

183. Cyclisation von 3,6-Dimethyl-3-carbohydroxy-heptadien-(1,5), einer Terpensäure mit dem Skelett des Artemisiaketons

von L. Re¹⁾ und H. Schinz

(13. VIII. 58)

Einleitung

Vor 15 Jahren haben wir eine Tab. der zehn theoretisch möglichen Di-isoprenketten aufgestellt²⁾. Wenn man als wichtiges Kriterium des Terpencharakters einer Verbindung ihre Cyclisationsfähigkeit betrachtet, so kann man von den zehn Ketten nur die nachstehenden, mit I, II, III und IV bezeichneten, als eigentlich terpenartig bezeichnen, da nur solche Diene zum Ringschluss geeignet sind, welche am einen Kettenende eine geminale Dimethylgruppe aufweisen³⁾.



I ist die «regelmässige» C₁₀-Kette, die den meisten natürlichen Monoterpenen zugrunde liegt. Die Kette II liegt im Artemisiaketone⁴⁾ vor. III begegnet man im Lavandulol⁵⁾. Vom Typ IV kennt man bisher nur künstlich gewonnene Vertreter⁶⁾.

Wenn man die Cyclisationsprodukte der nach den Schemata I–IV gebauten Terpenverbindungen betrachtet, so stellt man fest, dass bei I, III und IV Sechsringe entstehen⁷⁾. Das Artemisiaketone (V) (Typ II) cyclisiert dagegen zu



¹⁾ Vgl. Diss. ETH, Zürich, in Vorbereitung.

²⁾ H. SCHINZ & J. P. BOURQUIN, *Helv.* **25**, 1591 (1942); H. SCHINZ & H. L. SIMON, *Helv.* **28**, 774 (1945).

³⁾ R. HELG, F. ZOBRI, A. LAUCHENAUER, K. BRACK, A. CALIEZI, D. STAUFFACHER, E. ZWEIFEL & H. SCHINZ, *Helv.* **39**, 1269 (1956).

⁴⁾ ASAHINA & TAKAGI, Referat Schimmel Ber. **1921**, 9; L. RUZICKA, TH. REICHSTEIN & R. PULVER, *Helv.* **19**, 646 (1936).

⁵⁾ H. SCHINZ & C. F. SEIDEL, *Helv.* **25**, 1572 (1942).

⁶⁾ H. SCHINZ & H. L. SIMON, *Helv.* **28**, 774 (1945); H. KAPPELER, A. ESCHENMOSER & H. SCHINZ, *Helv.* **36**, 1877 (1953).

⁷⁾ Cyclisation des Lavandulols siehe J. P. BOURQUIN, H. L. SIMON, G. SCHÄPPI, U. STEINER & H. SCHINZ, *Helv.* **32**, 1564 (1949); U. STEINER & H. SCHINZ, *Helv.* **34**, 1508 (1951). Cyclisation der Säure vom Typ IV siehe Anm. 6.

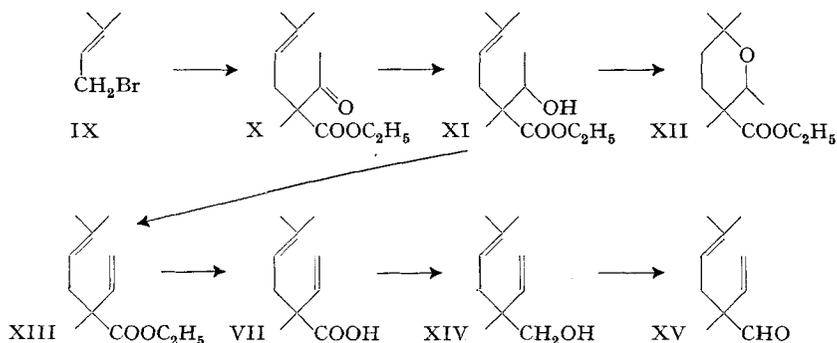
einem Isomeren mit Fünfring (VI)⁸). Der Grund zu diesem besondern Verhalten von V liegt in der zweiten gem. Dimethylgruppe, die sich innerhalb der Kette befindet und zu einer Retropinakolin-Umlagerung während der Cyclisation Anlass gibt.

In den Klassen I, III und IV wurde die Cyclisation hauptsächlich an den Carbonsäuren untersucht. Wir haben nun auch eine Diensäure C₁₀H₁₆O₂ mit dem Skelett II aufgebaut. Es musste also eine Methylgruppe durch Carboxyl ersetzt und an zwei geeigneten Stellen je eine Doppelbindung eingeführt werden. Wenn man das endständige Dimethyl zur Wahrung des Terpencharakters der Verbindung stehen lässt, so kommt als Sitz für die COOH-Gruppe nur derjenige des einen CH₃-Restes der geminalen Dimethylgruppe innerhalb der Kette von II in Frage. Auf diese Weise gelangt man zur Verbindung VII. Dadurch wird gleichzeitig erreicht, dass bei der Cyclisation ein Sechsring (VIII) entsteht. Die Klasse II stellt sich damit als gleichartiger Partner in die Reihe von I, III und IV.

Synthese von 3,6-Dimethyl-3-carbohydroxy-heptadien-(1,5)

Isoprenhydrobromid (IX) wurde mit der Natriumverbindung von α -Methylacetessigester in alkoholischer Lösung zum Isopentenyl-methyl-acetessigester (X) kondensiert. Diesen reduzierte man mit NaBH₄ in Alkohol zum 3,6-Dimethyl-3-carbäthoxy-hepten-(5)-ol-(2) (XI).

Die in der Literatur zur Wasserabspaltung ähnlich gebauter sekundärer β -Hydroxyester angegebene Methode mit P₂O₅ in Benzol⁹) führte bei XI vorwiegend – in schlechter Ausbeute – zum Cycloäther XII¹⁰). Dagegen erhielt man das gewünschte 3,6-Dimethyl-3-carbäthoxy-heptadien-(1,5) (XIII) durch Umsetzung des Hydroxyesters XI mit PBr₃ zum entsprechenden Bromid und Erhitzen des letztern mit Collidin. Ein noch besseres Resultat erzielte man



⁸) A. Eschenmoser, H. Schinz, R. Fischer & J. Colonge, *Helv.* **34**, 2329 (1951).

⁹) Ch. Courtois, *Bull. Soc. chim. France* [3] **35**, 118 (1906).

¹⁰) Andere Beispiele für Bildung von Ringäthern aus β -Hydroxyestern oder -säuren unter dem Einfluss saurer Agentien (aus der neuern Literatur): B. A. Kilby & F. B. Kipping, *J. chem. Soc.* **1939**, 435; H. Schinz & G. Schäppi, *Helv.* **30**, 1483 (1947); A. Caliezi & H. Schinz, *Helv.* **34**, 879 (1951); G. R. Clemon & B. K. Davison, *J. chem. Soc.* **1951**, 447.

durch Behandlung von XI mit PBr_3 in Gegenwart von Pyridin in Petrolätherlösung¹¹⁾. Der Ester XIII wurde auf diese Weise in einer einzigen Operation erhalten. Gleichzeitig gebildete, höher siedende Phosphorigsäureester ergaben bei der Thermolyse weitere Mengen von XIII, so dass man eine Gesamtausbeute von 50% erreichte.

Ein Wasserabspaltungsversuch an XI mit SOCl_2 -Pyridin ergab ein unbrauchbares Gemisch verschiedener Reaktionsprodukte, wie dies bei β -Hydroxyestern der aliphatischen Reihe schon oft beobachtet worden war¹²⁾.

Durch Verseifung des Dienesters XIII mit einer konz. Lösung von KOH in Glykol-monomethyläther gewann man die freie Säure VII. Diese Verbindung, das 3,6-Dimethyl-3-carbohydroxy-heptadien-(1,5), ein Isomeres der Geraniumsäure, der Lavandulylsäure und der 2,7-Dimethyl-octadien-(2,6)-säure⁶⁾ ist eine bei 95°/0,1 Torr siedende Flüssigkeit. Sie wurde durch das Benzyl-isothiuroniumsalz vom Smp. 124–125° charakterisiert.

Wir haben auch den der Säure VII entsprechenden Alkohol, das 3,6-Dimethyl-3-hydroxymethyl-heptadien-(1,5) (XIV) und den Aldehyd, das 3,6-Dimethyl-3-formyl-heptadien-(1,5) (XV) bereitet, um sie mit Geraniol und Citral zu vergleichen.

Der Alkohol XIV wurde durch Reduktion der Säure VII mit LiAlH_4 in Ätherlösung gewonnen. Er zeigte Sdp. 95°/11 Torr; $d_4^{21} = 0,8742$; $n_D^{21} = 1,4691$; M_D ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ $\sqrt{2}$ 48,97; gef. 49,14. Das Produkt erinnert geruchlich an die grünen Blätter von Geranien; es steht in dieser Beziehung dem Lavandulol näher als dem Geraniol. Das Acetat riecht fruchtartig. Das Allophanat und das 3,5-Dinitrobenzoat waren schmierig¹³⁾.

Durch Oxydation von XIV mit CrO_3 -Pyridin wurde der Aldehyd XV vom Sdp. 72–73°/12 Torr hergestellt. Er roch ähnlich wie Citral, jedoch schien die Note etwas milder. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmolz bei 98–100°. Das Diäthylacetal, Sdp. 103–104°/12 Torr, zeigte schwachen Geruch nach grünen Blättern.

Lavandulol und Artemisiaketon sind in der Natur nur wenig verbreitet. Trotzdem ist z. B. Lavandulylacetat für die Qualität des Lavendelöls von Bedeutung. Man darf daher annehmen, dass unregelmässig gebaute Terpenverbindungen, den regelmässigen in kleinen Mengen beigemischt, zu den oft so schwer definierbaren Geruchsnuancen von manchen ätherischen Ölen beitragen dürften.

Cyclisation von 3,6-Dimethyl-3-carbohydroxy-heptadien-(1,5) mit Ameisensäure-Schwefelsäure

Es war nun zu prüfen, ob sich die Säure VII – ähnlich wie das Artemisiaketon – cyclisieren lasse und ob sich dabei ein Sechsring bilde, d. h. ob infolge des Ersatzes einer CH_3 - durch eine COOH -Gruppe die Retropinakolin-Umlagerung wirklich ausbleibe.

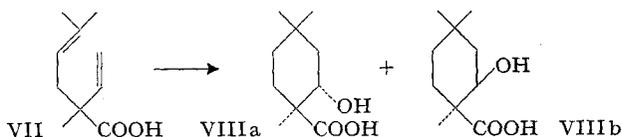
¹¹⁾ Analog der Darstellung von Geraniumsäureester aus β -Hydroxy- α,β -dihydrogeraniumsäureester, L. RUZICKA & H. SCHINZ, *Helv.* **23**, 959 (1940).

¹²⁾ Dieser Versuch ist im exp. Teil nicht beschrieben.

¹³⁾ Im Gegensatz zu den Alkoholen der Skelette I, III und IV.

Da die Säure VII am C-Atom 2 keine CH_3 -Gruppe trägt, wählte man zur praktischen Ausführung des Ringschlusses Bedingungen, die sich bei der ähnlich gebauten 2,7-Dimethyl-octadien-(2,6)-säure⁶⁾ bewährt hatten: die Substanz wurde mit dem für terpenartige Säuren üblichen Gemisch aus Ameisensäure und 6-Vol.-proz. konz. Schwefelsäure³⁾ auf 50–60° erwärmt.

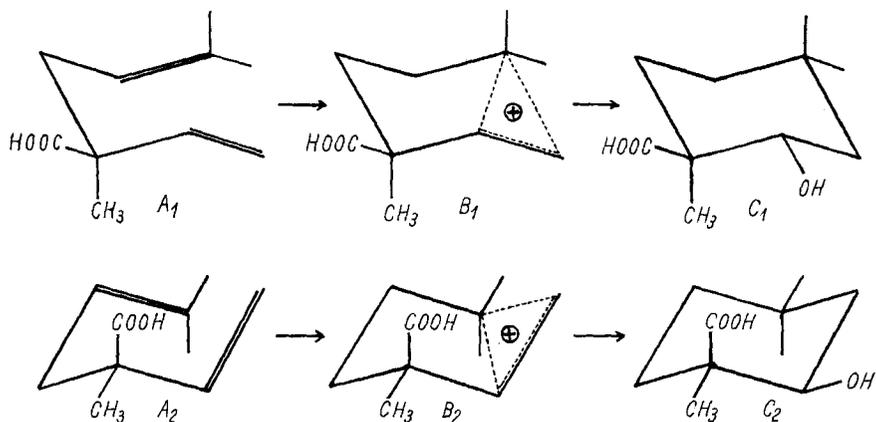
Aus dem Reaktionsgemisch liessen sich nach Abtrennung von Harz und flüssigen Anteilen ca. 40% eines kristallinen Produktes gewinnen. Dieses war ein Gemisch von zwei gesättigten Hydroxysäuren $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$, welche durch fraktionierte Kristallisation voneinander getrennt wurden. Der höchst schmelzende Anteil zeigte den Smp. (117) 121,5–122,5° und stellte eines der beiden Isomeren in praktisch reiner Form dar. Im tiefer schmelzenden Präparat vom Smp. ca. 85–90° war das andere Isomere stark angereichert. Die beiden Produkte waren schätzungsweise in etwa gleichen Mengen vorhanden.



Die Hydroxysäuren wurden durch Smp. und Mischprobe mit synthetisch hergestellten, bei 121,5–122,5° bzw. 87–88° (92°) schmelzenden Präparaten der beiden stereoisomeren 1,1,4-Trimethyl-4-carbohydroxy-cyclohexanole-(3) (siehe nächstes Kapitel) als VIIIa und VIIIb identifiziert.

Dass sich bei der Cyclisation von VII nicht eine ungesättigte Ringsäure der gleichen Bruttoformel, sondern das Hydrat bildet, steht in Übereinstimmung mit Beobachtungen bei ähnlich gebauten Substanzen¹⁴⁾.

Der Cyclisationsmechanismus wird durch nachstehende Formeln veranschaulicht. Die Ausgangssäure VII ist in ihren beiden «Sesselfaltungen» A_1 und A_2 dargestellt. Für das beim Ringschluss als Zwischenprodukt auftretende



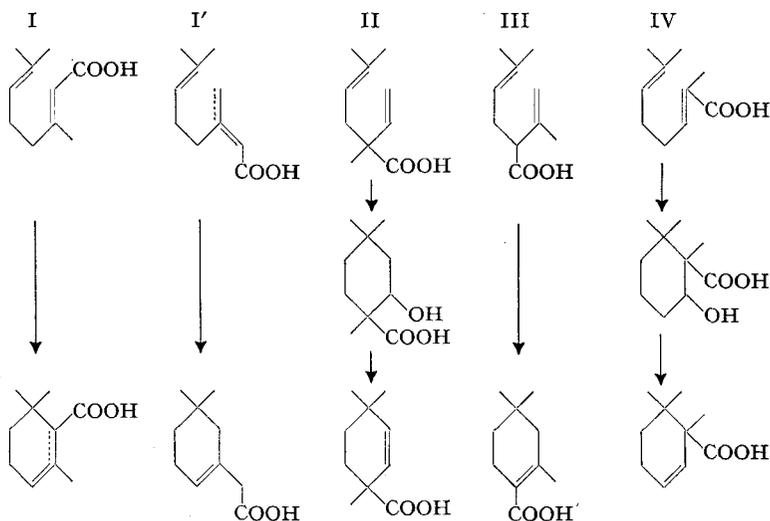
¹⁴⁾ R. HELG & H. SCHINZ, *Helv.* **35**, 2406 (1952); H. KAPPELER, A. ESCHENMOSER & H. SCHINZ, *Helv.* **36**, 1877 (1953).

cyclische Ion ist auf Grund neuerer Erkenntnisse¹⁵⁾ die anchimerische Form B₁ bzw. B₂ gewählt. Dieses Ion stabilisiert sich mit einem Formylrest. Erfolgt dessen Eintritt nach dem Prinzip der «antiplanaren Addition»¹⁵⁾, muss er äquatoriale Lage einnehmen. Bei der Aufarbeitung wird er verseift und durch den OH-Rest ersetzt. Auf diese Weise gelangt man zu den Hydroxysäuren C₁ (trans) und C₂ (cis) (VIIIa und VIIIb).

Das Schema zeigt, dass das Mengenverhältnis der bei der Cyclisation erhaltenen stereoisomeren Hydroxysäuren dem Verhältnis der beiden Sesselfaltungen im aliphatischen Ausgangsmaterial entspricht, wobei allerdings vorausgesetzt wird, dass der Vorgang in beiden Fällen gleich verläuft.

Durch die Synthese und die Cyclisation der Säure VII wurde die noch vorhandene Lücke im System der echten, d.h. cyclisierbaren Monoterpentypen ausgefüllt.

Zur Übersicht sind nachstehend als Vertreter der vier Typen die entsprechenden Säuren und ihre Cyclisationsprodukte vergleichsweise aufgeführt. Die aliphatische Kette I' unterscheidet sich von I durch *cis*-Form an der α,β -ständigen Doppelbindung, wodurch leicht Verschiebung nach β,γ stattfindet. Beim Ringschluss entsteht dann die Allo-cyclogeraniumsäure¹⁶⁾. Die Geranylkette kann also zu zwei cyclischen Isomeren mit verschiedenen Skeletten führen. Bei den unregelmässigen Typen II und IV erhält man bei der Cyclisation gesättigte Hydroxysäuren. In der Tab. sind auch deren Dehydratationsprodukte angegeben, um sie in Parallele zu setzen mit den Cycloprodukten von I und III. Wir möchten die Skelette I, II, III und IV für praktische Zwecke Geraniol-, Artemisia-, Lavandulol- und Carvestren-Typ nennen.



¹⁵⁾ G. GAMBONI, H. SCHINZ & A. ESCHENMOSER, *Helv.* **37**, 964 (1954); A. ESCHENMOSER, L. RUZICKA, O. JEGER & D. ARIGONI, *Helv.* **38**, 1890 (1955); P. A. STADLER, A. NECHVATAL, A. J. FREY & A. ESCHENMOSER, *Helv.* **40**, 1373 (1957).

¹⁶⁾ CH. VODOZ & H. SCHINZ, *Helv.* **33**, 1035, 1040 (1950); H. KAPPELER, H. GRÜTTER & H. SCHINZ, *Helv.* **36**, 1862 (1953).

Die beiden Hydroxysäuren vom Smp. 121,5–122,5° bzw. 87–88° zeigten die pK_{MCS}^* -Werte 6,92 bzw. 6,54²¹⁾. Nach Beobachtungen in andern Fällen kommt dem Isomeren mit dem höhern pK_{MC}^* -Wert in organischen Lösungsmitteln die *trans*-Form zu²²⁾. Die Säure vom Smp. 121,5–122,5° würde somit der Formel VIIIa und die Säure vom Smp. 87–88° der Formel VIIIb entsprechen. Damit steht auch die leichtere Verseifbarkeit des der hochschmelzenden Säure entsprechenden Esters XIXa bei der Reduktion von XVIII mit $NaBH_4$ in Übereinstimmung.

Das durch Hydrierung in saurer Lösung erhaltene Isomerengemisch war ungefähr gleich zusammengesetzt wie dasjenige von der Reduktion mit $NaBH_4$. Dagegen wurden bei der Hydrierung in alkalischer Lösung mehr tiefschmelzende Anteile gewonnen²³⁾. Dies steht in Widerspruch zum Erfahrungssatz von AUWERS & SKITA, nach dem sich in saurer Lösung vorwiegend *cis*-, in neutraler oder alkalischer Lösung mehr *trans*-Isomere bilden. Es sind jedoch noch andere Beispiele bekannt, bei denen dies nicht zutrifft²⁴⁾.

Das bei der Reduktion mit $NaBH_4$ in ca. 5% Ausbeute gebildete Diol XX war ebenfalls ein Stereoisomerengemisch (XXa und XXb). Ein Präparat, in dem die höher schmelzende Form angereichert war, schmolz unscharf bei 110–131°.

Cyclisation von 3,6-Dimethyl-3-carbohydroxy-heptadien-(1,5) mit Acetanhydrid-Schwefelsäure

Die Cyclisation mit Acetanhydrid und wenig konz. Schwefelsäure führt sowohl bei der Geraniumsäure (Typ I) als auch bei der Lavandulysäure (Typ III) unter Abspaltung von Wasser zu Piperitenon²⁵⁾. Citronellsäure (Typ I) gibt auf analoge Art Pulegon, β,γ -Dihydro-lavandulysäure (Typ III) Piperiton²⁵⁾. Diese drei Ketone besitzen das Gerüst des p-Menthans.

In gleicher Weise konnte die Säure VII zu einem Keton $C_{10}H_{14}O$ cyclisiert werden. Dieses muss in Analogie zu den erwähnten Ringketonen, deren Konstitution bewiesen ist, die Formel des 1,4-Dimethyl-4-vinyl-cyclohexen-(1)-on-(3) (XXI) besitzen. Seine Bildung erklärt sich aus dem angegebenen Schema. Die Ausbeute betrug 12%.

²¹⁾ Wir danken Herrn Dr. W. SIMON für die Ausführung dieser Bestimmung. MCS bedeutet Methylcellosolve = Glykolmonomethyläther.

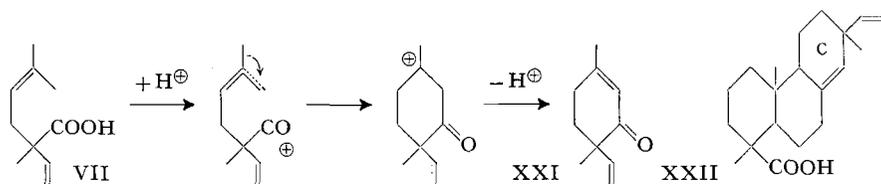
²²⁾ Mitteilung von Herrn Dr. SIMON; vgl. G. GAMBONI & H. SCHINZ, Helv. **39**, 1311 (1956), Anm. 8.

²³⁾ Es ist von Interesse, die Reduktion von XVIII mit derjenigen der beiden ähnlich gebauten β -Ketoester 1,1-Dimethyl-2-carbäthoxy-cyclohexanon-(3) und 1,1,2-Trimethyl-2-carbäthoxy-cyclohexanon-(3) zu vergleichen. Im ersten Fall erhält man ebenfalls ein Gemisch der zwei stereoisomeren Hydroxyester, im zweiten Beispiel bildet sich dagegen immer nur das eine der zwei möglichen Stereoisomeren; vgl. Anm. 14.

²⁴⁾ G. TSCHUDI & H. SCHINZ, Helv. **35**, 1230 (1952); ebenda, S. 1231, Anm. 2, ist weitere Literatur angegeben.

²⁵⁾ CH. BALANT, CH. A. VODOZ, H. KAPPELER & H. SCHINZ, Helv. **34**, 722 (1951); W. KUHN & H. SCHINZ, Helv. **36**, 161 (1953).

