

Nota: Les lecteurs qui auraient suivi les travaux spectroscopiques de MM. *Kehrmann*, *Speitel* et *Grandmougin*, publiés dans les *Berichte*, et concernant les mêmes substances, relèveront plusieurs différences dans les résultats.

Si quelques-unes sont le fruit d'observations nouvelles, la plupart des modifications semblent dues au fait que nous travaillons actuellement en solution acide avec des perchlorates stables, tandis que les premières recherches étaient effectuées à l'aide de chlorures ou de bromures, ce qui pouvait entraîner des chlorurations ou bromurations de la substance primitive.

Lausanne, Ecole de Chimie de l'Université, 24. III. 25.
M. Sandoz.

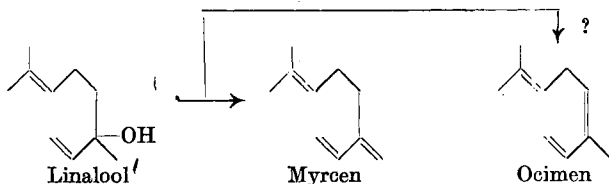
Höhere Terpenverbindungen XXIV ¹⁾).

Ringbildungen bei Sesquiterpenen. Totalsynthese des Bisabolens und eines Hexahydro-cadalins

von L. Ruzicka und E. Capato.

(2. IV. 25.)

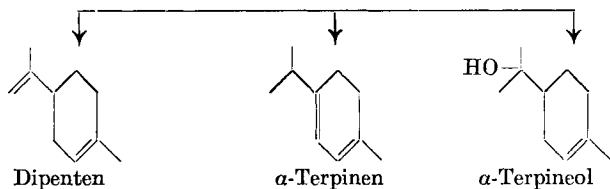
Es ist bekannt, dass die aliphatischen Terpene $C_{10}H_{16}$ sowie die aliphatischen Terpenalkohole $C_{10}H_{18}O$ bei geeigneter Behandlung mit Säuren in monocyclische Isomere übergehen, und zwar in Dihydroderivate des p-Cymols bzw. in deren Hydrate. Es hängt von der Stärke der angewandten Säure, der Dauer der Einwirkung und der Reaktionstemperatur ab, was für monocyclische p-Cymolderivate gebildet werden, ob Kohlenwasserstoffe oder Alkohole. Zur Durchführung dieser Cyclisationen arbeitet man im allgemeinen mit flüssigen Säuren, worin die organischen Verbindungen wenigstens teilweise löslich sind. Durch geeignete Anwendung gewisser fester, saurer Reagentien (z. B. Zinkchlorid, Kaliumbisulfat) gelingt es, bei Geraniol²⁾ und Linalool³⁾ die Wasserabspaltung auch so zu leiten, dass dabei ein aliphatisches Terpen (Myrcen und wohl auch Ocimen) entsteht. Zur Verdeutlichung der folgenden Ausführungen sind diese Reaktionen der aliphatischen Terpenverbindungen hier schematisch angedeutet:



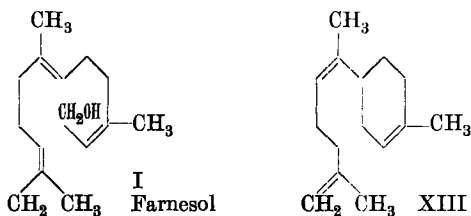
¹⁾ XXIII. Mitt. vgl. *Helv.* **7**, 875 (1924).

²⁾ F. W. Semmler, *B.* **24**, 682 (1893).

³⁾ Barbier, *C. r.* **132**, 1048 (1901).



Den Gegenstand folgender Arbeit bildet die Prüfung der Frage, ob bei den Sesquiterpenverbindungen ähnliche Ringbildungen auftreten. Systematische, formelmässig gestützte Untersuchungen liegen in dieser Richtung bisher nicht vor. *Semmler* und *Spornitz*¹⁾ konstatierten den Übergang des aliphatischen Sesquiterpens (a)²⁾ aus dem Java-Citronellöl in ein monocyclisches (b)²⁾ bei der Einwirkung konzentrierter Ameisensäure. Über die Konstitution dieser Verbindung ist aber nichts Näheres bekannt; wir halten es für möglich, dass es sich dabei um den Übergang unreinen Farnesens³⁾ (II) in unreines Bisabolen (IV—VI) handeln könnte. *Ruzicka*⁴⁾ erhielt beim Erhitzen des Farnesols I



mit Kaliumbisulfat ein aliphatisches Sesquiterpen (wohl Farnesen) (c)²⁾, das durch kurzes Kochen mit Ameisensäure einen monocyclischen (d)²⁾ Kohlenwasserstoff lieferte, für den die vorläufige Formel IV in Erwägung gezogen wurde. *Ruzicka*⁴⁾ erhielt ferner bei der Behandlung des d-Nerolidols (II) mit Essigsäure-anhydrid neben anderen Produkten ein aliphatisches Sesquiterpen (e)²⁾, wohl Farnesen, das beim kurzen Kochen mit Ameisensäure einen monocyclischen Kohlenwasserstoff lieferte (f)²⁾.

d_4^{15}	n_D^{15}	M_D
a 0,849	1,533	74,53
c 0,839	1,497	71,14
e 0,843	1,494	70,42
b 0,890	1,507	68,28
d 0,878	1,496	67,90
f 0,873	1,495	68,15

M_D für $C_{15}H_{24} \begin{smallmatrix} \overline{4} \\ 4 \end{smallmatrix}$ ber. = 69,61

M_D „ $C_{15}H_{24} \begin{smallmatrix} \overline{3} \\ 3 \end{smallmatrix}$ „ = 67,88

¹⁾ B. **46**, 4025 (1913).

³⁾ Helv. **6**, 498 (1923).

²⁾ Vgl. die Daten in folgender Tabelle.

⁴⁾ Helv. **6**, 490 (1923).

Die oben geäußerte Vermutung, dass es sich bei diesen Cyclisationen um die Bildung eines Kohlenwasserstoffes mit dem Kohlenstoffgerüste IV handeln könnte, beruht auf der Annahme, dass die Cyclisation in der Sesquiterpenreihe den gleichen Gesetzmässigkeiten unterworfen sei wie bei den Monoterpenen. Es wurde demgemäß auch als Ausgangskörper für die genaueren Studien der Cyclisation aliphatischer Sesquiterpenverbindungen das Nerolidol (II), das als „Linalool der Sesquiterpenreihe“ bezeichnet werden kann, gewählt. Das Linalool neigt nämlich merklich leichter zur Ringbildung als das Geraniol und so ist anzunehmen, dass auch das Nerolidol in dieser Beziehung eine grössere Reaktionsfähigkeit aufweisen wird als Farnesol. Ferner ist das Nerolidol jetzt nach der Synthese von *Ruzicka*¹⁾ leicht in grösseren Mengen in reiner Form zugänglich.

So ist zunächst in Analogie mit dem Übergange des Linalools (und ebenso Geraniols) beim Erhitzen mit Kaliumbisulfat in Myrcen (bezw. vielleicht auch Ocimen) die Bildung des α - und β -Farnesens (III bzw. IIIa) aus Nerolidol und Farnesol in umstehender Formelzusammenstellung formuliert.

Die Bildung der Kohlenwasserstoffe der Formeln IV bzw. V ist vollständig mit dem Übergange des Linalools in Dipenten in Analogie zu setzen. Der Kohlenwasserstoff VI würde dann dem Terpinolen entsprechen. Gerade wie Dipenten und Terpinolen das gleiche Dichlorhydrat (Dipenten-dichlorhydrat) liefern, so leitet sich auch von den isomeren Kohlenwasserstoffen IV—VI das gleiche Trichlorhydrat VIII ab. Ebenso leitet sich von diesen drei Kohlenwasserstoffen das gleiche Hydrat VII ab, das analog dem α -Terpineol formuliert ist. Letzteres wird bekanntlich bei verschiedenen Cyclisierungsoperationen des Linalools erhalten²⁾. Es wurde nun eine Reihe solcher Operationen mit dem totalsynthetisch hergestellten Nerolidol³⁾ ausgeführt und wir erhielten dabei monocyclische Produkte, die *ein bei 79—80° schmelzendes Trichlorhydrat ergaben, das nach Smp. und Mischprobe mit dem bekannten aus natürlichem Bisabolen (aus Opopanax-öl isoliert) gewonnenen, gleich schmelzenden Trichlorhydrat identisch ist.*

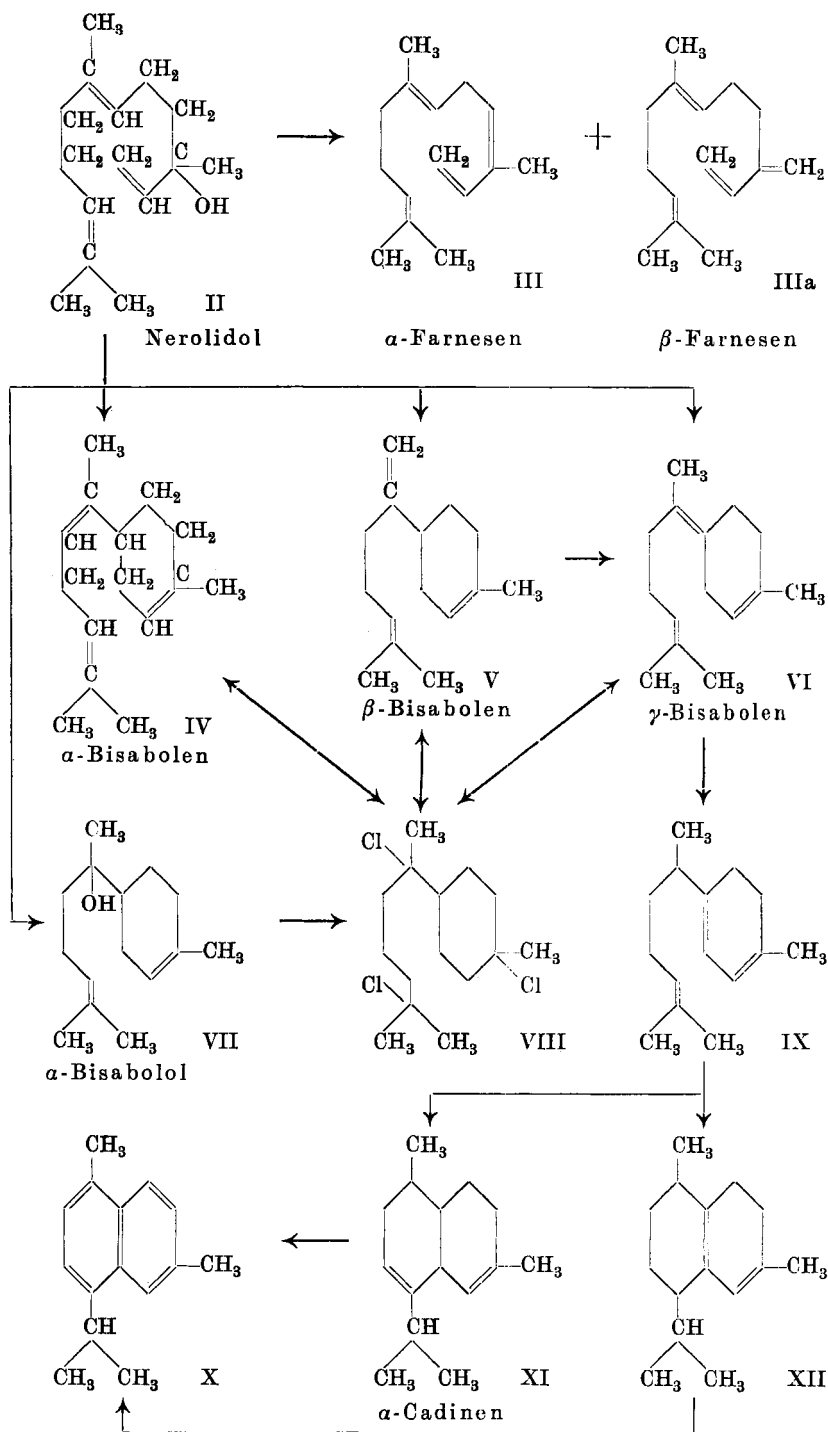
Die verschiedenen ausgeführten Cyclisierungsoperationen waren folgende (1—3).

1. Das beim Erhitzen des d,l-Nerolidols mit Essigsäure-anhydrid entstehende aliphatische Sesquiterpen (wohl Farnesen) gibt bei der Einwirkung von Eisessig-Schwefelsäure einen monocyclischen Sesquiterpenalkohol (wohl α -Bisabolol VII), der ins Bisabolen-trichlorhydrat überführbar ist.

¹⁾ Helv. **6**, 492 (1923).

²⁾ Vgl. besonders *Stephan*, J. pr. [2] **58**, 109 (1893).

³⁾ Das benützte Präparat verdanken wir der Firma *M. Naef & Co.* in Genf.



2. Ferner wurde beim 15-stündigen Schütteln des d,l-Nerolidols mit Ameisensäure in der Kälte neben einem in der Hauptsache aliphatischen Sesquiterpengemisch ein Gemisch von Sesquiterpenalkoholformiaten erhalten, woraus nach der Verseifung zunächst durch Behandlung mit Phtalsäure-anhydrid das vorhandene Farnesol entfernt wurde. Der Rest der Alkohole wurde der fraktionierten Destillation unterworfen, wobei neben etwas unverändertem Nerolidol (Sdp. ca. 143°, 12 mm) ein bei 154—156° (12 mm) siedender monocyclischer Sesquiterpenalkohol ($d = 0,9216$, $n_D = 1,4939$, $M_D = 70,17$) erhalten wurde, der sehr glatt Bisabolen-trichlorhydrat liefert. Es wird also in diesem Alkohol wohl das α -Bisabolol (VII) vorliegen, ev. mit einer Beimengung der anderen möglichen Monohydrate des Bisabolens.

3. Ebenso werden auch bei der Einwirkung von Eisessig-Schwefelsäure auf d,l-Nerolidol neben einem Sesquiterpengemisch Acetate erhalten, die (nach der Verseifung und Entfernung des Farnesols durch Erhitzen mit Phtalsäure-anhydrid) gemäss der Molekularrefraktion einen monocyclischen Sesquiterpenalkohol liefern, der wieder ins Bisabolen-trichlorhydrat überführbar war, also Bisabolol enthält.

Das aus dem so *totalsynthetisch* gewonnenen Bisabolen-trichlorhydrat durch Erhitzen mit Natriumacetat regenerierte Bisabolen ist nach seinen Daten

$$d = 0,871, n_D = 1,492, M_D = 67,99,$$

wie natürlich zu erwarten war, mit dem analog aus Naturprodukten isolierten Kohlenwasserstoff ($d = 0,871 - 0,873$, $n_D = 1,490 - 1,493$) identisch.

Das Bisabolen ist der nächst Cadinen und Caryophyllen in der Natur verbreitetste Sesquiterpenkohlenwasserstoff und wurde bisher in folgenden ätherischen Ölen¹⁾ beobachtet:

1. Bisabolmyrrhen-öl, *Tucholka*, Arch. Pharm. **235**, 289 (1897).
2. Limett-öl²⁾ (westind.), *Burgess* und *Page*, Soc. **85**, 414 (1904).
3. Opopanax-öl, *Schimmel & Co.*, Ber. dieser Firma **1890**, I. 34; **1904**, II. 69.
4. Bergamott-öl, *Burgess* und *Page*, Soc. **85**, 1327 (1904).
5. Öl aus Piper Volkensii C. D. C., *R. Schmidt* und *K. Weiling*, B. **39**, 652 (1906).
6. Citronen-öl, *Schimmel & Co.*, Ber. dieser Firma **1909**, II. 50.
7. Campher-öl, *Schimmel & Co.*, Ber. dieser Firma **1909**, II. 24.
8. Fichtennadel-öl (sibir.), *Wallach* und *Grosse*, A. **368**, 19 (1909).
9. Cardamomwurzel-öl (Indo-China), *Schimmel & Co.*, Ber. dieser Firma, **1911**, II. 104.
10. Sandelholz-öl³⁾ (westaustral.), *Schimmel & Co.*, Ber. dieser Firma, **1921**, 44.

¹⁾ Die aus verschiedenen Ölen isolierten Produkte sind nicht in allen Fällen durch Mischproben mit dem als Vergleichspräparat gewöhnlich benützten Opopanax-bisabolen-trichlorhydrat verglichen worden.

²⁾ Der danach von den Autoren vorgeschlagene Name Limen muss aus der Literatur als überflüssig gestrichen werden, da die Bezeichnung *Tucholka's* Bisabolen älter ist.

³⁾ Das Trichlorhydrat des daraus gewonnenen Bisabolens stellte uns die Firma *Schimmel & Co.* in freundlicher Weise zur Verfügung. Nach Smp. und Mischprobe bei 79 bis 80° war dasselbe sowohl mit dem synthetischen wie mit aus Opopanax-öl hergestelltem Trichlorhydrat identisch.

Es fragt sich nun zunächst, wie die bekannten chemischen Eigenschaften des Bisabolens mit den Formeln IV—VI bzw. der des Trichlorhydrats VIII harmonieren. Eine Stütze für das Vorhandensein von drei Doppelbindungen liegt nicht nur in der Molekularfraktion und der Bildung des Trichlorhydrats und Tribromhydrats, sondern *Semmler* und *Rosenberg*¹⁾ stellten auch durch katalytische Hydrierung das Hexahydro-bisabolen her. Schliesslich gewannen *Schmidt* und *Weilinger*²⁾ ein krystallisiertes Hexabromid. Oxydationsversuche oder andere chemische Reaktionen, deren Ergebnis sich irgendwie für eine nähere Konstitutionsaufklärung verwerten liesse, waren dagegen bisher nicht bekannt geworden. Es ist übrigens auch anzunehmen, dass der oxydative Abbau des aus dem Trichlorhydrat regenerierten Bisabolens infolge des Vorliegens eines Gemisches isomerer Kohlenwasserstoffe sicher einen wenig eindeutigen Verlauf nehmen wird. Denn ausser den Kohlenwasserstoffen IV—VI können noch analoge drei Isomere mit einer Isopropenyl-gruppe am Ende der Seitenkette vorliegen, entsprechend dem einen Schema XIII (Seite 260), die auch wieder das gleiche Trichlorhydrat VIII geben. Die Lage der Chloratome bei demselben macht es verständlich, dass durch wiederholte Chlorwasserstoffabspaltung und Wiederanlagerung immer wieder das gleiche Trichlorhydrat entsteht, ähnlich den Verhältnissen beim Dipenten.

