

# 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.*<sup>1</sup> die Aufklärung der absoluten Konfiguration des acyclischen Monoterpenalkohols Linalool gelungen, nachdem Eberle u. Arigoni<sup>2</sup> einen eindeutigen Weg zur Zuordnung der Mevalonsäure gefunden hatten. Versuche zur Lösung des Linalool-Problems sind vorher bereits von Doll<sup>3</sup> durch den optischen Vergleich mit dem  $\beta$ -Citronellal und von Prelog und Watanabe<sup>4</sup> 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 C<sub>2</sub> und aus der Verknüpfung des  $\alpha$ -Pinens<sup>5</sup> mit dem Glycerinaldehyd hervor.

So gelang Schmidt<sup>6</sup> die Zuordnung der diastereomeren Pinane, ausgehend von den Pinocampheolen<sup>7</sup> über das *cis*- und *trans*- $\delta$ -Pinen. Die *cis*-Addition des Diborans von der weniger gehinderten Moleküelseite führte beim  $\alpha$ -Pinen zum Isopinocampheol<sup>8</sup> und vom  $\beta$ -Pinen zum *cis*-Myrtanol.<sup>9,10</sup> Eine direkte Verknüpfung des bicyclischen Kohlenwasserstoffs mit dem Standard des (+)-Glycerinaldehyds gelang vor kurzem Rienäcker u. Ohloff<sup>11</sup> 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.

- <sup>1</sup> R. H. Cornforth, J. W. Cornforth u. V. Prelog, *Liebigs Ann.* **634**, 197 (1960).
- <sup>2</sup> M. Eberle u. D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **43**, 1508 (1960).
- <sup>3</sup> W. Doll, *Ber. Schimmel* 128 (1952/53).
- <sup>4</sup> V. Prelog u. E. Watanabe, *Liebigs Ann.* **603**, 1 (1957), s. dort weitere Literatur.
- <sup>5</sup> A. J. Birch, *Ann. Rep. Progr. Chem.* **47**, 191 (1950).
- <sup>6</sup> H. Schmidt, *Chem. Ber.* **80**, 520 (1947).
- <sup>7</sup> Zur Stereochemie der Pyrolyse von (−)-Pinocampheol-xanthogenat vgl. D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc.* 2174 (1949).
- <sup>8</sup> H. C. Brown u. G. Zweifel, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 247 (1959).
- <sup>9</sup> 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).
- <sup>10</sup> 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).
- <sup>11</sup> R. Rienäcker u. G. Ohloff, *Angew. Chem.* **73**, 240 (1961).

Eine Verbindung des bicyclischen Kohlenwasserstoffs zu den Pinan-2-olen<sup>12</sup> ist durch die alkalische Permagnatoxydation geschaffen worden, die nach den Untersuchungen von Eastman u. Quinn<sup>13</sup> unter Retention der Konfiguration verläuft. So stellt der von Lipp<sup>14</sup> 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 LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion des  $\beta$ -Pinen-epoxyds.<sup>15,16</sup> In Übereinstimmung mit der Regel von Cram u. Abd-Elhafiez<sup>17</sup> ist das von Wallach<sup>18</sup> 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 Abraham<sup>19</sup> (—)-Bornyl-*p*-nitrobenzoat, während der trans-Ester erwartungsgemäss das Derivat des (+)- $\alpha$ -Fenchols ergab.

Nach dieser eindeutigen Konfigurationsbestimmung lassen sich ebenfalls die für unsere Betrachtungen notwendigen diastereomeren (+)-Pinen-3-ole-2 zuordnen, deren Gemisch Bain<sup>20</sup> durch Autoxydation von (—)- $\alpha$ -Pinen gewonnen hatte. Der aus der Bleitetraacetat-Oxydation von (+)- $\alpha$ -Pinen hervorgegangene Allylalkohol stellt das (2R)-(—)-cis-Pinen-3-ol-2<sup>21</sup> dar. (2S)-(—)-trans-Pinen-3-ol-2 wurde durch Grignardierung von (—)-Nopinenon<sup>22</sup> erhalten. Die gleiche Konfigurationszuordnung gelingt nach Anwendung der Regel von Mills<sup>23</sup> auf diese tert. Allylalkohole.<sup>24</sup>

Eine Valenzisomerisierung der Pinanole ohne Konfigurationsänderung am C<sub>2</sub> 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 zu erwarten. Die experimentell gefundenen Werte sind aus der Tabelle 1 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 konfigurativ bekannten Verbindungen der bicyclischen Monoterpene Reihe<sup>5,25</sup> verknüpfen. Somit wurde auf einem neuen Wege das

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

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

<sup>14</sup> A. Lipp, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **56**, 2098 (1923).

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

<sup>16</sup> W. Hückel u. E. Gelchsheimer, *Liebigs Ann.* **625**, 12 (1959).

<sup>17</sup> D. J. Cram u. F. A. Abd-Elhafiez, *J. Amer. Chem. Soc.* **74**, 5228 (1952).

