

49. Zur Kenntnis der Diterpene.

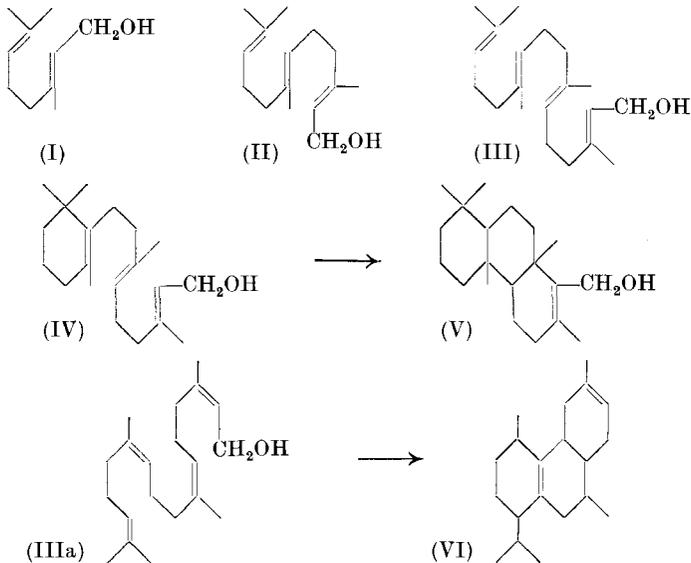
(37. Mitteilung)¹⁾.

Synthese des aliphatischen Diterpenalkohols Geranyl-geraniol

von L. Ruzicka und G. Firmenich.

(13. II. 39.)

Das noch unbekannte Geranyl-geraniol (III) nimmt in der Systematik der Diterpene die gleiche Stellung ein wie Geraniol (I) bei den Monoterpenen und Farnesol (II) bei den Sesquiterpenen. Das Geranyl-geraniol wäre von Interesse als Ausgangsstoff für die Untersuchung der Cyclisierungsregelmässigkeiten in der Diterpenreihe. Vor einigen Jahren stellten wir aus dem gleichen Grunde das Cyclo-geranyl-geraniol (IV) her²⁾, das sich bei der Cyclisierung eines geeigneten Derivats in den tricyclischen Alkohol V umwandeln lassen sollte. Das Geranyl-geraniol (vgl. die andersartig geschriebene Formel IIIa) könnte dagegen bei direkter Cyclisierung den tricyclischen Kohlenwasserstoff VI liefern.



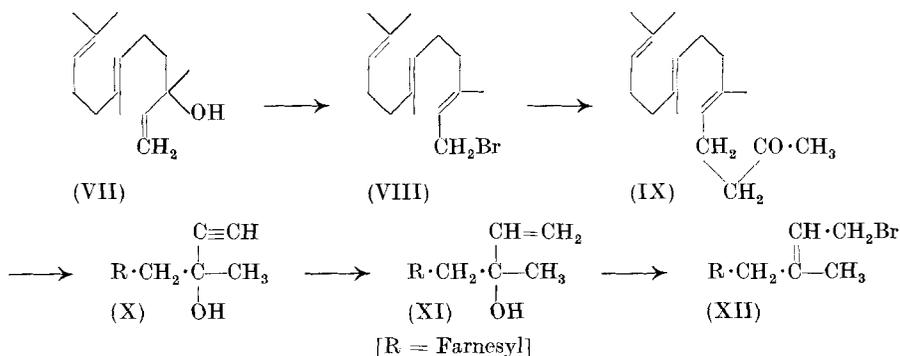
Die Synthese des Geranyl-geraniols wurde nach den prinzipiell gleichen Methoden durchgeführt wie die des Cyclo-geranyl-geraniols. Es gelang aber durch Modifizierung einer Reihe von Einzelheiten die Ausbeuten so weit zu verbessern, dass jetzt an das Studium

¹⁾ 36. Mitteilung Helv. **21**, 591 (1938).

²⁾ Ruzicka und Fischer, Helv. **17**, 633 (1934).

der erwähnten Cyclisierungsreaktionen wird geschritten werden können.

