

wurde einer 48stufigen Verteilung zwischen Tetrachlorkohlenstoff-Methanol-Wasser (10:9:1, v/v) unterworfen; reine Fraktionen: 85,5 mg (21%), $K = 0,68$. Aus Methanol-Wasser kristallisierte das cyclo-Dekapeptid in weissen Prismen, Smp. 266–269° (u. Zers.). Getrocknet 3 Std. bei 110° und 10^{-2} Torr über P_2O_5 . $[\alpha]_D^{22} = -226^\circ \pm 4^\circ$ ($c = 1$ in Eisessig).

$C_{76}H_{108}O_{15}N_{12}S_2$, $\frac{1}{2} H_2O$ Ber. O 15,60 N 11,3% Gef. O 15,40 N 11,06%

*Cyclo-(Val-Lys-Leu-Phe-Pro)*₂, 2HCl, H₂O (L-L-L-D-L)₂: 100 mg cyclo-(Val-Tos·Lys-Leu-Phe-Pro)₂ wurden in 100 ml flüssigem, über Na destilliertem Ammoniak suspendiert und mit Natrium bis zur bleibenden Blaufärbung versetzt. Verbrauch ca. 120 mg. Das Gemisch wurde zur Zerstörung des Natriums und Überführung in das Hydrochlorid mit 600 mg Ammoniumchlorid versetzt, das Ammoniak verdampfen gelassen und der Rückstand bei 30–40° evakuiert. Der Rückstand wurde mit wenig 1-n. HCl verrieben, die feste Fällung abgenutscht und mit 1-n. HCl gewaschen. Feine Kristallnadeln aus Methanol-2-n. HCl; $K = 1,05$ bei der Verteilung im System Chloroform-Methanol-0,01-n. HCl (10:7:3, v/v) über 30 Stufen (Verhalten wie eine reine Verbindung). Trocknen 4 Std./100°/10⁻² Torr über P_2O_5 .

$C_{62}H_{98}O_{10}N_{12}Cl_2$, 1 H₂O Ber. C 59,08 H 8,00 O 13,96 N 13,34 Cl 5,63%
Gef. „ 59,40 „ 7,96 „ 13,98 „ 13,08 „ 5,77%

Die Mikroanalysen wurden unter der Leitung von Herrn Dr. H. GYSEL ausgeführt.

SUMMARY

The synthesis of a *bis-homo*-gramicidin S, *cyclo*-(Val-Lys-Leu-Phe-Pro)₂, 2HCl, H₂O (L-L-L-D-L)₂ is described. The product differs from gramicidin S in that the two residues of L-ornithine are replaced by residues of L-lysine. This change implies no significant loss of antibacterial properties. The antibiotic activity of gramicidine S is thus not due to the presence of the uncommon amino acid L-ornithine.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

174. Über ein bicyclisches Lacton aus Citryliden-essigsäure

von P. de Tribolet¹⁾, G. Gamboni²⁾ und H. Schinz

(18. VII. 58)

A. Einleitung

Citryliden-essigsäure (III) ist in der Literatur mehrmals erwähnt. Sie wurde durch Kondensation von Citral (I) mit Malonsäure bzw. Monoäthylmalonat³⁾ oder mit Monohalogenessigsäureestern nach REFORMATZKY⁴⁾ sowie durch Oxydation von Pseudojonon⁵⁾ hergestellt.

¹⁾ Vgl. Diss. von P. DE TRIBOLET, ETH Zürich, 1955.

²⁾ Vgl. Diss. von G. GAMBONI, ETH Zürich, 1956.

³⁾ A. VERLEY, Bull. Soc. chim. France [3] **21**, 414 (1899); J. VON BRAUN & W. RUDOLPH, Ber. deutsch. chem. Ges. **67**, 269 (1934).

⁴⁾ L. TÉTRY, Bull. Soc. chim. France [3] **27**, 598 (1902); E. CHERBULIEZ & A. HEGAR, Helv. **15**, 191 (1932); E. E. ROYALS, J. Amer. chem. Soc. **69**, 841 (1947).

Wir haben die Methode nach REFORMATZKY genauer untersucht und konnten zeigen, dass sich dabei beträchtliche Mengen eines bicyclischen Lactons IV bilden, das die gleiche Bruttozusammensetzung $C_{12}H_{18}O_2$ besitzt wie die Citryliden-essigsäure. Das Lacton wird z. T. schon bei der Aufarbeitung des Esters erhalten. Die Verbindung, welche den frühern Bearbeitern entgangen war, ist auch deshalb von Interesse, weil sie einen Beitrag zu unsern in grösserm Rahmen gehaltenen Studien über Cyclisationen liefert.

Das bei der Kondensation von Citral und Bromessigester und Zink erhaltene Reaktionsprodukt ergab zwei Hauptfraktionen der Sdp. 80–85°/0,1 Torr und 102–105°/0,1 Torr, die getrennt untersucht wurden.

B. Fraktion 80-85°/0,1 Torr (REFORMATZKY)

Diese Fraktion bestand aus Citryliden-essigsäureester $C_{14}H_{22}O_2$ (II). Gemäss seiner Herstellungsart und der Natur des Ausgangsmaterials bestand er aus fast reiner *trans*-Form⁶⁾ in Bezug auf die mittlere und aus einem Gemisch von *cis*- und *trans*-Form in Bezug auf die α, β -ständige Äthylenbindung⁷⁾. Das UV.-Spektrum zeigte ein Maximum bei 278 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,4$, und eine Endabsorption bei 220 $m\mu$ von $\log \epsilon = 4,5$.

Die Reduktion des Esters II mit $LiAlH_4$ lieferte: a) 26% Citryliden-äthylalkohol $C_{12}H_{20}O$ (V), dessen Allophanat bei 177° schmolz. Nach der Beständigkeit des Derivates liess sich auf *trans*-Lage der Substituenten an der α, β -ständigen Doppelbindung schliessen⁸⁾; der Alkohol entsprach also der Formel Va. Er wurde in Eisessiglösung in Gegenwart von PtO_2 hydriert, wobei 3 Mol. Wasserstoff aufgenommen wurden. Der gesättigte Alkohol $C_{12}H_{26}O$ (IX) gab ein Allophanat vom Smp. 128°, das mit einem früher beschriebenen, ausgehend von Pseudojonon erhaltenen Präparat⁵⁾, identisch war.

b) 68% höher siedendes kristallisiertes Diol $C_{12}H_{22}O_2$ (VI) vom Smp. 119°, das sich über ein Lacton IV als Zwischenstufe gebildet hatte.

Die Verseifung des Citryliden-essigsäureesters mit 10-proz. alkoholischer Lauge lieferte ein Produkt, das wahrscheinlich aus einem Gemisch von Citryliden-essigsäure $C_{12}H_{18}O_2$ (III) und dem isomeren Lacton IV bestand. Das UV.-Absorptionsspektrum zeigte ein Maximum bei 275 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,1$, und eine Endabsorption bei 220 $m\mu$ von $\log \epsilon = 4,1$. Die Extinktionskoeffizienten der reinen Säure III sind vermutlich höher als die hier gefundenen Werte. Für das Vorliegen eines grössern Betrags von Lacton spricht auch der für die Molekularrefraktion ermittelte Wert⁹⁾.

Bei der Reduktion dieses Verseifungsproduktes mit $LiAlH_4$ erhielt man Monoalkohol V und Diol VI im gleichen Mengenverhältnis wie aus dem Ester II.

⁵⁾ P. DE TRIBOLET & H. SCHINZ, Helv. **37**, 1798 (1954).

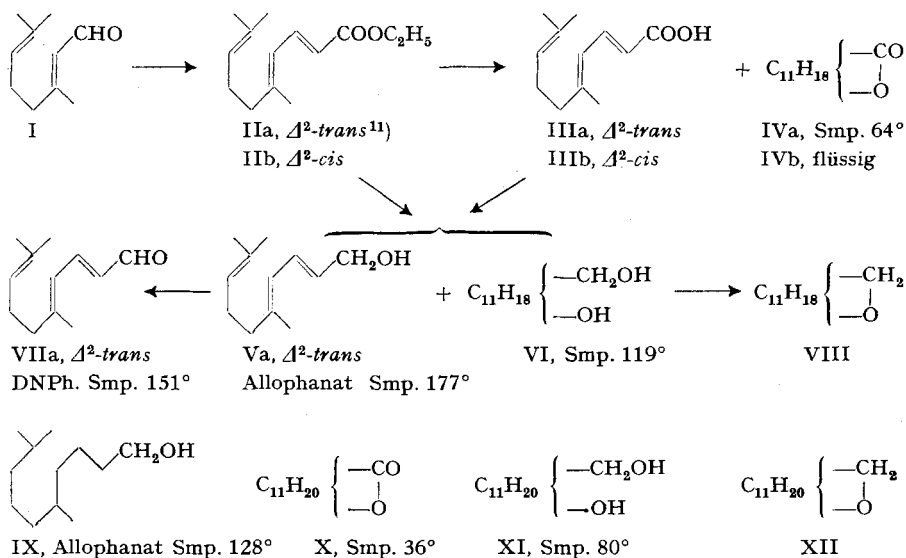
⁶⁾ Naturcitral besteht zu 80–90% aus der *trans*-Form, E. TIEMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. **31**, 3330 (1898); **33**, 877 (1900).

⁷⁾ H. KAPPELER, H. GRÜTTER & H. SCHINZ, Helv. **36**, 1862 (1953).

⁸⁾ Die Allophanate von Δ^2 -*cis*-Alkoholen zersetzen sich schon nach wenigen Monaten, L. RUZICKÁ, H. SCHINZ & B. P. SUSZ, Helv. **27**, 1564, Anm. 3 (1944).

⁹⁾ Siehe exp. Teil.

Der Alkohol Va wurde mit Braunstein in Petroläther zum Δ^2 -*trans*-Citryliden-acetaldehyd (VII) oxydiert, dessen 2,4-Dinitrophenylhydrazon bei 151° schmolz¹⁰).



C. Fraktion 100-105°/0,1 Torr (REFORMATZKY)

Diese Fraktion war eine dicke Flüssigkeit, die nach der Analyse aus Lacton $C_{12}H_{18}O_2$ bestand. Nach Behandlung mit alkoholischer Lauge, in der es vollständig löslich war, wurden 20% in kristallisierter Form erhalten. Dieses Lacton vom Smp. 64° und die flüssigen Anteile gaben beim Erwärmen mit Hydrazinhydrat das gleiche Derivat vom Smp. 161,5°; es lag das Hydrazid einer Hydroxysäure vor. Die flüssigen Anteile (IVb) bestanden also zur Hauptsache aus dem gleichen Produkt wie der kristallisierte Anteil (IVa); vielleicht stand das Lacton mit einem gewissen Betrag der entsprechenden Säure im Gleichgewicht und wurde dadurch eine vollständige Kristallisation verhindert. Es wäre aber auch möglich, dass stereoisomere Lactone vorlägen, von denen das eine bei der Behandlung mit Hydrazinhydrat WALDENSche Umkehrung erleiden würde¹²). VIa und VIb waren in 2-n. Soda-Lösung unlöslich.

Das Lacton IVa vom Smp. 64° nahm bei der Hydrierung in Eisessig in Gegenwart von PtO_2 1 Mol. Wasserstoff auf, es ist demnach bicyclisch. Das ge-

¹⁰⁾ J. v. BRAUN & W. RUDOLPH, Ber. deutsch. chem. Ges. **67**, 269 (1934), beschreiben einen nach der Chromochlorid-Methode gewonnenen Citrylidenaldehyd, der ein Gemisch von Stereoisomeren war und aus dem ein Semicarbazon Smp. 150° erhalten wurde. R. KUHN, W. BADSTÜBNER & CH. GRUNDMANN, Ber. deutsch. chem. Ges. **69**, 98 (1936), erhielten durch Kondensation von Citral mit Acetaldehyd ein Präparat, das ein Semicarbazon Smp. 166–167° und ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon, Smp. 132–133°, lieferte.

¹¹⁾ In den Strukturformeln wurde der Einfachheit halber nur die *trans*-Form gezeichnet.

¹²⁾ Vgl. CH. A. VODOZ & H. SCHINZ, Helv. **33**, 1313 (1950).

sättigte Lacton $C_{12}H_{20}O_2$ (X) wurde zuerst in flüssiger Form erhalten und kristallisierte erst nach sehr langem Stehenlassen; Smp. 36° .

Das UV.-Spektrum von IVa zeigt keine Konjugation an; die Doppelbindung befindet sich also nicht in α,β -Stellung zur CO-Gruppe. Das IR.-Spektrum des ungesättigten Lactons IVa (Fig. 1) und dasjenige des gesättigten Lactons X (Fig. 2) zeigen je eine δ -Lactonbande bei 1739 cm^{-1} . Über die Art der Doppelbindung bei IVa lässt sich dagegen aus dem IR.-Spektrum kein Schluss ziehen.

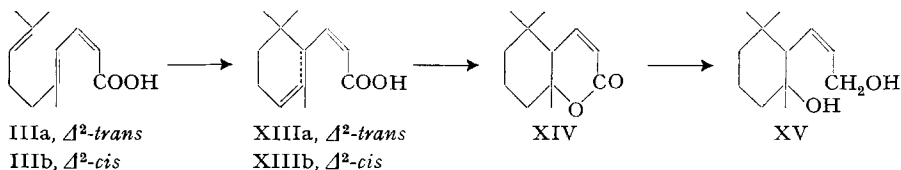
Bei der Reduktion des Lactons vom Smp. 64° (IVa) mit $LiAlH_4$ erhielt man das Diol $C_{12}H_{22}O_2$ (VI) vom Smp. 119° , das identisch war mit dem aus der Fraktion $80-85^\circ/0,1$ Torr erhaltenen Produkt. Das Diol VI ging bei der katalytischen Hydrierung in Eisessig in Gegenwart von PtO_2 in das gesättigte Diol $C_{12}H_{24}O_2$ (XI) vom Smp. 80° über. Die Diole VI und XI zeigten im IR.-Spektrum ν (OH)-Banden und δ (OH)-Banden bei 3300 und 1035 cm^{-1} bzw. 3340 und 1045 cm^{-1} . Bei VI war überdies eine ($>C=CH-$)-Bande bei 1672 cm^{-1} sichtbar. Mit RANEY-Nickel liess sich das Diol VI nicht hydrieren.

Durch Erhitzen mit Benzolsulfosäure wurde VI zum Cycloäther $C_{12}H_{20}O$ (VIII) dehydratisiert. Dieser zeigte im IR.-Spektrum bei 1100 cm^{-1} eine kräftige Oxydbande. Bei der Hydrierung von VIII erhielt man den gesättigten Äther $C_{12}H_{22}O$ (XII).

Ein Versuch, das Lacton IVa mit $KMnO_4$ abzubauen, ergab kein brauchbares Resultat. Auch beim Diol VI erwiesen sich $KMnO_4$ sowie Perameisensäure und Ozon als ungünstig. Dagegen konnte aus dem Diol VI durch Ozonisation in Eisessiglösung und Nachoxydation mit CrO_3 bei 10° neben nicht definierbaren, sauren Teilen ein neutrales Oxydationsprodukt gewonnen werden, das nach der Analyse des Semicarbazons vom Smp. 162° und des 2,4-Dinitrophenylhydrazons vom Smp. 135° die Zusammensetzung $C_{12}H_{20}O_3$ hatte. Da das Oxydationsprodukt noch alle C-Atome des Ausgangsmaterials besass, musste die Doppelbindung des Diols im Ring liegen.

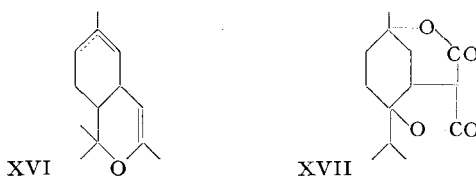
D. Zur Konstitution des Lactons von Smp. 64° (IVa)

Wie gezeigt wurde, vollzieht sich die Bildung des bicyclischen Lactons aus den primären und sekundären Produkten der Kondensation nach REFORMATZKY (d. h. dem Hydroxyester und dessen Wasserabspaltungsprodukt, dem Citryliden-essigsäureester) bei der Aufarbeitung sowie aus dem Citryliden-essigsäureester unter dem Einfluss von $LiAlH_4$, spontan, d. h. ohne Anwendung eines eigentlichen Cyclisationsmittels. Deshalb kann man einen Ringschluss nach dem Typ der Jonone, gemäss dem Schema III, XIII, XIV, XV ausschliessen, da dieser ein stark saures Reagens voraussetzt. Auch würde wahrscheinlich nur



die Δ^2 -*cis*-Form der Citryliden-essigsäure (IIIb)¹³) lactonisieren. Ferner würde das Lacton XIV oder das Diol XV durch Oxydationsmittel zu einer Verbindung mit 10 C-Atomen abgebaut.

Wir nehmen deshalb eine Cyclisation nach dem p-Menthantyp an, weil diese Art Ringschluss schon mit schwachen Säuren (im Sinne von LEWIS) erfolgen kann. Ein bicyclisches System dieser Art liegt in den von Y. R. NAVES & P. ARDIZIO¹⁴) beschriebenen Oxyden XVI vor, welche aus Pseudojonon entstehen. Schon länger bekannt ist das tricyclische System der «Citrylidenmalonsäure». Diese Substanz besitzt nach R. KUHN & M. HOFFER¹⁵) die Konstitution des Bislactons XVII.



