischen Hydrierung mit Platin (Adams) in Eisessig 108 ccm Wasserstoff (6 Moll.) auf. Das Hydrierungsprodukt wird mit Pentan ausgeschüttelt, mit verd. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen und über metall. Natrium destilliert; Sdp.<sub>0.01</sub>  $170^\circ$ ,  $n_D^{20}$  1.4561; das farblose Destillat wird durch Tetranitromethan nicht verändert.

$C_{30}H_{62}$  (422.8) Ber. C 85.22 H 14.78 Gef. C 85.48 H 14.59

Bei der Hydrierung des Isosqualens mit Platin (Adams) oder Palladium-Kohle in Methanol wird in geringer Menge ein krist. Nebenprodukt isoliert, das bei  $100^\circ/10^{-3}$  Torr sublimiert. Der Stoff ist noch nicht untersucht.

Isosqualen-hexahydrochlorid: 1 g Isosqualen (XVI) wird in 3 ccm Aceton gelöst, das mit trockenem Chlorwasserstoff bei  $0^\circ$  gesättigt wurde. Aus der roten Lösung scheiden sich bei  $-10^\circ$  unter weiterem Einleiten von Chlorwasserstoff bald Kristalle ab, schließlich erstarrt der gesamte Kolbeninhalt. Das Aceton und die überschüss. Salzsäure werden i. Vak. entfernt und die Kristalle in heißem Aceton gelöst. Es scheidet sich ein schwer lösliches Hexahydrochlorid (A) vom Schmp.  $115-119^\circ$  in hexagonalen Blättchen ab, das in Äther unlöslich ist. Aus der Mutterlauge wird nach Abdampfen des Acetons ein zweites Hexahydrochlorid (B) vom Schmp.  $98^\circ$  aus Äther erhalten. Beide Verbindungen bleiben, in Tetranitromethan gelöst, farblos.

$C_{30}H_{56}Cl_6$  (629.4) Ber. C 57.24 H 8.97 Cl 33.79 (A) Gef. C 57.42 H 9.01 Cl 34.11

(B) Gef. C 57.43 H 9.18 Cl 33.94

Die Hexahydrochloride A und B werden auch aus dem Isosqualenalkohol (XV) in guter Ausbeute erhalten.

\*) Bei der Einwaage nimmt die Substanz dauernd an Gewicht zu.

---

Verantwortlich für den Inhalt: Prof. Dr. Rudolf Criegee, Karlsruhe. Redaktion: Dr. Wilhelm Merz, Tübingen. Verantwortlich für den Anzeigenteil: W. Thiel, Verlag Chemie, GmbH. (Geschäftsführer Eduard Kreuzhage). Weinheim/Bergstr.; Druck: Druckerei Winter, Heidelberg.

Copyright 1955 by Verlag Chemie, GmbH., Weinheim/Bergstr. Printed in Germany. Alle Rechte vorbehalten, insbesondere die der Übersetzung. Kein Teil dieser Zeitschrift darf in irgendeiner Form — durch Photokopie, Mikrofilm oder irgendein anderes Verfahren — ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert werden. — All rights reserved (including those of translations into foreign languages). No part of this issue may be reproduced in any form, by photostat, microfilm, or any other means, without written permission from the publishers. — Preis jährlich DM 100.—; Einzelheft DM 8.50. Abbestellungen nur bis spätestens 6 Wochen vor Ablauf eines Halbjahres. Gerichtsstand und Erfüllungsort Weinheim/Bergstr. Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers.