

and the digitoxide of an unidentified genin. Substance K is probably the rhamnoside of 16-acetoxystrophanthidin, whose structure is probably represented by **2**. 16-dehydrostrophanthidol **8** which was used as a reference substance, was obtained by reduction of 16-dehydrostrophanthidin **4** with NaBH_4 .

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 270. Mitt.: R. BERTHOLD, W. WEHRLI & T. REICHSTEIN, *Helv.* **48**, 1634 (1965).
 [2] E. SCHENKER, A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **37**, 1004 (1954).
 [3] a) H. ROSENMUND & T. REICHSTEIN, *Pharmaceut. Acta Helv.* **17**, 176 (1942); b) J. PITRA & Z. ČEKAN, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* **26**, 1551 (1961); c) J. PITRA, J. MOURAL & Z. ČEKAN, *ibid.* **27**, 2985 (1962).
 [4] a) T. REICHSTEIN & A. KATZ, *Pharmaceut. Acta Helv.* **18**, 521 (1943) und frühere Lit. daselbst; b) PL. A. PLATTNER, A. SEGRE & O. ERNST, *Helv.* **30**, 1432 (1947); c) d) P. SPEISER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **30**, 2143 (1947); **31**, 622 (1948); e) P. SPEISER, *Helv.* **32**, 1368 (1949).
 [5] J. v. EUW & T. REICHSTEIN, *Helv.* **31**, 883 (1948).
 [6] R. NEHER & A. WETTSTEIN, *Helv.* **34**, 2278 (1951).
 [7] A. PETIT, M. PESEZ, P. BELLET & G. AMIARD, *Bull. Soc. chim. France* [5] **77**, 288 (1950); P. BELLET, *Ann. pharmaceut. franc.* **8**, 471 (1950).
 [8] A. KATZ & T. REICHSTEIN, *Pharmaceut. Acta Helv.* **22**, 437 (1947).
 [9] K. MEYER, *Helv.* **29**, 718 (1946).
 [10] D. SATOH & H. ISHII, *Yakugaku Zasshi* **80**, 1143 (1960); *Chem. Abstr.* **55**, 610 (1961).
 [11] W. A. JACOBS, *J. biol. Chemistry* **88**, 519 (1930); A. KATZ & T. REICHSTEIN, *Pharmaceut. Acta Helv.* **19**, 231 (1944).
 [12] A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **33**, 76 (1950).
 [13] V. ARREGUINE & P. E. PASQUALIS, *Rev. Univ. nac. Córdoba* **32**, 439 (1945); M. PESEZ, *Ann. pharmaceut. franc.* **10**, 104 (1952).
 [14] H. KILIANI, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **63**, 2866 (1930); Ausführung nach P. R. O. BALLY, K. MOHR & T. REICHSTEIN, *Helv.* **34**, 1740 (1951).
 [15] HERB. JÄGER, O. SCHINDLER & T. REICHSTEIN, *Helv.* **42**, 977 (1959).
 [16] A. HUNGER & T. REICHSTEIN, *Chem. Ber.* **85**, 635 (1952); R. GÖSCHKE, EK. WEISS & T. REICHSTEIN, *Helv.* **44**, 1031 (1961).
 [17] W. KLYNE, *Biochem. J.* **46**, xxii (1950).
 [18] W. KLYNE, *Biochem. J.* **47**, xli (1950).

180. Die Überführung von (+)- Δ^3 -Caren in (+)- Δ^4 -Caren

von G. Ohloff, K. H. Schulte-Elte und W. Giersch

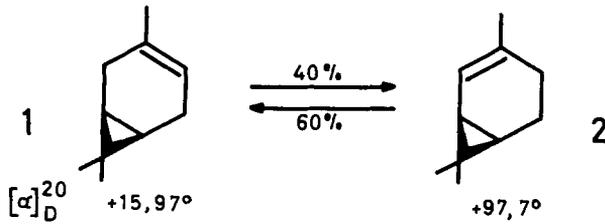
(25. VIII. 65)

(+)- Δ^4 -Caren (**2**) kommt oft in Begleitung seines Doppelbindungsisomeren – des (+)- Δ^3 -Carens (**1**) – in verschiedenen ätherischen Ölen vor [1]. Über (–)-*trans*-Dihydrocarvon ist **2** an die absolute Konfiguration der bekannten Monoterpenverbindungen angeschlossen¹⁾. Seine Beziehung zum (+)- Δ^3 -Caren (**1**) ist durch die *trans*-Caronsäure als gemeinsames Abbauprodukt festgelegt worden [9].

