

132. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene.

101. Mitteilung¹⁾.

Synthese und Cyclisation von „Sesquilavandulol“

von L. Colombi²⁾ und H. Schinz.

(14. III. 52.)

Vor einigen Jahren beschrieben *H. Schinz & P. H. Müller*³⁾ die Synthese eines C₁₅-Alkohols mit unregelmässiger Tri-isoprenkette, des „Lavandulols der Sesquiterpenreihe“ (VII). Die Herstellung dieser Verbindung wurde damals nach dem Prinzip der ersten Synthese des Lavandulols von *L. Ruzicka & A. Röthlisberger*⁴⁾ ausgeführt. Da diese Synthese des Alkohols, den wir kurz mit dem Namen „Sesquilavandulol“ bezeichnen wollen, nicht sehr befriedigend war, suchten wir die inzwischen gefundene neue Lavandulolsynthese von *H. Schinz & G. Schächli*⁵⁾ auf das Sesquilavandulol zu übertragen. Zweck dieser Arbeit war, zu prüfen, ob sich die neue Methode auch in der C₁₅-Reihe als leistungsfähig erweise. Ferner wollten wir versuchen, ob sich das Sesquilavandulol ähnlich wie das Lavandulol⁶⁾ cyclisieren lasse.

Geranyl-acetessigester (I)⁷⁾ wurde ins Äthylenketal II verwandelt und dieses nach *Bouveault-Blanc* zum Ketalalkohol III reduziert. Der freie Ketoalkohol IV, der aus III durch Umacetalisieren mit Aceton gewonnen wurde, lieferte bei der Umsetzung mit Methylmagnesiumjodid das Glykol V. Dieses wurde ins Diacetat übergeführt und letzteres pyrolysiert. Das erhaltene Monoacetat ergab beim Verseifen das freie Sesquilavandulol (VII)⁸⁾.

Alle Stufen verliefen mit sehr guten Ausbeuten. Beim Arbeiten mit grösseren Ansätzen wurde neben nur wenig Glykol V direkt das Endprodukt VII erhalten; V und VII liessen sich leicht durch Destillation trennen. Der auf diese Weise erhaltene rohe Alkohol VII war mit einer geringen Menge eines Ketons VI vermischt, das durch

¹⁾ 100. Mitteilung, *Helv.* **35**, 1049 (1952).

²⁾ Vgl. Diss. *L. Colombi*, ETH., 1949 im Druck erschienen.

³⁾ *Helv.* **27**, 57 (1944).

⁴⁾ *Helv.* **18**, 439 (1935).

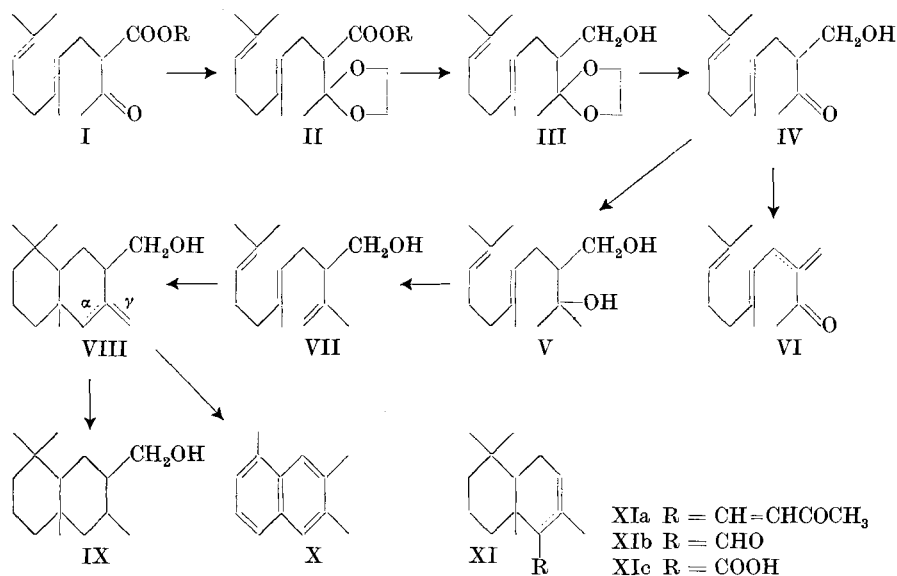
⁵⁾ *Helv.* **30**, 1483 (1947); die Methode wurde seither zur Synthese von zwei weiteren, dem Lavandulol ähnlich gebauten Monoterpenalkoholen mit Erfolg verwendet, *A. Lauenauer & H. Schinz*, *Helv.* **34**, 1514 (1951); *K. Brack & H. Schinz*, *Helv.* **34**, 1523 (1951).

