

DIE CHEMIE DER EPOXIDE DER ACYCLISCHEN MONOTERPENALKOHOLE GERANIOL, NEROL UND LINALOOL

E. KLEIN* und W. ROJAHN

Forschungslaboratorium der DRAGOCO, Holzminden

D. HENNEBERG

Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim, Ruhr

(Received 13 May 1964)

Zusammenfassung—Die Epoxidation von Geraniol und Nerol mit einem oder zwei Mol Persäure führt stets zu einem Gemisch bestehend aus dem 6,7-Epoxid, dem 2,3-Epoxid und dem Diepoxid. Nimmt man die Epoxidation der entsprechenden Acetate mit 2 Mol Persäure vor, so erhält man nur die Diepoxiacetate. Die Verseifung der Diepoxiacetate führt zu vier diastereoisomeren Epoxilinalooloxiden, die auch durch Oxidation von Linalool mit zwei Mol Persäure erhalten werden. Die Konstitution und die absolute Konfiguration der Epoxilinalooloxide wurden aufgeklärt.

Abstract—The epoxidation of geraniol and nerol with one or two moles of peracid leads always to a mixture consisting of the 6,7-epoxide, the 2,3-epoxide and the diepoxide. Starting from the corresponding acetates the epoxidation with two moles of peracid at elevated temperature yields exclusively the diepoxy acetates. The alkaline saponification of the diepoxy acetates leads to four diastereoisomeric epoxilinalool-oxides, which can also be obtained from linalool by oxidation with two moles of peracid. The structure and absolute configuration of the epoxilinalool-oxides was elucidated.

Die Reaktionsprodukte der Umsetzung aliphatischer Terpenalkohole mit Persäuren haben erst in jüngster Zeit das Interesse verschiedener Arbeitsgruppen gefunden. Besonders die Chemie der sogenannten "Linalooloxide"—Monoepoxidationsprodukte des Linalools—wurde intensiv bearbeitet¹. Untersuchungen über die selektive Epoxidation der beiden trisubstituierten Doppelbindungen des Geraniol führte M. Mousseron² durch, doch konnten wir deren Ergebnisse in vorliegender Arbeit nur teilweise bestätigen. Die einzigen Arbeiten über die Diepoxidationsprodukte des Geraniols und Linalools stammen von Prileshajew³ aus den Jahren 1909 bis 1912.

Im Rahmen unserer Untersuchungen der Epoxidation ungesättigter Monoterpenverbindungen^{4,5} erschien uns die Bearbeitung der Diepoxide des Geraniols und Nerols sehr reizvoll, da diese Verbindungen sehr leicht nach einer durch Säuren

* Vorgetragen am III. International Symposium on the Chemistry of Natural Products, I.U.P.A.C am 13. IV. 1964 in Kyoto.

¹ M. Mousseron-Canet, C. Levallois und J. Wylde, *Tetrahedron Letters* 769 (1962); E. Klein, H. Farnow und W. Rojahn, *Ibid.*, 1109 (1963); E. Klein, H. Farnow und W. Rojahn, *Liebigs Ann.* im Druck; D. Felix, A. Melera, J. Seibl und E. Kováts, *Helv. Chim. Acta* **46**, 1513 (1963).

² M. Mousseron, *Parfum. Cosmét. Savon* **5**, 324 (1962); *Chem. Abstr.* **58**, 4801 (1963).

³ N. Prileshajew, *J. Russ. Physik.-Chem. Ges.* **44**, 613 (1912); N. Prileshajew, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **42**, 4811 (1909).

⁴ E. Klein und G. Ohloff, *Tetrahedron* **19**, 1091 (1963).

⁵ E. Klein und W. Rojahn, *Dragoco Report* **10**, No. 11, 239 (1963) *Chem. Abstr.* **60**, 5557 (1964).

oder Basen induzierten Cyclisation in Tetrahydrofuran- oder Tetrahydropyrankörper übergehen sollten. Weiter sollte mit Hilfe dieser Epoxidverbindungen ein tieferer Einblick in den Reaktionsmechanismus derartiger Cyclisationsreaktionen gewonnen werden.

Die Epoxidation von Geraniol mit einem Mol Peressigsäure bei -5° in mit Natriumacetat gepufferter Methylenchloridlösung führte ebenso wie beim Nerol stets zu einem Gemisch aus 6,7-Epoxid (II, V) 2,3-Epoxid (I, IV) und Diepoxid (III, VI). Das gleiche Substanzgemisch erhielten wir als zwei Mol Peressigsäure zur Epoxidation eingesetzt wurden, die beiden Reaktionsprodukte unterscheiden sich lediglich im Gehalt an unumgesetzten Ausgangsprodukten. Eine destillative Auftrennung der Reaktionsprodukte war nicht möglich, da während der Destillation eine thermische Isomerisierung der Substanzen eintritt. Sehr leicht und in relativ grosser Menge lassen sich diese Substanzgemische durch Chromatographie an Kieselgel auftrennen. Als erstes Produkt wird dabei das unumgesetzte Geraniol bzw. Nerol, dann die 6,7-Epoxide, die 2,3-Epoxide und zuletzt die Diepoxide eluiert.* Zur Identifizierung der einzelnen Verbindungen wurden die entsprechenden reinen Vergleichssubstanzen dargestellt. 6,7-Epoxigeraniol (II) und 6,7-Epoxineral (V) konnten durch Oxidation von Geranial bzw. Neral mit alkalischem H_2O_2 analog der Methode von Weitz und Scheffer⁶ zu den korrespondierenden Epoxialdehyden und anschließender $NaBH_4$ -Reduktion der Carbonylfunktion in guten Ausbeuten erhalten werden. Die $LiAlH_4$ -Reduktion der 6,7-Epoxide des Geraniols und Nerols führte zum gleichen bereits charakterisierten 2,6-Dimethyl-octen-2-diol-(6,8) (VIII).⁵ Die reinen 2,3-Epoxide des Geraniols und Nerol erhielten wir durch einfache alkalische Verseifung der von uns schon früher beschriebenen 2,3-Epoxigeranyl- bzw. 2,3-Epoxinerylacetate (I, IV R = Ac).⁵ Die aus den verschiedenen Reaktionsansätzen chromatographisch gewonnenen 2,3-Epoxialkohole (I, IV R = H) ergaben nach $LiAlH_4$ -Reduktion die entsprechenden ebenfalls schon charakterisierten Glykole (IX, X), die nach protonenkatalysierter Isomerisierung† zum bekannten 2,6,6-Trimethyl-2-vinyltetrahydropyran (XI) cyclisierten. Dieser Tetrahydropyrankörper ist erst kürzlich von japanischen Forschern⁷ als Inhaltsstoff eines ätherischen Öls identifiziert worden. Somit sind die Konstitutionen der Monoepoxidationsprodukte eindeutig gesichert.

Nach Mousseron⁸ soll bei 0° die Δ^6 -Doppelbindung im Geraniol- begünstigt durch Wasserstoffbrückenbindungen—bevorzugt epoxidiert werden, während im Geranylacetat die Δ^2 -Doppelbindung diese Vorzugsstellung einnehmen soll. Die erste Annahme konnten wir nicht bestätigen, da in etwa gleichem Masse die Δ^6 -als auch die

* Ohloff, Schulte-Elte u. Willhalm (*Helv. chim. Acta* **47**, 602 (1964) glauben, dass bei der Epoxidation von Geraniol unter analogen Bedingungen, eine Isomerisierung der *trans*-Doppelbindung des Geraniols zur *cis*-Doppelbindung des Nerols eintritt. Eine derartige Isomerisierung konnten wir nicht beobachten, vermutlich liegt eine Verwechslung vor zwischen dem vermeintlich gefundenen 2,3-Epoxineral und dem tatsächlich entstandenen 6,7-Epoxigeraniol.

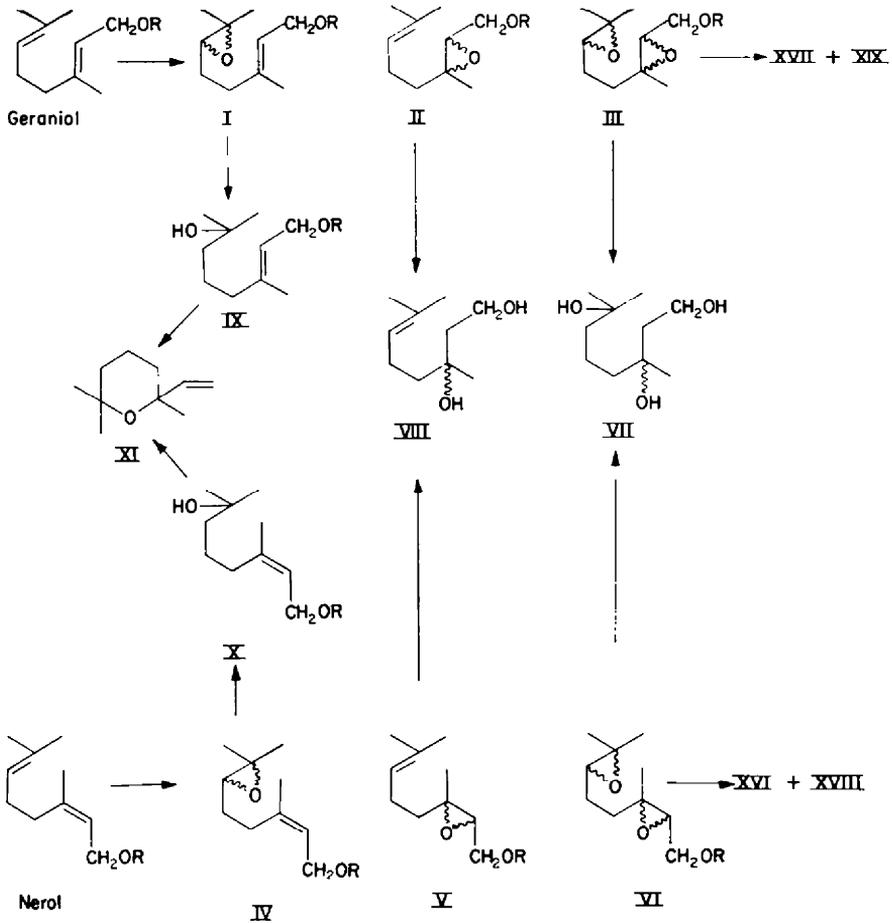
† Neben 2,6,6-Trimethyl-2-vinyltetrahydropyran entstehen bei der protonenkatalysierten Isomerisierung der Glykole IX u. X als Hauptprodukte *cis*-Ocimenol, *trans*-Ocimenol, Myrcenol und 2-Hydroxy-2,3-dihydrolinalool.

⁵ E. Weitz und A. Scheffer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **54**, 2327 (1921).

⁷ Y. Ohta, K. Nishimura und Y. Hirose, *Bull. Agr. Biol. Chem., Japan* **28**, 5 (1964); Kurze Zeit später auch im Limetten-Öl aufgefunden von E. sz. Kováts, *Helv. Chim. Acta* **46**, 2705 (1963).

⁸ M. Mousseron-Canet und Ch. Levallois, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 443 (1961).

