

*Tetrabromid*: Schmp. 69–70° (aus wenig Äther und Petroläther (Sdp. 30–60°)) (Lit.<sup>17</sup>): Schmp. 71°).

*Nerol (IX) (aus cis-Geraniumsäure (IV))*: 4 g *cis*-Geraniumsäure werden wie oben beschrieben reduziert. Der Alkohol wird bei 120° (Badtemp.)/9 Torr destilliert,  $n_D^{20}$  1.4739; Ausb. 2.94 g (80.5 % d. Th.).

*4'-Nitro-azobenzol-carbonsäure-(4)-ester*: Schmp. 96.5–97° (aus Petroläther (Sdp. 30 bis 60°)) (Lit.<sup>16</sup>): Schmp. 90–91.5°;  $\lambda_{\max}$  330m $\mu$ ,  $\log \epsilon$  4.46 in Hexan. Die Mischprobe des Nerol- und Geraniolderivats (1:1) schmilzt bei 100–100.5°.

*Tetrabromid*: Schmp. 120–121° (aus Essigester/Petroläther) (Lit.<sup>17</sup>): Schmp. 118–119°.

*Cyclisierung der cis-Geraniumsäure (IV)*<sup>5b,6</sup>): In 8.6 g eisgekühlte *cis*-Geraniumsäure wird unter Rühren eine Mischung von 100-proz. Ameisensäure mit 11 Gew.-% konz. Schwefelsäure (12.9 g) langsam eingetropt. Man läßt 24 Stdn. bei Raumtemp. stehen, saugt die abgeschiedene  $\alpha$ -Cyclogeraniumsäure (XIII) ab und kristallisiert einmal aus 75-proz. Äthanol um, Schmp. 105–106°.

Die Mutterlauge wird mit Natronlauge alkalisch gemacht, durch Schütteln mit Äther von neutralen Anteilen befreit und mit verd. Schwefelsäure bis  $p_H$  4 angesäuert. Man schüttelt erneut mit Äther aus und erhält nach Abdampfen des Lösungsmittels eine ölige Säure, die mit *Methanol* und 4 Vol.-% konz. Schwefelsäure 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht wird. Nach der Aufarbeitung werden aus dem neutralen Anteil 0.21 g *Allo-cyclogeraniumsäure-methylester* und aus dem sauren Anteil eine ölige Säure isoliert, die nach der Destillation krist. erstarrt, Schmp. 103–105°. Die Gesamtausb. an krist. Cyclogeraniumsäure beträgt 7.96 g (90 % d. Th.).

Zum Vergleich wurden 10 g *trans*-Geraniumsäure (III) unter den gleichen Bedingungen cyclisiert; dabei wurden 8.97 g (90 % d. Th.) krist. *Cyclogeraniumsäure* und 0.19 g *Allo-cyclogeraniumsäure-methylester* isoliert.

ALBERT MONDON und GERNOT TEEGE\*)

## Notiz zur Cyclisierung der Geranylessigsäure

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Eingegangen am 19. Februar 1958)

Durch Cyclisierung der Geranylessigsäure werden die beiden stereoisomeren bicyclischen  $\delta$ -Lactone gewonnen.

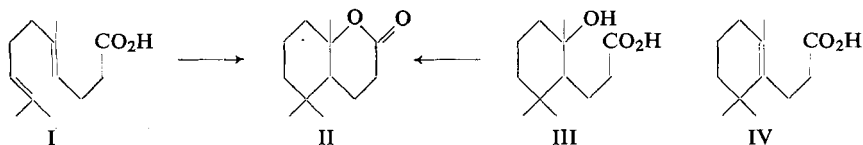
Eine kurze Veröffentlichung von G. OHLOFF und G. SCHADE<sup>1)</sup> gibt Anlaß, über unsere Ergebnisse bei der Cyclisierung der Geranylessigsäure (I) zu berichten.

Vor einigen Jahren beschrieben G. STORK und A. W. BURGSTAHLER<sup>2)</sup> ein öliges, gesättigtes  $\delta$ -Lacton (II), das sie aus Geranylessigsäure (I) durch Behandlung mit einem Gemisch von Ameisensäure/Schwefelsäure bei 0° in mäßiger Ausbeute erhalten

\*) Auszug aus der Dissertat. G. TEEGE, Univ. Kiel 1957.

