

235. Zur Kenntnis der sesquiterpenoiden C₁₂-Ketone des ätherischen Öls von *Vetiveria zizanioides* (L.) Nash

von B. Maurer, M. Fracheboud, A. Grieder und G. Ohloff

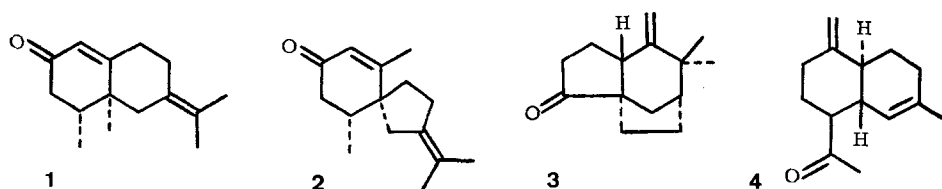
Firmenich & Cie, Forschungslaboratorium, Genf

(24. VII. 72)

Summary. Two new C₁₂-ketones, (+)-(1*S*, 10*R*)-1,10-dimethylbicyclo[4.4.0]dec-6-en-3-one (**5**) and (+)-(6*S*, 10*S*)-6,10-dimethylbicyclo[4.4.0]dec-1-en-3-one (**6**), have been isolated from Reunion vetiver oil (*Vetiveria zizanioides* (L.) Nash). Structure and absolute configuration of **5** were established by a four-step synthesis from (+)-isonootkatone ((+)- α -vetivone) (**1**). The structure of **6** followed from its spectroscopic properties and was confirmed by direct comparison with an authentic racemic sample. The absolute configuration of **6** was established by chemical correlation with (+)- α -eudesmol (**13**).

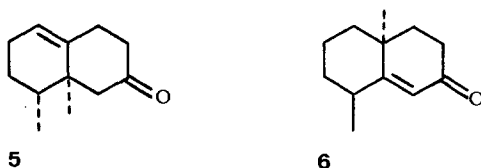
Nach dem Stand unserer heutigen Kenntnisse setzt sich das ätherische Wurzelöl von *Vetiveria zizanioides* (L.) Nash [1] ausschliesslich aus Sesquiterpenen und ihren Derivaten zusammen [2]. Unter den mehr als 50 bekannten Verbindungen sind bisher lediglich vier Sesquiterpenketone aufgefunden worden, nämlich (+)-Isonootkaton ((+)- α -Vetivon) (**1**) [3] [4], (–)- β -Vetivon (**2**) [3] [5] sowie die beiden nor-Verbindungen (–)-Khusimon (**3**) [6] und (–)-Khusiton (**4**) [7].

Während die Verbindungen 1–3 im sog. typischen [8] Öl (Haïti, Java, Réunion, Kongo, Südindien, Japan) vorkommen, konnte **4** nur im Wurzelöl einer nordindischen Varietät [8] nachgewiesen werden.



In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir die Isolierung und Strukturaufklärung der beiden neuen C₁₂-Ketone **5** und **6** aus Réunion-Vetiveröl.

Die aus handelsüblichem Öl über die *Givard* P-Derivate [3] in 12proz. Ausbeute erhaltene Carbonylfraction wurde durch mehrfache fraktionierte Destillation und anschliessende Säulenchromatographie an Kieselgel in verschiedene Fraktionen zer-

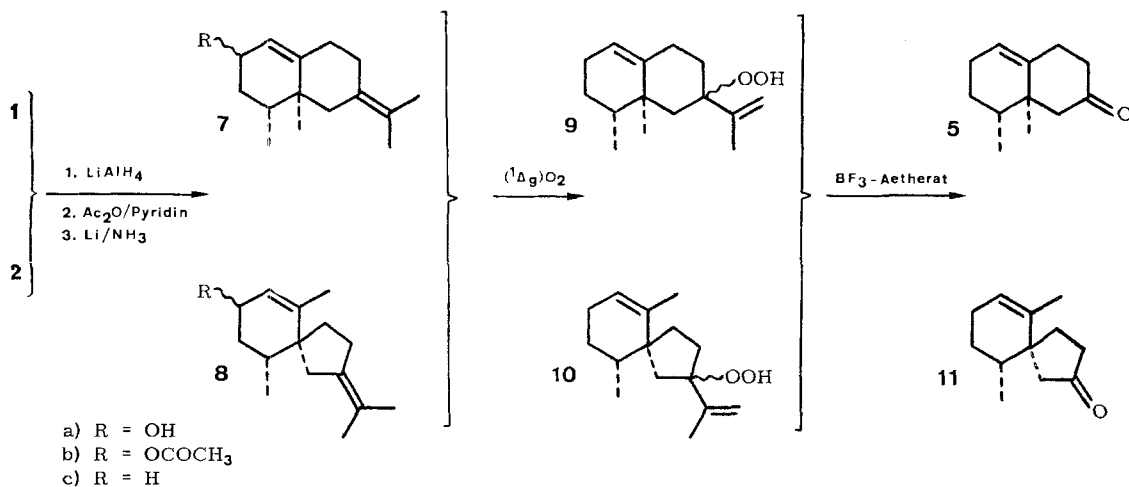


legt¹). Neben den bekannten Hauptkomponenten **1**, **2** und **3** isolierten wir in kleineren Mengen die beiden Octalon-Derivate **5** (0,16%)² und **6** (0,15%)².

Aufgrund des Massen- ($M^+ = 178$) sowie NMR.-Spektrums (Signale für 18 Protonen) lässt sich für Verbindung **5** die Bruttoformel $C_{12}H_{18}O$ ableiten. Im NMR.-Spektrum von **5** lässt das drei Protonen entsprechende Singulett bei 0,90 ppm eine tert. Methylgruppe erkennen, während das Dublett bei 0,91 ppm ($J = 6$ Hz) einer sek. Methylgruppe zugeordnet werden muss. Ein Multipl. bei 5,45 ppm (1 H) zeigt ein Vinylproton und somit eine dreifach substituierte Doppelbindung an. Diese Äthylenbindung gibt sich auch im IR.-Spektrum durch Banden bei 1670 ($\nu_{C=C}$), 835 und 813 cm^{-1} (δCH -Valenzschwingung) zu erkennen. Die Carbonylfunktion absorbiert im IR.-Bereich bei 1710 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$) und ist nicht mit der Doppelbindung konjugiert. Dies geht eindeutig aus dem UV.-Spektrum hervor, welches nur eine Endabsorption unterhalb 210 nm aufweist. Die vorliegenden spektroskopischen Daten deuten auf ein Dimethyloctalon-Derivat hin, dem das Kohlenstoffgerüst des Valencans (**29**) [9] zugrunde liegt.

Anstatt durch chemische Umwandlungen eingehende Kenntnisse über die Struktur von **5** zu gewinnen, zogen wir es vor, unsere Vermutung durch den gezielten Abbau von (+)-Isonootkaton ((+)- α -Vetivon) (**1**) zu prüfen.

Schema 1



Das im Verlaufe dieser Arbeit isolierte Gemisch von (+)-Isonootkaton ((+)- α -Vetivon) (**1**) und (-)- β -Vetivon (**2**) im Verhältnis von ungefähr 1:1 war in grösseren Mengen nur sehr mühsam trennbar, weshalb wir unsere Untersuchungen (Schema 1) mit der Mischung durchführten¹). Zunächst wurden die beiden α, β -ungesättigten Ketone **1** und **2** mit Lithiumaluminiumhydrid in die Allylalkohole **7a** und **8a** überführt. Ihre Acetylierung erfolgte mit Acetanhydrid in Pyridin und lieferte die Acetate **7b** und **8b**. Mit Lithium in Ammoniak [10] wurde das Estergemisch zu den Kohlen-

¹) Einzelheiten siehe exp. Teil.

²) Ausbeute bezogen auf Gesamtöl.

wasserstoffen **7c** und **8c** reduziert. Singulett-Sauerstoff ($O_2(^1\Delta_g)$) griff die tetra-substituierte Doppelbindung³⁾ der Diene **7c** und **8c** regioselektiv unter Bildung der Hydroperoxide **9** und **10** an. Diese wurden ebenfalls ohne weitere Reinigung direkt mit Bortrifluorid-Ätherat [12] in die Ketone **5** und **11** überführt. Sie liessen sich mit Girard T-Reagenz [13] auf einfache Weise voneinander trennen, wobei das (+)-Octalon-Derivat **5** in reiner Form gewonnen wurde.

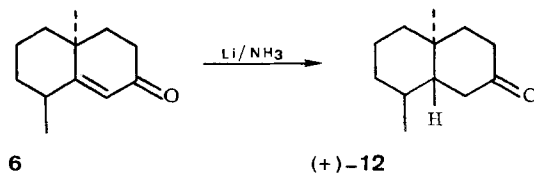
Seine gas-chromatographischen und spektroskopischen Daten entsprachen dem aus Vetiveröl isolierten Keton **5**. Die optischen Drehwerte und die Schmelzpunkte der entsprechenden Semicarbazone stimmten überein. Zudem zeigte das Gemisch keine Depression des Schmelzpunktes.

Da die absolute Konfiguration von (+)-Isonootkaton ((+)- α -Vetivon) (**1**) bekannt ist [4], handelt es sich bei dem (+)- C_{12} -Keton **5** um das bisher unbekannte (1*S*, 10*R*)-1,10-Dimethylbicyclo[4.4.0]dec-6-en-3-on.

Keton **6** besitzt aufgrund des Massen- ($M^+ = 178$) und NMR.-Spektrums (Signale für 18 Protonen) ebenfalls die Bruttoformel $C_{12}H_{18}O$. Ein Dublett bei 1,06 ppm ($J = 6$ Hz, 3 H) und ein Singulett bei 1,25 ppm (3 H) lassen auf das Vorliegen einer sekundären und einer tertiären Methylgruppe schliessen. Aus dem UV.- ($\lambda_{max} = 240$ nm, $\epsilon = 15600$) und IR.-Spektrum (Banden bei 1675 ($\nu_{C=O}$) und 1615 cm^{-1} ($\nu_{C=C}$)) lässt sich die Anwesenheit einer α,β -ungesättigten Carbonylgruppe erkennen. Ausserdem zeigt ein bei 5,61 ppm zentriertes Dublett ($J = 2$ Hz, 1 H) ein α -ständiges Vinylproton an, welches mit einem γ -ständigen Proton gekoppelt ist.

Aufgrund dieser Beobachtungen konnten wir die Struktur **6** in Betracht ziehen, allerdings ohne Anhaltspunkte für die Stereochemie.

Die *trans*-Konfiguration der beiden Methylgruppen im natürlichen Keton **6** folgte aus der Tatsache, dass die Verbindung die gleichen spektroskopischen sowie gas- bzw. dünn-schichtchromatographischen Daten besass wie racemisches *trans*-6,10-Dimethylbicyclo[4.4.0]dec-1-en-3-on (**6**) [14]. Damit reduzierte sich das Problem auf die Bestimmung der absoluten Konfiguration von **6**.

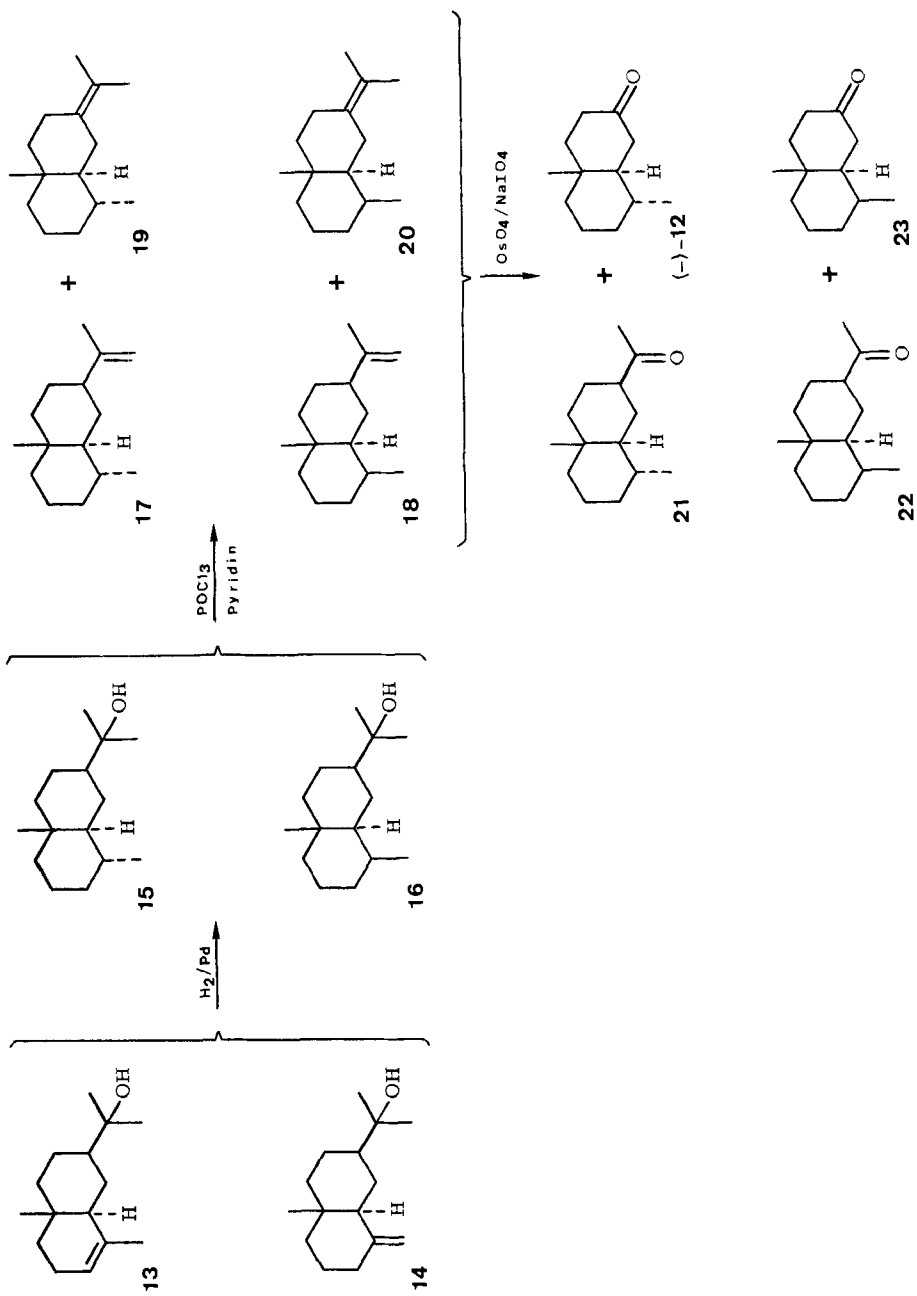


Zu diesem Zwecke wurde das Naturprodukt **6** durch Reduktion mit Lithium in Ammoniak in das gesättigte Keton **12** überführt. Hydrierungen dieser Art führen bei Bicyclo[4.4.0]dec-1-en-3-on-Derivaten unter stereoelektronischer Kontrolle zu Verbindungen mit *trans*-verknüpften Ringen [15]. Das enantiomere Keton **12** wurde durch chemischen Abbau eines Gemisches von (+)- α -Eudesmol (**13**) und (+)- β -Eudesmol (**14**) (Verhältnis 9:7) gewonnen (Schema 2).