<sup>18</sup> O. Wallach, *Liebigs Ann.* **356**, 227 (1907).

<sup>19</sup> 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. Hückel u. E. Gelchsheimer *loc. cit.*

<sup>20</sup> J. P. Bain, *Brit. Pat.* 761 686 v. 21.XI.1956.

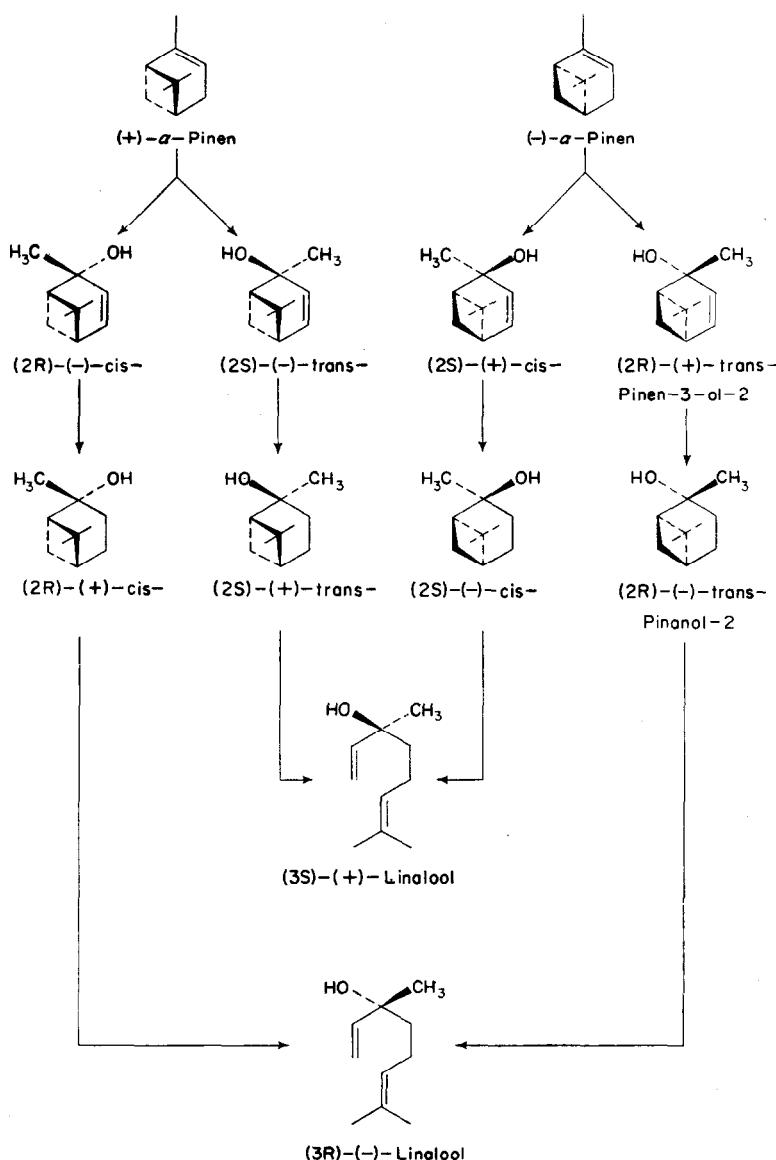
<sup>21</sup> G. H. Whitham, *J. Chem. Soc.* 2232 (1961).

<sup>22</sup> 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.). (—)-Nopinenon geht bei der Hydrierung in (+)-Nopinon über. Alle 3 Verbindungen leiten sich vom (—)- $\beta$ -Pinen ab.

<sup>23</sup> J. A. Mills, *J. Chem. Soc.* 4976 (1952).

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

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



Ergebnis von Cornforth et al. bestätigt und dem Linalool die  $(3R)-(-)$ -bzw.  $(3S)-(+)$ -Konfiguration<sup>26</sup> zugeordnet.

Die stereoisomeren Pinan-2-ole und ihre Enantiomeren Formen sind von den entsprechenden  $\alpha$ -Pinenen aus auf verschiedene Weise zugänglich.

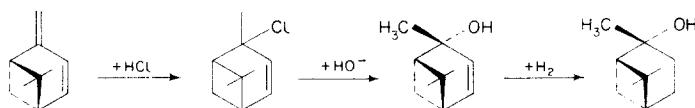
So haben wir gefunden, dass die milde Verseifung des unbekannten Pinen-3-yl-2-chlorids in 46-proz. Ausbeute zum *cis*-Pinen-3-ol-2 führt. Das ungesättigte Chlorid entsteht beim Einleiten von HCl-Gas in Verbenen. Auf diesem Wege wurde aus dem  $(-)$ -Verbenen, das mit dem  $(+)-\alpha$ -Pinen verknüpft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

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

TABLELL 1

Pinanol-2			Linalool		
Diastereomere	$[\alpha]_D^{20}$	c in $\text{CHCl}_3$	$[\alpha]_D^{20}$	$d_4^{20}$	$n_D^{20}$
(-)- <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 $\text{CHCl}_3$	-19,42° c = 8,15 in $\text{CHCl}_3$	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<sub>2</sub>, in das (+)-*cis*-Pinanol-2 über.



