

DIE HYDROLYSE VON 2,3-DIHYDROTERPENYL- PHOSPHATEN UND -PYROPHOSPHATEN

W. RITTERSDORF und F. CRAMER

Chemische Abteilung des Max-Planck-Institutes für experimentelle Medizin/Göttingen

(Received in Germany 28 October 1966; accepted for publication 7 November 1966)

Zusammenfassung—Die Phosphate und Pyrophosphate von 2,3-Dihydrogeraniol, -nerol und -linalool zerfallen in saurer Lösung in monomolekularer Reaktion unter C—O-Spaltung. Es wird, in Übereinstimmung mit früheren Arbeiten, gezeigt, dass die intermediären *cis*- und *trans*-Allylkationen konfigurationsstabil sind.

Abstract—Phosphate and pyrophosphate esters of 2,3-dihydrogeraniol, -nerol and -linalool have been hydrolysed in acidic medium with CO-split in a monomolecular reaction. In accordance with previous work, configurational stability of the intermediate *cis*- and *trans*-allylic cations has been demonstrated.

IN DER vorstehenden Mitteilung¹ wurde über die Hydrolyse der Phosphate und Pyrophosphate von Geraniol, Nerol und Linalool berichtet. Die zwei Doppelbindungen dieser Verbindungen sind Anlass zweier sich überlagernder Reaktionsmöglichkeiten: Während aus der 6,7-(beim Linalool der 7,8-) Doppelbindung das Verhalten als Allylverbindungen resultiert, gibt die 2,3-Doppelbindung Anlass zur Cyclisierung.

Um das Allylverhalten der Terpenylphosphate in reiner Form studieren zu können, wurden die entsprechenden 2,3-Dihydroverbindungen dargestellt, und unter analogen Bedingungen hydrolysiert. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 und 2 dargestellt. Abb. 1 zeigt das Reaktionsschema.

TABELLE 1. PRODUKTE DER SAUREN HYDROLYSE VON
DIHYDROTERPENYLPHOSPHATEN IN %

	Kohlenwasser- stoffe	-linalool	2,3-Dihydro- -nerol	-geraniol
2,3-Dihydrogeranyl-P	2.5	77.8	0.6	19.1
2,3-Dihydrogeranyl-PP	1.7	80.0	0.4	17.9
2,3-Dihydroneryl-P	2.9	77.2	18.7	1.2
2,3-Dihydroneryl-PP	0.8	79.6	18.3	1.3
2,3-Dihydrolinaloyl-P	2.9	80.2	5.8	11.1
2,3-Dihydrolinaloyl-PP	2.9	80.2	5.7	11.2
		7,8-Dihydrolinalool	2-Hydroxytetrahydro- linalool	
7,8-Dihydrolinaloyl-P	19.3	77.8	2.9	
7,8-Dihydrolinaloyl-PP	24.0	75.0	1.0	
P = Phosphat				
PP = Pyrophosphat				

Der Vergleich der Hydrolysenprodukte von 2,3-Dihydrogeranylphosphat mit denen von Geranylphosphat,¹ das aus sterischen Gründen nicht cyclisieren kann, lässt vermuten, dass das Verhalten aller 2,3-Dihydroterpenylphosphate das Allylverhalten der Terpenylphosphate korrekt wiedergibt.

¹ F. Cramer und W. Rittersdorf, *Tetrahedron* 23, 3015 (1967).

TABELLE 2. ZUSAMMENSETZUNG DER KOHLENWASSERSTOFF-FRAKTION BEI DER SAUREN HYDROLYSE VON TERPENYLPHOSPHATEN

	-myrcen	2,3-Dihydro- -cis-ocimen	-trans-ocimen
2,3-Dihydrogeranyl-P	9	36	55
2,3-Dihydrogeranyl-PP	13	32	55
2,3-Dihydroneryl-P	37	8	55
2,3-Dihydroneryl-PP	35	10	55
2,3-Dihydrolinaloyl-P	18	27	55
2,3-Dihydrolinaloyl-PP	20	25	55
2,3-Dihydrolinaloyl-P*	19	26	55
2,3-Dihydrolinaloyl-PP*	20	25	55

Die Werte beziehen sich auf die Kohlenwasserstoffe in Tab. 1 = 100%

* Diese Werte wurden berechnet, unter der Annahme, dass Dihydrolinaloylphosphat (HLP) aus Dihydrogeranyl- und -nerylphosphat in dem Verhältnis zusammengesetzt wäre, in dem Dihydrogeraniol (HG) und -nerol (HN) bei der Hydrolyse von Dihydrolinaloylphosphat auftreten. (HMy bedeutet 2,3-Dihydromyrcen)

$$\text{Beispiel: HMy} = \frac{\text{HN}_{\text{HLP}}}{\text{HN}_{\text{HLP}} + \text{HG}_{\text{HLP}}} \cdot \text{HMy}_{\text{HNP}} + \frac{\text{HG}_{\text{HLP}}}{\text{HN}_{\text{HLP}} + \text{HG}_{\text{HLP}}} \cdot \text{HMy}_{\text{HOP}}$$

Tabelle 1 zeigt, dass das Produktverhältnis von tertiären zu primären Alkoholen fast gleich ist, gleichgültig, ob man von den Phosphorsäureestern eines primären oder tertiären Alkoholes ausgeht. Die Produktbreite ist also nahezu Null, was für den S_N1 -Mechanismus der Hydrolyse² in Analogie zur sauren Hydrolyse anderer Allyl-ester³ spricht. Dafür spricht ferner, dass die Produktzusammensetzung unabhängig von der Austrittsgruppe ist (aus Phosphat und Pyrophosphat resultiert das gleiche Gemisch) und dass sich die Kohlenwasserstoffzusammensetzung von Dihydrolinaloylphosphat aus der von Dihydrogeranyl- und -nerylphosphat berechnen lässt (Tab. 2.)

Dies alles ist auch ein Beweis dafür, dass die Hydrolyse unter C—O-Spaltung und nicht unter P—O-Spaltung abläuft. Auch die Hydrolyse des tertiären Butylphosphates, die über das relativ stabile tertiär-Butylkation verläuft, geht unter C—O-Spaltung vor sich.⁴

Ionenpaarbildung konnte zumindest bei Dihydrolinaloylphosphat ausgeschlossen werden, denn während der Hydrolyse konnte papierchromatographisch keine innere Rückkehr zu den langsamer hydrolysierenden Phosphaten von Dihydrogeraniol und -nerol festgestellt werden. Tabelle 1 zeigt die Konfigurationsstabilität des Dihydrogeranyl und Dihydronerylkations, beide sind voneinander verschieden und lassen sich nicht ineinander umwandeln. Die Konfigurationsstabilität von Allylkationen, die Winstein⁵ schon vor längerer Zeit theoretisch gefordert hatte, wurde 1960 erstmalig von Young⁶ am cis- und trans-Crotylkation nachgewiesen. Gleiches wurde bei der

² vgl. H. Eggerer, *Chem. Ber.* **94**, 174 (1961).

³ R. H. DeWolfe und W. G. Young, *Chem. Revs* **56**, 753 (1956) A. B. Davis und J. Kenyon, *Quart. Revs* **9**, 203 (1955).

⁴ A. Lapidot, D. Samuel und M. Weiss-Brodsky, *J. Chem. Soc.* 637 (1964).

⁵ S. Winstein, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **18**, 643 (1951).

⁶ W. G. Young, S. H. Sharman und S. Winstein, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1376 (1960); vgl. auch: P. D. Sleezer, S. Winstein und W. G. Young, *Ibid.* **85**, 1890 (1963) und W. G. Young und J. S. Franklin, *Ibid.* **88**, 785 (1966).

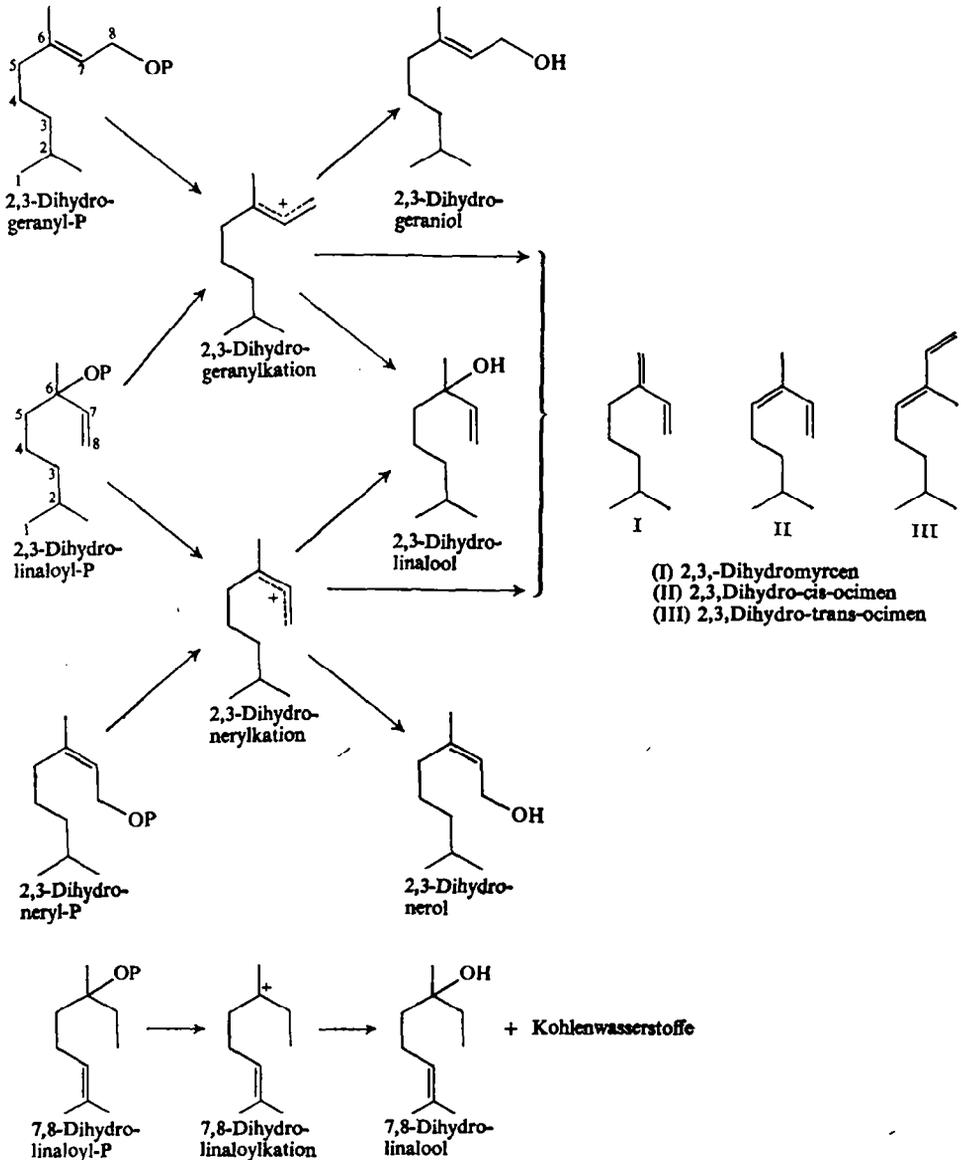


ABB. 1. Reaktionsschema der Solvolyse von Dihydroterpenylphosphaten.
P bedeutet Phosphat oder Pyrophosphat.

Hydrolyse von Geranyl- und Nerylbromid⁷ und bei der Substitution von γ -Methallyldiazoniumalkoholaten⁸ festgestellt.

Der geringe Anteil des "falschen" primären Alkohols in Tab. 1, der durch Unreinheit des Ausgangsmaterials und durch Säureisomerisierung des schon gebildeten Dihydrolinalools nicht ganz erklärt werden kann, entsteht wahrscheinlich im Verlaufe der Wasseranlagerung an das Allylkation. (Vgl. Abb. 2). In gleicher Weise ist das

⁷ F. Porsch und H. Farnow, *Dragoco Berichte* 7, 167 (1960).

⁸ W. Kirmse, *Vortrag bei der GdCh-Hauptversammlung* Programm S. 110. Heidelberg (1963).

