

208. Über Allo-cyclogeraniol

von H. Grütter¹⁾, H. R. Vogt²⁾ und H. Schinz.

(27. VIII. 54.)

Bei unseren Untersuchungen über die säurekatalysierte Cyclisation bei den Terpenen haben wir nicht nur Ketone vom Typ Pseudojonon und Säuren, sondern – in geringerm Mass – auch Alkohole in den Kreis der Betrachtung gezogen. Während das schon lang bekannte Cyclogeraniol durch Einwirkung von Phosphorsäure auf Geranylacetat bei niedriger Temperatur und nachfolgende Verseifung erhalten wird, fanden wir, dass sich zur Bereitung des Cyclo-lavandulols die Anwendung von 98–100-proz. Ameisensäure bei 100° am besten eignet und dass es dabei gleichgültig ist, ob man vom Lavandulylacetat oder vom freien Lavandulol ausgeht³⁾. Diese etwas energischeren Bedingungen sind hier nötig, weil das Lavandulol β,γ -ungesättigt und deshalb weniger reaktionsfähig ist als das α,β -ungesättigte Geraniol. Die besten Ausbeuten werden bei Verwendung des doppelten Gewichts Ameisensäure erhalten⁴⁾. Die Reaktion wurde auch auf den entsprechenden Alkohol der Sesquiterpenreihe, das sog. Sesquilavandulol übertragen, wobei Bicyclo-sesquilavandulol entstand⁵⁾.

Beim Studium der Cyclisation von Terpenverbindungen nach dem Allo-cyclogeranyltyp beschränkten wir uns anfänglich auf die Säuren. Analoge Untersuchungen an Alkoholen wurden erst etwas später aufgenommen. *Ch. A. Vodoz & H. Schinz*⁶⁾ hatten zwar schon 1950 das Allo-cyclogeraniol beschrieben; das Präparat war jedoch auf indirektem Weg, d. h. durch Reduktion von Allo-cyclogeraniumsäureester mit Natrium und Alkohol gewonnen worden. Die direkte Darstellung des Allo-cyclogeraniols durch Cyclisation schien von Interesse, als wir uns der Untersuchung der Frage zuwandten, welche der verschiedenen α,β - und β,γ -ungesättigten Ausgangssubstanzen unter dem Einfluss von Säuren in die Allo-cyclogeranyl-Verbindungen übergehen⁷⁾.

¹⁾ Diss. ETH., Zürich 1950.

²⁾ Diss. ETH., Zürich 1954.

³⁾ *J. P. Bourquin, H. L. Simon, G. Schäppi, U. Steiner & H. Schinz*, *Helv.* **32**, 1564 (1949).

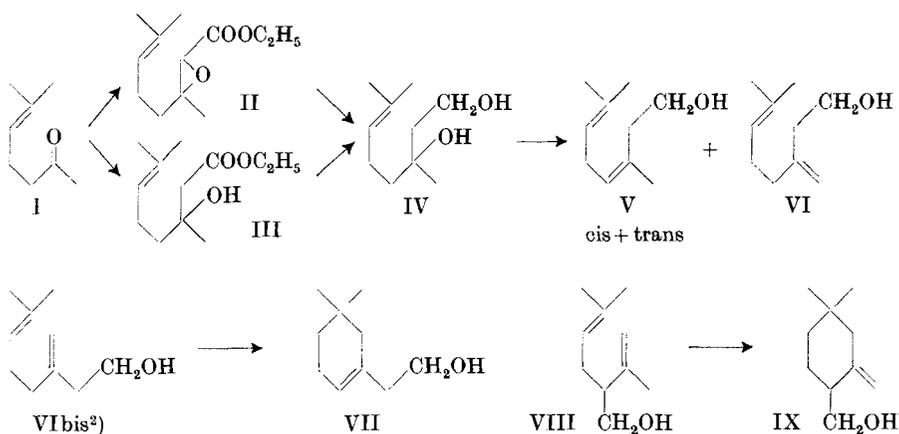
⁴⁾ *H. Grütter & H. Schinz*, *Helv.* **35**, 1656 (1952); vgl. auch Fussnote 2, Seite 1658.

⁵⁾ *L. Colombi & H. Schinz*, *Helv.* **35**, 1066 (1952); *W. Kuhn & H. Schinz*, *Helv.* **35**, 2395 (1952).

⁶⁾ *Helv.* **33**, 1321 (1950); die Arbeit wurde 1946 angeführt, ebenda ist auch das Allo-cyclocitral beschrieben; vgl. zwei Jahre später Allo-bicyclofarnesol aus dem entspr. Ester, *A. Caliezi & H. Schinz*, *Helv.* **35**, 1637 (1952).

⁷⁾ Über den heutigen Stand unserer Kenntnisse in dieser Frage siehe *H. Kappeler, H. Grütter & H. Schinz*, *Helv.* **36**, 1862 (1953).

Ein geeignetes Ausgangsmaterial zur Bereitung von Allo-cyclogeraniol schien das sog. Isogeraniol, welches aus einem Gemisch der beiden β, γ -ungesättigten Isomeren des Geraniols, dem 3,7-Dimethyloctadien-(3,6)-ol-(1) (V) und dem 3-Methylen-7-methyl-octen-(6)-ol-(1) (VI) besteht. *A. St. Pfau & Pl. A. Plattner*¹⁾ hatten dieses Produkt auf folgendem Weg erhalten: der Glycidester II des Methylheptenons (I) wurde mit Natrium und Alkohol zum Oxydihydro-geraniol IV reduziert; das Diacetat von IV unterwarf man der Pyrolyse und verseifte das entstandene primäre Monoacetat. Das erhaltene Alkoholgemisch bestand zu je ca. der Hälfte aus den Isomeren V und VI; α, β -ungesättigtes Produkt konnte nicht nachgewiesen werden.



Wir versuchten nun, das auf diese Weise hergestellte „Isogeraniol“ durch fraktionierte Kristallisation oder Chromatographie der Allophanate in die Komponenten V und VI zu trennen, was jedoch nicht gelang. Deshalb unterwarfen wir in einem ersten Versuch³⁾ direkt das Gemisch der Acetate von V und VI, wie es bei der Pyrolyse erhalten wird, einer Behandlung mit der doppelten Menge Ameisensäure bei 100°, d. h. wir benutzten die gleiche Methode, welche sich zur Cyclisation des ebenfalls β, γ -ungesättigten Lavandulols als günstig erwiesen hatte. Dabei erhielten wir ein Reaktionsprodukt, aus dem sich nach Verseifung und Trennung über die Phtalestersäure in 18-proz. Ausbeute ein Alkohol gewinnen liess, der ein Allophanat vom Smp. 183° lieferte. Dieses gab bei der Mischprobe mit dem Derivat des Allo-cyclogeraniols, das früher durch Reduktion von Allo-cyclogeraniumsäureester erhalten worden war (Smp. 179°), keine Schmelzpunktserniedrigung.

¹⁾ *Helv.* **15**, 1250 (1932).

²⁾ VI bis ist eine andere Schreibweise von VI.

³⁾ *H. Grütter*, 1947 ausgeführt.

Ein zweiter, mehrere Jahre später unternommener Versuch¹⁾ erlaubte uns eine weitgehende Trennung der isomeren Alkohole V und VI durch Destillation in einer *Podbielniak*-Kolonne. Zur Bereitung des Oxydihydro-geraniols konnte jetzt ein bequemerer Weg benutzt werden: β -Oxy- α, β -dihydro-geraniumsäureester (III), durch Kondensation von Methylheptenon mit Bromessigesteiger gewonnen, wurde mit LiAlH_4 reduziert²⁾; zur Wasserabspaltung wurde wieder die Acetatpyrolyse verwendet. 75 g „Isogeraniol“ (freier Alkohol) wurden nun langsam unter Verwendung einer *Podbielniak*-Kolonne destilliert und 21 Fraktionen von je ca. 4 cm³ aufgefangen.

Die IR.-Spektren zeigten eine starke Anreicherung des Isomeren mit endständiger Doppelbindung in den unteren Fraktionen (starke Banden bei 900 und 1650 cm⁻¹, siehe Fig. 1). In dem aus einer dieser ersten Fraktionen erhaltenen Allophanat vom Smp. 104–105° liegt demnach das Derivat von VI vor.

Die Fraktionen 8–16 waren Gemische, die nach dem IR.-Spektrum immer noch kleine Mengen VI enthielten (vgl. Fig. 2). Die Allophanate schmolzen uneinheitlich, wurden beim Stehenlassen schmierig und färbten sich allmählich braun, ein Hinweis auf das Vorhandensein von cis-Verbindungen³⁾. Nach der relativen Unbeständigkeit der Allophanate zu schliessen, ist die cis-Form von V wahrscheinlich besonders in den Fraktionen 13–15 enthalten.