Im Gegensatz zu **1** ist die Chemie von **2** fast unbekannt geblieben, da weder ergiebige Quellen noch einfache Synthesen bisher bekannt wurden [1]. Es hat daher nicht an Versuchen gefehlt, den

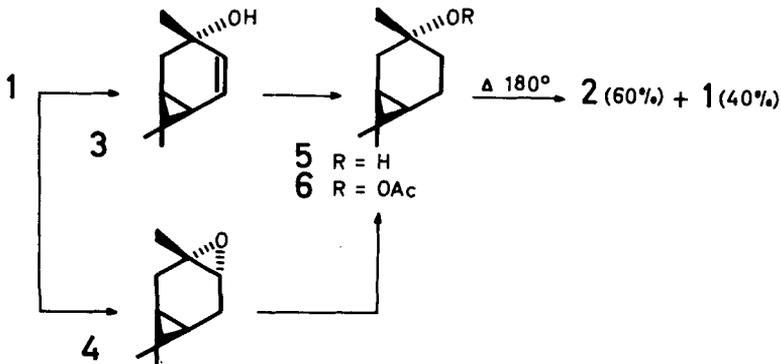
¹⁾ (+)-Carvon [2] ($[\alpha]_D^{20} = +63,06^\circ$ [3]) \rightarrow (–)-*trans*-Dihydrocarvon [4] ($[\alpha]_D^{20} = -17,97^\circ$ [3]) \rightarrow (–)-8-Chlor-*trans*-menthan-2-on ($[\alpha]_D^{20} = -11,94^\circ$ [3]) \rightarrow (+)-Caron [5] ($[\alpha]_D^{20} = +174,22^\circ$ [3]) \rightarrow (–)-Caronoxim [6] ($[\alpha]_D^{20} = -255,6^\circ$ [3]) \rightarrow (+)-Carylamin ($[\alpha]_D = +72,5^\circ$ [7]) \rightarrow (–)-Carol ($[\alpha]_D = -42,92^\circ$ [8]) \rightarrow (+)- Δ^4 -Caren ($[\alpha]_D^{20} = +62,2^\circ$ [8]).

in beliebiger Menge aus Ölen verschiedener *Pinus*-Arten leicht zugänglichen Kohlenwasserstoff **1** direkt in **2** zu überführen. Die beschriebene säurekatalysierte Umwandlung [10] von **1** in **2** gelingt jedoch nach unseren Beobachtungen nicht [11].



Nach der vorliegenden Untersuchung ist die direkte Umwandlung von (+)- Δ^3 - in (+)- Δ^4 -Caren auf basenkatalysiertem Wege möglich. Bei einstündigem Erhitzen von **1** in Gegenwart von N-Lithiumäthylendiamin²⁾ auf 110° erhält man ein Gemisch von **1** und **2** im Verhältnis von 3:2. Dieses Gleichgewicht ist ebenfalls von der Seite des (+)- Δ^4 -Carens (**2**) einstellbar. Als Nebenprodukt der Isomerisierung bilden sich unter diesen Bedingungen 2% Cymol³⁾. Die Anreicherung von **2** bis zu einem Gehalt von über 80% gelingt durch fraktionierte Destillation des Gemisches an einer 150 cm langen Füllkörperkolonne bei einem Druck von 200 Torr und einem Rücklaufverhältnis von 1:100; seine Reindarstellung erfolgt an einer Dodecylphthalat-Kolonne mittels präparativer Gas-Chromatographie. Wie die optische Rotation ($[\alpha]_D^{20} = +97,7^\circ$) und die übrigen physikalischen Konstanten [14] zeigen, muss es sich bei dem früheren auf verschiedenen Wegen gewonnenem Kohlenwasserstoff **2** um verunreinigte Produkte gehandelt haben.

