

and the I-I-I angle is 178.6°. The  $I_5^-$  ions lie on the twofold rotation axes ( $x, 1/2, 0$ ) etc.; atoms I(3), I(4), I(5) are colinear (178.8°) with I(3)-I(4) 3.08 Å and I(4)-I(5) 2.76 Å. The angle I(4)-I(5)-I(4') is 84°.

The packing arrangement is shown diagrammatically in Fig. 5, looking along the  $a$  axis. The valinomycin units form layers centred at  $z \sim 1/8, 3/8$  etc. Successive layers are separated by layers of  $I_5^-$  ions at  $z = 0, 1/2$  etc., and layers of  $I_8^-$  ions at  $z = 1/4, 3/4$  etc. Looking along the  $c$  axis, valinomycin units centred at  $z = 0.13$  and 0.63 and units centred at  $z = 0.37$  and 0.87 form diamond-type hexagonal layers.

The residual electron density in the ( $F_0 - F_c$ )-maps appears around (0.5, 0.3, 0.25) etc. and may indicate disordered solvent molecules in this otherwise empty region of the structure. There are no abnormally short intermolecular contacts between valinomycin molecules, in particular none that could be responsible for the different conformation of C(25\*) of the D-HyV isopropyl group.

This work was carried out with the financial support of the *Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung*. We thank Prof. J. D. Dunitz for helpful discussions and Dr. Michael J. Healy for his painstaking help in the earlier stages of this study.

#### BIBLIOGRAPHY

- [1] C. Moore & B. C. Pressman, *Biochem. biophys. Res. Commun.* **15**, 562 (1964).
- [2] B. C. Pressman, *Fed. Proc.* **27**, 1283 (1968).
- [3] P. Müller & D. O. Rudin, *Biochem. biophys. Res. Commun.* **26**, 398 (1967).
- [4] V. T. Ivanov, J. A. Laine, N. D. Abdulaev, L. B. Senyavina, E. M. Popov, Yu. A. Ovchinnikov & M. M. Shemyakin, *Biochem. biophys. Res. Commun.* **34**, 803 (1969).
- [5] M. Ohnishi & D. W. Urry, *Biochem. biophys. Res. Commun.* **36**, 194 (1969).
- [6] M. Ohnishi & D. W. Urry, *Science* **178**, 1091 (1971).
- [7] D. H. Hayes, A. Kowalski & B. C. Pressman, *J. biol. Chemistry* **244**, 502 (1969).
- [8] D. F. Mayers & D. W. Urry, *J. Amer. chem. Soc.* **94**, 77 (1972).
- [9] M. Pinherton, L. K. Steinrauf & P. Dawkins, *Biochem. biophys. Res. Commun.* **35**, 512 (1969).
- [10] W. L. Duax, H. Hauptmann, C. M. Weeks & D. A. Norton, *Science* **176**, 911 (1972).
- [11] W. L. Duax, *Acta crystallogr. A* **28**, 2912 (1972).
- [12] M. Dobler, J. D. Dunitz & B. T. Kilbourn, *Helv.* **52**, 2573 (1969).

## 52. Synthese von 2,6-Diencarbonsäuren

Vorläufige Mitteilung<sup>1)</sup>

von György Fráter

SOCAR AG, Dübendorf

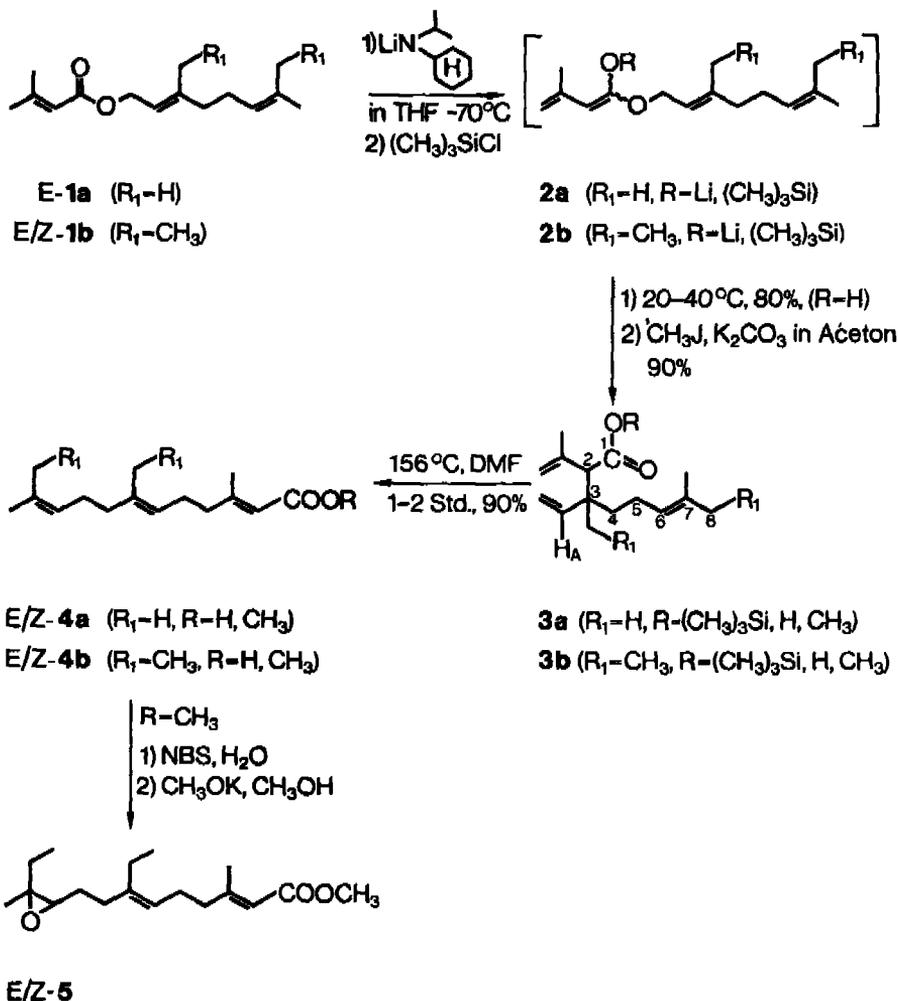
(20. XII. 74)

**Summary.** Through sequential *Claisen*- and *Cope* rearrangements the chainlengthening of allylic alcohols by one isoprene unit was achieved. Treatment of (*E*)-**1a** first with lithium *N*-cyclohexyl-*N*-isopropylamide at  $-70^\circ$ , followed by trimethylsilylchloride and warming up to room temperature yielded after work-up **3a** ( $R = H$ ), which rearranged at  $156^\circ$  in high yield to (*E/Z*)-**4a**. An analogous reaction sequence transformed **6** to **8**. Choosing lithium *N*-methylanilide as a base (*E/Z*)-**9** was selectively rearranged to **12**, which was converted to the *Cecropia* juvenile hormone precursor (*E/Z*)-**4b**.

<sup>1)</sup> Eine ausführliche Mitteilung soll in dieser Zeitschrift erscheinen.

Die nachfolgend beschriebene Methode dient zur Kettenverlängerung von Allylalkoholen um eine Isopreneinheit. Die Brauchbarkeit der Methode wird u.a. durch die Synthese von Farnesensäure aus Geraniol und von (*E/Z*)-*Cecropia*-Jugendhormon gezeigt. Umsetzung von ((*E*)-3,7-Dimethyl-2,6-octadienyl)-3-methylcrotonat<sup>a)</sup> (**1a**) mit Lithium-*N*-cyclohexyl-*N*-isopropylamid [1] bei  $-70^{\circ}$  in Tetrahydrofuran führt zu dem gelben Ester-enolat **2a** ( $R = \text{Li}$ ), welches bei  $-70^{\circ}$  mit Trimethylsilylchlorid zu dem Trimethylsilylketenacetal<sup>b)</sup> **2a** ( $R = (\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ) reagierte. Zwischen  $20^{\circ}$ – $40^{\circ}$  lagerte **2a** in einer schnellen [3] [4] (30–60 Minuten)  $\{3s, 3s\}$ -sigmatropen Reaktion zu **3a** ( $R = (\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ) um, dessen wässrige Aufarbeitung in 80% Ausbeute die Carbonsäure **3a** ( $R = \text{H}$ ) lieferte. Weitere Erhitzung der freien Säure oder des mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  und

Schema 1



<sup>a)</sup> Die Identifizierung der Edukte und Produkte geschah durch Vergleich mit authentischen Verbindungen bzw. anhand der IR-, NMR- und Massen-Spektren.

<sup>b)</sup> Trimethylsilylketenacetale wurden neuerdings von Rathke *et al.* isoliert [2].

Methyljodid in Aceton dargestellten Esters **3a** ( $R = CH_3$ ) in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) bei  $156^\circ$  gab in 90% Ausbeute (*E/Z*)-Farnensäure (**4a** ( $R = H$ ) bzw. deren Methylester **4a** ( $R = CH_3$ )) (Schema 1, Tabelle 1).

**3a** ( $R = CH_3$ ) ist ein Gemisch der im Verhältnis von 84:16 gebildeten Diastereomeren (GLC., Glaskapillaren, 50 m Ucon bzw. 20 m Emulphor,  $125^\circ$  bzw.  $100^\circ$ ). Im NMR.-Spektrum (100 MHz,  $CDCl_3$ ) von **3a** ( $R = CH_3$ ) erscheint das Vinylproton  $H_A$  als zwei  $d \times d$  bei 6,11 und 5,87 ppm mit jeweils den gleichen Kopplungskonstanten  $J(\text{trans}) = 17$  Hz und  $J(\text{cis}) = 11$  Hz. Bei 5,16–4,83 ppm sind die anderen 5 Vinylprotonen, bei 3,63 bzw. 3,61 ppm je ein *s* der Methylestergruppe, bei 3,07 ppm das *s* von  $H-C(2)$  zu finden. Zwischen 2,11 u. 1,22 ppm liegt das *m* von 13 H mit den Signalen der vinylischen Methylgruppen bei 1,84 ppm, 1,67 ppm und 1,58 ppm. Bei 1,17 bzw. 1,12 ppm sind die zwei *s* der  $H_3C-C(3)$ -Gruppen beider Isomere im Verhältnis von ca. 16:84 (vgl. GLC.) sichtbar.

Analoge Behandlung von ((*E/Z*)-3-Äthyl-7-methyl-2,6-nonadienyl)-3-methylcrotonat (**1b**)<sup>4</sup> ergab in 80% Ausbeute **3b** ( $R = H$ ). Erhitzung von **3b** ( $R = H$ ) bzw. des Methylesters **3b** ( $R = CH_3$ ) bei  $156^\circ$  während 1 Std. lieferte in 90% Ausbeute **4b** ( $R = H$ ) bzw. **4b** ( $R = CH_3$ )<sup>5</sup> (Schema 1, Tabelle 1). **4b** ( $R = CH_3$ ) wurde nach der Bromhydrinmethode [9] in das (*E/Z*)-*Cecropia*-Juvenilhormon **5** umgewandelt.

Gas-chromatographische Analyse von **3b** ( $R = CH_3$ ) (Glaskapillare, 20 m Emulphor,  $100^\circ$ ) zeigte nur die (*E/Z*)-Isomeren (42% (6*Z*), 58% (6*E*)) an, nicht aber die Dia-

Tabelle 1. Prozentuale Isomerenzusammensetzungen der Produkte **4a** ( $R = CH_3$ ), **4b** ( $R = CH_3$ ), **8** und **12** bei Umlagerung von **3a** ( $R = CH_3$ ), **3b** ( $R = CH_3$ ), **7** ( $R = CH_3$ ) und **10** ( $R = C_2H_5$ ) in DMF bei  $156^\circ$

	<b>4a</b> ( $R = CH_3$ ) <sup>6</sup>	<b>4b</b> ( $R = CH_3$ ) <sup>6</sup> <sup>7</sup>	<b>8</b>	<b>12</b>
2 <i>E</i> , 6 <i>E</i>	17,5	20,5	54,0	10,5
2 <i>Z</i> , 6 <i>Z</i>	8,5	26,5	4,0	12,0
2 <i>E</i> , 6 <i>Z</i>	34,5	24,0	36,0	22,5
2 <i>Z</i> , 6 <i>E</i>	39,5	29,0	6,0	55,0

stereoisomeren. Im NMR.-Spektrum (60 MHz,  $CDCl_3$ ) sind zwei  $d \times d$  bei 6,2 und 6,19 ppm sichtbar, die dem Vinylproton  $H_A$  entsprechen. Zwischen 5,31 und 4,75 ppm erscheinen die restlichen 5 Vinylprotonen, bei 3,64 ppm die Carbomethoxygruppe als ein *s* und bei 3,28 ppm  $H-C(2)$  ebenfalls als ein *s*.

Die Reaktion **1a**  $\rightarrow$  **4a** bzw. **1b**  $\rightarrow$  **4b** ( $R = H$ ) kann vorteilhaft auch direkt, d. h. ohne Isolierung der Zwischenprodukte **3a** ( $R = H$ ) bzw. **3b** ( $R = H$ ) durchgeführt werden, indem man nach erfolgter *Glaisen*-Umlagerung zu **3a** bzw. **3b** ( $R = (CH_3)_2Si$ )

<sup>4</sup>) 3-Äthyl-7-methyl-2,6-nonadien-1-ol (18,7% (2*Z*/6*Z*), 23,3% (2*E*/6*Z*), 25,8% (2*Z*/6*E*), 32,2% (2*E*/6*E*)) wurde mir von Herrn Dr. *Pfiffner* zur Verfügung gestellt.

<sup>5</sup>) Der Ester **4b** wurde auf anderem Wege bei verschiedenen nicht stereoselektiven Synthesen des *Cecropia*-Juvenilhormons hergestellt [5–8].

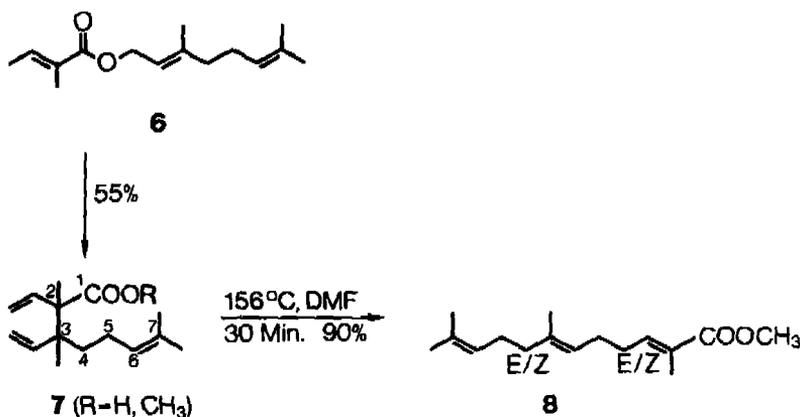
<sup>6</sup>) GC.-Analyse an 20 m Ucon-Glaskapillarkolonnc. Die Isomeren von **4a** ( $R = CH_3$ ) und **4b** ( $R = CH_3$ ) wurden durch Vergleich mit allen authentischen, von Dr. *Pfiffner* [10] hergestellten Einzelisomeren zugeordnet.

<sup>7</sup>) Die 2,6-Stereoisomeren waren jeweils im Verhältnis von 42:56 in die (10*Z*)-bzw. die (10*E*)-Isomere aufgespalten.

DMF zu dem Reaktionsgemisch setzt und das Tetrahydrofuran bis zu einem Anstieg der Innentemperatur auf 140° abdestilliert.

Umlagerung des Tiglinsäuregeranylesters (6) führte in 55% Ausbeute zu einem ca. 1:1 Gemisch von *erythro*- und *threo*-7 (R = H). NMR.-Spektrum (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) von 7 (R = CH<sub>3</sub>)<sup>8</sup>: 6,54 und 6,46 ppm (je ein *d* × *d*, ca. 1:1, mit *J*(*trans*) = 17 Hz, *J*(*cis*) = 11 Hz; 1 nicht endständiges Vinylproton), 5,97 und 5,94 ppm (je ein *d* × *d*, ca. 1:1, mit *J*(*trans*) = 17 Hz, *J*(*cis*) = 11 Hz; 1 nicht endständiges Vinylproton), 5,36–4,73 ppm (*m*; 5 Vinylprotonen), 3,32 ppm (*s*; OCH<sub>3</sub>), 2,19–1,46 ppm (*m*; 10 Protonen),

Schema 2



1,69 und 1,57 ppm (je ein breites *s*, 2 × CH<sub>3</sub>-C(7), 1,32 und 1,08 ppm (je ein *s*; CH<sub>3</sub>-C(2) und CH<sub>3</sub>-C(3)).

Kurzes Erhitzen (30 Min.) von 7 (R = CH<sub>3</sub>) auf 156° in DMF lieferte 8, welches durch präp. GC. in die (2*Z*), (6*E/Z*)- und (2*E*), (6*E/Z*)-Isomerenpaare aufgetrennt würde. Das H-C(3) der (2*E*)-Isomeren erscheint im NMR.-Spektrum bei tieferem Feld (*t* × *q* bei 6,8 ppm) als das entsprechende Vinylproton der (2*Z*)-Isomeren (*t* × *q* bei 5,95 ppm). Die Zuordnung der Konfiguration der 6,7-Doppelbindung beruht auf der Erfahrungstatsache, dass die (6*E*)-Isomeren im GC. die längere Retentionszeit besitzen (vgl. 4a (R = CH<sub>3</sub>) und 4b (R = CH<sub>3</sub>) [10]).

Liess man (*E/Z*)-9 (53,8% (2*E*/2'*E*), 17,3% (2*E*/2'*Z*), 21,6% (2*Z*/2'*E*), 7,3% (2*Z*/2'*Z*)<sup>9</sup>) mit Lithium-*N*-cyclohexyl-*N*-isopropylamid bei -70° in Tetrahydrofuran reagieren, mit anschliessender Behandlung mit Trimethylchlorsilan und Erwärmen auf 40°, so isolierte man nach der Aufarbeitung in 75% Ausbeute ein Gemisch, bestehend aus 74,6% 10 (R = H) und 25,4% 11 (R = H). (Schema 3)<sup>10</sup>. Dieses Gemisch aus 10 und 11 (R = H oder C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) liess sich durch zweistündiges Erwärmen auf 156°

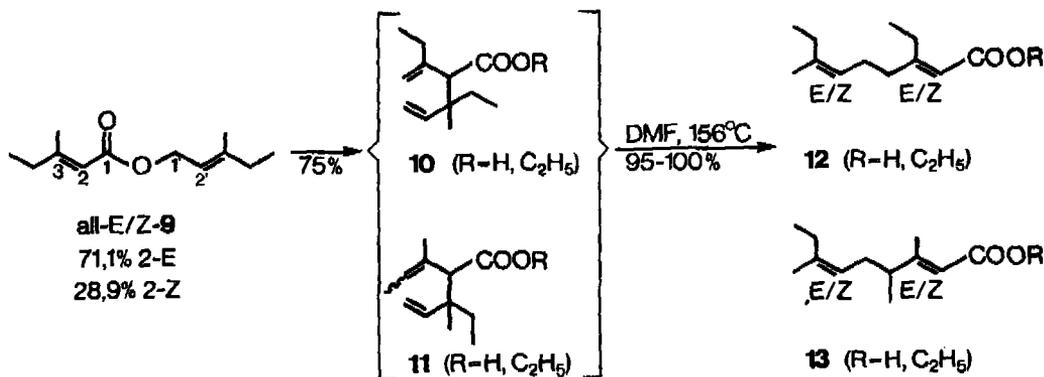
<sup>8</sup>) Die GC.-Analyse von 7 (R = CH<sub>3</sub>) gelang nicht, da 7 (R = CH<sub>3</sub>) sich ausserordentlich schnell zu 8 umlagert; quantitativ bei 78° während 5 Std. in Benzol.

<sup>9</sup>) Hergestellt durch Umsetzung der (*E/Z*)-3-Methyl-2-pentencarbonsäure [11] mit dem aus 3-Methyl-1-penten-3-ol mit PBr<sub>3</sub> gewonnenen (*E/Z*)-1-Brom-3-methyl-2-penten.

<sup>10</sup>) Dieses Verhältnis entspricht ungefähr dem, was man bei bevorzugtem Angriff der Base auf die zu der Carbonylgruppe *cis*-ständige Alkylgruppe (71,1% (*Z*)-CH<sub>3</sub>, 29,9% (*Z*)-Äthyl) in 9 erwarten würde.

in DMF quantitativ in ein Gemisch von **12** ( $R = H$  oder  $C_2H_5$ ) und **13** ( $R = H$  oder  $C_2H_5$ ) im gleichen Mengenverhältnis umwandeln<sup>11)</sup>.

Schema 3



Umsetzung von (*E/Z*)-**9** bei  $-50^\circ$  mit Lithium-N-methylanilid führte hingegen selektiv, durch Reaktion von nur (*2E, 2'E/Z*)-**9**<sup>12)</sup>, in 50% Ausbeute zu **10** ( $R = H$ ), dessen Äthylester in (*E/Z*)-**12** ( $R = C_2H_5$ ) übergeführt wurde (Tabelle 1). Reduktion von **12** ( $R = C_2H_5$ ) mit  $LiAlH_4$  lieferte das (*E/Z*)-3-Äthyl-7-methyl-2,6-nonadien-1-ol (vgl. Fussnote 4).

In Tabelle 1 fällt auf, dass **4a**, **4b** und **12** praktisch ohne, **8** jedoch mit relativ hoher Stereoselektivität gebildet wurden. Die relative Diastereomerenzusammensetzung der *Cope*-Systeme ist nur für **3a** (84:16) und für **7** (ca. 55:45) bekannt. Nimmt man eine energetisch starke Bevorzugung einer sesselartigen Vierzentren-Übergangszustandskonformation an [12], so resultieren aus *erythro*-**7** (*2E, 6Z*)- bzw. (*2Z, 6E*)-**8** und aus *threo*-**7** (*2E, 6E*)- bzw. (*2Z, 6Z*)-**8**. Dabei überwiegt der Übergangszustand mit einer pseudoäquatorialer Carbalkoxygruppe zu 85,5% ((*2E, 6Z*)-**8**) bzw. zu 93% ((*2E, 6E*)-**8**) (vgl. auch [13]). Bei der *Cope*-Umlagerung des *erythro*-<sup>13)</sup> bzw. *threo*-**3a** scheint dieser Faktor durch mögliche sekundäre elektronische Effekte [14] der Carbalkoxygruppe kompensiert worden zu sein.

Ich danke Herrn Dr. W. Arnold, Herrn Dr. M. Hrivnac, Herrn Dr. N. Neuner und Herrn Dr. M. Suchy für ihre Hilfe bei gas-chromatographischen, MS.- und NMR.-spektroskopischen Problemen.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. W. Rathke & A. Lindert, J. Amer. chem. Soc. 93, 2318 (1971).
- [2] M. W. Rathke & D. F. Sullivan, Synth. Commun. 3 (1) 67 (1973).
- [3] R. E. Ireland & R. H. Mueller, J. Amer. chem. Soc. 94, 5897 (1972).
- [4] R. T. Arnold & C. Hoffman, Synth. Commun. 2, 27 (1972) und die dort zitierte Literatur.

<sup>11)</sup> Alle 4 (*E/Z*)-Isomere von **12** und (*2E, 6E/Z*)-**13** wurden zum Vergleich auf authentischem Wege dargestellt.

<sup>12)</sup> Durch nochmalige selektive Umsetzung des zurückisolierten Neutralteiles liess sich beinahe reines (95%) (*2Z, 2'E/Z*)-**9** gewinnen.

<sup>13)</sup> Für die Bezeichnung *erythro* bzw. *threo*id wurde  $CH_3 \triangleq H$  und Isopropenyl  $\triangleq$  Vinyl gesetzt.

- [5] B. H. Braun, M. Jacobson, M. Schwarz, P. E. Sonnet, N. Wakabayashi & R. M. Waters, *J. econom. Entomol.* **61**, 866 (1968).
- [6] K. Mori, B. Stella-Bourdillon, M. Ohki, M. Matsui & W. S. Bowers, *Tetrahedron* **25**, 1667 (1969).
- [7] J. A. Findlay & W. D. Mackay, *Chem. Commun.* **1969**, 753.
- [8] H. Schuls & J. Sprung, *Angew. Chem.* **81**, 258 (1969).
- [9] E. E. van Tamelen, M. A. Schwatz, E. A. Hessler & A. Stone, *Chem. Commun.* **1966**, 409.
- [10] A. Pfiffner in 'Aspects of Terpenoid Chemistry and Biochemistry' Academic Press Inc. (London) Ltd. 1971.
- [11] K. H. Dahm, B. M. Trost & H. Röller, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 5292 (1967).
- [12] W. von E. Doering & W. R. Roth, *Angew. Chem.* **75**, 27 (1963).
- [13] A. F. Thomas, *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 328 (1969).
- [14] R. P. Lutz, S. Bernal, R. J. Boggio, R. O. Harris & M. W. McNicholas, *J. Amer. chem. Soc.* **93**, 3985 (1971).

### 53. Dopaldehyd: erstmalige Isolierung aus einer Pflanze in Form seines (Z)-Enol-(E)-Kaffeensäureesters

von Shigenobu Arihara, Peter Rüedi und Conrad Hans Eugster

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, 8001 Zürich

(24. I. 75)

**Summary.** Dopaldehyd (homoprotocatechu aldehyd; 3,4-dihydroxyphenyl acetaldehyd), in form of its (Z)-enol-(E)-caffeic ester, has been detected for the first time as a natural occurring compound. It is a constituent of the yellow pigments of the glands on the leaves of *Plectranthus caninus* ROTH (Labiatae).

1910 hat E. Winterstein sein geniales Biogenese-Schema für Benzylisochinolin-Alkaloide aufgestellt, welches die Umwandlung von aromatischen  $\alpha$ -Aminosäuren in  $\beta$ -Aryläthylamine einerseits und  $\beta$ -Arylacetaldehyde andererseits und ihre Kondensation zu Tetrahydrobenzylisochinolin-Alkaloiden vorsieht [1]. Insbesondere wurde das Opium-Alkaloid Laudanosin aus DOPA (3,4-Dihydroxyphenylalanin), Dopamin und 3,4-Dihydroxyphenylacetaldehyd (= Homoprotocatechualdehyd<sup>1)</sup>) hergeleitet. Winterstein's Biogenese-Schema hat in der Folge allgemeine Zustimmung gefunden und steht heute auf experimentell gesicherter Grundlage<sup>2)</sup>.

Auch ist die zentrale Rolle, welche insbesondere den Laudanosin-Vorstufen *Norlaudanosolin*, *Norprotosinomenin* und *Reticulin* in der Biogenese von Morphin-, Sinomenin-, Protoaporphin-, Aporphin-, Papaverin-, Tetrahydroberberin-, Corydalis-, Berberin-, Chelidonin-, Sanguinarin-, Protopin-, Narcotin-, Erythrina- und anderen Alkaloidgruppen zukommt, durch zahlreiche Biogeneseexperimente evident geworden<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> Wir schlagen vor, diese Substanz wegen des Zusammenhanges mit DOPA und Dopamin in Zukunft als *Dopaldehyd* zu benennen.

<sup>2)</sup> Ob die *Mannich*-Kondensation mit Dopaldehyd oder 3,4-Dihydroxyphenyl-brenztraubensäure eintritt, steht noch nicht fest.

<sup>3)</sup> Man vergleiche die einschlägige Alkaloid-Übersichtsliteratur, z. B. [2–5].