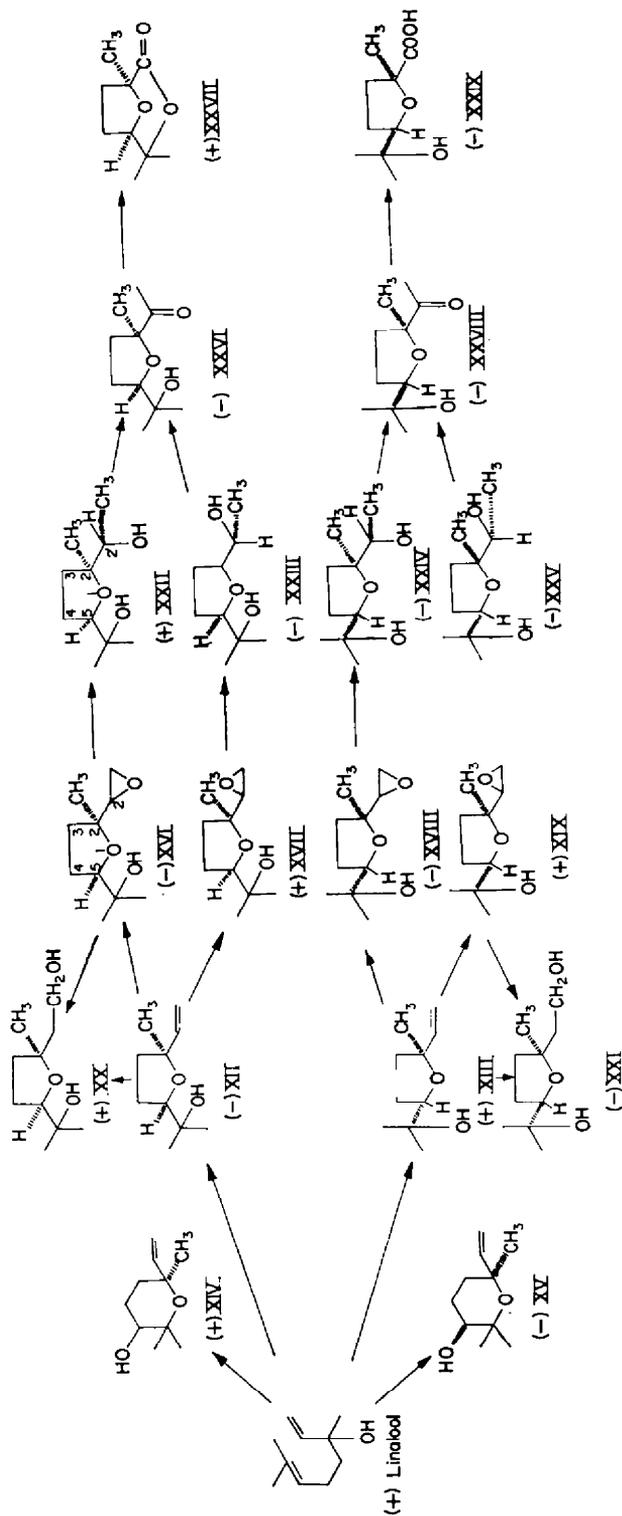
Δ^2 -Doppelbindung des Geraniols bzw. Nerols angegriffen wird. Richtig ist dagegen, dass im Geranylacetat unter milden Bedingungen nur die Δ^2 -Doppelbindung und erst unter wesentlich schärferen Reaktionsbedingungen die Δ^6 -Doppelbindung oxidiert wird. Im Falle der Acetate des Nerols und Geraniols ist also eine stufenweise Oxidation der Doppelbindungen möglich.



- Ist $R = H$ so entsteht bei der Epoxidation mit 1 oder Mol Persäure I + II + III bzw. IV + V + VI
 $R = Ac$ so entsteht bei der Epoxidation mit 1 Mol Persäure ausschließl. I bzw. IV
 $R = Ac$ so entsteht bei der Epoxidation mit 2 Mol Persäure ausschließl. III bzw. VI

FORMELSHEMA I

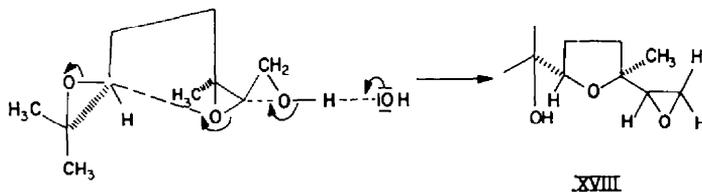
Völlig aus dem Rahmen fällt das Linalool. Mit 1 Mol Peressigsäure erhält man die vier Linalooloxide XII bis XV.¹ Wird die Oxidation mit 2 Mol Persäure durchgeführt, so erhält man neben viel Linalooloxid ein Gemisch der vier diastereomeren Epoxilinalooloxide XVI–XIX, die sich von den zwei Tetrahydrofuranverbindungen XII und XIII ableiten. Das Gemisch der vier Epoxilinalooloxide lässt sich sehr gut mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie auftrennen, die Reihenfolge der Flecke



FORMELSHEMA II

ist XVI, XVII, XVIII und XIX. Die Vinyldoppelbindung der beiden Tetrahydropyrankörper XIV und XV lässt sich durch Persäuren nicht oxidieren. Das gleiche gilt für die Vinyldoppelbindung des Linalylacetats, die selbst gegenüber 45% iger Peressigsäure in siedendem Methylchlorid stabil ist. Aus Linalylacetat wird durch Epoxidation stets nur das 2,3-Epoxid erhalten.

Die Diepoxide des Geraniols und Nerols, die bei der direkten Oxidation der freien Terpenalkohole nur in untergeordneter Masse entstehen, lassen sich in jeder gewünschten Menge aus den entsprechenden Acetaten, die aus Geranyl- bzw. Nerylacetat mit 2 Mol Peressigsäure in gepufferter Lösung bei einer Reaktionstemperatur von 25° bis 30° hergestellt wurden, erhalten. Die alkalische Verseifung zu den reinen Diepoxialkoholen muss jedoch äusserst vorsichtig durchgeführt werden. Das beste Ergebnis liefert die Verseifung mit der genau äquivalenten Menge an 0.5N wässriger Natronlauge bei Raumtemperatur. Nach etwa 30 Minuten ist die Verseifung beendet und man isoliert in etwa 80% iger Ausbeute die entsprechenden Diepoxialkohole III und VI (R = H) als viskose, leicht wasserlösliche Öle. Die LiAlH_4 -Reduktion des Diepoxinerols und Diepoxigeraniols ergibt das gleiche Triol VII. Wird die Verseifung mit einem Überschuss an wässrigem Alkali durchgeführt, so bilden sich aus Diepoxinerylacetat durch Cyclisation unter gleichzeitiger Wanderung des 6,7-Epoxidringes⁹ an das Ende der Molekülkette, also in die 7,8-Stellung, die beiden racemischen Epoxilinalooloxide XVI und XVIII.



Reaktionsmechanismus der Epoxilinalooloxidbildung aus den Diepoxialkoholen.

Diese beiden neuen Körper sind epimer in Bezug auf das Kohlenstoffatom 5 und entstehen auch bei der Behandlung des reinen Diepoxinerols mit wässrigem Alkali. Ausgehend von der Tatsache, dass die alkalische Öffnung des Epoxidringes stets nach dem antiparallelen Schema¹⁰ erfolgt und nach ebendemselben Schema die Cyclisation zum Tetrahydrofuranring stattfindet, kann man mit Hilfe von Modellbetrachtungen (Dreiding-Modelle) eindeutig zeigen, dass sämtliche möglichen Diepoxide des Nerols immer entweder XVI oder XVIII ergeben.†

Führt man die Behandlung mit wässrigem Alkali unter denselben Bedingungen am Diepoxigeranylacetat oder Diepoxigeraniol durch, so erhält man die racemischen Epoxilinalooloxide XVII und XIX.‡

† Die Tetrahydrofuranstruktur konnte mit Hilfe der Massenspektren eindeutig sichergestellt werden, eine Tetrahydropyranstruktur liess sich dabei völlig ausschliessen.

‡ Den ersten Hinweis darauf, dass es sich bei den Isomerenpaaren XVI–XVIII und XVII–XIX um Stereoisomerenpaare handelt, er brachte ebenfalls die Massenspektrometrie. Die Massenspektren der beiden Paare waren sehr ähnlich, eindeutig waren sämtliche Substituenten am Tetrahydrofuranring zu identifizieren.

⁹ G. B. Payne, *J. Org. Chem.* 27, 3819 (1962).

¹⁰ L. Ruzicka in *Perspectives in Organic Chemistry* (Edited by Sir A. Todd). Interscience, New York (1956).

Zur Identifizierung der einzelnen Epoxilinalooloxide wurde das reine (–)-*cis*-Linalooloxid nach der Methode von Payne¹¹ oxidiert und wir erhielten neben etwas Ausgangsmaterial zu etwa gleichen Teilen XVI und XVII. Da wir von reinem (–)-*cis*-Oxid ausgegangen waren, mußte eine Epimerie in der Stellung des Epoxidringes zu suchen sein. Die Oxidation von (+)-*trans*-Linalooloxid nach derselben Methode lieferte XVIII und XIX, auch hier ist die Epimerie in der Stellung des Oxiranringes zu suchen. Da aus Diepoxinerylacetat XVI und XVIII gebildet wurden und hier aufgrund der Modellbetrachtung die Epimerie an C-5 des Tetrahydrofuranringes besteht, ist die Konfiguration des Epoxidringes in XVI und XVIII identisch und lässt sich infolge der nach dem antiparallelen Schema verlaufenden Reaktionssequenz und an Hand der Modellbetrachtungen mit grosser Sicherheit als 2'S ableiten. Nun gilt das eben Gesagte in analoger Weise für die Reaktionssequenzen ausgehend vom Diepoxigeranylacetat, daher ist in XVII und XIX die Konfiguration des Epoxidringes am C 2' nach den Regeln von Cahn, Ingold und Prelog¹² gleich 2'R.

Die absoluten Konfigurationen der optisch aktiven Epoxilinalooloxide XVI bis XIX, die sich von (+)-Linalool ableiten, ergeben sich demnach wie folgt:



Zur Aufklärung der Konstitution wurden XVI und XVII mit Raney-Nickel als Katalysator zu dem primär-tertiären Diol XX hydriert. XX war identisch mit dem Hydroborierungsprodukt des (–)-*cis*-Linalooloxids. Nach der gleichen Reaktionsfolge wurde aus XVIII und XIX das Diol XXI erhalten, welches auch aus der Hydroborierung des (+)-*trans*-Linalooloxids resultiert. Ein weiterer Konstitutionsbeweis gelang auf folgende Weise: LiAlH₄-Reduktion von XVI und XVII lieferte die beiden Diole XXII und XXIII, die bei der Oxidation nach der Methode von Pfitzner und Moffat¹³ das gleiche Keton ergeben. Hypobromitabbau des Ketons XXVI und Lactonisierung der erhaltenen Säure führte zum bekannten Lakton XXVII, das man auch durch oxidativen Abbau der Vinyl Doppelbindung des (–)-*cis*-Linalooloxids gewinnt.¹ Nimmt man denselben Abbau mit den Epoxilinalooloxiden XVIII und XIX vor, erhält man über die Diole XXIV und XXV und das Keton XXVIII die Säure XXIX, die identisch ist mit dem Produkt des oxidativen Abbaus des (+)-*trans*-Linalooloxids. Die Diole XXII–XXV haben dieselben absoluten Konfigurationen wie die korrespondierenden Epoxilinalooloxide. Damit ist die Konstitution der vier isomeren Epoxilinalooloxide auf 2 verschiedenen voneinander unabhängigen Wegen eindeutig geklärt.

Führt man die Verseifung der Diepoxiacetate mit methanolischer Natronlauge durch, so erhält man keine Epoxilinalooloxide, sondern die entsprechenden durch nachträgliche Öffnung des Epoxidringes entstandenen stereoisomeren Methoxyderivate.

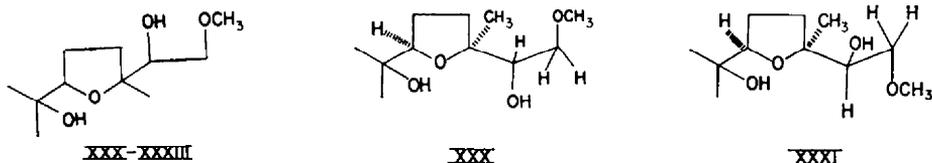
Dieselben Verbindungen werden durch Behandlung der reinen Epoxilinalooloxide mit methanolischer Natronlauge erhalten. Bei der Öffnung des Epoxidringes bleiben die jeweiligen Konfigurationen der drei asymmetrischen Zentren (C2, C2' und C5) erhalten.

¹¹ G. B. Payne, *Tetrahedron* **18**, 763 (1962).

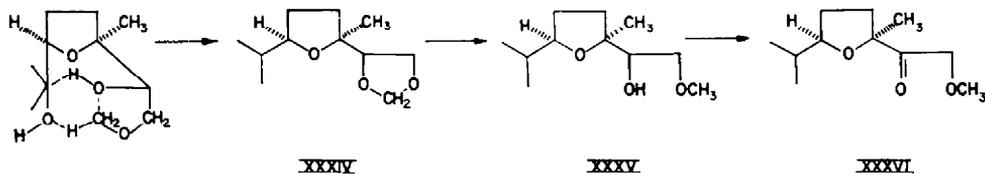
¹² R. S. Cahn, C. K. Ingold und V. Prelog, *Experientia* **12**, 81 (1956).

¹³ K. E. Pfitzner und J. G. Moffat, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 3027 (1963).

