

ZUSAMMENFASSUNG

Das Chiralitätszentrum der epimeren 9-Hydroxy-*p*-menthane ist durch direkte Verknüpfung mit den C(8)-diastereomeren 3,9-Epoxy-*p*-menthanen festgelegt und die vollständige Stereochemie dieser Verbindungen auf chemischem Wege bewiesen worden. Dadurch konnte die absolute Konfiguration der diastereomeren (+)-9-Hydroxy- Δ^1 -*p*-menthene aufgeklärt werden.

FIRMENICH & CIE
Laboratoire d'Etudes des Procédés
La Plaine (GE)

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. OHLOFF, K.-H. SCHULTE-ELTE & B. WILLHALM, *Helv.* **49**, 2135 (1966).
 [2] a) K. THEWALT & W. RUDOLPH, *J. prakt. Chem.* [IV] **298**, 233 (1964); b) K. W. BENTLEY, «The Chemistry of the Morphine Alkaloids», Clarendon Press, Oxford 1954, 76. S. dort weitere Literatur; c) F. ZYMALKOWSKI, «Katalytische Hydrierung in organisch-chemischen Laboratorien», Sammlung chemischer und chemisch-technischer Beiträge, Neue Folge Nr. 61, Ferdinand-Enke-Verlag, Stuttgart 1965, 153.
 [3] R. S. CAHN, C. K. INGOLD & V. PRELOG, *Experientia* **12**, 81 (1956); *Angew. Chem.* **78**, 413 (1966).
 [4] W. MARCKWALD und A. MCKENZIE, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **34**, 485 (1901); zur Konfiguration vgl.: J. A. MILLS & W. KLYNE in W. KLYNE, «Progress in Stereochemistry» **1**, 177, Butterworth's Scientific Publications, London 1954.
 [5] PH. GUYE & L. CHAVANNE, *Bull. Soc. chim. France* [3] **15**, 280 (1896); PH. GUYE, *ibid.* [3] **25**, 549 (1901); D. HARDIN & S. SIKORSKY, *J. Chim. physique* **6**, 179 (1908); *Chem. Zbl.* **1908**, I, 2143 (dort wurde aus dem linksdrehenden Alkohol ($[\alpha]_D^{18,5} = -5,43^\circ$) das rechtsdrehende Acetat ($[\alpha]_D^{25} = +3,35^\circ$) erhalten).
 [6] K.-H. SCHULTE-ELTE & G. OHLOFF, *Helv.* in Vorbereitung.
 [7] W. HÜCKEL, W. TAPPE & G. LEGUTKE, *Liebigs Ann. Chem.* **543**, 191 (1940); D. H. R. BARTON, *J. chem. Soc.* **1949**, 2174; J. P. WIBAUT, H. C. BEYERMAN & H. B. VAN LEEUWEN, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **71**, 1027 (1952).
 [8] K. GOLLNICK & G. SCHADE, *Tetrahedron* **22**, 123 (1966).
 [9] K. ZIEGLER, F. KRUPP & K. ZOSSEL, *Liebigs Ann. Chem.* **629**, 241 (1960).
 [10] G. OHLOFF, *Helv.* **41**, 845 (1958).
 [11] G. OHLOFF, *Chem. Ber.* **93**, 2673 (1960).

253. Die Chiralität der α -Cinensäure

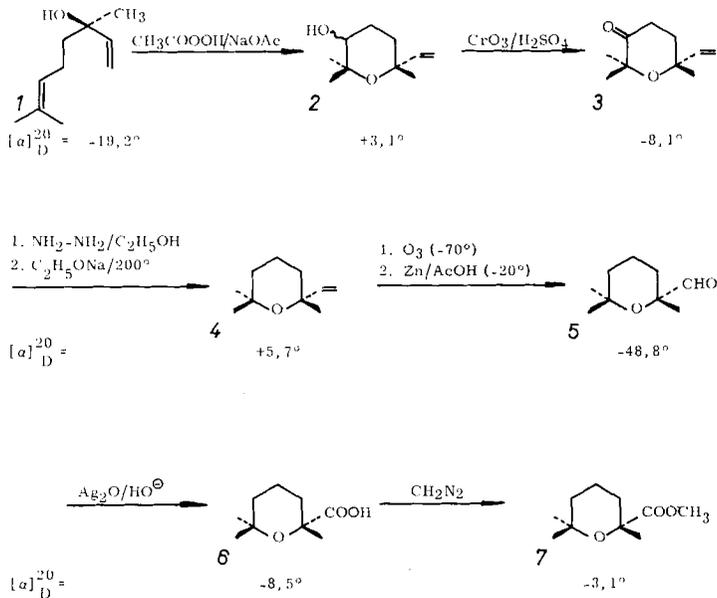
von H. Strickler und G. Ohloff

(2. IX. 66)