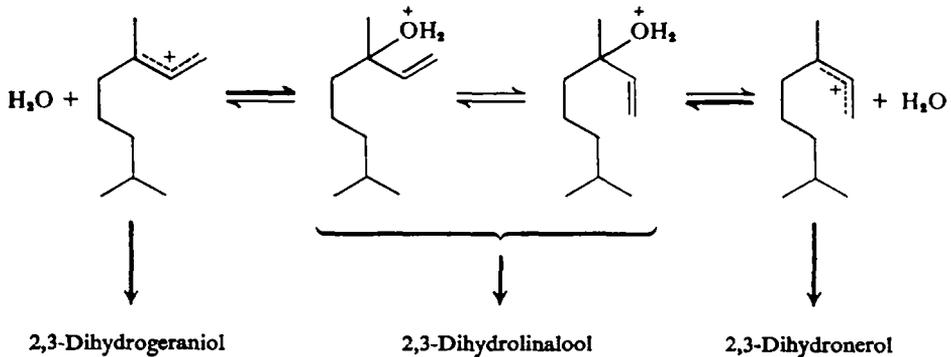


ABB. 2. Aufhebung der Konfiguration des 2,3-Dihydrogeranylkatons bei der Wasseranlagerung.

Auftreten von α -Terpineol bei der Hydrolyse von Geranylphosphat und -pyrophosphat¹ zu erklären.

Interessant ist, dass Allylkationen offensichtlich weniger zur Eliminierung neigen als die entsprechenden gesättigten Alkylkationen. Während bei der Hydrolyse von 2,3-Dihydrolinaloylphosphat nur 3% Kohlenwasserstoffe entstehen, sind es beim 7,8-Dihydrolinaloylphosphat ca. 20%

EXPERIMENTELLER TEIL

Ausgangsmaterialien.

2,3-Dihydrolinalool. Die Verbindung wurde in Analogie zur Normant'schen Linaloolsynthese⁹ aus 2-Methylheptanon-6 und Vinylmagnesiumbromid dargestellt. Sdp.₁₄ 85°; n_D^{20} 1.4395 (Lit.:¹⁰ n_D^{20} 1.4398). I_{130}^A 1038; I_{130}^F 1445.

7,8-Dihydrolinalool. Die Verbindung wurde aus 2-Methylhepten-2-on-6 und Äthylmagnesiumbromid dargestellt.¹¹ Sdp.₁₇ 96°; n_D^{20} 1.4541 (Lit.:¹⁰ n_D^{20} = 1.4531). I_{130}^A 1108; I_{130}^F 1531.

2,3-Dihydrogeraniumsäureäthylester. Das Gemisch aus *cis*- und *trans*-Ester wurde in Anlehnung an die Vorschrift von Nazarov¹² dargestellt. Zu einer Grignard-Lösung aus 25.6 g Mg und 119 g EtBr in 300 ml Äther wurden 75 g Äthoxyacetylen (Light & Co.) in 75 ml Äther unter Eiskühlung zugetropft. Danach wurde auf -20° abgekühlt und 135 g 2-Methylheptanon-6 in 150 ml Äther zugetropft. Nach dem Zersetzen mit Ammoniumchlorid-Lösung wurde die Ätherphase mit ungefähr der gleichen Menge 10%-iger Schwefelsäure im Scheidetrichter geschüttelt, bis die allmählich einsetzende Temperatursteigerung (Vorsicht!) abgeklungen war. Die Ätherphase wurde abgetrennt u. mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers und Destillation resultierten 80 g eines Gemisches von 40% *cis*- und 50% *trans*-Ester (10% niedriger siedende Bestandteile). Sdp.₁₄ 115–125° (Lit.:¹³ Sdp.₁₃ 109–112°).

Gaschromatographische Trennung von *cis*- und *trans*-2,3-Dihydrogeraniumsäureäthylester. Die präparative Trennung wurde mit dem Autoprep (Wilkins Instrument & Research Inc.) durchgeführt. Säule: 20 ft, $\frac{1}{8}$ " äußerer Durchmesser; 25% Apiezon L auf silanisiertem Chromosorb W. Trägergas: He, 60 ml/min, 4 atü. Säulentemperatur: 220°. Einspritzdosis: 0.5 ml. Retentionszeiten: *cis*-Ester ~35 min, *trans*-Ester ~45 min.

⁹ H. Normant, *C.R. hebd. Seances Acad. Sci.* **240**, 631 (1955) vgl. auch M. Mousseron-Canet, M. Mousseron und C. Levallois, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 376 (1963).

¹⁰ Y. R. Naves, *Helv. Chim. Acta* **30**, 278 (1947).