Fraktion 19 lieferte ein Allophanat vom Smp. 121–122°, das mit einem authentischen Präparat aus Geraniol keine Depression zeigte. Ein Gemisch aus den Fraktionen 19–21 ergab bei der Reaktion nach *Oppenauer* Pseudojonon, dessen Ausbeute nach Reinigung mit *Girard*-Reagens P 20% betrug. Es wurde durch das 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Smp. 141–143° charakterisiert. Dies beweist ebenfalls die Anwesenheit von Geraniol, da nur α, β -, nicht aber β, γ -ungesättigte primäre Alkohole unter diesen Bedingungen in Reaktion treten. Schliesslich weist auch das IR.-Spektrum von Fraktion 20 (vgl. Fig. 3) deutlich auf Geraniol hin (Vergleichspräparat vgl. Fig. 4). Aus diesem Befund geht hervor, dass bei der Wasserabspaltung aus primär-tertiären 1,3-Glykolen unter den angegebenen Bedingungen neben den β, γ -ungesättigten primären Alkoholen entgegen der Regel von *Pfau & Plattner*⁴⁾ auch α, β -ungesättigte Isomere entstehen, deren Menge allerdings nur ca. 10% beträgt. Es ist anzunehmen, dass sich in unserem Fall neben Geraniol auch eine gewisse Menge Nerol bildet, welches in den mittleren Fraktionen enthalten ist.

1) *H. R. Vogt*, 1953 ausgeführt.

2) Zur Zeit des ersten Versuchs (1947) war das LiAlH_4 noch nicht allgemein erhältlich. Die Ausbeute über den Glycidester ist viel geringer. Der Oxyester III kann nicht mit Na und Alkohol zum Glykol reduziert werden, vgl. *Pfau & Plattner*, l. c.

3) Vgl. das Verhalten der Allophanate von Nerol und von Nonadien-(2-trans, 6-cis)-ol-(1), *L. Ruzicka, H. Schinz & B. P. Susz*, *Helv.* **27**, 1561 (1944).