Die unter dem Trivialnamen α -Cinensäure [1] bekannt gewordene 2,6,6-Trimethyl-tetrahydropyran-2-carbonsäure wurde bisher nur in racemischer Form entweder durch partielle Decarboxylierung der (\pm)-Cineolsäure [2] (2,6,6-Trimethyl-tetrahydropyran-2,5-dicarbonensäure), durch oxydativen Abbau von 2,6,6-Trimethyl-2-äthynyltetrahydropyran [3] und 2,6,6-Trimethyl-2-vinyl-tetrahydropyran [4] oder auf synthetischem Wege über das Cyanhydrin des 2,6-Dimethyl-2-hydroxy-6-heptanons [5] gewonnen. Der Versuch zur Darstellung der optisch aktiven α -Cinensäure [6]

aus (-)-Cineolsäure [7] schlug fehl, da ihre Monodecarboxylierung zur racemischen Monocarbonsäure führte.

(-)- α -Cinensäure (**6**) konnte erstmals nach der vorliegenden Untersuchung durch stufenweisen Abbau des (+)-2,6,6-Trimethyl-2-vinyltetrahydropyrans (**4**) [8]¹⁾ in 16,5-proz. Ausbeute und 59-proz. optischer Reinheit erhalten werden. Der Äther **4** ist über die diastereomeren (+)-2,6,6-Trimethyl-2-vinyl-5-hydroxy-pyranole (**2**) [8] [10] und das diesem entsprechende Keton **3** mit dem *R*-Linalool (**1**) [12] verknüpft.



Die Ozonisation von **4** bei -70° und nachfolgende reduktive Aufarbeitung des Ozonids bei -20° ergab in 31-proz. Ausbeute (-)-Cinaldehyd (**5**) [$\lambda_{\text{max}} = 305 \text{ nm}$], der in Gegenwart von Silberoxid glatt in die bei 47° schmelzende (-)-Cinensäure (**6**)²⁾ überging. Die Infrarot-, Kernresonanz- und Massen-Spektren von Aldehyd **5** und Carbonsäure **6** waren mit den entsprechenden Aufnahmen [4] ihrer Racemate kongruent. (-)- α -Cinaldehyd (**5**) wurde als 2,4-Dinitrophenylhydrazon (Smp. 133°) charakterisiert, während die (-)- α -Cinensäure (**6**) ein bei 160° schmelzendes S-Benzylthiuroniumsalz lieferte und durch Umsetzung mit Diazomethan in seinen flüssigen Methylester **7** überführt werden konnte.

Der in Dioxan gemessene Circular dichroismus³⁾ zeigt vom (-)-2,6,6-Trimethyl-2-vinyl-tetrahydropyran-5-on (**3**) einen positiven COTTON-Effekt ($\Delta\epsilon = 0,26$) bei $\lambda_{\text{max}} = 302 \text{ nm}$ (mit Vorbande bei $\lambda_{\text{max}} = 330 \text{ nm}$) auf. Demgegenüber weisen (-)- α -Cinaldehyd (**5**), (-)- α -Cinensäure (**6**) und sein Methylester **7** negative Maxima auf.

¹⁾ Sein Racemat ist im Limettenöl aufgefunden [9] und auf den verschiedensten Wegen synthetisiert worden [3] [4] [8].

²⁾ Das entsprechende Racemat schmilzt bei $83\text{--}84^\circ$ [1].

³⁾ Die Diskussion der Kurven soll später [13] erfolgen.

Die Kenntnis der absoluten Konfiguration der α -Cinensäure gestattet nun die Festlegung der Chiralität am C-20 der Triterpene vom Typ des Dammarendiols, nachdem SHIBATA und Mitarbeiter⁴⁾ der Abbau des Panaxadiols [14] zur optisch aktiven Tetrahydroxyrancarbonsäure **6** bzw. seinem Methylester **7** gelungen ist⁵⁾.