¹¹ C. J. Enklaar, *Recueil Trav. Chim.* **27**, 411 (1908).

¹² I. N. Nazarov, S. M. Makin, D. V. Nazarova, V. B. Mochalin u. O. A. Shavrygina, *J. Gen. Chem. USSR Engl. Transl* **30**, 1187 (1960) *Chem. Abstr.* **55**, 351 (1961).

¹³ R. Heilmann und R. Glenat, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1586 (1955).

cis-2,3-Dihydrogeraniumsäureäthylester. Ausbeute: 23.5 g; Gehalt: 95.5%, ca. 0.1% *trans*-Ester. Sdp. 230–232° (best. nach Siwolobow); n_D^{20} 1.4450. I_{150}^A 1269; I_{150}^P 1594. UV-Spektrum: $\lambda_{max} = 218 m\mu$; $\log \epsilon = 4.10$. UV-Spektrum von *cis*-Geraniumsäuremethylester:¹⁴ $\lambda_{max} = 217 m\mu$, $\log \epsilon = 4.05$. IR-Spektrum: 2965(s), 2943(sh), 2913(sh), 2880(s), 1719(s), 1650(s), 1456(s), 1445(sh), 1402(s), 1321(w), 1301(m), 1291(sh), 1262(sh), 1250(s), 1201(s), 1167(s), 1123(m), 1111(m), 1060(s), 960(w), 865(s), 818(w), 748(w).

trans-2,3-Dihydrogeraniumsäureäthylester. Ausbeute: 33.5 g; Gehalt: 99%, ca. 0.1% *cis*-Ester. Sdp. 241–243° (best. nach Siwolobow); n_D^{20} 1.4501. I_{150}^A 1329; I_{150}^P 1666. UV-Spektrum: $\lambda_{max} = 217 m\mu$; $\log \epsilon = 4.16$. UV-Spektrum von *trans*-Geraniumsäuremethylester:¹⁴ $\lambda_{max} = 219 m\mu$; $\log \epsilon = 4.16$. UV-Spektrum der Mischung von *cis*- und *trans*-2,3-Dihydrogeraniumsäuremethylester:¹⁵ $\lambda_{max} = 219 m\mu$; $\log \epsilon = 4.10$. IR-Spektrum: 2962(s), 2944(sh), 2913(sh), 2878(s), 1718(s), 1650(s), 1465(s), 1445(sh), 1407(s), 1392(s), 1375(m), 1350(w), 1323(w), 1281(m), 1243(s), 1165(s), 1132(s), 1111(m), 1059(s), 985(w), 876(s), 811(w), 735(w).

2,3-Dihydronerol. Der reine *cis*-2,3-Dihydrogeraniumsäureäthylester wurde mit Lithiumalanat in Äther reduziert,¹⁶ und das nach dem Abdampfen des Äthers erhaltene rohe 2,3-Dihydronerol ohne weitere Reinigung phosphoryliert.¹ Das bei der Reduktion als Nebenprodukt entstandene Tetrahydrogeraniol wird dabei mitphosphoryliert, das Tetrahydrogeranylphosphat ist aber säurestabil und stört die Hydrolyse nicht. I_{150}^A 1163; I_{150}^P 1715. Gehalt: 77%, ca. 0.1% Dihydrogeraniol, 13% Tetrahydrogeraniol. (I_{150}^A 1154; I_{150}^P 1655.)

2,3-Dihydrogeraniol. I_{150}^A 1184; I_{150}^P 1751. Gehalt: 87%, ca. 0.1% Dihydronerol, 8% Tetrahydrogeraniol.

NMR-Spektren (Perkin-Elmer-Gerät R 10, 60 MHz, chem. Verschiebung in ppm).

	C=CH—CH ₂ —OH	C=CH—CH ₂ —OH	CH ₂ —C=CH	(CH ₂) ₃ CH—C
2,3-Dihydronerol (fl.)	5.43 tr	4.10 d	1.71 s	0.90 d
2,3-Dihydrogeraniol (fl.)	5.42 tr	4.11 d	1.64 s	0.90 d
Phytol (CHCl ₃) ¹⁶	5.42 tr	4.13 d	1.68 s	0.87 d

In Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Bates *et al.*¹⁷ besitzen die der *cis*-Doppelbindungen benachbarten Methylprotonen etwas höhere δ -Werte.

Darstellung der 2,3-Dihydroterpenylphosphate und -pyrophosphate. Die Verbindungen wurden nach der in¹ angegebenen Vorschrift in Analogie zu den entsprechenden Terpenylderivaten synthetisiert. Die Ausbeuten lagen zwischen 5% und 20%. (C₈H₁₈N)₂·C₁₀H₁₈O₄P·2H₂O (470.7), Ber: C, 56.14; H, 10.92; N, 5.95; P, 6.58%. 2,3-Dihydrogeranylphosphat, Gef: C, 55.90; H, 10.80; N, 5.90; P, 6.60%. 2,3-Dihydronerylphosphat, Gef: C, 55.80; H, 10.86; N, 5.90; P, 6.47%. (NH₄)₂·C₁₀H₁₈O₄P (270.3). 2,3-Dihydrolinaloylphosphat, Ber: C, 44.43; H, 10.07; N, 10.36; P, 11.46. Gef: C, 44.62; H, 9.90; N, 10.15; P, 11.32%.

(NH₄)₂·C₁₀H₁₈O₄P· $\frac{1}{2}$ H₂O (279.3). 7,8-Dihydrolinaloylphosphat, Ber: C, 42.96; H, 10.11; N, 10.03; P, 11.09. Gef: C, 42.84; H, 10.19; N, 9.72; P, 11.08%.

(C₈H₈ClN₂S)₂·C₁₀H₁₈O₇P₂ (717.6). Ber: C, 43.52; H, 5.62; N, 7.81; P, 8.63%. 2,3-Dihydrogeranylpyrophosphat, Gef: C, 43.20; H, 5.80; N, 7.80; P, 8.46%. 2,3-Dihydronerylpyrophosphat, Gef: C, 42.49; H, 5.58; N, 7.95; P, 8.60%. 2,3-Dihydrolinaloylpyrophosphat, Gef: C, 42.80; H, 5.60; N, 7.80; P, 8.82%. 7,8-Dihydrolinaloylpyrophosphat, Gef: C, 42.82; H, 5.55; N, 7.95; P, 8.74%.

Saure Hydrolyse der Dihydroterpenylphosphate und -pyrophosphate. Die Hydrolyse und die gaschromatographische Analyse der Hydrolysenprodukte erfolgte wie in¹ beschrieben. Die

¹⁴ P. A. Stadler und P. Oberhänsli, *Helv. Chim. Acta* 42, 2597 (1959).

¹⁵ P. C. Jocelyn und N. Polgar, *J. Chem. Soc.* 132 (1953).

¹⁶ N. S. Bhacca, L. F. Johnson und J. N. Shoolery, *NMR-Spectra Catalog* Vol. 1, Nr. 346. Varian Associates, Palo Alto, California (1962).

¹⁷ R. B. Bates, R. H. Carnighan, R. O. Rakutis und J. H. Schauble, *Chem. & Ind.* 1020 (1962).

2,3-Dihydroterpenkohlenwasserstoffe wurden nicht exakt identifiziert, auf ihre Natur wurde durch Vergleich mit den acyclischen Terpenkohlenwasserstoffen geschlossen.

Saure Isomerisierung der 2,3-Dihydroterpenalkohole. 20 mg Alkohol wurden mit 5 ml 1 n Schwefelsäure, 2.5 ml Pentan und 50 mg n-Octylphosphat (Emulgator) 15 Min. lang geschüttelt. Aufarbeitung und Gaschromatographie vergl.¹

% Isomerisierung

2,3-Dihydrogeraniol	~0.6
2,3-Dihydronerol	~0.5
2,3-Dihydrolinalool	<0.1

Papierchromatographie

Dihydroterpenyl-	-phosphat	-pyrophosphat
2,3-Dihydrogeranyl-	0.69	0.60
2,3-Dihydroneryl-	0.69	0.60
2,3-Dihydrolinaloyl-	0.65	0.57
7,8-Dihydrolinaloyl-	0.65	0.57

Papier: Schleicher & Schüll, 2043 b

Laufmittel: Isopropanol: conc. Ammoniak: Wasser = 7:1:2

Danksagung.—Frl. Evamarie Büttner sei für fleissige und geschickte Mitarbeit gedankt.