

Tabelle 4.

	Alanin in mg%							Durchschnitt
Unbehandelte Tiere.	5,84	5,84	5,10	5,10	4,86	5,10	4,73	5,22
Behandelte Tiere.	3,63	2,59	2,59	2,22	5,10	2,22	3,44	3,11
P < 0,001								

Zusammenfassung.

1. α -Amino- β -benzoyl-propionsäure wird durch Rattenleberextrakt unter Abspaltung von Alanin zerlegt.

2. Die Verabreichung von α -Amino- β -benzoyl-propionsäure an Ratten hat einerseits eine geringe Mehrausscheidung von Alanin, andererseits aber eine deutliche Herabsetzung des Alanins im Blut und der Nicotinsäure in der Leber zur Folge.

Physiologisch-chemisches Institut der Universität Basel.

333. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene.

90. Mitteilung¹⁾

Die Cyclisation der Farnesylsäure

von A. Caliezi und H. Schinz.

(29. X. 49.)

In letzter Zeit wurden mehrere aliphatische Sesquiterpenverbindungen in bicyclische Isomere übergeführt, die sich vom 1,1,5,6,10-Pentamethyl-octohydronaphtalin ableiten lassen. *F. Zobrist* und *H. Schinz*²⁾ sowie kurz darauf *Y. R. Naves*³⁾ cyclisierten Farnesylidenaceton mit Phosphorsäure zu einem Gemisch von α - und β -Bicyclofarnesylidenaceton, *M. Stoll* und *A. Commarmont*⁴⁾ Farnesal über das Semicarbazon mit Phosphorsäure zu α -Bicyclofarnesal und über die *Schiff'sche* Base mit Schwefelsäure zu β -Bicyclofarnesal⁵⁾.

Wir haben nun die Farnesylsäure (II), die wir aus Farnesal (I)⁶⁾ durch Oxydation mit Silberoxyd gewannen⁷⁾, auf analoge Art cycli-

¹⁾ 89. Mitt. Helv. **32**, 2464 (1949).

³⁾ Helv. **32**, 1802 (1949).

²⁾ Helv. **32**, 1192 (1949).

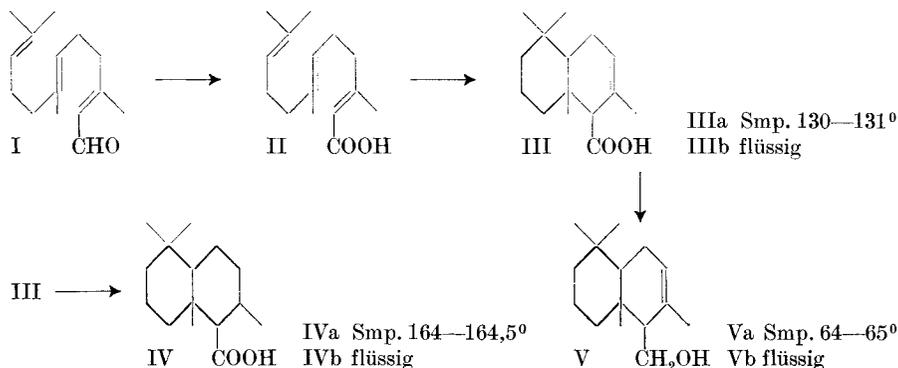
⁴⁾ Helv. **32**, 1836 (1949).

⁵⁾ Aus „Sesquilavandulol“ wurde ein bicyclisches Isomeres erhalten, das sich von einem andern Pentamethyl-octohydro-naphtalin ableitet, vgl. die demnächst im Druck erscheinende Diss. von *L. Colombi*, sowie eine spätere Publikation von *L. Colombi* und *H. Schinz*.

⁶⁾ Durch Oxydation von Nerolidol (aus Cabreuva) mit Chromsäure dargestellt, *M. Stoll* und *A. Commarmont*, Helv. **32**, 1356 (1949).

⁷⁾ Die Farnesylsäure wurde bereits von *Y. R. Naves* auf gleiche Weise hergestellt, Helv. **32**, 1891 (1949).

siert. Die Cyclisation mit 98–100-proz. Ameisensäure unter Zusatz von etwas konzentrierter Schwefelsäure ergab ein viskoses Reaktionsprodukt, aus dem beim Verdünnen mit Methanol 10% in Form einer kristallisierten Säure vom Smp. 130–131° ausfielen, während die Hauptmenge dickflüssig blieb.



Die feste Cyclosäure vom Smp. 130–131° nahm bei der katalytischen Hydrierung in Eisessiglösung und in Gegenwart von Platin-katalysator 1 Mol Wasserstoff auf und lieferte ein Dihydroderivat vom Smp. 164–164,5°. Das neue Isomere der Farnesyssäure ist also bicyclisch. Das UV.-Spektrum zeigt, wie dasjenige der α -Cyclogeraniumsäure¹⁾, bei $\lambda = 260\text{--}220\text{ m}\mu$ kontinuierliche Absorption; ein Maximum ist in diesem Bereich nicht vorhanden²⁾. Daraus darf man schliessen, dass die Substanz die Konstitution III einer α -Bicyclofarnesyssäure besitzt. Wir bezeichnen die Säure vom Smp. 130–131° mit IIIa, das Dihydroderivat mit IVa.

Die flüssige Cyclosäure enthielt, nach der Wasserstoffaufnahme zu schliessen, noch ca. 10% uncyclisierte Anteile³⁾. Letztere können durch Veresterung mit methanolischer Schwefelsäure quantitativ abgetrennt werden⁴⁾; die Bicyclosäure reagiert unter diesen Bedingungen wegen sterischer Hinderung der Carboxylgruppe nicht und wird mit Alkali dem Reaktionsgemisch entzogen. Die so gereinigte, flüssige Bicyclosäure konnte bisher durch kein kristallisiertes Derivat charakterisiert werden. Bei der Hydrierung wurde 1 Mol Wasserstoff verbraucht. Aus der Dihydrosäure konnte noch eine geringe Menge des Produktes IVa vom Smp. 164–164,5° abgetrennt werden, wäh-

¹⁾ Vgl. Diss. Ch. A. Vodoz, erscheint demnächst im Druck.

²⁾ Die Absorptionskurven von α , β -ungesättigten Säuren weisen bei $\lambda = \text{ca. } 230\text{ m}\mu$ ein Maximum auf.

³⁾ Eventuell auch monocyclische Isomere.

⁴⁾ Analog der Trennung von Geraniumsäure und Cyclogeraniumsäure, sowie von Methylgeraniumsäure und Cyclo-methylgeraniumsäure; L. Ruzicka und H. Schinz, Helv. 23, 959 (1940).

rend die Hauptmenge flüssig blieb. Die flüssige Bicyclo-farnesyssäure zeigt im UV. bei $\lambda = 280\text{--}220\text{ m}\mu$ kontinuierliche Absorption ohne Maximum. Es liegt somit eine andere stereoisomere α -Form (III), oder eventuell ein Gemisch solcher Formen vor. Dieses Präparat sei mit IIIb und das Dihydroderivat mit IVb bezeichnet¹⁾.

Beim Abbau mehrerer Triterpene hatten *L. Ruzicka*, *H. Gutmann*, *O. Jeger* und *E. Lederer*²⁾ eine optisch aktive Säure vom Smp. $93\text{--}95^\circ$ erhalten, der sie die Konstitution einer α -Bicyclo-farnesyssäure zuschrieben. Es wäre zu untersuchen, ob sich das entsprechende Racemat vielleicht im flüssigen Anteil IIIb unserer synthetischen Säure gelöst befindet.

Bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte die kristalline Säure IIIa bzw. ihr Ester ein festes, bei $64\text{--}65^\circ$ schmelzendes α -Bicyclo-farnesol (Va), die flüssige Säure IIIb einen flüssigen Alkohol, bzw. ein flüssiges Alkoholgemisch Vb. Beide Produkte zeigen Cedernholzgeruch.

Wir danken der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Scrs.*, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil³⁾.

Farnesyssäure (II).

22 g Farnesal (I)⁴⁾ wurden in 45 cm³ Äthanol gelöst und in eine konzentrierte, wässrige Lösung von 35 g Silbernitrat eingetragen. Dazu wurde unter Kühlung mit Eiskochsalz und zeitweiligem Umschütteln eine Lösung von 21 g KOH in 350 cm³ Wasser getropft, so dass die Temperatur des Reaktionsgemisches zwischen 0 und 10° blieb. Hierauf schüttelte man das Ganze noch 2 Tage bei Zimmertemperatur. Vom ausgeschiedenen Silber und Silberoxyd wurde vorsichtig abdekantiert und mit heissem Wasser mehrmals nachgewaschen. Die alkalische Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt, dann mit 50-proz. Schwefelsäure angesäuert und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Man erhielt 19,8 g Farnesyssäure (II) vom Sdp. $145\text{--}150^\circ$ (0,2 mm), entspr. 84% Ausbeute. $d_4^{20} = 0,9420$; $n_D^{20} = 1,4968$; M_D ber. für $C_{15}H_{24}O_2$ $\sqrt[3]{3}$ 71,60; gef. 73,38; $EM_D = +1,78$.

3,939 mg Subst. gaben 10,924 mg CO₂ und 3,588 mg H₂O

$C_{15}H_{24}O_2$ Ber. C 76,22 H 10,24% Gef. C 75,69 H 10,19%

Das Benzyl-thiuroniumsalz schmolz nach Umkrystallisieren aus Methanol und Trocknen im Hochvakuum bei $132\text{--}133^\circ$ ⁵⁾.

3,729 mg Subst. gaben 9,364 mg CO₂ und 2,833 mg H₂O

$C_{23}H_{34}O_2N_2S$ Ber. C 68,61 H 8,51% Gef. C 68,53 H 8,50%

¹⁾ Die Verbindungen III und V besitzen je 3 asymmetrische C-Atome und können deshalb je 4 verschiedene Racemate bilden.

²⁾ *Helv.* **31**, 1746 (1948).

³⁾ Schmelzpunkte im Kupferblock bestimmt; Fadenkorrektur nicht berücksichtigt.

⁴⁾ Wir verdanken das Farnesal der Firma *Chuit, Naef & Cie, Firmenich & Cie, Scrs.*, Genf.

⁵⁾ In Übereinstimmung mit *Naves*, *Helv.* **32**, 1801 (1949); dort ist jedoch ein unrichtiges Molekulargewicht angegeben.

Cyclisation der Farnesylsäure.

20,5 g Farnesylsäure (II) wurden unter energischem Rühren zu einem Gemisch von 41 g Ameisensäure (98–100-proz.) und 3 cm³ konz. Schwefelsäure so schnell getropft, dass die Temperatur auf 30–40° stieg. Nach Beendigung der Reaktion wurde das braunrote Produkt noch 2 Stunden bei Zimmertemperatur weitergerührt und hernach 2 Tage bei 0° stehen gelassen. Dann nahm man das Ganze in Äther auf und wusch die so erhaltene Lösung mehrmals mit Wasser aus. Der Rückstand der Ätherlösung ergab bei der Destillation neben etwas Ameisensäurehaltigem Vorlauf 18,1 g (entspr. 88%) einer farblosen, sehr viskosen Flüssigkeit vom Sdp. 150–154° (0,5 mm).

Feste α -Bicyclo-farnesylsäure (IIIa).

Man löste das oben beschriebene Produkt im gleichen Volumen Methanol und erhielt daraus nach zweitägigem Stehenlassen bei –10° 2,02 g kristallisierte α -Bicyclo-farnesylsäure (IIIa). Diese schmolz nach Reinigung aus Methanol konstant bei 130–131°.

3,614 mg Subst. gaben 10,092 mg CO₂ und 3,330 mg H₂O
 C₁₅H₂₄O₂ Ber. C 76,22 H 10,24% Gef. C 76,21 H 10,31%

Hydrierung. 50 mg Säure vom Smp. 130–131° wurden in 4 cm³ Eisessig und in Gegenwart von 15 mg vorhydriertem Platinoxid hydriert. Nach 2 Stunden waren 5,40 cm³, entspr. 1 Mol, Wasserstoff aufgenommen. Das Produkt zeigte mit Tetranitromethan keine Gelbfärbung mehr. Nach Einengen des Lösungsmittels kristallisierte die Dihydrosäure IVa aus. Sie wurde aus Methanol umkristallisiert und im Hochvakuum sublimiert. Smp. 164–164,5°.

3,676 mg Subst. gaben 10,166 mg CO₂ und 3,648 mg H₂O
 C₁₅H₂₆O₂ Ber. C 75,56 H 11,00% Gef. C 75,47 H 11,11%

Flüssige α -Bicyclo-farnesylsäure (IIIb).

Die aus den methanolischen Mutterlaugen der festen Bicyclosäure IIIa gewonnenen flüssigen Anteile wurden im *Vigreux*-Kolben frisch destilliert.

4,476 mg Subst. gaben 12,504 mg CO₂ und 4,091 mg H₂O
 C₁₅H₂₄O₂ Ber. C 76,22 H 10,24% Gef. C 76,23 H 10,22%

Bei der katalytischen Hydrierung in Eisessig und in Gegenwart von Platinkatalysator wurden 1,30 Mol Wasserstoff absorbiert.

Reinigung. Zur Abtrennung der nicht cyclisierten Anteile wurden 5,8 g des flüssigen Cyclisationsproduktes mit 10 cm³ Methanol und 0,6 cm³ konz. Schwefelsäure 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach Verdünnen mit Wasser sog man den Alkohol ab und trennte den Rückstand in saure und neutrale Teile. Die Ausbeute an Säure betrug 5,1 g, entspr. 89%. Beim Verdünnen der so gereinigten Bicyclosäure mit Methanol konnten daraus weitere 200 mg der kristallinen Cyclosäure IIIa isoliert werden.

Hydrierung. 228 mg gereinigte flüssige α -Bicyclo-farnesylsäure (IIIb) wurden wie oben hydriert. In 2 Stunden war ein Mol Wasserstoff aufgenommen. Nach Absaugen des Eisessigs wurde das gegen Tetranitromethan gesättigte Öl in wenig Methanol gelöst. Es schieden sich 60 mg kristalline Säure ab, Smp. 123°, nach dreimaligem Umkristallisieren 164–164,5°; dieses Produkt war identisch mit dem oben beschriebenen Präparat IVa. Die Hauptmenge des Dihydro-Produktes blieb dickflüssig (IVb).

Festes α -Bicyclo-farnesol (Va).

Da die Reduktion der freien Säure nicht gut gelingt (siehe flüssiges Bicyclo-farnesol Vb) wurde sie mit dem reaktionsfähigeren Ester ausgeführt.

750 mg kristallisierte Bicyclo-farnesylsäure (IIIa) wurden mit Diazomethan in den Methylester verwandelt. Dieser, in 10 cm³ trockenem Äther gelöst, wurde unter Rühren zu einer Lösung von 500 mg LiAlH₄ in 25 cm³ Äther getropft. Nach weiterem 2stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurden vorsichtig 6 cm³ Wasser zur Zersetzung des über-

schüssigen Hydrids eingetragen und der Niederschlag mit 30 cm³ 10-proz. Schwefelsäure in Lösung gebracht. Die Ätherlösung des Reduktionsproduktes lieferte nach Waschen mit Wasser und Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Entfernung des Lösungsmittels 710 mg α -Bicyclo-farnesol (V). Nach dreimaligem Umkrystallisieren aus einem Gemisch von tiefgekühltem Aceton und wenig Wasser schmolz der Alkohol (Va) bei 64–65°¹⁾.

3,786 mg Subst. gaben 11,226 mg CO₂ und 3,975 mg H₂O
 C₁₅H₂₆O Ber. C 81,02 H 11,79% Gef. C 80,92 H 11,75%

Flüssiges α -Bicyclo-farnesol (Vb).

1,71 g flüssige Bicyclo-farnesyssäure IIIb wurden mit 700 mg LiAlH₄ hydriert. Nach Zersetzung des Reaktionsproduktes wurden 1,28 g Säure zurückgewonnen und nur 0,30 g Neutralteile erhalten. Diese (Vb) destillierte man im *Vigreux*-Kolben. Sdp. 110° (0,2 mm); n_D²⁰ 1,5128.

5,094 mg Subst. gaben 15,100 mg CO₂ und 5,309 mg H₂O
 C₁₅H₂₆O Ber. C 81,02 H 11,79% Gef. C 80,89 H 11,66%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von Herrn *W. Manser* ausgeführt.

Zusammenfassung.

Farnesyssäure wurde mit Ameisensäure in α -Bicyclo-farnesyssäure übergeführt. Diese, ein Gemisch von mehreren Stereoisomeren, wurde in einen festen und einen flüssigen Anteil getrennt. Bei der Reduktion mit LiAlH₄ wurden die entsprechenden bicyclischen Alkohole erhalten.

Organisch-chemisches Laboratorium
 der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

334. Veilchenriechstoffe.

35. Mitteilung²⁾.

Bemerkungen zur Publikation von *Y.-R. Naves* über die Bestimmung des γ -Irons

von *H. Schinz*, *C. F. Seidel* und *L. Ruzicka*.

(29. X. 49.)

Y.-R. Naves wirft uns in seiner letzten Abhandlung³⁾ erneut vor, dass unsere Bestimmungsmethode des γ -Irons, die auf der aus dem

¹⁾ *M. Stoll* und *A. Comarmon* stellten durch Reduktion von β -Bicyclofarnesal mit LiAlH₄ β -Bicyclo-farnesol dar, Smp. 86–88°; *Helv.* **32**, 1836 (1949).

²⁾ *34. Mitt. Helv.* **32**, 2198 (1949).

³⁾ *Helv.* **32**, 2186 (1949); vgl. auch *Helv.* **31**, 893 (1948); **32**, 1151 (1949).