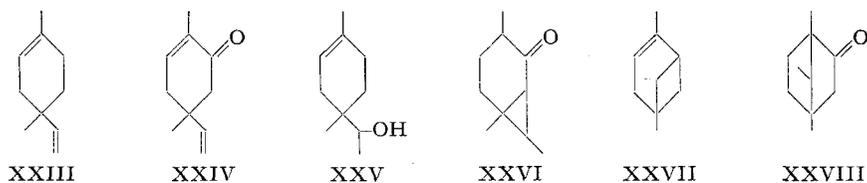
Das IR.-Spektrum des zwar nicht analysenrein erhaltenen Ketons zeigte eine konj. $\nu(\text{CO})$ -Bande bei 1670 cm^{-1} sowie eine $\nu(\text{CC})$ ($\text{CH}_2=\text{CH}$ -)Bande bei 1640 cm^{-1} und eine entsprechende $\delta(\text{CH})$ ($\text{CH}_2=\text{CH}$ -)Bande bei 910 cm^{-1} .



Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmolz bei $140\text{--}141^{\circ}$ und zeigte im UV.-Spektrum $\lambda_{\text{max}} 380\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,3$. Damit ist der α, β -ungesättigte Charakter des Ketons bestätigt. Zum Nachweis der Vinylgruppe mittels des IR.-Spektrums ist das Dinitrophenylhydrazon nicht geeignet, da auch das entsprechende Derivat des Tetrahydroketons eine, offenbar vom Phenylhydrazinrest stammende, Absorption bei 910 cm^{-1} aufweist.

Die Formel XXI ist noch von besonderem Interesse, weil sie an den Ring C der d-Pimarsäure (XXII) erinnert, bei dem sich ebenfalls eine Methyl- und eine Vinylgruppe am gleichen C-Atom befinden.

Es ist klar, dass sich von sämtlichen monocyclischen Terpenverbindungen mit p-Menthangerüst nach der Art von XXI gebaute Analoga formal ableiten lassen. Es seien z. B. das «Limonen, Carvon, α -Terpineol von Typ II» (XXIII, XXIV, XXV) genannt.



Bei den bicyclischen Systemen bemerkt man, dass kein Thujanskelett vom Typ II möglich ist. Dagegen kann man ein Caran-, Pinan- und Camphan-Gerüst konstruieren, wie die Formeln von «Caron, Pinen und Campher von Typ II» (XXVI, XXVII, XXVIII) zeigen.

Auch von Typ IV sind mono- und bicyclische Verbindungen möglich. Sie leiten sich vom m-Menthane ab. Ein Beispiel ist das bekannte Carvestren, das durch Isomerisation von Carenen entsteht. In der bicyclischen Reihe ist hier auch ein Thujanskelett denkbar.

Ebenso wie die aliphatischen «unregelmässigen» Terpenverbindungen könnten auch solche cyclische Vertreter ein gewisses Interesse bieten. Versuche zu ihrer synthetischen Herstellung dürften sich aus theoretischen und praktischen Gründen lohnen.

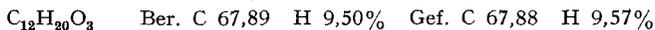
Wir danken der Firma FIRMENICH & CIE, Genf, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁶⁾Synthese von 3,6-Dimethyl-3-carbohydroxy-heptadien-(1,5)²⁷⁾

Isoprenhydrobromid (IX) wurde durch Einleiten von 1 Mol trockenem HBr²⁸⁾ in frisch destilliertes, mit Eis-NaCl gekühltes Isopren²⁹⁾ unter Rühren hergestellt. Aus einem Ansatz mit 98 g Isopren erhielt man: 1. Sdp. 25–60°/70 Torr 23 g, Gemisch Isopren + Isoprenhydrobromid; 2. 63°/70 Torr 120 g (60%) Isoprenhydrobromid (IX). Eine nachgeschaltete Kühlfalle enthielt noch 20 g Isopren.

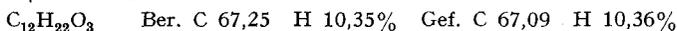
Isopentenyl-methyl-acetessigester (X). 18,5 g Na (0,8 Mol) löste man in 315 ml abs. Alkohol und liess langsam unter Rühren 117 g (0,8 Mol) C-Methylacetessigester (frisch destilliert, Sdp. 70°/14 Torr) zutropfen. Dabei fiel die Na-Verbindung des Ketoesters als voluminöser Niederschlag aus. Nun wurde langsam unter gelindem Erwärmen eine Lösung von 120 g (0,8 Mol) Isoprenhydrobromid (IX) in 315 ml abs. Alkohol in das Enolat eingetragen. Dabei verschwand der voluminöse Niederschlag allmählich, während sich gleichzeitig eine körnige Fällung von NaBr bildete. Zur Beendigung der Reaktion erhitze man das Gemisch 2 Std. unter Rückfluss.

Hierauf entfernte man den grössten Teil des Alkohols durch Abdestillieren. Der Rückstand wurde abgekühlt und mit Wasser versetzt, bis alles Salz in Lösung gegangen war. Das ausgefällte Öl wurde in Äther aufgenommen und die Ätherlösung zur Entfernung der Reste Alkohol mehrmals mit Wasser gewaschen. Aus der getrockneten Ätherlösung gewann man 145,3 g (85%) Kondensationsprodukt X, Sdp. 110°/12 Torr; $d_4^{22} = 0,9581$; $n_D^{22} = 1,4473$; M_D ber. für $C_{12}H_{20}O_3$ $\bar{1}$ 58,81; gef. 59,23.



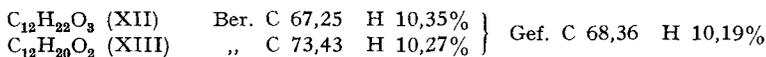
3,6-Dimethyl-3-carbäthoxy-hepten-(5)-ol-(2) (XI). Eine Lösung von 70 g (0,33 Mol) Ketoester X in 330 ml 95-proz. Äthanol versetzte man unter Rühren mit dem Vibromischer allmählich mit 4,0 g (0,105 Mol) NaBH₄. Die in kurzer Zeit gebildete Komplexverbindung bildete eine weisse Emulsion. Das Gemisch wurde noch 10 Std. weiter gerührt und hernach 24 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen. Dann destillierte man den Alkohol weitgehend ab (Kolonne). Die zurückbleibende gallertige Masse wurde zur Zersetzung des Komplexes mit Wasser versetzt. Das gebildete Öl nahm man in Äther auf und wusch die Ätherlösung mit Wasser. Aus der getrockneten Lösung gewann man bei der Destillation: 1. 45–85°/0,1 Torr 3 g, Vorlauf; 2. 96°/0,1 Torr 58 g (85%), Hydroxyester XI; 3. höher siedend, als Rückstand im Kolben gelassen ca. 5 g, Diol.

Analysenfraktion von 2: Sdp. 87°/0,01 Torr; $d_4^{22} = 0,9644$; $n_D^{22} = 1,4552$; M_D ber. für $C_{12}H_{22}O_3$ $\bar{1}$ 60,32; gef. 60,30.



Das Allophanat und das 3,5-Dinitrobenzoat waren schmierig.

Oxidoester XII. 2,25 g P₂O₅ wurden in 6 ml abs. Benzol suspendiert und in kleinen Portionen mit 6,0 g Hydroxyester XI versetzt. Das Gemisch färbte sich zuerst rosa und dann braun. Nun wurde das Benzol unter Normaldruck abdestilliert und der Rückstand mit Wasser und Äther durchgeschüttelt. Die Ätherauszüge wusch man mit verd. SodaaLösung und Wasser. Die getrocknete Ätherlösung lieferte 1,1 g (20%) eines Produktes vom Sdp. 92°/12 Torr. Der Rest blieb als Rückstand im Kolben.



Es lag ein Gemisch von 80% Oxidoester XII und 20% Dienester XIII vor.

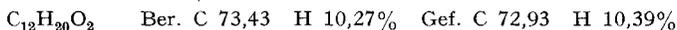
²⁶⁾ Die Smp. wurden in einem Cu-Block bestimmt; die Fadenkorrektur ist nicht berücksichtigt.

²⁷⁾ Mitbearbeitet von P. HOCH und F. KRACHER (Diplomarbeiten 1957).

²⁸⁾ Durch Einwirkung von Brom auf siedendes Tetralin gewonnen; HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, Bd. III, 865 (1923).

