

- [22] F. Šantavý, unpubliziert.  
 [23] T. Kametani, H. Yagi, F. Satoh & K. Fukumoto, J. chem. Soc. (C) 1968, 271; Chem. Commun. 1967, 878.  
 [24] F. A. L. Anet & A. J. R. Bourn, J. Amer. chem. Soc. 87, 5250 (1965).  
 [25] J. K. Saunders, R. A. Bell, C.-Y. Chen, D. B. MacLean & R. H. F. Manske, J. Chemistry 46, 2876 (1968); J. Lugtenburg & E. Havinga, Tetrahedron Letters 1969, 1505.  
 [26] G. Snatzke, J. Wollenberg, J. Hrbek jr., F. Šantavý, K. Bláha, W. Klyne & R. J. Swan, Tetrahedron 25, 5059 (1969).  
 [27] G. Snatzke, J. Hrbek jr., L. Hruban, A. Horeau & F. Šantavý, Tetrahedron 26, 5013 (1970).  
 [28] E. Dornhege & G. Snatzke, Tetrahedron 26, 3059 (1970).  
 [29] J. Barry, H.-B. Kagan & G. Snatzke, in Vorbereitung.  
 [30] G. Snatzke, Tetrahedron 21, 413, 421 (1965).  
 [31] T. Kametani, F. Satoh, H. Yagi & K. Fukumoto, J. chem. Soc. (C) 1970, 382.  
 [32] A. Brossi, J. O'Brien & S. Teitel, Helv. 52, 678 (1969).  
 [33] L. Velluz, M. Legrand & R. Viennet, C.r. hebd. Seances Acad. Sc. 261, 1687 (1965).  
 [34] A. F. Beecham, N. K. Hart, R. S. Johns & J. A. Lambertson, Austr. J. Chemistry 21, 2829 (1968).  
 [35] a) K. R. Fell & D. Ramaden, Lloydia 30, 123 (1967); F. Šantavý, Planta med., Supplement 1968, S.46; b) W. C. Wildman, «Colchicine and Related Compounds», in R. H. F. Manske (Herausg.), «The Alkaloids», VI, S.247–288, Academic Press, New York-London 1960; W. C. Wildman & B. A. Pursey, «Colchicine and Related Compounds», *ibid.* XI, 407–457 (1968).  
 [36] T. Reichstein & C. W. Shoppee, Discussion Faraday Soc., No. 7, 305 (1949).  
 [37] H. Potěšilová, J. Hrbek jr. & F. Šantavý, Collection czechoslov. chem. Commun. 32, 141 (1967).  
 [38] T. A. Geissman, J. Amer. chem. Soc. 64, 1704 (1942) (bes. p. 1706–1707).

## 111. Synthese und Chiralität der stereoisomeren Achillene, Achillenole und Hymenetherene

von K. H. Schulte-Elte und M. Gadola

Firmenich & Cie, Laboratoire de Recherches, Genève

(30. III. 71)

**Summary.** (+)-*cis*-Achillene (**10**) and (–)-*trans*-achillenol (**7**), two monoterpenes recently isolated [1] from the essential oil of *Achillea filipendulina*, were synthesized, together with their stereoisomers (–)-(**9**) and (+)-(**8**), starting from (S)-(+)-2,6-*trans*-dimethylocta-1,3,7-triene (**1**).

The isomeric  $\beta$ -hymenetherenes ((–)-**3** and (+)-**4**), often quoted [2] [3] [4] but never isolated, were obtained as intermediates. The mode of synthesis chosen establishes (*R*)-chirality for naturally occurring (–)-*trans*-achillenol (**7**) and (+)-*cis*-achillene (**10**) as well as for the purely synthetic 4,7-diene derivatives described in this paper.

Die Titelverbindungen repräsentieren eine neue Gruppe acyclischer Monoterpene mit einem zweifach-allylständigen Chiralitätszentrum an C-6 als gemeinsamem Struk-

Formelschema 1



(R = substit. Isobutylrest)

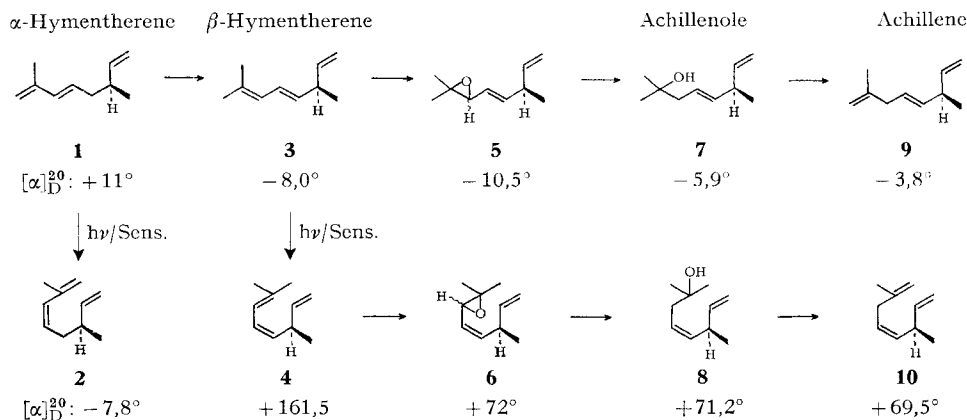
turelement. Sie können, bedingt durch ihre disubstituierte Doppelbindung, als Stereoisomere des Typs **A** oder **B** auftreten.

Als erste Vertreter dieser Verbindungsgruppe wurden kürzlich das (–)-*trans*-Achillenol (**7**,  $[\alpha]_D^{20} = -12,8^\circ$ ) und das (+)-*cis*-Achillen (**10**,  $[\alpha]_D^{20} = +64^\circ$ ) aus dem ätherischen Öl von *Achillea filipendulina* von Dembitskii, Yurina und Goryaev [1] isoliert, die ihre Struktur auf Grund spektroskopischer und chemischer Eigenschaften aufstellten.