Experimenteller Teil

Allgemeines. – Alle Smp. sind unkorrigiert.

Die Brechungsindices wurden mit Hilfe eines ZEISS-Refraktometers (Modell ABBE) bestimmt (Fehler ca. 0,0003). Die angegebenen Dichten sind vakuumkorrigierte Mittelwerte zweier Bestimmungen an je einer Probe von ca. 60 mg (Fehler des Mittelwertes ca. 0,002). Die α_D -Werte wurden bei flüssigen Substanzen an einer unverdünnten Probe in einem 5-cm-Rohr bestimmt; in den übrigen Fällen in Chloroform- oder Äthanol-Lösungen.

Die Elementaranalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium unter der Leitung von Dr. PALLUY ausgeführt.

Die präparativ gas-chromatographischen Trennungen von Substanzgemischen erfolgten mit dem modifizierten Modell A-700, Autoprep der Firma WILKENS. Stationäre Phase: 5% Carbowachs 20 M auf Chromosorb A; Trägergas: Helium; Säulendimension 20 mm \times 10 m.

Die analytischen Gas-Chromatogramme (GC.-) wurden mit dem Laboratoriumsgerät (System Dr. E. PALLUY) Typ 59 T der COMPAGNIE DES COMPTEURS S.A. Genève (Lizenz FIRMENICH) aufgenommen. Bedingungen: 3-m-Carbowachs-Kolonne (Chromosorb W), 150° und 200° Säulentemp., Trägergasgeschwindigkeit ca. 40 ml Helium/Min.

Die Kernresonanz-Spektren wurden auf einem VARIAN-Spektrographen (Modell A 60; 60 MHz) bei 25–30° aufgenommen. Die Resonanzstellen sind in σ -Werten (ppm) angegeben. Als interne Referenz diente Tetramethylsilan ($\sigma = 0$). Die Proben (40–50 mg) wurden in Tetrachlorkohlenstoff (ca. 0,4 ml) gelöst. Signale bedeuten: *s* = Singulett, *m* = Multiplett, *b* = breit.

Die IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-Spektralphotometer, Modell A-21, Kochsalz-Optik, aufgenommen; feste Substanzen mittels der KBr-Pressetechnik, Flüssigkeiten zwischen NaCl-Platten.

Die Massen-Spektren wurden von Dr. B. WILHALM mit einem ATLAS CH-4-Gerät aufgenommen. Einlassteil-Temperatur: 150°, Ionenquelle-Temp.: ca. 250°, Elektronenenergie: 70 V, Ionenbeschleunigungsspannung: 3000 V. Es wird jeweils nur das stärkste Signal einer Fragmentgruppe angegeben. Die hinter den Massenzahlen in Klammern angeführten Werte entsprechen den relativen Intensitäten in % des stärksten Signals.

Der Circular Dichroismus wurde am Chemischen Institut der Universität Bonn von Herrn Dr. SNAITZKE aufgenommen, wofür wir auch an dieser Stelle danken.

1. (–)- α -Cininaldehyd (**5**). – a) Darstellung von (+)-2,6,6-Trimethyl-2-vinyl-tetrahydropyran (**4**) [8]. Die saure Cyclisierung von 2,3-Epoxylynalool [aus (–)-Linalool (**1**) $[\alpha]_D^{20} = -19,2^\circ$ mittels Peressigsäure (46-proz.) und Natriumacetat bei 25°] [11] gab nach der fraktionierten Destillation mit 11% Ausbeute ein Gemisch der Diastereomeren des 2,6,6-Trimethyl-2-vinyl-5-hydroxy-tetrahydropyrans (**2**) [10] [11], Sdp. 99–104°/16 Torr; $[\alpha]_D^{20} = +3,1^\circ$ (10% CHCl₃).

Die JONES-Oxydation [16] von **2** (CrO₃/H₂SO₄ in Aceton bei 0° unter Argon) führte mit einer Ausbeute von 54% d. Th. zum (–)-2,6,6-Trimethyl-2-vinyl-tetrahydropyran-5-on (**3**) folgender Konstanten: Sdp. 80–84°/14 Torr; $[\alpha]_D^{20} = -8,1^\circ$; $d^{20} = 0,964$; $n_D^{20} = 1,4549$.

Mittels Hydrazin (95-proz.) und Essigsäure in abs. Äthanol (5 Std. Rückfluss unter Argon) wurde **3** mit 83-proz. Ausbeute in sein flüssiges Hydrazon übergeführt. Sdp. 126–128°/14 Torr; $[\alpha]_D^{20} = -22,0^\circ$; $d^{20} = 1,000$; $n_D^{20} = 1,5000$.

C₁₀H₁₈ON₂ (182,26) Ber. C 65,89 H 9,96 N 15,37% Gef. C 65,80 H 10,09 N 15,14%

⁴⁾ Wir danken Herrn Professor SHIBATA (Tokio) für seine Informationen, die in einer demnächst in Tetrahedron Letters zu erscheinenden Arbeit niedergelegt sind.

⁵⁾ Mit Hilfe indirekter Methoden gelang BIELLMANN die Aufklärung der absoluten Konfiguration am C-20 des Dipterocarpols [12]. Für die Einsichtnahme in das entsprechende Manuskript, das der Redaktion der Tetrahedron Letters zum Abdruck vorliegt, sagen wir Herrn Dr. BIELLMANN (Strasbourg) unseren besten Dank.

Kernresonanz-Spektrum: Während 3 Protonen einer Methylgruppe bei 1,20 ppm (*s*) liegen, erscheinen zwei weitere dieser Art in einer Singulett bei 1,30 ppm; $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ = 1,75–2,40 ppm (*m*); $=\text{N}-\text{NH}_2$ = 4,8 ppm (*s, b* vom *AB*-Teil der Vinylgruppe z. T. überlagert); $\text{>C}(\text{CH}=\text{CH}_2)$

(*AB*-Teil eines typischen *ABX*-Spektrums) = 4,8–5,3 ppm; $\text{>C}(\text{CH}=\text{CH}_2)$ (*X*-Teil) = 5,6–6,0 ppm. Massen-Spektrum: *m/e*: M^+ = 182 (0,5), 167 (47), 152 (1,1), 139 (38), 125 (7,2), 108 (17), 101 (6,3), 81 (24), 67 (17), 56 (22), 43 (100). IR.-Spektrum: $\tilde{\nu}$: 3340, 3200, 1608 cm^{-1} ($-\text{NH}_2$ -Gruppierung); 3075, 1830, 1633, 990, 918 cm^{-1} (charakteristische Absorptionen der Vinylgruppe).

Die WOLFF-KISHNER-Reduktion des Hydrazons von **3** mittels Natrium in absolutem Alkohol im Bombenrohr (20 Std. bei 200°) [4] gab 22% (+)-2,6,6-Trimethyl-2-vinyl-tetrahydropyran (**4**) ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5,7^\circ$; $d^{20} = 0,875$; $n_{\text{D}}^{20} = 1,4479$), 5% (+)-1,8-Iridanoxid ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +29,6^\circ$; $d^{20} = 0,904$; $n_{\text{D}}^{20} = 1,4468$) und 6% (-)-Linalool ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12,7^\circ$). Diese Verbindungen wurden mittels präparativer Gas-Chromatographie rein isoliert und durch Vergleich ihrer Spektren mit denjenigen authentischer Proben [8] identifiziert.

Im Gegensatz zu der in [8] beschriebenen Arbeit, wo die Bildung von Linalool (**1**) unter vollständiger Retention der Konfiguration verlief, wurde hier eine teilweise racemisierte Verbindung beobachtet. Der einzige Unterschied muss in der Wahl der Methode zur Darstellung des Ausgangsmaterials **3** bestehen. Früher [4] wurde der Alkohol (**2**) in basischem Milieu ($\text{CrO}_3/\text{Pyridin}$) oxydiert, während **3** hier unter den Bedingungen der JONES-Oxydation [16] in Gegenwart einer hohen Protonenkonzentration entsteht. Im letzten Falle ist eine zwischenzeitliche Bildung eines Carboniumions für die teilweise Racemisierung des Oxydationsproduktes **3** verantwortlich, so dass bei der darauffolgenden WOLFF-KISHNER-Reduktion ein teilweise racemisiertes (-)-Linalool gebildet wird. Bezogen auf den beobachteten Maximalwert der optischen Aktivität des Linalools von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 21,6^\circ$ (= 100%) [17] beträgt hiermit die optische Ausbeute des aus dieser Reduktion isolierten (-)-Linalools 59%. Die gleiche optische Reinheit muss daher ebenso für die Reaktionsprodukte **3–7** angenommen werden.

b) Ozonspaltung von (+)-2,6,6-Trimethyl-2-vinyl-tetrahydropyran (**4**). In eine Lösung von 1,55 g (10 mMol) **4** in 200 ml frisch destilliertem Methylenchlorid wurde unter Rühren bei -70° während 20 Min. Ozon eingeleitet (ca. 4 g/Std.). Anschliessend liess man durch die nun blaue Lösung während weiterer 30 Min. Sauerstoff durchblasen. Dann wurden bei -20° unter starkem Rühren 50 ml Eisessig und anschliessend innerhalb von 70 Min. portionenweise 8 g Zinkstaub zugegeben. Nachdem sich das Reaktionsgemisch auf 25° erwärmt hatte, wurde vom überschüssigen Zinkstaub abgentscht und mit Methylenchlorid nachgewaschen. Das Filtrat wurde dreimal mit je 100 ml Wasser, dann mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und nochmals mit Wasser neutralgewaschen, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rückstandes am präparativen Gas-Chromatographen bei 150° gab 510 mg (-)- α -Cinaldehyd (**5**). Ausbeute: 31%, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -48,8$; $d^{20} = 0,958$; $n_{\text{D}}^{20} = 1,4430$; UV.-Spektrum: $\lambda_{\text{max}} = 305$ nm; $\epsilon = 30$. Die IR., NMR.- und Massen-Spektren waren mit denjenigen einer racemischen Referenzverbindung [4] deckungsgleich. Circular dichroismus einer 0,1-proz. Dioxanlösung von **5**: negatives Maximum bei $\lambda_{\text{max}} = 305$ nm; $\Delta\epsilon = -0,7931$; $[\theta] \times 10^{-3} = 2,62$.

Sein 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmilzt bei $132\text{--}134^\circ$ (aus $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24^\circ$ ($c = 10$, CHCl_3).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_4$ (336,34) Ber. C 53,56 H 5,99 N 16,66% Gef. C 53,57 H 5,78 N 16,44%

2. (-)- α -Cinensäure (**6**). Zu einem gut gerührten Gemisch von 240 mg (1,54 mMol) (-)- α -Cinaldehyd (**5**), 1,4 ml Methanol, 1,2 ml Wasser und 723 mg frischgefälltem Silberhydroxid (aus 950 mg Silbernitrat) liess man während 30 Min. bei 0° eine Lösung von 212 mg Natriumhydroxid in 0,6 ml Wasser zutropfen. Dann rührte man über Nacht bei 25° , filtrierte das überschüssige Silberhydroxid ab und wusch mit Äther nach. Die dreimalige Extraktion des Filtrates mit Äther gab 2 mg Neutralteil. Ansäuern der wässrigen Phase mit 10-proz. Salzsäure (bis pH 2) und dreimalige Extraktion mit Äther lieferte 260 mg Rohprodukt, welches in wenig Pentan gelöst und über Nacht im Kühlschrank zur Kristallisation gebracht wurde. Ausbeute: 125 mg (-)- α -Cinensäure (**6**) (53%), Smp. $47\text{--}50^\circ$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8,5^\circ$ ($c = 10$, CHCl_3). Theoretisch maximaler Drehwert, bezogen auf die gefundene optische Rotation des während der WOLFF-KISHNER-Reduktion entstandenen Linalools (**1**) [59-proz. optische Reinheit]: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14,5^\circ$. Die IR., NMR.- und Massen-Spektren waren identisch mit denjenigen einer racemischen Referenzsubstanz [4]. Circular dichroismus

einer 0,07-proz. Dioxanlösung von **6**: negatives Maximum bei $\lambda_{max} = 235$ nm: $\Delta\epsilon = -1,0185$; $[\Theta] \times 10^{-3} = -3,36$.

