

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] 1<sup>re</sup> et 2<sup>e</sup> Communications: *P. Dostert & E. Kyburz*, *Helv.* 53, 882 et 897 (1970).  
 [2] *P. A. J. Janssen et al.*, *J. med. pharmaceut. Chemistry* 7, 281 (1959).  
 [3] *J. R. Boissier, P. Simon & J. Fichelle-Pagny*, *C.r. Séances Soc. Biol.* 158, 1256 (1964); *G. Stille, H. Ackermann, E. Eichenberger & H. Lauener*, *Intern. J. Neuropharmacol.* 4, 375 (1965).  
 [4] *J. Delay, P. Deniker, D. Ginestet & P. Péron-Magnan*, *Ann. médico-psychol.* 2, 402 (1964); *D. Bente, M. P. Engelmeier, K. Heinrich, H. Hippus & W. Schmitt*, *Arzneimittelforschung* 16, 314 (1966); *H. Gross & E. Langner*, *ibid.* 16, 316 (1966); *P. Deniker & D. Ginestet*, *Thérapie* 21, 615 (1966).  
 [5] *J. O. Jilek, J. Metyšová, J. Pomykáček & M. Protiva*, *Coll. czechosl. chem. Commun.* 33, 1831 (1968).  
 [6] *J. O. Jilek, V. Seidlová, E. Svátek & M. Protiva*, *Mh. Chem.* 96, 182 (1965); *M. Protiva*, *Il Farmaco Ed. sc.* 21, 76 (1966); *K. Pelz, I. Ernest, E. Adlerová, J. Metyšová & M. Protiva*, *Coll. czechosl. chem. Commun.* 33, 1852 (1968); *K. Pelz, I. Jirkovský, E. Adlerová, J. Metyšová & M. Protiva*, *ibid.* 33, 1895 (1968).  
 [7] *F. J. McEvoy & G. R. Allen*, *J. org. Chemistry* 35, 1183 (1970).  
 [8] *O. Aschan*, *Liebigs Ann. Chem.* 271, 273 (1892).  
 [9] *R. M. Ross & F. W. Raiths*, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 129 (1951).  
 [10] *B. K. Bhattacharyya*, *J. Indian chem. Soc.* 22, 85 (1945) [*Chem. Abstr.* 40, 2139<sup>4</sup>].  
 [11] *G. Berger & S. C. Olivier*, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 46, 600 (1927).  
 [12] *F. C. Whitmore & D. P. Langlois*, *J. Amer. chem. Soc.* 54, 3438 (1932).  
 [13] *J. Schmutz, F. Künzle, F. Hunziker & A. Bürki*, *Helv.* 48, 336 (1965).  
 [14] *J. Schmutz, F. Künzle, F. Hunziker & R. Gauch*, *Helv.* 50, 245 (1967).  
 [15] *A. P. Stoll & F. Troxler*, *Helv.* 51, 1864 (1968).  
 [16] *J. B. Hester*, *J. org. Chemistry* 32, 3804 (1967).  
 [17] *R. M. Pinder*, *J. chem. Soc.* 1969, 1690.  
 [18] *F. Hoffmann-La Roche & Co., AG*, brevet suisse 349617.  
 [19] *Dr. A. Wander SA.*, U.S. Patent 3454561.  
 [20] *R. E. Benson & T. L. Cairns*, *J. Amer. chem. Soc.* 70, 2115 (1948).  
 [21] *E. C. Taylor & A. E. Martin*, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 6295 (1952).

## 212. Terpen-Verbindungen als Arzneimittel, IX

## Die vier stereoisomeren Geranylester der Farnesylessigsäure

von G. Pala, A. Mantegani, T. Bruzzese und G. Sekules

Forschungslaboratorien, *Istituto De Angeli*, 20139 Mailand, Italien

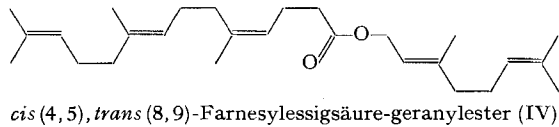
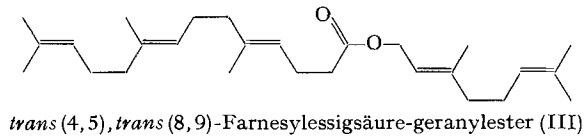
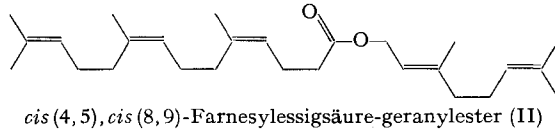
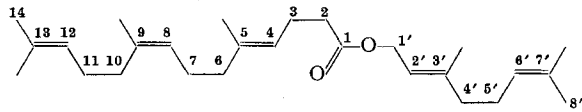
(13. VI. 70)

*Summary.* The preparation and characterization of the four stereoisomeric *trans*-geranyl farnesylacetates I–IV are described. Their structure and configuration were identified by mode of formation, elemental analyses, IR. spectra, and particularly by PMR. spectra.

Vor einigen Jahren wurden die antiulcerösen Eigenschaften des (*trans*-3,7-Dimethyl-2,6-octadienyl)-5,9,13-trimethyl-4,8,12-tetradecatrienoats (Farnesylessigsäuregeranylester) in unseren Forschungslaboratorien entdeckt [1]. In der vorliegenden Arbeit wird über Darstellung und Charakterisierung der vier möglichen Stereoisomeren (s. Formeln I–IV) berichtet.

Die Farnesylessigsäuregeranylester wurden nach dem üblichen Verfahren gewonnen. Durch Reaktion von Malonsäure-diäthylester mit den entsprechenden Farnesyl-

bromiden erhielt man Farnesylmalonsäureester; diese wurden hydrolysiert und zu den entsprechenden Farnesylessigsäuren decarboxyliert, die ihrerseits durch Veresterung



mit Geraniol die erwünschten Farnesylessigsäure-geranylester ergaben. Das aus *cis*-Nerolidol gewonnene Farnesylbromid lieferte, in 41-proz. Ausbeute, ein Gemisch der Geranylester von *trans,cis*- und *cis,cis*-Farnesylessigsäure (I bzw. II) im Durchschnittsverhältnis von 2:1. Das aus *trans*-Nerolidol gewonnene Farnesylbromid lieferte, in 34-proz. Ausbeute, ein Gemisch der Geranylester von *trans,trans*- und *cis,trans*-Farnesylessigsäure (III bzw. IV) im Durchschnittsverhältnis von 2:1 (Gefarnat)<sup>1)</sup>.

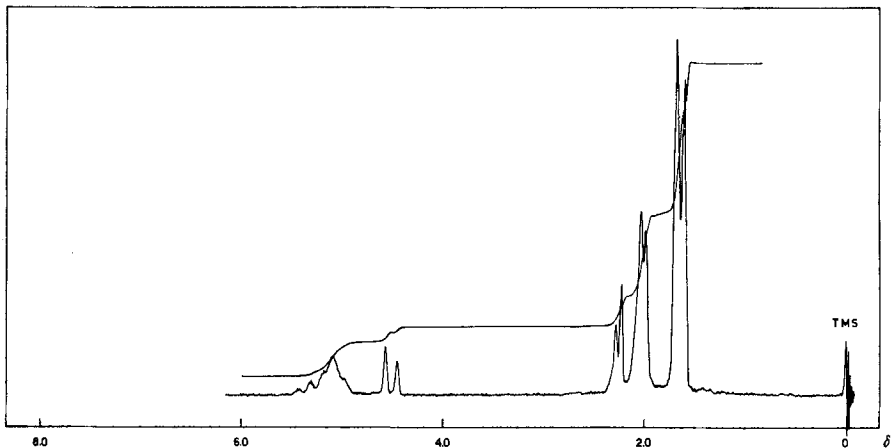


Fig. 1. Protonenresonanz-Spektrum des Geranylesters der *trans,cis*-Farnesylessigsäure (I)

<sup>1)</sup> Gefarnat ist die von der Weltgesundheitsorganisation empfohlene Kurzbezeichnung.

Für die Trennung der beiden Komponenten der zwei Paare von Farnesylessigsäureestern erwiesen sich fraktionierte Destillation sowie präparative Gas-Chromatographie als relativ unwirksam. Die reinen Komponenten konnten aber durch wiederholte Chromatographie an sehr feinkörnigem,  $\text{AgNO}_3$ -haltigem Kieselgel, erhalten werden. Auf Grund von Bildungsweise, Elementaranalysen, fast gleichen IR.-Spektren und insbesondere von Protonenresonanz-Spektren wurden sie alle als Farnesylessigsäure-geranylester identifiziert. Die Zuweisung der Konfigurationen I–IV erfolgte auf Grund der Bildungsweise und der Protonenresonanz-Spektren.

Gemäss der Herstellungsweise der stereoisomeren Farnesole aus *cis*- bzw. aus *trans*-Nerolidol [2] sollte das aus *cis*-Nerolidol gewonnene Farnesylbromid ein Gemisch von viel *trans,cis*- und wenig *cis,cis*-Farnesylessigsäure ergeben, während das aus *trans*-Nerolidol gewonnene Farnesylbromid ein Gemisch von viel *trans,trans*- und wenig *cis,trans*-Farnesylessigsäure ergeben sollte.

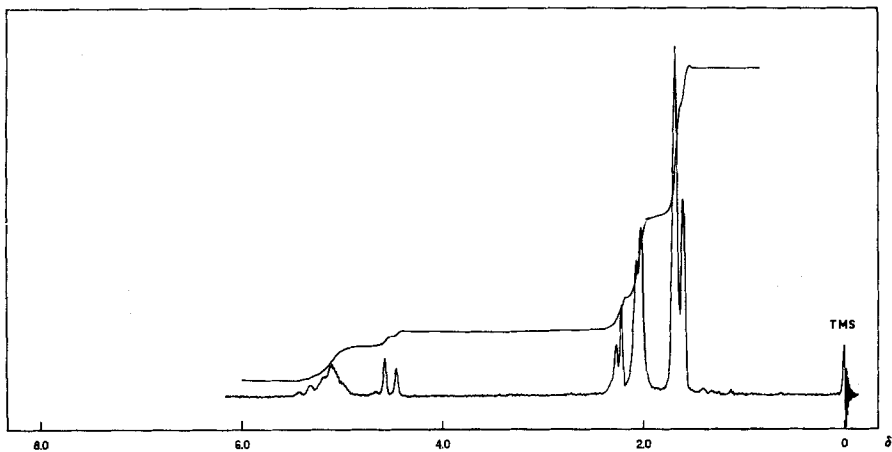


Fig. 2. Protonenresonanz-Spektrum des Geranylesters der *cis, cis*-Farnesylessigsäure (II)

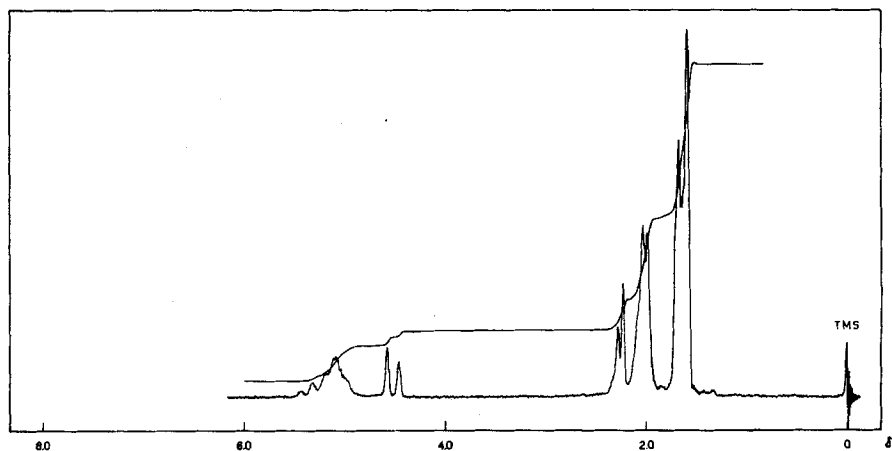


Fig. 3. Protonenresonanz-Spektrum des Geranylesters der *trans, trans*-Farnesylessigsäure (III)