Eine interessante Verbindung konnten wir aus dem Reaktionsgemisch der säurekatalysierten Isomerisierung der Methoxyderivate XXX und XXXI in guten



Ausbeuten isolieren. Es handelt sich um eine leichtbewegliche Flüssigkeit mit angenehmem Geruch, deren IR-Spektrum ausser Ätherbanden keinerlei charakteristische Absorptionen aufwies. Mit $\text{NH}_2\text{OH-HCl}$ -Lösung konnte jedoch eine Carbonylfunktion berechnet auf Molgew. 200 titriert werden. Die Verbindung muss also eine Ketal- oder Acetalfunktion haben. Hydrierung oder Reduktion mit LiAlH_4 ergaben einen sekundären Alkohol der zusätzlich noch eine $-\text{OCH}_3$ -Gruppe im Molekül enthält. Die Oxidation mit CrO_3 ergab ein α -Methoxyketon. Aufgrund dieser Ergebnisse und an Hand massenspektroskopischer Befunde kann Struktur XXXIV angenommen werden.



Der Reaktionsmechanismus ist noch nicht geklärt. Wir nehmen als Arbeitshypothese einen intramolekularen cyclischen Hydridtransfer unter gleichzeitiger Abspaltung von Wasser an. Einen ähnlichen, jedoch intermolekularen Hydridtransfer in stark saurem Medium hat bereits Bartlett¹⁴ beschrieben.

Die Massenspektroskopischen Untersuchungen werden in einer gesonderten Publikation an anderer Stelle veröffentlicht.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die gaschromatographischen Untersuchungen wurden mit einem Gerät der Fa. Perkin Elmer, Modell 116E, 2 m Standardsäule R (Polypropylenglykol), bei 180° mit Helium als Trägergas durchgeführt. Die IR-Spektren wurden mit einem IR-Spektrophotometer Modell 21 (NaCl-Prisma, NaCl-Küvetten 0,028 mm Schichtdicke) aufgenommen. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Zur Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel der Fa. Merck und als Fließmittel ein Gemisch bestehend aus 85% Benzin (40–50°) und 15% Äthylacetat verwendet.

Epoxidation von Geraniol. Geraniol (30.8 g; 0.2 Mol) werden in einer Suspension von 45 g Natriumacetat in 60 ml Methylenechlorid gelöst. Zu diesem Gemisch gibt man unter Rühren 42 g (0.22 Mol) 40% ige Peressigsäure, wobei die Temperatur der Reaktionsmischung bei 0° bis -5° gehalten wird. Nach Beendigung der Reaktion ($\sim 3^h$) wird mit Wasser verdünnt, die Essigsäure mit Na_2CO_3 neutralisiert und das Reaktionsprodukt durch Extraktion mit Methylenechlorid gewonnen, Ausbeute: 34.6 g. Dieses Epoxidationsgemische (30 g) wurden über eine Kieselgelsäule (1 kg)

¹⁴ P. D. Bartlett und J. D. McCollum, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 1441 (1956).

chromatographiert. Eluiert wurde mit einem 80:20 Gemisch von Benzin (40–50°)–Äthylacetat. Vier Reinsubstanzen wurden in folgender Reihe eluiert:

- (1) 9.1 g Geraniol (27.2%), $d_4^{20} = 0.8802$, $n_D^{20} = 1.4769$
- (2) 7.4 g 6,7-Epoxigeraniol II (22.2%), $d_4^{20} = 0.9540$, $n_D^{20} = 1.4659$
- (3) 8.7 g 2,3-Epoxigeraniol I (26.1%), $d_4^{20} = 0.9636$, $n_D^{20} = 1.4690$
- (4) 4.2 g Diepoxigeraniol III (12.6%), $d_4^{20} = 1.0209$, $n_D^{20} = 1.4613$

Die Oxidation mit 2 Mol Peressigsäure nach der gleichen Methode ergab ein Reaktionsgemisch, welches aus 6% Geraniol, 18% 6,7-Epoxigeraniol, 20.4% 2,3-Epoxigeraniol und 44.6% Diepoxigeraniol bestand.

Epoxidation von Nerol. Die Reaktion wurde mit 30.8 g (0.2 Mol) Nerol und 0.22 Mol Peressigsäure in der beim Geraniol beschriebenen Weise durchgeführt. Die chromatographische Auftrennung des Rohproduktes (35.1 g) ergab in folgender Reihe

- (1) 8.9 g Nerol (26.8%), $d_4^{20} = 0.8765$, $n_D^{20} = 1.4753$
- (2) 7.5 g 6,7-Epoxinerol V (22.6%), $d_4^{20} = 0.9530$, $n_D^{20} = 1.4650$
- (3) 8.8 g 2,3-Epoxinerol IV (26.4%), $d_4^{20} = 0.9619$, $n_D^{20} = 1.4689$
- (4) 4.1 g Diepoxinerol VI (12.35%), $d_4^{20} = 1.0246$, $n_D^{20} = 1.4603$

Eine analog durchgeführte Oxidation von 30.8 g (0.2 Mol) Nerol mit 0.44 Mol Peressigsäure ergab ein Reaktionsprodukt, welches aus 4% Nerol, 15% 6,7-Epoxinerol, 19.2% 2,3-Epoxinerol und 56% Diepoxinerol bestand.

6,7-Epoxigeraniol (II). Geraniol ($d_4^{20} = 0.8890$, $n_D^{20} = 1.4902$; 15.2 g; 0.1 Mol) wurden in einer Mischung von 100 ml Methanol und 0.3 Mol 30 proz. Wasserstoffperoxid gelöst und die Lösung auf -15° gekühlt. Unter starkem Rühren tropft man nun langsam 8 ml 6N wässrige Natronlauge zu. Nach Zugabe der gesamten Lauge wurde zwei Stunden weitergerührt und anschliessend in Wasser gegossen. Das Reaktionsprodukt wurde durch Extraktion mit Äther gewonnen. Nach Fraktionierung über eine kurze Kolonne betrug die Ausbeute an reinem 6,7-Epoxigeraniol 12.4 g (74% d.Th.), $d_4^{20} = 0.9522$, $n_D^{20} = 1.4630$.

Diese 12.4 g Epoxigeraniol wurden mit 1.15 g NaBH_4 in methanolischer Lösung (25 ml Methanol) bei 0° reduziert. Nach üblicher Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erhielten wir 12.1 g (96.5% d.Th.) 6,7-Epoxigeraniol $d_4^{20} = 0.9543$, $n_D^{20} = 1.4663$.

6,7-Epoxinerol (V). Die Reaktionen wurden wie beim 6,7-Epoxigeraniol beschrieben und mit den gleichen Gewichtsmengen durchgeführt. Nerol ($d_4^{20} = 0.8871$, $n_D^{20} = 1.4868$), 6,7-Epoxinerol: 11.9 g (70.7% d.Th.), $d_4^{20} = 0.9500$, $n_D^{20} = 1.4622$, 6,7-Epoxinerol, 11.4 g (94.5% d.Th.) $d_4^{20} = 0.9526$, $n_D^{20} = 1.4652$

2,6-Dimethylocten-2-diol-(6,8) (VIII). 6,7-Epoxigeraniol (3.4 g) wurden in absolutem Äther mit LiAlH_4 in der üblichen Weise reduziert. Ausbeute: 3.2 g (94% d.Th.) $d_4^{20} = 0.9479$, $n_D^{20} = 1.4737$, bis-*p*-Nitrobenzoat Fp = 93–94°. ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8$ = 470.46; Ber: C = 61.27; H = 5.57; N = 5.96; Gef: C = 61.10; H = 5.42; N = 6.01%).

Das gleiche Diol wurde in 92% iger Ausbeute aus der LiAlH_4 -Reduktion des 6,7-Epoxinerol isoliert $d_4^{20} = 0.9470$, $n_D^{20} = 1.4741$, bis-*p*-Nitrobenzoat Fp = 93–94°.

2,3-Epoxigeraniol (I). 2,3-Epoxigeranylacetat⁵ (63.6 g) wurden mit methanolischer Natronlauge (14 g NaOH in 100 ml Methanol) verseift. Ausbeute: 45 g (88.5% d.Th.) $d_4^{20} = 0.9639$, $n_D^{20} = 1.4692$.

Die Reduktion des Epoxialkohols mit LiAlH_4 ergab das bekannte⁶ 2-Hydroxy-2,3-dihydrogeraniol (IX), $d_4^{20} = 0.9551$, $n_D^{20} = 1.4787$, bis-*p*-Nitrobenzoat Fp = 99–101°. ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8$ = 470.46; Ber: C = 61.27; H = 5.57; N = 5.96; Gef: C = 61.14; H = 5.47; N = 5.92%).

2,3-Epoxinerol (IV). Aus 63.6 g 2,3-Epoxinerylacetat⁵ wurden nach Verseifung 44.5 g (87.4% d.Th.) Epoxialkohol erhalten. $d_4^{20} = 0.9615$, $n_D^{20} = 1.4680$.

Die Reduktion des Epoxialkohols mit LiAlH_4 ergab das bekannte⁶ 2-Hydroxy-2,3-dihydronerol (X), $d_4^{20} = 0.9523$, $n_D^{20} = 1.4759$.

Diepoxigeraniol (III). Geranylacetat (196 g) wurden in einer Suspension von 450 g Natriumacetat in 800 ml Methylenchlorid gelöst und zu dieser Mischung unter starkem Rühren bei 20–25° 420 g 40 proz. Peressigsäure zutropft. Nach Zugabe der gesamten Persäure wurden weitere 3 Stunden gerührt und anschliessend in Wasser gegossen. Extraktion mit Methylenchlorid und anschliessende

Destillation des vom Lösungsmittel befreiten Rohproduktes über eine kurze Kolonne ergab 200 g (88% d.Th.) Diepoxiacetat, $d_4^{20} = 1.0305$, $n_D^{20} = 1.4490$.

114 g Diepoxiacetat wurde mit 1000 ml 0.5N wässriger Natronlauge bei Raumtemperatur 1 Stunde gerührt. Aus der wässrigen Lösung konnten mit Äther 74 g (79.6% d.Th.) Diepoxigeraniol $d_4^{20} = 1.0204$, $n_D^{20} = 1.4603$ gewonnen werden.

Diepoxinerol (VI). Nach dem beim Diepoxigeraniol beschriebenen Verfahren erhielten wir aus 196 g Nerylacetat 194 g (86.5% d.Th.) Diepoxinerylacetat $d_4^{20} = 1.0361$, $n_D^{20} = 1.4500$ und nach Verseifung von 114 g dieses Diepoxiacetat 73 g (79% d.Th.) Diepoxinerol $d_4^{20} = 1.0240$, $n_D^{20} = 1.4603$.

Triol VII. Diepoxigeraniol (4.6 g) wurden in ätherischer Lösung mit einer Suspension von 5 g LiAlH_4 in absolutem Äther reduziert. Ausbeute: 4.1 g (87% d.Th.) 2,6,8-Trihydroxy-2,6-dimethyloctan $n_D^{20} = 1.4762$, tris-*p*-Nitrobenzoat Fp = 92–93°. ($\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_{11}$ = 637.58; Ber: C = 58.39; H = 4.90; N = 6.75; Gef: C = 58.21; H = 4.96; N = 6.48%). Das gleiche Triol wurde durch LiAlH_4 -Reduktion des Diepoxinerols erhalten.

Epoxilinalooloxide XVII und XIX aus Diepoxigeranylacetat. Diepoxigeranylacetat (114 g) wurden mit 1500 ml 0.5N wässriger Natronlauge 2 Stunden bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Nach Extraktion mit Äther erhielten wir 81 g eines Gemisches, bestehend aus 36% XVII, 34% XIX und 30% Diepoxigeraniol. Die Auftrennung an einer Kieselgelsäule ergab 26 g XVII ($d_4^{20} = 1.0520$, $n_D^{20} = 1.4632$) 24.5 g XIX ($d_4^{20} = 1.0502$, $n_D^{20} = 1.4624$) und 23 g Diepoxigeraniol.

Epoxilinalooloxide XVI und XVIII aus Diepoxinerylacetat. Nach der wie oben durchgeführten Verseifung mit überschüssiger Lauge erhielten wir aus 120 g Diepoxiacetat 80 g eines Gemisches bestehend aus 39% XVI, 45% XVIII, 16% Diepoxinerol. Die Auftrennung an einer Kieselgelsäule ergab 30 g XVI ($d_4^{20} = 1.0109$, $n_D^{20} = 1.4580$), 35 g XVIII ($d_4^{20} = 1.0210$, $n_D^{20} = 1.4560$) und 12 g Diepoxinerol.