Die durch Autoxydation von (--) $\alpha$ -Pinen darstellbaren stereoisomeren (+)-Pinen-3-ole-2<sup>20</sup> 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 (--) $\beta$ -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/ $\text{CHCl}_3$ ) in 20 cm<sup>3</sup> Methanol nahmen während der Hydrierung in der Schüttelente in Gegenwart von Adams-Katalysator ( $\text{PtO}_2$ ) 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/ $\text{CHCl}_3$ ).

##### (+)-*cis*-Pinanol-2

In 67 g (--)Verbenen<sup>27</sup>/ $[\alpha]_D^{20} = -114^\circ$ ) 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.

<sup>27</sup> Durch Esterpyrolyse von (+)-*trans*-Verbonylacetat (aus (+)- $\alpha$ -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 cm<sup>3</sup> 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. Allyalkohol gaschromatographisch<sup>28</sup> identisch war: Sdp<sub>10</sub> 86°; 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*-Pinanol-2: Schmp. 77–78°;  $[\alpha]_D^{20} = +28,36^\circ$  ( $c = 2,0/\text{CHCl}_3$ ).

#### (–)-trans-Pinanol-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*-Pinanol-2 hatte die in der Literatur<sup>16,18</sup> angegebenen Konstanten: Schmp. 58–59°;  $[\alpha]_D^{20} = -8,8^\circ/c = 2,0/\text{CHCl}_3$ .

65 g (+)-Nopinon<sup>29</sup> ( $d_4^{20}$  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 KMnO<sub>4</sub>-Oxydation aus (–)-*β*-Pinen ( $[\alpha]_D^{20} = -21,3^\circ$ ) über die (–)-Nopinsäure (Schmp. 126°;  $[\alpha]_D^{20} = -15,93^\circ$ ) und anschliessende basisenkatalysierte Spaltung dargestellt worden war, wurde mit einer Grignard-Lsg. aus 16 g Magnesiumspäne und 50 g Methylbromid in 300 cm<sup>3</sup> 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*-Pinanol-2 ( $[\alpha]_D^{20} = -5,25^\circ$ ;  $c = 6,3$  in Äther) bestand.

#### Linalool durch Pyrolyse von Pinanol-2

Eine Lösung aus 4 g Pinanol-2 in der gleichen Menge Pyridin wurde innerhalb von 20 Min. in einen auf 250° vorgewärmten, 50 cm<sup>3</sup> 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 Kühlzelle. 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 gaschromatographischer<sup>28</sup> Analyse des pyrolysierten *cis*-Pinanols-2 bestand das Reaktionsgemisch aus: 86% Linalool ( $R_t = 14,4$ ),<sup>30</sup> 3%  $\alpha$ -Terpineol ( $R_t = 17,19$ ), 2% eines unbekannten Alkohols mit der höchsten  $R_t = 20,1$ , 3% eines Methylketons unbekannter Konstitution ( $R_t = 10,95$ ), 2% eines unbekannten Pyrolyseproduktes ( $R_t = 12,2$ ) und 4% Ausgangsmaterial. Das Pyrolysat des *trans*-Pinanols-2 hatte folgende Zusammensetzung: 62% Linalool, 13%  $\alpha$ -Terpineol, 6% unbekannter Alkohol, 5% eines Methylketons unbekannter Konstitution, 2% eines unbekannten Pyrolyseproduktes und 12% Ausgangsmaterial. Die Ausbeute an einzelnen Pyrolyseprodukten ist in gewissen Grenzen variabel, die Produktzusammensetzung bleibt jedoch stets gleich.

#### Präparative gaschromatographische Auf trennung 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 cm<sup>3</sup> wurde zunächst in 4 Fraktionen aufgeteilt, und die stark angereicherten Verbindungen danach erneut aufgetrennt, bis diese eine auf der analytischen Säule<sup>28</sup> laufend kontrollierte abs. Reinheit besass. 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.

<sup>28</sup> Die Messungen wurden mit einem Gerät der Perkin-Elmer, Modell Nr. 116 durchgeführt. Bedingungen: 2 m lange Standardsäule R (Polypropylenglykol). 160° Arbeitstemperatur, Strömungsgeschwindigkeit 70 cm<sup>3</sup> Helium/Min.

<sup>29</sup> O. Wallach, *Liebigs Ann.* 356, 228 (1907).

<sup>30</sup>  $R_t$  = Retentionszeit in Min.

Ausserdem wurde eine bei 38° schmelzende Verbindung abgetrennt (0,05 g), die im Gemisch mit einem authentischen  $\alpha$ -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.