

## 256. Die Cyclisation der $\alpha, \alpha$ -Dimethyl-geraniumsäure

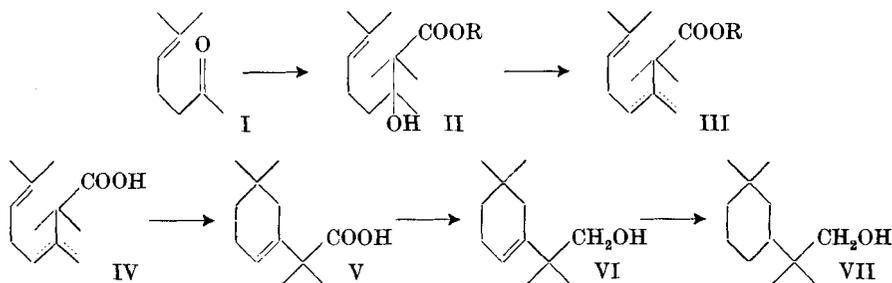
von H. R. Vogt<sup>1)</sup> und H. Schinz.

(13. X. 54.)

In einer frühern Mitteilung<sup>2)</sup> haben wir gezeigt, dass die  $\alpha$ -Methylgeraniumsäure, die aus einem Gemisch von nur ca.  $\frac{1}{4}$   $\alpha, \beta$ - und  $\frac{3}{4}$   $\beta, \gamma$ -ungesättigten Isomeren besteht, bei der säurekatalysierten Cyclisation erwartungsgemäss ein Gemisch von 2-Methyl- $\alpha$ -cyclogeraniumsäure (wenig) und  $\alpha$ -Methyl-*allo*-cyclogeraniumsäure (Hauptmenge) liefert. Die Skelette der beiden Cycloprodukte wurden durch Vergleich mit synthetisch hergestellten Kontrollsubstanzen bewiesen. Es wurde ferner gezeigt, dass *M. Tiffenau*, der das gleiche Problem schon bearbeitet hatte, die  $\beta, \gamma$ -ungesättigten Formen bei der aliphatischen Ausgangssäure und die *Allo*-Cycloform bei den cyclischen Isomeren übersehen hatte und dass sein Cyclisationsprodukt ein Gemisch gewesen war.

*Tiffenau*<sup>3)</sup> hatte auch die  $\alpha, \alpha$ -Dimethylgeraniumsäure hergestellt. Bei dieser Verbindung ist  $\alpha, \beta$ -Lage der Doppelbindung überhaupt nicht mehr möglich. Es handelt sich also nicht um eine Geranium-, sondern um eine „Isogeraniumsäure“. Bei Behandlung des entsprechenden Äthylesters mit Schwefelsäure<sup>4)</sup> konnte dieser Autor keine Cyclisation feststellen. Versuche mit der Säure selbst werden nicht erwähnt.

Nach unsern bei der Geranium- und der  $\alpha$ -Methylgeraniumsäure gemachten Erfahrungen sollte von den zwei möglichen  $\beta, \gamma$ -ungesättigten Säuren IV<sup>5)</sup> wenigstens diejenige mit endständiger Doppelbindung in die *Allo*-Cycloform übergehen.



<sup>1)</sup> Diss. ETH., Zürich 1954.

<sup>2)</sup> *H. R. Vogt & H. Schinz*, *Helv.* **37**, 1779 (1954).

<sup>3)</sup> *C. r.* **146**, 1154 (1908).

<sup>4)</sup> Vgl. *H. R. Vogt & H. Schinz*, *Helv.* **37**, 1780 (1954), Fussnote 4.

<sup>5)</sup> Bei Berücksichtigung der Stereoisomerie sind 3 verschiedene Säuren möglich, da das Isomere mit der Doppelbindung in der Hauptkette in einer *cis*- und einer *trans*-Form auftreten kann.

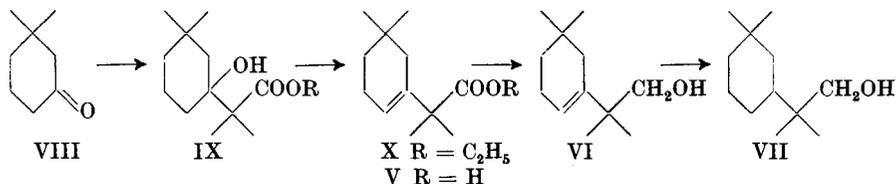
Wir stellten den  $\alpha, \alpha$ -Dimethyl-geraniumsäureester (III) durch Kondensation von Methylheptonon (I) mit  $\alpha$ -Brom-isobuttersäureester und Pyrolyse des aus dem Oxyester II leicht erhältlichen Acetats her<sup>1)</sup>. Der zweifach ungesättigte Ester III wie auch die durch Verseifung daraus gewonnene Säure IV ergaben bei der Analyse durchwegs zu tiefe C- und H-Werte. Da man die Möglichkeit einer partiellen Zersetzung bei der Pyrolyse vermutete, wurde die Dehydratation in einem weitem Versuch mit  $\text{PBr}_3$ -Pyridin ausgeführt<sup>2)</sup>, d. h. nach einer Methode, die weniger hohe Temperaturen erfordert. Es konnten aber auch so keine bessern Resultate erzielt werden. Aus dem durch Reduktion von Säure IV mit  $\text{LiAlH}_4$  gewonnenen entsprechenden Alkohol konnte kein kristallisiertes Allophanat erhalten werden.

Die  $\alpha, \alpha$ -Dimethyl-geraniumsäure (IV) lieferte bei der Einwirkung eines Gemisches von wasserfreier Ameisensäure und 10 Gew.-% konz. Schwefelsäure bei  $50-60^\circ$  in 55% Ausbeute  $\alpha, \alpha$ -Dimethyl-allo-cyclogeraniumsäure (V), die nach Reinigung bei  $86-87^\circ$  schmolz. In weitem Versuchen wurde die Reaktionszeit bis auf 5 Min. verkürzt und dabei festgestellt, dass der Ringschluss trotzdem eintrat. Die Ausbeute an cyclisierter Säure konnte auf diese Weise bis auf 82% gesteigert werden. In dieser Verbindung V liegt die erste bisher bekannte kristallisierte Allo-Cyclosäure vor.

Die hohe Ausbeute an Allo-Cycloprodukt lässt vermuten, dass sich dieses aus beiden  $\beta, \gamma$ -ungesättigten aliphatischen Ausgangssäuren bildet. Da keine direkte Cyclisation des Isomeren mit der Doppelbindung in der Hauptkette möglich ist, muss man annehmen, dass dieses zuerst in das andere Isomere mit endständiger Doppelbindung übergeht, d. h. dass die beiden Formen im sauren Medium in einem Gleichgewicht stehen.

Durch Reduktion der Cyclosäure V mit  $\text{LiAlH}_4$  wurde das  $\alpha, \alpha$ -Dimethyl-allo-cyclogeraniol (VI) hergestellt und dieses durch das Allophanat vom Smp.  $153-153,5^\circ$  charakterisiert. Das Allophanat des aus VI durch Hydrieren gewonnenen gesättigten Alkohols VII schmolz bei  $150,5^\circ$ .

Zum Konstitutionsbeweis wurde die  $\alpha, \alpha$ -Dimethyl-allocyclogeraniumsäure aus 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3) (VIII) nach folgendem Schema synthetisch hergestellt:



<sup>1)</sup> Analog der Herstellung der  $\alpha$ -Methyl-geraniumsäure, vgl. *Vogt & Schinz*, l. c.

<sup>2)</sup> *Ibidem*.

Das so gewonnene Produkt V zeigte den Smp. 84,5–87°. Sowohl diese Säure als auch das Allophanat des daraus hergestellten Alkohols VI (Smp. 151,5°) und seines Hydrierungsproduktes VII (Smp. ebenfalls 151,5°) ergaben bei der Mischprobe mit den entsprechenden Produkten von der Cyclisation keine Erniedrigungen des Smp.

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

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup> 2).

#### $\alpha, \alpha$ -Dimethyl-geraniumsäure (IV).

$\alpha, \alpha$ -Dimethyl- $\beta$ -oxy- $\alpha, \beta$ -dihydro-geraniumsäureester (II). Zu 22 g mit Jod aktivierten Zn-Spänen liess man 38 g Methylheptanon (I), 59 g  $\alpha$ -Brom-isobuttersäureester und 40 cm<sup>3</sup> Äther zufließen, wobei sofort heftige Reaktion eintrat. Das Gemisch wurde dann noch 1 Std. am Rückfluss erwärmt. Man erhielt 44,9 g (62%) Oxyester II vom Sdp.<sub>11</sub> 129–141°. Analysenfraktion: Sdp.<sub>11</sub> 136–140°;  $d_4^{19} = 0,9506$ ;  $n_D^{19} = 1,4597$ ;  $M_D$  ber. für C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>  $\sqrt{1}$  69,56; gef. 69,79.

3,625 mg Subst. gaben 9,226 mg CO<sub>2</sub> und 3,484 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> Ber. C 69,38 H 10,81% Gef. C 69,46 H 10,75%

Wasserabspaltung aus Oxyester II. 44,9 g Oxyester II und 57,0 g Acetanhydrid wurden 5 Std. am Rückfluss erhitzt, wobei man 46,2 g Acetoxyester vom Sdp.<sub>13</sub> 138–153° erhielt. Durch langsames Eintropfen in einen auf 310° erhitzten *Vigreux*-Kolben wurde der Acetoxyester thermisch gespalten. Man erhielt 24,7 g (60%)  $\alpha, \alpha$ -Dimethyl-geraniumsäureester (III) vom Sdp.<sub>11</sub> 104–120°. Eine mittlere Fraktion zeigte Sdp.<sub>11</sub> 114–115°;  $d_4^{20} = 0,9080$ ;  $n_D^{20} = 1,4582$ ;  $M_D$  ber. für C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>  $\sqrt{2}$  67,57; gef. 67,44.

3,720 mg Subst. gaben 10,146 mg CO<sub>2</sub> und 3,436 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 74,95 H 10,78% Gef. C 74,40 H 10,33%

Reduktion von Ester III mit LiAlH<sub>4</sub>. 2,1 g Ester III gaben bei der Reduktion mit 0,42 g LiAlH<sub>4</sub> in 40 cm<sup>3</sup> Äther 1,34 g Alkohol vom Sdp.<sub>11</sub> 115–125°. Das Allophanat war schmierig.

Säure IV. 24,7 g Ester III wurden 3 Std. mit 30 cm<sup>3</sup> 20-proz. KOH–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH am Rückfluss gekocht. Dabei gewann man 15,2 g (70%) Säure IV vom Sdp.<sub>0,04</sub> 96–97°.

#### $\alpha, \alpha$ -Dimethyl-allo-cyclogeraniumsäure (V).

Cyclisation von Säure IV. 1. Ansatz: 5,0 g Säure V wurden mit 9,0 g HCOOH (98–100-proz.) und 1 g konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 Std. auf 50–60° erwärmt. Dabei wurden neben wenig Neutralteilen 2,8 g eines sauren Reaktionsproduktes vom Sdp.<sub>0,04</sub> 106–111° erhalten, das bei Zimmertemperatur auskristallisierte und nach viermaligem Umkristallisieren aus Petroläther einen Smp. von 86–87° zeigte (V).

2. Ansatz: 5,0 g Säure IV, 11,0 g HCOOH und 1,5 g konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurden vermischt. 5 Min. bei 50–60° stehengelassen und direkt aufgearbeitet. Man erhielt 0,25 g Neutralteile und 4,1 g rohe Säure V, die vollständig auskristallisierte und mit dem Produkt aus dem ersten Ansatz identisch war.

3,772 mg Subst. gaben 10,130 mg CO<sub>2</sub> und 3,439 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 73,42 H 10,27% Gef. C 73,29 H 10,20%

$\alpha, \alpha$ -Dimethyl-allo-cyclogeraniol (VI). 1,98 g Säure V wurden mit 0,42 g LiAlH<sub>4</sub> in Äther reduziert. Erhalten 1,60 g (87%) Alkohol VI vom Sdp.<sub>11</sub> 105–106,5°. Allophanat Smp. 153–153,5° (viermal aus CH<sub>3</sub>OH).

3,648 mg Subst. gaben 8,382 mg CO<sub>2</sub> und 2,940 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 62,66 H 9,02% Gef. C 62,70 H 9,02%

<sup>1)</sup> Mitbearbeitet von *R. Hümbelin* (Diplomarbeit 1953).

<sup>2)</sup> Die Smp. wurden in einem Kupferblock bestimmt; die Fadenkorrektur ist nicht berücksichtigt.

0,61 g Alkohol VI wurden in Eisessig in Gegenwart von PtO<sub>2</sub> hydriert. Das gesättigte  $\alpha, \alpha$ -Dimethyl-dihydro-*allo*-cyclogeraniol (VII) gab ein Allophanat vom Smp. 150,5°.

3,788 mg Subst. gaben 8,671 mg CO<sub>2</sub> und 3,228 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 62,19 H 9,69% Gef. C 62,47 H 9,54%

Konstitutionsbeweis der  $\alpha, \alpha$ -Dimethyl-*allo*-cyclogeraniumsäure (V).

Darstellung von Säure V durch Synthese. Zu 9,5 g Zn-Spänen (mit J<sub>2</sub> aktiviert) wurde ein Gemisch aus 16,6 g 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3) (VIII)<sup>1)</sup> und 25,7 g  $\alpha$ -Bromisobuttersäureester in 17 cm<sup>3</sup> Äther getropft und 4 Std. am Rückfluss gekocht. Ausbeute 11,9 g (38%) Oxyester IX vom Sdp.<sub>11</sub> 122–124°.

Eine Lösung von 9,7 g Oxyester IX in 10 cm<sup>3</sup> CHCl<sub>3</sub> und 5,2 g Pyridin wurde mit 5,7 g SOCl<sub>2</sub> in 10 cm<sup>3</sup> CHCl<sub>3</sub> und 5,2 g Pyridin der Wasserabspaltung unterworfen<sup>2)</sup>. Man erhielt 6,3 g (70%)  $\alpha, \alpha$ -Dimethyl-*allo*-cyclogeraniumsäureester (X) vom Sdp.<sub>11</sub> 114–117°.

4,2 g Ester X gaben bei 3stündigem Verseifen am Rückfluss mit 5 cm<sup>3</sup> 20-proz. KOH–C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH 3,5 g (95%) Säure V, die nach viermaligem Umkristallisieren aus Petroläther bei 84,5–87° schmolz. Smp. beim Vermischen mit dem Produkt von der Cyclisation (Smp. 86–87°) nicht erniedrigt.

3,571 mg Subst. gaben 9,590 mg CO<sub>2</sub> und 3,245 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 73,42 H 10,27% Gef. C 73,32 H 10,17%

$\alpha, \alpha$ -Dimethyl-*allo*-cyclogeraniol (VI). 1,12 g Säure V wurden in ätherischer Lösung mit 0,29 g LiAlH<sub>4</sub> reduziert. Erhalten 0,91 g Alkohol VI vom Sdp.<sub>11</sub> 104–106°. Allophanat Smp. 151,5°; keine Erniedrigung beim Mischen mit dem weiter oben beschriebenen, analogen Präparat vom Smp. 153–153,5° (entsprechende Säure durch Cyclisation gewonnen).

3,742 mg Subst. gaben 8,566 mg CO<sub>2</sub> und 3,051 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 62,66 H 9,02% Gef. C 62,47 H 9,12%

Das Allophanat des hydrierten Alkohols (VII) (Sdp.<sub>11</sub> 105–108°) schmolz ebenfalls bei 151,5°. Nach Mischprobe identisch mit dem weiter oben beschriebenen Präparat vom Smp. 150,5° (entspr. ungesättigte Säure bei der Cyclisation gewonnen).

3,650 mg Subst. gaben 8,307 mg CO<sub>2</sub> und 3,138 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 62,19 H 9,69% Gef. C 62,11 H 9,62%

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

### Zusammenfassung.

$\alpha, \alpha$ -Dimethyl-geraniumsäure ( $\beta, \gamma$ -ungesättigt) ergibt bei der säurekatalysierten Cyclisation, wie zu erwarten ist, ausschliesslich  $\alpha, \alpha$ -Dimethyl-*allo*-cyclogeraniumsäure. Diese wird andererseits auf eindeutige Art, ausgehend von einem cyclischen Produkt, synthetisch gewonnen. Die Säuren selbst sowie die entsprechenden Alkohole und deren Dihydroderivate sind je mit einander identisch.

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

<sup>1)</sup> G. Büchi, O. Jeger & L. Ruzicka, Helv. **31**, 245 (1948).

<sup>2)</sup> Genaue Ausführung vgl. Vogt & Schinz, Helv. **37**, 1779 (1954).