

Monoterpenalkohole mit unregelmässiger Isoprenkette

VON DER
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH

ZUR ERLANGUNG

DER WÜRDE EINES DOKTORS DER
TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN

GENEHMIGTE

PROMOTIONSARBEIT

VORGELEGT VON

Hermann Leo Simon
dipl. ing. chem.
aus Schönenbuch (Baselland)

Referent: Herr Prof. Dr. L. Ruzicka
Korreferent: Herr Prof. Dr. Pl. A. Plattner



ZÜRICH 1948

Dissertationsdruckerei AG. Gebr. Leemann & Co.

Leer - Vide - Empty

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Leer - Vide - Empty

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. *L. Ruzicka*,
sowie Herrn Dr. *H. Schinz* und Herrn Dr. *C. F. Seidel*
möchte ich für die Unterstützung und das rege Interesse,
das sie meiner Arbeit stets entgegenbrachten, herzlich
danken.

Leer - Vide - Empty

Inhalt

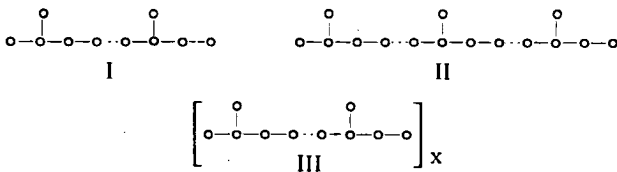
	Seite
Einleitung	9
Regelmässige Isoprenketten	9
Unregelmässige Isoprenketten	10
Über das Lavandulol	12
I. Zur Konstitution des Cyclo-Lavandulols	15
Theoretischer Teil	
Cyclisationsvorgänge bei Terpenen	15
Cyclisation des Lavandulols	17
Konstitution des Cyclo-Lavandulols	20
Experimenteller Teil	
Isolierung des Lavandulols aus französischem Lavendelöl	27
Cyclisation des Lavandulols	29
Oxydativer Abbau des Cyclo-Lavandulols	30
II. Versuche zur Darstellung von β, γ -Dihydro-lavandulol	36
Theoretischer Teil	
Allgemeines	36
Darstellung eines Isomeren des Lavandulols	38
Darstellung eines Gemisches von β, γ -Dihydro-lavandulol und dem Isomeren 2,6-Dimethyl-5-oxymethylhepten-(3)	43
Synthese des d,l- β, γ -Dihydro-lavandulols	46
Experimenteller Teil	
Darstellung eines Isomeren des Lavandulols	48
Darstellung eines Gemisches von β, γ -Dihydro-lavandulol und dem Isomeren 2,6-Dimethyl-5-oxymethylhepten-(3)	53
III. Über einen aliphatischen Monoterpenalkohol mit unregelmässigem Isoprengerüst des m-Cymol-Typus	61
Theoretischer Teil	
Systematik der unregelmässigen Di-Isoprenketten	61
Unregelmässige Di-Isoprenketten vom m-Cymol-Typus	67
Darstellung von 2,7-Dimethyl-octadien-(2,6)-ol-(8)	69
Experimenteller Teil	
2,7-Dimethyl-octen-(6)-ol-(8)	77
2,7-Dimethyl-octadien-(2,6)-ol-(8)	81
Zusammenfassung	86

Leer - Vide - Empty

Einleitung

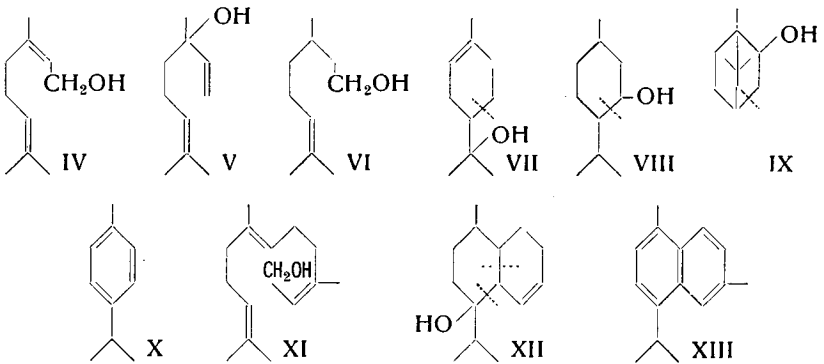
Regelmässige Isoprenketten

Alle Terpenverbindungen besitzen das gemeinsame Merkmal, dass sich ihr Skelett in aneinander gelagerte Isoprenreste zerlegen lässt. Dabei ist die Verknüpfungsart dieser Isoprenmoleküle meistens eine regelmässige, d. h. das letzte Kohlenstoffatom jedes Moleküls ist mit dem ersten C-Atom des folgenden verbunden oder, bildhaft ausgedrückt, die Aneinanderlagerung geschieht nach dem Prinzip Kopf-Schwanz—Kopf-Schwanz. So liegt dem Skelett der meisten Monoterpenverbindungen die regelmässige Di- und demjenigen der Mehrzahl der Sesquiterpene die Tri-Isoprenkette zugrunde, welche durch die Schemata I und II wiedergegeben sind. Durch Hinzufügen weiterer Isoprenreste gelangt man zu den regelmässigen höheren Terpenklassen und schliesslich zum Kautschuk III, der aus mehreren Hundert kettenförmig regelmässig aneinander gelagerter Isoprenreste besteht. Auf diese Weise erscheinen die Methylseitenketten immer in gleichen Abständen.



Dies ist bei den aliphatischen Verbindungen besonders augenfällig. Dagegen liegen die Verhältnisse bei den cyclischen Isomeren etwas komplizierter, weil man erst nach Aufheben einer bzw. mehrerer Brückenbindungen zum aliphatischen Grundskelett gelangt. Dabei ist immer diejenige Bindung zu eliminieren, welche zum einfachsten Kettentyp führt.

Da sich die vorliegende Arbeit fast ausschliesslich mit Monoterpenalkoholen befasst, seien die Formeln der wichtigsten in der Natur vorkommenden Vertreter dieser Körperklasse mit regelmässiger Isoprenkette mitgeteilt: Geraniol (IV), Linalool (V), Citronellol (VI), α -Terpineol (VII), Menthol (VIII) und Borneol (IX).



Bei den cyclischen Vertretern sind jeweils diejenigen Brückenbindungen, die zur Sichtbarmachung der regelmäßigen Grundkette aufgehoben werden müssen, durch eine punktierte Linie bezeichnet. Aus der Reihe der Sesquiterpenalkohole seien als Beispiel das aliphatische Farnesol (XI) und das bicyclische α -Cadinol (XII) angeführt.

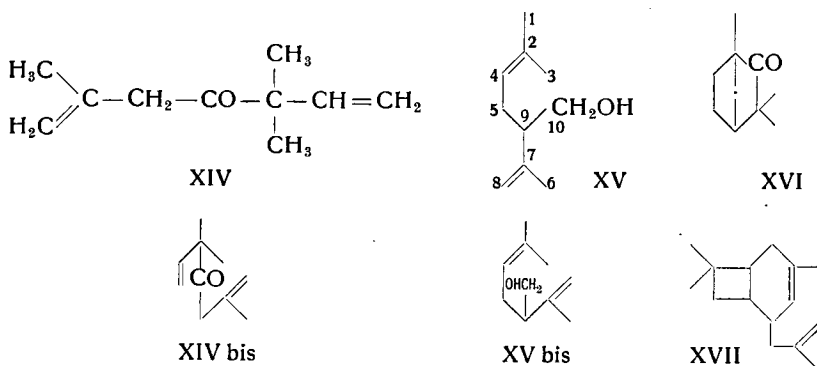
Die Betrachtung dieser Formeln lässt eine weitere Regelmässigkeit erkennen: Sämtliche angegebenen Monoterpenalkohole sind formell auf p-Cymol (X) und die beiden angeführten Sesquiterpene auf Cadalin (XIII) zurückführbar ¹⁾.

Unregelmässige Isoprenketten

Neben Verbindungen mit regelmässigen Di- und Poly-Isoprenketten kennt man nun auch noch Terpene, denen ein unregel-

¹⁾ Neben Cadalin spielen bei den Sesquiterpenen allerdings auch Eudalin und die Azulene als Grundkörper eine Rolle, auf die hier nicht näher eingegangen wird.

mässiges Isoprengerüst zugrunde liegt. In der Reihe der Monoterpene sind nur drei solche Verbindungen bekannt: Das aliphatische Artemisiaketon (XIV)²⁾; der primäre, aliphatische Alkohol Lavandulol (XV)³⁾ und das bicyclische Fenchon (XVI).



Von den Sesquiterpenen ist das Caryophyllen (XVII)⁴⁾ der einzige bisher bekannte Vertreter mit unregelmässiger Tri-Isoprenkette. Bei den Diterpenen trifft man viel häufiger auf unregelmässigen Bau, und bei den Triterpenen wird dieser beinahe zur Regel.

Das Skelett dieser Verbindungen ist, wie die Formeln zeigen, nicht mehr nach dem Prinzip Kopf-Schwanz—Kopf-Schwanz aufgebaut. Das bicyclische Fenchon ist sowohl mit Artemisiaketon wie auch mit Lavandulol verwandt, wie aus der abgeänderten Schreibweise (XIVbis bzw. XVbis) für die beiden letztgenannten Verbindungen hervorgeht.

Die Skelette von Artemisiaketon und Lavandulol weisen einen wichtigen Unterschied auf: Lavandulol lässt sich durch Verknüpfung der Kohlenstoffatome 3 und 10 auf p-Cymol zurückführen,

²⁾ Y. Asahina und S. Takagi, ref. in Schimmel Ber. 1921, 9. — L. Ruzicka, T. Reichstein und R. Pulver, Helv. 19, 646 (1936).

³⁾ H. Schinz und C. F. Seidel, Helv. 25, 1572 (1942). — H. Schinz und J.-P. Bourquin, Helv. 25, 1592 (1942).

⁴⁾ Formel nach L. Ruzicka, Chem. and Ind. 54, 509 (1935) und Helv. 19, 343 (1936).

während beim Artemisiaketon dies auf keine Weise möglich ist. Es lässt sich zeigen, dass von allen theoretisch möglichen unregelmässigen Verkettungsarten der beiden Isoprenmoleküle kein einziges ausser demjenigen des Lavandulols diese Eigenschaft besitzt.

Monoterpenalkohole mit unregelmässiger Isoprenkette haben u. a. auch durch die Arbeiten von *Th. Lennartz*⁵⁾ ein gewisses Interesse erlangt. Diese werden in Kapitel III mit den nötigen systematischen Betrachtungen behandelt.

Die Monoterpenalkohole, welche in der vorliegenden Arbeit besprochen werden, stehen in engem Zusammenhang mit Lavandulol. Deshalb werden im folgenden die Eigenschaften dieses Alkohols kurz beschrieben.

Über das Lavandulol

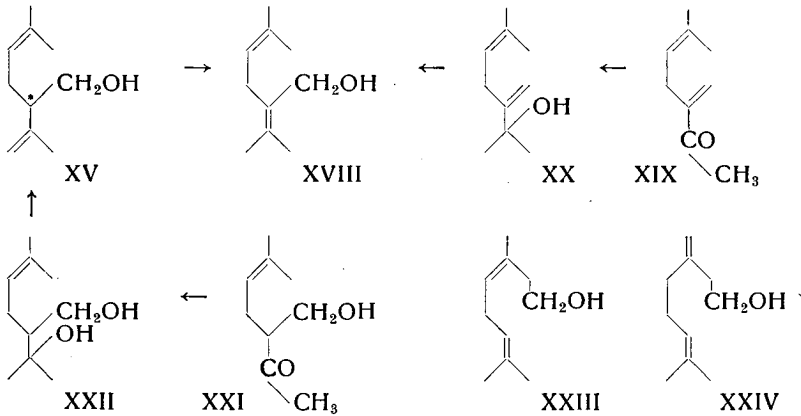
Der mit Geraniol nahe verwandte primäre Alkohol Lavandulol kommt im französischen Lavendelöl in freier Form, hauptsächlich aber als Acetat vor. Seine Konstitution als die eines 2,6-Dimethyl-5-oxymethyl-heptadiens-(2,6) bewiesen *H. Schinz* und *J.-P. Bourquin*⁶⁾ dadurch, dass sie die optisch aktive β,γ -ungesättigte Verbindung XV durch Anlagerung und Wiederabspaltung von Bromwasserstoff in das isomere, inaktive, α,β -ungesättigte Isolavandulol (XVIII) überführten, welches andererseits durch Umsetzung von α -Methylen-methyl-heptenon (XIX) mit Methylmagnesiumjodid und Allylumlagerung des entstandenen tertiären Carbinols XX synthetisch erhalten werden konnte. Racemisches Lavandulol hatten übrigens schon früher *L. Ruzicka* und *A. Roethlisberger*⁷⁾ durch Umsetzen von α -Oxymethyl-methylheptenon (XXI) mit Methylmagnesiumjodid zum Glykol XXII und darauffolgende Wasserabspaltung erhalten. Der Identitätsbeweis dieses Alkohols mit dem natürlichen Lavandulol war jedoch unsicher, weil es sich um den Vergleich einer optisch aktiven Verbindung mit einem Racemat handelte und überdies die synthetische Verbindung durch

⁵⁾ B. 76, 831 (1943).

⁶⁾ Helv. 25, 1592 (1942); vgl. auch Diss. *J.-P. Bourquin*, ETH. 1942.

⁷⁾ Helv. 18, 439 (1935).

gewisse Mengen der Isogeraniole (XXIII und XXIV) verunreinigt war⁸⁾.



Das Lavandulol ist dem Geraniol in manchen Eigenschaften sehr ähnlich: Dichte und Refraktion zeigen nahe beieinander liegende Werte, und die beiden am leichtesten darstellbaren kristallisierten Derivate, das Allophanat und das 3,5-Dinitrobenzoat, besitzen die gleichen Schmelzpunkte. Geruchlich sind die beiden Alkohole nur schwer zu unterscheiden, denn Lavandulol hat nur eine etwas krautigere Nuance.

Daneben sind jedoch deutliche Unterschiede festzustellen: Lavandulol ist optisch aktiv, siedet 15° tiefer als Geraniol, gibt mit Calciumchlorid keine kristallisierte Additionsverbindung und besitzt als β,γ -ungesättigte Verbindung eine geringere Reaktionsfähigkeit als Geraniol, wie sich z. B. aus seinem Verhalten gegenüber Phthalsäureanhydrid bei 200° und bei der Hydrierung mit Platinoxid in Eisessig ergibt. Auch in seiner grösseren Beständigkeit gegen Verharzung kommt dies zum Ausdruck. Die β,γ -ungesättigte Natur des Lavandulols zeigt sich auch darin, dass das Allophanat im nahen Ultraviolett im Gegensatz zu den Allophanaten α,β -ungesättigter Terpenalkohole keine Absorption aufweist. Zum Vergleich sind die Eigenschaften des Lavandulols und der Geraniols in folgender Tabelle zusammengestellt:

⁸⁾ Nähere Ausführungen bei *H. Schinz* und *J.-P. Bourquin*, l. c.

	<i>Geraniol</i> α, β -ungesättigt	<i>Lavandulol</i> β, γ -ungesättigt
Sdp. (12 mm)	110—112°	95°
α_D^{16}	0°	—10,2°
d_4^{17}	0,8805	0,8785
n_D^{17}	1,4754	1,4683
Allophanat Smp.	118°	118°
3,5-Dinitrobenzoat Smp.	60°	60°
Mit CaCl ₂	krist. Verb.	keine krist. Verb.
Phthalsäureanhydrid bei 200°	Zerstörung (Wasserabspaltung)	Phthalestersäure
Hydrierung mit PtO ₂ in Eisessig	TH-Alk. und wechselnde Mengen KWe	nur TH-Alkohol
Mit SOCl ₂	Geranylchlorid	Schwefligsäureester
U.V.-Absorption des Allophanats	$\lambda = 2200\text{—}2400 \text{ \AA}$ $\log = 1,0\text{—}3,5$	keine Absorption

Es ist auffallend, dass beim Lavandulol trotz des β, γ -ungesättigten Charakters der Abstand der beiden Doppelbindungen gleich ist wie beim Geraniol. Die relative 1,5-Stellung der Äthylenbindungen gestattet formell die Einführung einer weiteren Doppelbindung zwischen die beiden schon vorhandenen, wodurch man zu einem Trien-Alkohol mit doppelt konjugierter Lage der Doppelbindungen gelangt. Da Systeme mit Isoprengerüst und mehreren konjugierten Doppelbindungen in den Carotinoiden und in der Seitenkette des Vitamins A vorliegen, tritt dadurch der Zusammenhang mit diesen physiologisch wichtigen Verbindungen wenigstens rein formelmässig in Erscheinung. Es ist daher nicht ausgeschlossen, dass die relative 1,5-Stellung der beiden Doppelbindungen in den primären Alkoholen Geraniol und Lavandulol nicht einem blossen Zufall entspringt, sondern dass ihr ein wichtiges natürliches Aufbauprinzip zugrunde liegt.

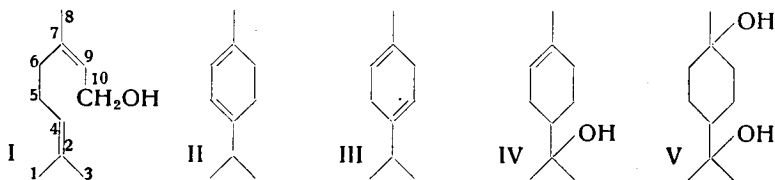
I. Zur Konstitution des Cyclo-Lavandulols

THEORETISCHER TEIL

Cyclisationsvorgänge bei Terpenen

Cyclisationen gehören in der Chemie der Terpene zu den wichtigsten Reaktionen. Sie spielen nicht nur für präparative Zwecke in Laboratorium und Technik eine Rolle, sondern haben sich z. B. bei den Sesquiterpenen für Konstitutionsbestimmungen als wertvolles Hilfsmittel erwiesen, indem die bei den Monoterpenen gewonnenen Erkenntnisse über Zusammenhänge zwischen den aliphatischen Verbindungen und ihren cyclischen Isomeren auf die C_{15} -Reihe übertragen wurden¹⁾.

Es ist seit langem bekannt, dass Geraniol (I) durch Behandlung mit Säuren in die monocyclischen Verbindungen α - und γ -Terpinen (II und III), α -Terpineol (IV) oder 1,8-Terpinhydrat (V) übergehen kann. Ob Kohlenwasserstoffe oder Alkohole entstehen, hängt von der Acidität und den Versuchsbedingungen ab.



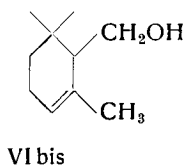
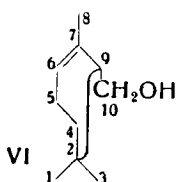
Die erwähnten cyclischen Verbindungen sind Derivate des p-Cymols. Der Ringschluss hat sich hier zwischen den C-Atomen 4 und 10 vollzogen (I).

Daneben ist jedoch noch eine prinzipiell andere Cyclisierungsart bekannt, bei welcher Brückenbindung zwischen den

¹⁾ L. Ruzicka und E. Capato, Helv. 8, 259 (1925).

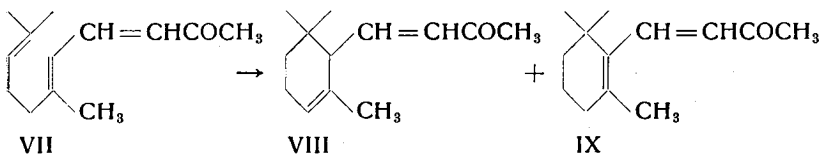
Kohlenstoffatomen 9 und 2 eintritt (I). Dabei entsteht der exocyclische Alkohol α -Cyclogeraniol (VI), dessen Formel man am zweckmässigsten durch die Schreibweise VI bis ausdrückt. Bei der Bildung dieses Alkohols sind zwei Phasen zu unterscheiden:

1. Der eigentliche Cyclisationsvorgang, wobei ein Wasserstoff vom Kohlenstoffatom 9 über 2 nach 4 wandert.
2. Die Verschiebung der Doppelbindung von der 7,9-Stellung in die 7,6-Stellung infolge des „abstossenden Einflusses“ der Hydroxylgruppe.



Praktisch wird diese Reaktion durch Einwirkung von Schwefel- oder Phosphorsäure auf den Essigsäureester des Geraniols und nachfolgende Verseifung des entstandenen cyclischen Acetates ausgeführt. Immer tritt dabei neben dieser Reaktion auch Cyclisation nach der ersten Art ein. Der primäre Alkohol Cyclogeraniol kann aber leicht über die Phthalestersäure rein erhalten werden.

Auch die anderen, mit dem Geraniol in naher Beziehung stehenden Terpenverbindungen, können in cyclische Isomere von diesem zweiten Typus umgewandelt werden. Das bekannteste Beispiel ist das Citrylidenaceton oder Pseudojonon (VII), von dem man auf analoge Weise zum cyclischen Jonon (VIII) gelangt.

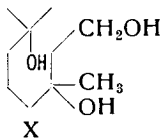


Zwischen der Cyclisation des Geraniols bzw. Geranylacetates und derjenigen des Pseudojonons zeigt sich insofern ein wichtiger Unterschied, als man beim ersteren infolge der abstossenden Wirkung der Alkoholgruppe zur reinen α -Form gelangt, während man

aus Pseudojonon stets ein Gemisch der beiden Isomeren α - und β -Jonon (VIII und IX) erhält. Der Ketogruppe und der zu ihr in Konjugation stehenden Doppelbindung ist offenbar keine abstossende Wirkung auf die benachbarte Äthylenbindung eigen. Auch die Carboxylgruppe besitzt diese Eigenschaft nicht in dem Masse wie die Hydroxylgruppe, denn bei der Cyclisation der Geraniumsäure entsteht immer auch eine gewisse Menge des β -Isomeren. Man muss daher annehmen, dass die „abstossende Wirkung“ für die Hydroxylgruppe charakteristisch ist.

Die künstlich erzeugten Jonone finden als Riechstoffe ausgedehnte Verwendung. Der Ring des β -Jonons bildet ferner einen wichtigen Bestandteil im Molekül des Vitamins A und in den meisten Carotinoiden.

In den Lehrbüchern wird zur Erklärung von Cyclisationsvorgängen die Hydratationstheorie herangezogen, welche annimmt, die Ringbildung beruhe auf einer vorübergehenden Anlagerung und Wiederabspaltung von Wasser bzw. der zur Cyclisation verwendeten Säure. Die Bildung von Cyclogeraniol würde nach dieser Theorie über den Tri-Alkohol X erfolgen²⁾. Diese Auffassung mag wohl den Vorteil der formellen Anschaulichkeit besitzen, dürfte jedoch der Wirklichkeit kaum entsprechen, denn es ist schwer einzusehen, dass mit dem gleichen Reagens unter den gleichen Bedingungen Anlagerung und Wiederabspaltung von Wasser eintreten sollten.



Cyclisation des Lavandulols

*J.-P. Bourquin*³⁾ erhielt beim Erwärmen von Lavandulol mit 100-proz. Ameisensäure auf dem Wasserbad und Verseifung des entstandenen Formiates einen cyclischen isomeren Alkohol. Die

²⁾ *J. L. Simonsen*, *The Terpenes*, Bd. I, S. 99 (1931).

³⁾ *Diss. ETH.* 1942, S. 40—41.

Reinigung geschah durch Behandlung mit Phthalsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin bei Zimmertemperatur, wobei in der Regel nur primäre Alkohole reagieren. Der cyclische Alkohol zeigte $\alpha_D^{16} = +26^\circ$ und erwies sich als einheitlich, da das Allophanat schon nach einmaliger Reinigung den höchsten Schmelzpunkt zeigte. Die Molekularrefraktion liess keinen Zweifel über die cyclische Struktur (M_D ber. für $C_{10}H_{18}O$ \bar{v} 47,24; gef. 46,88). Das Cyclo-Lavandulol besitzt campherartigen Geruch wie das Cyclogeraniol und weist mit letzterem überhaupt grosse Ähnlichkeit auf, wie die vergleichende Tabelle mit den physikalischen Daten und den Schmelzpunkten der Allophanester zeigt:

	<i>Cyclo-Lavandulol</i>	<i>Cyclogeraniol</i> ⁴⁾
Sdp. (11 mm)	96—99 ⁰	95—100 ⁰
d_4^{20}	0,9284	0,9373
n_D^{20}	1,4763	1,4836
Allophanat Smp.	157—158 ⁰	159—160 ⁰

Die Allophanate der beiden alicyclischen Alkohole ergeben bei der Mischprobe eine Schmelzpunktserniedrigung von ca. 20⁰.

J.-P. Bourquin cyclisierte auch das racemische verunreinigte Lavandulol⁵⁾ (Alkohol von *Ruzicka* und *Roethlisberger*) und erhielt ebenfalls ein campherartig riechendes Produkt, dessen Allophanat bei 161⁰ schmolz. Mit dem Allophanester des optisch aktiven Cyclo-Lavandulols vom Smp. 157—158⁰ zeigte dieses Präparat eine sehr geringe Schmelzpunktsdepression von 1—2⁰, wie sie beim Vergleich von Allophanaten optisch aktiver mit racemischen, im übrigen aber identischen Alkoholen oft beobachtet wird⁶⁾. Mit dem Allophanat des Cyclogeraniols ergab auch dieses Präparat eine Schmelzpunktserniedrigung von mindestens 20⁰.

Die Konstitutionsermittlung des Cyclo-Lavandulols erforderte jedoch eine grossere Menge Lavandulol. Diese Verbindung befindet sich in den zuerst übergelassenen Anteilen der über die Phthalester-

⁴⁾ Die Daten für Cyclogeraniol sind der Diss. von *W. H. Fischer*, ETH. 1935, S. 31 entnommen.

⁵⁾ Diss. ETH. 1942, S. 36—38, 69—70.

⁶⁾ *ibid.* S. 41.

säuren abgetrennten primären und sekundären Monoterpenalkoholen des Lavendelöls. Die reine Verbindung wurde bisher durch starke Anreicherung mittels fraktionierter Destillation und darauf folgende Trennung über das Allophanat gewonnen und besass dann ein optisches Drehungsvermögen von $\alpha_D^{16} = -10,20^{\circ 7)}$. Da diese Trennung mit Verlusten verbunden ist, wurde auf die Reinigung über den Allophanester verzichtet. Durch sehr langsame, viermalige, sorgfältige fraktionierte Destillation im *Widmer*-Kolben gelang es, praktisch reines Lavandulol von $\alpha_D^{17} = -10,1^{\circ}$ zu gewinnen.

Als Ausgangsmaterial diente eine von der Aufarbeitung von 19,25 kg französischem Lavendelöl⁸⁾ stammende Fraktion vom Sdp. 90—105^o (10 mm), welche noch die freien, tertiären Alkohole sowie sämtliche Ester, Kohlenwasserstoffe und Oxyde enthielt. Nach der Esterverseifung und Behandlung mit Phthalsäureanhydrid erhielt man hieraus 91 g eines Gemisches primärer (und eventuell sekundärer) Alkohole, aus dem sich auf die angegebene Weise ca. 50 g reines Lavandulol gewinnen liessen, das für die weiteren Versuche direkt verwendet wurde.

Nach der Arbeitsweise *J.-P. Bourquins* beträgt die Ausbeute an Cyclo-Lavandulol nur 10—15 %. Um eine genügende Menge für die Konstitutionsaufklärung zu gewinnen, wurde versucht, die Ausbeute bei der Cyclisation zu verbessern. Eine Reihe von Versuchen mit Schwefel- und Phosphorsäure verschiedener Konzentration, die an freiem Lavandulol sowie an seinem Acetat bei verschiedenen Temperaturen vorgenommen wurden, führten zu keinem Resultat. Der grösste Teil des Ausgangsmaterials blieb jeweils unverändert. Diese Methode, welche beim Geraniol zum Ziel führt, scheint hier zu versagen, weil sich das Lavandulol auch bei dieser Reaktion als träger erweist als das isomere Geraniol. Das gleiche war der Fall mit Ameisensäure von 50—75 % und Temperaturen zwischen 20 und 80^o. Daher wurde schliesslich die von *Bourquin* angegebene Arbeitsweise angewandt.

⁷⁾ *H. Schinz* und *C. F. Seidel*, *Helv.* **25**, 1572 (1942).

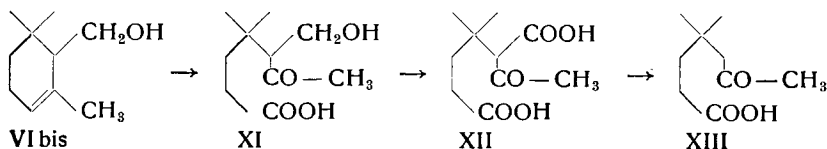
⁸⁾ Die Aufarbeitung war von *C. F. Seidel* ausgeführt worden und ist in einer gemeinsamen mit *H. Schinz* und *P. H. Müller* veröffentlichten Arbeit beschrieben. *Helv.* **27**, 670 (1944).

Durch genau halbstündiges Erhitzen von freiem Lavandulol mit dem dreifachen Volumen 100-proz. Ameisensäure auf 100°, einmalige Destillation des cyclischen Formiates zur Abtrennung von Verharzungsprodukten, Verseifung des Esters und darauffolgende Destillation des freigesetzten Alkohols wurde das Cyclo-Lavandulol in annähernd reiner Form erhalten. Die Ausbeute betrug ca. 25%, und die Substanz zeigte $\alpha_D^{17} = +24^\circ$. Eine Trennung über die Phthalestersäure erwies sich als unnötig. Wurde statt des freien Alkohols das Acetat verwendet, so war die Ausbeute an Cyclo-Lavandulol eher geringer.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass zur Cyclisation des β, γ -ungesättigten Lavandulols 100-proz. Ameisensäure das geeignete Cyclisationsmittel darstellt, während für das reaktionsfähigere α, β -ungesättigte Geraniol diese Säure zu stark ist und in diesem Falle praktisch quantitativ Kohlenwasserstoffe liefert⁹⁾.

Konstitution des Cyclo-Lavandulols

Da zwischen dem Cyclo-Lavandulol und dem Isomeren Cyclogeraniol eine offensichtliche Ähnlichkeit besteht, schien es ratsam, zuerst das Verhalten des weniger kostbaren Cyclogeraniols beim oxydativen Abbau zu prüfen. Ein solcher Abbau ist m. W. bisher noch nie ausgeführt worden. In der Literatur befinden sich wohl eingehende Beschreibungen über die Degradation des α - und β -Jonons¹⁰⁾, nicht aber von Cyclogeraniol (VI bis). Als Oxydationsmittel diente Kaliumpermanganat in alkalischer Lösung.



Die zur Aufspaltung der Doppelbindung nötige, drei Sauerstoffatomen entsprechende Menge an Oxydationsmittel wurde rasch bei 0° verbraucht. Erst bei Zimmertemperatur wurden zwei

⁹⁾ Darauf beruht die von *H. Wahlbaum* und *K. Stephan*, *B.* **33**, 2307 (1900) angegebene Methode zur Trennung von Geraniol und Citronellol.

¹⁰⁾ *F. Tiemann*, *B.* **31**, 857 (1898); **33**, 3703, 3726 (1900).

weitere Sauerstoffatome aufgenommen, welche die primäre Alkoholgruppe in die Säuregruppe überführen. Bei der Aufarbeitung der Oxydationsprodukte konnte ohne Schwierigkeit Isogeronsäure (XIII) als Semicarbazon isoliert werden. Die Identifikation geschah auf Grund der Mischprobe mit einem gleich schmelzenden, durch Abbau des α -Jonons erhaltenen Vergleichspräparat.

Der oxydative Abbau des Cyclogeraniols lässt sich also in zwei Phasen zerlegen, wobei die Stufen XI und XII durchlaufen werden. Bei 0° entsteht der Ketoalkohol XI, dessen Hydroxylgruppe unter dem aktivierenden Einfluss der β -ständigen Carbonylgruppe hierauf bei Zimmertemperatur zur Säurestufe oxydiert wird. Die auf diese Weise entstehende substituierte Acetessigsäure XII wird bei der Aufarbeitung zu Isogeronsäure (XIII) decarboxyliert.

Bei einer unter gleichen Bedingungen ausgeführten Oxydation des Cyclo-Lavandulols zeigte sich sofort ein frappanter Unterschied: Bei 0° wurden ebenfalls und etwa gleich schnell drei Atome Sauerstoff aufgenommen. Der weitere Verbrauch an Oxydationsmittel bei Zimmertemperatur erfolgte jedoch viel langsamer. Selbst bei 24-stündiger Behandlung betrug der Sauerstoffverbrauch insgesamt kaum mehr als vier Atome. Die Alkoholgruppe des Cyclo-Lavandulols wird also sichtlich schwerer angegriffen als diejenige des Cyclogeraniols.

Als charakteristisches Abbauprodukt des Cyclo-Lavandulols konnte ein Keton der Bruttoformel $C_{10}H_{16}O_3$ isoliert werden, dessen schwer lösliches Semicarbazon schon aus stark verdünnter Lösung ausfiel und in reinem Zustand bei 212—213° schmolz.

Die neue Verbindung enthält also noch sämtliche Kohlenstoffatome der Ausgangssubstanz. Zur Festlegung der Konstitution dieses Abbauproduktes dienen folgende Überlegungen.

Die beiden nicht-ketonischen Sauerstoffatome können nicht einer Carboxylgruppe angehören, da sich aus einem primären ungesättigten cyclischen Alkohol keine Keto-monocarbonsäure mit 10 Kohlenstoffatomen bilden kann. Sie müssen sich deshalb in einer Lactongruppierung befinden.

Die Ausbeute an dem Abbau-Lacton des Cyclo-Lavandulols musste sich erhöhen lassen, wenn man eine Oxydation der CH_2OH -

Gruppe überhaupt gänzlich vermied. Dies wurde auf zwei Wegen versucht: 1. Durch Blockieren der Hydroxylgruppe mittels des Acetatrestes und 2. durch Anwendung von nur drei „O“, d. h. derjenigen Menge Oxydationsmittel, welche bei 0° leicht verbraucht wird.

Die erste Methode erwies sich als sehr ungünstig, da durch die Einführung des schweren und viel Raum beanspruchenden Acetatrestes das Molekül seine Reaktionsfähigkeit fast vollständig eingebüsst hatte. Eine Oxydation mit Kaliumpermanganat wäre nur noch bei höherer Temperatur zu erzielen gewesen. Unter so energischen Bedingungen tritt jedoch bereits weiterer Abbau des primären Abbauproduktes ein. Eine Variante dieser Methode, bei der das Cyclo-Lavandulyl-acetat ozonisiert und die Ozonid-Spaltprodukte mit Kaliumpermanganat bei 0° nachoxydiert wurden, brachte ebensowenig den gewünschten Erfolg.

Dagegen führte der zweite Weg, bei welchem der freie Alkohol mit nur drei Sauerstoffatomen pro Mol Cyclo-Lavandulol behandelt wurde, zu einer viermal höheren Ausbeute.

Das aus dem Semicarbazon regenerierte Ketolacton ist dickflüssig und ziemlich wasserlöslich. In der Wärme nimmt es ca. ein Äquivalent Natronlauge auf.

Da man über den Mechanismus der Cyclisation und die dabei wirkenden Gesetzmässigkeiten keine Kenntnisse besitzt, wurden für das Cyclo-Lavandulol die folgenden Formeln in Erwägung gezogen (siehe S. 24):

XVII durch Bildung der Brücke a (vgl. XVI, Lavandulol). Diese Formel scheint zunächst die einfachste und wurde auch von *Bourquin*¹¹⁾ angenommen.

XVIII und XIX durch Bildung von Brücke b. Es ist nicht bekannt, ob eine direkte Kondensation zwischen der durch die benachbarte Doppelbindung aktivierten Methylgruppe bei 1 mit dem C-Atom 7 und somit die Bildung der Verbindung XVIII möglich ist oder ob der Cyclisation eine Verschiebung der Doppelbindung aus der 2,4- in die 2,1-Stellung vorausgehen muss, wodurch man zur Cycloform XIX gelangt.

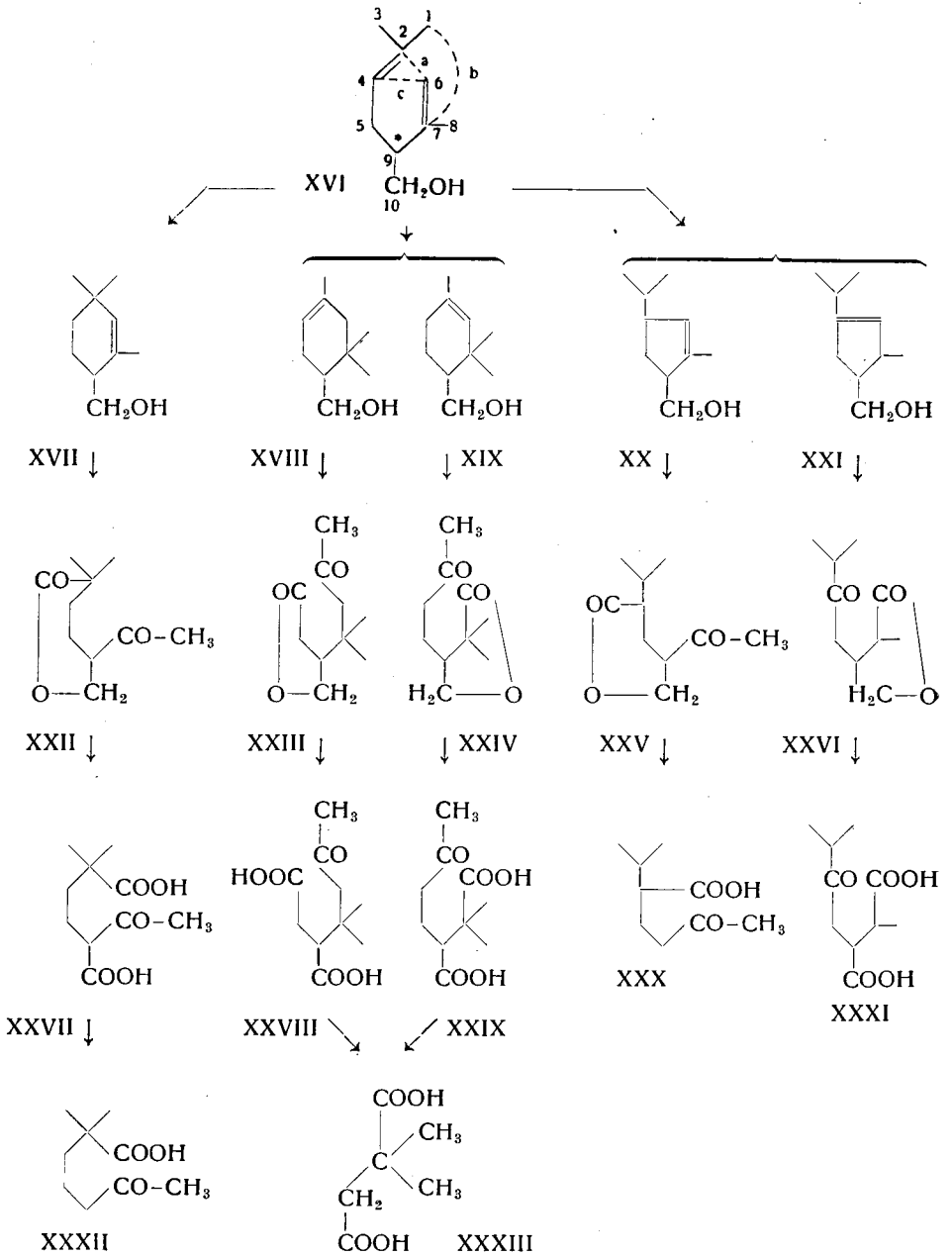
¹¹⁾ Diss. ETH. 1942, S. 37 und 41.

XX und XXI durch Bildung von Brücke c. Diese Formeln scheinen an sich weniger wahrscheinlich, denn es lässt sich keine Begründung angeben, warum sich der Fünfring XX leichter bilden sollte als der Sechsring XVII. Für eine Verschiebung der Doppelbindung entsprechend Formel XXI ist vollends kein Grund ersichtlich. Die Bildung dieser beiden Verbindungen ist im Gegensatz zu XVII, XVIII und XIX auch mit der Hydratationstheorie nicht vereinbar.

Über die Wahrscheinlichkeit der verschiedenen Formeln lässt sich weiter folgendes aussagen: Die Tatsache, dass das Cyclo-Lavandulol nach Aufsprengen der Doppelbindung an der Hydroxylgruppe relativ schwer weiter oxydiert wird, lässt sich nicht durch sterische Hinderung erklären, da im Falle des Cyclogeraniols (Vibis) diese Weiteroxydation trotz maximaler Einkeilung der Alkoholgruppe leicht erfolgt. Der Grund kann somit nur darin liegen, dass die Hydroxylgruppe der als primäres Abbauprodukt erhaltenen Keto-oxycarbonsäure unter dem Einfluss der benachbarten Carbonylgruppe in den beiden Fällen verschieden stark aktiviert ist. Da bei der aus Cyclogeraniol erhaltenen 3-Oxymethyl-4-dimethyl-2-oxo-carbonsäure-(7) diese Aktivierung der Hydroxylgruppe durch die β -ständige Ketogruppe bewirkt wird, muss beim entsprechenden Abbauprodukt aus Cyclo-Lavandulol die Keto-Gruppe nicht in β -Stellung, sondern weiter vom Hydroxyl entfernt liegen. Mit andern Worten: Es dürften für Cyclo-Lavandulol Formeln mit β, γ -Lage der Doppelbindung in bezug auf die Hydroxylgruppe (XVII und XX) kaum anzunehmen sein.

Aus der Cycloform XVII müsste sich übrigens bei der Oxydation Geronsäure (XXXII) eine vom Abbau des β -Jonons bekannte Keto-mono-carbonsäure $C_9H_{16}O_3$ bilden, die bei der Aufarbeitung nicht hätte entgehen können, da sich beim Abbau des Cyclogeraniols die isomere Isogeronsäure (XIII) als Semicarbazon leicht isolieren liess. Ferner ist eine Formel im Sinne von XXII für das isolierte Ketolacton unwahrscheinlich, weil sich ϵ -Lactone im allgemeinen nicht so leicht bilden.

Aus der Cycloform XX müsste bei der Weiteroxydation der primären Alkohol- zur Carboxylgruppe ebenfalls eine Keto-mono-

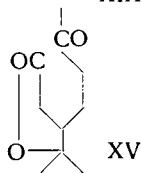
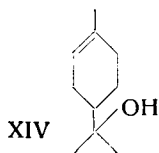
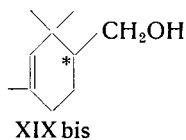
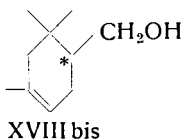
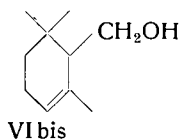


carbonsäure $C_9H_{16}O_3$ (XXX) entstehen, die ebenfalls ein Semicarbazon ergäbe. Es konnte aber bei keiner der ausgeführten Oxydationen des Cyclo-Lavandulols, auch nicht aus den Ansatz-Mutterlaugen, ein anderes Semicarbazon als dasjenige vom Smp. 212—213° entsprechend der Formel $C_{10}H_{16}O_3$ erhalten werden.

Dem Cyclo-Lavandulol dürfte somit die Konstitution XVIII oder XIX und dem beim Abbau erhaltenen Ketolacton diejenige von XXIII bzw. XXIV zukommen. Ob diese Formeln richtig sind, könnte erst durch weiteren Abbau bis zu einer bekannten Verbindung, z. B. α,α -Dimethyl-bernsteinsäure (XXXIII), bewiesen werden. Zwischen den beiden Formeln XVIII und XIX selbst könnte nur durch Synthese der Ketolactone XXIII bzw. XXIV eine Entscheidung getroffen werden, da beim weiteren Abbau beide die gleiche α,α -Dimethyl-bernsteinsäure ergeben. Hierbei bliebe aber immer noch eine gewisse Unsicherheit bestehen, weil es sich um den Vergleich von optisch aktiven Abbauprodukten mit synthetischen racemischen Verbindungen handelt.

Nach den hier beschriebenen Versuchen könnte man eher der Formel XVIII den Vorzug geben, da die Doppelbindung der Verbindung XIX etwas träger reagieren müsste als diejenige des Cyclogeraniols (VI bis). Ein solcher Unterschied zwischen der Oxydationsgeschwindigkeit des Cyclolavandulols und des Cyclogeraniols war in der ersten Phase der Oxydation (vgl. S. 21) nicht festzustellen.

Die Formeln XVIII bis und XIX bis stellen eine andere Schreibweise der für Cyclo-Lavandulol wahrscheinlichen Konstitution dar, welche die Beziehung zum Cyclogeraniol (VI bis) zum Ausdruck bringt.



Das beim Abbau erhaltene Ketolacton ist ein Isomeres des in der Monoterpenchemie seit langem bekannten Homoterpenylsäure-methylketons (XV), das von *O. Wallach*¹²⁾ und später auch von *W. Hückel* und *F. Nerdel*¹³⁾ beim oxydativen Abbau des α -Terpineols (XIV) erhalten wurde und von dem es sich nur durch die Stellung der beiden geminalen Methylgruppen unterscheidet.

Neben dem Ketolacton $C_{10}H_{16}O_3$ entsteht beim Abbau des Cyclo-Lavandulols mit Kaliumpermanganat ein Säuregemisch, in dem wohl die substituierten Bernsteinsäuren XXVIII bzw. XXIX, sowie, durch weiteren Abbau von der Ketogruppe her entstandene, niedrigere Homologe vorhanden sind. Ein einheitliches Produkt konnte aus den mit Diazomethan veresterten Säuren nicht isoliert werden.

In diesem Zusammenhang war es interessant zu prüfen, ob sich auch Isolavandulol auf analoge Art isomerisieren lasse und ob sich dabei der gleiche oder ein anderer cyclischer Alkohol bilde als aus Lavandulol. Mit Ameisensäure konnte aus synthetischem Isolavandulol jedoch überhaupt kein Cyclo-Alkohol erhalten werden. Für einen weiteren Versuch mit der zur Cyclisation α, β -ungesättigter Alkohole geeigneteren Phosphorsäure reichte die zur Verfügung stehende Substanzmenge nicht aus.

Von noch grösserem Interesse wäre ein Cyclo-Lavandylden-aceton, d. h. ein von Cyclo-Lavandulol abgeleitetes Jonon-Isomeres, zu dessen Darstellung einige allerdings vergebliche Versuche ausgeführt wurden. Geraniol geht bei der Oxydation nach *Oppenauer*¹⁴⁾ mit Aluminium-tert. Butylat in Aceton-Benzol-Gemisch direkt in Pseudo-jonon über, welches nach bekannten Methoden¹⁵⁾ leicht in Jonon bzw. ein Gemisch der beiden isomeren Jonone verwandelt werden kann. Lavandulol reagiert unter den gleichen Bedingungen infolge seiner Trägheit nicht, dagegen aber Isolavandulol. Aus dem über das Dihydrobromid erhältlichen Ge-

¹²⁾ A. 291, 342 (1896).

¹³⁾ A. 528, 57 (1937).

¹⁴⁾ *J. W. Batty, A. Burawoy, S. H. Harper, J. M. Heilbron* und *W. E. Jones, Soc. 1938, 175.*

¹⁵⁾ *H. Hibbert und L. T. Cannon, Am. Soc. 46, 119 (1924).*

misch¹⁶⁾ von $\frac{2}{3}$ Isolavandulol und $\frac{1}{3}$ Lavandulol konnte ein Pseudojonon-ähnliches Öl gewonnen werden, welches bei 82—85⁰ (0,1 mm) siedet. Bei der Behandlung dieser Verbindung mit Phosphorsäure trat wahrscheinlich statt der erwarteten Cyclisation Wasserabspaltung ein, denn es ließen sich aus dem Reaktionsprodukt mit *Girard*-Reagens T wie auch mit Phenyl-semicarbazid keine ketonischen Anteile gewinnen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Isolierung des Lavandulols aus französischem Lavendelöl

Die zur Verfügung stehenden Anteile von französischem Lavendelöl stammten von der Aufarbeitung von 19,25 kg Gesamtöl¹⁷⁾, von denen nur die 2,7 kg über 100⁰ (11 mm) siedenden Anteile näher untersucht wurden. Nach Abtrennung der carbonylhaltigen Bestandteile, sowie der freien primären und sekundären Alkohole blieben 2097 g Öl zurück, das noch freie tertiäre Alkohole, sämtliche Ester, sowie Oxyde und Kohlenwasserstoffe enthielt.

Zur Gewinnung des Lavandulols wird eine Fraktion vom Sdp. 90—105⁰ (10 mm) verwendet, deren Menge 1145 g beträgt.

Esterverseifung

Die genannte Fraktion wird in zwei gleich grossen Portionen mit je 570 g Kaliumhydroxyd in 1,7 l Methanol während einer Stunde am Rückfluss erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel über eine Widmerkolonne grösstenteils abdestilliert, der Rückstand mit

¹⁶⁾ *H. Schinz* und *J.-P. Bourquin*, *Helv.* 25, 1592 (1942).

¹⁷⁾ Die Aufarbeitung wurde in der Hauptsache von *C. F. Seidel* ausgeführt und ist gemeinsam mit *H. Schinz* und *P. H. Müller* in *Helv.* 27, 669 (1944) beschrieben.

Äther und Wasser versetzt und die wässrig-alkalische Schicht, welche die bei der Verseifung entstandenen Säuren als Kaliumsalze gelöst enthält, im Scheidetrichter abgetrennt. Da die alkalische Lösung noch Neutralteile in suspendierter Form enthält, ist noch dreimaliges Durchschütteln mit frischem Äther nötig. Die Ätherlösungen werden mit Wasser nachgewaschen und nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels aus beiden Portionen zusammen ein 842 g betragender Rückstand erhalten.

Trennung der Alkohole über die Phthalestersäuren

Die Neutralteile (842 g) werden wiederum in zwei gleich grossen Portionen mit je 670 g pulverisiertem Phthalsäureanhydrid ohne Lösungsmittel 4 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Verdünnen mit Äther und Abfiltrieren des ungelösten Anhydrids werden die gebildeten Phthalestersäuren der ätherischen Lösung durch abwechslungsweises Ausschütteln mit 2-n Sodalösung und Wasser entzogen. Die alkalisch-wässrigen Lösungen werden jeweils in zwei weiteren Scheidetrichtern mit frischem Äther ausgewaschen, hierauf mit Mineralsäure angesäuert und die freigesetzten Phthalestersäuren, die noch mit Phthalsäure vermischt sind, mit Äther ausgeschüttelt. Bei der anschliessenden Verseifung der aus beiden Portionen erhaltenen Ätherrückstände mit einer Lösung von insgesamt 450 g Kaliumhydroxyd in 2,3 l Methanol in der Siedehitze, wird ein Gemisch von 91 g primärer und eventuell sekundärer Alkohole erhalten.

Isolierung des Lavandulols

Eine erste fraktionierte Destillation der so gewonnenen primären und eventuell sekundären Alkohole im *Widmerkolben* bei 11 mm ergibt folgende Anteile:

1. 90—93° 19 g, 2. 93—100° 50,5 g, 3. 100—110° 21,5 g.
Fraktion 3 besteht in der Hauptsache aus Citronellol, Nerol und Geraniol. Die beiden ersten Lavandulol-reichen Fraktionen werden noch dreimal sorgfältig mit einer Geschwindigkeit von ca. 5 Tropfen pro Minute in einem *Widmerkolben* mit eingeschliffener

Spirale fraktioniert und schliesslich 50 g vom Sdp. 89—94⁰ (11 mm) erhalten, welche einen Drehungswert $\alpha_D^{17} = -10,14^{018}$ zeigen und demnach aus praktisch reinem Lavandulol bestehen. Die nächst höhere Fraktion vom Siedepunkt 94—96⁰ (11 mm), deren Gewicht nur 2,5 g beträgt, besitzt $\alpha_D^{17} = -7,9^0$ und enthält somit bereits weniger als 80% Lavandulol.

Cyclisation des Lavandulols¹⁹⁾

5,00 g Lavandulol erhitzt man mit 15 ccm 100-proz. Ameisensäure genau 30 Minuten auf dem Wasserbad. Bereits nach 5 Minuten bilden sich zwei Schichten, die obere gelb und die untere dunkelbraun gefärbt. Dann giesst man in Eiswasser und nimmt das gebildete Cyclo-Lavandulyl-formiat in Petroläther auf, worauf diese Lösung mit kalter 2-n Sodalösung gewaschen wird. Bei der Destillation erhält man 2,30 g vom Sdp. 98—102⁰ (12 mm).

Das Formiat wird mit 5 ccm 20-proz. methanolischer Kalilauge in der Siedehitze verseift. Nach der Aufarbeitung destillieren 1,45 g praktisch reines Cyclo-Lavandulol vom Sdp. 97—99⁰ (11 mm).

$$d_4^{15} = 0,9380$$

$$\alpha_D^{16} = +24,69^{020}$$

Der gleiche Versuch unter ständigem Schütteln durchgeführt ergibt 1,34 g Cyclo-Lavandulol vom Sdp. 97—99⁰ (11 mm).

$$d_4^{15} = 0,9385$$

$$\alpha_D^{16} = +24,28^0$$

Oxydativer Abbau des α -Cyclogeraniols mit Kaliumpermanganat

1,54 g frisch destilliertes Cyclogeraniol in 20 ccm Petroläther werden bei 0⁰ und unter fortwährendem Umschütteln portionen-

¹⁸⁾ Reinstes über das Allophanat regeneriertes Lavandulol besitzt $\alpha_D^{16} = -10,20^0$; siehe *H. Schinz* und *C. F. Seidel*, *Helv.* **25**, 1583 (1942).

¹⁹⁾ Vgl. *Diss. J.-P. Bourquin*, ETH. 1942, S. 40—41.

²⁰⁾ *Bourquin*, loc. cit., fand für das über die Phthalestersäure gereinigte Cyclo-Lavandulol $d_4^{15} = 0,9316$ und $\alpha_D^{16} = +26,0^0$.

weise mit einer Lösung von 3,16 g Kaliumpermanganat (entsprechend 3 Atomen Sauerstoff) in 150 ccm Wasser versetzt. Zur Beendigung der Oxydation fügt man nochmals 2,10 g Kaliumpermanganat (2 Sauerstoffatome) und 150 ccm Wasser zu und schüttelt 24 Stunden bei 19°. Nach dieser Zeit ist das Oxydationsmittel verbraucht.

Nach Abfiltrieren des Braunsteins wird die wässrig-alkalische Lösung auf dem Wasserbad eingeengt, mit konz. Salzsäure angesäuert und die sauren Oxydationsprodukte in Äther aufgenommen. Der Rückstand der ätherischen Lösung (1,97 g) wird im Hochvakuum destilliert. Sdp. 120—130° (0,03 mm), 890 mg.

Semicarbazon

Man lässt die gesamte Fraktion 120—130° (0,03 mm) über Nacht mit einer methylalkoholischen Lösung von Semicarbazidchlorhydrat und Natriumacetat stehen und lässt dann den grössten Teil des Lösungsmittels verdunsten. Die ausgefallenen 460 mg rohen Semicarbazons werden durch Digerieren mit wenig eiskaltem Äthanol vom anhaftenden Öl befreit und zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt steigt hierbei auf 197—198°. Mit einem gleichschmelzenden Präparat von Isogéronsäure-semicarbazon, welches aus α -Jonon durch Oxydation gewonnen wurde, gibt das hier dargestellte Derivat keine Schmelzpunktserniedrigung.

Oxydativer Abbau des Cyclo-Lavandulols mit Kaliumpermanganat

a) Mit 5 „O“

1,54 g Cyclo-Lavandulol, in 20 ccm Petroläther gelöst, oxydiert man bei 0° mit 3,16 g Kaliumpermanganat in 150 ccm Wasser. Die restlichen 2,1 g Oxydationsmittel werden auch nach 30-stündigem Schütteln bei 20° nicht vollständig verbraucht.

Die sauren Abbauprodukte (1,63 g) unterwirft man der Destillation. Hiervon gehen 770 mg bei 115—135° (0,07 mm) über.

Semicarbazon

Beim Ansatz der 770 mg Destillat mit der Reagenslösung fällt das Semicarbazon sofort aus. Es schmilzt bei 202—207°. Nach dem Umkristallisieren aus Methanol besitzen 40 mg den Smp. 212—213°.

b) Mit 3 „O“

Zur Oxydation gelangen 2,26 g Cyclo-Lavandulol in 25 ccm Petroläther, welche bei 0° 4,65 g Kaliumpermanganat verbrauchen. Dabei wird das Oxydationsmittel in 250 ccm Wasser gelöst.

Nach der üblichen Aufarbeitung destillieren 870 mg bei 120—135° (0,07 mm).

Semicarbazon

Aus diesem Destillat werden 260 mg Semicarbazon vom Smp. 208—209° isoliert. Zur Analyse wird aus Methanol umkristallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf 212—213° steigt, und 6 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,728 mg Substanz gaben 7,471 mg CO₂ und 2,658 H₂O

2,155 mg Substanz gaben 0,333 ccm N₂ (17°, 730 mm)

C₁₁H₁₉O₃N₃ (aus C₁₀H₁₆O₃) Ber. C 54,75 H 7,94 N 17,42 %

Gef. C 54,69 H 7,97 N 17,48 %

Wegen der Schwerlöslichkeit des Semicarbazons in allen Lösungsmitteln konnte das optische Drehungsvermögen nicht bestimmt werden.

Ketolacton C₁₀H₁₆O₃

Das Semicarbazon wird durch vierstündiges Erhitzen mit 2 ccm 100-proz. Schwefelsäure (analytisch rein) auf dem Wasserbad gespalten und die wässrig-saure Lösung über Nacht im Kutscher-Stuedel-Apparat mit Äther extrahiert. Das so isolierte Ketolacton, welches sich als sehr wasserlöslich erweist, stellt nach der Hochvakuumdestillation ein hochviskoses Öl dar.

3,738 mg Substanz wurden mit 0,01-n KOH heiss titriert und verbrauchten 2,443 ccm

$C_{10}H_{16}O_3$ Ber. Äquivalent-Gewicht: 184,23
Gef. Äquivalent-Gewicht: 153,01²¹⁾

Oxydativer Abbau des Cyclo-Lavandulyl-acetates mit Kaliumpermanganat

Die Lösung von 1,96 g Cyclo-Lavandulyl-acetat in 20 ccm Petroläther wird auf 0° abgekühlt. Dann versetzt man diese Lösung unter Schütteln portionenweise zunächst mit 2,16 g Kaliumpermanganat in 100 ccm Wasser. Von dieser Lösung werden nach 4 Stunden bei 0° 70 ccm verbraucht. Die restlichen 30 ccm werden erst nach siebenstündigem Schütteln bei 17° aufgenommen. Schliesslich fügt man noch 1,00 g Kaliumpermanganat in fester Form, aber fein pulverisiert, zu und schüttelt nochmals während 30 Stunden bei 17° bis zur Entfärbung. Somit werden insgesamt 3,16 g, entsprechend 3 Atomen Sauerstoff, verbraucht.

Nach der Aufarbeitung wird die wässerig-alkalische Lösung mit 3 ccm 20-proz. methanolischer Kalilauge 20 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt, um eine vollständige Verseifung der Acetatgruppe zu erzielen. Aus der angesäuerten Oxydationsflüssigkeit extrahiert man nun die gesamten Abbauprodukte mit Äther und trennt sie durch Ausschütteln mit kalter 2-n Sodalösung in saure und neutrale Anteile.

Semicarbazon

Aus den neutralen Anteilen (330 mg) lässt sich kein Semicarbazon gewinnen, dagegen entstehen aus den sauren Anteilen 30 mg Semicarbazon vom Smp. 164—172°. Nach sechsmaligem Umkristallisieren aus Methanol ist der konstante Smp. 212—213° erreicht. Das Gewicht des Semicarbazons beträgt noch 6 mg.

²¹⁾ Der zu hohe Laugeverbrauch dürfte sich dadurch erklären lassen, dass bei der kontinuierlichen Extraktion etwas Schwefelsäure in den Äther gelangte und bei der Hochvakuumdestillation zum Teil mit der Substanz überdestillierte.

Abbau des Cyclo-Lavandulyl-acetates mit Ozon und Nachoxydation mit Kaliumpermanganat

In eine Lösung von 560 mg Cyclo-Lavandulyl-acetat in 5 ccm Tetrachlorkohlenstoff leitet man bei 0° einen Ozonstrom ein, bis die Lösung gegen Brom beständig ist. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels wird das Ozonid zur Spaltung eine Stunde mit 15 ccm Wasser auf 100° und hierauf 15 Minuten auf 120° erhitzt. Die Spaltprodukte werden mit Äther ausgeschüttelt und in saure und neutrale Anteile getrennt.

230 mg Neutralteile in 20 ccm Aceton verbrauchen bei 0° 260 mg Kaliumpermanganat, aus denen sich, nach der Aufarbeitung, mit Semicarbazid keine ketonischen Anteile isolieren lassen.

Die mit kalter 2-n Sodalösung ausgezogenen sauren Abbauprodukte oxydiert man direkt in der wässrig-alkalischen Lösung mit Kaliumpermanganat, wozu 240 mg benötigt werden. Hieraus können ca. 2 mg Semicarbazon gewonnen werden, welche einen Smp. von 150—168° zeigen.

Behandlung von α, β -ungesättigten Monoterpenalkoholen mit Ameisensäure

Geraniol

Ein Gemisch von 5,00 g frisch destilliertem Geraniol und 15 ccm 100-proz. Ameisensäure wird genau 30 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt. Nach 4 Minuten tritt die auch beim Lavandulol beobachtete Schichtentrennung ein. Die Aufarbeitung erfolgt gleich, wie sie bei der Bereitung des Cyclo-Lavandulols beschrieben wurde. Bei der nachfolgenden Destillation im Widmerkolben können zwei Fraktionen gefasst werden:

1. 65—90° (11 mm) 250 mg und 2. 98—102° (11 mm) 1,07 g.

Die Dichte der ersten, hauptsächlich aus Kohlenwasserstoffen bestehenden Fraktion beträgt $d_4^{14,0} = 0,8865$ und die der zweiten $d_4^{14,0} = 0,9175$.

Die zweite Fraktion gibt nach der Verseifung mit 3 ccm 20-proz. methanolischer Kalilauge während 20 Minuten in der

Siedehitze 890 mg Öl vom Sdp. 94—98° (12 mm) und $d_4^{11,9} = 0,8865$.

Beim Stehenlassen mit 35-proz. absol. ätherischer Cyansäurelösung wird eine geringe Menge eines stark mit Schmieren durchsetzten Allophanats erhalten. Der durch Umkristallisieren aus wässrigem Methanol gereinigte Ester erweist sich als das nicht ganz reine Derivat von unverändertem Geraniol (Smp. 108—111°), welches mit einem Kontrollpräparat vom Smp. 118° einen bei 112—115° liegenden Mischschmelzpunkt aufweist. Cyclogeranylallophanat lässt sich dagegen nicht nachweisen.

Isolavandulol

740 mg synthetisches Isolavandulol²²⁾ wurden mit 2,3 ccm 100-proz. Ameisensäure während einer halben Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Nach der Aufarbeitung gewinnt man 200 g Öl, die mit 0,5 ccm 20-proz. methanolischer Kaligauge erhitzt werden. Aus dem so behandelten und destillierten Produkt (130 mg Destillat) lässt sich mit 35-proz. ätherischer Cyansäurelösung kein Allophanester gewinnen.

Versuch zur Darstellung von Cyclo-Lavandyliden-aceton

*Isomerisierung von Lavandulol*²³⁾

10,25 g Lavandulyl-acetat [Sdp. 96—100° (11 mm)] werden mit 100 ccm 33-proz. Bromwasserstoff-Eisessig-Lösung stehen gelassen und das Dihydrobromid hierauf mit Pyridin erhitzt. 6,80 g des verseiften, zu zwei Dritteln aus Isolavandulol bestehenden Gemisches sieden bei 98—102° (11 mm).

$$d_4^{17,0} = 0,9495 \quad n_D^{17,0} = 1,4761 \quad M_D \text{ Ber. für } C_{10}H_{18}O\bar{2} = 48,96$$

$$\alpha_D^{18} = -3,34^\circ \quad \text{Gef.} = 48,92$$

²²⁾ H. Schinz und J.-P. Bourquin, Helv. 25, 1593 (1942).

²³⁾ ibid., 25, 1592 (1942).

Isolavandyliiden-aceton

6,80 g teilweise isomerisiertes Lavandulol werden nach *Oppenauer* ²⁴⁾ in 200 ccm absol. Benzol 15 Stunden mit 11 g Aluminium-tert. Butylat und 120 ccm absol. Aceton am Rückfluss erhitzt.

Dann giesst man in Eiswasser, überschichtet mit Äther und zersetzt das tert. Butylat mit verd. Schwefelsäure. Die Ätherlösung wird nach dem Neutralwaschen vom Lösungsmittel befreit und der hinterbleibende Rückstand destilliert. Hierbei trennt man den gesamten Vorlauf über eine *Widmer*-Kolonnen ab und regeneriert 1,20 g Lavandulol mit $\alpha_D^{17} = -3,86^\circ$. Das Hauptprodukt von 1,55 g siedet bei 82—85° (0,1 mm).

Cyclisationsversuch ²⁵⁾

Unter gutem Rühren lässt man zu 14,25 g 84-proz. Phosphorsäure tropfenweise 1,55 g Isolavandyliiden-aceton so einlaufen, dass sich das Reaktionsgemisch nicht über 25° erwärmt. Man steigert nun rasch auf 30—35° und behält diese Temperatur genau 25 Minuten bei, worauf sofort in Eiswasser gegossen wird. Den Ätherextrakt destilliert man schliesslich im Wasserdampfstrom. Sdp. 109—113° (17 mm) 520 mg.

Das Destillat reagiert weder mit *Girard*-Reagens T noch mit Phenylsemicarbazid.

²⁴⁾ *J. M. Heilbron* und Mitarb., Soc. 1938, 175.

²⁵⁾ *H. Hibbert* und *L. T. Cannon*, Am. Soc. 46, 119 (1924).

II. Versuche zur Darstellung von β, γ -Dihydro-Lavandulol

THEORETISCHER TEIL

Allgemeines

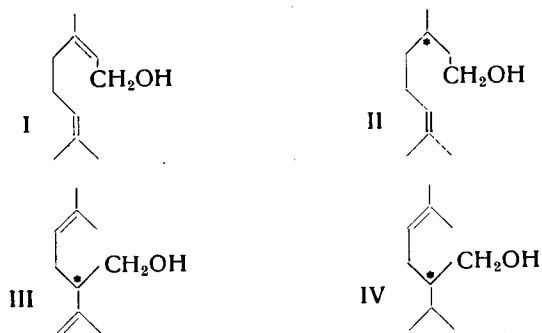
Die bisher aus natürlichen ätherischen Ölen isolierten aliphatischen Monoterpenalkohole besitzen fast ausschliesslich die Bruttoformel $C_{10}H_{18}O$, mit Ausnahme des Citronellols (II). Trotzdem die Arbeiten auf dem Gebiete der ätherischen Öle in den letzten Jahren des vorigen Jahrhunderts grosse Fortschritte aufwiesen, verstrich eine geraume Zeit, bis die Zusammensetzung des Citronellols entsprechend $C_{10}H_{20}O$ als sicher angenommen werden konnte. Dies war dadurch bedingt, dass dem natürlichen Citronellol stets Geraniol (I) beigemischt war und so eine genaue Entscheidung zwischen den Formeln $C_{10}H_{18}O$ und $C_{10}H_{20}O$ verunmöglichte. Dass aber diese Verbindung tatsächlich die angegebene Bruttoformel besitzt, bewiesen *F. Tiemann* und *R. Schmidt*¹⁾ indem sie das bereits bekannte Citronellal mittels Reduktion durch naszierenden Wasserstoff in den entsprechenden primären Alkohol überführten und einige Jahre später diesen Monoterpenalkohol auf Grund seiner bekannten Eigenschaften im Rosen- und Pelargoniumöl mit Sicherheit nachwiesen. Die Konstitution wurde schliesslich oxydativen Abbau und Teilsynthese bewiesen. Citronellol (II) unterscheidet sich vom Geraniol (I) daher nur durch den um zwei Atome höheren Wasserstoffgehalt, wobei die Doppelbindung in α, β -Lage zur Hydroxylgruppe abgesättigt ist.

Nachdem *H. Schinz* und *C. F. Seidel*²⁾ im französischen Lavendelöl einen bisher unbekanntem primären Alkohol nachgewiesen

¹⁾ B. 29, 906 (1896).

²⁾ Helv. 25, 1572 (1942).

hatten, welcher nach *H. Schinz* und *J.-P. Bourquin*³⁾ die Formel III (vgl. Einleitung, S. 10) besitzt, ist es nicht ausgeschlossen, dass in der Natur auch ein Dihydroderivat des Lavandulols vorkommt, bei dem die zur Hydroxylgruppe benachbarte, d. h. in diesem Fall β, γ -ständige Doppelbindung abgesättigt ist. Ein solcher Alkohol (IV) wäre ebenfalls optisch aktiv.



Bei gleichzeitigem Vorkommen von Lavandulol und seinem Dihydroderivat wäre eine Trennung der beiden Alkohole jedoch recht schwierig. Citronellol kann von Geraniol durch Behandlung mit Calciumchlorid weitgehend getrennt werden. Zur vollständigen Reinigung des ersteren sind mehrere Verfahren bekannt, die alle auf der geringeren Reaktionsfähigkeit des Citronellols beruhen und von denen sich kurzes Erhitzen mit Phthalsäureanhydrid auf 200° am besten bewährt hat. Das reaktionsfähigere α, β -ungesättigte Geraniol wird dabei unter Wasserabspaltung zerstört, während das beständigere Citronellol in die Phthalestersäure übergeht.

Eine Reinigung von Dihydro-lavandulol auf die gleiche Art ist nicht möglich, weil das β, γ -ungesättigte Lavandulol praktisch ebenso träge reagiert wie Citronellol und deshalb ebenfalls in den sauren Phthalester übergeht; auch gegen Calciumchlorid ist es indifferent.

Da die Auffindung und Isolierung eines solchen Dihydro-lavandulols bei vorheriger Kenntnis seiner Eigenschaften wesent-

³⁾ Helv. 25, 1592 (1942).

lich erleichtert würde, wurde die Darstellung dieser Verbindung zur Aufgabe gewählt.

Citronellol kann u. a. durch partielle katalytische Hydrierung von Geraniol mit Platin oder Palladium⁴⁾ erhalten werden. Eine analoge Darstellung von Dihydro-lavandulol aus Lavandulol ist viel schwieriger, weil hier die beiden Doppelbindungen einen bedeutend geringeren Unterschied in der Reaktionsfähigkeit aufweisen als diejenigen des Geraniols. Bei einem von *Schinz* und *Seidel* beschriebenen Versuch blieb zwar die Hydrierung einmal auf der Dihydrostufe stehen, als zufällig ein besonders schlechter Platinkatalysator verwendet wurde⁵⁾. Der Versuch konnte jedoch später von den gleichen Autoren nicht reproduziert werden. Da eine Wiederholung dieser Versuche wenig aussichtsreich schien, und auch wegen der Kostbarkeit des natürlichen Lavandulols, wurde der Weg der Synthese beschritten. Dabei kamen drei verschiedene Reaktionswege zur Anwendung, wovon der erstere statt zu dem gewünschten Produkt zu einem Isomeren des Lavandulols führte.

Darstellung eines Isomeren des Lavandulols

A. Der durch Kondensation von Isoprenhydrobromid (V) mit Natriummalonester erhältliche Isopentenyl-malonester (VI) sollte durch Einwirkung von Methylmagnesiumjodid in Isopentenyl-oxyisopropyl-essigester (VII) übergehen, welcher bei der Wasserabspaltung den α,β -ungesättigten Isolavandulylester VIII liefern sollte. Letzterer müsste bei der Reduktion nach *Bouveault-Blanc*⁶⁾ β,γ -Dihydro-lavandulol (IV) ergeben.

Nach *H. Hepworth*⁷⁾ ist eine partielle *Grignardsche* Reaktion nur an der einen Estergruppe des Malonesters und Diäthyl-malon-

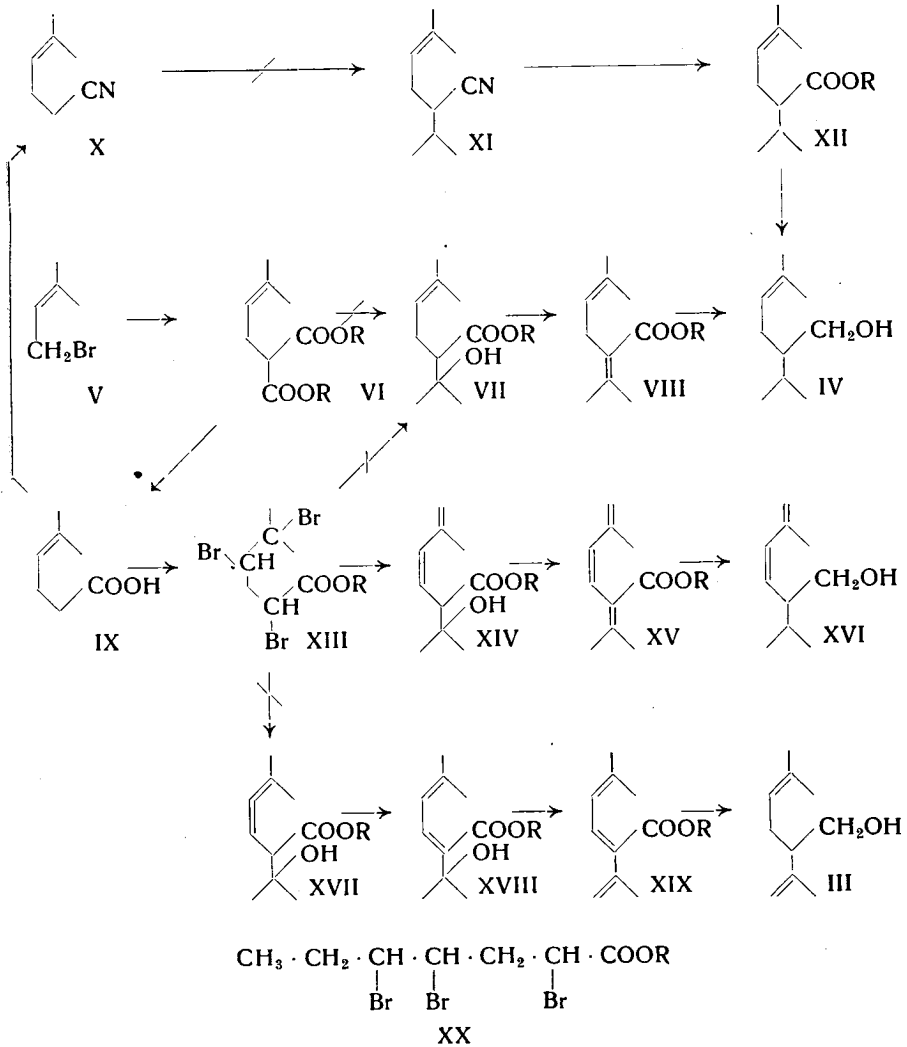
⁴⁾ *C. Paal*, DRP. 298193; Frdl. **13**, 627 (1923).

⁵⁾ *Helv.* **25**, 1584 (1942). Das Dihydroprodukt wurde nicht isoliert, sondern sofort unter energischeren Bedingungen zur Tetrahydrostufe weiter hydriert. Vielleicht stellte die Zwischenstufe auch gar keine reine Dihydroverbindung dar.

⁶⁾ Analog der Reduktion von Geraniumsäureester zu Citronellol.

⁷⁾ *Soc.* **1919**, 1203.

esters mit 2,5 Mol Methyl- und Äthylmagnesiumbromid sehr wohl ausführbar. Bei Anwesenheit längerer Substituenten, wofür bisher keine Beispiele bekannt waren, scheint der Malonester jedoch seine Reaktionsfähigkeit ganz eingebüsst zu haben, denn Isopentenyl-malonester liess sich mit dem Grignardschen Reagens



sogar in siedendem Benzol und Toluol überhaupt nicht mehr kondensieren, so dass die Synthese auf diese Weise nicht ausgeführt werden konnte.

Es ist auch nicht möglich, zum gleichen Oxyester VII durch Einwirkung von Methylmagnesiumjodid auf Isopentenyl-acetessigester zu gelangen, weil Acetessigester und seine Monosubstitutionsprodukte als Enole anormal reagieren⁸⁾.

Das als Ausgangsprodukt verwendete Isopren-hydrobromid wurde teils durch Anlagerung von Bromwasserstoff an Isopren⁹⁾, teils durch Bromieren des Dimethyl-vinyl-carbinols mit Phosphortribromid¹⁰⁾ dargestellt.

B. Ebensowenig Erfolg brachte eine verwandte Arbeitsweise, die darin bestand, dass das Nitril X der aus dem Isopentenyl-malonester (VI) durch Verseifen und Decarboxylieren erhältlichen Isoheptenylsäure (IX)¹¹⁾ über die Lithiumverbindung¹²⁾ mit Isopropyljodid zum Nitril XI der Dihydro-lavandulylsäure verwandelt werden sollte. Der entsprechende Carbonester XII ergäbe bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol β,γ -Dihydro-lavandulol (IV). Die Kondensation mit Isopropyljodid liess sich jedoch nicht einmal bei dem als Modellsubstanz verwendeten Nitril der *n*-Heptylsäure verwirklichen¹³⁾.

C. Ein weiterer Weg zur Darstellung des Oxyesters VII schien dann gegeben, wenn es gelänge, die Kondensation mit Aceton in Gegenwart von Zink nach *Reformatsky* an dem Bromester der Isoheptenylsäure (IX) auszuführen. Nun tritt natürlich bei der

⁸⁾ Auch der nicht mehr enolisierbare Diäthylacetessigester reagiert anormal. *Houben-Weyl*, Methoden, 2. Aufl., Bd. IV, S. 848.

⁹⁾ Dass dem durch Anlagerung von Bromwasserstoff an Isopren erhaltenen Halogenid die Formel des β -Dimethyl-allyl-bromids zukommt, bewiesen *H. Staudinger* und Mitarbeiter, *Helv.* 5, 743 (1922).

¹⁰⁾ Bei der Bromierung tritt Allylumlagerung ein.

¹¹⁾ Diese Säure wurde bereits von *H. Staudinger* und Mitarbeitern hergestellt, loc. cit.

¹²⁾ Das Lithium befindet sich an dem zur Cyangruppe α -ständigen C-Atom. Über Mechanismus und Arbeitsweise siehe die Angaben von *K. Ziegler* und *H. Oblinger*, *A.* 495, 84 (1932) für das Beispiel Isobuttersäurenitril und Allylhalogenid.

¹³⁾ Mitbearbeitet von *W. Hug*.

Vollhardtschen Bromierung eines ungesättigten Esters zuerst Bromaddition an der Doppelbindung ein. Nach *W. Treff* und *H. Werner*¹⁴⁾ sind aber auch mehrfach halogenierte Fettsäureester der Reaktion nach *Reformatzky* zugänglich, indem für die Kondensation das α -ständige Bromatom bevorzugt bleibt. Bei der Reaktion zwischen α, γ, δ -Tribrom- α -nenanthensäureester (XX) und Lävulin-säureester¹⁵⁾ mit überschüssigem Zink in siedendem Benzol fand nach den genannten Autoren Kondensation und gleichzeitig Entfernung der beiden vicinalen Bromatome statt. Für die Eliminierung benachbarter Bromatome mittels Zink (ohne gleichzeitige Kondensation mit einer carbonylhaltigen Komponente) war übrigens bereits ein Beispiel aus dem älteren Schrifttum bekannt¹⁶⁾.

Deshalb wurde aus dem Chlorid der Isoheptenylsäure (IX) durch Bromierung bei 0° und hierauf bei 75—100° der Tribrom-ester XIII dargestellt, der sich nur bei gutem Hochvakuum und in kleinen Portionen ohne wesentliche Zersetzung destillieren liess, während beim Arbeiten mit grösseren Mengen stets Abspaltung von Bromwasserstoff eintrat. Diese leichte Zersetzlichkeit infolge des einen, an einer Verzweigungsstelle locker gebundenen Bromatoms machte sich dann bei der Kondensation mit Aceton in Gegenwart von Zink besonders unangenehm bemerkbar. Beim Arbeiten in siedendem Benzol, wie *W. Treff* und *H. Werner* es für ihren viel weniger empfindlichen geradkettigen Tribromester vorschreiben, fand, wie zu erwarten war¹⁷⁾, sehr rasch Abspaltung von Bromwasserstoff und Ausscheidung von Zinkbromid statt. Aber auch in absolutem Äther war, wenn auch bedeutend langsamer, Zersetzung zu bemerken. Da das Reaktionsgemisch schnell saure Reaktion zeigte, wurde es zur Bindung des abgespaltenen Bromwasserstoffs sukzessive mit soviel Pyridin versetzt, dass die

¹⁴⁾ B. 68, 640 (1935).

¹⁵⁾ Diese Reaktion bildet die erste Stufe der Jasmonsynthese. Mit dem gleichen Tribromester führten *L. Ruzicka*, *F. Lardon* und *P. Treadwell*, *Helv.* 26, 674 (1943), eine analoge Kondensation mit Ketobutanol aus.

¹⁶⁾ *O. Röhm*, B. 34, 573 (1901).

¹⁷⁾ α -Brom-isobuttersäureester spaltet in Gegenwart von Zink in siedendem Benzol rasch Bromwasserstoff ab. *Reformatzky*-Kondensationen mit diesem Ester müssen deshalb in Äther ausgeführt werden (Privatmitteilung Dr. C. F. Seidel).

Reaktionslösung neutral blieb. Bei langem Erhitzen trat tatsächlich Kondensation mit Aceton ein, und es entstand ein Oxyester, der sich mit Phosphortribromid und Pyridin dehydratisieren liess. Bei der Reduktion des α,β -ungesättigten Esters nach *Bouveault-Blanc* wurde unter Absättigung der zur Estergruppe benachbarten Doppelbindung ein Alkohol vom Sdp. $94-97^{\circ}$ (11 mm) erhalten. Dieser lieferte einen Allophanester, der sich beim Umkristallisieren in mehrere Fraktionen zerlegen liess. Alle ergaben Analysenwerte, welche einem Alkohol $C_{10}H_{18}O$ entsprachen. Statt Dihydro-lavandulol war also ein Isomeres des Lavandulols entstanden.

Seine Bildung muss man sich so erklären, dass bei der Kondensation nach *Reformatszky*, nach Abspaltung des tertiären Bromatoms in Form von Bromwasserstoff, das vicinale sekundäre Halogen durch den Verlust seines Partners und unter dem Einfluss des in der Wärme dissoziierten Pyridins ebenfalls als Bromwasserstoff aus dem Molekül austrat. Dadurch entstand statt des Oxyesters VII eine um zwei Wasserstoffatome ärmere Verbindung. Dass sich eine zusätzliche Doppelbindung gebildet hatte, war bereits aus dem Analysenwert des nach der Wasserabspaltung erhaltenen α,β -ungesättigten Esters, bzw. eines Gemisches von diesem mit unverändertem Oxyester, ersichtlich. Dem Oxyester dürfte die Formel XIV, dem Wasserabspaltungsprodukt XV und dem Endprodukt diejenige eines 2,6-Dimethyl-5-oxymethyl-heptadiens-(1,3) (XVI) zukommen. Eine Halogenwasserstoffabspaltung während der *Reformatszky*-Kondensation im Sinne der Allenverbindung XVII ist nicht anzunehmen, weil sich diese zu XVIII umlagern müsste, und schliesslich racemisches Lavandulol (III) ergäbe.

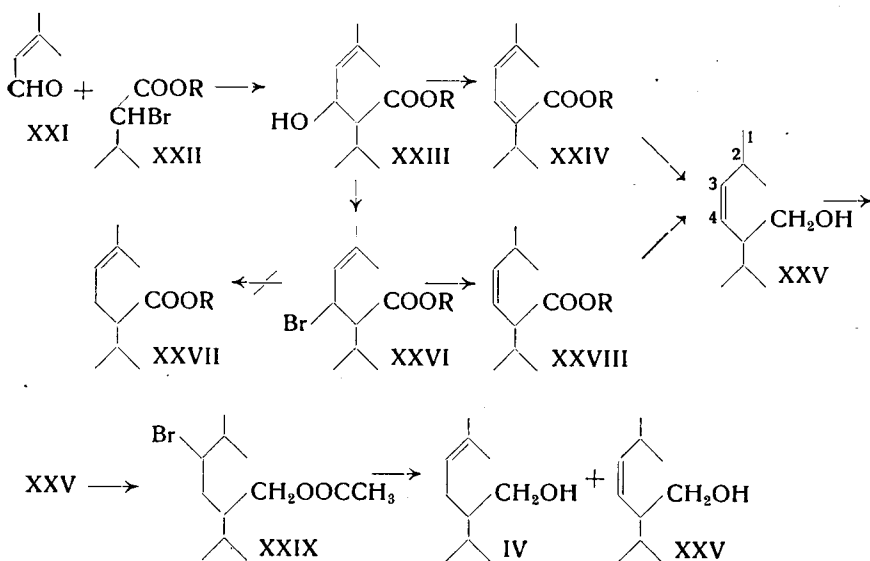
Die Uneinheitlichkeit des Allophanesters dürfte durch cis-trans-Isomerie an der zur Hydroxylgruppe β,γ -ständigen Doppelbindung bedingt sein, da man bei Abspaltung von Halogenwasserstoffsäuren erfahrungsgemäss immer beide Isomere erhält. Der schwerstlösliche Anteil, der wohl die reine trans-Form darstellt, schmolz bei $114-116^{\circ}$, der leichtest lösliche bei $78-80^{\circ}$. Dieses Präparat sowie die Zwischenfraktionen dürften Gemische der cis- und trans-Form darstellen. Dass die Doppelbindungen der hoch-, wie auch der tiefschmelzenden Präparate konjugierte Lage der

Doppelbindungen besitzen, geht aus den beiden U.V.-Absorptionsspektren der Allophanate vom Smp. 110—112° bzw. 78—80° hervor.

Das Allophanat vom Smp. 110—112° weist eine zwischen den Wellenlängen 320 und 220 m μ , das andere vom Smp. 78—80° eine von 380 bis 220 m μ ansteigende U.V.-Absorptionskurve auf. Bei 220 m μ beträgt log ϵ im ersten Fall 3,4, im zweiten 3,1. Ein Maximum tritt in diesem Messbereich noch nicht auf.

Darstellung eines Gemisches von β,γ -Dihydro-lavandulol und dem Isomeren 2,6-Dimethyl-5-oxymethyl-heptens-(3)

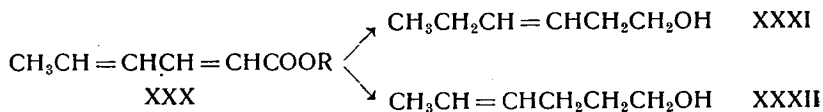
Der zweite Reaktionsweg zur Darstellung von β,γ -Dihydro-lavandulol wird durch das nachstehende Schema wiedergegeben. Es sei gleich vorweggenommen, dass es nicht gelang, die gewünschte Verbindung in reiner Form darzustellen, sondern nur ein Gemisch derselben mit im besten Falle etwa der gleichen Menge des isomeren 2,6-Dimethyl-5-oxymethyl-heptens-(3).



A. Aus α -Brom-isovaleriansäureester (XXII)¹⁸⁾ wird bei der Kondensation mit 2-Methyl-buten-(2)-al-(4) (sog. „Isoprenaldehyd“) (XXI)¹⁹⁾ in Gegenwart von Zink nach *Reformatsky* 2-Methyl-5-isopropyl-4-oxy-hexen-(2)-carbonester-(6) (XXIII) erhalten. Mit Phosphortribromid und Pyridin entsteht daraus 2-Methyl-5-isopropyl-hexadien-(2,4)-carbonester-(6) (XXIV). Bei der Reduktion dieses Esters nach *Bouveault* konnte ein einfach ungesättigter Alkohol folgender Daten isoliert werden:

$$\text{Sdp. } 92\text{--}95^{\circ} \text{ (11 mm)} \quad d_4^{18,5} = 0,8513 \quad n_D^{18,5} = 1,4594$$

Sein Allophanat zeigte nach mehrmaligem Umkristallisieren den Smp. $143\text{--}144^{\circ}$.



Da sich bei der Reduktion des ebenfalls ein konjugiertes System aufweisenden Sorbinsäureesters (XXX) mit Natrium und Alkohol hauptsächlich β,γ -Hexenol (XXXI) und nur wenig des γ,δ -ungesättigten Isomeren bildet²⁰⁾, muss man annehmen, dass sich aus dem Ester XXIV in der Hauptsache 2,6-Dimethyl-5-oxy-methyl-hepten-(2) (XXV) bildet und dass das Allophanat mit dem auffällig hohen Schmelzpunkt $143\text{--}144^{\circ}$ ²¹⁾ dieser Verbindung entspricht. Für diesen Alkohol ist theoretisch cis-trans-Isomerie möglich. Da aber das aus Sorbinsäureester hergestellte β,γ -Hexenol die reine trans-Form darstellt, wie *L. Ruzicka*, *H. Schinz* und *P. B. Susz*²²⁾ mit Hilfe des *Raman*-Spektrums nachweisen konnten, darf das gleiche auch für den Alkohol XXV angenommen werden. Die tiefer schmelzenden Allophanat-Anteile werden demnach nicht

¹⁸⁾ Es wurde reine synthetische Isoverbindung verwendet.

¹⁹⁾ Der Aldehyd war nach *F. G. Fischer*, B. 64, 30 (1931) dargestellt.

²⁰⁾ *L. Ruzicka* und *H. Schinz*, Helv. 17, 1605 (1934).

²¹⁾ Für das Allophanat des β,γ -Dihydro-lavandulols ist aus Gründen der Analogie mit Citronellol (Smp. $105\text{--}106^{\circ}$) ein so hoher Schmelzpunkt nicht möglich.

²²⁾ Helv. 27, 1561 (1944).

etwa das Derivat der cis-Form von Verbindung XXV, sondern wirklich den Ester des β,γ -Dihydro-lavandulols (IV) enthalten. Dies wurde durch einen mit Kaliumpermanganat ausgeführten Abbau bestätigt. Dabei liess sich aus den flüchtigen, bei der Oxydation entstandenen Säuren ein Anilid gewinnen, welches aus einem Gemisch der Derivate von Isobuttersäure (aus XXV) und Essigsäure (durch Weiteroxydation des Acetons aus IV) ²³⁾ bestehen musste.

Das Alkoholgemisch nimmt bei der Hydrierung ein Mol Wasserstoff auf. Die Dihydroverbindung liefert ein Allophanat vom Smp. 99—100⁰, welches sich auf Grund der Mischprobe als identisch erwies mit dem entsprechenden Derivat von aus synthetischem Isolavandulol hergestelltem Tetrahydro-lavandulol.

B. Ein günstigeres Ergebnis versprach eine Variante des oben beschriebenen Verfahrens. Es schien nicht ausgeschlossen, dass bei reduktiver Entfernung des Broms aus dem Bromester XXVI, welcher aus dem Oxyester XXIII erhalten wird, die Doppelbindung ihre ursprüngliche Lage beibehalten könnte und man auf diese Weise zu einem Ester XXVII gelangen würde, aus dem sich das β,γ -Dihydro-lavandulol leicht darstellen liesse. Die reduktive Entbromung war mit Zink und Eisessig leicht ausführbar. Der bei der Reduktion der Estergruppe erhaltene Alkohol zeigte in seinen Daten und dem Geraniol-ähnlichen Geruch grosse Übereinstimmung mit dem weiter oben unter A beschriebenen Produkt. Auch hier konnte das Allophanat vom Smp. 143—144⁰ isoliert werden, das sich mit dem obigen als identisch erwies.

Danach hatte auch nach dieser Methode bei der reduktiven Entbromung Wanderung der Doppelbindung aus der 2,3- in die 3,4-Stellung stattgefunden. Bei der Hydrierung bildete sich ebenfalls Tetrahydro-lavandulol, welches wiederum durch das Allophanat charakterisiert wurde.

C. Ein höherer Prozentgehalt an β,γ -Dihydro-lavandulol liess sich schliesslich dadurch erzielen, dass an das nach A oder B erhaltene Alkoholgemisch über das Acetat Bromwasserstoff angelagert und hierauf mit Pyridin wieder abgespalten wurde. In

²³⁾ Die Essigsäure könnte sich allerdings zum Teil auch durch weiteren Abbau der Isobuttersäure gebildet haben.

dem Gemisch schon vorhandenes β,γ -Dihydro-lavandulol sollte dabei regeneriert werden. An XXV sollte sich das Halogen am Kohlenstoffatom 3 anlagern, und die darauf folgende Abspaltung von Bromwasserstoff sollte mit dem Wasserstoffatom in den Stellungen 2 und 4 erfolgen. Dies war in der Tat der Fall. Dass in dem nach der Verseifung des Acetates erhaltenen Alkohol eine geringere Menge der Verbindung XXV enthalten war als bei den früheren Versuchen, zeigte sich schon daran, dass der hohe Schmelzpunkt des Allophanates von 143—144° nicht erreicht wurde. Der schwerst lösliche Anteil schmolz noch nicht ganz konstant bei 123—126°.

Zur Ermittlung des Gehaltes an β,γ -Dihydro-lavandulol wurde das Allophanat-Gemisch ozonisiert und das gebildete Aceton, welches nur aus β,γ -Dihydro-lavandulol entstehen kann, nach Oxydation der gleichzeitig entstandenen Aldehyde zu Säuren²⁴⁾, jodometrisch bestimmt²⁵⁾. Da ca. 50% der theoretischen Menge Aceton gefunden wurden, bestand das erhaltene Alkoholgemisch zu ungefähr gleichen Teilen aus den Verbindungen IV und XXV.

Synthese des d,l - β,γ -Dihydro-lavandulols²⁶⁾

Nach Abschluß der Versuche zur Darstellung von Dihydro-lavandulol veröffentlichten *V. H. Wallingford*, *M. A. Thorpe* und *A. H. Homeyer*²⁷⁾ ihre Arbeit über die Kondensation von Alkylhalogeniden mit Isopropylmalonester. Während bisher diese Reaktion in dem für Malonester-Kondensationen üblichen Lösungsmittel (Äthanol) nicht ausgeführt werden konnte, verläuft sie in Diäthylcarbonat mit ca. 70-proz. Ausbeute.

Diese Methode gestattet die Darstellung des β,γ -Dihydro-lavandulols auf verhältnismässig einfache Weise. Sie wurde von meinem Nachfolger, Herrn *Ad. Kaufmann*²⁸⁾, im hiesigen Institut verwirklicht.

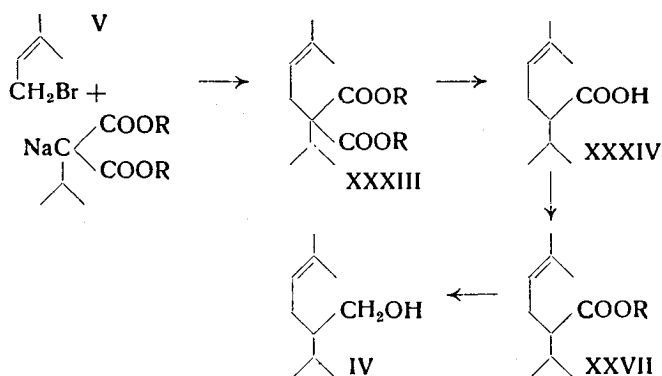
²⁴⁾ *H. Meyer*, Analyse und Konstitutionsermittlung organischer Verbindungen, 6. Auflage, S. 301 (1938).

²⁵⁾ Nach dem von *L. F. Goodwin*, *Am. Soc.* 42, 40 (1920) verbesserten Verfahren von *J. Meisenheimer*, *B.* 21, 3366 (1888).

²⁶⁾ Nachtrag während der Drucklegung.

²⁷⁾ *Am. Soc.* 64, 580 (1942).

²⁸⁾ Diss. ETH. 1947, vgl. auch *Helv.* 29, 1133 (1946).



Isopren-hydrobromid (V) wurde mit Natrium-isopropyl-malonester in Diäthylcarbonat zum Isopentenyl-isopropyl-malonester (XXXIII) kondensiert. Die hieraus durch Verseifung gewonnene Dicarbonsäure lieferte bei der Decarboxylierung Isopentenyl-isopropyl-essigsäure (Dihydro-lavandulylsäure) (XXXIV). Deren Ester (XXVII) ergab bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol die gesuchte Verbindung 2,6-Dimethyl-5-oxy-methylhepten-(2) (IV).

Das auf diese Weise dargestellte racemische β, γ -Dihydro-lavandulol liegt vollständig in der Terpinolen-Form vor, denn bei der Ozonisation wurde an flüchtigen Spaltprodukten nur Aceton gebildet. Die Verbindung besitzt den gleichen Siedepunkt von ca. 95° (12 mm) wie Lavandulol und praktisch gleiche Dichte und Refraktion wie Citronellol:

Dihydro-lavandulol synth.	$d_4^{18} = 0,8603$	$n_D^{18} = 1,4572$
Citronellol natürlich ²⁹⁾	$d_4^{18} = 0,859$	$n_D^{18} = 1,4576$

Das Allophanat schmilzt bei $121-122^\circ$. Bei der katalytischen Hydrierung liefert der Alkohol unter Aufnahme von einem Mol Wasserstoff Tetrahydro-lavandulol, welches durch das bekannte Allophanat ³⁰⁾ vom Smp. $99-100^\circ$ identifiziert wurde.

²⁹⁾ Nach *Doeuvre*, Bl. (5) 7, 139 (1940).

³⁰⁾ *H. Schinz und J.-P. Bourquin*, loc. cit.

EXPERIMENTELLER TEIL

Darstellung eines Isomeren des Lavandulols

Isopren-monohydrobromid

a) Anlagerung von Bromwasserstoff an Isopren

Das Isopren wird durch Leiten von Dämpfen des Dimethyl-vinyl-carbinols über Tonscherben bei 325—330° im Stickstoffstrom gewonnen. Das Kondensat wird auf —10° abgekühlt und vom gebildeten Eis abgetrennt. Die restliche Feuchtigkeit entfernt man durch Schütteln mit Chlorcalcium. Aus 200 g Carbinol entstehen 42,52 g Isopren vom Sdp. 34—34,5° (735 mm).

In frisch destilliertes Isopren leitet man bei —15° Bromwasserstoff ein, indem man 70,95 g Brom auf 29,22 g trockenes siedendes Tetralin tropfen lässt. Das entstandene Isoprenhydrobromid wird über Nacht bei 0° stehen gelassen und dann mit Chlorcalcium getrocknet. Bei der Destillation gewinnt man die nachstehenden Fraktionen:

1. 35— 38° (735 mm) 2,29 g Isopren
2. 61— 63° (70 mm) 53,51 g Monohydrobromid
3. 100—103° (70 mm) 6,17 g Dihydrobromid.

b) Bromierung von Dimethyl-vinyl-carbinol mit Phosphortribromid

20,00 g trockenes Dimethyl-vinyl-carbinol in 20 ccm Petroläther und 2,76 g absol. Pyridin werden bei —15° unter Schütteln mit 21,00 g Phosphortribromid in 25 ccm Petroläther tropfenweise versetzt. Unter Allylumlagerung bildet sich das primäre Halogenid. Da dies mit Wasser rasch zerstört wird, isoliert man die Substanz durch direkte Destillation aus dem Reaktionsgemisch unter Verwendung eines *Widmer*-Aufsatzes. Sdp. 61—63° (70 mm).

Isopentenyl-malonester (VI)³¹⁾

Eine aus 17,60 g Natrium und 250 ccm absol. Alkohol hergestellte Natriumäthylat-Lösung wird auf 0° abgekühlt und

³¹⁾ Nach *H. Staudinger* und Mitarbeiter, *Helv.* 5, 743 (1922).

tropfenweise eine Lösung von 122,60 g Malonester in 100 ccm absol. Alkohol eingetragen und dann noch 114 g Isoprenhydrobromid, gelöst in 100 ccm absol. Alkohol. Schliesslich erhitzt man noch 3 Stunden am Rückfluss. Der grösste Teil des Lösungsmittels wird durch Absaugen bei schwachem Vakuum entfernt und das Reaktionsprodukt auf Eis gegossen. Den Ätherextrakt wäscht man mit Wasser. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung und Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand fraktioniert, wobei 144,65 g bei 124—126° (11 mm) sieden.

Eine Zwischenfraktion vom Sdp. 125—125,5° (11 mm) wird analysiert.

4,100 mg Substanz gaben 9,472 mg CO₂ und 3,287 mg H₂O

C₁₂H₂₀O₄ Ber. C 63,18 H 8,83 %

Gef. C 63,05 H 8,97 %

$d_4^{18} = 0,9938$ $n_D^{18} = 1,4417$ M_D Ber. für C₁₂H₂₀O₄ | $\bar{1}$ = 60,45

Gef. = 60,74

Umsetzung von Isopentenyl-malonester (VI) mit Methylmagnesiumjodid

5,00 g Isopentenyl-malonester und 7,80 g Methyljodid werden in 30 ccm absol. Äther gelöst und auf 1,32 g Magnesium tropfen gelassen. Nach der Aufarbeitung wird das unveränderte Ausgangsmaterial mit Sdp. 124—126° (11 mm) zurückgewonnen.

Bei einem zweiten Versuch wird nach zweistündigem Erhitzen der Äther grösstenteils abdestilliert, durch Toluol ersetzt und weitere 16 Stunden am Rückfluss erhitzt. Auch bei diesen Bedingungen tritt keine Reaktion ein.

Isoheptenylsäure (IX)

154,85 g Isopentenyl-malonester verseift man mit einer Lösung von 120 g Kaliumhydroxyd in 450 ccm Methanol. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels werden die Neutralteile mit wenig Äther ausgezogen und schliesslich die Säure in üblicher Weise aufgearbeitet. Der wässrige Anteil wird noch über Nacht im *Kutscher-Steudel*-Apparat extrahiert.

Die Decarboxylierung geschieht im Vakuum bei 150°. Um die Abspaltung rasch zu beenden, fügt man etwas Glaspulver zu. 65,68 g destillieren bei 106—108° (11 mm).

Zur Analyse wird die Zwischenfraktion 107—107,5° (11 mm) verwendet.

3,543 mg Substanz gaben 8,530 mg CO₂ und 2,960 mg H₂O

C₇H₁₂O₂ Ber. C 65,59 H 9,44 %

Gef. C 65,70 H 9,35 %

Tribromester XIII³²⁾

Die Herstellung des Säurechlorids erfolgt durch Erhitzen von 5,00 g Säure mit 6,00 g Thionylchlorid in 15 ccm absol. Äther. Die Ausbeute beträgt 5,49 g Säurechlorid, welche bei 81—86° (20 mm) im trockenen Stickstoffstrom sieden.

Zur Bromaddition an die Doppelbindung kühlt man das Säurechlorid mit Eiswasser und fügt unter Schütteln tropfenweise 8 g Brom zu. Die Badtemperatur wird dann auf 75° gebracht und nochmals 8 g Brom zugesetzt. Innerhalb 2 Stunden erhitzt man schliesslich auf 100° und setzt dem heissen Reaktionsprodukt 2 g absol. Äthanol zu. Die Bildung des Esters ist nach 2 Stunden beendet. Dann arbeitet man mit Äther und Wasser auf. Zunächst werden 2 g Tribromester im *Claisen*kolben destilliert. Sdp. 122—125° (0,07 mm) 1,60 g.

Eine Fraktion vom Sdp. 120—121° (0,04 mm) wird zur Analyse gegeben.

4,074 mg Substanz gaben 4,050 mg CO₂ und 1,470 mg H₂O

3,521 mg Substanz gaben 5,043 mg AgBr

C₉H₁₅O₂Br₃ Ber. C 27,37 H 3,83 Br 60,70 %

Gef. C 27,13 H 4,04 Br 60,94 %

d₄¹⁵ = 1,8487 n_D¹⁵ = 1,5453

Bei der Destillation des Hauptanteils im Säbelkolben erhält man noch 9,58 g Tribromester, welcher auf Lackmus sauer reagiert. Grössere Mengen dieser Verbindung spalten beim Destillieren Bromwasserstoff ab.

³²⁾ Vgl. W. Treff und H. Werner, B. 68, 640 (1935).

Kondensation des Tribromesters XIII mit Aceton nach Reformatzky

Der Tribromester wird zunächst in Äther gelöst und diese Lösung mit eiskalter 2-n Sodalösung neutralgewaschen. Damit der Ester zur Kondensation von Feuchtigkeit frei ist, wird er dreimal in wenig absol. Benzol gelöst und dieses jeweils in schwachem Vakuum abgesaugt.

15,18 g mit Jod aktiviertes Zink werden mit 25 ccm absol. Äther überdeckt und auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Tropfenweise fügt man 30,68 g Tribromester und 9 g Aceton zu, gleichzeitig jedoch so viel absol. Pyridin, dass die Reaktionslösung auf Lackmus neutral reagiert. Zum Schluss wird noch 18 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt und dann auf Eis gegossen, mit Salzsäure zersetzt und der Oxyester in Äther aufgenommen. Die Hauptfraktion siedet bei 112—118° (11 mm) und erweist sich als sauer und ganz schwach halogenhaltig (unter 0,2 % Brom). Sie wird daher in ätherischer Lösung mit gekühlter 2-n Sodalösung neutralgewaschen und nochmals destilliert. Ausbeute: 6,02 g β -Oxyester.

Wasserabspaltung aus dem Oxyester XIV mit Phosphortribromid und Pyridin

Man versetzt eine mit Eis-Kochsalz gekühlte Lösung von 5,28 g Oxyester, 5,00 g absol. Pyridin und 5 ccm absol. Äther mit 2,70 g Phosphortribromid in 3 ccm absol. Äther, lässt eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen und erhitzt hierauf 30 Minuten am Rückfluss. Nach dem Eintragen des Reaktionsgemisches in Eiswasser wird der Niederschlag mit 2-n Salzsäure in Lösung gebracht und mit Äther ausgeschüttelt. Während der Destillation im Vakuum scheidet sich bei einer Badtemperatur von 130° ein Niederschlag aus, welcher sich bei 140° unter Gasentwicklung wieder zersetzt (spontane Zersetzung komplexer Phosphorigsäureester). Dann erfolgt eine rasche Destillation des restlichen Produktes, das neutral gewaschen werden muss. Bei einer zweiten Destillation sieden 3,75 g bei 101—104° (11 mm).

Die Analysensubstanz besitzt den Sdp. 102—103° (11 mm).

3,795 mg Substanz gaben 9,687 mg CO₂ und 3,206 mg H₂O

C ₁₂ H ₁₈ O ₂	Ber.	C 74,19	H 9,34 %
C ₁₂ H ₂₀ O ₃	Ber.	C 67,89	H 9,50 %
	Gef.	C 69,66	H 9,45 %

Nach dieser Analyse liegt noch stark mit unverändertem Oxyester und eventuell anderen Nebenprodukten vermischter ungesättigter Ester vor.

Reduktion des Esters XIV nach Bouveault-Blanc

3,25 g Ester, gelöst in 90 ccm absol. Äthanol, lässt man rasch auf 4,72 g Natrium fließen. Nachdem alles Natrium in Lösung gegangen ist, werden 5 ccm Wasser zugefügt und am Rückfluss 20 Minuten erhitzt, damit der nicht in Reaktion getretene Ester verseift wird. Das Lösungsmittel wird dann mit Wasserdampf abgeblasen und dreimal fraktioniert, um das mitgerissene Reduktionsprodukt zu gewinnen. Die Hauptmenge des Terpenalkohols wird durch Wasserdampfdestillation der alkalischen Wässer erhalten. 1,15 g sieden bei 94—97° (11 mm).

Allophanate

Trockene Cyanursäure, welche durch saure Verseifung des käuflichen Cyanurchlorids dargestellt wurde, depolymerisiert man bei ca. 500° und leitet die Cyansäure mittels Kohlendioxid-Strom in absol. Äther.

1,15 g Monoterpenalkohol werden mit 30 ccm ca. 35-proz. absolut-ätherischer Cyansäurelösung versetzt und über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluss stehen gelassen. Dann lässt man in einer Schale den Äther und die überschüssige Cyansäure verdunsten und extrahiert den Rückstand mit heissem Benzol. In diesem Lösungsmittel sind nur der Allophanester, jedoch nicht die Polymerisationsprodukte der Cyansäure löslich.

Das rohe Allophanat zeigt nach einmaligem Umkristallisieren aus wässrigem Methanol einen ziemlich unscharfen, bei etwa 80° liegenden Schmelzpunkt. Durch mehrmaliges systematisches Umkristallisieren können die folgenden Kristallfraktionen erhalten werden:

- A Smp. 114—116° konstant
 B Smp. 110—112° nicht ganz konstant; Hauptmenge
 C Smp. 99—102°
 D Smp. 78— 80°

Das Präparat A stellt wahrscheinlich die vollständige und B die annähernd reine trans-Form dar. C und D bestehen wohl zur Hauptsache aus dem cis-Isomeren, dem noch gewisse Mengen der trans-Form beigemischt sein dürften.

Zur Analyse werden die Allophanester 8 Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

- A 3,582 mg Substanz gaben 7,867 mg CO₂ und 2,687 mg H₂O
 B 3,714 mg Substanz gaben 8,143 mg CO₂ und 2,755 mg H₂O
 C 3,803 mg Substanz gaben 8,291 mg CO₂ und 2,874 mg H₂O
 D 3,720 mg Substanz gaben 8,127 mg CO₂ und 2,741 mg H₂O

C ₁₂ H ₂₀ O ₃ N ₂ (aus C ₁₀ H ₁₈ O)	Ber.	C 59,98	H 8,39 %
	A Gef.	C 59,94	H 8,39 %
	B Gef.	C 59,84	H 8,30 %
	C Gef.	C 59,50	H 8,46 %
	D Gef.	C 59,62	H 8,25 %

Darstellung eines Gemisches von β, γ -Dihydro-lavandulol und dem Isomeren 2,6-Dimethyl-5-oxymethyl-hepten-(3)

2-Methyl-5-isopropyl-4-oxy-hexen-(2)-carbonester-(6) (XXIII)

Ausgangsmaterialien

β -Methyl-crotonaldehyd wird nach den Angaben von F. G. Fischer³³⁾ dargestellt, indem Isoamylalkohol zu Isovaleraldehyd dehydriert und durch Bromierung und Abspaltung von Bromwasserstoff über das Acetat eine Äthylenbindung eingeführt wird. Das Verfahren ist das gleiche wie bei der Darstellung des Methylacroleins, welche auf Seite 74 eingehend beschrieben ist. Der reine Aldehyd siedet bei 67—68° (80 mm).

Der von Isomeren freie α -Brom-isovaleriansäureester wird aus Isopropyljodid durch Malonester-Synthese gewonnen und siedet bei 71—72° (12 mm).

³³⁾ B. 64, 30 (1931).

Kondensation zum β -Oxyester

4,20 g Zink werden mit Jod aktiviert. Auf das noch heisse Metall lässt man eine Lösung von 12,50 g α -Brom-isovalerianester und 5,10 g Isoprenaldehyd in 25 ccm absol. Benzol tropfen. Nach zusätzlichem Erhitzen am Rückfluss während einer Stunde wird in üblicher Weise aufgearbeitet. 9,24 g des Rohproduktes sieden bei 120—122° (11 mm).

Eine Zwischenfraktion vom Sdp. 121—122° (11 mm) wird analysiert.

3,750 mg Substanz gaben 9,265 mg CO₂ und 3,462 mg H₂O

C ₁₂ H ₂₂ O ₃	Ber.	C 67,25	H 10,35 %
	Gef.	C 67,42	H 10,33 %

$d_4^{20} = 0,9800$ $n_D^{20} = 1,4626$ M_D Ber. für C₁₂H₂₂O₃ | $\bar{T} = 60,32$
Gef. = 60,19

2-Methyl-5-isopropyl-hexadien-(2,4)-
carbonester-(6) (XXIV)

8,50 g Oxyester und 6,30 absol. Pyridin in 10 ccm Petroläther werden mittels Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt. Unter Schütteln fügt man 3,65 g Phosphortribromid, gelöst in 5 ccm Petroläther, zu. Hierauf erhitzt man eine Stunde am Wasserbad. Nach der Aufarbeitung wird das Reaktionsprodukt zunächst destilliert, wobei ein Teil der Substanz bei 102—112° (12 mm) übergeht. Bei 170—180° Badtemperatur zersetzt sich der Rückstand, wobei nochmals Substanz vom gleichen Siedepunkt gebildet wird. Da das Destillat auf Lackmus stark sauer reagiert, wird es in ätherischer Lösung mit kalter 2-n Sodalösung neutralisiert und darauf einer zweiten Destillation unterworfen. Sdp. 102—110° (12 mm) 3,65 g.

Zur Analyse wird eine Mittelfraktion vom Sdp. 104—105° (11 mm) verwendet.

$d_4^{19} = 0,9175$ $n_D^{19} = 1,4833$

3,846 mg Substanz gaben 10,163 mg CO₂ und 3,415 mg H₂O

C ₁₂ H ₂₀ O ₂	Ber.	C 73,42	H 10,27 %
	Gef.	C 72,11	H 9,94 %

Demnach enthält die Substanz noch β -Oxy-ester.

Reduktion des Esters XXIV nach Bouveault-Blanc

In eine Lösung von 3,35 g Ester in 60 ccm absol. Äthanol trägt man 3,16 g Natrium portionenweise ein. Dann wird auf dem Wasserbad erhitzt, bis alles Natrium in Lösung gegangen ist. Durch Zugabe von 5 ccm Wasser und weiteres Erhitzen während 20 Minuten wird der nicht reduzierte Ester verseift. Schliesslich wird das Lösungsmittel und hierauf die Substanz mit Wasserdampf abgeblasen. Das abdestillierte Äthanol liefert beim Fraktionieren eine weitere Menge Reaktionsprodukt. Auf diese Weise werden im ganzen 1,67 g Substanz vom Sdp. 92—95° (12 mm) gewonnen.

$$d_4^{18} = 0,8513 \quad n_D^{18} = 1,4594$$

Allophanat

Der Allophanester schmilzt nach Umkristallisieren aus wässrigem Methanol bei 143—144°³⁴⁾.

Hydrierung

300 mg katalytisch destilliertes Dihydro-lavandulol werden in 3 ccm Eisessig in Gegenwart von 10 mg Platinoxid-Katalysator hydriert. Die theoretische Menge Wasserstoff berechnet sich zu 43,0 ccm; aufgenommen werden bei Zimmertemperatur 52,2 ccm.

Die hydrierte Substanz wird in Äther aufgenommen, vom Katalysator abfiltriert und der Eisessig mit der berechneten Menge Kalilauge neutralisiert. Das isolierte Tetrahydro-lavandulol siedet bei 91—93° (11 mm). Das Destillat (300 mg) erweist sich als gegen Tetranitromethan gesättigt.

Allophanester des Tetrahydro-lavandulols

Das wie üblich dargestellte Allophanat wird aus wässrigem Methanol umkristallisiert und schmilzt nach zweimaliger Reinigung konstant bei 99—100°.

Die Mischprobe mit dem gleichschmelzenden Allophanester eines Tetrahydro-lavandulols, welches durch Hydrierung des syn-

³⁴⁾ Vgl. Analyse Seite 58.

thetischen Isolavandulols hergestellt worden war³⁵⁾ zeigt keine Schmelzpunktserniedrigung.

Nach achtstündigem Trocknen bei 65° im Hochvakuum wird das Allophanat analysiert.

3,832 mg Substanz gaben 8,262 mg CO₂ und 3,324 mg H₂O

C₁₂H₂₄O₃N₂ (aus C₁₀H₂₂O) Ber. C 58,99 H 9,90 %

Gef. C 58,84 H 9,71 %

Oxydativer Abbau des Alkohols C₁₀H₂₀O (hauptsächlich XXV) mit Kaliumpermanganat

Zur Oxydation bei 0° löst man 605 mg Alkohol in 50 ccm Petroläther und fügt portionenweise 2,70 g Kaliumpermanganat zu, welche in 150 ccm Wasser gelöst sind. Nach kurzem Erwärmen auf 50° wird vom Braunstein abfiltriert. Auf dem Wasserbad engt man die wässrige Lösung auf ca. 5 ccm ein, säuert mit konz. Schwefelsäure an und unterwirft die freigesetzten Fettsäuren der Wasserdampf-Destillation. Das Destillat wird mit Soda gegen Phenolphthalein neutralisiert und zur Trockene eingedampft.

Säureanilide

Die getrockneten Natriumsalze der Abbausäuren überschichtet man mit 0,5 ccm absol. Benzol und erhitzt mit 700 mg Thionylchlorid zwei Stunden am Rückfluss. Dann wird das gebildete Säurechlorid bei 0° tropfenweise mit einer Lösung von 1,00 g Anilin in 1 ccm absol. Benzol versetzt und eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach 24-stündigem Schütteln mit 8-proz. Salzsäure nimmt man in Äther auf, schüttelt mit Wasser aus und destilliert nach Entfernung des Lösungsmittels den verbleibenden Rückstand vorsichtig im Hochvakuum. Sdp. 105—108° (0,03 mm) 175 mg.

Die Säureanilide werden zur Analyse zweimal aus hochsiedendem Petroläther umkristallisiert und 7 Stunden bei 45° im Hochvakuum getrocknet. Hierbei wird der Smp. 66—68° erreicht.

³⁵⁾ H. Schinz und J.-P. Bourquin, Helv. 25, 1610 (1942).

3,778 mg Substanz gaben 10,026 mg CO₂ und 2,585 mg H₂O

C ₈ H ₉ ON (aus C ₂ H ₄ O ₂)	Ber. C 71,09 H 6,71 %
C ₁₀ H ₁₃ ON (aus C ₄ H ₈ O ₂)	Ber. C 73,54 H 8,02 %
	Gef. C 72,42 H 7,66 %

Die Substanz besteht aus einem Gemisch der Anilide von Essig- und Isobuttersäure.

Bromierung des β -Oxyesters XXIII

13,30 g Oxyester in 15 ccm Petroläther und 0,70 g absol. Pyridin werden mit 6,00 g Phosphortribromid in 6 ccm Petroläther bei -15° bromiert und bei Zimmertemperatur über Nacht stehen gelassen. Vom Rohprodukt sieden 12,10 g bei $108-112^{\circ}$ (12 mm).

Reduktive Entfernung des Broms aus dem β -Bromester XXVI

a) 2,77 g Bromester in 1,20 ccm Eisessig werden mit 0,65 g Zinkstaub versetzt. Durch Zugabe von einem Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig-Lösung wird die Reduktion eingeleitet und darauf durch 10 Minuten langes Erwärmen auf dem Wasserbad vervollständigt. Die Aufarbeitung geschieht durch Aufnehmen in Äther, Abfiltrieren des Zinksalzes und Neutralwaschen der ätherischen Lösung.

Sdp. $102-105^{\circ}$ (12 mm) 1,00 g, Rückstand 980 mg

b) 0,65 g Zinkstaub überdeckt man mit 1,20 g Eisessig und ätzt das Zink mit einem Tropfen Bromwasserstoff-Eisessig-Lösung an. Dann fügt man sofort eine Lösung von 2,77 g Bromester in 5 ccm absol. Äther zu und erhitzt 5 Minuten auf dem Wasserbad. 1,62 g sieden bei $102-104^{\circ}$ (11 mm), und es bleibt ein Rückstand von 260 mg.

c) Bei diesem Versuch sind die Reaktionsbedingungen dieselben wie unter b), jedoch wird das Erwärmen auf 2 Minuten beschränkt. Die Reduktion klingt dann allmählich ab und ist nach ca. 5 Minuten beendet. Angewendet werden 1,60 g Zinkstaub, 2,90 g Eisessig und 6,65 g Bromester in 15 ccm absol. Äther.

Sdp. $101-104^{\circ}$ (12 mm) 4,66 g, Rückstand 740 mg

Die Destillate sämtlicher Versuche sind halogenfrei und geben mit Tetranitromethan eine starke Gelbfärbung.

Reduktion des entbromten Esters XXVIII nach Bouveault-Blanc

Man löst 7,28 g Ester in 60 ccm absol. Äthanol und versetzt diese Lösung portionenweise mit 8,50 g Natrium. Dann werden nochmals 60 ccm absol. Äthanol zugefügt und auf dem Wasserbad erhitzt. Nachdem alles Natrium in Lösung gegangen ist, wird nach Zugabe von 20 ccm Wasser weitere 15 Minuten erhitzt. Das Reduktionsprodukt siedet bei 90—93° (12 mm) und beträgt 2,85 g.

Bei nochmaliger Destillation wird eine Mittelfraktion vom Sdp. 71—72° (1,4 mm) aufgefangen und analysiert.

3,551 mg Substanz gaben 9,973 mg CO₂ und 4,146 mg H₂O

C ₁₀ H ₂₀ O	Ber.	C 76,86	H 12,90 %
	Gef.	C 76,64	H 13,06 %

d ₄ ²³ = 0,8453	n _D ²³ = 1,4487	M _D Ber. für C ₁₀ H ₂₀ O $\bar{1}$ = 49,43
		Gef. = 49,45

Bei der O z o n i s a t i o n von 300 mg des Destillates kann kein Aceton nachgewiesen werden.

Allophanester

530 mg rohes Allophanat werden durch Waschen mit Petroläther von anhaftendem Öl befreit und schmelzen nach Umkristallisieren aus wässrigem Methanol konstant bei 143—144°.

Nach dreistündigem Trocknen bei 90° im Hochvakuum wird der Ester analysiert.

1,628 mg Substanz gaben 3,546 mg CO₂ und 1,327 mg H₂O

C ₁₂ H ₂₂ O ₃ N ₂ (aus C ₁₀ H ₂₀ O)	Ber.	C 59,48	H 9,15 %
	Gef.	C 59,44	H 9,12 %

Hydrierung in Eisessig

50 mg Alkohol (katalytisch destilliert) in 5 ccm Eisessig nehmen in Gegenwart von Platinoxid 1 Mol Wasserstoff auf. Die Dihydroverbindung siedet bei 90—92° (12 mm).

Allophanat

Das obige Destillat wird in den Allophanatester verwandelt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus wässrigem Methanol ist der konstante Smp. 99—100° erreicht. Das Präparat erweist sich nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt als identisch mit dem Allophanat des synthetischen Tetrahydro-lavandulols.

Partielle Isomerisierung des Alkohols $C_{10}H_{20}O$ (XXV) mit Bromwasserstoff

Zunächst acetyliert man den synthetischen Alkohol $C_{10}H_{20}O$ mit Acetylchlorid in Gegenwart von 15 Mol-% Pyridin. Das Acetat siedet bei 52—58° (0,3 mm).

1,00 g Acetat lässt man mit 6 ccm einer 33-proz. Bromwasserstoff-Eisessig-Lösung über Nacht bei 0° stehen. Das Bromhydrat wird dann auf Eis gegossen, mit Äther extrahiert und nochmals mit Wasser und zuletzt etwas Sodalösung ausgeschüttelt. 1,40 g rohes Bromhydrat werden schliesslich 30 Minuten mit 2,00 ccm absol. Pyridin am Rückfluss erhitzt und das praktisch halogenfreie Acetat (1,20 g) mit 5 ccm 20-proz. methanolischer Kalilauge verseift. Man erhält 500 mg Alkohol vom Sdp. 90—92° (12 mm).

$$d_4^{22} = 0,8714 \quad n_D^{22} = 1,4524$$

Allophanester

Das Destillat wird mit einer ca. 35-proz. absolut-ätherischen Cyansäurelösung in den Ester übergeführt. Den rohen Allophanester, welcher bei 74—83° schmilzt, kristallisiert man aus wässrigem Methanol um. Nach fünfmaligem Umkristallisieren muss wegen Substanzmangels auf eine weitere Reinigung verzichtet werden. Nacheinander werden die folgenden Schmelzpunkte beobachtet: 1. 90—96°, 2. 93—105°, 3. 112—118°, 4. 116—121° und 5. 123—126°. Die aus den Mutterlaugen der beiden ersten Allophanate erhaltenen Präparate schmelzen beide zwischen 79 und 86°. Dagegen weisen die Kristallisate, welche aus den Mutterlaugen der letzten drei Allophanester stammen, Schmelzpunkte zwischen 89—95° und 109—113° auf.

Ozonisation des Allophanates vom isomerisierten Alkohol $C_{10}H_{20}O$ (Gemisch aus IV und XXV)

In eine Lösung von 260 mg Allophanat (Smp. 116—121⁰) in 3 ccm Eisessig leitet man bis zur Brom-Beständigkeit Ozon ein. Das Ableitungsrohr des Reaktionskolbens taucht in ein Röhrchen mit 15 ccm Wasser. Die Ozonide werden mit diesen 15 ccm Wasser gespalten, indem eine Stunde bei 100⁰ und 10 Minuten bei 120⁰ erhitzt wird.

Die Hälfte der Flüssigkeit wird nun über eine *Widmer*-kolonne abdestilliert. Das Destillat behandelt man mit 5 ccm 30-proz. Wasserstoffsperoxyd-Lösung und 1 g Quecksilber(I)-oxyd. Dabei werden nur die Aldehyde zu Säuren oxydiert, dagegen bleibt das Aceton unangegriffen³⁶⁾. Destilliert man schliesslich die Hälfte der Oxydationsflüssigkeit wieder über eine *Widmer*-kolonne ab, so befindet sich in diesem Destillat nur Aceton als einziges Abbauprodukt.

Die Bestimmung des Acetons wird nach der Methode von *J. Meisenheimer*³⁷⁾ bzw. *L. F. Goodwin*³⁸⁾ vorgenommen. Zur Titration verwendet man das mit Wasser auf 100 ccm verdünnte Gemisch von Aceton und Wasser, wie es bei der Destillation gewonnen wird.

³⁶⁾ *H. Meyer*, Analyse und Konstitutionsermittlung, 6. Auflage, S. 301 (1938).

³⁷⁾ B. 21, 3366 (1888).

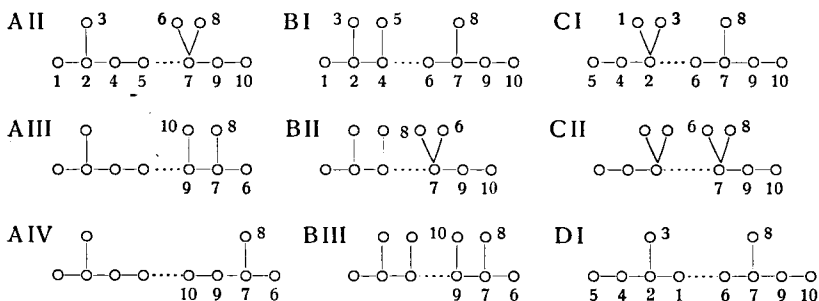
³⁸⁾ Am. Soc. 42, 400 (1920).

III. Über einen aliphatischen Monoterpenalkohol mit unregelmässigem Isoprengerüst des m-Cymol-Typus

THEORETISCHER TEIL

Systematik der unregelmässigen Di-Isoprenketten

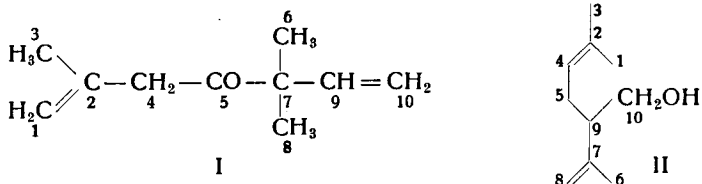
Es war naheliegend, dass nach dem Bekanntwerden des Artemisiaketons und des Lavandulols die Frage aufgeworfen wurde, ob noch andere solcher unregelmässiger Skelette für natürlich vorkommende aliphatische Terpenverbindungen möglich seien. Daher stellten *H. Schinz* und *J.-P. Bourquin* ein Schema auf, in dem alle geometrisch möglichen Verknüpfungsarten der beiden Isoprenreste tabellarisch angeordnet sind ¹⁾. Auf diese Weise ergeben sich 9 verschiedene unregelmässige Typen, die nachstehend, unter Streckung auf die grösstmögliche Kettenlänge, wiedergegeben sind. Für ihre Bezeichnung werden die Buchstaben und Zahlen der genannten Autoren beibehalten.



Aus dieser Tabelle geht folgendes hervor:

1. Das Artemisiaketon (I) gehört zur Klasse A II, da bei ihm die Kohlenstoffatome 5 und 7, das Lavandulol (II) zur Klasse A III, da hier die C-Atome 5 und 9 miteinander verknüpft sind.

¹⁾ Helv. 25, 1599 (1942).



2. Von sämtlichen 9 Klassen zeichnet sich A III dadurch aus, dass sich sein Skelett durch Brückenbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 1 und 10 auf *p*-Cymol zurückführen lässt, welches andererseits auch den Grundkörper der regelmässigen Di-Isoprenkette darstellt. (Siehe Einleitung.) Auf ähnliche Art kann man von den Gerüsten A IV und B I durch Verbinden der C-Atome 4 und 8 bzw. 5 und 10 zu *m*-Cymol gelangen, während alle anderen Klassen als Grundkörper mehrfach methylierte und äthylerte Benzole besitzen.

3. Die Skelette A IV, B III, C II und D I zeichnen sich durch symmetrische Anordnung aus.

4. A IV und D I besitzen den geringsten Verzweigungsgrad, da sie, wie die regelmässige Di-Isoprenkette, nur zwei Methylseitenketten besitzen. Dann folgen A II, A III, B I und C I mit je drei und schliesslich B II, B III und C II mit je vier seitlichen Methylgruppen.

Was nun die Wahrscheinlichkeit der 9 verschiedenen Skelette für natürliche Terpene betrifft, so ergeben sich bei weiterer Betrachtung der Tabelle die drei folgenden Gesichtspunkte:

1. Verbindungen mit C I, C II und D I entsprechenden Skeletten können nicht als Terpene angesprochen werden, weil ihnen die charakteristische Isopropylgruppe fehlt.

2. Von den übrigen 6 Skeletten lassen sich aliphatische primäre Monoterpenalkohole mit zwei Doppelbindungen und freier Isopropylgruppe²⁾ formal am leichtesten aus A III, A IV und B I bilden, während aus A II dies nur bei konjugierter Lage der Doppelbindungen³⁾ möglich ist. Auch aus B II und B III lassen

²⁾ D. h. die funktionelle Gruppe haftet nicht am Isopropylrest.

³⁾ Das Vorkommen von aliphatischen Monoterpenalkoholen oder -ketonen mit konjugierten Doppelbindungen in ätherischen Ölen dürfte kaum zu erwarten sein. Bisher sind wenigstens keine solchen Verbindungen bekannt.

sich theoretisch doppelt ungesättigte primäre Alkohole konstruieren; diese müssten infolge ihrer starken Verzweigung etwa 15⁰ tiefer sieden als Lavandulol.

3. Für Ketone (und sekundäre Alkohole) mit zwei Doppelbindungen und freier Isopropylgruppe kommt ausser A III, A IV und B I auch A II (Artemisiaketon) in Betracht. Mit B II ist dagegen ein solches Keton nur denkbar, wenn die Doppelbindungen konjugiert sind³⁾, und nach Schema B III ist überhaupt keines möglich.

Von den 6 für Terpenverbindungen möglichen unregelmässigen Skeletten liegen nun A II im Artemisiaketon und A III im Lavandulol vor. Von A IV, B I, B II und B III sind dagegen keine natürlichen Vertreter bekannt, wenn auch ihre Existenz — besonders nach den Typen A IV und B I, die sich beide auf m-Cymol zurückführen lassen⁴⁾ — durchaus im Bereiche des Möglichen liegt.

Th. Lennartz⁵⁾ erhielt bei synthetischen Versuchen u. a. auch Monoterpenverbindungen mit unregelmässiger Isoprenkette. Seine Arbeit sei hier deshalb kurz besprochen.

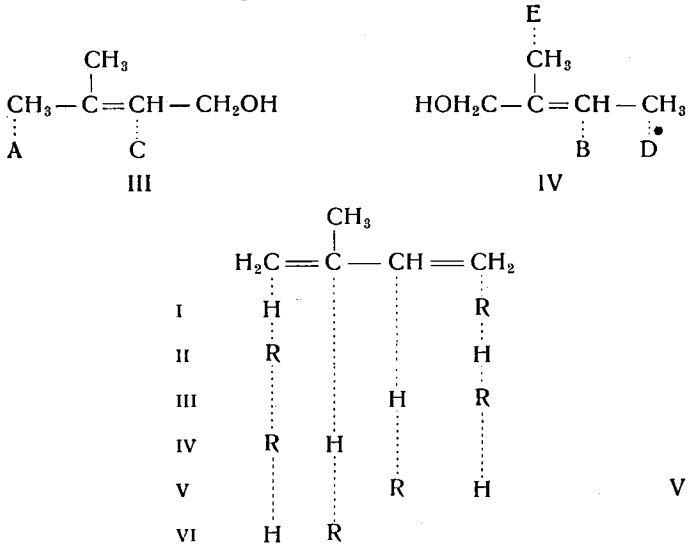
Bei der Einwirkung von Eisessig-Schwefelsäure auf Isopren in Gegenwart von Inhibitoren bildete sich ein Gemisch der Acetate von Hemi-, Mono-, Sesqui- und Diterpenalkoholen. Aus den besonders reichlich anfallenden Monoterpenfraktionen wurden nach Verseifung und Trennung über die Phthalestersäuren neben Geraniol zwei unbekannte primäre doppelt ungesättigte Alkohole C₁₀H₁₈O von den Siedepunkten 95—97⁰ und 100—103⁰ (14 mm) gewonnen. Für den ersten nahm Lennartz wegen des tiefen Siedepunktes mit Recht ein unregelmässiges Isoprenskelett vom gleichen Verzweigungsgrad wie Lavandulol an. Dieser Alkohol musste überdies α,β -ungesättigter Natur sein, da er sich auch bei der Allylumlagerung der bei der Phthalsäureanhydrid-Behandlung nicht in Reaktion getretenen Carbinole bildete⁶⁾.

⁴⁾ Das monocyclische Sylvestren, welches ein m-Cymol-Gerüst besitzt, kommt nicht in der Natur vor, sondern bildet sich erst bei höheren Temperaturen aus Δ^4 -Caren. W. Hüchel, Z. angew. Ch. 55, 227 (1942).

⁵⁾ B. 76, 831 (1943).

⁶⁾ Der Nachweis erfolgte mit Hilfe der 3-Nitro-Phthalestersäure.

Um sich ein Bild von den verschiedenen Formeln zu verschaffen, die für den noch unbekanntem Alkohol in Betracht kommen könnten, stellte *Th. Lennartz* eine Tabelle auf, welche derjenigen von *Schinz* und *Bourquin* ähnlich ist. Diese enthält alle primären Alkohole, die sich durch formelle Verknüpfung jedes noch Wasserstoff tragenden Kohlenstoffatoms von 2-Methylbuten-(2)-ol-(4) ⁷⁾ (III) und von 2-Methylbuten-(2)-ol-(1) (IV) nach dem Schema der 1,4- oder 1,2-Addition an Isopren (V) ableiten. Dabei werden nur diejenigen angeführt, welche sich durch Allylumlagerung aus tertiären Alkoholen bilden können. Die beiden Hemiterpenalkohole entstehen ihrerseits durch 1,4-Anlagerung von Wasser an Isopren.

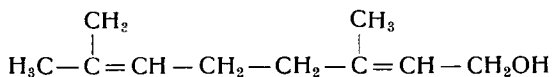


Da die Tabelle von *Lennartz* auf den ersten Blick nicht leicht verständlich erscheint, werden in den oben stehenden Formeln III und IV die noch Wasserstoff tragenden Kohlenstoffatome mit A-E bezeichnet ⁸⁾. Am Isoprenmolekül (V) sind dagegen diejenigen

⁷⁾ *Lennartz* nennt diesen Alkohol Prenol.

⁸⁾ Die Buchstaben und Zahlen in dem Schema von *Lennartz*, die sich auf einheitliche Verbindungen beziehen, haben somit eine ganz andere Bedeutung als diejenigen von *Schinz* und *Bourquin*, welche stets nur einen

Stellen, an denen die Anlagerung von Wasserstoff einerseits und des übrigen Molekülteils von III bzw. IV andererseits sich vollzieht, mit H und R markiert. Findet z. B. Verknüpfung am Kohlenstoffatom A von Verbindung III nach der mit I bezeichneten Additionsweise an Isopren statt, gelangt man zur Formel des Geraniols (VI), die mit A_I bezeichnet wird etc.⁹⁾.



VI

Man erhält auf diese Weise fünf Kolonnen A-E zu je sechs verschiedenen Alkoholen. Die Kolonnen D und E führt *Lennartz* in der Tabelle jedoch nicht auf, weil die hierher gehörenden Alkohole sich nicht von tertiären, sondern von sekundären Allylcarbinolen ableiten. Darin, dass diese beiden Gruppen nicht ebenfalls in die Betrachtung einbezogen werden, scheint aber gerade ein Fehler zu liegen. Da nämlich die Phthalsäureanhydrid-Behandlung in siedendem Benzol vorgenommen worden war, könnte in den nicht in Reaktion getretenen Anteilen neben tertiären sehr wohl auch sekundäre Allylalkohole vorhanden gewesen sein.

Von den 18 verschiedenen Formeln seiner Tabelle zieht *Lennartz* für seinen neuen Alkohol diejenigen in Erwägung, welche eine stärkere Verzweigung aufweisen als Geraniol, ohne jedoch zwischen den verschiedenen Möglichkeiten eine Entscheidung treffen zu können. Es wäre auch möglich, dass der Alkohol von *Lennartz* nicht einheitlich ist, sondern ein Gemisch von verschiedenen Isomeren darstellt.

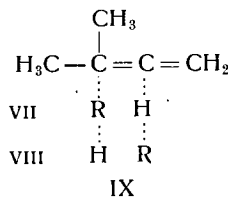
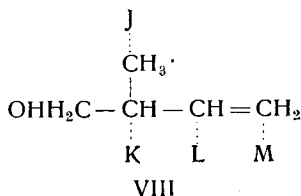
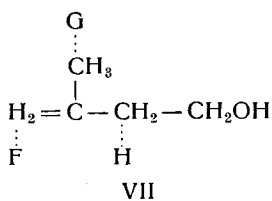
Das Schema von *Lennartz* zeigt, dass solche theoretischen Betrachtungen ziemlich kompliziert werden, sobald man sich nicht

Skelett-Typ bezeichnen. Um Verwechslungen auszuschliessen, sind oben in dem Schema von *Lennartz* die Zahlen klein und in der Art von Indices unter die Linie geschrieben.

⁹⁾ Diese Verbindung A_I (Bezeichnung *Lennartz*) bezieht sich zufällig auf das Gerüst A I (Bezeichnung *Schinz* und *Bourquin*). Doch kommt natürlich auch der Limonen-Form des Geraniols (A_III nach *Lennartz*) das gleiche Skelett A I (*Sch.-B.*) zu.

mehr auf die blossen Skelette beschränkt, sondern Lage der funktionellen Gruppe und der Doppelbindung mit berücksichtigt¹⁰⁾.

Wenn man auch für die β,γ -ungesättigten Alkohole — und ein solcher könnte z. B. in dem Alkohol vom Sdp. 100—103° (14 mm) von *Lennartz* vorliegen — eine ähnliche Tabelle aufstellt, in dem man Anlagerungen der ungesättigten Hemiterpenalkohole 2-Methyl-buten-(1)-ol-(4) (VII) und 2-Methyl-buten-(3)-ol-(1) (VIII) an Isopren annimmt, kommt man zu weiteren sieben Kolonnen F-M zu 6 Typen primärer β,γ -ungesättigter Alkohole.

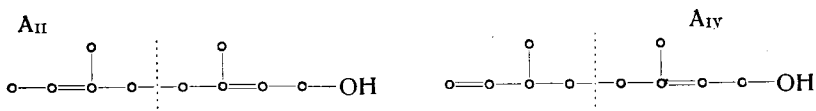


Da in saurem Milieu gearbeitet wurde, könnte man noch eine teilweise Isomerisierung von Isopren zu Dimethyl-allen (IX) in Betracht ziehen. Dadurch ergäbe sich die Möglichkeit von 2,3-Addition, und jede Kolonne würde um zwei weitere Vertreter vermehrt. Auf diese Weise würde man somit zu 40 α,β -ungesättigten und 56 β,γ -ungesättigten primären Alkoholen gelangen.

Bei der Diskussion seiner Tabelle¹¹⁾ ist *Lennartz* ein Irrtum unterlaufen. Er hält die beiden mit A_{II} und A_{IV} bezeichneten Alkohole für regelmässig, während sie doch nach dem Prinzip Schwanz-Kopf-Kopf-Schwanz aufgebaut sind.

¹⁰⁾ Wollte man auch die Stereoisomeren unterscheiden, würde das Schema noch umfangreicher.

¹¹⁾ Seite 834 im zweiten Absatz des klein gedruckten Teils.



Vielleicht hat ihn die Symmetrie oder der gleiche Verzweigungsgrad wie beim Geraniol zu der irrtümlichen Bezeichnung „regelmässig“ bewogen¹²⁾. Es muss betont werden, dass man in der Terpenchemie den Ausdruck „Regelmässigkeit“ ausschliesslich für die Isoprenverknüpfung nach dem Prinzip Kopf-Schwanz — Kopf-Schwanz verwenden soll, wie in der Einleitung bereits erwähnt wurde.

Die Hypothese von *Lennartz*, die Pflanzen halten 2-Methylbuten-(2)-ol-(4) (Prenol) oder Isomere aufgespeichert, um sie zum Aufbau von Terpenalkoholen zu verwenden, entbehrt jeder experimentellen Stütze, solange man in den ätherischen Ölen diese Hemiterpenalkohole nicht nachgewiesen hat.

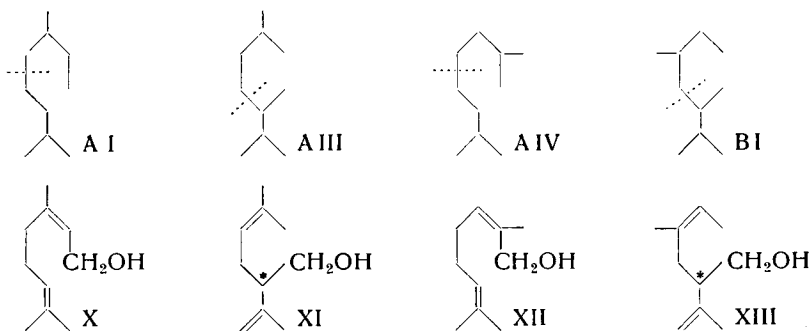
Unregelmässige Di-Isoprenketten vom m-Cymol-Typus

Da bis heute keine natürlich vorkommenden Terpenverbindungen mit Gerüsten, die sich auf m-Cymol zurückführen lassen, bekannt sind, war es hier die Aufgabe, einen primären, aliphatischen, doppelt ungesättigten Alkohol dieser Art herzustellen. Die Kenntnis der Eigenschaften einer solchen Substanz könnten sich bei der Auffindung und Identifizierung bisher unbekannter Alkohole aus natürlichen ätherischen Ölen als wertvoll erweisen. Auch ein blosser Vergleich mit Geraniol und Lavandulol schien ein gewisses Interesse zu besitzen.

Wie sich aus dem Schema von *Schinz* und *Bourquin* ersehen lässt, sind zwei verschiedene Gerüste vom m-Cymol-Typus möglich, nämlich A IV und B I. Sie stehen zueinander in einem ähnlichen Verhältnis wie diejenigen des regelmässigen Geraniols und des Lavandulols, welches das Skelett A III besitzt. Es liegt deshalb nahe, auch für die alkoholische Gruppe und die beiden

¹²⁾ Auf Seite 835 im zweitletzten Abschnitt gebraucht *Lennartz* den Ausdruck „regelmässig“ wieder im richtigen Sinn.

Doppelbindungen gleiche Lage wie beim Geraniol (X) bzw. Lavandulol (XI) anzunehmen.



Auf diese Weise gelangt man zum α,β -ungesättigten Alkohol XII und dem β,α -ungesättigten XIII, die man deshalb als das „Geraniol-Lavandulol-Paar vom m-Cymol-Typus“ bezeichnen könnte, während das eigentliche Geraniol und Lavandulol den p-Cymol-Typus repräsentieren.

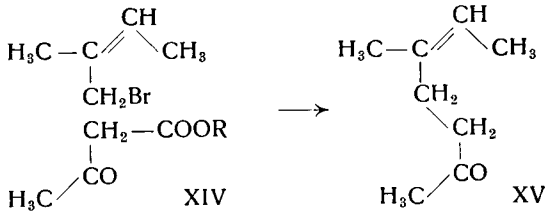
Bei den Verbindungen X und XII ist cis-trans-Isomerie an der zur Hydroxylgruppe benachbarten, bei XII an der entfernteren Doppelbindung möglich, während bei XI Stereoisomerie ausgeschlossen ist. XI und XIII, d. h. die „beiden Lavandulole“ besitzen im Gegensatz zu den „beiden Geraniolen“ je ein asymmetrisches Kohlenstoffatom.

Geraniol kann durch Kondensation von Methylheptonen mit Acetylen, darauffolgende partielle Hydrierung des entstandenen Dehydro-linalools zu Linalool und Allylumlagerung synthetisch dargestellt werden. Zur Herstellung von Verbindung XII ist eine analoge Methode nicht möglich. Im nächsten Kapitel wird ein anderer für die Synthese dieser Substanz geeigneterer Weg beschrieben. Zur Darstellung der Verbindung XIII wäre dagegen die zur Synthese von racemischem Lavandulol¹³⁾ angewandte Methode zu gebrauchen. Statt Methylheptonen hätte in diesem Falle das isomere 3-Methyl-hepten-(2)-on-(6) (XV) als Ausgangsmaterial zu dienen, welches man seinerseits durch Acetessigester-Synthese

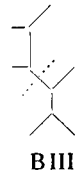
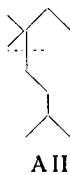
¹³⁾ Alkohol von *Ruzicka* und *Roethlisberger*, vgl. Seite 12.

ausgehend von 2-Methyl-1-brom-buten-(2) (XIV) herstellen könnte¹⁴⁾.

Doch wäre auch hier ebenso wie beim racemischen Lavandulol ein mit Isomeren verunreinigtes Endprodukt zu erwarten. Wegen der schweren Zugänglichkeit des Ausgangsketons wurde auf diese Synthese verzichtet.



Wie aus der Tabelle von *Schinz* und *Bourquin* ebenfalls ersichtlich ist, besteht auch zwischen den Skeletten A II (Artemisiaketon) und B II eine ähnliche Verwandtschaft wie zwischen A I und A III oder A IV und B I, so dass man auch hier wieder von einem „Paar“ sprechen kann. Der symmetrische Typus B III endlich schliesst sich an B II an.

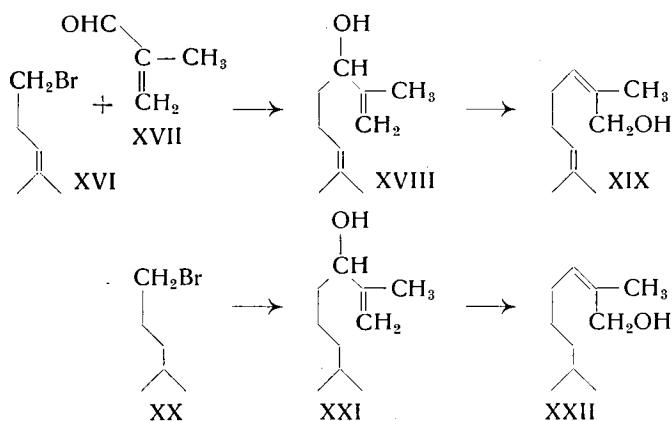


Darstellung von 2,7-Dimethyl-octadien-(2,6)-ol-(8)

Erste Methode

Zum Aufbau von 2,7-Dimethyl-octadien-(2,6)-ol-(8) (sog. „Geraniol vom m-Cymol-Typus“) wurde der durch folgendes Schema bezeichnete Weg eingeschlagen:

¹⁴⁾ Der dem Bromid entsprechende Alkohol kann z. B. durch Oxydation mit Selendioxyd aus 2-Methyl-buten-(2) gewonnen werden. *A. Guillemonat*, C. 1039, II 614.



2-Methyl-5-brom-penten-(2) (Isohexenyl-bromid) (XVI) wird über die Magnesiumverbindung nach *Grignard* mit α -Methyl-acrolein (XVII) zu 2,7-Dimethyl-octadien-(2,7)-ol-(6) (XVIII) kondensiert. Dieses sekundäre Carbinol liefert bei der Allylumlagerung das primäre 2,7-Dimethyl-octadien-(2,6)-ol-(8) (XIX).

Zum Studium der einzelnen Reaktionen wurde die Synthese zuerst ausgehend vom gesättigten 2-Methyl-5-brom-pentan (Isohexyl-bromid) (XX) durchgeführt. Bei der *Grignardschen* Reaktion entstand eine Fraktion vom Sdp. 85—87° (11 mm), die zu ca. 80% aus Verbindung XXI bestand. Das sekundäre Carbinol wurde durch das bei 87—88° schmelzende Allophanat charakterisiert. Zur Allylumlagerung kam die bewährte Methode¹⁵⁾ über das Bromid in Anwendung, und dieses wurde durch Schütteln mit wasserfreiem Kaliumacetat in Aceton ins Acetat verwandelt. Nach Verseifung und Behandlung mit Phthalsäureanhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur erhielt man das primäre 2,7-Dimethyl-octen-(6)-ol-(8) (XXII) vom Sdp. 103—104° (11 mm) in reiner Form; es zeigte $d_4^{20,0} = 0,8482$ und $n_D^{20,0} = 1,4500$. Das Allophanat schmolz bei 124—125°.

Bei der Synthese mit dem ungesättigten 2-Methyl-5-brom-penten-(2) war die Ausbeute an sekundärem Carbinol merklich

¹⁵⁾ Z. B. L. Ruzicka und G. Firmenich, Helv. 22, 392 (1939), H. Schinz und J.-P. Bourquin, Helv. 25, 1607 (1942).

kleiner als im oben beschriebenen Versuch, was wahrscheinlich der geringeren Reinheit des etwas schwierig zugänglichen Halogenids zuzuschreiben ist. Das 2,7-Dimethyl-octadien-(2,7)-ol-(6) zeigte den im Vergleich zum einfach ungesättigten Analogon etwas höheren Sdp. 88—91° (12 mm). Das Allophanat konnte nicht in kristallisiertem Zustand erhalten werden. Auch die Allylumlagerung verlief hier weniger gut als bei der Modellsubstanz. Das über die Phthalestersäure gereinigte primäre 2,7-Dimethyl-octadien-(2,6)-ol-(8) vom Sdp. 106—108° (12 mm) wurde durch das noch nicht ganz konstant bei 122—123° schmelzende Allophanat charakterisiert. Die Verbindung stellt wie auch das oben beschriebene Dihydroprodukt auf Grund ihrer Bildungsweise die reine trans-Form dar¹⁶⁾. Geruchlich steht der neue Alkohol zwischen Geraniol und Lavandulol.

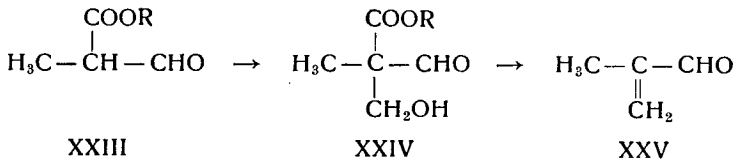
Es wäre interessant gewesen, mit dem Alkohol einige Versuche, z. B. eine Hydrierung und eine Cyclisation, auszuführen, sowie das Verhalten gegen Calciumchlorid zu prüfen. Doch war hierfür nicht genügend Substanz vorhanden.

Die zur Synthese nötigen Ausgangsmaterialien wurden wie folgt dargestellt.

α -Methyl-acrolein. Dieser Aldehyd wurde in der Weise gewonnen, dass Isobutanol katalytisch bei 520° zum Aldehyd dehydriert, dieser in α -Stellung bromiert und darauf über das Acetal Bromwasserstoff abgespalten wurde.

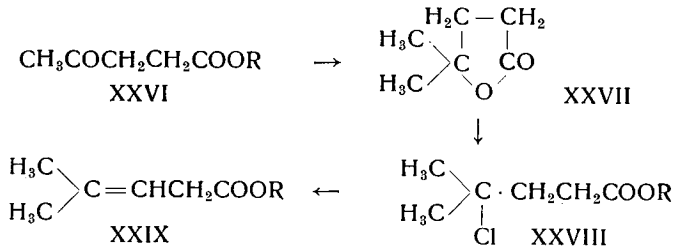
Die Synthese des α -Methyl-acroleins wurde noch nach einer eigenen Methode versucht, die darin bestand, dass α -Formyl-propionester (XXIII) mit Formaldehyd zu α -Oxymethyl- α -carbox-äthyl-propionaldehyd (XXIV) kondensiert und diese Verbindung durch Kochen mit verdünnter Mineralsäure unter Verseifung, Decarboxylierung und Dehydratation direkt in α -Methyl-acrolein (XXV) übergeführt werden sollte. Die Methode scheiterte jedoch an der praktischen Undurchführbarkeit der Kondensation von Formyl-propionester mit Formaldehyd.

¹⁶⁾ Bei der Allylumlagerung bildet sich nach *B. Grédy*, Bl. (5) 3, 1101 (1936), ausschliesslich die trans-Form.



2-Methyl-5-brom-penten-(2). Die Verbindung wurde nach *L. Ruzicka* und *M. Liguori*¹⁷⁾ aus Pentanol-(1)-on-(4) durch Umsetzen mit Methylmagnesiumjodid, Bromierung des gebildeten Glykols zum 4-Methyl-1,4-dibrom-pentan und darauffolgende partielle Bromwasserstoffabspaltung gewonnen.

Eine andere Methode bestand darin, dass das durch partielle Umsetzung von Lävulinester (XXVI) an der Ketogruppe mit Methylmagnesiumjodid erhaltene γ -Dimethyl- γ -lacton XXVII in alkoholischer Lösung mit Chlorwasserstoff zum γ -Methyl- γ -chlorvaleriansäureester (XXVIII) aufgespalten und dieser durch Eliminierung von Halogenwasserstoff in den β, γ -ungesättigten Brenzterebinsäureester (XXIX) übergeführt wird.

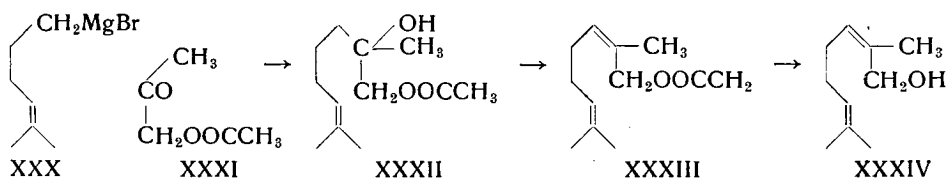


Der Ester wird schliesslich durch *Bouveault*-Reduktion in den entsprechenden Alkohol übergeführt und dieser bromiert. Die Synthese verlief bis zur Stufe des Brenzterebinsäureesters befriedigend. Der bei der Reduktion erhaltene Alkohol ist jedoch wegen seiner grossen Flüchtigkeit schwierig von den grossen Mengen Äthylalkohol zu trennen, und die Ausbeute ist dementsprechend gering, so dass diese Methode für präparative Zwecke kaum zu gebrauchen ist.

¹⁷⁾ Helv. 15, 5 (1932).

Zweite Methode

Die Darstellung des 2,7-Dimethyl-octadien-(2,6)-ol-(8) wurde noch nach folgendem Schema versucht:



Die Magnesiumverbindung von 2-Methyl-6-brom-hexen-(2) (Isoheptenyl-bromid) (XXX) wird nach Grignard an der Keto-gruppe von Acetol-acetat (XXXI) zur Reaktion gebracht. Das erhaltene Glykol-monoacetat XXXII sollte nach Wasserabspaltung und Verseifung das „Geraniol vom m-Cymol-Typus“ XXXIV liefern. Die Methode gab jedoch kein befriedigendes Resultat. Der Grund liegt wohl in der schwierigen Durchführung der partiellen *Grignardschen* Reaktion mit dem sehr reaktionsfähigen Acetol-acetat¹⁸⁾. Aus dem Reaktionsprodukt konnte wohl eine Fraktion vom Sdp. 80—110° (0,2 mm) erhalten werden, die Glykol-monoacetat enthalten musste. Nach Behandlung mit Alkali und Dehydratationsmitteln (Jod, Phthalsäureanhydrid) konnte ich nur eine ganz geringe Menge eines Alkohols vom Sdp. ca. 104—110° (11 mm) gewinnen, der ein unscharf bei 110—120° schmelzendes Allaphanat lieferte.

Das als Ausgangsprodukt dienende 2-Methyl-6-brom-hexen-(2) (XXX) wurde aus dem entsprechenden Alkohol und dieser aus dem Ester durch Reduktion nach *Bouveault-Blanc* gewonnen. Die Darstellung der entsprechenden Säure geschah aus Isopren-hydrobromid durch Malonester-Kondensation¹⁹⁾. Dass bei der Veresterung der Säure mit alkoholischer Schwefelsäure keine Isomeri-

¹⁸⁾ *Kling*, Bl. (3) **31**, 16 (1904), beschreibt eine partielle *Grignard-sche* Reaktion von Acetol-acetat mit Methylmagnesiumjodid. Auch bei seinen Versuchen trat zum Teil alleinige Reaktion an der Acetatgruppe ein. Über die Mengenverhältnisse der verschiedenen bei der Reaktion erhaltenen Produkte fehlen die Angaben.

¹⁹⁾ *H. Staudinger, W. Kreis und W. Schitt*, Helv. **5**, 743 (1922).

sierung durch Verschiebung der Doppelbindung stattfindet, konnte durch oxydativen Abbau mit Kaliumpermanganat bewiesen werden, wobei ausser Bernsteinsäure keine andere Dicarbonsäure entstand. Das noch unbekannte 2-Methyl-hexen-(2)-ol-(6) siedet bei 74—76⁰ (11 mm) und besitzt $d_4^{14} = 0,8630$, sowie $n_D^{14} = 1,4510$. Das Allophanat schmilzt bei 139—140⁰.

EXPERIMENTELLER TEIL

α -Methyl-acrolein (XVII)²⁰⁾

α -Brom-isobutyryl-acetal

111 g Isobutyraldehyd vom Sdp. 62—65⁰ (735 mm), welcher durch Dehydrierung von Isobutanol an einem Messingdrahtnetz bei 520⁰ gewonnen wurde, löst man in 115 ccm Chloroform und kühlt die Lösung mit Kohlensäure-Schnee. Unter Rühren lässt man tropfenweise eine Lösung von 247 g Brom in 150 ccm Chloroform einfließen. Die Bromierung wird unter starker Belichtung durchgeführt. Das Diäthyl-acetal des Brom-aldehyds bildet sich durch Zugabe von 600 ccm absol. Äthanols ebenfalls bei ca. —25⁰. Zur Vervollständigung der Acetalisierung lässt man das Gemisch mit 20 g Calciumchlorid noch 24 Stunden stehen.

Das Reaktionsprodukt wird nun in eiskalte Natriumacetat-Lösung eingegossen und die abgetrennte Chloroform-Schicht mit 2-n Sodalösung neutralgewaschen. Nach mehrmaligem Ausschütteln der abgetrennten wässrigen Lösungen mit frischem Chloroform trocknet man die vereinigten Chloroform-Lösungen mit Natriumsulfat. Durch Destillation über Pottasche wird das Rohprodukt gereinigt. Ausbeute: 144,00 g vom Sdp. 66—88⁰ (12 mm).

α -Methyl-acrolein-diäthyl-acetal

140,00 g *α -Brom-isobutyryl-acetal* erhitzt man zunächst mit 400 g Kaliumhydroxyd zwei Stunden bei 160⁰. Dann wird das

²⁰⁾ Mitbearbeitet von A. Gal.

α -Methyl-acrolein-acetal aus dem Reaktionskolben abdestilliert, während man die Badtemperatur langsam auf 200⁰ steigert. Nach zweimaliger Fraktionierung im *Widmer*kolben destillieren 63,10 g bei 134—138⁰ (732 mm).

α -Methyl-acrolein

63,10 g Diäthylacetal werden durch Schütteln mit 15 ccm kalt gesättigter Weinsäure-Lösung verseift. Nach einer Stunde wird das Methyl-acrolein durch 200 ccm kalt gesättigter Calciumchlorid-Lösung aus der Weinsäure-Lösung als obere Schicht abgetrennt. Die wässrige Schicht selbst extrahiert man mit wenig Äther.

Bei der ersten Destillation können 24,30 g Aldehyd gewonnen werden, welche man nochmals mit 3 g Natriumsulfat trocknet. Nach nochmaliger Destillation beträgt das Gewicht der Fraktion 66—68⁰ (732 mm) 16,80 g.

Semicarbazon

Die Darstellung des Derivates wird in üblicher Weise mittels einer methylalkoholischen Lösung von Semicarbazid-chlor-hydrat und Natriumacetat vorgenommen. Das Semicarbazon schmilzt nach zweimaligem Umkristallisieren aus 25-proz. Äthanol konstant bei 187⁰²¹⁾. Zur Analyse wird die Substanz 15 Stunden bei 120⁰ im Hochvakuum getrocknet.

3,530 mg Substanz gaben 6,091 mg CO₂ und 2,290 mg H₂O

C ₅ H ₉ ON ₃ (aus C ₄ H ₆ O)	Ber. C 47,23	H 7,14 %
	Gef. C 47,09	H 7,26 %

p-Nitro-phenyl-hydrizon

Das Präparat schmilzt nach Umkristallisieren aus 95-proz. Methanol bei 157—158⁰. Zur Analyse wird die Substanz 12 Stunden bei 80⁰ im Hochvakuum getrocknet.

²¹⁾ R. L. Sharper und A. G. Shriner, Am. Soc. 62, 2245 (1940), geben für das Semicarbazon den Smp. 197,5—198⁰ an.

3,795 mg Substanz gaben 8,146 mg CO₂ und 1,810 mg H₂O

C ₁₀ H ₁₁ O ₂ N ₃ (aus C ₄ H ₆ O)	Ber. C 58,52	H 5,40 %
	Gef. C 58,58	H 5,34 %

Isohexylalkohol und Derivate

Isohexylalkohol

Die Darstellung der Verbindung geschieht durch Umsetzung von Isobutylmagnesiumbromid mit Äthylenoxyd nach *Grignard*.

Allophanat

100 mg Isohexylalkohol versetzt man mit 2 ccm absolut-ätherischer Cyansäure-Lösung. Nach der üblichen Aufarbeitung wird der Ester aus Cyclohexan bis zum konstanten Smp. 155—156° umkristallisiert. Zur Analyse trocknet man sieben Stunden bei 100° im Hochvakuum.

3,334 mg Substanz gaben 6,247 mg CO₂ und 2,555 mg H₂O

C ₈ H ₁₆ O ₃ N ₂ (aus C ₆ H ₁₄ O)	Ber. C 51,04	H 8,57 %
	Gef. C 51,13	H 8,58 %

Bromierung

10,00 g Isohexylalkohol in 10 ccm Petroläther werden durch eine Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt. Unter Schütteln fügt man eine Lösung von 9,70 g Phosphortribromid in 10 ccm Petroläther tropfenweise zu. Dann lässt man noch eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen und giesst das entstandene Bromid auf Eis. Den Petroläther-Extrakt wäscht man neutral, trocknet die Lösung und entfernt den Petroläther. 6,87 g des Rückstands sieden bei 78—81° (117 mm).

*Chlorierung nach Darzens*²²⁾

Eine Lösung, bestehend aus 10,00 Isohexylalkohol, 8,90 g absol. Pyridin und 10 ccm Chloroform, versetzt man bei 6° tropfenweise mit 12,20 g Thionylchlorid, welche in 15 ccm Chloroform

²²⁾ Chem. Ztg. **35**, 634 (1911). *L. Ruzicka* und *H. Schinz*, *Helv.* **17**, 1602 (1934).

gelöst sind. Zunächst erhitzt man eine Stunde am Rückfluss unter Feuchtigkeitsausschluss. Dann wird das Lösungsmittel über eine *Widmer*-Kolonne abdestilliert. Man erhöht nun die Badtemperatur innert 20—25 Minuten auf 125—130° und behält diese Temperatur weitere 10 Minuten bei. Das Reaktionsgemisch wird in wenig Eiswasser eingetragen und in Äther aufgenommen. Um das Pyridin zu entfernen, wird die ätherische Lösung mit 2-n Salzsäure gut gewaschen und neutralisiert. Ausbeute: 3,89 g Chlorid vom Sdp. 57—61° (105 mm).

2,7-Dimethyl-octen-(7)-ol-(6) (XXI)

Isohexylbromid und Methyl-acrolein²³⁾ werden 2—3 Minuten mit frisch geschmolzenem Chlorcalcium geschüttelt und nochmals destilliert.

Auf 1,10 g heisses Magnesium (gut mit Jod aktiviert) lässt man eine Lösung von 6,00 g Isohexylbromid in 50 ccm absol. Äther tropfen. Zur Beendigung der Reaktion erhitzt man eine Stunde am Rückfluss.

Die *Grignardsche* Verbindung wird mit Eis-Kochsalz gekühlt und in langsamer Tropfenfolge und unter beständigem Umschütteln mit einer Lösung von 2,10 g Methyl-acrolein in 50 ccm absol. Äther versetzt²⁴⁾. Nach Stehenlassen über Nacht bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsprodukt in eiskalte Ammoniumchlorid-Lösung eingetragen und mit dieser tüchtig durchgeschüttelt. Aus der getrockneten Ätherlösung werden bei der Destillation zwei Fraktionen gewonnen:

1. 58—62° (11 mm) 1,05 g und 2. 85—87° (11 mm) 1,16 g. Fraktion 1 besteht aus Kohlenwasserstoffen und Fraktion 2 in der Hauptsache aus dem gewünschten Carbinol. Der genaue Prozentgehalt an Carbinol wird nach *Zerewitinoff* bestimmt.

6,680 mg Substanz gaben 0,938 ccm CH₄ (18°, 720 mm)

C₁₀H₂₀O Ber. 0,65 % „H“

Gef. 0,56 % „H“

²³⁾ Methyl-acrolein polymerisiert sehr leicht.

²⁴⁾ Vgl. die Angaben über die Umsetzung von Alkylhalogeniden mit Acrolein, *Bouis*, Ann. chim. (10) 9, 402 (1928).

Die Fraktion 85—87° (11 mm) besteht also zu 86 % aus dem sekundären Carbinol XXI.

Allophanat

500 mg Carbinol werden wie üblich ins Allophanat übergeführt. Der rohe, von den Polymeren der Cyansäure befreite Ester kristallisiert auf Zusatz von etwas Petroläther nach zwei Tagen. Nach mehrmaliger Reinigung aus stark wässrigem Methanol steigt der Schmelzpunkt bis auf 87—88°. Das Analysenpräparat wird drei Stunden bei 50° im Hochvakuum getrocknet.

3,772 mg Substanz gaben 8,210 mg CO₂ und 3,062 mg H₂O

C ₁₂ H ₂₂ O ₃ N ₂ (aus C ₁₀ H ₂₀ O)	Ber. C 59,48	H 9,15 %
	Gef. C 59,40	H 9,08 %

2,7-Dimethyl-octen-(6)-ol-(8) (XXII)

(Allylumlagerung)

Bromid

1,50 g Phosphortribromid in 3 ccm Petroläther werden vorgelegt und bei —15° unter Rühren eine Lösung von 2,00 g Carbinol und 0,25 ccm absol. Pyridin in 4 ccm Petroläther zugetropft. Nach beendeter Zugabe lässt man noch eine Stunde in der Kältemischung und dann 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Die Aufarbeitung wird durch Eiswasser und Petroläther vorgenommen. Danach behandelt man die Petroläther-Lösung mit eiskalter 2-n Sodalösung, verdünnter Salzsäure und 2-n Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Der Petroläther wird schliesslich bei schwachem Vakuum bei 30—40° entfernt, wobei 2,20 g Rohbromid zurückbleiben.

Acetat und Verseifung

Ein Gemisch von 2,20 g Rohbromid, 4 g trockenem pulverisiertem Kaliumacetat und 25 ccm absol. Aceton werden 50 Stunden geschüttelt. Das entstandene Kaliumbromid und das über-

2-Methyl-penten-(2)-ol-(5)²⁵⁾

Isocapro-lacton

In eine Lösung von 50,00 g frisch destilliertem Lävulinester in 250 ccm absol. Äther wird eine aus 52,50 g Methyljodid und 9,00 g Magnesium in 150 ccm absol. Äther hergestellte *Grignard*-Lösung zugetropft. Während der Reaktion wird mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt. Nach einstündigem Stehenlassen wird das Reaktionsgemisch mit Eiswasser und Ammoniumchlorid versetzt. Zur quantitativen Gewinnung des Lactons muss die wässrige Lösung noch im *Kutscher-Steudel*-Apparat extrahiert werden. Ausbeute: 26,25 g Lacton vom Sdp. 82—84° (12 mm).

*γ-Chlor-isocapronsäure-äthylester*²⁶⁾

In eine Mischung von 39,30 g Isocapro-lacton und 72,40 g absol. Äthanol leitet man bei 0° trockenen Chlorwasserstoff ein. Dabei beträgt die Gewichtszunahme 15,10 g (Theorie: 12,60 g). Nach zweistündigem Erhitzen auf dem Wasserbad werden ca. 40 ccm Äthanol wegdestilliert. Der Rückstand wird in Äther aufgenommen und einige Male mit Wasser gewaschen (jedoch nicht mit Alkali). Die Ätherlösung liefert nach Abdestillieren und zuletzt Absaugen des Lösungsmittels 47,00 g rohen Chlorester.

Brenzterebinester

Zur thermischen HCl-Abspaltung werden 47,00 g roher Chlorester zunächst eine Stunde am Rückfluss auf 200—220° erhitzt und der gebildete Brenzterebinester durch Destillation aus dem Reaktionskolben entfernt. Sdp. 174—180° (710 mm).

Nach weiterem Erhitzen während 45 Minuten werden nochmals 12,60 g Ester gewonnen. Gesamtausbeute: 23,20 g Brenzterebinester vom Sdp. 81—84° (11 mm).

²⁵⁾ Mitbearbeitet von *W. Keller*.

²⁶⁾ *J. Brecht*, B. 19, 513 (1886).

2,7-Dimethyl-octadien-(2,7)-ol-(6) (XVIII)

Zur *Grignardschen* Verbindung, dargestellt aus 7,35 g Isohexenyl-bromid²⁷⁾ und 1,20 g Magnesium in 30 ccm absol. Äther, fügt man bei -15° eine Lösung von 3,15 g Methyl-acrolein in 30 ccm absol. Äther in langsamer Tropfenfolge zu. Nach zwölfstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wird die Magnesiumverbindung mit Eiswasser und einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung zerlegt. 2,34 g sekundärer Alkohol sieden bei $88-91^{\circ}$ (11 mm).

6,790 mg Substanz gaben 0,850 ccm CH_4 (19° , 728 mm)

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$	Ber. 0,65 % „H“
	Gef. 0,51 % „H“

Die Fraktion enthält demnach 78 % Carbinol.

2,7-Dimethyl-octadien-(2,6)-ol-(8) (XIX)

(Allylumlagerung)

Bromid

0,91 g Phosphortribromid in 4 ccm Petroläther versetzt man bei -15° mit einer Lösung von 1,40 g Carbinol und 0,2 ccm absol. Pyridin in 3 ccm Petroläther. Man lässt noch eine Stunde in der Kältemischung und dann 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach der üblichen Aufarbeitung siedet das Bromid bei $60-70^{\circ}$ (0,4 mm).

Acetat und Verseifung

Das Bromid wird zur Überführung ins Acetat mit 3,00 g trockenem Kaliumacetat und 15 ccm absol. Aceton 52 Stunden geschüttelt und wie üblich aufgearbeitet. Es bilden sich 1,64 g Acetat, welche durch Erhitzen mit 7 ccm 20-proz. methanolischer Kalilauge in der Siedehitze verseift werden. Sdp. $80-110^{\circ}$ (11 mm); 1,00 g.

²⁷⁾ Dargestellt unter Mitwirkung von *A. Oetiker* nach der Methode von *L. Ruzicka* und *M. Liguori*, *Helv.* 15, 5 (1932).

Isolierung des Alkohols

Man schüttelt die Fraktion 80—110° (11 mm) 48 Stunden mit 1,20 g Phthalsäureanhydrid in 10 ccm absol. Pyridin.

Nach Verdünnen mit viel Äther und Entfernen des Pyridins mit verdünnter Salzsäure wird der Phthalsäurehalbester durch Ausschütteln mit 2-n Sodalösung und Wasser ausgezogen. Etwa $\frac{3}{4}$ der angewandten Substanz werden aus dem Äther als Neutralteil zurückgewonnen. Die beim Ansäuern der alkalischen Lösungen gewonnene Phthalestersäure, welche stark mit Phthalsäure verunreinigt ist, liefert nach der Verseifung mit methylalkoholischer Kalilauge den annähernd reinen primären Alkohol vom Sdp. 106—108° (12 mm), der im Geruch nur wenig von Geraniol abweicht und gleichzeitig etwas an Lavandulol erinnert.

Allophanat

180 mg Allophanester werden zur Analyse aus wässrigem Methanol zweimal umkristallisiert, wobei der Schmelzpunkt auf 122—123° steigt, und 8 Stunden bei 80° im Hochvakuum getrocknet.

2,418 mg Substanz gaben 5,299 mg CO₂ und 1,774 mg H₂O

C ₁₂ H ₂₀ O ₃ N ₂ (aus C ₁₀ H ₁₈ O)	Ber.	C 59,98	H 8,37 %
	Gef.	C 59,81	H 8,21 %

Isoheptenylalkohol und Derivate

20,00 g Isoheptenylsäure²⁸⁾ werden mit 50 g absol. Äthanol und 5 ccm konz. Schwefelsäure 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung in Äther destillieren 25,60 g Ester bei 75—78° (11 mm).

Die Mittelfraktion 75—76° (11 mm) wird analysiert.

3,807 mg Substanz gaben 9,621 mg CO₂ und 3,441 mg H₂O

C ₉ H ₁₆ O ₃	Ber.	C 69,19	H 10,32 %
	Gef.	C 68,97	H 10,11 %

²⁸⁾ H. Staudinger und Mitarb., Helv. 5, 743 (1922).

Kaliumpermanganat-Abbau des Isoheptenylesters

500 mg Ester in 30 ccm Petroläther versetzt man bei 0° portionenweise mit einer Lösung von 1,00 g Kaliumpermanganat in 30 ccm Wasser. Nach der Entfernung des Braunsteins wird die Petrolätherschicht abgetrennt und der wässrige Anteil unter Zusatz von 5 ccm 2-n Natronlauge auf ca. 4 ccm eingengt und nach dem Ansäuern im *Kutscher-Stuedel*-Apparat mit Äther über Nacht extrahiert.

Aus der Äther- und Petroläther-Lösung bilden sich nach der Entfernung der Lösungsmittel Kristalle, welche mit Öl behaftet sind. Nach dem Digerieren mit wenig eiskaltem Petroläther wird aus Aceton-Benzol umkristallisiert bis zum konstanten Smp. 181—183°. Mit Bernsteinsäure (Smp. 182—184°) gibt diese Abbausäure keine Schmelzpunktsdepression.

Reduktion zu Isoheptenol

Zu 19,75 g Natrium fügt man rasch eine Lösung von 15,00 g Ester in 300 ccm absol. Äthanol und beendet die Reduktion durch Erwärmen auf 100° und weitere Zugabe von 150 ccm absol. Äthanol. 9,57 g sieden bei 74—76° (11 mm).

$$d_4^{14,0} = 0,8630 \quad n_D^{14,0} = 1,4510 \quad M_D \text{ Ber. für } C_7H_{14}O\bar{1} = 35,58$$

Gef. = 35,61

Allophanester

Aus 200 mg Isoheptenol entstehen 300 mg Rohallophanat vom Smp. 132—136°. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol schmilzt das Präparat konstant bei 139—140°, welches nach zwölfstündigem Trocknen bei 85° im Hochvakuum analysiert wird.

3,837 mg Substanz gaben 7,576 mg CO₂ und 2,724 mg H₂O

C₉H₁₆O₃N₂ (aus C₇H₁₄O) Ber. C 83,98 H 8,05 %
 Gef. C 83,88 H 7,95 %

Bromierung

Zu 5,10 g Phosphortribromid und 10 ccm Petroläther fügt man unter Schütteln bei —15° tropfenweise 5,85 g Isoheptenol

und 0,60 ccm absol. Pyridin in 5 ccm Petroläther. Das Rohbromid wird durch Destillation gereinigt. Sdp. 85—87° (42 mm); 5,91 g.

$$d_4^{15,0} = 1,1188 \quad n_D^{15,0} = 1,4775 \quad M_D \text{ Ber. für } C_7H_{13}Br\bar{I} = 41,82 \\ \text{Gef.} = 42,15$$

Glykol-monoacetat (XXXIII)

Von frisch destilliertem Acetol-acetat vom Sdp. 94° (45 mm) wird zur Prüfung auf Einheitlichkeit das Phenyl-semicarbazon dargestellt, indem 500 mg Acetol-acetat, 700 mg Phenyl-semicarbazid in 7 ccm Methanol während 30 Minuten auf dem Wasserbad erhitzt werden. Nach dem Abkühlen scheiden sich weisse Nadeln vom Smp. 131—132° aus, welche schon nach einmaligem Umkristallisieren konstant bei 132—133° schmelzen.

Dagegen schmilzt Acetol-phenyl-semicarbazon bei 180° und ist in heissem Methanol schwerer löslich als das entsprechende Derivat des Acetol-acetates.

Zur Analyse wird das Acetol-acetat-phenyl-semicarbazon 6 Stunden bei 100° im Hochvakuum getrocknet.

3,723 mg Substanz gaben 7,896 mg CO₂ und 1,950 mg H₂O

1,983 mg Substanz gaben 0,304 ccm N₂ (23°, 727 mm)

C ₁₂ H ₁₅ O ₃ N ₃ (aus C ₅ H ₈ O ₃)	Ber.	C 57,82	H 6,06	N 16,86 %
	Gef.	C 57,88	H 5,86	N 16,91 %

Die Magnesiumverbindung des Isoheptenyl-bromids, hergestellt aus 7,60 g Bromid und 1,10 g Magnesium in 40 ccm absol. Äther, wird durch eine Eis-Kochsalz-Mischung abgekühlt. Tropfenweise fügt man eine Lösung von 5,00 g Acetol-acetat in 20 ccm absol. Äther zu und lässt 12 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Ausbeute: 3,82 g vom Sdp. 80—110° (0,2 mm).

Eine vollständige Wasserabspaltung aus dem Glykol-monoacetat kann mit Jod bei höherer Temperatur nicht erreicht werden. Behandelt man das freie Glykol mit Phthalsäureanhydrid bei 150°, so ist die Dehydratation ebenfalls nicht quantitativ.

Nach der Phthalestersäure-Trennung werden 360 mg einer Alkoholfraktion gewonnen, welche bei 104—110° (11 mm) sieden und einen Allophanester vom Smp. 110—120° liefern.

Die Mikroanalysen wurden in der mikrochemischen Abteilung der Eidg. Techn. Hochschule von den Herren Dr. *H. Gubser*, Dr. *P. H. Müller* und *W. Manser* ausgeführt.

Die Absorptionsspektren wurden ebenfalls im hiesigen Institut unter Leitung von Herrn Prof. Dr. *Pl. A. Plattner* aufgenommen.

Allen diesen Herren sowie Frau *G. Acklin* möchte ich für ihre wertvolle Mitarbeit danken.

Zusammenfassung

I. Zur Konstitution des Cyclo-Lavandulols

Der primäre aliphatische Monoterpenalkohol Lavandulol wird aus dem Gemisch der bei der Verseifung der Ester erhaltenen und über die sauren Phthalate abgetrennten primären Alkohole durch wiederholte fraktionierte Destillation praktisch rein erhalten, so dass auf eine weitere Reinigung über ein kristallisiertes Derivat verzichtet werden kann.

Das mit dem Geraniol nahe verwandte Lavandulol geht beim Erwärmen mit Ameisensäure in ein cyclisches Isomeres über, das grosse Ähnlichkeit mit dem Cyclogeraniol aufweist.

Beim oxydativen Abbau des Cyclo-Lavandulols mit Kaliumpermanganat bildet sich ein Keto-lacton $C_{10}H_{16}O_3$, das in Form seines Semicarbazons isoliert wird.

Aus der Bildung dieses Keto-lactons lassen sich Schlüsse auf die Konstitution des Cyclo-Lavandulols ziehen. Es werden für diese Verbindung zwei mögliche Strukturformeln mit zur Hydroxylgruppe γ, δ -ständiger Lage der Doppelbindung angegeben, welche zur Formel des Cyclogeraniols in Beziehung stehen.

II. Versuche zur Darstellung von β, γ -Dihydro-lavandulol

Es werden verschiedene Verfahren beschrieben, nach denen versucht wurde, Dihydro-lavandulol darzustellen.

Das eine davon lieferte statt Dihydro-lavandulol das um zwei Wasserstoffatome ärmere 2,6-Dimethyl-5-oxymethyl-heptadien-(1,3), ein Isomeres des Lavandulols mit konjugierter Lage der Doppelbindungen.

Nach einem anderen Verfahren, von welchem zwei Varianten angegeben sind, entsteht hauptsächlich 2,6-Dimethyl-5-oxymethyl-hepten-(3) und als Nebenprodukt β, γ -Dihydro-lavandulol.

Durch Anlagerung und Wiederabspaltung von Bromwasserstoff wird der Prozentgehalt dieses Gemisches an β,γ -Dihydro-lavandulol auf 50% gesteigert. Das Dihydro-lavandulol kann aus diesem Gemisch auch mit Hilfe des Allophanats nicht rein erhalten werden.

III. Über einen aliphatischen Monoterpenalkohol mit unregelmässigem Isoprengerüst des m-Cymol-Typus

An Hand einer Tabelle werden alle unregelmässigen Di-Isoprenketten aufgezählt, die für primäre aliphatische doppelt ungesättigte Monoterpenalkohole und -ketone theoretisch möglich sind, und die Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Typen diskutiert. Die sich aus einem solchen Schema ergebenden Gesichtspunkte können sich bei der Konstitutionsermittlung von bisher unbekanntem Alkoholen oder Ketonen aus ätherischen Ölen als nützlich erweisen.

Es wird eine Synthese des unregelmässig-kettigen 2,7-Dimethyl-octadien-(2,6)-ol-(8), des sog. „Geraniols vom m-Cymol-Typus“, sowie seines 2,3-Dihydro-Derivates beschrieben.

Lebens- und Bildungsgang

Als Sohn des Carl Simon von Schönenbuch (Baselland), Fabrikdirektor, und der Paula geb. Schamberger wurde ich, Hermann Leo Simon, am 4. November 1917 in Stuttgart geboren.

Nach 4 Jahren Primarschule in Kreuzlingen (Thurgau) besuchte ich das Brukenthal-Gymnasium in Sibiu-Hermannstadt (Rumänien) und die Oberrealschule in Landau i. d. Pfalz (Deutschland). An dieser Schule legte ich im Frühjahr 1937 die Maturitätsprüfung ab.

Im Wintersemester 1937/38 begann ich meine Studien an der Abteilung für Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich und erwarb im Herbst 1941 das Diplom als Ingenieur-Chemiker.

Vom November 1941 bis Mai 1945 arbeitete ich, mit Unterbrechungen durch den Aktivdienst, im Laboratorium für organische Chemie unter Leitung von Herrn Prof. Dr. L. Ruzicka an der vorliegenden Promotionsarbeit.

Zürich, im Juni 1945.