Die ihnen entsprechenden Stereoisomeren **8** bzw. **9** sind dagegen ebenso wie die beiden anderen in dieser Gruppe noch möglichen Triene, die  $\beta$ -Hymentherene **3** und **4**, bisher nicht in Substanz erhalten worden<sup>1)</sup>. Unser Interesse galt – ausser der Eröffnung eines synthetischen Zuganges zu dieser neuen Verbindungsgruppe – vor allem den optischen und photochemischen Eigenschaften ihrer chiralen Di- $\pi$ -methan-Systeme.

In der vorliegenden Arbeit geben wir eine Darstellungsweise der Verbindungen **3–10**, die ausgehend vom bekannten (S)-(+)-*trans*-2,6-Dimethylocta-1,3,7-trien (**1**) [4] unter Erhalt der Konfiguration verläuft (vgl. Formelschema 2). Dadurch konnte für natürliches (–)-Achillenol (**7**) und (+)-Achillen (**10**) ebenso wie für die anderen, als Zwischenprodukte erhaltenen 2,4-Dienderivate die (R)-Chiralität festgelegt werden<sup>2)</sup>.

Formelschema 2



**Die Hymentherene.** Das in unserem Syntheseweg eine Schlüsselstellung einnehmende (–)-*trans*- $\beta$ -Hymentheren (**3**) erhielten wir aus **1** als das thermodynamisch stabilere Isomere der beiden Triene durch protonenkatalysierte Verschiebung des 1,3-Dien-

<sup>1)</sup> Die 1952 mitgeteilte Auffindung von *trans*- $\beta$ -Hymentheren (**3**) im Öl von *Hymenatherium tennifolium* Cass. [3] liess sich bei einer Nachuntersuchung nicht bestätigen (Privatmitteilung von Sukh Dev am 24. 3. 1963 in Genf). Sein Vorkommen in der Natur ist daher ungewiss, und in der Zwischenzeit von anderer Seite angestellte Versuche [4], **3** durch Synthese zu erhalten, waren erfolglos. Ebenso wenig liess sich dort **3** in Nacharbeitung einer von Ogata angegebenen Methode [2] gewinnen. – Wegen der inzwischen eingetretenen Gebräuchlichkeit soll jedoch die Bezeichnungsweise  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Hymentheren für die Triene **1** und **2** bzw. **3** und **4** in dieser Arbeit beibehalten werden.

<sup>2)</sup> Die (S)-Konfiguration für positiv drehendes **1** ist u. a. durch Verknüpfung mit (–)-*trans*-Pinarin ermittelt worden [6].

systems. Es bildete sich bereits beim Erhitzen von **1** mit Toluolsulfonsäure in Benzol<sup>3)</sup> und konnte auf diese Weise in Ausbeuten über 70% rein gewonnen werden.

**3** liess sich durch Belichten in Gegenwart von Benzophenon als Photosensibilisator (Triplet-Überträger) [5] zum (+)-*cis*- $\beta$ -Hymentheren (**4**) isomerisieren; so bis zu einer photostationären Gleichgewichtskonzentration von 45% angereichert, konnte letzteres gas-chromatographisch oder auch destillativ rein abgetrennt werden.

Die Identität der  $\beta$ -Hymentherene ergab sich eindeutig bereits aus ihren sehr charakteristischen, spektralen Eigenschaften, die weiter unten zusammenfassend mit denen der übrigen Monoterpenverbindungen näher dargelegt werden. Chemisch zeigen **3** und **4** die ihrer speziellen Struktur entsprechende Reaktivität. Sie addieren 3 Molekeln katalytisch angeregten Wasserstoff unter Bildung des bekannten (–)-2,6-Dimethyloctans [16] [7] und reagieren mit Persäuren glatt zu den Monoepoxiden **5** und **6**. Während sie gegenüber verdünnten Säuren recht stabil sind, verharzen sie leicht in Berührung mit Alkalien oder an der Luft. Als auffallendste Eigenschaft sind ihre stark unterschiedlichen Drehungen hervorzuheben, für die wir an unseren reinsten Substanzproben die Werte  $[\alpha]_D^{20} = -8,0^\circ$  bzw.  $[\alpha]_D^{20} = +161,5^\circ$  gemessen haben.

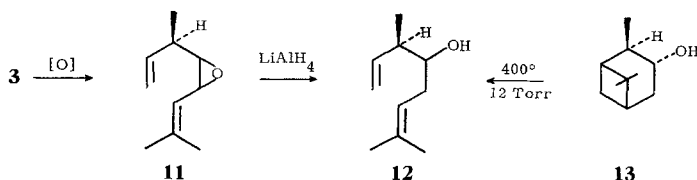
Ihr optischer Reinheitsgrad entsprach dem des eingesetzten Triens (+)-**1**, da das von uns durch partielle Hydrierung sowohl aus **3** als auch aus **4** dargestellte (–)-2,6-Dimethyloct-2-en mit  $-6,2^\circ$  bzw.  $-6,1^\circ$  praktisch den gleichen Drehungswert zeigte, wie ein direkt aus (+)-**1** gewonnenes Vergleichspräparat mit  $-6,1^\circ$  (Literaturwert:  $-7,1^\circ$  [8]).