4) *L. c.*

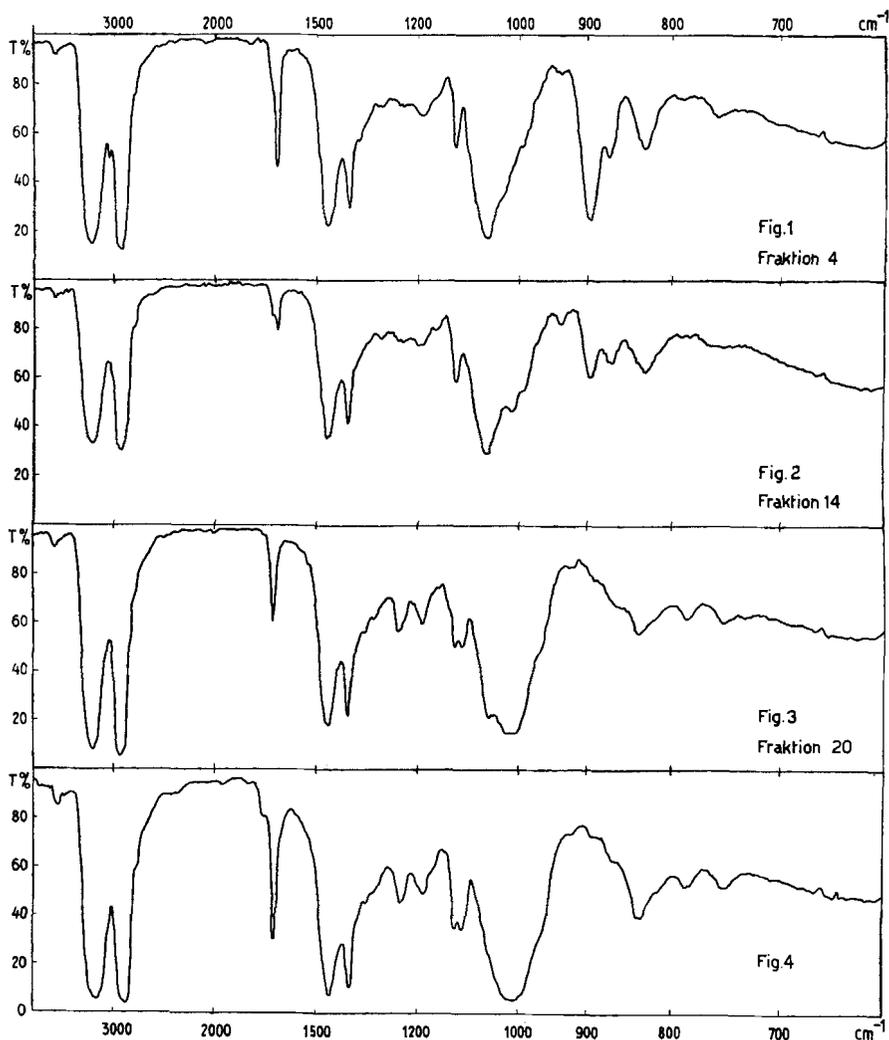


Fig. 1-3: Einzelne Fraktionen von Isogeraniol bzw. Geraniol.

Fig. 4: Reines Geraniol (Kontrollpräparat).

Nachdem nun eine gewisse Trennung der beiden β, γ -ungesättigten Alkohole V und VI erreicht war, wurde das Verhalten einzelner Fraktionen bei Behandlung mit der doppelten Menge wasserfreier Ameisensäure während 20 Min. am kochenden Wasserbad untersucht. Die Rohprodukte wurden einmal destilliert und die Destillate (Formiat) verseift. Die vorwiegend aus Alkohol VI bestehenden Fraktionen 4 und 7 ergaben in guter Ausbeute (50–60%) Allocyclogeraniol (VII), charakterisiert durch das Allophanat vom Smp. 183–184°. Die Fraktionen 14 und 20 lieferten neben viel verharzten

Anteilen Alkohole, deren Rohallophanate uneinheitlich bei ca. 140° bzw. 90° schmolzen. Da Geraniol und Nerol beim Erwärmen mit konz. Ameisensäure zersetzt werden¹⁾, dürfte das tief schmelzende Allophanat hauptsächlich von V (cis- und trans-Form) herrühren. Dieses Isomere wurde also unverändert zurückgewonnen. Ein Übergang von V in VII auf direktem Wege ist nach den heutigen Anschauungen über den Cyclisationsmechanismus nicht möglich, sondern könnte erst nach vorangegangener Isomerisierung von V zu VI stattfinden. Man darf deshalb annehmen, dass unter den gegebenen Versuchsbedingungen keine Wanderung der Doppelbindung eingetreten war²⁾.

Aus unseren Versuchen geht jedenfalls hervor, dass der β, γ -ungesättigte Alkohol mit endständiger Doppelbindung (VI bzw. VI bis) sehr leicht in die Allo-cycloform VII übergeht, was leicht verständlich ist, da dieser Ringschluss demjenigen des Lavandulols (VIII) zu Cyclolavandulol (IX) analog ist.

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

Experimenteller Teil³⁾.

Cyclisation des Isogeraniol-Gemisches (V, VI). *Isogeraniol*. Das nach *Pfau & Plattner* (l. c.) hergestellte Gemisch von V und VI gab ein Allophanat, das nach einmaligem Umkristallisieren aus wässrigem Methanol unscharf bei ca. 90° schmolz. Eine Trennung desselben in die Komponenten V cis, V trans und VI durch Umkristallisieren gelang nicht. Es wurde nur der höchstschmelzende Bestandteil isoliert; Smp. nach achtmaliger Reinigung 105–106°.

3,752 mg Subst. gaben 8,282 mg CO₂ und 2,750 mg H₂O
 C₁₂H₂₀O₃N₂ Ber. C 59,98 H 8,39% Gef. C 60,24 H 8,29%

Ebenso wenig gelang eine Trennung der Allophanate durch Chromatographie an Al₂O₃.

Cyclisation. 7,0 g des Acetatgemisches von V und VI, wie es bei der Pyrolyse des Diacetates von IV erhalten wurde, erhitze man mit 14 g wasserfreier Ameisensäure 20 Min. am kochenden Wasserbad. Die HCOOH wurde darauf bei 12 mm und der Rückstand im Hochvakuum abdestilliert. 5,5 g des erhaltenen Destillates wurden mit einem Überschuss an 10-proz. methanolischer KOH am Rückfluss verseift und die alkoholischen Bestandteile aus dem Reaktionsprodukt über die Phtalestersäure isoliert. Man erhielt 980 mg (18%) Alkohol vom Sdp.₁₁ 102–120°. Bei einer zweiten Destillation gingen 600 mg bei 102–105° über. Daraus wurde das Allophanat hergestellt. Dieses schmolz roh bei 168–170° und nach mehrmaligem Umkristallisieren aus C₂H₅OH bei 183°. Die Mischprobe mit einem unter gleichen Bedingungen bei 179° schmelzenden Kontrollpräparat von *Vodoz & Schinz*⁴⁾ schmolz bei 180–182°.