Epoxidation von Linalool mit 2 Mol Peressigsäure. Linalool (60g) wurden in einer Aufschlammung von 90 g Natriumacetat in 150 ml Methylenchlorid gelöst und bei einer Temperatur von 30–40° unter kräftigem Rühren tropfenweise mit 85 g Peressigsäure 40 proz. versetzt. Nach Zugabe der gesamten Persäure rührte man bei 40° weitere 3 Stunden. Nach Abkühlung der Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen, neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Ausbeute: 65 g Rohgemisch. Dieses Gemisch bestand aus 24% XII, 28% XIII, 2% XIV, 3% XV, 8% XVI, 14% XVII, 12% XVIII und 9% XIX.

(–)-XVI und (+)-XVII aus (–)-*cis*-Linalooloxid. (–)-*cis*-Linalooloxid (XII; 85 g; $d_4^{20} = 0.9452$, $n_D^{20} = 1.4546$, $\alpha_D^{20} = -2.35^\circ$)* wurden nach der Methode von Payne in folgender Weise oxydiert. In einem Dreihalskolben wurde eine Mischung aus 300 ml Methanol, 10 g Kaliumbicarbonat, 57 g Benzonitril, 85 g (–)-*cis*-Linalooloxid und 62 g 30 proz. Wasserstoffperoxid 18 Stunden kräftig gerührt. Die Reaktionstemperatur wird dabei durch Kühlung mit Wasser unter 30° gehalten. Nach 18 Stunden wird weitere 4 Stunden bei 45° gerührt, dann mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird vom ausgefallenen Benzamid abfiltriert und das Reaktionsprodukt über eine 1 m Vigreuxkolonne fraktioniert. Ausbeute: 12 g XVI, $K_p = 82^\circ$, $d_4^{20} = 1.0396$, $n_D^{20} = 1.4576$, $\alpha_D^{20} = -15.2^\circ$, 14 g XVII, $K_p = 86^\circ$, $d_4^{20} = 1.0514$, $n_D^{20} = 1.4632$, $\alpha_D^{20} = +1.7^\circ$.

(–)-XVIII und (+)-XIX aus (+)-*trans*-Linalooloxid. Nach dem beim (–)-*cis*-Linalooloxid beschriebenen Verfahren erhielten wir aus 85 g (+)-*trans*-Linalooloxid. 7 g (–)-XVIII, $K_p = 82.5^\circ$, $d_4^{20} = 1.0406$, $n_D^{20} = 1.4595$, $\alpha_D^{20} = -9.75^\circ$ und 9.5 g (+)-XIX, $K_p = 86.5^\circ$, $d_4^{20} = 1.0500$, $n_D^{20} = 1.4627$, $\alpha_D^{20} = +3^\circ$.

Darstellung der Dirole XXII–XXV aus den Epoxiden XVI–XIX. Das jeweilige Epoxid (3 g) wurden in ätherischer Lösung mit LiAlH_4 in üblicher Weise reduziert. Die Ausbeuten waren bei allen 4 Verbindungen praktisch quantitativ (96–99%).

Konstanten: (+)-XXII $d_4^{20} = 1.0181$, $n_D^{20} = 1.4683$, $\alpha_D^{20} = +5^\circ$ ($c = 0,1$ i. CHCl_3)

(–)-XXIII $d_4^{20} = 1.0266$, $n_D^{20} = 1.4631$, $\alpha_D^{20} = -10^\circ$ ($c = 0,1$ i. CHCl_3)

(–)-XXIV $d_4^{20} = 1.0115$, $n_D^{20} = 1.4672$, $\alpha_D^{20} = -6.7^\circ$ ($c = 0,1$ i. CHCl_3)

(–)-XXV $d_4^{20} = 1.0243$, $n_D^{20} = 1.4665$, $\alpha_D^{20} = -20^\circ$ ($c = 0,1$ i. CHCl_3)

Darstellung der Methoxyderivative XXX–XXXIII aus den Epoxiden XVI–XIX. Das jeweilige korrespondierende Epoxilinalooloxid (1 g) wurde zusammen mit 1 ml Methanol und 0.2 g NaOH

* Die Drehung des Ausgangsproduktes (+)-Linalool betrug $\alpha_D^{20} = +13^\circ$

3 Stunden am Dampfbad erwärmt. Anschliessend wurde in Wasser gegossen und mit Äther extrahiert. Die Ausbeuten lagen nach einer Destillation im Kugelrohr stets zwischen 80 u. 90%.

Konstanten: (-)-XXX $d_4^{20} = 1.0579$, $n_D^{20} = 1.4684$, $\alpha_D^{20} = -3.1^\circ$ ($c = 0,1$ i. CHCl_3)
 (+)-XXXI $d_4^{20} = 1.0643$, $n_D^{20} = 1.4657$, $\alpha_D^{20} = +4^\circ$ ($c = 0,1$ i. CHCl_3)
 (-)-XXXII $d_4^{20} = 1.0569$, $n_D^{20} = 1.4668$, $\alpha_D^{20} = -14^\circ$ ($c = 0,1$ i. CHCl_3)
 (-)-XXXIII $d_4^{20} = 1.0565$, $n_D^{20} = 1.4670$, $\alpha_D^{20} = -2^\circ$ ($c = 0,1$ i. CHCl_3)

Darstellung des primär-tertiären Diols XX. (-)-cis-Linalooloxid (17 g) wurden zu einer Suspension von 7.6 g NaBH_4 in 100 ml Tetrahydrofuran gegeben und diese Mischung mit 12 g Eisessig versetzt.¹⁵ Diese Reaktionsmischung wurde bei 20–25° 3 Stunden kräftig gerührt und anschliessend mit einem Gemisch von 40 ml H_2O_2 (30%ig) und 100 ml Natronlauge (10%ig) bei Raumtemperatur oxydiert. Ausbeute: 14.9 g (79.4% d.Th.) $d_4^{20} = 1.0294$, $n_D^{20} = 1.4782$, $\alpha_D^{20} = +5^\circ$.

Nach demselben Verfahren wurde aus dem (+)-trans-Linalooloxid das primär-tertiäre Glykol XXI hergestellt. Ausbeute: 83%, $d_4^{20} = 1.0157$, $n_D^{20} = 1.4683$, $\alpha_D^{20} = -5.6^\circ$.

Hydrierung der Epoxilinalooloxide XVI und XVII zum Diol XX. Verbindung XVI (2 g) wurde in 20 ml Methanol gelöst und in Gegenwart von 0.1 g Raney-Nickel mit H_2 hydriert. Ausbeute: 2 g (98% d.Th.) $d_4^{20} = 1.0301$, $n_D^{20} = 1.4780$, $\alpha_D^{20} = +4.8^\circ$. Neben dem Diol XX war in geringen Mengen auch das Diol XXII entstanden. Aus dem Epoxilinalooloxid XVII wurde das gleiche Diol XX erhalten.

Auf dieselbe Weise wurden aus 2.5 g XVIII 2.4 g (96% d.Th.) des Diols XXI erhalten ($d_4^{20} = 1.0162$, $n_D^{20} = 1.4682$, $\alpha_D^{20} = -6^\circ$). Auch hier waren als Nebenprodukte das Diol XXIV in geringer Menge entstanden. Aus dem Epoxilinalooloxid XIX wurde das gleiche Diol XXI erhalten.

Oxydation der Diole XXII und XXIII zum Keton XXVI. XXII (4 g) wurde in einer Mischung von 20 ml Dimethylsulfoxid, 2 ml Pyridin und 1 g Phosphorsäure (100%ig) gelöst und diese Lösung unter Kühlung mit 13 g Dicyclohexylcarbodiimid versetzt.¹⁹ Nach 24 Stunden Stehen bei Raumtemperatur wurde in Wasser gegossen, filtriert und mit Äther extrahiert. Nach Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand in Methanol aufgenommen und über eine Säule aus 20 g Raney-Kobalt filtriert.¹⁶ Durch diese Behandlung wurden geringe Mengen übelriechende Schwefelverbindungen entfernt. Ausbeute: 2.9 g Keton XXVI (73.6% d.Th.) $d_4^{20} = 1.0143$, $n_D^{20} = 1.4575$, $\alpha_D^{20} = -8.75^\circ$. Aus dem Diol XXIII wurde das gleiche Keton XXVI erhalten.

Nach derselben Methode erhielten wir aus den Diolen XXIV und XXV in 80%ig. Ausbeute das Keton XXVIII mit folgenden Konstanten: $d_4^{20} = 1.0143$, $n_D^{20} = 1.4554$, $\alpha_D^{20} = 11.75^\circ$.

Hypobromit-Abbau des Ketons XXVI zum Lakton XXVII. Verbindung XXVI (4 g) wurde in 12 ml Dioxan gelöst und zu einer bei 0° bereiteten NaOBr-Lösung aus 16 g NaOH, 70 ml H_2O und 5 ml Br_2 unter Rühren zutropft. Die Temperatur stieg dabei auf 40°. Nach 3 Stunden wurde das überschüssige NaOBr durch Zugabe von NaHSO_3 -Lösung zerstört. Zur Entfernung der nichtsauren Anteile wurde mit Äther extrahiert und dann die wässrige Phase mit 20% iger H_2SO_4 angesäuert. Durch Extraktion mit Äther wurde nun die freie Carbonsäure isoliert, die nach Umkristallisieren auch CHCl_3 -Petroläther einen Schmelzpunkt von 105–106.5° und einen Drehwert von $\alpha_D^{20} = +30^\circ$ ($c = 0,1$ i. CHCl_3) zeigte. Ausbeute: 3 g (74% d.Th.) Diese 3 g Säure wurden bei Normaldruck aus einem Kugelrohr destilliert. Unter Abspaltung von Wasser destilliert das Lakton XXVII über. Ausbeute: 2.1 g (78% d.Th.) Fp: 70–72° $\alpha_D^{20} = +25^\circ$ ($c = 0.1$ in CHCl_3).

Hypobromitabbau des Ketons XXVIII zur Säure XXIX. Nach dem für das Keton XXVI beschriebenen Verfahren erhielten wir aus 2 g des Ketons XXVIII 1.3 g (64.5% d.Th.) Säure XXIX $n_D^{20} = 1.4692$, $\alpha_D^{20} = -7^\circ$ ($c = 0.1$ i. CHCl_3).

Säurekatalysierte Isomerisierung der Methoxyderivate XXX und XXXI. Ein Gemische (8.7 g) bestehend zu 60% aus XXX und zu 40% aus XXVI wurde mit 20 ml 10% iger H_2SO_4 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Mit Äther wurde die wässrige Phase nach dem Abkühlen extrahiert und 56.1 g (70% d.Th.) einer angenehm riechenden Flüssigkeit (XXIV) mit folgenden Konstanten $d_4^{20} = 0.9961$, $n_D^{20} = 1.4438$ erhalten. ($\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (200.27); Ber: C = 65.97; H = 10.07; Gef: C = 65.95; H = 10.09%). Die Substanz besteht aus 2 Komponenten (56:44), die jedoch im Gaschromatographen erst an einer 50 m Golay-Säule getrennt werden.

¹⁵ J. A. Marshall und W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **28**, 595 (1963).

¹⁶ G. M. Bagger, N. Kowanko und W. H. F. Sasse, *J. Chromatog.* **13**, 234 (1964).

Hydrierung von XXXIV. Verbindung XXXIV (20 g) wurden in 200 ml Eisessig in Gegenwart von 0.5 g PtO₂ bei Raumtemperatur hydriert. H₂-Aufnahme: 2.3 l (2.24 l Theorie). Ausbeute: 19.8 g (97.5% d.Th.) $d_D^{20} = 0.9747$, $n_D^{20} = 1.4488$. (C₁₁H₂₂O₂ (202.29); Ber: C = 65.31; H = 10.96; —OCH₃ = 15.35; Gef: C = 65.55; H = 10.94; —OCH₃ = 15.2%). Die Reduktion von XXXIV mit LiAlH₄ ergab das gleiche Produkt.

Oxydation Von XXXV. Die Verbindung (20 g) wurden nach der Methode von Brown und Garg¹⁷ mit Chromsäure oxydiert. Ausbeute: 18.2 g XXXVI (89.7% d.Th.) $d_4^{20} = 0.9808$ $n_D^{20} = 1.4428$.

¹⁷ H. C. Brown und C. P. Garg, *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 2951 (1961).