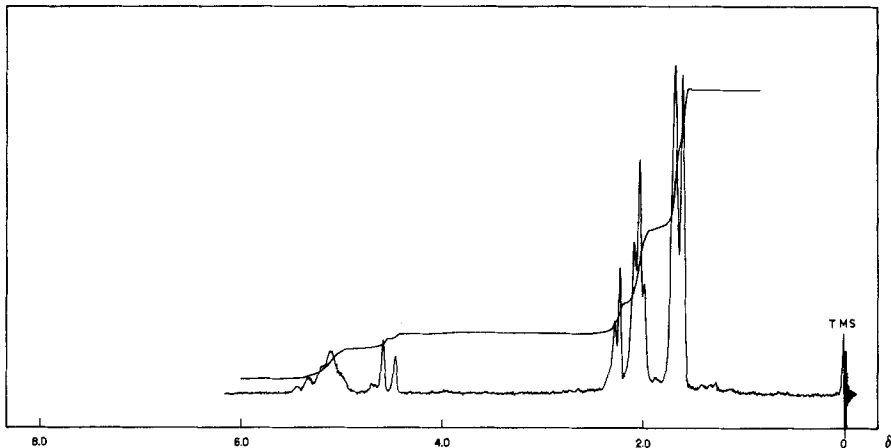


Fig. 4. Protonenresonanz-Spektrum des Geranylesters der *cis*, *trans*-Farnesylessigsäure (IV)

Die Veresterung der Säuregemische mit Geraniol musste dann zu den entsprechenden Gemischen der stereoisomeren Geranylester I–IV führen.

In den Protonenresonanz-Spektren ( $\text{CCl}_4$ -Lösung, Fig. 1–4) ergaben vor allem die Methyl-H-Resonanzen entscheidende spektroskopische Daten zur Aufklärung der Konfiguration der vier stereoisomeren Farnesylessigsäure-geranylester.

Die Integration und Lokalisierung sämtlicher Signale der Methylprotonen der vier Isomeren stimmten mit den angegebenen stereochemischen Zuordnungen überein. In der *trans*-Konfiguration absorbieren die Protonen der C-5-, C-9-, C-13- und C-7'-Methylgruppen bei ca. 1,60  $\delta$ , während sie in der *cis*-Konfiguration bei 1,67  $\delta$  absorbieren; diese Werte stimmten mit den für die entsprechenden Farnesole erwähnten Werten (1,59 und 1,66  $\delta$ ) gut überein [2]. Bei sämtlichen Isomeren werden die Protonen des im Geranylrest an C-3' sitzenden *trans*-Methyls durch die benachbarte Estergruppe zu 1,67  $\delta$  entschirmt so dass ihre Signale diejenigen der *cis*-Methylprotonen des Farnesylessigsäureesters überdecken. Mit der Technik der Lösungsmittel-induzierten Verschiebungen (Benzol) [3] liess man sie bei der gleichen Frequenz (1,57  $\delta$ ) wie alle übrigen *trans*-Methylprotonen in diesem Lösungsmittel absorbieren.

Wie erwartet, haben die Isomeren I und IV beinahe identische physikalische und chemische Konstanten (s. Experimentelles). Ausser der Bildungsweise aus verschiedenen Farnesylbromiden können sie jedoch durch die ziemlich verschiedenen Multiplette bei 2  $\delta$  unterschieden werden.

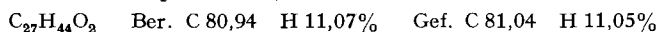
**Experimentelles.** – Die Sdp. sind unkorrigiert. – Die Reinheit der Proben und die Zusammensetzung der Gemische wurden durch Gas-Chromatographie bestimmt. – Die Rf-Werte wurden auf DC.-Glasstreifen an  $\text{AgNO}_3$ -haltigem Kieselgel G *Merck*, unter Verwendung des Systems Cyclohexan-Äthanol (9:1, *v/v*), bestimmt. Die Flecke wurden mit 1-proz. Vanillinlösung in konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  entwickelt. – Die GC.-Daten wurden bei 235° auf einem *Perkin-Elmer*-Gas-Chromatographen F20 unter Verwendung von Stahlkolonnen (2,7 mm  $\times$  2 m) gemessen, die mit 1-proz. Silicongummi SE 30 auf Chromosorb W (80 bis 100 mesh, behandelt mit Hexamethyldisilazan) beschickt waren. – Die IR.-Spektren (flüssiger Film) wurden mit einem *Perkin-Elmer*-Gitter-Spektrophotometer, Modell 337, aufgenommen. – Die PR.-Spektren wurden mit einem *Varian*-Spektrometer, Modell A-60 A, bei 60,00 Hz mit einer Radiofrequenz von 0,02–0,04 mG (Probentemperatur: 36°) aufge-

nommen. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  sind in ppm angegeben, bezogen auf Tetramethylsilan als internem Standard ( $\delta_{\text{TMS}} = 0$ ).

1. *Geranylester der trans, cis- bzw. cis, cis-Farnesylessigsäure (I und II)*. – 1.1. *Herstellung der Gemische*. 285 g (1,78 Mol) Malonsäure-diäthylester wurden zu einer Lösung von 37,1 g (1,61 g-Atom) Na in abs. Äthanol (1,5 l) gegeben. In die im Sieden gehaltene Lösung wurden 501 g (1,75 Mol) Farnesylbromid (aus *cis*-Nerolidol gewonnen) [2] während 5 Std. getropft. Nach weiterem Kochen unter Rückfluss während 1 Std. wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Durch Eindampfen des über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten Auszuges wurde ein öliger Rückstand gewonnen, der durch Destillation bei 155–158°/0,2 Torr 385 g (65,5% d. Th.) Farnesylmalonsäure-diäthylester als farbloses Öl ergab.

204 g (0,56 Mol) obiges Farnesylmalonat und 110 g (1,67 Mol) 85-proz. KOH wurden 3 Std. in 95-proz. Äthanol (1 l) unter Rückfluss gekocht. Dann wurde eingedampft und der Rückstand mit Wasser aufgenommen. Die filtrierte Lösung wurde mit konz. HCl angesäuert. Es schied sich ein zähflüssiges Öl aus, das mit Äther extrahiert wurde; die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Erhitzen im Vakuum 4 Std. bei 150° decarboxyliert. Der ölige Rückstand wurde in wässrigem 10-proz.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  gelöst, die Lösung wurde mit Äther gewaschen, filtriert und mit konz. HCl angesäuert. Das ausgeschiedene Öl wurde mit Äther extrahiert; die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und destilliert. Bei 155–157°/0,35 Torr gingen 115 g (77,5%) Farnesylessigsäure als farbloses Öl über.

Eine Lösung von 100 g (0,378 Mol) Farnesylessigsäure und 160 g (1,037 Mol) Geraniol in 160 ml Xylol wurde im  $\text{N}_2$ -Strom 7 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit Äther (1,2 l) aufgenommen und die ätherische Lösung mit wässrigem 5-proz.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  und Wasser neutralgewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand, im Vakuum destilliert, ergab 122 g (80,5%) farbloses Öl, das aus den Estern I und II im Verhältnis 6,7:3,3 bestand. Sdp. 172–175°/0,08 Torr.



Die 3malige Wiederholung des Verfahrens lieferte Gemische von I und II im Verhältnis von 5,8:3,2 bzw. 7:3 und 6,4:3,6.