⁶⁾ *J. P. Bourquin, H. L. Simon, G. Schächli, U. Steiner & H. Schinz*, *Helv.* **32**, 1564 (1949).

⁷⁾ *L. Ruzicka*, *Helv.* **6**, 500 (1923); *H. Schinz & P. H. Müller*, l. c.

⁸⁾ Dabei tritt die neu entstandene Doppelbindung nach der Regel von *A. St. Pfau & Pl. A. Plattner*, *Helv.* **15**, 1250 (1932) in β,γ -Stellung zur primären Hydroxylgruppe.

Wasserabspaltung aus dem Oxyketon IV entstanden war¹⁾. Das Sesquilavandulol wurde deshalb über das saure Phthalat gereinigt und zeigte dann: $d_4^{17,5} = 0,8837$; $n_D^{17,5} = 1,4838$.



Beim Erhitzen mit Ameisensäure ging das Sesquilavandulol in ein cyclisches Isomeres über. Die Molekularrefraktion zeigt, dass dieses zwei Ringe besitzt. Wir nennen es deshalb „Bicyclo-sesquilavandulol“. Da sich die neue Cycloverbindung aus dem aliphatischen Isomeren auf analoge Art bildet wie in der C₁₀-Reihe das Cyclolavandulol aus Lavandulol²⁾, nahmen wir für sie Konstitution VIII an.

Das Allophanat des Bicyclo-alkohols war uneinheitlich. Der schwerst lösliche Anteil zeigte Smp. 183—185° (noch nicht ganz konstant). Möglicherweise enthält das Produkt VIII (γ -Form), von dem 4 Racemformen möglich sind (3 Asymmetriezentren), auch eine gewisse Menge des α -Isomeren³⁾.

Bei der Hydrierung in Eisessig in Gegenwart von Platinoxid wurde 1 Mol Wasserstoff aufgenommen, womit ein weiterer Beweis für die bicyclische Struktur vorliegt. Der gesättigte Alkohol IX lieferte trotz der 4 Asymmetriezentren ein ziemlich einheitliches Allophanat.

Die Dehydrierung des Bicyclo-sesquilavandulols (VIII) mit Selen bei 375° lieferte 2,3,5-Trimethyl-naphtalin (X), das mittels des Trinitrobenzolats identifiziert wurde.

¹⁾ Über die leicht erfolgende Wasserabspaltung aus β -Ketoalkoholen vgl. *L. Willmann & H. Schinz*, *Helv.* **32**, 2151 (1949).

²⁾ Konstitution des Lavandulols vgl. *U. Steiner & H. Schinz*, *Helv.* **34**, 1508 (1951).

³⁾ Über die Benennungen α , β und γ siehe ebenda.

Im Bicyclo-sesquilavandulol (VIII) liegt eine weitere bicyclische Sesquiterpenverbindung vor, die sich von einem hydrierten Naphtalin mit geminaler Dimethylgruppe am einen Ring ableitet. Die neue Verbindung ist daher dem Bicyclo-farnesylidenacetone¹⁾ (XIa), den Bicyclo-farnesalen (XIb)²⁾ und den Bicyclo-farnesylsäuren (XIc)³⁾ an die Seite zu stellen. Die Skelette der Verbindungen VIII und XI unterscheiden sich nur durch die Stellung des die funktionelle Gruppe tragenden Substituenten.

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

Experimenteller Teil⁴⁾.

Geranyl-acetessigester (I). *Geranylchlorid*: Durch geringe Abänderungen der Vorschriften früherer Bearbeiter⁵⁾ konnten wir die Ausbeute an Geranylchlorid bzw. des Gemisches von Geranyl- und Linalylchlorid auf 79% steigern.

Zu einem Gemisch von 154 g Geraniol (1 Mol), 24 g Pyridin (0,3 Mol) und 200 cm³ abs. Äther wurde unter Rühren eine Lösung von 49,5 g PCl₃ (0,36 Mol) in 200 cm³ Äther bei -20° getropft. Das Ganze wurde darauf 1 Tag weiter gerührt, wobei man die Temperatur langsam auf +15° steigen liess. Am folgenden Tag wurde die Lösung vom amorphen Niederschlag abgossen. Aufarbeitung mit Wasser usw. wurde vermieden, da α, β -ungesättigte Halogenide sich dabei allmählich zersetzen. Aus dem vom Lösungsmittel befreiten Produkt erhielt man bei der Destillation im *Hickman*-Kolben 145 g eines trüben, von 82—97° (12 mm) übergehenden Destillates. Eine langsamere Redestillation ergab: 1. 78—81°, 3,3 g; 2. 81—94°, 53,5 g, hauptsächlich Linalylchlorid; 3. 95—97°, 84,0 g, hauptsächlich Geranylchlorid; 4. 98—110°, 2,8 g.