Neben der direkten Umwandlung von **1** in **2** fanden wir noch einen weiteren Weg zum (+)- Δ^4 -Caren (**2**), der über sauerstoffhaltige Derivate des (+)- Δ^3 -Carens (**1**) führte. Das wichtigste Zwischenprodukt stellte dabei das (+)-*trans*-4-Acetoxyccaran (**6**) dar, das Acetylierungsprodukt des (+)-*trans*-4-Hydroxyccarans (**5**) [15], das durch



²⁾ Dieses Reagenz wurde zur Isomerisierung von Homoallylverbindungen in 1,3-Dienen empfohlen [12]. Limonen und Phellandren isomerisieren sich dabei unter gleichzeitiger Dehydrierung. In der Zwischenzeit ist diese basenkatalysierte Reaktion auf verschiedene Verbindungstypen der Mono-, Sesqui- und Diterpenreihe angewendet worden [13].

³⁾ Bei 12-stdg. Reaktionsdauer liefert Δ^3 -Caren ausschliesslich ein Gemisch aus *p*- und *m*-Cymol [13a].

Anwendung verschiedener Reduktionsmethoden auf das leicht zugängliche (–)-*trans*-4-Hydroxy- Δ^2 -Caren (**3**) [16] oder das (+)-*trans*-2,3-Epoxycaran (**4**) [15] gewonnen werden kann. Beim Erhitzen im Ölbad während 45 Minuten liefert **6** hauptsächlich ein Gemisch der beiden Doppelbindungsisomeren **1** und **2**, in welchem das (+)- Δ^4 -Caren (**2**) den Hauptanteil ausmacht.

In einem Pyrolyseofen findet die Pyrolyse von **6** dagegen erst oberhalb 200°/100 Torr statt. Dabei wird (+)- Δ^4 -Caren – gemäss dem bekannten Beispiel am entsprechenden (+)-3-Hydroxymethyl-Derivat von **2** [17] – zur 1,5-Wasserstoffverschiebung unter Bildung von (+)-Isolimonen⁴⁾ angeregt.

Experimentelles – 1. *Einwirkung von N-Lithiumäthylendiamin* [12] auf (+)- Δ^3 -Caren. 150 ml absolutes Äthylendiamin wurden unter mechanischem Rühren bei 110° unter Argonschutz portionsweise mit 5,3 g Lithium versetzt. Nach 1 Std. tropfte man bei der gleichen Temperatur 110 g Δ^3 -Caren ($d_4^{20} = 0,8706$; $n_D^{20} = 1,4735$; $[\alpha]_D^{20} = +15,97^\circ$) zu. Die Reaktion wurde nach einer weiteren Stunde Erhitzen durch Zugabe von Wasser zu der auf 4° gekühlten Reaktionslösung unterbrochen. Die organische Phase nahm man in Äther auf, wusch die ätherische Lösung fünfmal mit Wasser und entfernte das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer. Die so erhaltenen 105 g Kohlenwasserstoffgemisch bestanden nach gas-chromatographischer Analyse aus 40% Δ^4 -Caren, 58% Δ^3 Caren und 2% *p*-Cymol³⁾.

Durch fraktionierte Destillation des Gemisches aus 3 Ansätzen (330 g) über eine 150 cm lange Füllkörperkolonne bei 200 Torr unter einem Rücklaufverhältnis von 1:100 konnte – nach Abnahme eines geringen Vorlaufs⁵⁾ (2,7 g) – in der ersten Fraktion (62 g) Δ^4 -Caren zu mehr als 80% angereichert werden. Weitere 77,8 g Destillat bestanden aus der Hauptmenge an Kohlenwasserstoff **2** (>60-proz.), während die folgende Fraktion (22,2 g) immer noch >40% **2** enthielt. Alle Fraktionen mit mehr als 40% Δ^4 -Caren wurden noch einmal fraktioniert, während man mit den 159,8 g-Gemischen mit einem Gehalt an Δ^4 -Caren von 10–40% die basenkatalysierte Isomerisierung wiederholte.

Das auf diese Weise angereicherte Δ^4 -Caren (> 80-proz.) wurde in Portionen zu 200 μ l von seinem Doppelbindungsisomeren an einer 50' \times 3/8'' Dodecylphthalat-Kolonne (20-proz. auf Chromosorb W 42–60 mesh) eines präparativen Gas-Chromatographen vom Typ Aerograph Modell Mark II Autoprep der Firma WILKENS A.G. bei einer Kolonnentemperatur von 120° und einem Stickstoffstrom von 320 ml/min mühelos befreit. Reines Δ^4 -Caren zeigte folgende Konstanten: $d_4^{20} = 0,864$; $n_D^{20} = 1,4759$; $[\alpha]_D^{20} = +97,7^\circ$.