1) *Angew. Chem.* **70**, 24 [1958]. 2) *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 5068 [1955].

hatten. Kurz zuvor hatten P. DE TRIBOLET und H. SCHINZ<sup>3)</sup> bei der Lactonisierung der Hydroxysäure III ein amorphes  $\delta$ -Lacton mit einem Schmp. um 74° isoliert, dem gleichfalls die Struktur II zuerteilt worden war.



Im Rahmen anderer Arbeiten bemühten wir uns, die unterschiedlichen Angaben der Literatur zu klären. Wir cyclisierten die Geranylessigsäure (I) aus besonderem Anlaß mit Phosphorsäure und ließen diese bei 20° eine Stunde einwirken. Nach der Aufarbeitung wurde ein öliges Lacton (II) in einer Ausbeute von 45 % d. Th. — neben wenig Ausgangsmaterial — gefunden; beträchtliche Mengen der Säure waren durch Bildung eines Phosphorsäureesters (Addition von  $H_3PO_4$  an eine Doppelbindung?) oder eines gemischten Anhydrids wasserlöslich geworden.

Aus dem öligen Lacton schieden sich beim Aufbewahren im Kühlschrank derbe Kristalle ab, doch blieb der größere Teil flüssig. Die nähere Untersuchung zeigte, daß in dem Rohprodukt zwei stereoisomere, gesättigte  $\delta$ -Lactone vorliegen.

In der erwähnten Arbeit haben G. OHLOFF und G. SCHADE<sup>1)</sup> mitgeteilt, daß das Lacton II durch Cyclisierung der Geranylessigsäure (I) mit Ameisensäure/Schwefelsäure bei 60° in einer Ausbeute von 95 % d. Th. erhalten werden kann. Die Autoren beschreiben ihr Lacton als teilweise kristallisierende Verbindung mit dem Schmp. 48—50°.

Das von uns isolierte, freiwillig kristallisierende Lacton schmilzt nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Pentan scharf bei 46°. Es hat die Zusammensetzung  $C_{12}H_{20}O_2$  und ist gegenüber Brom gesättigt. Das IR-Spektrum zeigt eine Carbonylbande bei  $1724\text{ cm}^{-1}$ , die für  $\delta$ -Lactone charakteristisch ist. Der flüssige Anteil des Rohproduktes ist ebenfalls gesättigt und gibt die gleiche Analyse. Im IR-Spektrum liegt die Carbonylbande noch im Bereich der  $\delta$ -Lactone<sup>4)</sup> bei  $1736\text{ cm}^{-1}$ .

Wir glaubten zunächst, daß bei der Cyclisierung ein kristallisiertes und ein flüssiges  $\delta$ -Lacton entstehe, die stereoisomer sein mußten. Die Annahme fand eine weitere Bestätigung, da beide Lactone nach dem Verfahren von L. RUZICKA und F. LARDON<sup>5)</sup> in die gleiche ungesättigte Säure vom Schmp. 62° überführbar waren. Diese Säure wurde durch Misch-Schmp. und durch Vergleich des *S*-Benzyl-isothiuroniumsalzes als  $\beta$ -Cyclogeranylessigsäure (IV) erkannt.

Die reine  $\beta$ -Cyclogeranylessigsäure (IV) ist bisher nicht beschrieben worden. P. DE TRIBOLET und H. SCHINZ<sup>6)</sup> verseiften zwar ihren Methylester, den sie durch Abbau aus  $\beta$ -Jonon gewonnen hatten, erhielten aber eine ölige Säure, deren analytische Daten nicht der erwarteten Zusammensetzung entsprachen. Die  $\beta$ -Cyclo-

<sup>3)</sup> Helv. chim. Acta 37, 2184 [1954].

<sup>4)</sup> L. J. BELLAMY, The Infrared Spectra of Complex Molecules, Methuen & Co., Ltd., London 1954, p. 159.

<sup>5)</sup> Helv. chim. Acta 29, 912 [1946].