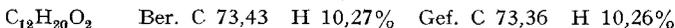
²⁹⁾ Vgl. L. CLAISEN, J. prakt. Chem. 213, 77 (1922/23).

3,6-Dimethyl-3-carbäthoxy-heptadien-(1,5) (XIII). – a) *Über das Bromid.* 2,0 g (0,007 Mol) PBr_3 wurden unter Kühlung mit Eis-NaCl mit 0,23 g abs. Pyridin vermischt und zu diesem Gemisch langsam und ebenfalls unter Kühlung 4,5 g (0,021 Mol) Hydroxyester XI getropft. Nach 30 Min. langem Stehen bei Zimmertemperatur wurde das Ganze 1 Std. auf 50–60° erwärmt. Das erkalte Produkt wurde mit Eiswasser und Äther durchgeschüttelt und die Ätherlösung mehrmals mit Wasser, verd. HCl, Wasser und zuletzt mit verd. Sodalösung und Wasser gewaschen. Die Destillation des Produktes aus der getrockneten Ätherlösung ergab 3,5 g (60%) Bromester vom Sdp. 115°/13 Torr. Diese wurden mit 3,0 g symm. Collidin 30 Min. unter Rückfluss erhitzt (Ölbad 170°). Das Reaktionsprodukt wurde mit Äther und Wasser ausgeschüttelt und die Ätherlösung mehrmals abwechselnd mit HCl und Wasser bis zur vollständigen Entfernung des Collidins und hernach mit wenig verd. Na_2CO_3 und Wasser gewaschen. Die Ätherlösung lieferte 2,1 g (87%, auf Bromid bezogen) annähernd reinen Dienester XIII. $d_4^{21} = 0,9100$; $n_D^{21} = 1,4500$; M_D ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $\sqrt{2}$ 58,33; gef. 57,92.



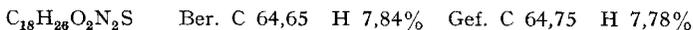
b) *Ohne Isolierung des Bromids.* Zu 19 g (0,07 Mol) PBr_3 in 20 ml Petroläther (tief-siedend) wurde unter starkem Rühren und Kühlen mit Eis-NaCl ein Gemisch von 34 g (0,16 Mol) Hydroxyester XI und 32 g (0,4 Mol) abs. Pyridin in 25 ml Petroläther langsam zugetropft. Nachdem alles eingetragen war, liess man das Gemisch 30 Min. bei Zimmertemperatur weiter rühren und erhitzte es hierauf 1 Std. unter Rückfluss zum Sieden des Petroläthers (Bad 85°).

Nach dem Abkühlen wurde der Kolbeninhalt mit Eiswasser und Äther durchgeschüttelt. Die Äther-Petroläther-Schicht wurde mehrmals abwechselungsweise mit Wasser, HCl, Wasser und zuletzt mit verd. Na_2CO_3 und Wasser geschüttelt. Das Produkt aus der getrockneten Äther-Petroläther-Lösung gab bei einer ersten Destillation im CLAISEN-Kolben 30 g Destillat vom Sdp. 80–150°/13 Torr. Da es wieder sauer reagierte, wurde es in Äther aufgenommen und mit Na_2CO_3 gewaschen. Bei einer zweiten, sehr langsamen Destillation im VIGREUX-Kolben, wobei Phosphorigsäureester durch Pyrolyse noch gutes Produkt ergaben, erhielt man: 1. 70–90°/12 Torr 3,5 g; 2. 90–93°/12 Torr 14 g; 3. 93–150°/12 Torr 9,5 g. Aus dem Vor- und Nachlauf (Fraktionen 1 und 3) erhielt man durch weiteres Fraktionieren unter teilweiser Pyrolyse noch 1,0 g Produkt vom Sdp. 90–93°/12 Torr, so dass die Ausbeute an XIII 15,0 g (50%) betrug. Nach abermaligem Waschen mit verd. Na_2CO_3 und Wasser wurde eine Mittelfraktion, Sdp. 91–92°/12 Torr, abgetrennt. $d_4^{20} = 0,9074$; $n_D^{20} = 1,4491$; M_D ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $\sqrt{2}$ 58,33; gef. 58,04.



3,6-Dimethyl-3-carbohydroxy-heptadien-(1,5) (VII). 6 g KOH wurden in 17 ml Äthylenglykol-monomethyläther unter Rückfluss gelöst und darauf 9,7 g Dienester XIII eingetragen. Das Gemisch wurde 4 Std. unter Rückfluss erhitzt (Bad 150°). Nach Absaugen des Lösungsmittels, zuerst im partiellen und dann im vollen Wasserstrahlvakuum wurde der Rückstand mit Wasser versetzt. Spuren Neutralteil wurden mit Äther ausgezogen. Die wässerig-alkalische Lösung wurde unter Kühlung mit HCl 1:1 angesäuert (Kongo) und die in Freiheit gesetzte Säure VII in Äther aufgenommen. Die Destillation ergab 7,7 g (93%) Säure vom Sdp. 94–97°/0,1 Torr. Mittelfraktion, Sdp. 95°/0,1 Torr. Das nicht ganz analysenreine Produkt (C 1% zu tief) zeigte: $d_4^{21} = 0,9605$; $n_D^{21} = 1,4679$; M_D ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ $\sqrt{2}$ 48,98; gef. 48,65.

Benzyl-thiuroniumsalz: Smp. nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton 124–125°.



3,6-Dimethyl-3-hydroxymethyl-heptadien-(1,5) (XIV). 2,4 g pulverisiertes LiAlH_4 (0,063 Mol entspr. 110% Überschuss) wurden mit 50 ml abs. Äther verrührt und bei Zimmertemperatur allmählich 6,7 g Säure VII (0,040 Mol) in 10 ml Äther versetzt. Dann erhitzte man das Gemisch 2½ Std. unter Rückfluss. Nach Abkühlen mit Eis-NaCl wurden hierauf unter Rühren 10 ml Wasser zugetropft. Dann goss man den Kolbeninhalt auf 150 ml eisgekühlte 10-proz. H_2SO_4 . Nach Abtrennen der Ätherlösung sättigte man die

wässrige Schicht mit $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ und schüttelte sie zweimal mit frischem Äther durch. Die vereinigten Ätherlösungen wurden mit wenig verd. NaOH und Wasser geschüttelt. Die getrocknete Ätherlösung wurde durch Abdestillieren über eine Kolonne vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand gab 5,2 g (85%) Alkohol XIV vom Sdp. 94–97°/12 Torr und 0,65 g Nachlauf vom Sdp. 104–120°/12 Torr. Eine Analysenfraktion zeigte Sdp. 95°/12 Torr; $d_4^{25} = 0,8742$; $n_D^{25} = 1,4691$; M_D ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ $\left[\frac{1}{2}\right] 48,97$; gef. 49,14.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$ Ber. C 77,86 H 11,76% Gef. C 77,72 H 11,86%

Der Alkohol zeigte Geraniengeruch. Das Allophanat und das 3,5-Dinitrobenzoat waren schmierig.

Acetat von XIV. Eine Lösung von 0,6 g Alkohol XIV in 10 ml abs. Äther wurde mit 0,4 g Acetylchlorid (30% Überschuss) und dann portionenweise mit 0,4 g Pyridin in 5 ml Äther versetzt. Darauf erhitzte man das Gemisch $\frac{1}{4}$ Std. unter Rückfluss zum Sieden des Lösungsmittels. Das Reaktionsprodukt wurde nach Erkalten mit mehr Äther verdünnt und mit Wasser durchgeschüttelt. Man wusch die Ätherschicht mehrmals mit HCl und Wasser und schüttelte sie hierauf 5 Min. mit 2-n. NaOH tüchtig durch. Die Ätherlösung lieferte 0,7 g (83%) Acetat vom Sdp. 93–95°/11 Torr und fruchtartigem Geruch.