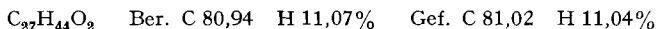
1.2. *Trennung der Isomere*. 100 g Farnesylessigsäureester-Gemisch wurden in 90:10 (v/v) Petroläther-Benzol an 2,5 kg  $\text{AgNO}_3$ -haltigem Kieselgel *Merck* chromatographiert. Nach einer ersten Elution mit 4,5 l Benzol-Äthanol (98:2, v/v) ergaben weitere 750 ml 20,2 g Gemisch von I und II im Verhältnis 5,5:4,5 (Fraktion 1). Die darauf mit 1,5 l gewonnene Fraktion 2 (19,75 g) hatte praktisch die Zusammensetzung des Ausgangsmaterials. Zusätzliche 1,7 l gleiches Elutionsmittel gefolgt von 2,3 l Benzol-Äthanol (95:5, v/v) lieferten 21,8 g Gemisch von I und II im 8,2:1,8 Verhältnis (Fraktion 3). Weitere 10 l des letzteren Elutionsmittels lieferten 20,1 g Gemisch von I und II im Verhältnis 9,2:0,8 (Fraktion 4).

Die 3malige Wiederholung der Chromatographie von Fraktion 1 ergab ein Produkt, das durch Destillation 0,59 g *reines* II, als farbloses Öl, Sdp. 173–173,5°/0,15 Torr lieferte.  $n_D^{25} = 1,4892$ . DC.: Rf-Wert = 0,54 (violett-brauner Fleck). GC.: Retentionszeit = 8,5 Min. IR.: 1736  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1668  $\text{cm}^{-1}$  (C=C), 1160  $\text{cm}^{-1}$  (C–O–C). PR. ( $\text{CCl}_4$ ): 1,60  $\delta$  ( $\text{CH}_3$ –C13 und  $\text{H}_3\text{C}8'$ , Singulett, 6H); 1,68  $\delta$  ( $\text{CH}_3$ –C5,  $\text{CH}_3$ –C9,  $\text{H}_3\text{C}14$ ,  $\text{CH}_3$ –C3' und  $\text{CH}_3$ –C7', Singulett, 15H); 1,90–2,18  $\delta$  (C6-, C7-, C10-, C11-, C4'- und C5'-Methylenprotonen, Komplex, 12H); 2,18–2,40  $\delta$  (C2- und C3-Methylenprotonen, Komplex, 4H); 4,51  $\delta$  (C1'-Methylenprotonen, Dublett,  $J = 7$  cps, 2H); 5,10  $\delta$  (C4-, C8-, C12- und C6'-Olefinprotonen, Triplett, 4H); 5,30  $\delta$  (C2'-Olefinproton, Triplett, 1H); PR. ( $\text{C}_6\text{H}_6$ ): 1,57  $\delta$  ( $\text{CH}_3$ –C13,  $\text{CH}_3$ –C3' und  $\text{H}_3\text{C}8'$ , Singulett, 9H); 1,67  $\delta$  ( $\text{CH}_3$ –C5,  $\text{CH}_3$ –C9,  $\text{H}_3\text{C}14$  und  $\text{CH}_3$ –C7', Singulett, 12H).

Die Fraktion 4 ergab nach einmaliger Wiederholung obiger Chromatographie ein Produkt, das destilliert wurde. Ausbeute: 3,1 g *reines* I als farbloses Öl. Sdp. 173–174°/0,08 Torr.  $n_D^{25} = 1,4902$ . DC.: Rf-Wert = 0,51 (violett-brauner Fleck). GC.: Retentionszeit = 9,3 Min. IR.: 1736  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 1665  $\text{cm}^{-1}$  (C=C), 1150  $\text{cm}^{-1}$  (C–O–C). PR. ( $\text{CCl}_4$ ): 1,60  $\delta$  ( $\text{CH}_3$ –C5,  $\text{CH}_3$ –C13 und  $\text{H}_3\text{C}8'$ , Singulett, 9H); 1,67  $\delta$  ( $\text{CH}_3$ –C9,  $\text{H}_3\text{C}14$ ,  $\text{CH}_3$ –C3' und  $\text{CH}_3$ –C7', Singulett, 12H); 1,88–2,18  $\delta$  (C6-, C7-, C10-, C11-, C4'- und C5'-Methylenprotonen, Komplex, 12H); 2,18–2,40  $\delta$  (C2- und C3-Methylenprotonen, Komplex, 4H); 4,51  $\delta$  (C1'-Methylenprotonen, Dublett,  $J = 7$  cps, 2H); 5,09  $\delta$  (C4-, C8-, C12- und C6'-Olefinprotonen, Triplett, 4H); 5,31  $\delta$  (C2'-Olefinproton, Triplett, 1H);

PR. ( $C_8H_8$ ): 1,56  $\delta$  ( $CH_3-C5$ ,  $CH_3-C13$ ,  $CH_3-C3'$  und  $H_3C8'$ , Singulett, 12H); 1,67  $\delta$  ( $CH_3-C9$ ,  $H_3C14$  und  $CH_3-C7'$ , Singulett, 9H).

2. *Geranylester der trans, trans- bzw. cis, trans-Farnesylessigsäure (III und IV).* – 2.1. *Herstellung der Gemische.* Die entsprechenden Gemische von stereoisomeren Farnesylmalonsäure-diäthylestern, Farnesylessigsäuren und deren Geranylestern wurden nach dem für I und II verwendeten Verfahren hergestellt. Die Reaktion von 259 g (1,61 Mol) Malonat mit 455 g (1,59 Mol) Farnesylbromid (gewonnen aus *trans*-Nerolidol [4]) lieferte, nach Destillation bei 149–152°/0,1 Torr, 363 g (62,5%) Farnesylmalonat als farbloses Öl. 300 g (0,82 Mol) dieser Ester ergaben 152 g (70%) Farnesylessigsäure als farbloses Öl vom Sdp. 156–158°/0,2 Torr. 100 g (0,378 Mol) dieser Farnesylessigsäure wurden mit 160 g (1,037 Mol) Geraniol verestert und ergaben durch Vak.-Destillation 118 g (78%) farbloses Öl vom Sdp. 178–181°/0,15 Torr, das aus III und IV im Verhältnis 6,5:3,5 bestand.



Die 3malige Wiederholung des Verfahrens lieferte Gemische von III und IV im Verhältnis von 6,6:3,4 bzw. 6,9:3,1 und 6,5:3,5.

2.2. *Trennung der Isomere.* 60 g des Gemisches von III und IV wurden in 90:10 (*v/v*) Petroläther-Benzol an 1,5 kg  $AgNO_3$ -haltigem Kieselgel *Merck* chromatographiert. Nach einer Vorelu-tion mit 2,6 l Benzol-Äthanol (98:2, *v/v*) ergaben weitere 470 ml 11,4 g Gemisch von III und IV im Verhältnis 5,2:4,8 (Fraktion 1). Die mit weiteren 950 ml Benzol-Äthanol gewonnene Fraktion 2 (12,2 g) hatte ungefähr die Zusammensetzung des Ausgangsmaterials. Weitere 900 ml des gleichen Elutionsmittels gefolgt von 1,2 l Benzol-Äthanol (95:5, *v/v*) ergaben 13,6 g Gemisch von III und IV im Verhältnis 7,1:2,9 (Fraktion 3). Weitere 5 l des letzteren Elutionsmittels lieferten ein Gemisch (11,5 g) von III und IV im Verhältnis 9,5:0,5 (Fraktion 4).

Durch 3malige Wiederholung dieser Chromatographie ergab Fraktion 1 ein Produkt, das durch Destillation 0,35 g *reines IV* als farbloses Öl lieferte. Sdp. 175–176°/0,10 Torr.  $n_D^{25} = 1,4903$ . DC.: Rf-Wert = 0,51 (violett-brauner Fleck). GC.: Retentionszeit = 9,3 Min. IR.: 1736  $cm^{-1}$  (C=O), 1668  $cm^{-1}$  (C=C), 1160  $cm^{-1}$  (C–O–C). PR. ( $CCl_4$ ): 1,60  $\delta$  ( $CH_3-C9$ ,  $CH_3-C13$  und  $H_3C8'$ , Singulett, 9H); 1,67  $\delta$  ( $CH_3-C5$ ,  $H_3C14$ ,  $CH_3-C3'$  und  $CH_3-C7'$ , Singulett, 12H); 1,89–2,18  $\delta$  (C6-, C7-, C10-, C11-, C4'- und C5'-Methylenprotonen, Komplex, 12H); 2,18–2,40  $\delta$  (C2- und C3-Methylenprotonen, Komplex, 4H); 4,52  $\delta$  (C1'-Methylenproton, Dublett,  $J = 7$  cps, 2H); 5,10  $\delta$  (C4-, C8-, C12- und C6'-Olefinprotonen, Triplett, 4H); 5,32  $\delta$  (C2'-Olefinproton, Triplett, 1H); PR. ( $C_8H_8$ ): 1,57  $\delta$  ( $CH_3-C9$ ,  $CH_3-C13$ ,  $CH_3-C3'$  und  $H_3C8'$ , Singulett, 12H); 1,66  $\delta$  ( $CH_3-C5$ ,  $H_3C14$  und  $CH_3-C7'$ , Singulett, 9H).

Durch einmalige Wiederholung obiger Chromatographie lieferte Fraktion 4 ein Produkt, das durch Destillation 2,2 g *reines III* als farbloses Öl ergab. Sdp. 179–180°/0,15 Torr.  $n_D^{25} = 1,4912$ . DC.: Rf-Wert = 0,48 (violett-brauner Fleck). GC.: Retentionszeit = 10,2 Min. IR.: 1736  $cm^{-1}$  (C=O), 1665  $cm^{-1}$  (C=C), 1150  $cm^{-1}$  (C–O–C). PR. ( $CCl_4$ ): 1,59  $\delta$  ( $CH_3-C5$ ,  $CH_3-C9$ ,  $CH_3-C13$  und  $H_3C8'$ , Singulett, 12H); 1,67  $\delta$  ( $H_3C14$ ,  $CH_3-C3'$  und  $CH_3-C7'$ , Singulett, 9H); 1,88–2,18  $\delta$  (C6-, C7-, C10-, C11-, C4'- und C5'-Methylenprotonen, Komplex, 12H); 2,18–2,40  $\delta$  (C2- und C3-Methylenprotonen, Komplex, 4H); 4,51  $\delta$  (C1'-Methylenprotonen, Dublett,  $J = 7$  cps, 2H); 5,07  $\delta$  (C4-, C8-, C12- und C6'-Olefinprotonen, Triplett, 4H); 5,29  $\delta$  (C2'-Olefinproton, Triplett, 1H); PR. ( $C_8H_8$ ): 1,57  $\delta$  ( $CH_3-C5$ ,  $CH_3-C9$ ,  $CH_3-C13$ ,  $CH_3-C3'$  und  $H_3C8'$ , Singulett, 15H); 1,67  $\delta$  ( $H_3C14$  und  $CH_3-C7'$ , Singulett, 6H).

Wir danken für ihre Mitarbeit den Herren *O. Boniardi* und *E. Zugna* (Herstellung der Proben) sowie Herrn *P. C. Vanoni* (Bestimmung der physikalisch-chemischen Daten).

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *C. Cardani, B. Cavalleri & E. Adami*, J. med. Chemistry 6, 457 (1963).
- [2] *R. B. Bates, D. M. Gales & B. J. Gruner*, J. org. Chemistry 28, 1086 (1963).
- [3] *N. S. Bhacca & D. H. Williams*, «Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry». Holden-Day, San Francisco 1964.
- [4] *L. Ruzicka & G. Firmenich*, Helv. 22, 392 (1939).