2. *Pyrolyse von (+)-trans-4-Acetoxyccaran (6)*. – a) (+)-*trans*-4-Acetoxyccaran. 54 g eines durch katalytische Hydrierung von (–)- Δ^2 -Caren-*trans*-4-ol (**3**) [16] gewonnenen (+) *trans*-4-Hydroxyccarans (**5**; Smp. 32°; $[\alpha]_D^{20} = 21^\circ$ [Bzl.]) wurden in 110 g Dimethylanilin gelöst und unter Eiskühlung und mechanischem Rühren mit einer Lösung von 18 g Acetanhydrid in 33 g Acetylchlorid versetzt. Nach 2-stdg. Rühren in Eis belies man das Gemisch über Nacht bei Zimmertemperatur und erwärmte es am nächsten Morgen noch 5 Std. auf 40°. Zur Aufarbeitung [18] versetzte man das Gemisch mit Eis und extrahierte es anschliessend mit Äther. Die Ätherphase wusch man nacheinander mit 5-proz. kalter Schwefelsäure, gesättigter Kochsalzlösung und Wasser. Nach dem Abtreiben des Äthers in einem Rotationsverdampfer verblieben 65,9 g (96,2%) eines Produktes, das nach gas-chromatographischer Analyse einheitlich war und nach der Esterzahl von 280 (8-std. Verseifung, da nach 1 Std. unvollständig) aus 98% Acetat vom M.G. 196 bestand. $[\alpha]_D^{20} = +18,85^\circ$.

Das gleiche Produkt kann erhalten werden, wenn man diese Acetylierung mit einem Alkohol durchführt, der durch LiAlH₄-Reduktion von (+)-3,4-Epoxycaran (**4**) nach bekannter Vorschrift [15] gewonnen wird.

b) *Thermische Zersetzung von (+)-trans-4-Acetoxyccaran*. 50 g Ester wurden 45 Min. in einem Bad von 180° am Rückflusskühler unter Argonschutz erhitzt. Das entstandene Reaktionsgemisch wurde über einer VIGREUX-Kolonne im Vakuum destilliert. Neben Essigsäure konnten dabei 25 g (65%) einer um 57°/10Torr siedenden Fraktion erhalten werden, die nach gas-chromatographischer Analyse aus 60% Δ^4 -Caren und 40% Δ^3 -Caren bestand. Die Reindarstellung von Δ^4 -Caren

⁴⁾ Hierzu befindet sich eine Arbeit in Tetrahedron Letters im Druck.

⁵⁾ Er enthielt Verunreinigungen, die hauptsächlich aus dem Ausgangsmaterial stammten.

auf die unter 1 beschriebene Weise gestaltet sich mit diesem angereicherten Gemisch besonders einfach.

Der bei der Pyrolyse entstandene Rückstand (11 g; 22%) bestand hauptsächlich aus unverändertem Ausgangsmaterial.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Einwirkung von N-Lithiumäthylendiamin auf (+)- Δ^3 -Caren (**1**) führt zu einem Gleichgewicht mit dem doppelbindungsisomeren (+)- Δ^4 -Caren (**2**) im Verhältnis **1:2** = 60:40.

Im Verhältnis **1:2** = 40:60 bilden sich diese Kohlenwasserstoffe ebenfalls durch Pyrolyse von (+)-*trans*-4-Acetoxy-caran (**6**).

Beide Methoden eignen sich zur präparativen Darstellung von (+)- Δ^4 -Caren (**2**).

FIRMENICH & CIE.