Der Gang der Synthese von III ergibt sich aus der Formelreihe VII—XII. Nerolidol¹⁾ (VII) wurde in bekannter Weise²⁾ mit Phosphortribromid in Gegenwart von Pyridin bromiert, wobei wir auf starkes Kühlen besonderen Wert legten. Das so erhaltene Farnesylbromid (VIII) wurde mit Acetessigester, ebenfalls in der Kälte, kondensiert und das Kondensationsprodukt zum Farnesyl-aceton (IX) gespalten. Zur Anlagerung von Acetylen an dieses Keton bedienten wir uns zweckmässigerweise einer von *R. G. Gould* und *A. F. Thompson*³⁾ für einen analogen Fall angegebenen Vorschrift. Das Geranyl-dehydro-linalool (X) wurde in Gegenwart eines Palladium-Katalysators partiell zum Geranyl-linalool (XI) hydriert und dieses wieder mit Phosphortribromid in Gegenwart von Pyridin bromiert. Das Geranyl-geranyl-bromid (XII) wurde mit Kaliumacetat in Acetonlösung zum Acetat des Geranylgeraniols umgesetzt. Das Arbeiten in diesem Lösungsmittel erwies sich als überlegen der bisher nach *M. Bouis*⁴⁾ für die Umsetzung von Bromiden des Allylhalogenid-Typus zu den Acetaten benützten Arbeitsweise in Eisessiglösung. Die neue Vorschrift zeigte ihre Brauchbarkeit auch bei der Überführung von Farnesyl-bromid in Farnesol, besonders aber bei einer analogen Umsetzung in der Androstenreihe⁵⁾.



Experimenteller Teil.

Herstellung von Farnesyl-aceton (IX).

Bromierung von Nerolidol. Zu 5 g Phosphortribromid wurden bei -15° unter starkem Rühren 10 g Nerolidol, mit 1 g abs. Pyridin gemischt, langsam zugetropft. Das Reaktionsprodukt wurde

¹⁾ Vgl. die Synthese in *Helv.* **6**, 492 (1923).

²⁾ *A. Juwala*, *B.* **63**, 1990 (1930); *P. Karrer* und *A. Helfenstein*, *Helv.* **14**, 78 (1931).

³⁾ *Am. Soc.* **57**, 340 (1935).

⁴⁾ *Ann. Chim.* [10] **9**, 402 (1928).

⁵⁾ *Helv.* **22**, 416 (1939).

eine Stunde in der Kälte und dann über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach dem Eingiessen in eiskalte Natriumcarbonatlösung wurde das Farnesyl-bromid in Petroläther aufgenommen und mit verdünnter Schwefelsäure, Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Nach dem Eindampfen der getrockneten Petrolätherlösung hinterblieben 10,5 g rohes Bromid (VIII).

Kondensation mit Acetessigester. In eine Lösung von 10,5 g rohem Farnesyl-bromid in 40 cm³ Petroläther wurde unter Kühlung mit Eis-Kochsalz und häufigem Schütteln eine Lösung von 0,6 g Natrium und 5 g Acetessigester in 15 cm³ absolutem Äthylalkohol langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1½ Stunden bei -15°, dann 1 Stunde bei Zimmertemperatur gehalten und schliesslich 1 Stunde auf dem Wasserbade gekocht. Nach dem Erkalten fügte man 60 cm³ einer 5-proz. Lösung von Kaliumhydroxyd in Methylalkohol zu und liess über Nacht stehen. Am anderen Tage wurde eine Stunde am Rückfluss gekocht. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum abgedampft, der Rest mit Wasser versetzt, das ausgeschiedene Reaktionsgemisch in Petroläther aufgenommen und bis zu neutraler Reaktion mit Wasser gewaschen. Die Petrolätherlösung wurde getrocknet und eingedampft und der Rückstand zwecks Abtrennung des Ketons mit dem Reagenz T von Girard¹⁾ in der üblichen Weise behandelt. Man erhielt 3 g Farnesyl-aceton, das bei 145—155° (0,5 mm) destillierte.