*Kondensation mit Acetessigester*⁶⁾. Zu einer Enolatlösung aus 92,3 g Acetessigester (0,7 Mol), 16,3 g Na (0,7 Mol) und 40,8 g Äthanol in 530 cm³ abs. Äther wurden nach Zusatz von 200 mg NaJ die Halogenidfraktionen 2 und 3 (137,3 g = 0,8 Mol) in 120 cm³ Äthanol bei -20° unter Rühren langsam zugetropft. Nach 24stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde das Gemisch 4 Std. zum Sieden erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum und Aufarbeiten mit Wasser und Äther erhielt man bei der Destillation 161,5 g (76%) α -Geranyl-acetessigester (I) vom Sdp._{0,01} 105—115°.

Reduktion des Ketoesters I zum Ketoalkohol IV (über das Ketal)⁷⁾. *Katalisierung von I*. 80,7 g Ketoester I (0,3 Mol) wurden mit 20 g Äthylenglykol (0,32 Mol) in 42 cm³ Benzol unter Zusatz von 42 mg Benzolsulfosäure acetalisiert. Erhalten 79,4 g (84%) Ketalster II, Sdp._{0,01} 116—123°. Eine Mittelfraktion vom Sdp._{0,01} 117—118° zeigte: $d_4^{17} = 0,9958$; $n_D^{17} = 1,4701$; M_D ber. für C₁₈H₃₀O₄ $\sqrt{2}$ 87,13; gef. 86,99.

4,240 mg Subst. gaben 10,804 mg CO₂ und 3,724 mg H₂O

C₁₈H₃₀O₄ Ber. C 69,64 H 9,74% Gef. C 69,54 H 9,83%

Reduktion des Ketalsters II. 52,8 g Ketalster gaben bei der Reduktion nach *Bouveault-Blanc* (32,5 g Na, 490 cm³ Äthanol) bei 95—105° Badtemperatur 35,1 g (77%)

1) *F. Zobrist & H. Schinz*, Helv. **32**, 1192 (1949); *Y. R. Naves*, Helv. **32**, 1802 (1949).

2) *M. Stoll & A. Commarmond*, Helv. **32**, 1836 (1949).

3) *A. Caliezi & H. Schinz*, Helv. **32**, 2557 (1949); **33**, 1129 (1950).

4) Bei den Angaben der Smp. ist die Fadenkorrektur nicht berücksichtigt.

5) Vgl. *L. Ruzicka*, Helv. **6**, 500 (1923); *H. Schinz & P.H. Müller*, Helv. **27**, 59 (1944).

6) Auch hier wurde die Ausbeute verbessert; wir geben deshalb die Vorschrift wieder. Durch Arbeiten bei tiefer Temperatur zu Beginn wurde die Bildung von Kohlenwasserstoffen bedeutend vermindert.

7) Die in diesem Abschnitt beschriebenen Reaktionen wurden gleich ausgeführt wie bei den entsprechenden Stufen der Lavandulolsynthese von *H. Schinz & G. Schäppi*, Helv. **30**, 1488 (1947).

Ketalalkohol III. Eine Mittelfraktion vom Sdp._{0,01} 117–118° zeigte: $d_4^{17} = 0,9853$; $n_D^{17} = 1,4831$; M_D ber. für $C_{16}H_{28}O_3$ $\sqrt[2]{77,76}$; gef. 77,80.

3,991 mg Subst. gaben 10,450 mg CO_2 und 3,709 mg H_2O

$C_{16}H_{28}O_3$ Ber. C 71,60 H 10,52% Gef. C 71,46 H 10,40%

Ketoalkohol IV. 35 g Ketalalkohol III gaben bei 1stündigem Erhitzen mit 250 cm³ Aceton (Katalysator 40 mg Benzolsulfosäure) 27,6 g (94%) Ketol IV; Sdp._{0,01} 104–106°; $n_D^{18,5} = 1,4784$.

Allophanat Smp. 99–100° (zweimal aus wässrigem Methanol). Das Derivat ist unbeständig und verfärbt sich beim Liegenlassen an der Luft.

3,786 mg Subst. gaben 8,561 mg CO_2 und 2,808 mg H_2O

$C_{16}H_{26}O_4N_2$ Ber. C 61,91 H 8,44% Gef. C 61,71 H 8,30%

Glykol V und Überführung desselben in Sesquilavandulol (VII). *Umsetzung des Ketols IV mit CH_3MgJ .* 8,3 g Ketol IV in 30 cm³ Äther ergaben bei der Umsetzung mit einer Grignard'schen Lösung aus 14,2 g CH_3J und 2,7 g Mg in 30 cm³ Äther und Zersetzung des Reaktionsproduktes mit NH_4Cl 7,5 g (84,5%) dickflüssiges Glykol V. Sdp._{0,01} = 127–130°; $d_4^{16} = 0,9316$; $n_D^{16} = 1,4823$; M_D ber. für $C_{15}H_{28}O_2$ $\sqrt[2]{73,58}$; gef. 73,60.

Di-allophanat: Smp. 161–162° (aus wässrigem Methanol).

3,692 mg Subst. gaben 7,497 mg CO_2 und 2,536 mg H_2O

$C_{18}H_{32}O_6N_4$ Ber. C 55,32 H 7,82% Gef. C 55,42 H 7,69%

Bei einem grösseren Ansatz von Ketol (ca. 30 g) erhielt man direkt Sesquilavandulol (VII) und nur wenig Glykol V, die durch fraktionierte Destillation getrennt wurden. Die den Alkohol VII enthaltende, tiefer siedende Fraktion war durch eine geringe Menge des Ketons VI verunreinigt, das mit Grignard Reagens P abgetrennt wurde.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Smp. 72–73° (aus CH_3OH).

3,804 mg Subst. gaben 8,673 mg CO_2 und 2,320 mg H_2O

$C_{20}H_{26}O_4N_4$ Ber. C 62,16 H 6,78% Gef. C 62,22 H 6,82%

Diacetat von V. 7,8 g Glykol V lieferten bei der Acetylierung mit 13 g Acetanhydrid und 3 Tropfen Pyridin bei 175–185° Badtemperatur unter fortwährendem Abdestillieren der gebildeten Essigsäure 9,8 g Diacetat, Sdp._{0,01} 125–140°.

Pyrolyse des Diacetats. Beim Erhitzen des Diacetats auf 270–280° Badtemperatur erhielt man unter Abspaltung von Essigsäure 6,5 g primäres Monoacetat vom Sdp._{0,01} 105–108° (neben wenig Vor- und Nachlauf).

Alkohol VII. Nach Verseifung der 6,5 g Monoacetat mit 10-proz. alkoholischer KOH (1 Std. auf dem Wasserbad) wurden beider Aufarbeitung 4,98 g (91%) Sesquilavandulol (VII) isoliert. Die Reinigung über das saure Phtalat ergab 4,3 g reines Produkt vom Sdp._{0,01} 95,5–96,5°; $d_4^{17,5} = 0,8837$; $n_D^{17,5} = 1,4838^1$; M_D ber. für $C_{15}H_{26}O$ $\sqrt[3]{71,59}$; gef. 71,96.

3,774 mg Subst. gaben 11,194 mg CO_2 und 3,958 mg H_2O

$C_{15}H_{26}O$ Ber. C 81,02 H 11,79% Gef. C 80,94 H 11,74%

Das Allophanat ist schwierig zu reinigen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus wässrigem Methanol Smp. 80°; verfärbt sich an der Luft.

3,811 mg Subst. gaben 9,236 mg CO_2 und 3,112 mg H_2O

$C_{17}H_{28}O_3N_2$ Ber. C 66,20 H 9,15% Gef. C 66,14 H 9,14%

Bicyclo-sesquilavandulol (VIII). *Cyclisation von Alkohol VII*²⁾. 5,0 g Sesquilavandulol (VII)³⁾ wurden mit 13,5 cm³ Ameisensäure⁴⁾ unter öfterm Umschütteln

¹⁾ Die Daten weichen etwas von denen von Schinz & Müller, l. c., ab. Das nach der neuen Methode hergestellte Produkt ist ohne Zweifel reiner als das alte Präparat, das nach einer Methode erhalten worden war, bei der die Bildung von isomeren Nebenprodukten möglich ist (vgl. die Verhältnisse in der Monoterpenreihe, Schinz & Schächli, l. c.).

²⁾ Vgl. die Cyclisation des Lavandulols, J. P. Bourquin, H. L. Simon, G. Schächli, U. Steiner & H. Schinz, Helv. **32**, 1566 (1949).

³⁾ Wenn man vom Acetat des Alkohols VII ausgeht, erhält man das gleiche Resultat.

⁴⁾ Merck „purum“, 98–100-proz.

$\frac{1}{2}$ Std. auf dem kochenden Wasserbad erwärmt. Nach einigen Min. trat Trübung und darauf Trennung in zwei Schichten ein (unten rotbraun, oben hellgelblich). Das Reaktionsprodukt wurde auf Eis gegossen, das Öl in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit Wasser und Sodalösung gewaschen. Das rohe cyclische Formiat wurde zur Trennung von Harzen 1 mal destilliert und die 2,75 g Destillat darauf mit 4,6 cm³ 20-proz. methanolischer KOH verseift. Erhalten 1,85 g roher Alkohol VIII. Bei der Rektifikation wurde wenig eines leicht beweglichen Vorlaufs (Kohlenwasserstoff) von der dickflüssigen Hauptfraktion (1,24 g; 25%) abgetrennt. Letztere reinigte man über die Phtalestersäure.

Bei einem zweiten Versuch wurde durch Verminderung der Menge HCOOH um $\frac{1}{4}$ die Ausbeute an Cycloprodukt auf 41,5% erhöht.

Der gereinigte Alkohol VIII zeigte $\text{Sdp}_{0,05} = 98-100^{\circ}$; $d_4^{17,5} = 0,9631$; $n_D^{17,5} = 1,5005$; M_D ber. für $C_{15}H_{26}O$ | 1 68,12; gef. 67,97.

3,632 mg Subst. gaben 10,735 mg CO_2 und 3,755 mg H_2O
 $C_{15}H_{26}O$ Ber. C 81,02 H 11,79 Gef. C 80,66 H 11,57%

Allophanat: Smp. nach öfterm Umkristallisieren aus CH_3OH 183—185^o (noch nicht ganz konstant). Die Mutterlaugen enthielten tieferschmelzende Isomere mit unscharfen Smp. von 130^o an aufwärts und ausserdem etwas Schmierens.

3,718 mg Subst. gaben 9,042 mg CO_2 und 2,992 mg H_2O
 $C_{17}H_{28}O_3N_2$ Ber. C 66,20 H 9,15% Gef. C 66,37 H 9,00%

Hydrierung von VIII zu IX. 0,32 g Cycloalkohol VIII wurden in Gegenwart von 10 mg PtO_2 in 10 cm³ Eisessig hydriert. Verbrauch 1 Mol. H_2 . Der Hydroalkohol IX zeigte $\text{Sdp}_{0,05} = 95-96^{\circ}$.

Allophanat: Smp. 162—163^o (zweimal aus wässrigem CH_3OH).

3,840 mg Subst. gaben 9,240 mg CO_2 und 3,326 mg H_2O
 $C_{17}H_{30}O_3N_2$ Ber. C 65,77 H 9,74% Gef. C 65,67 H 9,69%

Dehydrierung von VIII zu X. 0,5 g Bicycloverbindung VIII (0,0023 Mol) wurden mit 0,9 g Selen (0,012 Mol) im Einschlußrohr 44 Std. auf 375^o erhitzt. Das Dehydrierungsprodukt wurde zweimal destilliert, das zweite Mal über Na. Erhalten 200 mg Öl vom $\text{Sdp}_{12} 120-140^{\circ}$. Eine heiss gesättigte Lösung von 1,3,5-Trinitrobenzol fällte momentan die Additionsverbindung aus. Reinigung durch dreimaliges Umkristallisieren aus Alkohol lieferte gelbliche Nadeln vom Smp. 145—146^o.

2,752 mg Subst. gaben 5,996 mg CO_2 und 1,128 mg H_2O
 $C_{19}H_{17}O_6N_3$ Ber. C 59,53 H 4,47% Gef. C 59,46 H 4,59%

Das Derivat erniedrigte beim Mischen mit einem etwas tiefer (142—143^o) schmelzenden Präparat des 1,3,5-Trinitrobenzols von 2,3,5-Trimethylnaphtalin dessen Smp. nicht.

Das Vergleichspräparat wurde zur Kontrolle ebenfalls analysiert.

Ber. C 59,53 H 4,47 N 10,96% Gef. C 59,29 H 4,30 N 10,81%

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

Zusammenfassung.

Das „Sesquilavandulol“ wurde nach der von H. Schinz & G. Schächpi zur Synthese des Lavandulols angegebenen Methode hergestellt. Der aliphatische Alkohol wurde in ein bicyclisches Isomeres verwandelt.

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