3,6-Dimethyl-3-formyl-heptadien-(1,5) (XV). 30 ml abs. Pyridin, die sich in einer Flasche von 100 ml Inhalt befanden, wurden bei 10° portionenweise und unter Rühren mit 3,1 g CrO_3 versetzt, so dass die Temperatur nie über 30° stieg³⁰⁾. Gegen Ende der Operation fiel der Komplex als gelber Niederschlag aus.

1,65 g Alkohol XIV, in 10 ml Pyridin gelöst, wurden nun eingetragen und das Ganze über Nacht bei Zimmertemperatur geschüttelt. Folgenden Tags wurde der Flascheninhalt auf Eis-HCl gegossen (Kongo). Der Niederschlag wurde abfiltriert und in einem Mörser mit Petroläther durchgeknetet. Das wässrige Filtrat sättigte man mit NH_4Cl und schüttelte es mit Petroläther aus. Die vereinigten Petrolätherlösungen wusch man mit verd. HCl und Wasser, trocknete sie und destillierte das Lösungsmittel mit einer Kolonne ab. Das Oxydationsprodukt gab bei der Destillation: 1. 72–73°/12 Torr 0,67 g (41%) Aldehyd XV; 2. 134° 0,23 g Nebenprodukt; 3. Rückstand Harz.

Der nicht ganz analysenrein erhaltene Aldehyd zeigte citralähnlichen Geruch.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Smp. nach dreimaligem Umkristallisieren aus CHCl_3 - CH_3OH 98–100°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_4$ Ber. C 57,82 H 6,05% Gef. C 57,80 H 6,02%

Diäthylacetal von XV. Ein Gemisch von 0,61 g Aldehyd XV, 0,74 g Ortho-ameisensäureester und 0,55 g abs. Äthanol versetzte man mit 4 Tropfen 7-proz. äthanolischer HCl. Es färbte sich zuerst violett und dann dunkelbraun. Nach 24stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur neutralisierte man die HCl mit 1-n. alkoholischer KOH. Dann wurde der Alkohol bei 30° im Vakuum abgesaugt. Den Rückstand schüttelte man mit Wasser und Äther. Die Ätherschicht wurde mehrmals mit Wasser nachgewaschen. Man erhielt aus dem Äther 0,73 g Diäthylacetal von Aldehyd XV vom Sdp. 103–104°/12 Torr. Es zeigte schwachen Geruch nach grünen Blättern.

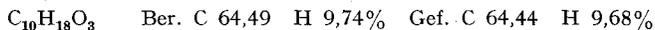
Cyclisation von 3,6-Dimethyl-3-carbohydroxy-heptadien-(1,5)²⁷⁾ mit Ameisensäure-Schwefelsäure

4,2 g Säure VII löste man in einem Gemisch von 6,6 ml 99-proz. Ameisensäure und 0,42 ml konz. H_2SO_4 . Das Ganze wurde im Lauf von 15 Min. auf 50° erwärmt und 2 Std. zwischen 50 und 60° Badtemperatur gehalten. Hierauf wurde die Hauptmenge HCOOH im Vakuum abgesaugt, der Rückstand mit Eiswasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde erschöpfend mit 2-n. NaOH und Wasser ausgezogen. Im Äther blieben Spuren Neutralteile. Die alkalischen Auszüge wurden mit HCl 1:1 (Kongo) angesäuert und die ausgefällte organische Säure in Äther aufgenommen. Der Rückstand der getrockneten Ätherlösung war viskos. Es war nicht möglich, aus dem Rohprodukt mit Hilfe von Äther-Petroläther und Abkühlen direkt Kristalle zu erhalten.

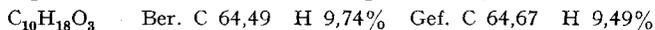
³⁰⁾ G. I. POOS, G. E. ARTH, R. E. BEYLER & L. H. SARETT, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 (1953).

Deshalb wurde das Produkt zur Abtrennung von die Kristallisation verhindernden Harzen aus einem CLAISEN-Kolben mit weitem Ansatz destilliert. Dabei gingen 3,0 g bei ca. $130^{\circ}/0,1$ Torr über. 1,0 g blieb als Rückstand im Kolben. Das Destillat löste man in Äther. Nach Zusatz von tiefsiedendem Petroläther und Abkühlen auf -10° konnten 1,1 g Kristalle abgetrennt werden. Diese bestanden aus einem Gemisch, von dem ein Teil bei $78-85^{\circ}$ und ein anderer bei $103-110^{\circ}$ schmolz. Aus der Mutterlauge liessen sich durch Einengen und nochmaligen Zusatz von Petroläther weitere 0,1 g Kristalle vom ungefähr gleichen Smp.-Intervall gewinnen. Die nicht kristallisierten Anteile löste man in viel Äther und schüttelte die Ätherlösung mit verd. Sodalösung und Wasser erschöpfend aus. Die Ätherlösung lieferte 0,4 g flüssige Neutralteile, die wahrscheinlich aus Lacton bestanden. Die aus den alkalischen Auszügen beim Ansäuern zurückgewonnene organische Säure wurde wieder mit Äther-Petroläther behandelt. Es liessen sich auf diese Weise zwei weitere, 0,42 g und 0,08 g betragende Kristallfraktionen gewinnen, welche jedoch mehr der tiefer schmelzenden Anteile enthielten. Der letzte Mutterlauerückstand (0,7 g) blieb flüssig; er bestand wahrscheinlich zur Hauptsache aus uncyclisiertem Ausgangsmaterial.

Die zuerst ausgefallenen kristallinen Säureanteile (1,1 + 0,1 g) lieferten nach viermaligem weiterem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther ein Produkt von annähernd konstantem, aber nicht ganz scharfem Smp. (117) $121,5-122,5^{\circ}$. Dieser wurde nicht erniedrigt beim Vermischen im Verhältnis 1:1 mit einem Präparat von 1,1,4-Trimethyl-4-carbohydroxy-cyclohexanol-(3) vom Smp. $121,5-122,5^{\circ}$.



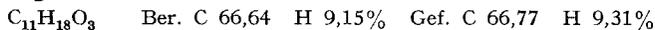
Aus den tiefer schmelzenden Anteilen wurde durch systematisches Umkristallisieren ein Produkt vom Smp. $85-90^{\circ}$ (Sintern von 75° an, Schmelze klar 93°) gewonnen, welches bei der Mischprobe mit einem Präparat von 1,1,4-Trimethyl-4-carbohydroxy-cyclohexanol-(3) vom Smp. $87-88^{\circ}$ (92°) ebenfalls keine Depression zeigte.



Synthese von 1,1,4-Trimethyl-4-carbohydroxy-cyclohexanol-(3)³¹⁾

1,1-Dimethyl-4-carbäthoxy-cyclohexanon-(3) (XVII). — a) Oxalstersynthese. 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3) (XVI) wurde mit Oxalsäure-diäthylester kondensiert und das Reaktionsprodukt decarboxyliert¹⁷⁾. Das erhaltene Produkt XVII gab ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Smp. 76° (aus CH_3OH).

b) Mit Diäthylcarbonat. 1,6 g NaH wurden in 15 ml abs. Äther aufgeschlemmt. Zu dieser Suspension wurden unter Rühren innert 10 Min. 7,4 g Diäthylcarbonat (110% Überschuss) und darauf 4,0 g 1,1-Dimethyl-cyclohexanon-(3) (XVI) getropft. Nach Stehenlassen über Nacht erhitze man das Gemisch 1 Std. zum gelinden Sieden. Dann versetzte man die abgekühlte braune Reaktionsmasse mit einigen Stückchen Eis und darauf mit 4 ml Eisessig. Das gebildete Na-Acetat löste man in wenig Wasser. Dann wurde das Gemisch mit Äther ausgeschüttelt, die Ätherlösung neutral gewaschen und getrocknet. Die Destillation des Rückstandes aus einem VIGREUX-Kolben gab: 1. $40-55^{\circ}/17$ Torr 2,2 g, hauptsächlich Diäthylcarbonat; 2. $120-122^{\circ}/17$ Torr 3,3 g (53%) Ketoester XVII; Rückstand 1,3 g. Fraktion 2 wurde redestilliert. Mittelfraktion: Sdp. $118^{\circ}/13$ Torr; $d_4^{25} = 1,0252$; $n_D^{25} = 1,4694$; M_D ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (Ketoform) 52,46; $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ $\left| \overline{1} \right|$ (Enolform) 53,51; gef. 53,86; EM_D für Ketoform + 1,40; für Enolform + 0,35.