Laboratoire d'Etudes des Procédés
La Plaine (GE)

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. SIMONSEN, «The Terpenes», Vol. II, p. 64, Cambridge University Press 1957.
- [2] O. WALLACH, Liebigs Ann. Chem. *246*, 227 (1888); *270*, 175 (1892); *362*, 187 (1908); E. E. ROYALS & S. E. HORN, J. Amer. chem. Soc. *73*, 5856 (1951).
- [3] I. L. KONDAKOW & J. SCHINDELMEIER, J. pr. Chem. *68*, 112 (1903).
- [4] O. WALLACH, Liebigs Ann. Chem. *275*, 111 (1893); H. UEDA & S. SHIMIZU, Bull. agric. chem. Soc. Japan *23*, 524 (1959); Chem. Abstr. *54*, 9982 (1960). Zur Stereochemie vgl. H. SCHMIDT, Chem. Ber. *83*, 193 (1950).
- [5] A. BAEYER, B. deutsch. chem. Ges. *28*, 639 (1895); A. BAEYER & V. N. IPATIEW, *ibid.* *29*, 2797 (1896); I. L. KONDAKOW & T. GORBUNOW, J. pr. Chem. *56*, 257 (1897).
- [6] A. BAEYER, B. deutsch. chem. Ges. *27*, 3485 (1894); *28*, 640 (1895).
- [7] A. BAEYER, B. deutsch. chem. Ges. *27*, 3486 (1894).
- [8] K. N. MENON & L. J. SIMONSEN, J. indian Inst. Sci. *10A*, 4 (1927); *C. 1927*, II, 1473; vgl. dazu L. RUZICKA, Helv. *15*, 957 (1932).
- [9] S. GIBSON & J. L. SIMONSEN, J. chem. Soc. *1929*, 909; vgl. Y. R. NAVES & A. V. GRAMPOLOFF, Helv. *44*, 637 (1961).
- [10] J. VERGHESE, J. indian chem. Soc. *36*, 151 (1959); Chem. Abstr. *54*, 3487 (1960).
- [11] Vgl. dazu die Lit.: F. W. SEMMLER & H. v. SKILLER, Chem. Ber. *60*, 1591 (1937); J. L. SIMONSEN, J. chem. Soc. *1920*, 574; *1929*, 310; V. KRESTINSKI & S. MALEWSKAJA, J. angew. Chem. (russ.) *12*, 878 (1930); J. KRUPOWICZ, Studia Soc. Sci. torunensis, Sect. B (Chem.) *1*, No 2, S. 10 (1954), nach Chem. Abstr. *57*, 295 (1957); I. I. BARDYSHEW, Z. F. KOKHANSKAJA, G. V. BOBROWNITSKAJA & V. I. KULIKOW, Zh. Obskch. Khim. *34*, (9), 3120 (1964), nach Chem. Abstr. *67*, 61099 (1964).
- [12] L. REGGEL, S. FRIEDMAN & I. WENDER, J. org. Chemistry *23*, 1136 (1958).
- [13] a. B. S. TYAGI, B. B. GHATGE & S. C. BHATTACHARYYA, J. org. Chemistry *27*, 1430 (1962). – b. B. S. TYAGI, B. B. GHATGE & S. C. BHATTACHARYYA, Tetrahedron *19*, 1189 (1963); B. N. JOSHI, R. SESHADRI, K. K. CHAKRAVARTI & S. C. BHATTACHARYYA, *ibid.* *20*, 2911 (1964).
- [14] E. GILDEMEISTER & Fr. HOFFMANN, «Die Ätherischen Öle», Bd. IIIa, S. 126, IV. Auflage von W. TREIBS & D. MERKEL, Akademie Verlag, Berlin 1960.
- [15] B. A. ARBUZOV & Z. G. ISAJEVA, Doklady Akad. Nauk. S.S.S.R. *121*, 105 (1958); Engl. Übersetzg.: Proc. Acad. Sci. U.S.S.R. *1958*, 507; Chem. Abstr. *53*, 1398 (1959); *idem.*, C. r. XXXI^e Congrès int. Chim. industr. Liege, Sept. 1958, II, 611, chem. Abstr. *54*, 4652 (1960); H. KUCZYNSKI & K. PIATKOWSKI, Roczniki Chem. *37*, 59 (1957); *34*, 1189 (1960); H. KUCZYNSKI & Z. CHABUDZINSKI, *ibid.* *35*, 227 (1961).
- [16] G. O. SCHENCK, S. SCHROETER & G. OHLOFF, Chemistry & Ind. *1962*, 459; H. KUCZYNSKI & A. ZABZA, Bull. Ac. pol. Sci., Série des sciences chimiques *IX*, 551 (1961).
- [17] G. OHLOFF, Chem. Ber. *93*, 2673 (1960).
- [18] G. OHLOFF, Helv. *41*, 845 (1958).