Es lag deshalb nahe, für das bicyclische Lacton vom Smp. 64° (IVa) die Formeln XVIII und XIX¹⁶) in Betracht zu ziehen. Die Entstehung dieser Verbindungen wäre nach dem unten angegebenen Reaktionsmechanismus möglich. Man darf dabei annehmen, dass infolge der Labilität der drei konjugierten Doppelbindungen (zwei Äthylenbindungen und die Doppelbindung der CO-Gruppe) die Stereochemie der Citrylidenessigsäure für die Cyclisation nicht von prinzipieller Bedeutung ist, d. h. dass Δ^2 -*trans* und Δ^2 -*cis* sowie Δ^4 -*trans* und Δ^4 -*cis* die gleichen Reaktionsprodukte geben¹⁷). Dagegen scheint ein gradueller Unterschied zu bestehen: die Δ^2 -*cis*-Verbindung reagiert offenbar schneller als die Δ^2 -*trans*-Verbindung, da die nicht cyclisierte Substanz aus der Fraktion 80–85°/0,1 Torr von der Kondensation nach REFORMATZKY aus reiner Δ^2 -*trans*-Form bestand, wie aus dem entsprechenden Alkohol ersichtlich war.

¹³) Die monocyclische Säure XIIIb (Δ^2 -*cis*) ist unbekannt, ebenso das ungesättigte Lacton XIV und das daraus abgeleitete Diol XV, von denen je zwei Stereoisomere möglich sind. Dagegen haben wir die Säure XIIIa (Δ^2 -*trans*) aus α -Jonon⁵) sowie die Dihydroderivate von XIV und XV in der einen der zwei möglichen stereoisomeren Formen bereitet, P. DE TRIBOLET & H. SCHINZ, *Helv.* **37**, 2184 (1954). Diese Dihydroverbindungen (Lacton Smp. 74°, Diol Smp. 113°) sind nicht identisch mit den Substanzen X und XI aus Citryliden-essigsäure.

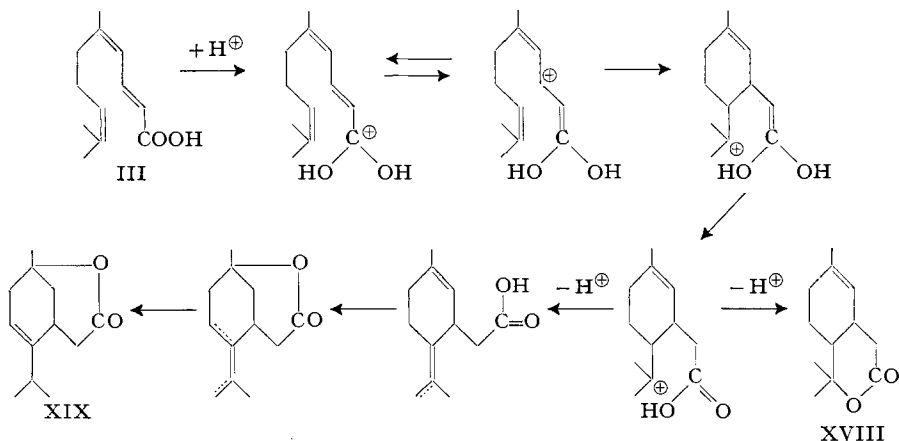
¹⁴) *Bull. Soc. chim. France* **1953**, 494, 875; **1954**, 321, 667. Ein bicyclisches System in der Art von XVI, jedoch carbocyclisch, wurde zuerst von U. STEINER in unserm Laboratorium für ein von J. HEILBRON u. Mitarb., *J. chem. Soc.* **1939**, 1556, aus Pseudojonylidenacetaldehyd b erhaltenes Isomerisierungsprodukt vorgeschlagen, vgl. Diss. U. STEINER, ETH, Zürich 1951, S. 15.

¹⁵) *Ber. deutsch. chem. Ges.* **64**, 1243 (1931).

¹⁶) Bei XIX ist zur CO-Gruppe β , γ -ständige Lage der Doppelbindung wegen der BREDTschen Regel nicht möglich.

¹⁷) Die Citryliden-essigsäure (III) besteht praktisch fast ganz aus der Δ^4 -*trans*-Form, während formal nur die Δ^4 -*cis*-Form zu einer Verbindung vom p-Menthantyp cyclisieren kann.

Das Ringsystem XVIII entspricht demjenigen der Oxyde XVI aus Pseudojonon. Man kann es auch von dem der Citryliden-malonsäure (XVII) ableiten, indem man sich den δ -Lactonring wegdenkt und den übrig bleibenden γ -Lactonring zu einem δ -Lactonring erweitert. Das Ringsystem XIX leitet sich aus XVII durch Subtraktion des γ -Lactonrings ab.



Die Formel XVIII ist wahrscheinlicher als XIX, weil die letztere eine Verschiebung der Doppelbindung aus der semicyclischen Lage nach dem Ringinnern voraussetzt, d. h. einen Vorgang, der ohne Einwirkung stärkerer Säuren nicht so leicht eintreten dürfte.

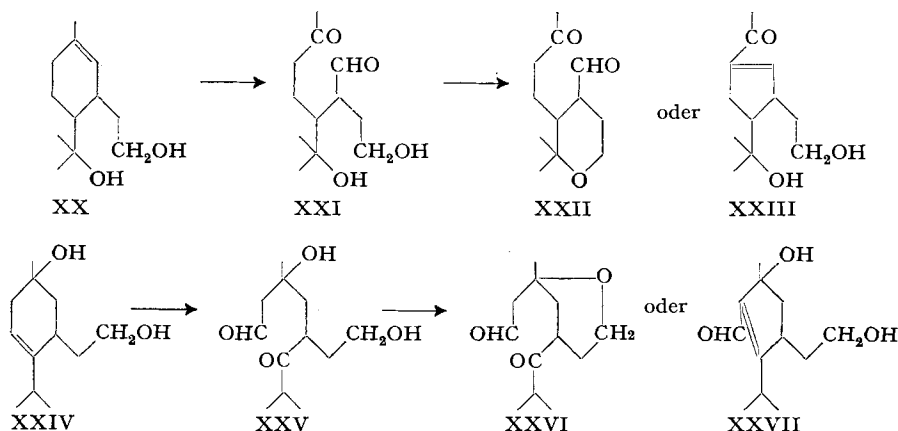
Unter Annahme der Struktur XVIII für das Lacton vom Smp. 64° lässt sich die Bildung des Oxydationsproduktes $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ aus dem Diol vom Smp. 119° folgendermassen erklären. Das Diol XX ergibt als primäres Oxydationsprodukt einen Diol-ketoaldehyd $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (XXI). Dieser spaltet bei der Aufarbeitung (Destillation) Wasser ab, wobei eine Verbindung $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ entsteht. Erfolgt die Wasserabspaltung an den Hydroxylgruppen, führt sie zu einem Cycloäther XXII. Vollzieht sie sich dagegen zwischen einer Carbonyl- und einer Methylengruppe, so entsteht ein Cyclopentenderivat XXIII. Letztere Verbindung ist ein α, β -ungesättigtes Keton. In unserm Oxydationsprodukt ist aber keine Konjugation vorhanden, weil das Semicarbazon (Smp. 162°) λ_{max} $225 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,15$, und das 2,4-Dinitrophenylhydrazon (Smp. 135°) λ_{max} $364 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,92$ (in Alkohol zeigt ¹⁸⁾ ¹⁹⁾). Somit kann man Formel XXIII ausschliessen. Da das Oxydationsprodukt $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ kein Bis-Semicarbazon und kein Bis-dinitrophenylhydrazon gab, muss man für die eine der beiden Carbonylgruppen – in

¹⁸⁾ Bei Semicarbazonen α, β -ungesättigter Carbonylverbindungen liegt das Maximum der Absorption bei ca. $265 \text{ m}\mu$, bei den 2,4-Dinitrophenylhydrazonen bei ca. $380 \text{ m}\mu$.

¹⁹⁾ In den IR.-Spektren der beiden Derivate, in 5-proz. CHCl_3 -Lösung aufgenommen, sind die beim Diol VI beobachteten OH-Banden und die $(>\text{C}=\text{CH}-)$ -Bande verschwunden. Eine bei 1083 cm^{-1} neu auftretende Absorption kann als Ätherbande gedeutet werden. Angesichts des komplexen Charakters dieser Spektren ist bei der Interpretation allerdings Vorsicht geboten.

diesem Fall für die in α - und in der einen β -Stellung verzweigte Aldehydgruppe – auf stark verminderte Reaktionsfähigkeit schliessen.

Wenn man für das Lacton vom Smp. 64° die weniger wahrscheinliche Formel XIX annimmt, ergeben sich für das Diol und die Oxydationsprodukte die Formeln XXIV–XXVII.



Weitere Anhaltspunkte für die Konstitution des Lactons IVa vom Smp. 64° suchten wir durch Synthese zu gewinnen. Wir stellten die den Lactonen der Formeln XVIII und XIX entsprechenden Dihydroverbindungen XXVIII und XXIX ausgehend von geeigneten Materialien mit Sechsering her und verglichen ihre IR.-Spektren mit demjenigen des Dihydroderivates X (Smp. 36°) des Lactons IVa.



XXVIII wurde aus Isopulegol gewonnen (Kapitel E). XXIX erhielt man aus Piperiton, wobei zwei Wege befolgt wurden (Kapitel F und G), von denen nur der letztere zum Ziel führte.

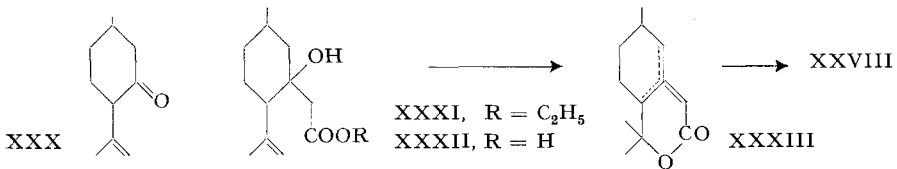
E. δ -Lacton XXVIII aus Isopulegyl-essigsäure

Isopulegon (XXX)²⁰ wurde mit Bromessigester und Zink nach REFORMATZKY zum Hydroxyester XXXI kondensiert²¹). Die entsprechende freie Säure XXXII, Smp. 97°, wurde mit Bromwasserstoff-Eisessig lactonisiert und das entstandene bromhaltige Reaktionsprodukt mit Pyridin erhitzt. Das auf

²⁰) Erhalten durch Cyclisation von (+)-Citronellal zu Isopulegol und Oxydation des letzteren zum Keton, J. DOEUVRE, Bull. Soc. chim. France, [4] 53, 589 (1933).

²¹) Analog der Synthese von Menthol-essigsäureester von O. WALLACH, Liebigs Ann. Chem. 323, 135 (1902); 353, 284 (1907).

diese Weise erhaltene flüssige Lacton XXXIII zeigte im UV.-Spektrum eine Endabsorption bei $220\text{ m}\mu$ von $\log \epsilon = 3,71$; die Doppelbindung befand sich also zum Teil in Konjugation zur COOH-Gruppe.

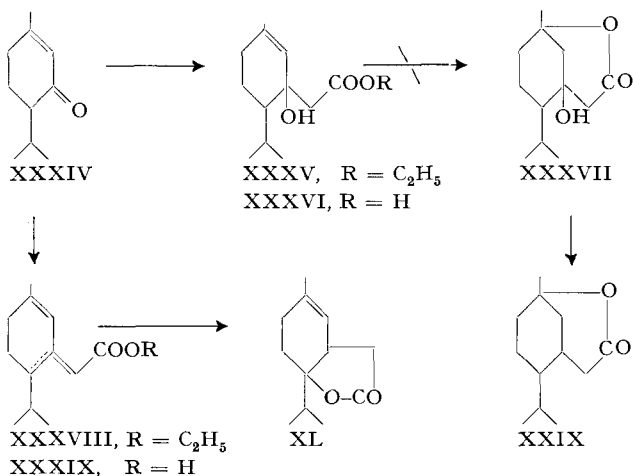


Durch Hydrierung von XXXIII in Eisessiglösung in Gegenwart von PtO₂ erhielt man ein flüssiges gesättigtes Lactongemisch. Dieses zeigte im IR.-Spektrum zwei Lactonbanden bei 1730 cm^{-1} (δ -Lacton) und 1775 cm^{-1} (γ -Lacton). Durch Abkühlen in Petroläther auf -60° konnte man 40% davon zur Kristallisation bringen, Smp. 95° . Dieser Anteil zeigte im IR.-Spektrum (Fig. 3) eine Bande bei 1712 cm^{-1} (δ -Lacton XXVIII). Es war nicht möglich, aus dem Gemisch weitere kristallisierte Isomere abzutrennen.

Es sei noch erwähnt, dass sich zur Herstellung von XXXIII eine Malonesterkondensation (in diesem Fall mit Isopulegylbromid), wie sie zur Synthese von Lacton XXIX (siehe Kapitel G) zur Verwendung gelangte, nicht gebrauchen liess, weil die Ausführung dieser Reaktion wegen zu geringer Reaktionsfähigkeit des Halogenids energische Bedingungen erforderte, die andererseits dessen Zersetzung bewirkten.

F. γ -Lacton XL aus 3-Methyl-6-isopropyl-cyclohexen-(2)-yliden-essigsäure (XXXIX)

Piperiton (XXXIV), das durch Einwirkung von Natriumäthylat racemisiert worden war, kondensierte man mit Bromessigester und Zink nach REFORMATSKY. Man hoffte, vom Hydroxyester XXXV über die Stufen XXXVI und XXXVII zum gesättigten δ -Lacton XXIX zu gelangen. Es bildete sich jedoch



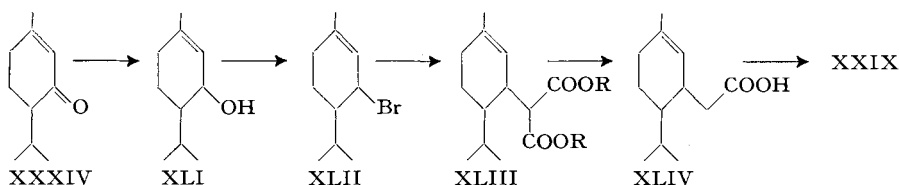
zur Hauptsache direkt der entsprechende Dienester neben nur wenig Hydroxyester. Durch Verseifung gingen beide Produkte in die Diensäure, Smp. 127°, über, welche nach dem UV.-Spektrum (λ_{\max} 276 m μ , $\log \epsilon = 4,3$) die Konstitution der 3-Methyl-6-isopropyl-cyclohexen-(2)-yliden-essigsäure (XXXIX) besass. Der Dienester hatte demnach die Formel XXXVIII.

Die Lactonisierung hätte evtl. unter Wanderung der α, β -ständigen Doppelbindung zum ungesättigten δ -Lacton XIX führen können. Behandlung mit HBr-Eisessig lieferte 75% bromhaltigen Neutralteil, der durch Erwärmen mit Pyridin halogenfrei erhalten wurde. Das durch Destillation gereinigte, flüssige Produkt zeigte jedoch im IR.-Spektrum bei 1760–1780 cm^{-1} eine γ -Lactonbande. Es lag demnach offenbar das Lacton XL vor.

Das Lacton XL wurde mit LiAlH_4 zum Diol reduziert. Aus dem zähflüssigen Destillat kristallisierte nach langem Stehenlassen ein Teil aus, der bei 73° schmolz.

G. δ -Lacton XXIX aus Piperityl-essigsäure (XLIV)

Da der vorstehende Versuch zu einem γ -Lacton geführt hatte, wurde das δ -Lacton der Piperityl-essigsäure auf folgendem Weg hergestellt:



Racemisiertes Piperiton (XXXIV) wurde mit LiAlH_4 zum Piperitol (XLI) reduziert. Dieses führte man mit PBr_3 bei 0° ins Bromid XLII über. Letzteres liess sich nicht destillieren, da es sich in der Wärme unter Verlust von HBr zersetzte. Das gleiche wurde auch beim Chlorid beobachtet. Deshalb wurde direkt die ätherische Rohbromidlösung, nach Ausschütteln der phosphorigen Säure mit Wasser und Trocknen mit CaCl_2 , mit einer ätherischen Lösung des Natriumsalzes von Malonester bei 0° zum Piperityl-malonsäureester (XLIII) umgesetzt. Die entsprechende Säure wurde bei der Destillation zu Piperityl-essigsäure (XLIV) decarboxyliert.

Bei der Lactonisierung mit HBr-Eisessig erhielt man ein flüssiges Lactongemisch, dessen IR.-Spektrum zwei Lactonbanden bei 1725 cm^{-1} (δ -Lacton) und 1775 cm^{-1} (γ -Lacton) aufwies. Durch Abkühlen in Petrolätherlösung kristallisierten ca. 40%. Der Hauptteil davon schmolz bei 76° und zeigte im IR.-Spektrum (Fig. 4) eine Bande bei 1712 cm^{-1} (δ -Lacton). In der Mutterlauge fand man ein weiteres δ -Lacton, Smp. 38°, mit einer Lactonbande bei 1722 cm^{-1} . Dieses letztere Produkt verflüssigte sich in Mischung mit dem Dihydrolacton X schon bei Zimmertemperatur.

Das aus XLIV erhaltene Gesamtlactongemisch reduzierte man mit LiAlH_4 . Aus dem entstandenen, flüssigen Diol liess sich durch Chromatographie ein Bestandteil vom Smp. 107° isolieren.

H. Schlussfolgerung

Nach ihren Smp. 95° bzw. 76° sind die synthetischen Lactone XXVIII und XXIX vom Dihydrolacton X (Smp. 36°) aus Citryliden-essigsäure verschieden. XXVIII ist jedoch optisch aktiv, da man bei der Synthese von natürlichem (+)-Citronellal ausging; Strukturidentität mit X wäre also hier trotz Verschiedenheit der Smp. möglich. Das IR.-Spektrum von XXVIII (Fig. 3) zeigt einigermaßen Ähnlichkeit mit demjenigen von X (Fig. 2), dagegen weist die entsprechende Absorptionskurve von XXIX (Fig. 4) einen ganz andern Verlauf auf. Es ist deshalb möglich, dass das Lacton X vom Smp. 36° das Skelett XXVIII besitzt. Die vorhandenen Unterschiede in den Spektren müsste man durch Stereoisomerie erklären²²⁾.

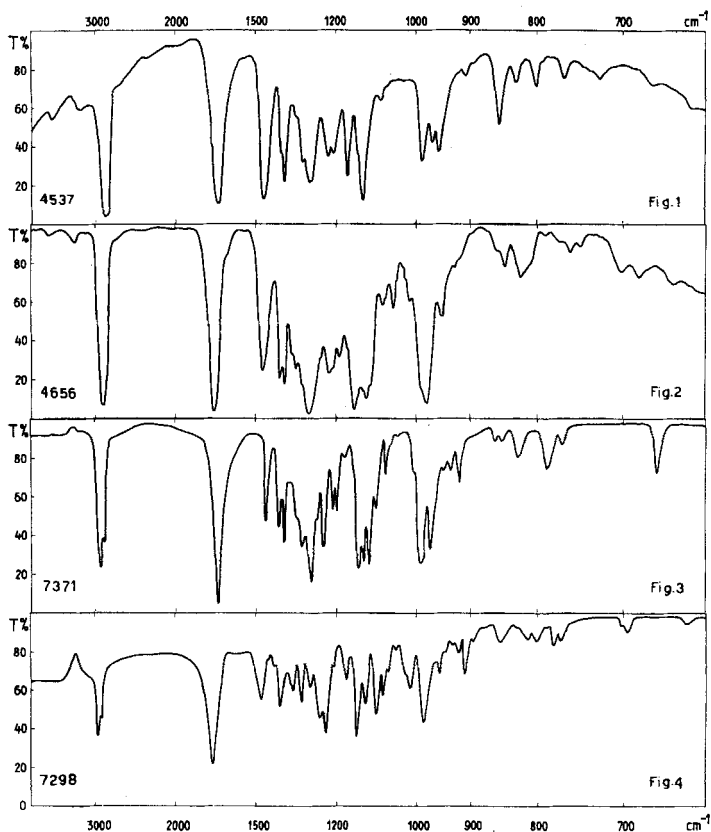


Fig. 1. Lacton $C_{12}H_{18}O_2$, Smp. 64° , (IVa), aus Citryliden-essigsäure; in Nujol.

Fig. 2. Dihydrolacton $C_{12}H_{20}O_2$, Smp. 36° , (X), aus Lacton IVa (Citryliden-essigsäure); in flüssiger Form aufgenommen.

Fig. 3. Dihydrolacton $C_{12}H_{20}O_2$, Smp. 95° , (XXVIII), aus Isopulegyl-essigsäure; in KBr.

Fig. 4. Dihydrolacton $C_{12}H_{20}O_2$, Smp. 76° , (XXIX), aus Piperityl-essigsäure; in KBr.

²²⁾ Die Stereoisomerie wäre auch ein weiterer Grund für die Verschiedenheit der Smp.

In Bezug auf die für unser Lacton IVa vom Smp. 64° in Erwägung gezogenen Formeln XVIII und XIX führte der spektroskopische Vergleich der Dihydroprodukte also zum gleichen Schluss wie die chemischen Überlegungen²³⁾: XVIII ist plausibel, XIX dagegen unwahrscheinlich. Es besteht aber auch für XVIII keine Sicherheit, und die Möglichkeit anderer, unbekannter Strukturen lässt sich vorläufig nicht von der Hand weisen²⁴⁾.

Wir erwähnen noch, dass wir «Citryliden-essigsäure»²⁵⁾ aus der Fraktion vom Sdp. 80–85°/0,1 Torr (REFORMATZKY) der Behandlung mit einem eigentlichen Cyclisationsmittel unter energischen Bedingungen (Ameisensäure-Schwefelsäure bei Wasserbadtemperatur) unterworfen haben und aus dem Reaktionsgemisch zwei weitere, flüssige Lactone C₁₂H₁₈O₂ isolieren konnten. Die entsprechenden Diole zeigten die Smp. 123°²⁶⁾ und 108°. Diese Produkte wurden nicht näher untersucht. Es ist anzunehmen, dass unter den genannten Bedingungen Cyclisation nach dem Jonontyp stattfindet. Vielleicht spielen sich beide Ringschlussarten nebeneinander ab. Die isolierten, wahrscheinlich nicht einheitlichen Produkte könnten z.T. die noch nicht bekannten Stereoisomeren des Jonon- und des p-Menthantyps und vielleicht noch Vertreter unbekannter Ringskelette enthalten. Die Zahl der möglichen Isomeren wird noch dadurch erhöht, dass sich sowohl γ - als auch δ -Lactone bilden können. Nur eine sehr eingehende Untersuchung könnte mehr Licht in diese komplizierten Verhältnisse bringen.

Wir danken der Firma FIRMENICH & CIE, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁷⁾

Kondensation von Citral (I) und Bromessigester. Zu 78 g mit Jod aktiviertem Zink liess man unter Rühren ein Gemisch von 182 g Citral (I), 220 g Bromessigester und 400 ml abs. Benzol in dem Masse zutropfen, dass das Lösungsmittel regelmässig siedete. Nachdem alles zutropft war, erhitzte man noch 2 Std. unter Rückfluss. Das erkaltete Reaktionsgemisch goss man auf Eis, welches vorher mit 80 ml konz. HCl versetzt worden war. Nach Zusatz von Äther trennte man die Schichten und wusch die Äther-Benzollösung mehrmals mit Wasser. Das aus der getrockneten Lösung gewonnene Produkt trennte man durch Destillation neben etwas Vorlauf in zwei Hauptfraktionen: 1) 130–145°/11 Torr, 75 g; 2) 95–135°/0,1 Torr, 111 g; Rückstand 34 g. Beide Fraktionen wurden durch Destillation im Hochvakuum weiter gereinigt. 1 siedete zur Hauptsache bei 80–85°/0,1 Torr, 2 zum grössten Teil bei 100–105°/0,1 Torr.

B. Fraktion 80–85°/0,1 Torr (REFORMATZKY). – *Citryliden-essigester (II).* UV-Spektrum siehe theor. Teil. Eine Mittelfraktion Sdp. 82°/0,1 Torr wurde analysiert:

C₁₄H₂₂O₂ Ber. C 75,63 H 9,98% Gef. C 75,42 H 10,07%

Citryliden-äthylalkohol (V) und Diol VI. 0,5 g pulverisiertes LiAlH₄ in 20 ml abs. Äther versetzte man unter Rühren allmählich mit einer Lösung von 4,8 g Ester II in 10 ml abs. Äther, wobei man die Schnelligkeit des Zutropfens so regulierte, dass der Äther immer in

²³⁾ Siehe Kapitel D.

²⁴⁾ Man könnte z. B. an eine Struktur von der Art denken, wie sie in einem neulich von G. SAUCY, L. H. CHOPARD-DIT-JEAN, W. GUËX, G. RYSER & O. ISLER, Helv. **41**, 160 (1958), aufgeklärten Isomeren der Jonone vorkommt, das sich allerdings unter ganz besondern Bedingungen gebildet hatte.

²⁵⁾ Diese enthielt wahrscheinlich schon Lacton, vgl. Kapitel B.

²⁶⁾ Nach Mischprobe nicht identisch mit dem Diol VI vom Smp. 119°.

²⁷⁾ Die Smp. wurden in einem Cu-Block bestimmt; die Fadenkorrektur ist nicht berücksichtigt.

gelindem Sieden blieb. Nach beendeter Zugabe erhitzte man das Gemisch noch 2 Std. unter Rückfluss. Hierauf zerstörte man den Überschuss des Reduktionsmittels mit einigen Tropfen Wasser. Den Komplex zerlegte man mit einem Gemisch von Eis und HCl 1:1. Die Aufarbeitung ergab neben 0,6 g Vorlauf: 1) 90–94°/0,1 Torr, 1,0 g Monoalkohol V; 2) 110–112°/0,1 Torr, 2,5 g Diol VI. 2 kristallisierte nach Zusatz von Petroläther.

Der Alkohol V war noch nicht rein. Das Allophanat zeigte nach Umkristallisieren aus CH₃OH den Smp. 177°. Es war nach zwei Jahren noch unverändert; es lag somit das Derivat des Alkohols Va (Δ^2 -*trans*) vor.

C₁₄H₂₂O₃N₂ Ber. C 63,13 H 8,33% Gef. C 63,12 H 8,36%

Die Verseifung des Allophanates ergab reinen Alkohol Va, Sdp. 94°/0,1 Torr; $d_4^{20} = 0,9077$; $n_D^{20} = 1,5080$; M_D ber. für C₁₂H₂₀O $\frac{1}{3}$ 57,74; gef. 59,20; $EM_D = +1,46$.

Das Diol VI wurde aus Benzol umkristallisiert; feine Nadeln, Smp. 119°.