Die *Achillenole*. Natürliches (–)-*trans*-Achillenol (**7**) und sein bisher nicht in der Natur aufgefundenes *cis*-Isomeres **8** bildeten sich bei der Reduktion der reinen Monoepoxide **5** und **6** der  $\beta$ -Hymentherene mit Lithiumalanat in Diäthyläther. Die einheitlich anfallenden Dienole **7** und **8** besaßen die ihren Strukturen zukommenden, spektralen Merkmale (vgl. Tabelle 2 u. 3). Ihre spezifischen Drehungen betrugen  $[\alpha]_D^{20} = -5,9^\circ$  bzw.  $[\alpha]_D^{20} = +71,2^\circ$ . Da natürliches *trans*-Achillenol ebenfalls linksdrehend ist ( $[\alpha]_D^{20} = -12,9^\circ$ ) [1], kommt ihm die gleiche, in unserem Syntheseprodukt vorliegende (*R*)-Konfiguration zu.

Die Darstellung der beiden Monoepoxide **5** und **6** gelang am vorteilhaftesten durch Umsetzung der reinen Triene **3** und **4** mit molaren Mengen 40-proz. Peressigsäure in Methylenchlorid in Gegenwart wasserfreier Soda. Die so in Ausbeuten von ca. 75% als Diastereomerengemische<sup>4)</sup> anfallenden Epoxide zeigten die spezifischen Drehungen  $[\alpha]_D^{20} = -10,5^\circ$  bzw.  $[\alpha]_D^{20} = +72^\circ$ .

Bei der  $\text{LiAlH}_4$ -Hydrierung der gesamten, aus *trans*- $\beta$ -Hymentheren erhaltenen Epoxydationsprodukte beobachteten wir in kleinen Mengen ( $\sim 5\%$ ) die Bildung des sekundären Alkohols **12**

Formelschema 3



<sup>3)</sup> Die dagegen früher festgestellte [4], ausschliesslich zum Trien **1** führende Dehydratation sowohl des 2,6-Dimethylocta-2,7-dien-4-ols als auch des 2,6-Dimethylocta-3,7-dien-2-ols unter sauren Bedingungen ist offensichtlich kinetisch bedingt und auf eine starke Begünstigung der *trans*-Eliminierung zurückzuführen.

( $[\alpha]_D^{20} = +12,2^\circ$ ). Seine Entstehung in diesem Zusammenhang ist nur über das bisher allerdings nicht isolierte Monoepoxid **11** denkbar. **12** wurde durch Vergleich mit einer aus iso-Pinocampheol (**13**) pyrolytisch erhaltenen [9] authentischen Probe identifiziert.

*Die Achillene.* Das dritte in dieser Verbindungsgruppe mögliche Paar isomerer Triene, die beiden Achillene **9** und **10**, entstand bei der mit Hilfe von  $B(OH)_3$  um  $130^\circ$  ausgeführten Dehydratation der reinen Achillenoole **7** und **8**. Die hierbei im Gemisch mit dem entsprechenden  $\beta$ -Hymentheren anfallenden Triene liessen sich gas-chromatographisch leicht rein abtrennen.

Das so gewonnene *cis*-Achillen (**10**) zeigte  $[\alpha]_D^{20} = +69,5^\circ$ , was gut mit dem für natürliches Achillen mitgeteilten [1] Wert ( $[\alpha]_D^{20} = +64^\circ$ ) übereinstimmt. Da weiterhin alle spektroskopischen Eigenschaften unseres Produktes (vgl. Tabelle 1–3) mit seiner Struktur im Einklang stehen, kann seine Identität als gesichert angenommen werden.

Der für das *trans*-isomere Achillen (**9**) ermittelte spezifische Drehungswert von  $[\alpha]_D^{20} = -3,8^\circ$  liegt wiederum in der für alle *trans*-Verbindungen dieser Reihe beobachteten Grössenordnung.

*Die spektralen und optischen Eigenschaften der Verbindungen.* Die Spektren der Verbindungen **1–10** gestatten eine sichere Zuordnung nahezu aller strukturellen Einzelheiten. Bereits ihren IR.-Spektren (vgl. Tabelle 1) sind eindeutig Lage und Stereochemie der verschiedenen Doppelbindungen zu entnehmen. So wird das endständige 1,3-Diensystem der  $\alpha$ -Hymentherene (**1** u. **2**) durch die dafür charakteristischen [10] Banden um  $880\text{--}885$  und  $1608\text{--}1618\text{ cm}^{-1}$  angezeigt, während andererseits starke Absorptionen bei  $820$  und  $1610\text{--}1612\text{ cm}^{-1}$  das 2,4-Diensystem ihrer  $\beta$ -Isomeren **3** und **4** kennzeichnen. Die beiden stereoisomeren Reihen lassen sich hierbei auf Grund der um  $965\text{ cm}^{-1}$  für die *trans*- bzw. um  $730\text{--}782\text{ cm}^{-1}$  für die *cis*-Doppelbindung auftretenden spezifischen Absorptionsbanden in einfacher Weise unterscheiden. Die allen Verbindungen gemeinsame Vinylgruppe schliesslich wird durch entsprechende Banden um  $910$  und  $990\text{ cm}^{-1}$  belegt.

In den UV.-Spektren (vgl. Tabelle 2) finden sich die Maxima der 1,3,7-Triene **1** und **2** bei  $230$  bzw.  $232\text{ nm}$ , während die der isomeren 2,4,7-Triene **3** und **4** erwartungsgemäss [11] längerwelliger bei  $239$  bzw.  $240\text{ nm}$  zu beobachten sind<sup>5)</sup>.

Ein weiterer Nachweis der verschiedenen Doppelbindungen und ihrer Stereochemie ergibt sich aus den Kernresonanzspektren (vgl. Tabelle 3), in denen die Signale der zugehörigen Vinylprotonen im dafür charakteristischen Bereich von  $4,2\text{--}6,4\text{ ppm}$  auftreten. Wegen starker Überlagerung der Signalgruppen kann allerdings eine detaillierte Zuordnung nur bedingt getroffen werden. Das Integral entspricht jedoch in allen Fällen der vorhandenen Anzahl Vinylprotonen.

Die übrigen Gruppen sind dagegen auf Grund ihrer freiliegenden, spezifischen Resonanzen eindeutig zu unterscheiden. So wird die sekundäre Methylgruppe an C-6 durch ein jeweils dicht um  $1,1\text{ ppm}$  liegendes Dublett ausgewiesen, während Singlette bei  $1,75\text{ ppm}$  die C-2 Methylgruppe anzeigen.

<sup>4)</sup> Das Vorliegen von Diastereomerengemischen liess sich direkt nur für **6** nachweisen. Nur in seinem NMR.-Spektrum traten 2 Dublette gleicher Intensität bei  $1,12$  und  $1,13\text{ ppm}$  auf, die 2 nichtäquivalente, sekundäre Methylgruppen am C-6 anzeigen. Eine präparative Reindarstellung der einzelnen diastereomeren *cis*-Epoxide wurde nicht versucht.

<sup>5)</sup> Für die hiermit vergleichbaren *trans*- und *cis*- $\beta$ -Ocimene sind entsprechende UV.-Maxima bei  $232$  bzw.  $237,5\text{ nm}$  gemessen worden [8].

Tabelle 1. Die Doppelbindungsbanden der Verbindungen 1-10 im IR. ( $\text{cm}^{-1}$ )<sup>a)</sup>

| Monoterpen-Verbindungen                  | semicycl. Doppelbdg. |                                          | trisubst. Doppelbdg. |                           | disubst. Doppelbdg. |                           | Vinyl-Doppelbdg.  |                                          | Konjugation<br>$\omega\text{C}=\text{C}$ |
|------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|----------------------|---------------------------|---------------------|---------------------------|-------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                          | $\gamma\text{CH}$    | $\omega\text{C}=\text{C}$ $\nu\text{CH}$ | $\gamma\text{CH}$    | $\omega\text{C}=\text{C}$ | $\gamma\text{CH}$   | $\omega\text{C}=\text{C}$ | $\gamma\text{CH}$ | $\omega\text{C}=\text{C}$ $\nu\text{CH}$ |                                          |
| <i>trans</i> - $\alpha$ -Hymentheren (1) | 880 (1770)           | 1645 3090                                | —                    | —                         | 965 1640            | —                         | 912 (1818)        | 992 1645                                 | 3095 1612                                |
| <i>cis</i> - $\alpha$ -Hymentheren (2)   | 895 (1795)           | 1640 3095                                | —                    | —                         | —                   | 762 1638                  | 915 (1815)        | 995 1650                                 | 3102 1610                                |
| <i>trans</i> - $\beta$ -Hymentheren (3)  | —                    | —                                        | 820 <sup>b)</sup>    | 1665                      | 956 1640            | —                         | 910 (1820)        | 985 1642                                 | 3085 1618                                |
| <i>cis</i> - $\beta$ -Hymentheren (4)    | —                    | —                                        | 812 1670             | —                         | —                   | 752 1645                  | 910 (1815)        | 992 1645                                 | 3090 1608                                |
| <i>trans</i> -Achillen (9)               | 885 (1780)           | 1645 3080                                | —                    | —                         | 968 1635            | —                         | 905 (1820)        | 985 1645                                 | 3080 —                                   |
| <i>cis</i> -Achillen (10)                | 882 (1785)           | 1645 3080                                | —                    | —                         | —                   | 730 1640                  | 908 (1820)        | 990 1640                                 | 3080 —                                   |
| <i>trans</i> -Achillenol (7)             | —                    | —                                        | —                    | —                         | 965 1635            | —                         | 903 (1820)        | 985 1640                                 | 3085 —                                   |
| <i>cis</i> -Achillenol (8)               | —                    | —                                        | —                    | —                         | —                   | 722 1640                  | 905 (1818)        | 985 1635                                 | 3085 —                                   |
| Epoxy- <i>trans</i> -Hymentheren (5)     | —                    | —                                        | —                    | —                         | 962 1640            | —                         | 908 (1815)        | 990 1640                                 | 3090 —                                   |
| Epoxy- <i>cis</i> -Hymentheren (6)       | —                    | —                                        | —                    | —                         | —                   | 755 1645                  | 908 (1818)        | 988 1635                                 | 3080 —                                   |

a) Oberschwingungen in Klammern.

b) Sehr schwach.

Tabelle 2. UV.-Daten und weitere physikalische Konstanten der isomeren 2,6-Dimethylcyclotriene

| Verbindungen                                  | $\lambda_{\text{max}}$ ( $\epsilon$ ) <sup>a)</sup> | $n_D^{20}$ (c)  | $d_4^{20}$ (c)  | $[\alpha]_D^{20}$ (c)       | Lit. | $R_t$ (Min) <sup>b)</sup> |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------------------|------|---------------------------|
| (+)- <i>trans</i> - $\alpha$ -Hymentheren (1) | 230 (25050)                                         | 1,4710 (1,4715) | 0,7743 (0,7771) | +11° (+11,2°) <sup>a)</sup> | [2]  | 3,8                       |
| (-)- <i>cis</i> - $\alpha$ -Hymentheren (2)   | 232 (22000)                                         | 1,4725          | 0,7761          | -7,8°                       |      | 3,6                       |
| (-)- <i>trans</i> - $\beta$ -Hymentheren (3)  | 239 (27700)                                         | 1,4818          | 0,7752          | -8°                         |      | 4,4                       |
| (+)- <i>cis</i> - $\beta$ -Hymentheren (4)    | 241 (25600)                                         | 1,4820          | 0,7748          | +161,5°                     |      | 4,1                       |
| (-)- <i>trans</i> -Achillen (9)               | —                                                   | 1,4461          | 0,7820          | -3,8°                       |      | 3,5                       |
| (+)- <i>cis</i> -Achillen (10)                | —                                                   | 1,4520 (1,4526) | 0,7788 (0,7836) | +69,5° (+64°)               | [1]  | 3,3                       |

a) In Äthanol.

b) Gas-chromatograph. Bedingungen vgl. exp. Teil. Myrcen weist unter gleichen Bedingungen  $R_t = 4,0$  Min auf.

c) Literaturwerte in Klammern.

Tabelle 3. Kernresonanzspektren der Monoterpenverbindungen 1-10

| Verbindungen                          | Protonen-Resonanzstellen ( $\delta$ -Werte) in ppm <sup>a)</sup> |      |      |              |      |      |      |             |             |      |      |      |      |      |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------|------|--------------|------|------|------|-------------|-------------|------|------|------|------|------|
|                                       | a                                                                | b    | c    | d            | e    | f    | g    | h           | i           | j    | k    | l    | m    | n    |
| <i>trans</i> - $\alpha$ -Hymenetheren | (1)                                                              | 4,83 | 4,95 | $\sim 5,6^a$ | 2,1  | 0,96 | 2,09 | 6,03        | $\sim 5,5$  | 1,77 | 4,75 | 4,75 | -    | -    |
| <i>cis</i> - $\alpha$ -Hymenetheren   | (2)                                                              | 4,83 | 4,95 | $\sim 5,6$   | 2,18 | 0,98 | 2,2  | 5,75        | $\sim 5,3$  | 1,8  | 4,72 | 4,8  | -    | -    |
| <i>trans</i> - $\beta$ -Hymenetheren  | (3)                                                              | 4,85 | 4,98 | $\sim 5,7$   | 2,84 | 1,1  | -    | $\sim 5,5$  | 6,22        | -    | -    | -    | 5,8  | 1,73 |
| <i>cis</i> - $\beta$ -Hymenetheren    | (4)                                                              | 4,89 | 5,00 | $\sim 5,73$  | 3,27 | 1,07 | -    | 6,05        | $\sim 6,0$  | -    | -    | -    | 5,1  | 1,79 |
| <i>trans</i> -Achillen                | (9)                                                              | 4,8  | 4,9  | $\sim 5,64$  | 2,75 | 1,07 | 2,6  | $\sim 5,2$  | $\sim 5,2$  | 1,64 | 4,58 | 4,58 | -    | -    |
| <i>cis</i> -Achillen                  | (10)                                                             | 4,8  | 5,05 | $\sim 5,78$  | 3,15 | 1,06 | 2,73 | $\sim 5,3$  | $\sim 5,3$  | 1,7  | 4,7  | 4,7  | -    | -    |
| <i>trans</i> -Achillenol              | (7)                                                              | 4,95 | 5,1  | $\sim 5,8$   | 2,8  | 1,09 | 2,12 | $\sim 5,4$  | $\sim 5,4$  | o    | p    | q    | r    | s    |
| <i>cis</i> -Achillenol                | (8)                                                              | 4,9  | 5,1  | $\sim 5,75$  | 3,18 | 1,07 | 2,21 | $\sim 5,35$ | $\sim 5,35$ | -    | -    | -    | 2,72 | 1,14 |
| <i>trans</i> -Epoxid                  | (5)                                                              | 5,02 | 5,22 | $\sim 5,92$  | 2,92 | 1,12 | -    | $\sim 5,55$ | $\sim 5,55$ | 3,06 | 1,21 | 1,29 | 3,18 | 1,18 |
| <i>cis</i> -Epoxid                    | (6)                                                              | 5,0  | 5,2  | $\sim 5,87$  | 3,29 | 1,13 | -    | $\sim 5,35$ | $\sim 5,35$ | 3,28 | 1,21 | 1,28 | -    | -    |

a) Alle nicht eindeutig differenzierbaren Signalstellen sind geschätzt und durch  $\sim$  gekennzeichnet.

Das bei allen *trans*-2,4-Dienverbindungen konstant um 2,8 ppm auftretende Multiplett des diallylischen H-Atoms erscheint interessanterweise in den Spektren der entsprechenden *cis*-Isomeren jeweils um ca. 0,4 ppm nach tieferem Feld verschoben.

Dieser Effekt ist nach Modellbetrachtungen auf die besonderen sterischen Verhältnisse in den isomeren 4,7-Dienverbindungen des Typs **A** oder **B** zurückzuführen. Im Gegensatz zu den *trans*-Isomeren, die ungehindert eine gestreckte, flexible Kettenkonformation einnehmen können, wird in den *cis*-Verbindungen eine verknäulte, teilweise helizitäre Molekelanordnung stabilisiert. Sie bewirkt, dass das C-6-Proton vorzugsweise in einer Umgebung geringerer Elektronendichte vorliegt.

Diese konformativen Unterschiede scheinen offensichtlich auch mitverantwortlich zu sein für das stark differierende Drehvermögen des C-6-Chiralitätszentrums in allen bisher untersuchten isomeren Derivaten des 2,6-Dimethylocta-4,7-diens (**3–10**).

Während nämlich die *trans*-Isomeren ausnahmslos negative Rotationen aufweisen, die zudem in keinem Fall  $-10,5^\circ$  übersteigen, zeigen alle entsprechenden *cis*-Derivate eine positive und ungewöhnlich hohe Drehung. Sie erreicht beim *cis*- $\beta$ -Hymentheren (**4**) mit  $[\alpha] = +161,5^\circ$  den bisher höchsten in dieser Reihe gefundenen Wert.

Auffallend ist dabei der verhältnismässig grosse Beitrag der konjugativ angeordneten  $\Delta 2,3$ -Doppelbindung. Wird sie durch eine Epoxygruppe ersetzt, wie in **6**, oder nach 1,2 verschoben, d. h. von  $\Delta 4,5$  durch eine Methylengruppe getrennt, wie in **10**, sinken die Drehwerte um mehr als die Hälfte ab.

Andererseits sind die hohen Rotationen offensichtlich an die doppelte Allylstellung des Chiralitätszentrums (Di- $\pi$ -methan-Gruppierung) gebunden. Das von uns zu Vergleichszwecken ebenfalls dargestellte  $\alpha$ -*cis*-Hymentheren (**2**), in dem das aktive Zentrum homokonjugiert zum 1,3-Diensystem angeordnet ist, unterscheidet sich in seiner Drehung ( $[\alpha]_D^{20} = -7,8^\circ$ ) nur relativ wenig von seinem *trans*-Isomeren **1** ( $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ$ ).

Weitere Aufschlüsse über die Zusammenhänge zwischen den sterischen und elektronischen Verhältnissen in dieser Verbindungsgruppe und den optischen Eigenschaften ihrer chiralen Di- $\pi$ -methansysteme erwarten wir von circulardichroitischen Messungen [12], über die gesondert berichtet werden soll [13].

Wir danken Dr. G. Ohloff, Dr. A. F. Thomas und Dr. B. Willhalm für wertvolle Diskussionen. Der Direktion des Hauses *Firmenich & Cie* gilt unser Dank für die Erlaubnis zur Publikation.

**Experimentelles.** – *Allgemeines.* Die präparativen und die analytischen gas-chromatographischen Trennungen erfolgten an einer 5 m langen Carbowax-Glaskolonne (15% auf Chromosorb 20 M;  $\varnothing \sim 4$  mm). Die Retentionszeiten ( $R_t$  in Min.) wurden bei  $150^\circ$  in einem Strom von 180 ml He/Min. ermittelt.

Die zur Aufnahme der IR-, NMR- und Massen-Spektren (MS.) verwendeten Spektralphotometer wurden bereits beschrieben [14].

Eingesetztes *trans*-(S)-(+)-2,6-Dimethylocta-1,3,7-trien (**1**;  $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ$ ;  $\alpha$ -Hymentheren) war nach Klein & Rojahn [4] aus (+)-2,6-Dimethylocta-2,7-dien ( $[\alpha]_D^{20} = +9,5^\circ$ ) hergestellt worden, für das die (S)-Konfiguration u. a. durch Korrelation mit (–)-*trans*-Pinan gesichert ist [6].

1. (S)-(–)-*cis*-2,6-Dimethyloctatrien-1,3,7 (**2**, *cis*- $\alpha$ -Hymentheren). 6,5 g reines **1** ( $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ$ ) wurden in 100 ml reinem Benzol zusammen mit 4 g Benzophenon unter  $N_2$  in einer der üblichen Glasapparaturen [15] bei  $15^\circ$  mit einer Hg-Hochdrucklampe (Philips HPK 125 Watt) bestrahlt. Die Umsetzung wurde gas-chromatographisch verfolgt. Nach 24-stdg. Belichtung lagen **2** und **1** in

gleicher Konzentration vor. Die Destillation lieferte dann 4,2 g eines Gemisches aus 45% **1**, 45% **2** und 10% unbekannten Isomeren. Daten von gas-chromatographisch isoliertem **2**:  $R_t = 3,6$  Min.;  $n_D^{20} = 1,4758$ ;  $d_4^{20} = 0,7795$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -7,8^\circ$ .  $\lambda_{\max} = 232$  nm ( $\epsilon \approx 22000$  in Äthanol). – MS.:  $M^+$  136 (1);  $m/e$ : 121 (12), 107 (11), 93 (43), 81 (100), 78 (45), 67 (9), 55 (43), 41 (33), 27 (19).

2. (R)-(-)-trans-2,6-Dimethyloctatrien-2,4,7 (**3**, trans- $\beta$ -Hymentheren). 200 g **1** ( $[\alpha]_D^{20} = +11,0^\circ$ ) hat man in 2500 ml abs. Benzol unter  $N_2$  mit 4 g Toluolsulfonsäure unter Rückfluss bis zur vollständigen Umlagerung (gas-chromatographische Kontrolle) erhitzt (Dauer: ca. 5 Std.). Die Mischung wurde mit wässriger Hydrogencarbonat-Lösung und Wasser neutral gewaschen, mit  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (168 g) lieferte durch Feindestillation 143 g reines **3**.  $R_t = 4,4$  Min., Sdp.  $66^\circ/12$  Torr;  $[\alpha]_D^{20} = -8,0^\circ$ ;  $n_D^{20} = 1,4818$ ;  $d_4^{20} = 0,7752$ ;  $\lambda_{\max} = 239$  nm ( $\epsilon \approx 27700$ ). – MS.:  $M^+$  136 (18);  $m/e$ : 121 (24), 105 (22), 93 (100), 79 (35), 67 (12), 55 (16), 41 (28), 27 (15). Unter  $N_2$  aufbewahrt, ist reines **3** recht stabil, Luft oder Alkalien polymerisieren es ziemlich rasch. Das Trien addierte in einer  $H_2$ -Atmosphäre und in Gegenwart von Raney-Nickel partiell 2  $H_2$  unter Bildung des bekannten [7] (-)-2,6-Dimethyloct-2-ens ( $\alpha_D^{20} = -6,1^\circ$ ). Bei Hydrierung im Autoklaven unter 20 at  $H_2$  wurde nur (-)-2,6-Dimethyloctan ( $\alpha_D^{20} = -5,8^\circ$ ) erhalten [16].