2,4-Dinitrophenylhydrazon: Smp. 76° (aus CH_3OH), nicht erniedrigt beim Mischen mit einem Kontrollpräparat (XVII nach a) hergestellt).

1,1,4-Trimethyl-4-carbäthoxy-cyclohexanon-(3) (XVIII). Zu 3,7 g Na-Pulver (0,16 Mol) in 80 ml abs. Benzol liess man anfangs bei 0° und hernach bei Zimmertemperatur 30 g (0,15 Mol) 1,1-Dimethyl-4-carbäthoxy-cyclohexanon-(3) (XVII) langsam zutropfen. Dann erhitze man das Gemisch $1\frac{1}{2}$ Std. auf dem kochenden Wasserbad. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wurden langsam 45 g (0,32 Mol) CH_3J zugegeben und das Gemisch

³¹⁾ Zum Teil mitbearbeitet von D. ECKLIN (Diplomarbeit 1957) und K. FLEURY.

hierauf 12 Std. unter Rückfluss erhitzt. Dabei schied sich NaJ aus und das pH der Lösung sank auf ca. 7,5. Dann wurde das Gemisch mit Wasser und Äther durchgeschüttelt. Die Äther-Benzol-Lösung schüttelte man noch dreimal mit frischem Wasser. Das letzte Waschwasser gab dann beim Ansäuern keine Fällung mehr von XVII. Nach Trocknen der Äther-Benzol-Lösung wurden die Lösungsmittel über eine Kolonne abdestilliert. Der Rückstand gab mit FeCl_3 keine Rotfärbung mehr. Bei der Destillation erhielt man 25 g (78%) methylierten Ester XVIII vom Sdp. 63–64°/0,1 Torr. Mittelfraktion: Sdp. 63°/0,1 Torr; $d_4^{19} = 0,9940$; $n_D^{19} = 1,4489$; M_D ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ 57,08; gef. 57,27.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$ Ber. C 67,89 H 9,50% Gef. C 67,90 H 9,40%

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Smp. 111–111,5° (aus CH_3OH).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_4$ Ber. C 55,09 H 6,17% Gef. C 55,18 H 6,11%

1,1,4-Trimethyl-4-carbäthoxy-cyclohexanol-(3) (XIX). – a) Reduktion von XVIII in neutralem Medium. 10 g Ketoester XVIII wurden in 60 ml Feinsprit in Gegenwart von 10 g RANEY-Nickel bei Zimmertemperatur hydriert. Dauer der Operation 22 Std.; Aufnahme 1 Mol (1200 ml) H_2 . Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde das Lösungsmittel über eine Kolonne abdestilliert. Der Rückstand lieferte 6 g Reduktionsprodukt (Stereoisomerenmisch XIX a und XIX b) vom Sdp. 114°/12 Torr. Mittelfraktion: $d_4^{21} = 0,9922$; $n_D^{21} = 1,4514$; M_D ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ 58,59; gef. 58,20.

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ Ber. C 67,25 H 10,35% Gef. C 67,29 H 10,43%

Der Ester XIX wurde zur Verseifung mit einer 40-proz. Lösung von KOH in Amylalkohol 5 Std. zum Sieden des Lösungsmittels erhitzt. Der Amylalkohol wurde darauf so gut wie möglich im Vakuum entfernt und der Rückstand in neutrale (wenig) und saure Teile getrennt. Die erhaltene Rohsäure erstarrte kristallin. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther erhielt man ein Präparat (Gemisch VIII a und VIII b), das sich folgendermassen verhielt: 77° beginnendes Schmelzen, 83° schwache Meniskusbildung, 97° ca. zur Hälfte geschmolzen, 109° vollständig geschmolzen.

b) Reduktion von XVIII in alkalischem Medium. 7,0 g Ketoester XVIII wurden in 40 ml Feinsprit unter Zusatz von 1 ml 10-proz. äthanolischer KOH in Gegenwart von 10 g RANEY-Nickel hydriert. Nach 13 Std. war die Hydrierung beendet. Aufnahme 1 Mol (850 ml) H_2 . Das Reduktionsprodukt zeigte Sdp. 117–118°/13 Torr. Mittelfraktion: $d_4^{21} = 0,9921$; $n_D^{21} = 1,4508$; M_D ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ 58,59; gef. 58,13.

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ Ber. C 67,25 H 10,35% Gef. C 67,17 H 10,45%

Die entsprechende Säure VIII, die bei der Verseifung erhalten wurde, zeigte nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther: 77° beginnendes Schmelzen, 81° schwache Meniskusbildung, 95° ca. zur Hälfte geschmolzen, 107° vollständig geschmolzen.

c) Reduktion von VIII in saurem Medium. 4,0 g Ketoester XVIII wurden in 15 ml Eisessig in Gegenwart von 0,35 g PtO_2 hydriert. Dauer 70 Std. Aufnahme 1 Mol H_2 . Eine Mittelfraktion des Reaktionsproduktes zeigte: Sdp. 114°/12 Torr; $d_4^{21} = 0,9825$; $n_D^{21} = 1,4511$; M_D ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ 58,59; gef. 58,74.

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ Ber. C 67,25 H 10,35% Gef. C 67,86 H 10,69%

Dieses Produkt war also weniger rein als dasjenige von a) und von b); die Daten für d) sind deshalb nicht zum Vergleich geeignet.

Allophanat: Smp. nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol-Petroläther 141–149°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_2$ Ber. C 55,98 H 8,05% Gef. C 56,06 H 8,08%

Die bei der Verseifung erhaltene Säure VIII zeigte nach zweimaliger Reinigung aus Äther-Petroläther: 84° beginnendes Schmelzen, 85° schwache Meniskusbildung, 95° ca. Hälfte geschmolzen, 110° vollständig geschmolzen.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$ Ber. C 64,49 H 9,74% Gef. C 64,49 H 9,72%

d) Reduktion von XVIII mit NaBH_4 . – d₁) in CH_3OH unter Wasserzusatz. 0,90 g pulverisiertes NaBH_4 (0,024 Mol) wurden in eine Mischung von 15 ml CH_3OH und 3 ml Wasser eingetragen. Dann wurde eine Lösung von 5,25 g (0,024 Mol) Ketoester XVIII in 10 ml CH_3OH zugetropf und das Ganze über Nacht bei Zimmertemperatur stehen-

gelassen. Hierauf wurde das CH_3OH abgesaugt. Den Rückstand versetzte man mit Wasser und nahm das Reduktionsprodukt in Äther auf. Die alkalischen Wässer gaben beim Ansäuern mit HCl 0,2 g Hydroxysäure VIII, entstanden durch partielle Verseifung von Hydroxyester XIX während der Reduktion und der Aufarbeitung. Die Säure zeigte nach einmaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther den Smp. 121,5–122,5°. Bei weiterem Umkristallisieren stieg der Smp. nicht mehr.

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$ Ber. C 64,49 H 9,74% Gef. C 64,23 H 9,57%

Das neutrale Reduktionsprodukt gab bei der Destillation: 1. 112–114°/12 Torr 3,5 g Hydroxyester XIX; $n_D^{20} = 1,4509$; 2. 114–120°/12 Torr 0,5 g, z. T. kristallisiert, Gemisch Hydroxyester XIX und Diol XX; 3. höher, nicht ausdestilliert 0,2 g, kristallisiert, Diol XX. Mittelfraktion von 1:

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ Ber. C 67,25 H 10,35% Gef. C 67,17 H 10,25%

Der Destillationsrückstand wurde aus Äther-Petroläther umkristallisiert und schmolz dann bei 87–98°. Nach fünfmaliger Reinigung aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch zeigte das Diol (Gemisch XX a und XX b) folgendes Verhalten: 110° beginnendes Schmelzen, 130° zur Hälfte und 131° ganz geschmolzen.

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$ Ber. C 69,72 H 11,70% Gef. C 69,56 H 11,55%

1,0 g Hydroxyester XIX wurde mit einer Lösung von 0,6 g KOH in 1 ml Äthylenglykol-monomethyläther 5 Std. unter Rückfluss erhitzt (Bad 150°). Der Glykoläther wurde hierauf im Vakuum bei 60° abdestilliert. Den Rückstand nahm man in Wasser auf und schüttelte Spuren Neutralsubstanz mit Äther aus. Die wässrig-alkalische Lösung wurde angesäuert und die Hydroxysäure in Äther aufgenommen. Erhalten 0,74 g Säure VIII. Sie zeigte nach einmaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther: 96° beginnendes Schmelzen, 108° Hälfte geschmolzen, 109° ganz geschmolzen.

d_2 in $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ohne Wasserzusatz. Eine Lösung von 50 g Ketoester XVIII (0,236 Mol) in 200 ml 95-proz. Äthanol, die sich in einem Dreihalbskolben befand, wurde unter Rühren mit dem Vibrator portionenweise mit 3,0 g NaBH_4 (0,079 Mol, entspr. ca. 20% Überschuss) in der Weise versetzt, dass die Temperatur nie über 15° stieg. Das Gemisch nahm allmählich ein milchiges Aussehen an. Dann rührte man noch $\frac{1}{2}$ Std. bei der gleichen Temperatur (d. h. unterhalb 15°) und hernach 7 Std. bei Zimmertemperatur weiter. Nun wurde das Gemisch in einen CLAISEN-Kolben umgegossen und der Alkohol bei 40–50° (Aussentemperatur) unter 40 Torr abdestilliert und in Kältemischung aufgefangen. Bei der Redestillation aus einem WIDMER-Kolben wurden aus dem Äthanol 0,5 g Reduktionsprodukt gewonnen, welches man mit dem Rückstand vereinigte. Dieser wurde mit Äther und Eiswasser durchgeschüttelt. Die wässrig-alkalische Lösung gab beim Ansäuern 0,8 g hochschmelzende Hydroxysäure, Smp. nach einmaligem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther 121,5–122,5°. Die neutrale Ätherlösung lieferte bei der Aufarbeitung 42,0 g (84%) Hydroxyester XIX vom Sdp. 125–130°/17 Torr.

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ Ber. akt. «H» 0,47% Gef. 0,42%

Im Kolben blieben 2,5 g Kristalle von Diol XX.

5 g Hydroxyester XIX wurden mit einer 60-proz. Lösung von KOH in Glykolmonomethyläther versetzt und die Säure wie oben isoliert. Nach einmaliger Reinigung aus Äther-Petroläther, Smp. ungefähr wie bei d_1 . Durch mehrmaliges weiteres systematisches Umkristallisieren aus diesem Lösungsmittelgemisch konnte schliesslich ein Präparat von annähernd konst. Smp. (115°) 121–122° und aus den tiefer schmelzenden Anteilen ein solches vom Smp. 87–92° (Hauptmenge 87–88°) abgetrennt werden.

Von den Präparaten Smp. 121,5–122,5° und 87–88° (92°) wurden die pK-Werte bestimmt (vgl. theor. Teil).

Cyclisation von 3,6-Dimethyl-3-carbohydroxy-heptadien-(1,5) mit Acetanhydrid-Schwefelsäure

4,0 g Säure VII wurden mit 12 g Acetanhydrid vermischt, darauf mit 0,6 ml konz. H_2SO_4 versetzt und das Ganze 1 Std. unter Rückfluss erhitzt (Bad 165°). Dann wurde

das Reaktionsgemisch zur Hydrolyse von Acetanhydrid und Enolacetat mit 8 ml Wasser auf dem Dampfbad erhitzt. Das braun gefärbte, erkaltete Gemisch wurde darauf dreimal mit Äther ausgeschüttelt. In der Wasserschicht blieben ca. 2 g Harze suspendiert, die vom Äther nicht gelöst worden waren. Die ätherische Lösung wusch man mit verd. NaOH und Wasser. Das aus der getrockneten Ätherlösung gewonnene Produkt destillierte man aus einem CLAISEN-Kolben: 1. 95–110°/12 Torr 0,58 g; 2. 110–130°/12 Torr 0,12 g; 3. Rückstand 0,6 g.

Fraktion 1 enthielt das Keton XXI; eine im VIGREUX-Kolben abgetrennte Mittelfraktion zeigte jedoch um 4% zu tiefe C-Werte. Da das Produkt vielleicht immer noch Enolacetat enthielt, wurde es mit 0,7 ml 7-proz. äthanolischer HCl 1 Std. am Rückfluss erhitzt (Umesterung). Darauf wurden Äthanol und evtl. gebildeter Essigester bei Atmosphärendruck abdestilliert. Der Rückstand lieferte 0,42 g (12% auf Ausgangssäure VII bezogen) Produkt vom Sdp. 95–99°/12 Torr. Das Keton war aber auch jetzt noch nicht rein. IR.-Spektrum siehe theor. Teil. Es liess sich auch mit GIRARD-Reagens P nicht reinigen, da es mit diesem kaum reagierte. Dagegen bildete es sehr leicht ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon. Smp. nach viermaligem Umkristallisieren aus CHCl_3 – CH_3OH 140–141°. UV.-Spektrum siehe theor. Teil.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4$ Ber. C 58,17 H 5,49% Gef. C 58,04 H 5,47%

0,15 g Keton XXI wurden in Gegenwart des gleichen Gewichtes von 4-proz. Pd– CaCO_3 in Feinspritzlösung bis zur Sättigung hydriert. Dauer 5 Std. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Tetrahydroketons schmolz nach fünfmaligem Umkristallisieren aus CH_3OH bei 115–117°. In den Mutterlaugen blieben tiefer schmelzende Anteile (Derivat von Dihydroketon enthaltend).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_4$ Ber. C 57,47 H 6,63% Gef. C 57,30 H 6,63%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Herr W. MANSER) ausgeführt. Das UV.-Spektrum wurde von Herrn G. NAVILLE in alkoholischer Lösung mit einem BECKMAN-Apparat, die IR.-Spektren von Herrn R. DOHNER mit einem Spektrophotometer Double-beam von PERKIN-ELMER, Modell A 21, aufgenommen.

Herrn Dr. A. ESCHENMOSER danken wir für anregende Diskussionen.

SUMMARY

3,6-Dimethyl-3-carbohydroxy-hepta-1,5-diene, a new isomer of geranic acid, characterized by the skeleton of artemisia ketone, has been synthesized. The corresponding alcohol and aldehyde have also been prepared and compared with geraniol and citral respectively.

By means of a mixture of formic and sulfuric acid, 3,6-dimethyl-3-carbohydroxy-hepta-1,5-diene is cyclized to a mixture of *trans*- and *cis*-1,1,4-trimethyl-4-carbohydroxy-cyclohexan-3-ol, as is shown by identification with authentic samples of the compounds mentioned.

Trans- and *cis*-1,1,4-trimethyl-carbohydroxy-cyclohexan-3-ol for comparison have been obtained by reduction of the corresponding ketoester by different methods.

By reaction with a mixture of acetanhydride and sulfuric acid, 3,6-dimethyl-3-carbohydroxy-hepta-1,5-diene is converted to a cyclic ketone to which the structure of 1,4-dimethyl-4-vinyl-cyclohex-1-ene-3-one is assigned.

3,6-Dimethyl-3-carbohydroxy-hepta-1,5-diene completes the systematics of monoterpene types.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich