

DIE ABSOLUTE KONFIGURATION DES LINALOOLS DURCH VERKNÜPFUNG MIT DEM PINANSYSTEM

G. OHLOFF und E. KLEIN
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Abt. Strahlenchemie, Mülheim/Ruhr

(Received 26 July 1961)

Zusammenfassung—Ein neuer unabhängiger Beweis für die absolute Konfiguration des Linalools wird durch seine pyrolytische Bildung aus den diastereomeren Pinan-2-olen erbracht.

Abstract—A new independent proof of the absolute configuration of linalool is given by its pyrolytical formation from the diastereomeric pinane-2-ols.

VOR einem Jahr ist Cornforth *et al.*¹ die Aufklärung der absoluten Konfiguration des acyclischen Monoterpenalkohols Linalool gelungen, nachdem Eberle u. Arigoni² einen eindeutigen Weg zur Zuordnung der Mevalonsäure gefunden hatten. Versuche zur Lösung des Linalool-Problems sind vorher bereits von Doll³ durch den optischen Vergleich mit dem β -Citronellal und von Prelog und Watanabe⁴ auf Grund asymmetrischer Synthesen von Tetrahydro-linalool unternommen worden.

Die diastereomeren Pinan-2-ole sind Valenzisomere des Linalools. Aus diesem Grunde ist die relative Konfiguration des C-Atoms 2 am Pinanolgerüst zugleich die absolute Konfiguration des isomeren acyclischen Allylalkohols. Die Konfiguration des bicyclischen Alkohols wiederum geht aus der stereospezifischen Bildungsweise des Asymmetriezentrums am C₂ und aus der Verknüpfung des α -Pinens⁵ mit dem Glycerinaldehyd hervor.

So gelang Schmidt⁶ die Zuordnung der diastereomeren Pinane, ausgehend von den Pinocampeolen⁷ über das *cis*- und *trans*- δ -Pinen. Die *cis*-Addition des Diborans von der weniger gehinderten Molekülseite führte beim α -Pinen zum Isopinocampeol⁸ und vom β -Pinen zum *cis*-Myrtanol.^{9,10} Eine direkte Verknüpfung des bicyclischen Kohlenwasserstoffs mit dem Standard des (+)-Glycerinaldehyds gelang vor kurzem Rienäcker u. Ohloff¹¹ durch die Überführung von (2R)-(-)-*cis*-Pinan* in das (3R)-(+)-Citronellol und des (2S)-(+)-*cis*-Pinans in das (3S)-(-)-Citronellol. Damit war eindeutig die relative und absolute Konfiguration des Pinans festgelegt.

* See ref. 26.

¹ R. H. Cornforth, J. W. Cornforth u. V. Prelog, *Liebigs Ann.* **634**, 197 (1960).

² M. Eberle u. D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **43**, 1508 (1960).

³ W. Doll, *Ber. Schimmel* **128** (1952/53).

⁴ V. Prelog u. E. Watanabe, *Liebigs Ann.* **603**, 1 (1957), s. dort weitere Literatur.

⁵ A. J. Birch, *Ann. Rep. Progr. Chem.* **47**, 191 (1950).

⁶ H. Schmidt, *Chem. Ber.* **80**, 520 (1947).

⁷ Zur Stereochemie der Pyrolyse von (-)-Pinocampeol-xanthogenat vgl. D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc.* **2174** (1949).

⁸ H. C. Brown u. G. Zweifel, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 247 (1959).

⁹ H. C. Brown, *Tetrahedron* **12**, 127 (1961); vgl. auch J. C. Braun u. G. S. Fisher, *Tetrahedron Letters* No. 21, 9 (1960); H. C. Brown u. G. Zweifel, *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 2544 (1961).

¹⁰ Zur Stereochemie vgl. G. Dupont u. W. Zacharewicz, *C.R. Acad. Sci., Paris* **199**, 365 (1934); G. W. Eigenmann u. R. T. Arnold, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 3440 (1959).

¹¹ R. Rienäcker u. G. Ohloff, *Angew. Chem.* **73**, 240 (1961).

Eine Verbindung des bicyclischen Kohlenwasserstoffs zu den Pinan-2-olen¹² ist durch die alkalische Permagnatoxydation geschaffen worden, die nach den Untersuchungen von Eastman u. Quinn¹³ unter Retention der Konfiguration verläuft. So stellt der von Lipp¹⁴ beschriebene tert. Alkohol aus dem (–)-cis-Pinan das (2S)-(–)-cis-Pinan-2-ol (Schmp. 79°; $[\alpha]_D^{20} -24,39^\circ$ in Äther) dar. Zu dem gleichen Alkohol gelangt man durch LiAlH₄-Reduktion des β-Pinen-epoxyds.^{15,16} In Übereinstimmung mit der Regel von Cram u. Abd-Elhafez¹⁷ ist das von Wallach¹⁸ durch Grignardierung von (+)-Nopinon erhaltene "Methylnopinol" (Schmp. 58–59°; $[\alpha]_D^{18} = -4,99^\circ$ in Äther) das (2R)-(–)-*trans*-Pinanol-2. Eine weitere Zuordnung der diastereomeren Pinan-2-ole erlaubten die Solvolysoprodukte ihrer *p*-Nitrobenzoate. Aus dem Ester des *cis*-Alkohols erhielt Abraham¹⁹ (–)-Bornyl-*p*-nitrobenzoat, während der *trans*-Ester erwartungsgemäss das Derivat des (+)-α-Fenchols ergab.

Nach dieser eindeutigen Konfigurationsbestimmung lassen sich ebenfalls die für unsere Betrachtungen notwendigen diastereomeren (+)-Pinen-3-ole-2 zuordnen, deren Gemisch Bain²⁰ durch Autoxydation von (–)-α-Pinen gewonnen hatte. Der aus der Bleitetraacetat-Oxydation von (+)-α-Pinen hervorgegangene Allylalkohol stellt das (2R)-(–)-*cis*-Pinen-3-ol-2²¹ dar. (2S)-(–)-*trans*-Pinen-3-ol-2 wurde durch Grignardierung von (–)-Nopinon²² erhalten. Die gleiche Konfigurationszuordnung gelingt nach Anwendung der Regel von Mills²³ auf diese tert. Allylalkohole.²⁴

Eine Valenzisomerisierung der Pinanole ohne Konfigurationsänderung am C₂ sollte daher entsprechend dem Formelschema ablaufen. Diese Umlagerung tritt tatsächlich unter Erhaltung der vollen optischen Aktivität ein, wenn man die Pinanole pyrolytischen Bedingungen aussetzt. (+)-*cis*-Pinanol-2 geht bei 600° in einer Ausbeute von 86% d.Th. in das (–)-Linalool über. Der Allylalkohol mit gleicher Drehrichtung entstand unter denselben Bedingungen aus dem (–)-*trans*-Pinanol-2 in etwas geringerer Ausbeute (62% d. Th.). Umgekehrt konnte das (+)-Linalool aus dem (–)-*cis*-Pinanol-2 gewonnen werden. Ebenso hat man aus dem (+)-*trans*-Pinanol-2 ein (+)-Linalool zuerwarten. Die experimentell gefundenen Werte sind aus der Tabelle I zu entnehmen. Auf Grund der festgelegten Beziehung des Pinans mit dem Glycerinaldehyd und der in unserer Arbeit experimentell gefundenen Ergebnisse lässt sich das Linalool auf direktem Wege mit konfiguratив bekannten Verbindungen der bicyclischen Monoterpenreihe^{5,25} verknüpfen. *Somit wurde auf einem neuen Wege das*

¹² Die Nomenklatur der diastereomeren Pinane wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit entgegen einiger Arbeiten der Literatur für die Alkohole übernommen, vgl. dazu das Formelschema.

¹³ R. H. Eastman u. R. A. Quinn, *J. Amer. Chem. Soc.* **82**, 4249 (1960).

¹⁴ A. Lipp, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **56**, 2098 (1923).

¹⁵ M. Vilkas, G. Dupont u. R. Dulou, *C.R. Acad. Sci. Paris* **242**, 1329 (1956).

¹⁶ W. Hüchel u. E. Gelchsheimer, *Liebigs Ann.* **625**, 12 (1959).

¹⁷ D. J. Cram u. F. A. Abd-Elhafez, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 5228 (1952).

¹⁸ O. Wallach, *Liebigs Ann.* **356**, 227 (1907).

¹⁹ N. A. Abraham, *Ann. Chim. Fr.* 961 (1960); N. A. Abraham u. M. Vilkas, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1450 (1960); weitere Konfigurationsbeweise aus Untersuchungen über die Stereospezifität der Wagner-Meerwein-Umlagerung findet man bei W. D. Burrows u. R. H. Eastman, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 245 (1959) und W. Hüchel u. E. Gelchsheimer *loc. cit.*

²⁰ J. P. Bain, Brit. Pat. 761 686 v. 21.XI.1956.

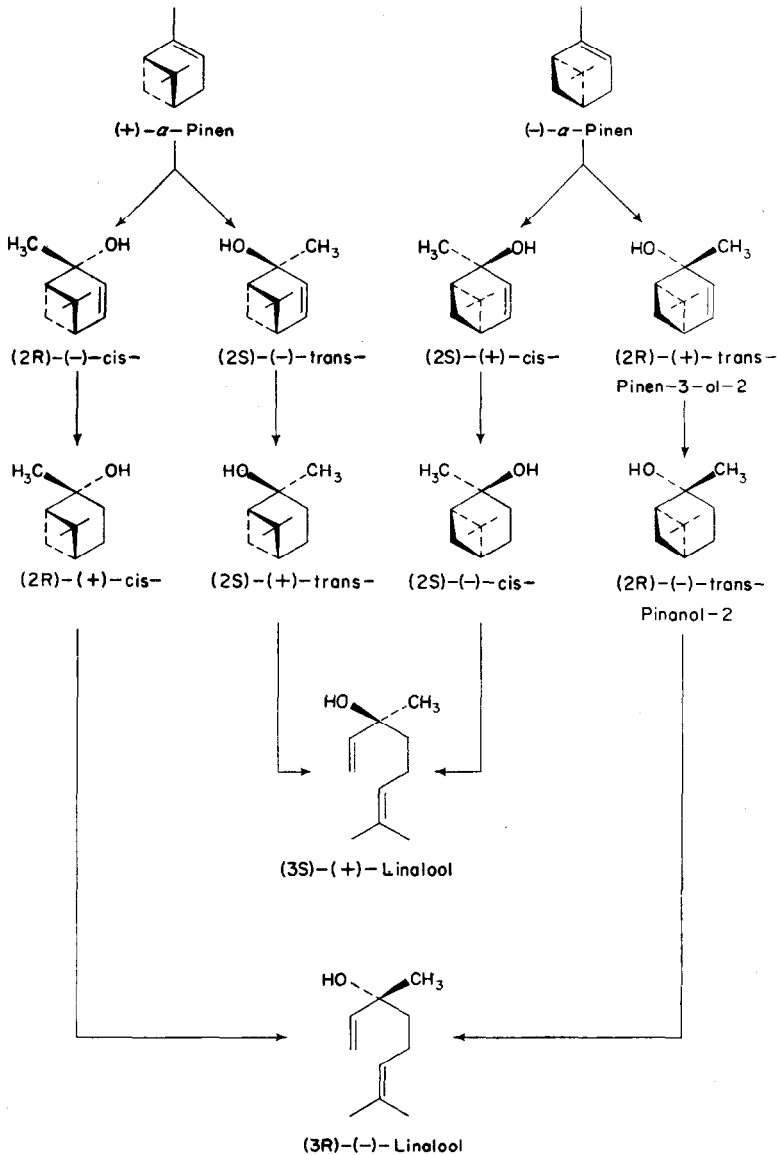
²¹ G. H. Whitham, *J. Chem. Soc.* 2232 (1961).

²² G. O. Schenck, G. Helms u. G. Ohloff, Publikation in Vorbereitung; G. Helms, Dissertation, Göttingen (1961). Das neue Keton ist ein Reaktionsprodukt der photosensibilisierten Sauerstoffübertragung auf (+)-Nopadien (Ausbeute: 20% d. Th.). (–)-Nopinon geht bei der Hydrierung in (+)-Nopinon über. Alle 3 Verbindungen leiten sich vom (–)-β-Pinen ab.

²³ J. A. Mills, *J. Chem. Soc.* 4976 (1952).

²⁴ Mit der Erweiterung der Mills'schen Regel auf tert. monocyclische Allylalkohole werden wir uns in einer gesonderten Arbeit beschäftigen.

²⁵ K. Freudenberg u. W. Lwowski, *Liebigs Ann.* **584**, 213 (1954).



Ergebnis von Cornforth et al. bestätigt und dem Linalool die (3R)-(-)-bzw. (3S)-(+)-Konfiguration²⁶ zugeordnet.

Die stereoisomeren Pinan-2-ole und ihre enantiomeren Formen sind von den entsprechenden α -Pinenen aus auf verschiedene Weise zugänglich.

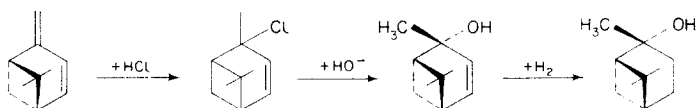
So haben wir gefunden, dass die milde Verseifung des unbekanntes Pinen-3-yl-2-chlorids in 46-proz. Ausbeute zum *cis*-Pinen-3-ol-2 führt. Das ungesättigte Chlorid entsteht beim Einleiten von HCl-Gas in Verbenen. Auf diesem Wege wurde aus dem (-)-Verbenen, das mit dem (+)- α -Pinen verknüpft ist, ein (-)-*cis*-Pinen-3-ol-2

²⁶ Zur Schreibweise vgl. die Konvention von R. S. Cahn, C. J. Ingold, u. V. Prelog, *Experientia* **12**, 81 (1956).

TABELLE 1

Pinanol-2			Linalool		
Diastereomere	$[\alpha]_D^{20}$	c in CHCl_3	$[\alpha]_D^{20}$	d_4^{20}	n_D^{20}
(-)- <i>cis</i> - (durch Hydrierung)	-29,74°	2,15	+21,62°	0,865	1,4621
(+)- <i>cis</i> -	+28,36°	2,0	-20,61	0,865	1,4620
(-)- <i>trans</i> - (aus Grignardierung)	-5,25°	6,3 in Äther anstatt CHCl_3	-19,42° c = 8,15 in CHCl_3	0,865	1,4768
(-)- <i>trans</i> - (durch Hydrierung)	-8,8°	2,0	-21,53°	0,865	1,4620

erhalten. Bei der nachfolgenden katalytischen Hydrierung geht dann der bicyclische Allylalkohol unter Drehungswechsel, jedoch unter Erhaltung der Konfiguration am C_2 , in das (+)-*cis*-Pinanol-2 über.



Die durch Autoxydation von (-)- α -Pinen darstellbaren stereoisomeren (+)-Pinen-3-ole-2²⁰ wurden uns von Dr. J. P. Bain überlassen, wofür wir hier nochmals bestens danken möchten. Die reinen isomeren Alkohole wurden durch katalytische Hydrierung in die entsprechenden diastereomeren (-)-Pinanole überführt. Isomerenfreies (-)-*trans*-Pinanol-2 wurde ausserdem durch Grignard-Synthese des aus dem (-)- β -Pinen zugänglichen (+)-Nopinons gewonnen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

(unter Mitarbeit von Gerhard Schade)

(-)-*cis*-Pinanol-2

5 g (+)-*cis*-Pinen-3-ol-2 (Schmp. 47-49°; $[\alpha]_D^{20} = +99,2$; c = 2,5/ CHCl_3) in 20 cm³ Methanol nahmen während der Hydrierung in der Schüttelzelle in Gegenwart von Adams-Katalysator (PtO_2) innerhalb 15 Min. die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff auf. Nach Entfernung des Katalysators durch Filtrieren und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde das Hydrierungsprodukt mehrmals aus leichtsiedendem Petroläther umkristallisiert. Ausbeute: 4,8 g Schmp. 77-78°; $[\alpha]_D^{20} = -29,74$ (c = 2,15/ CHCl_3).

(+)-*cis*-Pinanol-2

In 67 g (-)-Verbenen²⁷ ($[\alpha]_D^{20} -114^\circ$) leitete man bei -10° innerhalb von 10 Min. einen schwachen Strom trockener Chlorwasserstoffsäure ein. Es wurde die für die Addition einer Doppelbindung berechnete Menge (18,5 g) HCl-Gas aufgenommen. Das Ende der Reaktion ist am Abblasen von HCl deutlich zu erkennen.

²⁷ Durch Esterpyrolyse von (+)-*trans*-Verbenylacetat (aus (+)- α -Pinen) nach A. Bluman u. O. Zeitschel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **54**, 887 (1921) dargestellt. Ausserdem wurde das 1,3-Dien durch säurekatalysierte Dehydratation von (-)-*trans*-Pinocarveol erhalten, worüber noch in anderem Zusammenhang berichtet werden soll.

Rohes Pinen-3-yl-2-chlorid tropfte man innerhalb 3 Min. unter starkem Rühren in eine Suspension aus 50 g Calciumhydroxyd in 100 cm³ Wasser. Die Substitutionsreaktion verlief exotherm. Oberhalb 30° kühlte man von aussen und rührte das Reaktionsgemisch noch 6 Stdn. bei 20°. Danach wurde die gebildete Emulsion durch Zugabe von Essigsäure bis dicht an den Neutralpunkt zerstört und die Ölschicht nach Abtrennung der Salzlösung mehrfach mit Wasser gewaschen. Die nachfolgende Destillation des chlorfreien Reaktionsproduktes an einer Ringspaltsäule ergab neben 16 g Kohlenwasserstoffen und anderen nicht näher untersuchten Reaktionsprodukten 36 g (46,1% d. Th.) (–)-*cis*-Pinen-3-ol-2, das mit dem voranstehenden tert. Allylalkohol gaschromatographisch²⁸ identisch war: $S_{D_{10}} 86^{\circ}$; Schmp. 47–49° (Ligroin); $[\alpha]_D^{20} = -96^{\circ}$ ($c = 3,2/\text{CHCl}_3$). Die katalytische Hydrierung unter den oben beschriebenen Bedingungen führte unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff zum (+)-*cis*-Pinalol-2: Schmp. 77–78°; $[\alpha]_D^{20} = +28,36^{\circ}$ ($c = 2,0/\text{CHCl}_3$).

(–)-*trans*-Pinalol-2

5 g (+)-*trans*-Pinen-3-ol-1 (Schmp. 44°; $[\alpha]_D^{20} = +45,3^{\circ}$; $c = 2,6/\text{CHCl}_3$) wurden unter den oben beschriebenen Bedingungen hydriert. Das reine (–)-*trans*-Pinalol-2 hatte die in der Literatur^{16,18} angegebenen Konstanten: Schmp. 58–59°; $[\alpha]_D^{20} = -8,8^{\circ}/c = 2,0/\text{CHCl}_3$.

65 g (+)-Nopinon²⁹ (d_4^{20} 0,9807; n_D^{20} 1,4793; $\alpha_D = +19,0^{\circ}$; $[\alpha]_D^{20} = +11,25^{\circ}$; $c = 8,6/\text{Benzol}$), das durch KMnO₄-Oxydation aus (–)- β -Pinen ($[\alpha]_D^{20} = -21,3^{\circ}$) über die (–)-Nopinsäure (Schmp. 126°; $[\alpha]_D^{20} = -15,93^{\circ}$) und anschliessende basenkatalysierte Spaltung dargestellt worden war, wurde mit einer Grignard-Lsg. aus 16 g Magnesiumspäne und 50 g Methylbromid in 300 cm³ abs. Äther umgesetzt. Nach üblicher Aufarbeitung wurden 58 g (80% d. Th.) Reaktionsprodukt erhalten, das nach mehrfacher Kristallisation aus Petroläther bei 58–59° schmolz und nach gaschromatographischer Analyse aus reinem (–)-*trans*-Pinalol-2 ($[\alpha]_D^{20} = -5,25^{\circ}$; $c = 6,3$ in Äther) bestand.

Linalool durch Pyrolyse von Pinalol-2

Eine Lösung aus 4 g Pinalol-2 in der gleichen Menge Pyridin wurde innerhalb von 20 Min. in einen auf 250° vorgewärmten, 50 cm³ grossen, zweifach tubulierten Kolben eingetropft, der mit einer unter Argonverschluss stehenden Kapillare versehen war. Das spontan verdampfende Gemisch wurde in ein 50 cm langes Quarzrohr von 15 mm Durchmesser geleitet, das zur Hälfte mit gesinterten Raschigringen aus Quarz gefüllt war und von einem 50 cm langen elektrischen Heizmantel auf 600° erhitzt wurde. Dabei stand die Pyrolyseapparatur unter einem Vakuum von 1 Torr. Das Pyrolysat leitete man über eine Destillationsbrücke in eine auf –20° gehaltene Kühlfalle. Zur Isolierung der Alkohole wurde das Pyridin durch Schütteln des Pyrolysats mit einer 5-proz. kalten Schwefelsäurelsg. behandelt. Auf diese Weise erhielt man 3,5–4,0 g Pyroalkohole. Nach gaschromatographischer²⁸ Analyse des pyrolysierten *cis*-Pinalols-2 bestand das Reaktionsgemisch aus: 86% Linalool ($R_t = 14,4$),³⁰ 3% α -Terpineol ($R_t = 17,19$), 2% eines unbekanntes Alkohols mit der höchsten $R_t = 20,1$, 3% eines Methylketons unbekannter Konstitution ($R_t = 10,95$), 2% eines unbekanntes Pyrolyseproduktes ($R_t = 12,2$) und 4% Ausgangsmaterial. Das Pyrolysat des *trans*-Pinalols-2 hatte folgende Zusammensetzung: 62% Linalool, 13% α -Terpineol, 6% unbekanntes Alkohol, 5% eines Methylketons unbekannter Konstitution, 2% eines unbekanntes Pyrolyseproduktes und 12% Ausgangsmaterial. Die Ausbeute an einzelnen Pyrolyseprodukten ist in gewissen Grenzen variabel, die Produktzusammensetzung bleibt jedoch stets gleich.

Präparative gaschromatographische Auftrennung der Pyrolyseprodukte

Die Isolierung der reinen Bestandteile des Pyrolysats erfolgte in einem Beckman-Gerät GC 2 mit Hilfe einer 12 ft langen präparativen Säule Ucon-HB 2000. Jede Einspritzung von 0,5 cm³ wurde zunächst in 4 Fraktionen aufgeteilt, und die stark angereicherten Verbindungen danach erneut aufgetrennt, bis diese eine auf der analytischen Säule²⁸ laufend kontrollierte abs. Reinheit besaßen. Auf diese Weise konnten von jedem Pyrolyseansatz mehr als 1,5 g Linalool von Verunreinigungen vollständig befreit werden. Die Konstanten der reinen Alkohole sind in der Tabelle zusammengestellt.

²⁸ Die Messungen wurden mit einem Gerät der Perkin-Elmer, Modell Nr. 116 durchgeführt. Bedingungen: 2 m lange Standardsäule R (Polypropylenlykol). 160° Arbeitstemp., Strömungsgeschwindigkeit 70 cm³ Helium/Min.

²⁹ O. Wallach, *Liebigs Ann.* **356**, 228 (1907).

³⁰ R_t = Retentionszeit in Min.

Ausserdem wurde eine bei 38° schmelzende Verbindung abgetrennt (0,05 g), die im Gemisch mit einem authentischen α -Terpineol keine Schmelzpunktsdepression ergab.

Die Untersuchung der Konstitution der übrigen abgetrennten Pyrolyseprodukte soll der nächsten Arbeit vorbehalten bleiben.

Der Geruch der gaschromatographisch reinen enantiomeren Formen des Linalools ist verschieden. (-)-Linalool besitzt wie der reine Alkohol aus dem Ho-Öl eine volle, etwas holzige Lavendelnote, während (+)-Linalool eine süsse Nuance aufweist und an den Geruch des Petitgrain-Öls erinnert. Im Racemat tritt der geruchliche Effekt der (-)-Komponente hervor.