Im regenerierten — und möglicherweise auch in dem natürlichen — Bisabolen dürfte also ein Gemisch von Kohlenwasserstoffen vorliegen, die als gemeinsames Charakteristikum den Übergang ins Trichlorhydrat VIII aufweisen. Dass diese aus zwingenden Analogiegründen angenommene Konfiguration richtig sein muss, kann ausserdem noch durch den Verlauf der energischeren Einwirkung von Säuren auf Nerolidol wesentlich gestützt werden.

Das α - und β -Bisabolen (IV und V) sind als „Dipentene der Sesquiterpenreihe“ aufzufassen, gerade wie das α -Bisabolol VII dem α -Terpineol entspricht. Bei andauerndem Kochen dieser Monoterpen-derivate mit starker Ameisensäure oder alkoholischer Schwefelsäure findet die Isomerisierungsreaktion in der Bildung des α -Terpinens (gemischt mit dem gleichfalls im Ringe zwei Doppelbindungen aufweisenden γ -Terpinen) ihren Abschluss. Die dem Ring benachbarte Doppelbindung wandert also unter Zwischenbildung des Terpinolens in den Ring. Diese allgemeine Gesetzmässigkeit³⁾ lässt bei der weiteren Isomerisierung des α - und β -Bisabolens unter Zwischenbildung des γ -Bisabolens (des „Terpinolens der Sesquiterpenreihe“) den Kohlenwasserstoff IX, das Analogon des α -Terpinens, erwarten. Zwischen zwei Doppelbindungen dieses Kohlenwasserstoffs IX ist nun wieder eine ähnliche Ringbildung möglich, wie wir sie vom Übergange des Linalools

¹⁾ B. 46, 769 (1913).

²⁾ B. 39, 652 (1906).

³⁾ Vgl. darüber auch *Ruzicka* und *Stoll*, Helv. 6, 849 (1923).

in Dipenten bzw. α -Terpinen her kennen. Es wäre so die Entstehung eines Hexahydro-cadalins zu erwarten, wobei die genaue Lage der Doppelbindungen bei demselben nicht sicher voraussagen ist. Am wahrscheinlichsten erscheint die Entstehung des Cadinens (XI) bzw. des Kohlenwasserstoffs XII.

In der Tat wurde bei stundenlangem Kochen des Nerolidols mit konzentrierter Ameisensäure ein Gemisch bicyclischer Sesquiterpene erhalten, das zwischen 115—130° (12 mm) sott, und dessen höher-siedender (125—126°) Anteil in seinen physikalischen Eigenschaften den in der Natur vorkommenden Hexahydro-cadalinen entspricht:

	Sdp. (12 mm)	d	n_D	M_D
Synthet.	125—126°	0,916	1,509	66,55
Natürl. (Mittelwerte) }	ca. 130°	ca. 0,917	ca. 1,509	ca. 66,5

Der tiefer siedende Anteil des Isomerisierungsprodukts besass geringere Dichte und Lichtbrechung. Beim Kochen dieses Kohlenwasserstoffgemisches mit alkoholischer Schwefelsäure werden die Eigenschaften nicht wesentlich geändert. Da kein krystallisiertes Dichlorhydrat zu gewinnen war, wurden diese Kohlenwasserstoffe mit Schwefel dehydriert, wobei in ähnlicher Ausbeute (ca. 30%) wie bei den natürlichen Hexahydro-cadalinen über das Pikrat Cadalin (X) erhalten werden konnte, das durch Smp. und Mischprobe des Pikrats und des Styphnats mit dem aus Cadinen entstandenen (sowie auch mit dem aus synthetischem¹⁾) Cadalin identifiziert wurde.

Durch diese *totale Synthese eines Hexahydro-cadalins* bei der Isomerisierung des Nerolidols ist nicht nur die Konstitutionsformel des dabei auftretenden Zwischenprodukts — des Bisabolens — gestützt, sondern auch *die schematische Arbeitshypothese des Einen von uns über den Aufbau der natürlichen Sesquiterpenverbindungen aus der regelmässigen Drei-isoprenkette fand somit eine experimentelle Begründung*. Die früher geäusserte Annahme²⁾, dass vielleicht auch in der Natur cyclische Sesquiterpenkörper aus solchen aliphatischen Isomeren entstehen könnten, gewinnt jetzt auf Grund der experimentellen Durchführung dieser Reaktionsreihe sehr an Wahrscheinlichkeit. Die Pflanzensäuren mögen mit Hilfe von Katalysatoren diese Ringbildungen bei tieferer Temperatur und geringerer Konzentration bewirken als es uns im Laboratorium möglich ist.

Man ist schliesslich durch diese Isomerisierungsreaktionen in der Sesquiterpenreihe zu einem analogen Zusammenhang zwischen den vier Gruppen (der aliphatischen, mono-, bi- und tricyclischen) gelangt, wie er schon seit langem zwischen den drei Gruppen der Terpene (der ali-

¹⁾ Ruzicka und Seidel, *Helv.* **5**, 369 (1922).

²⁾ Ruzicka und Stoll, *Helv.* **6**, 930 (1923).

übliche Nachweis des Bisabolens in ätherischen Ölen durch Sättigen der ätherischen Lösung der betreffenden Fraktionen mit trockenem Chlorwasserstoffgas zuverlässig sei oder ob sich bei dieser Behandlung auch aus einer vielleicht vorliegenden aliphatischen Verbindung Bisabolen-trichlorhydrat bilden könnte. Es wurde daher Nerolidol in dieser Weise mit Chlorwasserstoff behandelt, wobei jedoch nur ein krystallisiertes Tetrachlorhydrat erhalten wurde (wohl das des Farnesens). Es ist danach also anzunehmen, dass aliphatische Sesquiterpenkörper bei tiefer Temperatur in ätherischer Lösung mit Chlorwasserstoff keine Cyclisation erleiden und dass demnach das Bisabolen-trichlorhydrat tatsächlich aus Bisabolen entsteht.

Experimenteller Teil.

Behandlung des bei der Überführung von d,l-Nerolidol in Farnesol entstehenden Sesquiterpens (Farnesen) mit Eisessig-Schwefelsäure.

Ausgegangen wurde vom Sesquiterpen, das beim Erhitzen des Nerolidols mit Essigsäure-anhydrid erhalten wird und das nach L. Ruzicka¹⁾ in der Hauptsache aus einem aliphatischen Produkt mit folgenden Konstanten besteht:

Sdp. ca. 125° (12 mm), $d_4^{20} = 0,8410$, $n_D^{20} = 1,4836$

M_D für $C_{16}H_{24}$ $\left[\frac{1}{4} \right]$ Ber. 69,61, Gef. 69,34

31 gr dieses Sesquiterpens wurden mit 100 cm³ Eisessig und 0,5 gr Schwefelsäure 15 Stunden geschüttelt. Nach dem Eingiessen des Reaktionsgemisches in Wasser, Ausziehen mit Äther und Ausschütteln der ätherischen Lösung mit Natronlauge, wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand bei 1 mm Druck destilliert. Die Hauptmenge (= 22 gr) besteht noch aus fast unverändertem, bei 85°—95° siedendem Kohlenwasserstoff mit $d_4^{19} = 0,8494$, und der Nachlauf (= 7,5 gr) vom Sdp. 100°—130° stellt ein Acetat dar. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde der Kohlenwasserstoff nochmals mit 80 cm³ Eisessig und 1 gr Schwefelsäure 3 Tage geschüttelt, worauf etwa die Hälfte ins Acetat umgewandelt worden ist. Bei einer nochmaligen Behandlung des jetzt regenerierten Kohlenwasserstoffs mit Eisessig-Schwefelsäure findet auch nach 5-tägiger Einwirkung keine nennenswerte Acetatbildung mehr statt.

Das schliesslich zurückgewonnene Sesquiterpen wurde über Natrium destilliert, wonach es folgende Konstanten zeigt:

Sdp. 120°—122° (12 mm) $d_4^{15} = 0,8906$, $n_D^{15} = 1,4938$

M_D für $C_{15}H_{24}$ $\left[\frac{1}{2} \right]$ Ber. 66,14 Gef. 66,65

0,1203 gr Subst. gaben 0,3874 gr CO₂ und 0,1317 gr H₂O

$C_{15}H_{24}$	Ber. C 88,15%	H 11,85%
	Gef. „ 87,88%	„ 12,25%

¹⁾ Helv. 6, 501 (1923).

Das acetylierte Produkt zeigt folgende Konstanten:

$$\text{Sdp. } 120^{\circ} (0,5 \text{ mm}), \quad d_4^{16} = 0,9221, \quad n_D^{16} = 1,4781$$

Da nach der Analyse nicht ganz reines Acetat $C_{17}H_{28}O_2$ vorliegt, sondern wohl etwas Sesquiterpenalkohol beigemengt ist, wurde das Produkt durch Kochen mit alkoholischem Kali verseift. Der erhaltene Sesquiterpenalkohol siedet als farbloses Öl, das etwas dickflüssiger ist als Nerolidol, bei 105° — 110° (0,5 mm). Nach nochmaliger Fraktionierung zeigt ein mittlerer Anteil folgende Konstanten:

$$d_4^{17} = 0,9093 \quad n_D^{17} = 1,4871$$

$$M_D \text{ für } C_{15}H_{26}O \sqrt{2} \quad \text{Ber. } 69,86, \quad \text{Gef. } 70,25$$

0,0963 gr Subst. gaben 0,2873 gr CO_2 und 0,1040 gr H_2O

$C_{15}H_{26}O$ Ber. C 81,08% H 11,71%

Gef. „ 81,41% „ 12,08%

Es liegt hier wahrscheinlich in der Hauptsache das α -Bisabolol (Formel XII) vor, dem die anderen isomeren Monohydrate des Bisabolens beigemengt sein können. Nach dem Sättigen der absolut ätherischen Lösung dieses Alkohols mit trockenem Chlorwasserstoffgas unter Eiskühlung und Absaugen des Lösungsmittels im Vakuum (nach 2-tägigem Stehen) erstarrt der Rückstand weitgehend. Die nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol erhaltenen Krystallblättchen bestehen nach Smp. und Mischprobe 79° — 80° aus Bisabolen-trichlorhydrat.

Einwirkung von Eisessig-Schwefelsäure auf d,l-Nerolidol.

100 gr Nerolidol wurden unter Eiskühlung mit einem Gemisch von 300 gr Eisessig und 1,5 gr Schwefelsäure portionsweise versetzt und bei gewöhnlicher Temperatur 15 Stunden geschüttelt. Die blauschwarze Farbe der Lösung verschwindet beim Eingiessen in Wasser; das dabei ausgeschiedene rotbraune Öl wurde mit Äther gesammelt und die ätherische Lösung mit Natronlauge geschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers wurde das Reaktionsprodukt bei 12 mm destilliert und dabei folgende Fraktionen abgetrennt:

1. 110 — 130°	33,2 gr
2. 130 — 140°	25,8 „
3. 140 — 150°	9,8 „
4. 150 — 160°	17,6 „
5. 160 — 175°	5,6 „
Rückstand	15,0 „
Zusammen	106,0 gr

Bei der Behandlung des Nerolidols mit Eisessig-Schwefelsäure wird also hauptsächlich Wasser abgespalten. Ein Teil der Alkoholfraktion ist acetyliert, was schon aus der Zunahme des Gewichts beim Reaktionsprodukt folgt.

Das Sesquiterpen wurde nach Abtrennung der über 135° (12 mm) siedenden Anteile mehrmals über Natrium destilliert. Eine bei 122° bis 125° (12 mm) siedende Mittelfraktion besteht nach den Konstanten hauptsächlich aus aliphatischem Kohlenwasserstoff (Farnesen):

$$d_4^{18} = 0,8475 \quad n_D^{18} = 1,4869$$

M_D für $C_{15}H_{24}$ $\sqrt[4]{4}$ Ber. 69,61, Gef. 69,28

Die über 140° siedenden Fraktionen (Sesquiterpenalkohol und -acetat) wurden mit alkoholischem Kali zur Verseifung des Acetats gekocht. Das nach der üblichen Aufarbeitung gewonnene Öl wurde destilliert, wobei man 22 gr vom Sdp. 143°—170° (12 mm) erhielt. Eine bei 160°—165° siedende Fraktion besteht nach den Konstanten aus einem Gemisch aliphatischen und monocyclischen Produkts:

$$d_4^{18} = 0,9163 \quad n_D^{18} = 1,4973$$

M_D für $C_{15}H_{26}O$ $\sqrt[3]{3}$ Ber. 71,59; für $C_{15}H_{26}O$ $\sqrt[2]{2}$ Ber. 69,86; Gef. 71,01

Das ganze Alkoholgemisch wurde mit Phtalsäure-anhydrid am Wasserbade erwärmt und wie üblich¹⁾ aufgearbeitet. Aus der Phtalestersäure wurden 2,5 gr eines bei ca. 160° (12 mm) siedenden primären Alkohols (Farnesol) gewonnen. Der mit Phtalsäure-anhydrid nicht in Reaktion getretene Teil besteht zu 6 gr aus einem durch Wasserabspaltung entstandenen Sesquiterpengemisch vom Sdp. 125°—135° (12 mm), während die restlichen 9 gr aus dem bei 140°—170° (12 mm) siedenden Gemisch der tertiären Sesquiterpenalkohole zusammengesetzt sind. Eine bei 153°—157° siedende Fraktion zeigt die Konstanten:

$$d_4^{18} = 0,9133 \quad n_D^{18} = 1,4932$$

M_D für $C_{15}H_{26}O$ $\sqrt[3]{3}$ Ber. 71,59; für $C_{15}H_{26}O$ $\sqrt[2]{2}$ Ber. 69,86; Gef. 70,90

Es liegt wieder ein Gemisch monocyclischen und aliphatischen Alkohols vor. Letzterer dürfte wohl unverändertes Nerolidol vorstellen.

Dieses Gemisch tertiärer Sesquiterpenalkohole wurde in ätherischer Lösung mit trockenem Chlorwasserstoff bei 0° gesättigt und nach 2-tägigem Stehen im Eiskeller durch Evakuieren vom Lösungsmittel befreit. Der zum grossen Teil krystallisierte Rückstand wurde auf Ton gestrichen. Durch Waschen mit wenig Methylalkohol wurden 3 gr des rohen Chlorhydrats erhalten, das nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol bei 79°—80° schmilzt und nach der Mischprobe aus Bisabolen-trichlorhydrat besteht.

Einwirkung von Ameisensäure in der Kälte auf d.l-Nerolidol.

100 gr Nerolidol wurden mit 200 gr 90-proz. Ameisensäure unter Eiskühlung versetzt und darauf 15 Stunden geschüttelt. Die anfangs violette Farbe des Gemisches geht dabei in Blau über. Beim Eingiessen

¹⁾ Vgl. z. B. Ruzicka und Stoll, Helv. 7, 266 (1924).

in Wasser verschwindet die Blaufärbung unter Abscheidung eines bräunlichen Öls, das in Äther aufgenommen wurde. Die ätherische Lösung wurde durch Schütteln mit Natronlauge von der Ameisensäure befreit und nach dem Trocknen mit Natriumsulfat bei 12 mm Druck destilliert. Neben 10 gr Destillationsrückstand siedeten 88 gr Öl von 120°—170°. Zur Verseifung darin enthaltener Ameisensäureester von Sesquiterpenalkoholen wurde mit 10-proz. alkoholischer Kalilauge gekocht und nach der üblichen Aufarbeitung wieder bei 12 mm destilliert, unter Abtrennung folgender Fraktionen:

1. 120—135° 15 gr
2. 135—143° 20 „
3. 143—155° 22 „
4. 155—170° 23 „
- Destillationsrückstand 8 gr

Sesquiterpene. Die Fraktionen 1 und 2 wurden nochmals destilliert und die bis 137° (12 mm) siedenden Anteile dreimal über Natrium destilliert. Zwei verschiedene Fraktionen des so gewonnenen Kohlenwasserstoffs wurden näher untersucht:

Sdp. 120—122° (12 mm)	Sdp. 125—127° (12 mm)
$d_4^{18} = 0,8372$	$d_D^{18} = 0,8415$
$n_D^{18} = 1,4799$	$n_D^{18} = 1,4823$
M_D Gef. 69,27	M_D Gef. 69,21
M_D Ber. für $C_{15}H_{24}$ $\sqrt{4}$ 69,61	

Es liegt also in der Hauptsache ein aliphatisches Sesquiterpen vor (Farnesen), dem geringe Mengen des monocyclischen Isomeren (Bisabolen) beigemischt sind.

Sesquiterpenalkohole. Die Fraktionen 3 und 4 wurden nochmals destilliert und danach die Daten zweier Anteile geprüft:

Sdp. 146—148° (12 mm)	Sdp. 154—156° (12 mm)
$d_4^{18} = 0,9005$	$d_4^{18} = 0,9153$
$n_D^{18} = 1,4867$	$n_D^{18} = 1,4925$
M_D Gef. 70,93	M_D Gef. 70,48
M_D Ber. für $C_{15}H_{26}O$ $\sqrt{3}$ 71,58	
für $C_{15}H_{26}O$ $\sqrt{2}$ 69,85	

Es liegt also ein Gemisch monocyclischer und aliphatischer Alkohole vor. In den tiefer siedenden (ca. 145°, 12 mm) Anteilen ist wahrscheinlich noch etwas unangegriffenes Nerolidol enthalten. Um das ferner vorhandene Farnesol zu isolieren, wurde die gesamte (= 45 gr) Sesquiterpenalkoholfraktion 24 Stunden mit Phtalsäure-anhydrid am kochenden Wasserbade erhitzt. Nach der in üblicher Weise erfolgten

Abscheidung der Phtalestersäure und Verseifung derselben erhielt man 17 gr Farnesol. Bei der Destillation der mit Phtalsäure-anhydrid nicht in Reaktion getretenen Anteile wurden neben 2 gr eines von 120°—140° (12 mm) siedenden Sesquiterpengemisches 22 gr der bei 140°—165° (12 mm) siedenden tertiären Sesquiterpenalkohole isoliert.

Bisabolol. Ein mittlerer Anteil der tertiären Alkoholfraktion vom Sdp. 154°—156° (12 mm) wurde näher untersucht:

$$d_4^{18} = 0,9216 \quad n_D^{18} = 1,4939$$

$$M_D \text{ für } C_{15}H_{26}O \sqrt{2} \quad \text{Ber. 69,85} \quad \text{Gef. 70,17}$$

Danach scheint hier praktisch einheitlich monocyclischer Sesquiterpenalkohol vorzuliegen. Beim Behandeln der ganzen tertiären Sesquiterpenalkoholfraktion mit trockenem Chlorwasserstoff konnte in der üblichen Weise nach dem Absaugen des Äthers und Abpressen des rot-violett gefärbten Krystallbreis auf Ton 11 gr eines festen Chlorhydrats erhalten werden, das nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol bei 79—80° schmilzt und nach der Mischprobe mit Bisabolen-trichlorhydrat identisch ist.

3,625 mgr Subst. gaben 7,620 mgr. CO₂ und 2,89 mgr H₂O

C₁₅H₂₇Cl₃ Ber. C 57,38 H 8,67%

Gef. „ 57,36 „ 8,92%

Farnesol. Die durch Verseifung der Phtalestersäure erhaltenen 17 gr primären Sesquiterpenalkohols siedeten bei 152—162° (12 mm). Die Daten einer bei 156° (12 mm) siedenden Fraktion stimmen gut mit denen des Farnesols überein.

$$d_4^{18} = 0,8945 \quad n_D^{18} = 1,4897$$

$$M_D \text{ für } C_{15}H_{26}O \sqrt{3} \quad \text{Ber. 71,60} \quad \text{Gef. 71,80}$$

Zur Identifizierung wurde daraus das Farnesal hergestellt. 15 gr des Farnesols wurden in 150 cm³ Eisessig mit 7 gr Chromsäure unter Kühlung versetzt und darauf etwa eine Stunde am Wasserbade bis zur reinen Grünfärbung erhitzt. Nach dem Eingiessen in Wasser, Ausziehen mit Äther und Schütteln der ätherischen Lösung mit Natronlauge, wurde das Reaktionsprodukt bei 12 mm destilliert. Der bei 150—165° siedende Anteil gab ein Semicarbazon, das nach dem Umkrystallisieren aus Essigester bei 132° schmolz, und mit dem Farnesal-semicarbazon¹⁾, das aus Farnesol des Moschuskörner-öls hergestellt war, keine Schmelzpunktsdepression gab.

Einwirkung von Ameisensäure und alkoholischer Schwefelsäure auf d,l-Nerolidol.

150 gr Nerolidol wurden mit 300 gr 90-proz. Ameisensäure unter Kühlung versetzt und das Gemisch nach mehrstündigem Stehen

¹⁾ Vgl. M. Kerschbaum, B. 46, 1734 (1913).

2 Stunden im Ölbade am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde das Produkt in Äther gelöst und die ätherische Lösung mit Wasser und Natronlauge gewaschen. Das in Äther gelöste Öl wurde bei 12 mm destilliert, wobei etwa $\frac{3}{3}$ als über 200° siedende Polymerisationsprodukte im Destillationsrückstande bleiben. 40 gr eines dünnflüssigen farblosen Öls sotten dagegen bei 110—135° und wurden zur Reinigung mehrmals über Natrium destilliert. Zwei Fraktionen des erhaltenen Sesquiterpengemisches wurden näher untersucht:

Sdp. 115—116° (12 mm)	Sdp. 125—126° (12 mm)
$d_4^{15} = 0,9091$	$d_4^{15} = 0,9160$
$n_D^{15} = 1,5022$	$n_D^{15} = 1,5089$
M_D Gef. 66,31	M_D Gef. 66,55

$$M_D \text{ Ber. für } C_{15}H_{24} \sqrt{2} = 66,14$$

Beide Fraktionen bestehen also aus bicyclischem Kohlenwasserstoff.

Das gesamte Produkt (= ca. 30 gr) wurde darauf mit einer Lösung von 6 gr Schwefelsäure in 60 cm³ Alkohol 2 Stunden gekocht. Nach dem Versetzen mit Wasser, Ausziehen mit Äther und Trocknen mit Calciumchlorid wurde der Kohlenwasserstoff bei 12 mm destilliert, wobei nur wenig Rückstand zurückblieb. Nach nochmaliger Destillation über Natrium wurden folgende Fraktionen abgesondert:

1. 112—125° (12 mm) . . 5 gr
2. 125—135° (12 mm) . . 21 „

Diese Produkte wurden getrennt nochmals destilliert und je eine Mittelfraktion genauer untersucht:

Sdp. 114—116° (12 mm)	Sdp. 125—127° (12 mm)
$d_4^{20} = 0,9069$	$d_4^{20} = 0,9144$
$n_D^{20} = 1,4964$	$n_D^{20} = 1,5054$
M_D Gef. 65,82	M_D Gef. 66,28

$$M_D \text{ Ber. für } C_{15}H_{24} \sqrt{2} = 66,14$$

Das durch Isomerisierung mit Ameisensäure in der Hitze entstandene Produkt wird also durch alkoholische Schwefelsäure kaum mehr verändert. Zur Charakterisierung wurde versucht, aus den Kohlenwasserstoffen krystallisierte Chlorhydrate zu gewinnen, was jedoch nicht gelang.

Die oben erwähnten Fraktionen 1 und 2 wurden getrennt in absolut ätherischer Lösung unter Eiskühlung mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigt. Nach mehrtägigem Stehen der blauen Lösung im Eiskeller wurde der Äther im Vakuum abgesaugt. Der blaue ölige Rückstand krystallisierte trotz 14-tägigem Stehen im Eiskeller und Animpfens mit Cadinen-dichlorhydrat nicht im geringsten. Es wurden

daher aus dem Chlorhydrat die Kohlenwasserstoffe wieder regeneriert. Nach 24-stündigem Kochen mit 20-proz. alkoholischer Kalilauge wurde ein Teil des Alkohols am Wasserbade abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Das erhaltene Kohlenwasserstoffgemisch wies wieder den gleichen Sdp. auf. Nach zweimaligem Destillieren über Natrium, um geringe Mengen chlorhaltiger Produkte zu entfernen, wurden zwei Anteile des Gemisches getrennt dehydriert, und zwar 5,3 gr vom Sdp. 114—120° (12 mm) mit 2,5 gr Schwefel und 13,5 gr vom Sdp. 120—135° (12 mm) mit 6,4 gr Schwefel. Bei der Destillation der Dehydrierungsprodukte wurden je drei Fraktionen von folgendem Siedepunkt aufgefangen (12 mm): 120—135°, 135—145°, 145—165°. Alle diese Produkte gaben mit alkoholischer Pikrinsäure versetzt reines Cadalin-pikrat vom Smp. und Mischprobe 115°. Auch nach fraktionierter Krystallisation konnte daneben kein anderes Pikrat aufgefunden werden. Zur weiteren Sicherstellung dieses Befundes wurde das Cadalin aus dem Pikrat durch Erwärmen mit Natronlauge regeneriert und ins Styphnat verwandelt, das sich nach Smp. und Mischprobe 139° mit Cadalin-styphnat als identisch erwies. Die Gesamtausbeute an Cadalin betrug mindestens 30%.

Einwirkung von Chlorwasserstoff auf d,l-Nerolidol.

50 gr Nerolidol wurden in 300 cm³ absoluten Äthers gelöst und unter Eiskühlung mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigt. Nach 2-tätigem Stehen bei 0° wurde der Äther im Vakuum abgesaugt und das rotbraune, zähflüssige Öl mehrere Tage im Eiskeller stehen lassen. Die ganze Masse war danach mit Krystallen durchsetzt. Durch Aufstreichen auf eisgekühlte Tonteller konnte das beigemengte Öl von den Krystallen entfernt werden. Diese Operation muss im Eiskeller ausgeführt werden, woselbst auch die Tonteller mit dem Gemisch 1—2 Tage verbleiben müssen, da sonst die Krystalle wieder schmelzen. Man konnte so 10 gr festes Chlorhydrat gewinnen, das nach mehrmaligem sehr vorsichtigem Umkrystallisieren aus Methylalkohol bei 50—51° schmilzt und aus feinen, farblosen Blättchen besteht. Um ein Verschmieren des Chlorhydrats zu verhindern, darf beim Umkrystallisieren nur kurz erwärmt werden.

3,875 mgr Subst. gaben 7,335 mgr CO₂ und 2,84 mgr H₂O

C ₁₅ H ₂₈ Cl ₄	Ber. C 51,40	H 8,05%
	Gef. „ 51,64	„ 8,20%

Es liegt danach wahrscheinlich das Tetrachlorhydrat des Farnesens vor, das jedoch infolge der nur sehr schwer stattfindenden Wiederabspaltung eines Teils des gebundenen Chlorwasserstoffs nicht unverändert regeneriert werden konnte.

Bei 2-tätigem Kochen von 20 gr Chlorhydrat mit 20-proz. alkoholischer Kalilauge wurde nach der üblichen Aufarbeitung ein dickflüssiges, in der Hauptsache von 170—190° (12 mm) siedendes Öl gewonnen,

das stark chlorhaltig war. Etwa 25% des Reaktionsproduktes blieb als Destillationsrückstand zurück. Um die vollständige Abspaltung des Chlors zu versuchen, wurde das Destillat (= 13 gr) 2 Tage mit 50 gr wasserfreien Natriumacetats und 100 gr Eisessig gekocht. Da das Reaktionsprodukt immer noch stark chlorhaltig war, wurde es 24 Stunden mit 20-proz. alkoholischer Kalilauge im Autoklaven auf 170—180° erhitzt. Hierbei wurden jedoch nach der Aufarbeitung nur 2 gr eines von 120—135° (12 mm) siedenden Kohlenwasserstoffs erhalten, während der Rest noch chlorhaltig war und grösstenteils aus Polymerisationsprodukten bestand. Nach der Destillation des Kohlenwasserstoffs über Natrium wurden die Konstanten des bei 123—130° (12 mm) siedenden Anteils bestimmt:

$$d_4^{20} = 0,8576 \quad n_D^{20} = 1,4880$$

M_D für $C_{15}H_{24}$ $\overline{4}$ Ber. 69,5; für $C_{15}H_{24}$ $\overline{3}$ Ber. 67,8 Gef. 68,6

Es liegt also wohl ein Gemisch des Farnesens mit durch Isomerisierung entstandenen cyclischen Produkten (ev. Bisabolen?) vor.

Regenerierung des synthetischen Bisabolens aus seinem Trichlorhydrat.

8 gr synthetisches Trichlorhydrat wurden mit einem Gemisch von 30 gr wasserfreiem Natriumacetat und 100 gr Eisessig 24 Stunden im Ölbad gekocht. Nach dem Versetzen mit Wasser, Ausziehen mit Äther und Schütteln der ätherischen Lösung mit Natronlauge wurde der Kohlenwasserstoff destilliert. Erhalten wurden ca. 4 gr vom Sdp. 130—137° (12 mm). Nach zweimaligem Destillieren über Natrium wurde eine bei 133—134° (12 mm) siedende Fraktion untersucht:

$$d_4^{21} = 0,8717 \quad n_D^{21} = 1,4923$$

M_D für $C_{15}H_{24}$ $\overline{3}$ Ber. 67,87 Gef. 67,99.

Gewinnung des Bisabolen-trichlorhydrats aus Opopanax-öl.

Aus 250 gr Opopanax-öl der Firma Schimmel & Co. wurde durch Destillation neben ca. 90 gr einer bis 110° (12 mm) siedenden Fraktion erhalten: ca. 100 gr der Sesquiterpenfraktion (Sdp. 110—140°, 12 mm) und 50 gr Nachlauf (Sdp. bis 180°, 12 mm). Die Sesquiterpene wurden zweimal über Natrium destilliert und darauf in ätherischer Lösung ins Chlorhydrat verwandelt. Dieses stellt einen mit Öl durchtränkten Krystallbrei dar. Das nach dem Abpressen auf Ton und Umkrystallisieren aus Methylnkohol erhaltene Bisabolen-trichlorhydrat vom Smp. 79—80° wurde oben zu den Mischproben angewandt.

Zürich, Chem. Institut der Eidg. Techn. Hochschule.