<sup>6)</sup> Helv. chim. Acta 37, 1798 [1954].

geranylessigsäure (IV) ist auf verschiedenen Wegen zugänglich \*), über die wir an anderer Stelle berichten werden.

Die bisherigen Befunde stehen im Widerspruch zu der Tatsache, daß das von P. DE TRIBOLET und H. SCHINZ<sup>3)</sup> erhaltene amorphe Lacton ebenfalls ein gesättigtes  $\delta$ -Lacton ist. Sein IR-Spektrum ist praktisch identisch mit den Spektren unserer beiden Lactone.

Durch sorgfältige Untersuchung der den Lactonen zugrunde liegenden Hydroxysäuren konnten die Verhältnisse geklärt werden.

Bei der Verseifung des Lactons vom Schmp.  $46^\circ$  mit verdünnter Natronlauge bei  $20^\circ$  und Ansäuern der eisgekühlten Lösung fällt die Hydroxysäure unmittelbar kristallin aus. Sie schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Pentan bei  $122$  bis  $123^\circ$ . Da die Hydroxysäure schon beim Erhitzen auf  $115^\circ$  langsam Wasser abspaltet, findet man den Schmelzpunkt um so tiefer, je langsamer die Temperatur in dem kritischen Bereich gesteigert wird. Durch Erhitzen auf  $150$ – $160^\circ$  bei 60 Torr und anschließende Destillation bei 12 Torr wird das Lacton vom Schmp.  $46^\circ$  quantitativ zurückgewonnen.

Das *S*-Benzyl-isothiuroniumsalz der Hydroxysäure aus dem Lacton vom Schmp.  $46^\circ$  schmilzt bei  $157$ – $158^\circ$ ; es kristallisiert aus Essigester/Methanol in sternförmig gruppierten Nadeln.

Bei der Verseifung des flüssigen Lactons unter den gleichen Bedingungen scheidet sich die Hydroxysäure nach dem Ansäuern als zähes Öl ab, aus dem die vorstehend beschriebene und eine neue Hydroxysäure vom Schmp.  $117$ – $118^\circ$  isoliert wurden. Das *S*-Benzyl-isothiuroniumsalz der neuen Hydroxysäure schmilzt bei  $160^\circ$ ; es kristallisiert aus Essigester/Methanol in silberglänzenden Blättchen. Die Mischung der beiden Hydroxysäuren zeigt ebenso wie die ihrer Salze eine starke Erniedrigung des Schmelzpunkts.

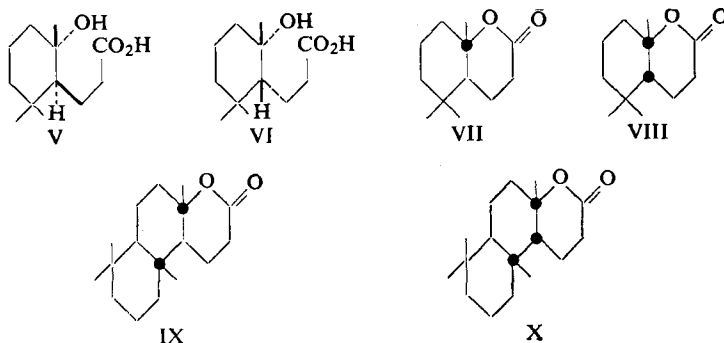
Die Hydroxysäure vom Schmp.  $117$ – $118^\circ$  wird beim Erhitzen in ein Lacton zurückverwandelt, das nach der Destillation glasig erstarrt. Das Destillat ist in Pentan spielend löslich, doch läßt sich durch Kühlen ein ausgezeichnet kristallisierendes Lacton vom Schmp.  $80^\circ$  gewinnen. Die Mischung der beiden Lactone vom Schmp.  $46^\circ$  und Schmp.  $80^\circ$  verflüssigt sich schon bei Raumtemperatur. Unser flüssiges Lacton ist daher im wesentlichen ein Gemisch der beiden kristallisierten Lactone.

Es kann kaum ein Zweifel bestehen, daß die von P. DE TRIBOLET und H. SCHINZ<sup>3)</sup> beschriebene Hydroxysäure (III) vom Schmp.  $115^\circ$  mit unserer Hydroxysäure vom Schmp.  $117$ – $118^\circ$  identisch ist und das amorphe Lacton vom Schmp.  $74^\circ$  unserem Lacton vom Schmp.  $80^\circ$  entspricht.

Da die Hydroxysäure der Schweizer Autoren aus  $\alpha$ -Jonon durch Epoxydierung der Ringdoppelbindung, reduktive Öffnung des Epoxydrings und Umwandlung der Seitenkette gewonnen wurde, ist anzunehmen, daß die OH-Gruppe und die Seitenkette in *trans*-Stellung zueinander stehen. Die Hydroxysäure vom Schmp.  $117$ – $118^\circ$  würde dann durch die Formulierung V, die vom Schmp.  $122$ – $123^\circ$  durch die Formulierung

\*) Dissertat. G. TEEGE, Univ. Kiel 1957.

VI wiederzugeben sein. Entsprechend wäre das Lacton vom Schmp.  $80^\circ$  als *trans*-Lacton (VII) und das Lacton vom Schmp.  $46^\circ$  als *cis*-Lacton (VIII) zu formulieren.



Man findet bei den  $\delta$ -Lactonen der  $\beta$ -Cyclogeranylessigsäure ganz entsprechende Verhältnisse wie bei den  $\delta$ -Lactonen der *trans*- $\beta$ -Bicyclo-farnesylessigsäure. Auch hier schmilzt das *trans*-Lacton — *d,l*-Ambreinolid (IX) — höher bei  $123-124^\circ$ , während der Schmelzpunkt des *cis*-Lactons — *d,l*-Isoambreinolid (X) — um  $20^\circ$  tiefer bei  $103$  bis  $104^\circ$  liegt<sup>2)</sup>.

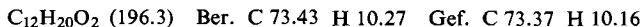
Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die Unterstützung unserer Arbeit.

#### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE\*)

*Cyclisierung der Geranylessigsäure (I)*: 9 g Geranylessigsäure (I) läßt man unter Rühren in 45 g 85-proz. Phosphorsäure eintropfen. Die Mischung gießt man nach einer Stde. in Eiswasser ein und schüttelt mehrmals mit Äther aus. Die äther. Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und der Rückstand (4 g) aus einer Retorte bei  $95-100^\circ/0.01$  Torr destilliert,  $n_D^{20}$  1.4930; Ausb. 3.4 g.

Aus dem Destillat scheiden sich bei  $0^\circ$  derbe Kristalle ab, die von dem flüssigen Anteil abgetrennt werden.

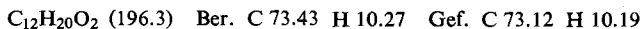
*cis*-5-Hydroxy-dihydrocyclogeranyl-essigsäure-lacton (VIII): Die vorstehend gewonnenen Kristalle werden mehrmals aus Pentan umkristallisiert, Schmp.  $46^\circ$  (Ausb. 0.8 g).



Die Lösung des Lactons in Chloroform nimmt Brom nur sehr langsam auf.

*IR-Spektrum*: (KBr 1:300)  $1724 \text{ cm}^{-1}$  s.

*Flüssiges Lacton (Gemisch)*: Der flüss. Anteil des Cyclisierungsproduktes wird erneut bei  $98^\circ/0.02$  Torr destilliert; 2.3 g farbl. Öl,  $n_D^{20}$  1.4925.



Die Lösung des flüss. Lactons in Chloroform nimmt Brom nur sehr langsam auf.

*IR-Spektrum*: (direkt gemess.)  $1736 \text{ cm}^{-1}$  s.

\*) Die Mikroanalysen sind von Herrn Dr.-Ing. A. SCHOELLER, Kronach, ausgeführt. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

*β-Cyclogeranylessigsäure (IV)*: Jeweils 1 g des *Lactons VIII* und des *flüss. Lactons* (s. o.) werden nach den Angaben von RUZICKA und LARDON<sup>5)</sup> ohne Aufarbeitung der Zwischenprodukte in die ungesätt. Säuren übergeführt. Bei beiden Ansätzen kristallisiert die erhaltene Säure nach der Destillation (Retorte 100°/0.05 Torr,  $n_D^{20}$  1.4886) und schmilzt nach Umkristallisieren aus Pentan bei 62°. Die Säuren entfärben Brom sofort und geben mit Tetranitromethan eine tiefbraune Färbung. Der Misch-Schmp. untereinander sowie mit *β-Cyclogeranylessigsäure* anderer Herkunft zeigt keine Erniedrigung.

$C_{12}H_{20}O_2$  (196.3) Ber. C 73.43 H 10.27 Gef. C 73.42 H 10.37

*IR-Spektrum*: (KBr 1:300) keine Absorption im Bereich von 910—770  $cm^{-1}$ .

*S-Benzyl-isothiuroniumsalz*: Aus Essigester/Methanol (3:1), Schmp. 160°.

$C_{20}H_{30}N_2O_2S$  (362.5) Ber. C 66.26 H 8.34 N 7.73 Gef. C 66.32 H 8.32 N 7.66

*cis-5-Hydroxy-dihydrocyclogeranyl-essigsäure (VI)*: 0.14 g *Lacton VIII* werden mit 5 ccm 2*n* NaOH bei 20° gerührt. Nach 1 Stde. wird die klare Lösung in Eis gekühlt und mit 5 ccm 2*n* HCl angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle werden aus Benzol/Pentan umkristallisiert, Schmp. 122—123°.

$C_{12}H_{22}O_3$  (214.3) Ber. C 67.25 H 10.35 Gef. C 67.33 H 10.36

*S-Benzyl-isothiuroniumsalz*: Aus Essigester/Methanol (3:1), Schmp. 157—158°.

$C_{20}H_{32}N_2O_3S$  (380.5) Ber. C 63.13 H 8.48 N 7.36 Gef. C 62.93 H 8.25 N 7.22

*Lactonisierung der Hydroxysäure VI*: 0.1 g *VI* werden 2 Stdn. auf 150—160°/60 Torr erhitzt und anschließend bei 12 Torr destilliert. Das Destillat erstarrt beim Anreiben sofort und schmilzt nach Umkristallisieren aus Pentan bei 46°; der Misch-Schmp. mit dem *Lacton VIII* zeigt keine Erniedrigung.

*trans-5-Hydroxy-dihydrocyclogeranyl-essigsäure (V)*: 1.4 g *flüss. Lacton* (Gemisch) (s. o.) werden mit 25 ccm 2*n* NaOH bei 20° gerührt. Nach 1 Stde. wird die klare Lösung unter Eiskühlung mit 25 ccm 2*n* HCl versetzt, die ölig abgeschiedene Hydroxysäure in Äther aufgenommen, die Lösung über Natriumsulfat getrocknet und das Filtrat abgedampft. Man erwärmt den Rückstand mit 20—25 ccm Pentan und läßt so lange Benzol eintropfen, bis eine klare Lösung entstanden ist. Beim Erkalten kristallisiert zuerst die *Hydroxysäure VI* vom Schmp. 122 bis 123° aus und bei stärkerem Kühlen eine Säure (*V*), die nach dem Umkristallisieren bei 117 bis 118° schmilzt. Die Mischung mit der Hydroxysäure *VI* zeigt eine starke Erniedrigung des Schmp. auf etwa 100°.

$C_{12}H_{22}O_3$  (214.3) Ber. C 67.25 H 10.35 Gef. C 67.40 H 10.14

*S-Benzyl-isothiuroniumsalz*: Aus Essigester/Methanol (3:1), Schmp. 160°.

*trans-5-Hydroxy-dihydrocyclogeranyl-essigsäure-lacton (VII)*: 0.1 g *Hydroxysäure V* werden 2 Stdn. auf 150—160°/60 Torr erhitzt und dann bei 12 Torr destilliert. Das Destillat erstarrt zu einem spröden Glas, das in Pentan gelöst beim Abkühlen kristallisiert. Der Schmp. liegt nach erneutem Umkristallisieren bei 80°. Die Mischung mit dem *Lacton VIII* ist schon bei Raumtemp. flüssig.

$C_{12}H_{20}O_2$  (196.3) Ber. C 73.43 H 10.27 Gef. C 73.49 H 10.17