C₁₂H₂₂O₂ Ber. C 72,68 H 11,18% Gef. C 72,38 H 11,09%

Gesättigter Monoalkohol VIII. 735 mg Alkohol V wurden in Gegenwart von 10 mg PtO₂ in Eisessiglösung hydriert. Schon nach 30 Min. war die Aufnahme von H₂ beendet; Verbrauch 3 Mol. Der Hexahydroalkohol VIII zeigte Sdp. 118–122°/12 Torr. Das Allophanat schmolz nach Umkristallisieren aus Benzol bei 128°; Smp. nicht erniedrigt beim Mischen mit einem Kontrollpräparat, das ausgehend von Pseudojonon gewonnen worden war⁵⁾.

C₁₄H₂₈O₃N₂ Ber. C 61,73 H 10,36% Gef. C 61,76 H 10,23%

Citryliden-essigsäure (III). 35 g Ester II erwärmte man mit 10-proz. KOH/CH₃OH (50% Überschuss) 3 Std. zum Rückfluss. Das Lösungsmittel wurde hierauf zum grössten Teil abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Durch Ausschütteln mit Äther wurden 2 g Neutralteil regeneriert. Die alkalische Lösung wurde mit HCl 1:1 angesäuert, die organische Säure in Äther aufgenommen und die Ätherlösung mit Wasser gewaschen. Das so gewonnene Produkt gab bei der Destillation: 1) 102°/0,1 Torr, 22,9 g; 2) 136–138°/0,1 Torr, 3,8 g.

Fraktion 1 zeigte: $d_4^{20} = 1,0331$; $n_D^{20} = 1,5026$; M_D ber. für C₁₂H₁₈O₂ $\frac{1}{3}$ (Säure III) 57,75; für C₁₂H₁₈O₂ $\frac{1}{1}$ (Lacton IV) 54,40; gef. 55,52. Die Säure III enthielt also grosse Mengen Lacton IV. UV.-Spektrum siehe theor. Teil.

C₁₂H₁₈O₂ Ber. C 74,19 H 9,34% Gef. C 73,96 H 9,25%

5 g von Fraktion 1 wurden mit 0,4 g LiAlH₄ reduziert. Man erhielt 26% Monoalkohol V und 68% Diol VI.

Fraktion 2 wurde nicht untersucht.

Citryliden-acetaldehyd (VII). Eine Lösung von 2,6 g Alkohol Va in 200 ml Petroläther wurde mit 40 g MnO₂ (frisch hergestellt)²⁸⁾ 1 Std. auf der Maschine geschüttelt. Hierauf wurde filtriert und mit Äther nachgewaschen. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel gewann man 1,9 g Aldehyd VIIa vom Sdp. 124–126°/11 Torr. Sein 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmolz bei 151° (aus CH₃OH).

C₁₈H₂₂O₄N₄ Ber. C 60,32 H 6,19% Gef. C 60,50 H 6,24%

Behandlung von Citryliden-essigsäure (III) mit Ameisensäure-Schwefelsäure. 2,2 g Säure III (von der Verseifung des Esters II) wurden in eine Mischung von 4,4 g HCOOH (99-proz.) und 0,4 g konz. H₂SO₄ 15 Min. auf dem kochenden Wasserbad erwärmt. Das dunkelbraun gewordene Gemisch goss man auf Eis und setzte 2-n. NaOH bis zur stark alkalischen Reaktion zu. Durch Ausziehen mit Äther isolierte man 1,32 g neutrale Teile. Die alkalische Lösung lieferte beim Ansäuern 0,75 g saure Teile.

a) Saure Teile; Sdp. 112–116°/0,1 Torr. Benzylthiuronium-Salz und Hydrazid waren schmierig. 0,7 g wurden mit 0,5 g LiAlH₄ in Äther reduziert. Man erhielt 0,5 g Diol vom Smp. 123°; das Ausgangsprodukt war also ein Lacton. Dieses Diol gab bei der Mischprobe mit dem Diol VI vom Smp. 119° eine beträchtliche Smp.-Erniedrigung.

C₁₂H₂₂O₂ Ber. C 72,68 H 11,18% Gef. C 72,39 H 11,22%

²⁸⁾ J. ATTENBURROW, A. F. B. CAMERON, J. H. CHAPMAN, B. A. HEMS, A. B. A. JANSEN & T. WALKER, J. chem. Soc. 1952, 1094.

b) Neutrale Teile: Sdp. 104–106°/0,1 Torr; $d_4^{20} = 1,0479$; $n_D^{20} = 1,5016$; M_D ber. für $C_{12}H_{18}O_2$ $\overline{1}$ 54,40; gef. 54,66. Beim Erwärmen mit Hydrazinhydrat erhielt man das Hydrazid einer Hydroxysäure, farblose Nadeln vom Smp. 154° (aus CH_3OH).

$C_{12}H_{22}O_2N_2$ Ber. C 63,68 H 9,80% Gef. C 63,38 H 9,72%

0,6 g Neutralteile wurden mit 0,25 g $LiAlH_4$ in Äther reduziert und dabei 0,55 g kristallisiertes Diol erhalten, Smp. nach Sublimation bei 0,1 Torr 108°.

$C_{12}H_{22}O_2$ Ber. C 72,68 H 11,18% Gef. C 72,50 H 11,27%

48 mg Diol wurden in Eisessiglösung in Gegenwart von 5 mg PtO_2 hydriert. Das Reduktionsprodukt kristallisierte man aus Petroläther um, Smp. 102°.

$C_{12}H_{24}O_2$ Ber. C 71,95 H 12,08% Gef. C 71,68 H 12,10%

C. Fraktion 100–105°/0,1 Torr (REFORMATZKY). – *Lacton IV*. Eine Mittelfraktion vom Sdp. 102–104°/0,1 Torr zeigte: $d_4^{20} = 1,0911$; $n_D^{20} = 1,5034$; M_D ber. für $C_{12}H_{18}O_2$ $\overline{1}$ (Lacton) 54,40; gef. 52,61; $EM_D = -1,79$.

$C_{12}H_{18}O_2$ Ber. C 74,19 H 9,34% Gef. C 74,25 H 9,23%

Da M_D nicht stimmte, enthielt die Fraktion wahrscheinlich Verunreinigungen, die durch die Analyse nicht angezeigt wurden. Deshalb erhitze man 17,2 g dieser Fraktion 3 Std. mit 10-proz. KOH/CH_3OH (50% Überschuss). Die Aufarbeitung ergab 1,0 g Neutralteil und 16,2 g saure Teile. Die letztern wurden bei 0,1 Torr destilliert; das Destillat erstarrte z. T. Nach Umkristallisieren aus Petroläther erhielt man 3,5 g Lacton IVa in Form weisser Schuppen, Smp. 64°. UV.- und IR.-Spektrum siehe theor. Teil. Zur Analyse wurde das Produkt 1mal sublimiert.

$C_{12}H_{18}O_2$ Ber. C 74,19 H 9,34% Gef. C 74,09 H 9,46%

Eine Probe wurde mit Hydrazinhydrat 10 Min. auf dem kochenden Wasserbad erhitzt. Das überschüssige Reagens wurde abgesaugt (zuletzt bei 100°) und der Rückstand aus CH_3OH umkristallisiert, Smp. 161,5°.

$C_{12}H_{22}O_2N_2$ Ber. C 63,68 H 9,80% Gef. C 63,71 H 9,86%

Der flüssige Lactonanteil (IVb) wurde nochmals destilliert, Sdp. 105°/0,1 Torr.

$C_{12}H_{18}O_2$ Ber. C 74,19 H 9,34% Gef. C 74,20 H 9,16%

Mit Hydrazinhydrat wurde das gleiche Derivat vom Smp. 161,5° erhalten wie aus Lacton IVa.

Gesättigtes Lacton X. 0,63 g Lacton IVa, Smp. 64°, wurden in 15 ml Eisessig gelöst und in Gegenwart von 15 mg PtO_2 hydriert. Aufnahme 1 Mol. H_2 . Man erhielt 0,54 g gesättigtes Lacton X, Sdp. 102°/0,1 Torr. Das gegen Tetranitromethan gesättigte Produkt erstarrte erst nach sehr langem Stehen, Smp. 36°. IR.-Spektrum siehe theor. Teil.

$C_{12}H_{20}O_2$ Ber. C 73,42 H 10,27% Gef. C 73,20 H 10,09%

Diol VI. 2 g Lacton IVa wurden mit 0,40 g $LiAlH_4$ in Äther reduziert. Es wurde im ganzen 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Man erhielt 1,5 g Diol VI, Smp. 119°, identisch mit dem bei B beschriebenen Präparat vom gleichen Smp. IR.-Spektrum siehe theor. Teil.

Gesättigtes Diol XI. a) 0,69 g Diol VI wurde in Eisessiglösung in Gegenwart von 10 mg PtO_2 hydriert. Es wurde 1 Mol. H_2 absorbiert. Das Reduktionsprodukt wurde bei 0,1 Torr destilliert und darauf aus Petroläther umkristallisiert, Smp. 80°. Gesättigt gegen Tetranitromethan. IR.-Spektrum siehe theor. Teil.

$C_{12}H_{24}O_2$ Ber. C 71,95 H 12,08% Gef. C 71,61 H 12,14%

b) 1,0 g Diol VI wurde in CH_3OH -Lösung in Gegenwart von RANEY-Nickel mit H_2 geschüttelt. Es wurde praktisch nichts aufgenommen. Sogar nach Behandlung mit 80 Atm. H_2 -Druck bei 70° wurde der grösste Teil des Diols VI regeneriert und nur ca. 10% Diol XI, Smp. 80°, isoliert.

Cyclischer Äther VIII. In einem CLAISEN-Kolben von 2 ml Inhalt wurden 0,85 g Diol VI, Smp. 119°, mit 16 mg Benzolsulfosäure auf 130° erhitzt. Nach einigen Min. schieden sich Wassertröpfchen an den Wänden ab, die durch Absaugen bei 80 Torr entfernt wurden. Nach 15 Min. steigerte man das Vakuum auf 11 Torr und erhöhte die Temperatur, bis eine Flüssigkeit überdestillierte. Das Destillat wurde in Äther aufgenommen und getrocknet. Man erhielt daraus 0,38 g Cycloäther VIII, Sdp. 97°/11 Torr; $d_4^{20} = 0,9450$; $n_D^{20} = 1,4794$;

M_D ber. für $C_{12}H_{20}O$ $\overline{1}$ 54,39; gef. 54,12. Das Produkt zeigte keinen aktiven H mehr. IR.-Spektrum siehe theor. Teil.

$C_{12}H_{20}O$ Ber. C 79,94 H 11,18% Gef. C 79,95 H 11,20%

Gesättigter Cycloäther XII. 0,33 g Cycloäther VIII wurden in 10 ml Eisessig in Gegenwart von 10 mg PtO_2 hydriert. Aufnahme 1 Mol. H_2 . Das gegen Tetranitromethan gesättigte Produkt zeigte Sdp. $94^\circ/11$ Torr; $d_4^{20} = 0,9318$; $n_D^{20} = 1,4746$; M_D ber. für $C_{12}H_{22}O$ 54,86; gef. 55,04.

$C_{12}H_{22}O$ Ber. C 79,06 H 12,17% Gef. C 78,87 H 12,01%

Oxydation von Diol VI mit Ozon + CrO_3 . Durch eine Lösung von 1,2 g Diol VI, Smp. 119° , in 20 ml Eisessig wurde bei 5° ein mässiger Ozonstrom bis zur Beständigkeit gegen Brom geleitet. Dauer 40 Min. Der Gasstrom strich nach dem Durchgang durch die Substanzlösung durch ein mit Wasser gefülltes Rohr. Dieses Wasser gab nach Beendigung des Versuchs mit Dimedon keinen Niederschlag. Es hatte sich also kein Formaldehyd gebildet. Die Substanzlösung wurde hierauf bei 10° portionsweise mit einer Lösung von 0,7 g CrO_3 in 4 ml Eisessig und 2 ml Wasser versetzt, bis die braune Farbe bestehen blieb. Hierauf liess man das Gemisch 15 Min. stehen, wonach es immer noch braun war. Dann wurden bei 11 Torr und $40^\circ/4$ des Lösungsmittels abgesaugt. Der noch vorhandene geringe Überschuss von CrO_3 wurde durch einige Tropfen CH_3OH zerstört. Dann wurde die Lösung einer kontinuierlichen Extraktion mit Äther im Apparat von KUTSCHER-STEUDEL unterzogen und der Extrakt in saure (40%) und neutrale (60%) Anteile getrennt. Der Neutralteil wurde destilliert, Sdp. $96^\circ/0,1$ Torr. Die Analyse gab für $C_{12}H_{20}O_3$ um 1,5% zu hohe C- und um 0,5% zu hohe H-Werte.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon bestand aus dunkelgelben Nadeln, Smp. 137° (aus $CHCl_3-CH_3OH$). UV.-Spektrum siehe theor. Teil.

$C_{18}H_{24}O_6N_4$ Ber. C 55,09 H 6,17 N 14,28% Gef. C 55,20 H 6,12 N 14,43%

Das Semicarbazon zeigte Smp. 162° (aus CH_3OH -Benzol). UV.-Spektrum siehe theor. Teil.

$C_{13}H_{23}O_3N_3$ Ber. C 57,95 H 8,61% Gef. C 58,40 H 8,40%

E. δ -Lacton XXVIII aus Isopulegyl-essigsäure. - *Hydroxyester XXXI.* 23,8 g Zn versetzte man langsam mit einem Gemisch von 22 g Isopulegon (XXX)²⁰ und 29,1 g Bromessigester in 100 ml abs. Benzol. Nachdem alles zugetropft war, erwärmte man das Ganze noch $\frac{1}{2}$ Std. zum Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Man erhielt 15,2 g Hydroxyester XXXI vom Sdp. $90-92^\circ/0,1$ Torr; $d_4^{20} = 0,9912$; $n_D^{20} = 1,4687$; M_D ber. für $C_{14}H_{24}O_3$ $\overline{1}$ 67,36; gef. 67,48.

$C_{14}H_{24}O_3$ Ber. C 69,96 H 10,07% Gef. C 70,08 H 10,00%

Hydroxysäure XXXII. 14,5 g Hydroxyester XXXI wurden durch Erwärmen mit 4,2 g KOH in 38 ml CH_3OH unter Rückfluss während 2 Std. verseift. Die Aufarbeitung gab 0,5 g Neutralteil und 11,9 g Hydroxysäure XXXII. Diese liess sich aus Petroläther umkristallisieren. Man erhielt 9,0 g Säure vom Smp. 97° .

$C_{12}H_{20}O_3$ Ber. C 67,89 H 9,50% Gef. C 67,71 H 9,57%

Ungesättigtes Lacton XXXIII. 6,0 g Hydroxysäure XXXII wurden mit 60 ml 33-proz. HBr- CH_3COOH 1 Std. auf dem kochenden Wasserbad erwärmt. Nach Abdestillieren des CH_3COOH im partiellen Vakuum versetzte man das Reaktionsgemisch mit 20 ml abs. Pyridin. Beim Erwärmen auf dem Wasserbad fiel das Pyridinhydrochlorid nach einigen Min. aus. Nach 1 Std. wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und mit Äther ausgezogen. Die 4,3 g Neutralteil ergaben bei der Destillation neben 0,6 g Vorlauf und ca. 1 g Rückstand 2,7 g Lacton XXXIII, Sdp. $105-108^\circ/0,3$ Torr; $d_4^{20} = 1,0280$; $n_D^{20} = 1,4974$; M_D ber. für $C_{12}H_{18}O_2$ $\overline{1}$ 54,40; gef. 55,33; $EM_D = +0,93$. UV.-Spektrum siehe theor. Teil.

$C_{12}H_{18}O_2$ Ber. C 74,19 H 9,34% Gef. C 74,04 H 9,24%

Gesättigtes Lacton XXVIII. 5,0 g ungesättigtes Lacton XXXIII wurden in Eisessiglösung in Gegenwart von 220 mg PtO_2 mit H_2 bis zur Sättigung geschüttelt. Dauer 15 Std. Nach Abfiltrieren des Katalysators destillierte man den Eisessig in partiellem Vakuum ab. Der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und die Ätherlösung 2mal mit 2-n. NaOH und Wasser gewaschen. Bei der Destillation erhielt man 4,2 g flüssiges Lactongemisch, Sdp. $96-98^\circ/0,1$ Torr; $d_4^{20} = 1,0193$; $n_D^{20} = 1,4826$; M_D ber. für $C_{12}H_{20}O_2$ 54,88; gef. 54,96.

$C_{12}H_{20}O_2$ Ber. C 73,40 H 10,27% Gef. C 73,40 H 10,19%

Nach dem IR.-Spektrum (siehe theor. Teil) liegt ein Gemisch von γ - und δ -Lacton vor. Durch Abkühlen einer Lösung von Lacton in Petroläther auf -60° kristallisierten ca. 40% des Lactons, Smp. 95° . Nach dem IR.-Spektrum (siehe theor. Teil) ist es ein δ -Lacton. Es war nicht möglich, aus dem Gemisch weitere kristallisierte Isomere abzutrennen.

F. γ -Lacton XL aus 3-Methyl-6-isopropyl-cyclohexen-(2)-yliden-essigsäure (XXXIX). – 3-Methyl-6-isopropyl-cyclohexen-(2)-yliden-essigsäure (XXXIX). Das verwendete Piperiton aus *Eucalyptus dives*²⁹⁾ zeigte $\alpha_D = -44,9^\circ$. Es wurde durch Stehenlassen über Nacht mit einer molaren Menge NaOC_2H_5 racemisiert. Das inaktive Produkt zeigte Sdp. $100\text{--}102^\circ/11$ Torr; $d_4^{20} = 0,9340$; $n_D^{20} = 1,4845$; M_D ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$ $\bar{1}$ 45,72; gef. 46,66; $\text{EM}_D = +0,94$.