Zur Analyse wurde eine mittlere Fraktion (Sdp. 147—148° bei 0,5 mm) abgetrennt, die folgende Konstanten aufwies:

$$d_4^{20} = 0,8900 \quad n_D^{20} = 1,4812$$

$$M_D \text{ für } C_{18}H_{30}O \sqrt[3]{3} \text{ Ber.} = 83,84 \quad \text{Gef.} = 83,80$$

$$3,545 \text{ mg Subst. gaben } 10,70 \text{ mg CO}_2 \text{ und } 3,68 \text{ mg H}_2\text{O}$$

$$C_{18}H_{30}O \quad \text{Ber. C } 82,38 \quad \text{H } 11,52\%$$

$$\text{Gef. } \quad 82,31 \quad \quad 11,62\%$$

Anlagerung von Acetylen an Farnesyl-aceton.

10 cm³ absoluter Äther wurden bei -20° mit Acetylen gesättigt. Unter ständigem Rühren und Durchleiten von Acetylen fügte man zuerst tropfenweise eine Lösung von 0,6 g Kalium in 20 cm³ tertiärem Butylalkohol hinzu und nach zwei Stunden 3 g Farnesyl-aceton in 10 cm³ absolutem Äther. Die Temperatur wurde dann auf 0° gebracht und das Reaktionsgemisch ca. vier Stunden weitergerührt. Man liess über Nacht bei Zimmertemperatur stehen, säuerte mit Eisessig an, wusch die Ätherlösung bis zur neutralen Reaktion mit Wasser, trocknete und dampfte sie ein. Das auf diese Weise erhaltene Rohprodukt wurde zwecks Abtrennung von unverändertem Farnesyl-aceton mit dem Reagenz T von Girard behandelt.

¹⁾ A. Girard und G. Sandulesco, Helv. 19, 1095 (1936).

Der damit nicht reagierende Anteil wurde destilliert. Man erhielt 1,9 g Geranyl-dehydro-linalool (X) vom Sdp. 129—132° (0,05 mm). Zur Analyse wurde eine Mittelfraktion vom Sdp. 129°—131° (0,05 mm) abgetrennt.

$$d_4^{20} = 0,8935 \quad n_D^{20} = 1,4889$$

M_D für $C_{20}H_{32}O$ $\left[\frac{3}{1} \right]$ Ber. = 92,68 Gef. = 93,23
 3,439 mg Subst. gaben 10,51 mg CO_2 und 3,44 mg H_2O
 $C_{20}H_{32}O$ Ber. C 83,27 H 11,18%
 Gef. „ 83,34 „ 11,19%

Partielle Reduktion des Geranyl-dehydro-linalools.

4 g Geranyl-dehydro-linalool wurden mit 1 g eines 2-proz. Palladium-Calciumcarbonat-Katalysators in 40 cm³ Feinsprit hydriert. Die Reduktion wurde abgebrochen, nachdem 1,05 Mol Wasserstoff aufgenommen waren. Nach dem Filtrieren wurde der Alkohol im Vakuum entfernt, das Reaktionsprodukt in Petroläther aufgenommen, getrocknet, eingedampft und destilliert. Erhalten wurden 3,6 g Geranyl-linalool (XI) vom Sdp. 130—136° (0,1 mm).

Die Konstanten einer mittleren Fraktion vom Sdp. 134° (0,1 mm) waren:

$$d_4^{19} = 0,8850 \quad n_D^{19} = 1,4879$$

M_D für $C_{20}H_{32}O$ $\left[\frac{4}{1} \right]$ Ber. = 94,21 Gef. = 94,40
 3,543 mg Subst. gaben 10,73 mg CO_2 und 3,78 mg H_2O
 $C_{20}H_{34}O$ Ber. C 82,69 H 11,80%
 Gef. „ 82,59 „ 11,94%

Umlagerung des Geranyl-linalools zu Geranyl-geraniol (III).