Die Umsetzung der (–)- α -Cinensäure (**6**) mit S-Benzylthiuroniumchlorid bei pH 8 in Äthanol und Wasser gab mit über 95-proz. Ausbeute sein S-Benzylthiuroniumsalz. $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$ (2% Äthanol); Smp. 159–162°. Massen-Spektrum: M^+ ist unsichtbar; m/e : 164 (0,7), 157 (0,9), 139 (2,8), 127 (60), 124 (32), 109 (57), 91 (67), 77 (2,8), 69 (67), 59 (18), 43 (100).



Die Veresterung der (–)- α -Cinensäure (**6**) mit Diazomethan in Äther lieferte nach üblicher Arbeitsweise in 82-proz. Ausbeute den α -Cinensäure-methylester (**7**): $[\alpha]_D^{20} = -3,1^\circ$; $d^{20} = 0,986$; $n_D^{20} = 1,4442$. Die Spektren waren identisch mit denjenigen der racemischen Referenzsubstanz [4]. Circular dichroismus einer 0,09-proz. Dioxanlösung von **7**: negatives Maximum bei $\lambda_{max} = 243,5$ nm; $\Delta\epsilon = -0,2455$; $[\Theta] \times 10^{-3} = -81$.

SUMMARY

(–)- α -cinenic acid (**6**) is shown by direct correlation with (R)-(–)-linalool to possess the (R)-chirality.

FIRMENICH & CIE
Laboratoire d'Etudes des Procédés
La Plaine (GE)

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. RUPE, Ber. deutsch. chem. Ges. *33*, 1129 (1900); H. RUPE & M. RONUS, *ibid.* *34*, 2191 (1901).
- [2] O. WALLACH & E. GILDEMEISTER, Liebigs Ann. Chem. *246*, 265 (1888); O. WALLACH & G. ELKELES, *ibid.* *271*, 20 (1892).
- [3] H. RUPE & G. LANG, Helv. *72*, 1133 (1929).
- [4] H. STRICKLER & E. sz. KOVÁTS, Helv. *49*, 2055 (1966).
- [5] H. RUPE & P. SCHLOCHAFF, Ber. deutsch. chem. Ges. *38*, 1502 (1905).
- [6] E. sz. KOVÁTS & H. STRICKLER, unveröffentlicht.
- [7] H. RUPE & M. RONUS, Ber. deutsch. chem. Ges. *33*, 3541 (1900).
- [8] H. STRICKLER, G. OHLOFF & E. sz. KOVÁTS, Tetrahedron Letters *1964*, 649; H. STRICKLER, Dissertation ETH, Zürich 1965 (Prom. Nr. 3737).
- [9] E. sz. KOVÁTS, Helv. *46*, 2705 (1963).
- [10] D. FELIX, A. MELERA, J. SEIBL & E. sz. KOVÁTS, Helv. *46*, 1513 (1963).
- [11] G. OHLOFF, K. H. SCHULTE-ELTE & B. WILLHALM, Helv. *47*, 602 (1964).
- [12] R. H. CORNFORTH, J. W. CORNFORTH & V. PRELOG, Liebigs Ann. Chem. *634*, 197 (1960); G. OHLOFF & E. KLEIN, Tetrahedron *18*, 37 (1962).
- [13] G. SNATZKE, E. sz. KOVÁTS & G. OHLOFF, in Vorbereitung.
- [14] S. SHIBATA, O. TANAKA, M. NAGAI & T. ICHII, Tetrahedron Letters *1962*, 1239; S. SHIBATA, O. TANAKA, H. SADO & S. TSUSHIMA, *ibid.* *1963*, 795; O. TANAKA, M. NAGAI & S. SHIBATA, *ibid.* *1964*, 2291.
- [15] J. S. MILLS & A. E. A. WERNER, J. chem. Soc. *1955*, 3132; J. S. MILLS, *ibid.* *1956*, 2196; J. F. BIELLMANN, P. CRABBÉ & G. OURISSON, Tetrahedron *3*, 303 (1958).
- [16] K. BOWDEN, J. M. HEILBRON, E. R. H. JONES & B. C. L. WEEDON, J. chem. Soc. *1946*, 39.
- [17] G. OHLOFF & E. KLEIN, Tetrahedron *18*, 37 (1962).