3. (R)-(+)-cis-2,6-Dimethylocta-2,4,7-trien (**4**, cis- $\beta$ -Hymentheren). 52 g **3** wurden zusammen mit 15 g Benzophenon in 400 ml Benzol wie unter 1. angegeben 3 Tage bestrahlt. Durch Destillation gewann man dann 38,8 g Triengemisch zurück, in dem neben **3** (41%) sein cis-Isomeres **4** (45%) und andere, nicht näher untersuchte Isomere (9%) vorlagen. Daten von gas-chromatographisch gereinigtem **4**:  $R_t = 4,1$  Min., Sdp.  $65^\circ/12$  Torr;  $[\alpha]_D^{20} = +161,5^\circ$ ;  $n_D^{20} = 1,4820$ ;  $d_4^{20} = 0,7748$ ;  $\lambda_{\max} = 241,0$  nm ( $\epsilon \approx 25600$ ). – MS.:  $M^+$  136 (23);  $m/e$ : 121 (25), 105 (15), 93 (100), 79 (35), 67 (13), 55 (15), 41 (28), 27 (15). – **4** addierte beim Schütteln unter 1 at  $H_2$  in Gegenwart von Raney-Ni leicht 2  $H_2$  unter Bildung des auch aus **3** erhaltenen (-)-2,6-Dimethyloct-2-ens [7] ( $\alpha_D^{20} = -6,0^\circ$ ). Bei der katalytischen Hydrierung unter 20 at  $H_2$  entstand (-)-2,6-Dimethyloctan ( $\alpha_D^{20} = -5,7^\circ$ ) [16].

4. (6R; 3R/S)-(+)-2,3-Epoxi-cis-2,3-Dimethylocta-4,7-dien (**6**). Zu einer Mischung von 4,05 g **4** ( $[\alpha]_D^{20} = +161,5^\circ$ ), 4,3 g wasserfreiem  $Na_2CO_3$  und 15 ml Methylenchlorid tropfte man unter  $N_2$  und Rühren langsam 6,5 g 40-proz. Peressigsäure, wobei die Temperatur durch Aussenkühlung auf  $20^\circ$  gehalten wurde. Nach 2 Std. Rühren goss man auf Eis und trennte die organische Phase ab, die mit Wasser gewaschen, über geglühtem  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingedampft wurde. Aus dem Rückstand (4,05 g) destillierten über einen kleinen Vigreux-Aufsatz 3,1 g praktisch reines Diastereomergemisch **6** mit Sdp.  $74\text{--}75^\circ/12$  Torr. Eine gas-chromatographisch vollständig gereinigte Probe ( $R_t = 6,2$  Min.) zeigte  $[\alpha]_D^{20} = +72^\circ$ ;  $n_D^{20} = 1,4510$ ;  $d_4^{20} = 0,8881$ . – MS.:  $M^+$  152 (0,1);  $m/e$ : 134 (1), 119 (6), 110 (11), 97 (70), 79 (100), 67 (43), 55 (24), 39 (68), 27 (24).

5. (6R; 3R/S)-(-)-2,3-Epoxi-trans-2,3-Dimethylocta-4,7-dien (**5**). 21 g **3** ( $[\alpha]_D^{20} = -8,0^\circ$ ) wurden wie vorstehend beschrieben in Gegenwart von 24 g wasserfreiem  $Na_2CO_3$  und 80 ml Methylenchlorid mit 35 g 40-proz. Peressigsäure umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man durch fraktionierte Feindestillation 15,4 g reines Diastereomergemisch:  $R_t = 7,5$  Min., Sdp.  $76^\circ/12$  Torr;  $[\alpha]_D^{20} = -10,5^\circ$ ;  $n_D^{20} = 1,4531$ ;  $d_4^{20} = 0,9035$ . MS.:  $M^+$  152 (1);  $m/e$ : 137 (2), 123 (4), 110 (13), 97 (73), 79 (100), 67 (48), 55 (29), 39 (68), 27 (23).

6. (R)-(-)-trans-2,6-Dimethylocta-4,7-dien-2-ol (**7**, trans-Achillenol). Eine Lösung von 12 g trans-Epoxid **5** ( $[\alpha]_D^{20} = -10,5^\circ$ ) in 20 ml abs. Äther wurde bei  $0^\circ$  und unter  $N_2$  zu einer gut gerührten Mischung von 1,1 g  $LiAlH_4$  in 90 ml abs. Äther getropft. Nach 2 Std. Rühren bei  $35^\circ$  goss man auf Eis und destillierte die abgetrennte organische Phase bei 12 Torr. Es wurden 10,8 g **7** mit Sdp.  $87^\circ/12$  Torr erhalten. Eine gas-chromatographisch einheitliche Probe zeigte folgende Daten:  $[\alpha]_D^{20} = -5,9^\circ$ ;  $n_D^{20} = -1,4535$ ;  $d_4^{20} = 0,8472$ . – MS.:  $M^+$  154 (0,1);  $m/e$ : 139 (0,1), 121 (0,1), 105 (0,1), 96 (18), 81 (40), 67 (2), 59 (100), 43 (16), 31 (9).

7. (R)-(+)-cis-2,6-Dimethyloctadien-4,7-ol-2 (**8**). 2,8 g **6** ( $[\alpha]_D^{20} = +72^\circ$ ), wie vorstehend beschrieben mit 0,5 g  $LiAlH_4$  in 20 ml abs. Äther bei  $20^\circ$  hydriert, ergaben nach üblicher Aufarbeitung 2,45 g Alkohol **8**. Redestillation lieferte ein gas-chromatographisch reines Produkt mit Sdp.  $86^\circ/12$  Torr.  $[\alpha]_D^{20} = +71,2^\circ$ ;  $n_D^{20} = 1,4549$ ;  $d_4^{20} = 0,8502$ . – MS.:  $M^+$  154 (0,1);  $m/e$ : 139 (0,1), 121 (0,1), 107 (0,1), 96 (14), 81 (31), 67 (1), 59 (100), 43 (17), 31 (9).

8. (R)-(+)-cis-2,6-Dimethyloctatrien-1,4,7 (**10**; cis-Achillene). 1,1 g cis-Alkohol **8** ( $[\alpha]_D^{20} = +71^\circ$ ) hat man in einem 50-ml-Glaskolben mit aufgesetzter Destillationsbrücke zusammen mit 0,5 g  $B(OH)_3$  bei 100 Torr 1 Std. auf  $120^\circ$  erhitzt. Dann wurde bei 12 Torr die Temperatur auf  $130^\circ$



erhöht, wobei sich der gebildete Borsäureester zersetzt und 0,83 g Gemisch der Olefine **10** u. **4** überdestillierte. Durch präparative Gas-Chromatographie erhielt man daraus 0,36 g **10**:  $R_t = 3,3$  Min.;  $[\alpha]_D^{20} = +69^\circ$ ;  $n_D^{20} = 1,4520$ ;  $d_4^{20} = 0,7788$  (Literatur [1]:  $[\alpha]_D^{20} = +64^\circ$ ;  $n_D^{20} = 1,4526$ ;  $d_4^{20} = 0,7836$ ). – MS.:  $M^+$ : 136 (1);  $m/e$ : 121 (40), 107 (72), 93 (100), 81 (98), 67 (44), 53 (52), 41 (70), 27 (40). – Das daneben zu  $\sim 45\%$  entstandene *cis*- $\beta$ -Hymentheren (**4**) zeigte  $[\alpha]_D^{20} = +161^\circ$ .

9. (R)-(-)-trans-2,6-Dimethyloctatrien-1,4,7 (**9**; trans-Achillene). 3,2 g trans-Alkohol **7** ( $[\alpha]_D^{20} = -5,9^\circ$ ) wurden wie vorstehend beschrieben mit 0,8 g B(OH)<sub>3</sub> bei 130°/150 Torr dehydratisiert. Aus dem nach Destillation erhaltenen Gemisch der Triene **9** und **3** (Bildungsverhältnis  $\sim 1:1$ ) isolierten wir 1,1 g reines **9** durch präparat. Gas-Chromatographie unter den eingangs erwähnten Bedingungen:  $R_t = 3,6$  Min.;  $[\alpha]_D^{20} = -3,8^\circ$ ;  $n_D^{20} = 1,4461$ ;  $d_4^{20} = 0,7820$ . – MS.:  $M^+$ : 136 (0,1);  $m/e$ : 121 (26), 107 (21), 93 (25), 81 (100), 79 (45), 67 (20), 53 (27), 41 (34), 27 (16).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) A.D. Dembitskii, R.A. Yurina & M.J. Goryaev, Khim. Prir. Soedin 1968, 4, 251 [Chem. Abstr. 71, 3489 (1969)]; b) *idem, ibid.* 1969, 5, 443 [Chem. Abstr. 72, 82892 (1970)].
- [2] Y. Ogata, J. chem. Soc. Japan 63, 417, 419 (1942) [Chem. Abstr. 41, 3039 (1947)].
- [3] N.G. Nayak, Sukh Dev & P.C. Guha, J. Indian chem. Soc. 29, 23 (1952) [Chem. Abstr. 46, 10543 (1952)].
- [4] E. Klein & W. Rojahn, Chem. Ber. 97, 2700 (1964).
- [5] G.S. Hammond, N.J. Turro & P.A. Leermakers, J. phys. Chem. 66, 1144 (1962); G.S. Hammond & R.S.H. Liu, J. Amer. chem. Soc. 85, 477 (1963).
- [6] H. Pines, N.E. Hoffman & V.N. Ipatieff, J. Amer. chem. Soc. 76, 4412 (1954); R. Rienäcker & G. Ohloff, Angew. Chem. 73, 240 (1961).
- [7] B.M. Mitzner, E.T. Theimer & S.K. Freeman, Appl. Spektroskopie 19, 169 (1965); H.E. Eschinas, J. org. Chemistry 26, 3072 (1961).
- [8] G. Ohloff, J. Seibl & E. sz. Kovats, Liebigs Ann. Chem. 675, 83 (1964).
- [9] K.H. Schulte-Elte & G. Ohloff, Publikation in Vorbereitung.
- [10] L.J. Bellamy, «The Infrared Spectra of Complex Molecules», Methuen & Co. Ltd., London 1962.
- [11] A.E. Gillam & E.S. Stern, «Electronic Absorption Spectroscopy», S.93, Edward Arnold (Publ.) Ltd. London 1962.
- [12] G. Snatzke, A.F. Thomas & G. Ohloff, Helv., 52, 1253 (1969).
- [13] G. Snatzke & K.H. Schulte-Elte, Publikation in Vorbereitung.
- [14] K.H. Schulte-Elte & G. Ohloff, Helv. 51, 494 (1968).
- [15] G.O. Schenck, Dechema Monographien 24, 105 (1955).
- [16] V.I. Komarewsky & C.C. Shih, J. Amer. chem. Soc. 72, 1562 (1950).

## 112. Crystal Structure of the Antibiotic Monensin

### Similarities and Differences between Free Acid and Metal Complex

by W. K. Lutz, F. K. Winkler and J. D. Dunitz

Laboratorium für Organische Chemie der Eidg. Technischen Hochschule, 8006 Zürich

(30. IV. 71)

*Summary.* The structure of monensin, C<sub>36</sub>H<sub>62</sub>O<sub>11</sub>, has been determined by X-ray analysis of its crystalline monohydrate (orthorhombic,  $a = 15.15$ ,  $b = 23.61$ ,  $c = 10.65$  Å,  $Z = 4$ , space group  $P2_12_12_1$ ). Phases were assigned by direct methods, making use of the 'tangent formula'. Although the conformation of the free acid resembles that of the silver salt in being cyclic, there are differences in the hydrogen bonding pattern. These features are discussed in relation to the complexation of metal ions by monensin.