Dazu überführte man zunächst die beiden Sesquiterpenalkohole **13** und **14** durch katalytische Hydrierung mit Pd auf Aktivkohle (10%) in Äthanol in die diastereomeren Dihydroeudesmole **15** und **16**. Die beiden Isomere **15** und **16** bildeten sich unter die-

³⁾ Vgl. dazu die Ergebnisse der Singulett-Sauerstoff-Reaktion von $\Delta^4(6)$ -*p*-Menthen [11].

Schema 2



sen Bedingungen im Verhältnis 38:62⁴). Im Hauptprodukt sind die beiden Methylgruppen *cis*-diaxial angeordnet [19]. Kleinere Mengen dieser Alkohole wurden durch präparative Gas-Chromatographie zur analytischen Charakterisierung in reiner Form abgetrennt. Sie stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Dihydroverbindungen **15** und **16** gut überein [16] [18]. Der weitere Abbau wurde jedoch mit dem Epimerengemisch durchgeführt, da eine Trennung von **15** und **16** in grösseren Mengen sehr zeitraubend [18] und für die vorliegenden Zwecke unnötig ist. Das Gemisch der Dihydroeudesmole **15** und **16** wurde mit Phosphoroxychlorid in Pyridin umgesetzt, wobei man in 90proz. Ausbeute erwartungsgemäss ein Gemisch der vier Olefine **17** (30,3%), **18** (49%), **19** (8%) und **20** (12,7%)¹ erhielt [20]. Das Gemisch dieser Olefine ergab nach der Behandlung mit Osmiumtetroxid/Natriummetaperjodat [21] die vier Ketone (–)-**12**, **21**, **22** und **23**. Die beiden C₁₄-Ketone **21** und **22** liessen sich durch Chromatographie an Kieselgel leicht von den C₁₂-Ketonen (–)-**12** und **23** [16] [20] abtrennen, welche ihrerseits mit Hilfe der präparativen Gas-Chromatographie in reiner Form erhalten werden konnten. (–)-**12** besitzt eine spezifische Rotation von $[\alpha]_D^{20} = -43,9^\circ$ und unterscheidet sich auch in den spektroskopischen Daten deutlich von **23**, für welches ein Wert von $[\alpha]_D^{20} = +3,7^\circ$ gemessen wurde. Demgegenüber besitzen (–)-**12** und das durch *Birch*-Reduktion gewonnene Keton (+)-**12** identische gas-chromatographische Retentionszeiten und spektroskopische Daten. Die spezifischen Rotationen von (+)-**12** und (–)-**12** sind innerhalb der Fehlergrenze entgegengesetzt gleich. Daraus folgt für das natürliche (+)-C₁₂-Keton **6** die 6*S*, 10*S*-Konfiguration.

Im Gegensatz zu dem relativ häufigen Vorkommen von nor-Sesquiterpen-Derivaten (C₁₄) in den verschiedenen ätherischen Ölen sind uns bisher nur zwei Beispiele von C₁₂-Verbindungen zur Kenntnis gelangt⁵)⁶), deren C₃-Seitenkette an einem Ringssystem aus entsprechenden Sesquiterpenen im Verlaufe des biogenetischen Prozesses offenbar entfernt wurde. So nimmt man Hedycaryol (**24**) [27] als Precursor des Pregeijerens (**25**) [25] an, während das Geosmin (**27**) [28] auf ein Sesquiterpen der Eudesman-Reihe **26** zurückgeführt werden kann.

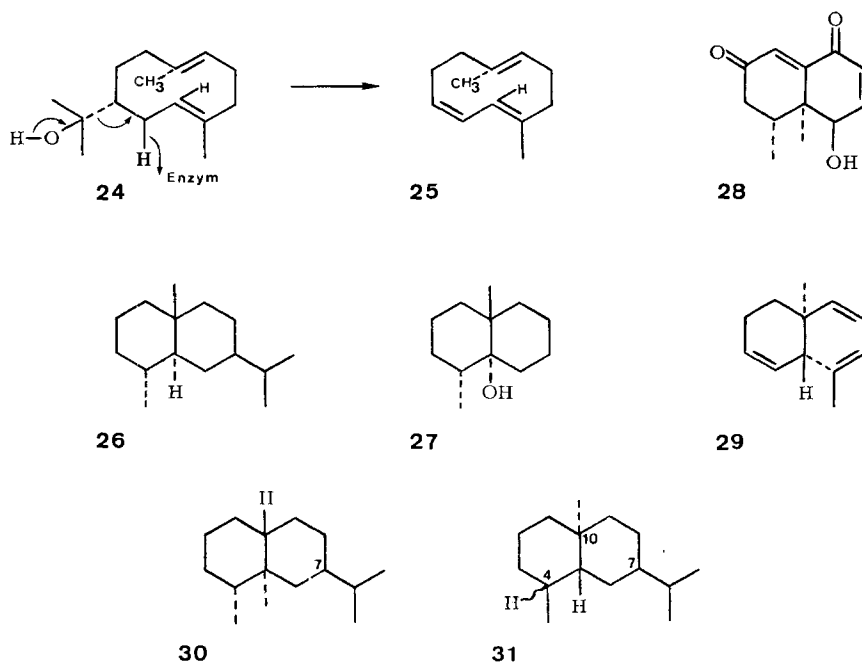
Auf die gleiche Weise kann man die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen C₁₂-Ketone **5** und (+)-**6** als entsprechende Abkömmlinge von Sesquiterpenen der Valencan- (**30**) [9] bzw. 5-*epi*, 10-*epi*-Eudesman-Reihe (**31**) deuten, die durch enzymatische Aktivität am C(7) des Kohlenstoffgerüsts entstanden sind.