Ein Gemisch von 7,5 g Piperiton (XXXIV) und 9,9 g Bromessigsäure-äthylester in 20 ml abs. Benzol brachte man auf die übliche Weise mit 8,1 g Zn zur Reaktion. Nach der Aufarbeitung erhielt man bei der Destillation 3,5 g Piperiton zurück. 6,0 g des Reaktionsproduktes destillierten bei $115\text{--}140^\circ/12$ Torr. Es war ein Gemisch von Hydroxyester XXXV und Dienester XXXVIII. Die ganze Fraktion wurde mit 6,0 g KOH in 25 ml CH_3OH 3 Std. auf dem kochenden Wasserbad erwärmt. Man erhielt 3,95 g Diensäure XXXIX, die aus Cyclohexan-Petroläther umkristallisiert wurde, Smp. 127° . Zur Analyse wurde sie bei $110^\circ/0,01$ Torr sublimiert. UV.-Spektrum siehe theor. Teil.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$ Ber. C 74,19 H 9,34% Gef. C 73,98 H 9,43%

Ungesättigtes γ -Lacton XL. 1,0 g Diensäure XXXIX wurde unter Eiskühlung mit 10 ml $\text{HBr}\text{-CH}_3\text{COOH}$ 5 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Der Eisessig wurde hierauf im partiellen Vakuum abdestilliert. Durch Ausschütteln mit 2-n. NaOH -Lösung wurden 0,25 g saure Anteile abgetrennt. Der stark halogenhaltige Neutralteil (1,08 g) wurde 30 Min. mit 6 ml Pyridin auf dem Wasserbad erwärmt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther extrahiert und die Ätherlösung viermal mit 2-n. HCl und dreimal mit Wasser gewaschen. Die Destillation ergab 0,67 g Lacton XL vom Sdp. $92\text{--}96^\circ/0,05$ Torr; $d_4^{19} = 1,0475$; $n_D^{19} = 1,4944$; M_D ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$ $\bar{1}$ 54,40; gef. 54,02.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$ Ber. C 74,19 H 9,34% Gef. C 73,92 H 9,27%

Nach dem IR.-Spektrum (siehe theor. Teil) liegt ein γ -Lacton vor.

Reduktion des γ -Lactons XL mit LiAlH_4 . 1,0 g Lacton XL, gelöst in 10 ml abs. Äther, liess man unter Rühren zu 200 mg LiAlH_4 in 20 ml abs. Äther tropfen. Nach anschliessendem Erhitzen zum Rückfluss und üblicher Aufarbeitung erhielt man 0,87 g Diol vom Sdp. $112\text{--}114^\circ/0,07$ Torr.

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ Ber. C 72,68 H 11,18% Gef. C 72,70 H 11,04%

Vom zähflüssigen Destillat konnte man nach $\frac{1}{2}$ Jahr einen kristallinen Anteil isolieren, der nach Umkristallisieren aus Petroläther bei 73° schmolz.

G. δ -Lacton XXIX aus Piperityl-essigsäure (XLIV). – Piperityl-malonsäureester (XLIII). Racemisiertes Piperiton (XXXIV) wurde mit LiAlH_4 in Ätherlösung zum Piperitol (XLI) reduziert; dieses zeigte Sdp. $95\text{--}98^\circ/11$ Torr; $d_4^{20} = 0,9240$; $n_D^{20} = 1,4778$; M_D ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ $\bar{1}$ 47,24; gef. 47,23.

10,0 g Piperitol (XLI) in 50 ml Äther wurden unter Rühren bei 0° tropfenweise mit 5,8 g PBr_3 versetzt. Die ätherische Lösung wurde viermal mit Eiswasser gewaschen und mit CaCl_2 getrocknet.

Andererseits wurden 1,3 g Na in 20 ml abs. Äthanol gelöst, mit 8,8 g Malonsäure-diäthylester versetzt und die Lösung mit 50 ml abs. Äther verdünnt.

Die beiden Ätherlösungen wurden auf 0° gekühlt und zusammengewogen. Nachdem man das Gemisch 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt hatte, kühlte man es auf 0° und goss es auf Eis. Die Aufarbeitung ergab 9,0 g Piperityl-malonsäureester (XLIII) vom Sdp. $117\text{--}118^\circ/0,1$ Torr; $d_4^{20} = 0,9949$; $n_D^{20} = 1,4669$; M_D ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4$ $\bar{1}$ 81,34; gef. 82,65; $\text{EM}_D = +1,31$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4$ Ber. C 68,89 H 9,52% Gef. C 68,87 H 9,60%

²⁹⁾ Wir verdanken das Präparat der Firma GIVAUDAN & CIE., Vernier-Genf.

Piperityl-essigsäure (XLIV). 11,5 g Ester XLIII erwärmte man mit 5,25 g KOH in 20 ml CH_3OH 2 Std. unter Rückfluss. Das Methanol wurde im Vakuum abgedampft und das Reaktionsprodukt mit Äther ausgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt und in neutrale (Spur) und saure Teile getrennt. Die sauren Teile (Dicarbonsäure) wurden im VIGREUX-Kolben erhitzt. Bei 120° trat Decarboxylierung ein. Man erhielt 7,1 g Piperityl-essigsäure (XLIV), Sdp. $117\text{--}119^\circ/0,15$ Torr. $d_4^{19} = 0,9865$; $n_D^{19} = 1,4807$; M_D ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $\bar{1}$ 56,48; gef. 56,59.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ Ber. C 73,45 H 10,27% Gef. C 73,22 H 10,13%

Lactonisierung von Säure XLIV zu XXIX. 7,0 g Piperityl-essigsäure (XLIV) wurden mit 70 ml 33-proz. HBr- CH_3COOH 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abdestillieren des Eisessigs fügte man 10 ml Pyridin zu und erwärmte das Ganze $\frac{1}{2}$ Std. auf 100° . Dann wurde das Pyridin abgesaugt und das Reaktionsgemisch mit Äther ausgezogen. Die Ätherlösung wurde nacheinander mit 2-n. HCl, Wasser, 2-n. NaOH und wieder Wasser gewaschen. Nach dem Abdampfen des Äthers erhielt man bei der Destillation 3,5 g Lactongemisch vom Sdp. $93\text{--}96^\circ/0,03$ Torr; $d_4^{20} = 1,0247$; $n_D^{20} = 1,4816$; M_D ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $\bar{1}$ 54,88; gef. 54,57.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ Ber. C 73,43 H 10,27% Gef. C 73,53 H 10,43%

Nach dem IR.-Spektrum (siehe theor. Teil) liegt ein Gemisch von γ - und δ -Lacton vor. Durch Abkühlen einer Lösung des Gesamtlactons in Petroläther mit Trockeneis-Aceton auf -60° kristallisierten ca. 40%. Der grösste Teil davon schmolz bei 76° . Nach dem IR.-Spektrum (siehe theor. Teil) war dies ein δ -Lacton (XXIX). In der Mutterlauge fand man ein zweites δ -Lacton, Smp. 38° (IR.-Spektrum siehe theor. Teil). In Mischung mit dem Lacton X vom Smp. 36° verflüssigte es sich schon bei Zimmertemperatur.

Reduktion des Lactons von Piperityl-essigsäure mit LiAlH_4 . 2,45 g des Gesamtlactons aus Piperityl-essigsäure wurden auf die übliche Weise mit 400 mg LiAlH_4 zum Diol reduziert. Man erhielt 2,25 g Diol vom Sdp. $125\text{--}128^\circ/0,2$ Torr.

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2$ Ber. C 71,95 H 12,08% Gef. C 71,93 H 12,25%

Durch Chromatographie konnte flüssiges Diol vom festen getrennt werden. Zu diesem Zweck wurde das destillierte Diol in Petroläther gelöst und an einer Aloxsäule (Aktivität II) adsorbiert. Mit Äther konnten die flüssigen Anteile (850 mg) und mit Äther- CH_3OH (1:3) die festen (150 mg) eluiert werden. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther schmolz das feste Diol bei 107° . Es liess sich nicht sublimieren, da es schon bei 100° Wasser abspaltete.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Herr W. MANNER) ausgeführt. Die UV.-Spektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen; die Aufnahme besorgte Herr K. THEILER. Die Aufnahme der IR.-Spektren verdanken wir Herrn A. HÜBSCHER. Herr Prof. H. H. GÜNTHARD war uns bei der Interpretation behilflich.

SUMMARY

By the REFORMATZKY reaction between citral and ethyl bromoacetate, ethyl citrylideneacetate and a partly crystallized bicyclic δ -lactone have been obtained. The lactone, m. p. 64° , not noticed by other workers, has been studied. The saturated dihydro compound, m. p. 36° , has been prepared. Reduction of the two lactones gave the two corresponding monocyclic diols, m. p. 119° and 80° respectively. The diol m. p. 119° has been oxidized with ozone and CrO_3 to give a compound $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$.

For the formation of the lactone m. p. 64° , a cyclization of the p-menthane type is assumed. Two structural formulas are taken in consideration. Chemical arguments and spectroscopic comparison of the dihydro lactone m. p. 36° with two synthetical control compounds are in favour of one of these two structural formulas.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich