

256. Die Cyclisation der α, α -Dimethyl-geraniumsäure

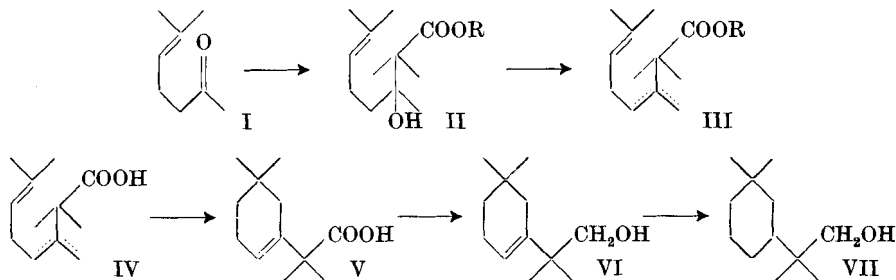
von H. R. Vogt¹⁾ und H. Schinz.

(13. X. 54.)

In einer frühern Mitteilung²⁾ haben wir gezeigt, dass die α -Methylgeraniumsäure, die aus einem Gemisch von nur ca. $\frac{1}{4}$ α, β - und $\frac{3}{4}$ β, γ -ungesättigten Isomeren besteht, bei der säurekatalysierten Cyclisation erwartungsgemäss ein Gemisch von 2-Methyl- α -cyclogeraniumsäure (wenig) und α -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 β, γ -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*³⁾ hatte auch die α, α -Dimethylgeraniumsäure hergestellt. Bei dieser Verbindung ist α, β -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 Schwefelsäure⁴⁾ konnte dieser Autor keine Cyclisation feststellen. Versuche mit der Säure selbst werden nicht erwähnt.

Nach unsern bei der Geranium- und der α -Methylgeraniumsäure gemachten Erfahrungen sollte von den zwei möglichen β, γ -ungesättigten Säuren IV⁵⁾ wenigstens diejenige mit endständiger Doppelbindung in die *Allo*-Cycloform übergehen.



¹⁾ Diss. ETH., Zürich 1954.

²⁾ *H. R. Vogt & H. Schinz*, *Helv.* **37**, 1779 (1954).

³⁾ *C. r.* **146**, 1154 (1908).

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

⁵⁾ 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.

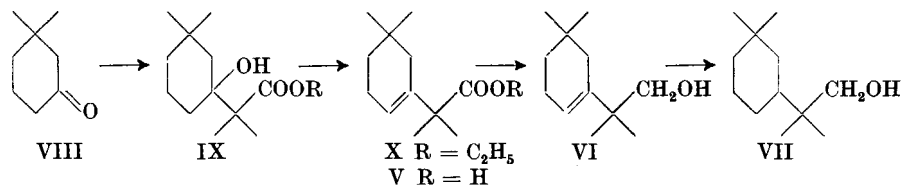
Wir stellten den α, α -Dimethyl-geraniumsäureester (III) durch Kondensation von Methylheptonon (I) mit α -Brom-isobuttersäureester und Pyrolyse des aus dem Oxyester II leicht erhältlichen Acetats her¹⁾. Der zweifach ungesättigte Ester III wie auch die durch Verseifung daraus gewonnene Säure IV ergaben 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 PBr_3 -Pyridin ausgeführt²⁾, 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 LiAlH_4 gewonnenen entsprechenden Alkohol konnte kein kristallisiertes Allophanat erhalten werden.

Die α, α -Dimethyl-geraniumsäure (IV) lieferte bei der Einwirkung eines Gemisches von wasserfreier Ameisensäure und 10 Gew.-% konz. Schwefelsäure bei $50-60^\circ$ in 55% Ausbeute α, α -Dimethylallo-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 β, γ -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 LiAlH_4 wurde das α, α -Dimethylallo-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 α, α -Dimethylallo-cyclogeraniumsäure aus 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3) (VIII) nach folgendem Schema synthetisch hergestellt:



¹⁾ Analog der Herstellung der α -Methyl-geraniumsäure, vgl. *Vogt & Schinz*, l. c.

²⁾ *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, Scars, Genf*, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾ 2).

α, α -Dimethyl-geraniumsäure (IV).

α, α -Dimethyl- β -oxy- α, β -dihydro-geraniumsäureester (II). Zu 22 g mit Jod aktivierten Zn-Spänen liess man 38 g Methylheptanon (I), 59 g α -Brom-isobuttersäureester und 40 cm³ 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.₁₁ 129–141°. Analysenfraktion: Sdp.₁₁ 136–140°; $d_4^{19} = 0,9506$; $n_D^{19} = 1,4597$; M_D ber. für C₁₄H₂₆O₃ $\bar{1}$ 69,56; gef. 69,79.

3,625 mg Subst. gaben 9,226 mg CO₂ und 3,484 mg H₂O

C₁₄H₂₆O₃ 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.₁₃ 138–153° erhielt. Durch langsames Eintropfen in einen auf 310° erhitzten *Vigreux*-Kolben wurde der Acetoxyester thermisch gespalten. Man erhielt 24,7 g (60%) α, α -Dimethyl-geraniumsäureester (III) vom Sdp.₁₁ 104–120°. Eine mittlere Fraktion zeigte Sdp.₁₁ 114–115°; $d_4^{20} = 0,9080$; $n_D^{20} = 1,4582$; M_D ber. für C₁₄H₂₄O₂ $\bar{2}$ 67,57; gef. 67,44.

3,720 mg Subst. gaben 10,146 mg CO₂ und 3,436 mg H₂O

C₁₄H₂₄O₂ Ber. C 74,95 H 10,78% Gef. C 74,40 H 10,33%

Reduktion von Ester III mit LiAlH₄. 2,1 g Ester III gaben bei der Reduktion mit 0,42 g LiAlH₄ in 40 cm³ Äther 1,34 g Alkohol vom Sdp.₁₁ 115–125°. Das Allophanat war schmierig.

Säure IV. 24,7 g Ester III wurden 3 Std. mit 30 cm³ 20-proz. KOH–C₂H₅OH am Rückfluss gekocht. Dabei gewann man 15,2 g (70%) Säure IV vom Sdp._{0,04} 96–97°.

α, α -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. H₂SO₄ 2 Std. auf 50–60° erwärmt. Dabei wurden neben wenig Neutralteilen 2,8 g eines sauren Reaktionsproduktes vom Sdp._{0,04} 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. H₂SO₄ 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 CO₂ und 3,439 mg H₂O

C₁₂H₂₀O₂ Ber. C 73,42 H 10,27% Gef. C 73,29 H 10,20%

α, α -Dimethyl-allo-cyclogeraniol (VI). 1,98 g Säure V wurden mit 0,42 g LiAlH₄ in Äther reduziert. Erhalten 1,60 g (87%) Alkohol VI vom Sdp.₁₁ 105–106,5°. Allophanat Smp. 153–153,5° (viermal aus CH₃OH).

3,648 mg Subst. gaben 8,382 mg CO₂ und 2,940 mg H₂O

C₁₄H₂₄O₃N₂ Ber. C 62,66 H 9,02% Gef. C 62,70 H 9,02%

¹⁾ Mitbearbeitet von *R. Hümbelin* (Diplomarbeit 1953).

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

0,61 g Alkohol VI wurden in Eisessig in Gegenwart von PtO₂ hydriert. Das gesättigte α, α -Dimethyl-dihydro-*allo*-cyclogeraniol (VII) gab ein Allophanat vom Smp. 150,5°.

3,788 mg Subst. gaben 8,671 mg CO₂ und 3,228 mg H₂O

C₁₄H₂₆O₃N₂ Ber. C 62,19 H 9,69% Gef. C 62,47 H 9,54%

Konstitutionsbeweis der α, α -Dimethyl-*allo*-cyclogeraniumsäure (V).

Darstellung von Säure V durch Synthese. Zu 9,5 g Zn-Spänen (mit J₂ aktiviert) wurde ein Gemisch aus 16,6 g 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3) (VIII)¹⁾ und 25,7 g α -Bromisobuttersäureester in 17 cm³ Äther getropft und 4 Std. am Rückfluss gekocht. Ausbeute 11,9 g (38%) Oxyester IX vom Sdp.₁₁ 122–124°.

Eine Lösung von 9,7 g Oxyester IX in 10 cm³ CHCl₃ und 5,2 g Pyridin wurde mit 5,7 g SOCl₂ in 10 cm³ CHCl₃ und 5,2 g Pyridin der Wasserabspaltung unterworfen²⁾. Man erhielt 6,3 g (70%) α, α -Dimethyl-*allo*-cyclogeraniumsäureester (X) vom Sdp.₁₁ 114–117°.

4,2 g Ester X gaben bei 3stündigem Verseifen am Rückfluss mit 5 cm³ 20-proz. KOH–C₂H₅OH 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 CO₂ und 3,245 mg H₂O

C₁₂H₂₀O₂ Ber. C 73,42 H 10,27% Gef. C 73,32 H 10,17%

α, α -Dimethyl-*allo*-cyclogeraniol (VI). 1,12 g Säure V wurden in ätherischer Lösung mit 0,29 g LiAlH₄ reduziert. Erhalten 0,91 g Alkohol VI vom Sdp.₁₁ 104–106°. 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 CO₂ und 3,051 mg H₂O

C₁₄H₂₄O₃N₂ Ber. C 62,66 H 9,02% Gef. C 62,47 H 9,12%

Das Allophanat des hydrierten Alkohols (VII) (Sdp.₁₁ 105–108°) 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 CO₂ und 3,138 mg H₂O

C₁₄H₂₆O₃N₂ 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.

α, α -Dimethyl-geraniumsäure (β, γ -ungesättigt) ergibt bei der säurekatalysierten Cyclisation, wie zu erwarten ist, ausschliesslich α, α -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.

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

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