Beide Arten von Sesquiterpenen finden sich im Réunion-Vetiveröl [2] [29] und können biogenetisch auf das hypothetische Kation **32** der 4-*epi*, 10-*epi*-Reihe als

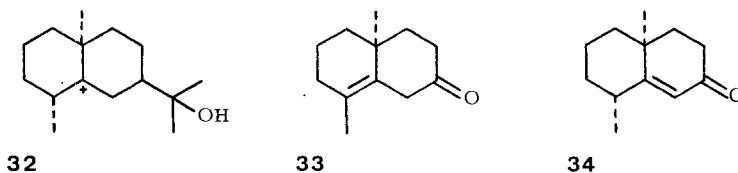
⁴) In einem Lösungsmittelgemisch von Methanol/Eisessig 4:1 liefert die Pd/C-Hydrierung von **13** und **14** die beiden Dihydroverbindungen zu etwa gleichen Teilen [16]. Dagegen entsteht bei der katalytischen Hydrierung mit Pt-Katalysatoren [16] [17] oder auch *Raney*-Nickel [18] vorwiegend das Isomere **16** (80–90% des Diastereomerengemisches).

⁵) Zusätzlich wurde in unserem Laboratorium von *Thomas* [22] optisch aktives Geijeron im ätherischen Öl von *Juniperus communis* L. aufgefunden. Die Vermutung liegt nahe, dass das Keton ein Produkt der Biogenese ist. Es handelt sich wahrscheinlich nicht um ein aus einem monocyclischen Precursor – abgeleitet von Germacren D [23] – gebildetes Artefakt, welches in ähnlicher Beziehung stehen würde wie Geijeren (**29**) [24] zu Pregeijeren (**25**) [25].

⁶) Nach Fertigstellung des Manuskriptes erschien eine Veröffentlichung über die Isolierung von Narchinol A (**28**) [26], eines C₁₂-Diketoalkohols aus dem ätherischen Öl von *Nardostachys chinensis*, welcher sich wahrscheinlich von einem Sesquiterpen des Valencan-Typs ableitet.



gemeinsame Vorstufe zurückgeführt werden [30]. Diese Annahme wird auch durch die Stereochemie von **5** gestützt.



Demgegenüber weist (+)-**6** eine am C(4) entgegengesetzte Konfiguration auf, als man dies aufgrund biogenetischer Überlegungen folgern würde. (+)-**6** ist demnach entweder ein Produkt der Biogenese oder im Verlaufe der Isolierung aus dem β , γ -ungesättigten Keton **33** oder aber aus dem thermodynamisch weniger stabilen **34** (über das Dienol) gebildet worden.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Aufarbeitung der Reaktionsgemische erfolgte (wenn nichts anderes vermerkt) durch Aufnehmen des Gemisches in Äther, Waschen der organischen Phase mit gesättigter NaCl-Lösung bis zum Neutralpunkt, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen unter Vakuum im Rotationsverdampfer. – Für die präparative Säulenchromatographie wurde (wenn nichts anderes vermerkt) Kieselgel *Merck* (Korngrösse 0,05–0,2 mm; 100fache Menge) verwendet. – Für die Dünnschichtchromatographie dienen *Merck*-DS-Fertigplatten F₂₅₄. Die Substanzflecke wurden durch Einwirkung von Joddämpfen oder durch Besprühen mit einer Anisaldehyd-Lösung sichtbar gemacht (je 10 ml Anisaldehyd und konz. Schwefelsäure in 200 ml Äthanol). – Gaschromatographische Untersuchungen wurden mit einem *Varian Aerograph*-Gas-Chromatographen, Modell 1800, durchgeführt. Dabei gelangten folgende gepackte Glaskolonnen (A–D) zur Anwendung: A) Silicon SE-30, 5% auf Chromosorb W 95 60/80 mesh, Länge 2,8 m, \varnothing 6 mm; B) Carbo-

wax 20M, 5% auf Chromosorb W 95 60/80 mesh, Länge 2,8 m, \varnothing 6 mm; C) Silicon SE-30, 5% auf Chromosorb W 95 80/100 mesh, Länge 3 m, \varnothing 4 mm; D) Carbowax 20M, 15% auf Chromosorb W 85 80/100 mesh, Länge 1,5 m, \varnothing 4 mm. Trägergas: Helium; Trägergasgeschwindigkeit: 42 ml/Min. – Die Retentionszeiten (R_t) sind in Minuten angegeben (Kolonne und Kolonnentemperatur in Klammern). – Schmelzpunkte (Smp.) sind nicht korrigiert und wurden in offenen Kapillaren im Ölbad bestimmt. – Die spezifischen Drehungen wurden in Chloroformlösung gemessen (Konzentration (c) in Klammern). – Die IR.-Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer*-Gitterspektrophotometer, Modell 125, aufgenommen. Für die Angabe der Intensität sind folgende Abkürzungen verwendet worden: *s* = stark, *m* = mittel, *w* = schwach, *sh* = Schulter. – Die UV.-Spektren wurden in Äthanol auf einem *Optica*-Spektrophotometer, Modell CF 4, gemessen. – Die NMR.-Spektren wurden mit einem *Varian-A-60*-Spektrometer (60 MHz) mit Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Als Lösungsmittel diente CCl_4 (falls nichts anderes vermerkt). Die chemischen Verschiebungen sind in δ -Werten (ppm) angegeben. Es wurden folgende Abkürzungen verwendet: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *m* = Multipllett, *J* = Kopplungskonstante in Hz. – Zur Anfertigung der Massen-Spektren (MS.) diente ein *Atlas* CH4-Gerät. Elektronenenergie 70 V. Es werden das Signal des Molekelions (M) und die vier stärksten Signale (nach abnehmender Intensität) aufgeführt. Das stärkste Signal ist mit (B) gekennzeichnet.

1. Isolierung der Ketone 5 und (+)-6. 1 kg Vetiveröl *Bourbon* (Réunion), 150 ml Eisessig und 300 g *Girard*-Reagenz P (Pyridinium-acetylhydrazid-hydrochlorid) wurden in 1500 ml wasserfreiem Äthanol gelöst und während 1 Std. unter Stickstoffatmosphäre am Rückfluss gekocht [3]. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz auf 6 kg Eis geschüttet, welches zuvor mit einer wässrigen Lösung von 90 g Natriumhydroxid versetzt worden war. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, bei 0° 5mal mit je 1500 ml Äther gewaschen und mit 1500 ml 36proz. Salzsäure angesäuert. Man liess die Lösung bei Raumtemperatur 90 Min. stehen, extrahierte mit Äther (5 Portionen, je 2000 ml) und wusch die ätherischen Auszüge mit Natriumhydrogencarbonat- und ges. NaCl-Lösung neutral. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand (123 g) über eine *Vigreux*-Kolonne (Länge 12 cm) fraktioniert.

Tabelle 1. Destillative Fraktionierung der rohen Ketonfraktion (123 g)

Fraktion	Siedebereich (°C)	Druck (Torr)	Menge (g)
1	23– 83	0,03	3,3
2	83– 87	0,03	10,7
3	87–100	0,03	14,7
4	100–105	0,03	14,7
5	105–106	0,03	23,8
6	106–107	0,03	25,5
7	107–108	0,03	6,3
Rückstand			22,5
Total			121,5

Aufgrund von gas-chromatographischen Analysen (C/185°) handelt es sich bei den Fraktionen 1, 2 und 3 um komplizierte Gemische, welche die Titelverbindungen **5** und (+)-**6** als Hauptkomponenten enthalten. Fraktion 4 ist eine Übergangsfraction und wurde nicht weiter untersucht. Die Fraktionen 5, 6 und 7 bestehen zur Hauptsache aus einem ca. 1:1-Gemisch von (+)-Isonootkaton ((+)- α -Vetivon) (**1**) und (–)- β -Vetivon (**2**).

Die Fraktionen 1–3 wurden mit Hilfe einer Drehbandkolonne nochmals fraktioniert destilliert.

In den Fraktionen 10 und 11 findet sich das Keton **5** stark angereichert (Gehalt mindestens 80%).

Die Fraktionen 13 und 14 enthalten das Khusimon (**3**) (ca. 40%) und das Keton (+)-**6** (ca. 30%) als Hauptbestandteile.

a) (+)-(*1S*, *10R-1*, *10-Dimethylbicyclo[4.4.0]dec-6-en-3-on*) (**5**). Zur weiteren Reinigung der Fraktionen 10 und 11 (6,3 g) wurden diese in 30 ml Äthanol gelöst und bei 20° zu einer Lösung von

Tabelle 2. Destillative Fraktionierung der Fraktionen 1–3 (28,7 g) auf der Drehbandkolonne

Fraktion	Siedebereich (°C)	Druck (Torr)	Menge (g)
8	75–87	13	0,9
9	87–114	13	2,0
10	114–127	13	3,0
11	127–136	13	3,3
12	69–75	0,05	4,2
13	75–98	0,05	7,3
14	98–104	0,05	1,5
15	104–112	0,05	1,0
Rückstand			4,5
Total			27,7

10 g Semicarbazidhydrochlorid und 8 ml Pyridin in 60 ml Äthanol/Wasser 1:1 getropft. Der nach wenigen Min. sich bildende kristalline Niederschlag wurde aus Äthanol/Wasser mehrere Male umkristallisiert, bis sich der Smp. und die spezifische Rotation nicht mehr änderten. Ausbeute 2,4 g; Smp. 210–210,5° (Zers. ab 200°); $[\alpha]_D^{20} = +102^\circ$ (2,0% in Eisessig). Das Semicarbazon (2,35 g) wurde in 15 ml Eisessig gelöst und nach Zusatz von 1,8 g Brenztraubensäure [31] und 0,8 g Natriumacetat während 1 Std. am Rückfluss gekocht. Das mit Wasser verdünnte Reaktionsgemisch wurde mit Äther aufgearbeitet und das Rohprodukt im Kugelrohr (80°/0,01 Torr) destilliert. Man erhielt das Keton **5** (1,6 g; 0,16% bez. auf Vetiveröl) als farbloses Öl, welches nach längerem Stehen kristallisierte. $R_t = 5,9$ (C/185°); Smp. 27,5°; $[\alpha]_D^{20} = +101,2^\circ$ (1,2). – UV.-Spektrum: $\lambda_{\max} = 205$ nm (Endabsorption). – IR.-Spektrum (Film): 1710 (s), 1670 (sh), 1450 (s), 1430 (s), 1380, 1370, 1290 (s), 1245, 1183 (s), 1036, 980, 970, 960, 940, 895, 870, 835 (s), 813 (s), 735 (s) cm^{-1} . – NMR.-Spektrum: 0,90 (s, 3H); 0,91 (d, $J = 6, 3\text{H}$); 5,45 (m, 1H). – MS.: m/e : 178 (M), 79 (B), 178, 93, 136.

b) (+)-(6S, 10S)-6,10-Dimethylbicyclo[4.4.0]dec-1-en-3-on ((+)-**6**). Die Fraktionen 13 und 14 (8,8 g) wurden vereinigt und mit Hilfe einer Fischer-Spaltrohr-Kolonne fraktioniert. Die Anteile mit einem Siedepunkt zwischen 66,5° und 68°/0,05 Torr (4,1 g) stellten ein ca. 1:1-Gemisch von Khusimon (**3**) und Keton (+)-**6** dar und wurden an Kieselgel chromatographiert.

Die Fraktionen 1–28 (je 500 ml, eluiert mit Hexan/Methylenchlorid 98:2 bis 50:50) ergaben 0,4 g öliges Material, welches nicht näher untersucht wurde.

Die Fraktionen 29–35 (je 500 ml, eluiert mit Hexan/Methylenchlorid 50:50) lieferten beim Eindampfen 1,5 g einheitliches Khusimon (**3**), welches nach einiger Zeit kristallisierte. Durch Umkristallisieren aus Pentan und Sublimation (60°/0,05 mm) konnte ein einheitliches Präparat gewonnen werden. $R_t = 9,7$ (C/185°); Smp. 77–78,5°; $[\alpha]_D^{20} = -117,4^\circ$ (9,5). Diese physikalischen und die spektroskopischen Daten stimmen völlig mit den Literaturangaben [6] für das Khusimon überein.

Die Fraktionen 36–41 (je 500 ml, eluiert mit Hexan/Methylenchlorid 40:60) enthielten Gemische (0,20 g) und wurden verworfen.

Die Fraktionen 42–51 (je 500 ml, eluiert mit Methylenchlorid) ergaben beim Eindampfen 1,5 g (0,15% bez. auf Vetiveröl) (+)-**6** in über 98proz. Reinheit. Nach der Destillation im Kugelrohr (70°/0,05 Torr) erhielt man ein farbloses Öl. $R_t = 8,0$ (C/185°); $[\alpha]_D^{20} = +201,7^\circ$ (2,0). – UV.-Spektrum: $\lambda_{\max} = 240$ nm ($\epsilon = 15600$). – IR.-Spektrum (CCl₄): 3060 (w), 1675 (s), 1615 (s), 1460 (s), 1450, 1420, 1380, 1310, 1275 (s), 1268 (s), 1240 (s), 1225, 1195, 935, 890, 873 (s), 853, 510 cm^{-1} . – NMR.-Spektrum (CCl₄): 1,06 (d, $J = 6, 3\text{H}$); 1,25 (s, 3H); 5,61 (d, $J = 2, 1\text{H}$). – MS.: m/e 178 (M und B), 136, 121, 122, 135.

2. Chemischer Abbau von (+)-Isonootkaton ((+)- α -Vetivon) (1**).** Das bei der Destillation der Ketonfraktion anfallende 1:1-Gemisch von (+)-Isonootkaton (**1**) und (–)- β -Vetivon (**2**) (siehe vorhergehender Abschnitt, Fraktionen 5–7) war in grösseren Mengen äusserst schwierig zu trennen und wurde als solches eingesetzt. Auch die im Laufe des chemischen Abbaus erhaltenen Zwischenprodukte **7a** und **8a**, **7b** und **8b** resp. **7c** und **8c** fielen als schwer trennbare Gemische an und wurden deshalb nicht näher charakterisiert. Erst auf der Stufe der Ketone **5** und **11** gelang

eine einfache Trennung aufgrund der verschiedenen Reaktivität der Fünfring- bzw. Sechsring-carbonylgruppe.

21,8 g (100 mMol) des 1:1-Gemisches von **1** und **2** wurden in 100 ml trockenem Äther gelöst und unter Rühren zu einer Lösung von 1,5 g (39,5 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml trockenem Äther getropft, wobei das Lösungsmittel leicht zum Sieden kam. Man liess 12 Std. bei Raumtemperatur rühren, hydrolysierte den Ansatz durch tropfenweise Zugabe von 20 ml 10proz. Natronlauge und wusch den Niederschlag sorgfältig mit Äther aus. Nach dem Aufarbeiten wurde das rohe Gemisch der Allylalkohole **7a** und **8a** (21,0 g) mit 60 ml Acetanhydrid und 150 ml Pyridin versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur acetyliert. Das überschüssige Acetanhydrid und Pyridin wurden im Vakuum entfernt, der Ansatz mit 200 ml 2*N* Schwefelsäure versetzt und mit Äther aufgearbeitet.

Das Gemisch der Acetate **7b** und **8b** (23,5 g) wurde in 300 ml trockenem Äther gelöst und zu einer Lösung von 4,23 g (604 mMol) Lithium in 1400 ml kondensiertem Ammoniak getropft. Man liess bei Raumtemperatur 2 Std. rühren (Rückfluss), fügte 35 g Ammoniumchlorid bei (Entfärbung der blauen Lösung) und liess das Ammoniak über Nacht abdampfen. Nach der Aufarbeitung des Rückstandes mit Äther/Wasser wurde das Rohprodukt an 500 g Aluminiumoxid *Woelm* (neutral, Akt. II) chromatographiert. Hexan eluierte 10,0 g eines 1:1-Gemisches der Kohlenwasserstoffe **7c** und **8c**.

Dieses Gemisch (10 g) wurde in Benzol/Methanol 1:1 (100 ml) gelöst und in Gegenwart von 50 mg Rose Bengale (*Fluka*) und 50 mg Hydrochinon bei 20° unter Sauerstoff belichtet. Für diese photochemische Reaktion diente eine der üblichen Belichtungsapparaturen aus Pyrexglas mit wassergekühltem Lampenschacht (Fassungsvermögen: 200 ml Reaktionslösung; Strahlenquelle: Hg-Hochdruckbrenner, Typ *Philips* HPK, 125 W). Nach ca. 35 Min. war die Sauerstoffaufnahme (1225 ml) beendet. Der Belichtungsansatz wurde bei 20° im Vakuum eingeeengt und die Lösung des Rückstandes in 100 ml Äther bei 20° tropfenweise mit 15 ml Bortrifluorid-Ätherat versetzt. Man liess 1 Std. stehen, versetzte den Ansatz mit Wasser und arbeitete mit Äther auf. Das Rohprodukt (7,6 g) wurde an 150 g Aluminiumoxid *Woelm* (neutral, Akt. II) chromatographiert.

Nach einer Vorfraktion (0,75 g, eluiert mit 500 ml Hexan) wurde mit Hexan/Äthylacetat 7:3 (350 ml) eine Fraktion (5,7 g) eluiert, welche die beiden Ketone **5** und **11** (1:1) enthielt. Dieses Gemisch wurde zusammen mit 2 ml Eisessig und 5,7 g *Girard*-Reagenz T (Trimethylammonium-acethydrazid-hydrochlorid) [13] in 100 ml Äthanol während 90 Min. am Rückfluss gekocht. Die Hauptmenge des Lösungsmittels wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und mit Äther extrahiert. Der eingedampfte Ätherextrakt (2,8 g) enthielt zu über 90% das Sechsring-Keton **5**, während das reaktivere Fünfring-Keton **11** als *Girard*-Derivat in der wässrigen Phase zurückblieb.

Das rohe Keton **5** wurde durch Umkristallisation seines Semicarbazons und Regenerierung der Carbonylverbindung gereinigt (siehe vorangehender Abschnitt).

Semicarbazon: Smp. 210–210,5° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +99,5^\circ$ (2,0% in Eisessig). Ein Misch-Smp. mit dem Semicarbazon von natürlichem **5** aus Vetiveröl zeigte keine Depression. Die chromatographischen und spektroskopischen Daten des freien Ketons **5** stimmen mit denjenigen des Naturproduktes völlig überein.

3. Bestimmung der Konstitution und absoluten Konfiguration des Ketons (+)-6. (\pm)-*trans*-6,10-Dimethylbicyclo[4.4.0]dec-1-cn-3-on (**6**) wurde nach der Vorschrift von *Caine et al.* [14] (ausgehend von 2,6-Dimethylcyclohexanon) hergestellt. Das Produkt wurde an Kieselgel chromatographiert und aus Pentan bei –30° umkristallisiert. Smp. 27° (Literatur [14]: Smp. 28–29°).

Die chromatographischen und spektroskopischen Daten dieser Verbindung stimmen mit Ausnahme des Smp. und der optischen Drehung vollkommen mit denen des natürlichen Ketons (+)-**6** überein.

a) *Reduktion des natürlichen Ketons (+)-6 mit Lithium in Ammoniak.* 600 mg (3,37 mMol) (+)-**6** in 10 ml abs. Äther wurden innerhalb 10 Min. unter Rühren zu einer Lösung von 100 mg (14,3 mMol) Lithium in 80 ml kondensiertem Ammoniak getropft. Man liess unter Rückfluss 4 Std. rühren, versetzte mit 1,5 g Ammoniumchlorid und liess das Ammoniak abdampfen. Nach der Aufarbeitung mit Äther/Wasser wurde das Rohprodukt (550 mg) mit Hexan/Methylenchlorid chromatographiert, worauf 180 mg (30% d. Th.) (1*R*, 6*S*, 10*S*)-(+)–6,10-Dimethylbicyclo[4.4.0]

decan-3-on ((+)-**12**) als farbloses Öl erhalten wurden. Zur Analyse wurde eine Probe im Kugelrohr (80°/0,01 Torr) destilliert. $R_t = 4,28$ (C/200°). $[\alpha]_D^{20} = +39,0^\circ$ (1,0). – IR.-Spektrum (Film): 1710 (s), 1460 (s), 1420, 1382, 1308, 1280, 1250, 1175, 1160, 1118, 995 (w), 975 (w), 935 (w), 568 (w), 537 (w), 500 (w) cm^{-1} . – NMR.-Spektrum (CCl_4): 0,83 (d, $J = 5, 3\text{H}$); 1,05 (s, 3H). – MS.: m/e 180 (M), 109 (B), 41, 55, 95.

b) *Chemischer Abbau von Eudesmol*. – 1. *Reinigung von Eudesmol*. Eine aus Eucalyptusöl-Nachläufen gewonnene rohe Eudesmolfraktion (46,5 g, teilweise kristallin) wurde an 800 g Kieselschicht chromatographiert (Säulenlänge 100 cm, \varnothing 4,5 cm).

Die Fraktionen 1–31 (je 500 ml, eluiert mit Petroläther 50–70°/Methylenchlorid 98:2 bis 50:50) ergaben ein Öl (7,0 g), welches verworfen wurde.

Die Fraktionen 32–47 (je 500 ml, eluiert mit Petroläther/Methylenchlorid 50:50 bis 20:80) lieferten beim Eindampfen ein kristallines Produkt (30,5 g), Smp. 68–73°, bei welchem es sich aufgrund des NMR.-Spektrums und von gas-chromatographischen Untersuchungen um ein Gemisch aus α -Eudesmol (**13**), β -Eudesmol (**14**) und γ -Eudesmol handelte. Das α - und das β -Isomere waren weder auf Carbowax- noch auf Silicon-Kolonnen voneinander zu unterscheiden, jedoch wies das γ -Isomere auf beiden Kolonnen kürzere Retentionszeiten auf. Durch vierfaches Umkristallisieren aus Pentan erhielt man ein Produkt (10,2 g), welches nur noch Spuren (< 2%) von γ -Eudesmol enthielt (gas-chromatographisch abgetrennt und anhand des MS. identifiziert). Aus dem NMR.-Spektrum des Gemisches (Signale der angulären Methylgruppe) liess sich auf ein Verhältnis von $\sim 9:7$ für **13** und **14** schliessen. Smp. 80,5–81°; $[\alpha]_D^{20} = +33,7^\circ$ (2,6). Literaturwerte [32] für α -Eudesmol: Smp. 75°; $[\alpha]_D^{20} = +28,6^\circ$ und β -Eudesmol: Smp. 76°; $[\alpha]_D^{20} = +63,8^\circ$.

2. *Katalytische Hydrierung von Eudesmol*. 5,2 g (23,4 mMol) des 9:7-Gemisches von **13** und **14** wurden in 70 ml Äthanol bei Raumtemperatur in Gegenwart von 200 mg Pd/C (10proz., *Fluka AG*) während 6 Std. hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand (5,2 g) zeigte bei der Gas-Chromatographie (D/220°) die Anwesenheit der beiden Alkohole **15** und **16** im Verhältnis $\sim 38:62$, die nur sehr mühsam voneinander zu trennen waren [18]. Durch präparative Gas-Chromatographie (B/210°) liessen sich jedoch reine Proben der Diastereomeren gewinnen:

Dihydroeudesmol 15. $R_t = 8,8$ (D/220°) oder 12,4 (C/180°). Smp. 80° (Lit. [16]: Smp. 73–75,5°; [18]: 87,5°); $[\alpha]_D^{20} = -16,4^\circ$ (0,9) (Lit. [16]: $[\alpha]_D = -12,8^\circ$ (1,9 in CHCl_3)). – IR.-Spektrum (CCl_4): 3620, 3500 (m), 1460 (s), 1377 (s), 1367 (sh), 910 (m) cm^{-1} . – NMR.-Spektrum ($\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$): 0,80 (s, 3H); 0,82 (d, $J = 5,5, 3\text{H}$); 1,15 (s, 6H). – MS.: m/e 209 (M–15), 59 (B), 151, 109, 166.

Dihydroeudesmol 16. $R_t = 11,1$ (D/220°) oder 14,8 (C/180°); Smp. 84–85° (Lit. [16]: Smp. 85,5–86°; [18]: 87,5°); $[\alpha]_D^{20} = +17,7^\circ$ (1,2) (Lit. [16]: $[\alpha]_D = +18,1^\circ$ (2,1 in CHCl_3)). – IR.-Spektrum (CCl_4): 3620, 3480, 1655 (s), 1395 (s), 1370 (sh), 910 (m) cm^{-1} . – NMR.-Spektrum ($\text{CCl}_4/\text{CDCl}_3$): 0,88 (d, $J = 7, 3\text{H}$); 0,89 (s, 3H); 1,17 (s, 6H). – MS.: m/e 209 (M–15), 59 (B), 109, 166, 95.

3. *Dehydratisierung der Dihydroeudesmole 15 und 16*. 16 ml Phosphoroxychlorid wurden bei 0° zu 66 ml trockenem Pyridin getropft und zu dieser Lösung das in 6 ml Pyridin gelöste 38:62-Gemisch der Dihydroeudesmole **15** und **16** (2,0 g, 8,90 mMol) tropfenweise bei 0° gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt, auf Eis gegossen und mit Äther extrahiert. Nach dem Waschen der organischen Phase mit Wasser, 10proz. Salzsäure, ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand (1,65 g; 90% d. Th.) bestand aus den 4 isomeren Kohlenwasserstoffen **17** (30,3%), **18** (49%), **19** (8%) und **20** (12,7%), von denen **18** und **19** identische Retentionszeiten aufwiesen (C/180°: 3 Pike mit $R_t = 6,80, 7,85$ und 9,50; D/180°: 3 Pike mit $R_t = 5,60, 6,90$ und 8,91). Die Verbindung **20** mit der längsten Retentionszeit wurde durch präparative Gas-Chromatographie (B/180°) abgetrennt. NMR.-Spektrum (CCl_4): 0,92 (d, $J = 7, 3\text{H}$); 0,97 (s, 3H) und 1,63 (s, 6H) neben anderen Signalen.

Die analoge Dehydratisierungsreaktion wurde mit einer kleinen Menge von reinem **15** durchgeführt. Die gas-chromatographische Analyse des Rohproduktes zeigte, dass nur die zwei Kohlenwasserstoffe **17** und **19** (Verhältnis 3,5:1) entstanden waren. **17**: $R_t = 6,80$ (C/180°) resp. 5,60 (D/180°). **19**: $R_t = 7,85$ (C/180°) resp. 6,90 (D/180°).

4. *Oxydation der Olefine 17–20 mit Osmiumtetroxid/Natriumperjodat*. Das oben beschriebene Gemisch der 4 Kohlenwasserstoffe **17–20** (1,56 g, 7,55 mMol) wurde in einem Gemisch von 130 ml

Aceton, 20 ml Wasser und 3 ml Eisessig gelöst und bei Raumtemperatur mit 600 mg (2,36 mMol) Osmiumtetroxid versetzt. Nach 15 Min. Rühren bei 22° wurde die dunkle Lösung portionenweise mit 5,0 g (23,4 mMol) Natriummetaperjodat versetzt und über Nacht weitergeführt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Äther aufgearbeitet. Das Rohprodukt (2,4 g), welches noch erhebliche Mengen Osmiumtetroxid enthielt, wurde an Kieselgel chromatographiert. Hexan/Methylenchlorid (3:1) eluierte zunächst 800 mg eines Gemisches der Ketone **21** und **22** (Verhältnis 2:3), dann folgte eine Übergangsfraction (180 mg), dann 275 mg eines Gemisches der Ketone (-)-**12** und **23** (Verhältnis 2:3) und schliesslich noch 450 mg stark verunreinigte Fraktionen von (-)-**12** und **23**.

Aus der 800-mg-Fraktion wurde durch präparative Gas-Chromatographie (A/170–250°/6° pro Min.) **22** als einheitliches Öl isoliert. $R_t = 6,90$ (C/200°). $[\alpha]_D^{20} = +5,4^\circ$ (2,4). – IR.-Spektrum (Film): 1710 (s), 1450 (s), 1380 (s), 1370 (s), 1350 (s), 1155 (m), 975 (m) cm^{-1} . – NMR.-Spektrum (CCl_4): 0,90 (d, $J = 7, 3\text{H}$); 0,92 (s, 3H); 2,05 (s, 3H). – MS.: m/e 208 (M), 43 (B), 83, 109, 95.

Die beiden Ketone (-)-**12** und **23**, beides farblose Öle, wurden durch präparative Gas-chromatographie (A/170–250°/4° pro Min.) aus der 275 mg-Fraktion in reiner Form isoliert:

(+)-(1S, 6R, 10S)-6,10-Dimethylbicyclo[4.4.0]decan-3-on (**23**). $R_t = 4,75$ (C/200°); $[\alpha]_D^{20} = +3,7^\circ$ (0,65). – IR.-Spektrum (Film): 1715 (s), 1460 (s), 1420, 1387 (s), 1235 (s), 1180, 1148, 1107, 1035, 1025, 998, 978, 940, 760 cm^{-1} . – NMR.-Spektrum (CCl_4): 0,93 (d, $J = 7, 3\text{H}$); 1,13 (s, 3H). – MS.: m/e 180 (M), 109 (B), 55, 41, 123.

(-)-(1S, 6R, 10R)-6,10-Dimethylbicyclo[4.4.0]decan-3-on ((-)-**12**). $R_t = 4,28$ (C/200°); $[\alpha]_D^{20} = -43,9^\circ$ (1,0). – IR., NMR.- und Massen-Spektrum sind deckungsgleich mit den Spektren von (+)-**12**.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] L. A. Burk & M. D. Soffer, *Tetrahedron Letters* 1971, 4367.
- [2] J. Garnero, *Parf. Cosm. Sav. France* 1971, 569.
- [3] A. St. Pfau & Pl. A. Plattner, *Helv.* 22, 640 (1939).
- [4] J. A. Marshall & N. H. Andersen, *Tetrahedron Letters* 1967, 1611; K. Endo & P. de Mayo, *Chem. Commun.* 1967, 89.
- [5] J. A. Marshall & P. C. Johnson, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 2750 (1967).
- [6] D. C. Umavani, R. Seshadri, K. G. Gore & K. K. Chakravarti, *The Flavour Industry* 1, 623 (1970).
- [7] G. K. Trivedi, P. S. Kalsi & K. K. Chakravarti, *Tetrahedron* 20, 2631 (1964).
- [8] N. H. Andersen, *Phytochemistry* 9, 145 (1970).
- [9] J. A. Marshall & T. M. Warne Jr., *J. org. Chemistry* 36, 178 (1971).
- [10] A. S. Hallsworth, H. B. Henbest & T. I. Wrigley, *J. chem. Soc.* 1957, 1969.
- [11] K. H. Schulte-Elte, M. Gadola & B. L. Müller, *Helv.* 54, 1870 (1971).
- [12] G. Ohloff, J. Becker & K. H. Schulte-Elte, *Helv.* 50, 705 (1967).
- [13] I. C. Nigam & L. Levi, *Analyt. Chemistry* 35, 1087 (1963).
- [14] D. Caine & F. N. Tuller, *J. org. Chemistry* 34, 222 (1969); J. A. Marshall & D. J. Schaeffer, *J. org. Chemistry* 30, 3642 (1965).
- [15] G. Stork & S. D. Dayling, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 1761 (1964).
- [16] E. von Rudloff & H. Erdtmann, *Tetrahedron* 18, 1315 (1962).
- [17] C. H. Heathcock & R. Ratcliffe, *J. Amer. chem. Soc.* 93, 1746 (1971).
- [18] H.-P. Korthals, D. Merkel & M. Mühlstädt, *Liebigs Ann. Chem.* 745, 39 (1971); siehe S. 54 und 55.
- [19] W. Cocker & T. B. H. McMurphy, *Tetrahedron* 8, 181 (1960); siehe S. 187 und 200 sowie dort zit. Ref.
- [20] L. Ruzicka, A. H. Wind & D. R. Koolhaas, *Helv.* 14, 1132 (1931); L. Ruzicka, Pl. A. Plattner & A. Fürst, *Helv.* 25, 1364 (1942).
- [21] R. Pappo, D. S. Allen Jr., R. U. Lemieux & W. S. Johnson, *J. org. Chemistry* 21, 478 (1956).
- [22] A. F. Thomas, *Helv.* 55, 2429 (1972).
- [23] K. Yoshihara, Y. Ohta, T. Sakai & Y. Hirose, *Tetrahedron Letters* 1969, 2263.
- [24] M. D. Sutherland, *Chemistry & Ind.* 1959, 1120; *Austr. J. Chem.* 17, 75 (1964); A. J. Birch, J. Grimshaw, A. R. Penfold, N. Sheppard & R. N. Speake, *J. chem. Soc.* 1961, 2286.
- [25] R. V. H. Jones & M. D. Sutherland, *Austr. J. Chemistry* 21, 2255 (1968).

- [26] H. Hikino, Y. Hikino, S. Koakutsu & T. Takemoto, *Phytochemistry* **11**, 2097 (1972).
 [27] R. V. H. Jones & M. D. Sutherland, *Chem. Commun.* **1968**, 1229.
 [28] N. N. Gerber, *Tetrahedron Letters* **1968**, 2971; J. A. Marshall & A. R. Hochstetler, *J. org. Chemistry* **33**, 2593 (1968).
 [29] R. Kaiser & P. Naegeli, *Tetrahedron Letters* **1972**, 2009.
 [30] D. F. MacSweeney, R. Ramage & A. Sattar, *Tetrahedron Letters* **1970**, 557.
 [31] E. B. Hershberg, *J. org. Chemistry* **13**, 542 (1948).
 [32] F. J. McQuillin & J. D. Parrack, *J. chem. Soc.* **1956**, 2973.

236. Intramolekulare Diels-Alder-Additionen in 6-(But-3-enyl)-6-methyl-cyclohexa-2,4-dien-1-on-Systemen; eine neue Synthese von Twistanderivaten

von H. Greuter [1] und H. Schmid

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

(25. VIII. 72)

Summary. Alkylation of the sodium salt of mesitol with 2-bromomethyl-buta-1,3-diene (**7**) in benzene and subsequent refluxing of the reaction mixture gave 7% 2-methylene-3-butenyl-mesitylether (**8**), 12% 5-methylene-1,3,8-trimethyl-tricyclo[4,3,1,0^{3,7}]-8-decen-2-one (**9**) and 44% 9-methylene-1,3,5-trimethyl-tricyclo[4,4,0,0^{3,8}]-4-decen-2-one (**10**), a twistane derivative. The same procedure, when applied to the sodium salt of 2,6-dimethyl-4-methoxyphenol, gave in 73% yield a 26:18:54 mixture of 2,6-dimethyl-4-methoxyphenyl-(2-methylene-3-butenyl)-ether (**11**), 1,3-dimethyl-8-methoxy-5-methylene-tricyclo[4,3,1,0^{3,7}]-8-decen-2-one (**12**), and 1,3-dimethyl-5-methoxy-9-methylene-tricyclo[4,4,0,0^{3,8}]-4-decen-2-one (**13**). The tricyclic ketones **9** and **10**, or **12** and **13**, were also obtained on heating **8** or **11** respectively at 176° in decane solution. Alkylation of the sodium salt of 2,6-dimethylphenol with 3-butenylbromide in boiling toluene gave 1,3-dimethyl-tricyclo[4,3,1,0^{3,7}]-8-decen-2-one (**17**) as the only tricyclic product in 8% yield. The structures of the twistane derivatives **10** and **13** as well as those of the ketones **9**, **12** and **17** were mainly deduced from spectroscopic data. Furthermore, the ketones **10** and **13** could be converted to the twistane derivatives **20** and **22**, possessing C₂-symmetry. On the other hand, compounds **9** and **17** gave only the asymmetric derivatives **18** and **21**.

Die Beobachtung, dass Dienone des Typus **1** beim Erhitzen eine intramolekulare *Diels-Alder*-Addition eingehen und dabei die Homotwistanderivate **2** und die Ketone