1,8 g Geranyl-linalool wurden in der für die Herstellung des Farnesyl-bromids beschriebenen Art bromiert. Das rohe Bromid (XII) wurde in 40 cm³ trockenem Aceton gelöst und bei Zimmertemperatur mit 3 g fein gepulvertem, wasserfreiem Kaliumacetat 4 Tage auf der Maschine geschüttelt. Man filtrierte vom Kaliumacetat und dem ausgeschiedenen Kaliumbromid ab, konzentrierte die Lösung, nahm den Rückstand in Petroläther auf, filtrierte nochmals und dampfte ein. Das auf diese Weise gewonnene rohe, halogenhaltige Geranyl-geranyl-acetat wurde zur Verseifung 3 Stunden mit 40 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Kaliumhydroxyldlösung gekocht. Man verdünnte mit Wasser, verdampfte den Alkohol und nahm das verseifte Produkt in Petroläther auf. Die gewaschene und getrocknete Petrolätherlösung hinterliess beim Verdampfen 1,4 g rohes Geranyl-geraniol. Zur Reinigung wurden 1,4 g des Rohproduktes in 10 cm³ trockenem Pyridin gelöst und mit 0,75 g Phtalsäure-anhydrid versetzt. Man erwärmte kurz bis zur Auflösung des Phtalsäure-anhydrids und liess dann 36 Stunden bei Zimmertemperatur stehen.

Die Lösung wurde dann mit Petroläther versetzt und vom ausfallenden Phtalsäure-anhydrid abfiltriert. Das Pyridin entfernte man durch Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure und Wasser und entzog dann der Lösung die entstandene Phtalestersäure durch dreimaliges Ausschütteln mit 0,1-n. wässrig-methanolischer (1 : 1) Kalilauge. Das Ausschütteln wurde sehr vorsichtig bei 0° vorgenommen, und da sich Emulsionen bildeten, schüttelte man die Laugeschicht noch mehrmals mit Petroläther aus. Der wässrig-alkoholische, alkalische Auszug wurde durch Zusatz von festem Kaliumhydroxyd auf einen Gehalt von 5% KOH gebracht und dann 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Das ausgeschiedene Geranyl-geraniol wurde in Petroläther aufgenommen, die Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausbeute 0,86 g. Ein zweiter Versuch mit 1 g Geranyl-linalool lieferte 0,42 g.

Zur Analyse wurde das Geranyl-geraniol bei 0,07 mm im Stickstoffstrom destilliert. Sdp. 152—153°.

$$d_4^{18} = 0,8930 \quad n_D^{18} = 1,4962$$

$$M_D \text{ für } C_{20}H_{34}O \left[\frac{4}{4} \right] \text{ Ber.} = 94,21 \quad \text{Gef.} = 94,90$$

3,427 mg Subst. gaben 10,37 mg CO₂ und 3,65 mg H₂O

$$C_{20}H_{34}O \quad \text{Ber. C } 82,69 \quad \text{H } 11,80\%$$

$$\text{Gef. ,, } 82,52 \quad \text{,, } 11,92\%$$

Umlagerung von Nerolidol zu Farnesol.

5 g Nerolidol wurden nach dem oben beschriebenen Verfahren bromiert und durch zweitägiges Schütteln mit 12,5 g Kaliumacetat in 100 cm³ Aceton zu Farnesyl-acetat umgesetzt. Die Aufarbeitung erfolgte in der oben für die Herstellung des Geranyl-geraniols beschriebenen Weise. Nach der Reinigung über die Phtalestersäure erhielt man 2,2 g rohes Farnesol, das bei 110°—113° (0,2 mm) destillierte (2 g). Eine Mittelfraktion wies folgende Konstanten auf:

$$d_4^{20} = 0,8871 \quad n_D^{20} = 1,4870$$

$$M_D \text{ für } C_{15}H_{26}O \left[\frac{3}{3} \right] \text{ Ber.} = 71,59 \quad \text{Gef.} = 71,84$$

Für das durch Umlagerung von Nerolidol durch Erhitzen mit Acetanhydrid seinerzeit hergestellte Farnesol wurden folgende Konstanten bestimmt¹⁾:

$$d_4^{20} = 0,8908 \quad n_D^{20} = 1,4890$$

$$M_D \text{ für } C_{15}H_{26}O \left[\frac{3}{3} \right] \text{ Ber.} = 71,60 \quad \text{Gef.} = 71,93$$

Die Analysen wurden in unserem mikroanalyt. Laboratorium (Leitung Privatdoz. Dr. M. Furler) ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der
Eidg. Techn. Hochschule Zürich.

¹⁾ Helv. 6, 492 (1923).