3,594 mg Subst. gaben 7,907 mg CO₂ und 2,700 mg H₂O
 C₁₂H₂₀O₃N₂ Ber. C 59,98 H 8,39% Gef. C 60,04 H 8,41%

¹⁾ *H. Wahlbaum & K. Stephan*, B. **33**, 2307 (1900).

²⁾ Damit soll nicht gesagt sein, dass nicht unter energischeren Bedingungen eine solche Wanderung eintreten könne. Bei analog gebauten Säuren scheint eine solche Umlagerung unter den Bedingungen der Cyclisation stattzufinden; vgl. eine spätere Publikation von *H. R. Vogt & H. Schinz*.

³⁾ Die Smp. wurden in einem Kupferblock bestimmt; die Fadenkorrektur ist nicht berücksichtigt.

⁴⁾ L. c.; der dort angegebene Smp. 183–184° ist korrigiert.

Herstellung von Isogeraniol (V, VI) über β -Oxy- α , β -dihydrogeraniumsäureester (III) und Trennung mit der *Podbielniak*-Kolonne. 188 g β -Oxy- α , β -dihydrogeraniumsäureester, durch Kondensation von Methylheptenon (einmal mit Aufsatz destilliert) mit Bromessigester gewonnen, wurden in ätherischer Lösung mit LiAlH_4 reduziert. Ausbeute 117 g (78%) Oxydihydrogeraniol (IV) vom Sdp._{0.05} 98–108°; $d_4^{17} = 0,9442$; $n_D^{17} = 1,4727$; M_D ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $\overline{1}$ 50,96; gef. 51,14.

Aus dem Glykol IV wurde das Isogeraniol (V, VI) nach *Pfau & Plattner* (l. c.) hergestellt und in der *Podbielniak*-Kolonne destilliert.

Fraktion	Menge cm ³	Sdp. _{s,0}	n_4^{20}	d_D^{17}	Allophanat Smp.
1	1,47	78,5–102,5°	1,4752		
2	1,40	102,2–103,5°	1,4733		
3	1,38	103,5–103,8°	1,4735		
4	4,56	103,8–104,2°	1,4735	0,8764	
5	4,75	104,2–104,5°	1,4738		104–105°
6	4,55	104,5–104,5°	1,4735		
7	4,95	104,5–104,5°	1,4742		
8	5,00	104,5–104,5°	1,4747		
9	4,97	104,5–104,7°	1,4751		
10	4,60	104,7–105,0°	1,4749	0,8792	94– 96°
11	4,86	105,0–105,0°	1,4750		
12	3,23	105,0–105,5°	1,4755		
13	2,82	105,5–106,3°	1,4761		
14	4,80	106,3–106,3°	1,4767	0,8815	92– 93°
15	4,60	106,3–106,8°	1,4767		
16	4,30	106,8–108,7°	1,4759		
17	4,70	108,7–109,8°	1,4754		
18	4,25	109,8–110,5°	1,4750		
19	4,65	110,5–111,0°	1,4743	0,8813	121–122°
20	3,00	} im <i>Vigreux</i> -Kolben ausdestilliert }	1,4730		
21	0,80		1,4715		

Allophanate. Fraktion 5: Nach viermaligem Umkristallisieren aus CH_3OH — H_2O Smp. konst. 104–105°.

3,786 mg Subst. gaben 8,321 mg CO_2 und 2,825 mg H_2O

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$ Ber. C 59,98 H 8,39% Gef. C 59,98 H 8,35%

Fractionen 10 und 14: Die Allophanate waren sehr leicht löslich und kristallisierten nur bei Zusatz von viel H_2O zum CH_3OH . Die erhaltenen feinen Blättchen waren klebrig und verfärbten sich schnell. Smp. zwischen 92 und 100°. Es war nicht möglich, ein einheitliches, beständiges Präparat zu isolieren.

Fraktion 19: Das Derivat war in CH_3OH nicht so leicht löslich wie diejenigen der tiefer siedenden Fractionen. Smp. nach sechsmaligem Umkristallisieren konst. 121–122°. Keine Erniedrigung beim Mischen mit einem gleichschmelzenden Präparat aus authentischem Geraniol.

3,572 mg Subst. gaben 7,826 mg CO_2 und 2,643 mg H_2O

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$ Ber. C 59,98 H 8,39% Gef. C 59,79 H 8,28%

Oxydation der hochsiedenden Fractionen nach Oppenauer. 4,58 g Produkt aus den Fractionen 19–21 wurden mit 5,8 g Al-Isopropylat in 65 cm³ abs. Benzol und 65 cm³

abs. Aceton 64 Std. am Rückfluss gekocht. Die Aufarbeitung ergab 2,25 g Destillat vom Sdp._{0,08} 86–98°; der Rest war verharzt. Durch Behandlung mit *Girard*-Reagens P wurden 1,12 g Keton vom Sdp._{0,05} 86–92° und $n_D^{20} = 1,5235$ isoliert. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmolz nach Umkristallisieren bei 141–143° und gab mit dem Derivat von Pseudojonon (Smp. 141–143°) keine Depression.

Cyclisation einzelner Fraktionen von Isogeraniol. 5,0 g Alkohol und 10,0 g 98–100-proz. HCOOH wurden jeweils 20 Min. am Rückfluss erwärmt (Wasserbad). Das Reaktionsprodukt wurde dann mit 10 cm³ Wasser verdünnt, unter Eiskühlung mit 50-proz. KOH neutralisiert und das Öl mit Äther ausgeschüttelt. Das aus dem Äther gewonnene Produkt wurde im *Claisen*-Kolben destilliert und das Destillat mit überschüssiger 15-proz. KOH–CH₃OH 2½ Std. am Rückfluss erhitzt. Nach Abdestillieren der Hauptmenge des CH₃OH wurde das Produkt mit Pentan extrahiert, gewaschen und destilliert. Es wurden 4 verschiedene Fraktionen nach dieser Vorschrift behandelt und folgende Resultate erzielt:

Fraktion 4: Erhalten 2,82 g Rohalkohol vom Sdp.₁₁ 99–102°; $d_4^{18} = 0,9138$; $n_D^{18} = 1,4762$. Allophanat nach einmaligem Umkristallisieren aus CH₃OH Smp. 172–174°, nach viermaligem Umkristallisieren konst. 183–184°. Mit einem Präparat von *Vodoz & Schinz* (l. c.) vom gleichen Smp. (unter den gleichen Bedingungen) trat keine Smp.-Erniedrigung auf.

3,724 mg Subst. gaben 8,181 mg CO₂ und 2,718 mg H₂O

C₁₂H₂₀O₃N₂ Ber. C 59,98 H 8,39% Gef. C 59,95 H 8,17%

Fraktion 7: Erhalten 2,33 g Alkohol; Sdp.₁₁ 99–102°; $d_4^{19} = 0,9118$; $n_D^{19} = 1,4757$. Allophanat nach einmaligem Umkristallisieren aus CH₃OH 170–171°.

Fraktion 14: Erhalten 1,45 g Alkohol; Sdp.₁₁ 101–105°; $d_4^{19} = 0,9032$; $n_D^{19} = 1,4748$. Allophanat Smp. 135–155° (einmal aus CH₃OH).

Fraktion 19: Erhalten 1,08 g Alkohol, Sdp.₁₁ 107–111°; $d_4^{19} = 0,8764$; $n_D^{19} = 1,4643$. Allophanat nach einmaligem Umkristallisieren aus CH₃OH–H₂O 85–95°.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Herr *W. Manser*) ausgeführt. Die Aufnahme der IR-Spektren besorgte Herr *A. Hübscher* (*Baird*-Spektrophotometer).

Zusammenfassung.

Aus dem Gemisch der beiden β, γ -ungesättigten Isomeren V und VI des Geraniols wurde bei Behandlung mit Ameisensäure bei 100° Allo-cyclogeraniol erhalten.

Das Gemisch der Alkohole V und VI wurde über eine *Podbielniak*-Kolonnen destilliert. Das Isomere VI mit endständiger Lage der Doppelbindung befand sich in den tiefst siedenden Fraktionen. Es lieferte bei Behandlung mit Ameisensäure Allo-cyclogeraniol in guter Ausbeute. V veränderte sich unter diesen Bedingungen anscheinend nicht.

Bei der Wasserabspaltung aus primär-tertiären 1,3-Glykolen entsteht, entgegen der Regel von *Pfau & Plattner*, neben den β, γ -ungesättigten primären Alkoholen auch eine geringe Menge der α, β -ungesättigten Isomeren.

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