

Synthesen in der Isocamphanreihe, 10^{1-4})

Synthese von (+)- und erstmals reinem (–)-Camphen

Günther W. Hana und Heinrich Koch*

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien,
Währinger Str. 10, A-1090 Wien

Eingegangen am 25. Oktober 1977

Aus optisch reiner (+)-Isocamphenilansäure (**3**) wird über die Pyrolyse des 3,3-Dimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-*exo*-methanamin-*N*-oxids (**8**) (–)-Camphen (**1**) mit der bisher höchsten spezifischen Drehung (-119.11°) erhalten. Optimale Reaktionsbedingungen werden an verschiedenen racem. Derivaten erarbeitet.

Syntheses in the Isocamphane Series, 10^{1-4})

Synthesis of (+)- and Firstly Pure (–)-Camphene

From optically pure (+)-isocamphenilanic acid (**3**) by pyrolysis of the 3,3-dimethylbicyclo[2.2.1]-heptane-2-*exo*-methanamine *N*-oxide (**8**) (–)-camphene (**1**) with the so far highest specific rotation (-119.11°) was obtained. The optimal reaction conditions were elaborated on several racemic derivatives.

Camphen (**1**) ist in der Natur weit verbreitet. In den ätherischen Ölen vieler Pflanzen tritt es sowohl in der rechtsdrehenden als auch in der linksdrehenden Form auf⁵⁾. Als Zwischenprodukt der technischen Camphersynthese⁶⁾ wird **1** aus anderen natürlichen Terpenen, vornehmlich Pinen, gewonnen, und außerdem ist es auch totalsynthetisch hergestellt worden⁷⁻⁹⁾.

¹⁾ 9. Mitteil.: G. Buchbauer und M. Wiltschko, J. Soc. Cosmet. Chem., im Druck. – ^{1a)} 11. Mitteil.: G. Buchbauer und I. Schmidmayer, Monatsh. Chem., im Druck. – ^{1b)} 12. Mitteil.: G. Buchbauer und H. Koch, Chem. Ber. **111**, 2533 (1978), nachstehend.

²⁾ G. W. Hana, Dissertation, Univ. Wien 1970.

³⁾ ^{3a)} G. Buchbauer, G. W. Hana und H. Koch, Monatsh. Chem. **107**, 387 (1976). – ^{3b)} G. W. Hana, G. Buchbauer und H. Koch, ebenda **107**, 945 (1976).

⁴⁾ G. W. Hana und H. Koch, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.

⁵⁾ E. Gildemeister und F. Hoffmann, Die ätherischen Öle, 4. Aufl., Bd. III a, S. 179 ff, Akademie Verlag, Berlin 1960–1968; E. Guenther, The Essential Oils, 5. Aufl., Bd. II, S. 66 ff, Van Nostrand, Princeton, N. J., 1948–1952; W. C. J. Ross, The Terpenes, 2. Aufl., Bd. II, S. 280 ff, Cambridge University Press, Cambridge 1953–1957.

⁶⁾ Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, 3. Aufl., Bd. XVII, S. 46 ff, Urban & Schwarzenberg, München 1951–1970.

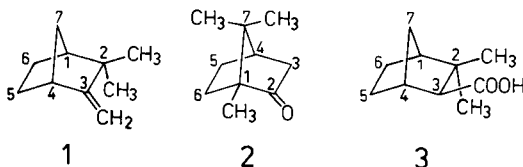
⁷⁾ S. Moycho und F. Zienkowski, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **34**, 17 (1905); O. Diels und K. Alder, Liebigs Ann. Chem. **470**, 63 (1929); **486**, 202 (1931).

⁸⁾ W. R. Vaughan und R. Perry, J. Am. Chem. Soc. **75**, 3168 (1953).

⁹⁾ W. R. Vaughan, C. T. Goetschel, M. H. Goodrow und C. L. Warren, J. Am. Chem. Soc. **85**, 2282 (1963).

Die Angaben über die absoluten Drehwerte von natürlichem und synthetischem **1** schwanken²⁾; die höchsten Werte betragen für (+)-Camphen $[\alpha]_D^{20} = +107.7^\circ$ und für (-)-Camphen $[\alpha]_D^{25} = -117.5^\circ$ ^{10,11)}. Die übrigen Literaturangaben bewegen sich dazwischen. Eine einfache Erklärung für dieses Phänomen ist in der überaus leichten Racemisierbarkeit^{8,9,12)} von **1** zu sehen.

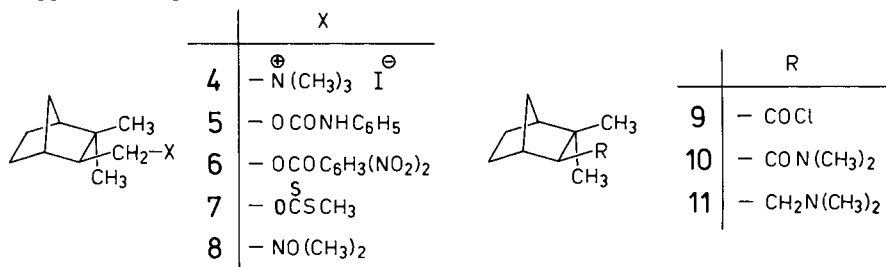
Die Aufklärung der Konstitution von **1** dauerte fast ein Jahrhundert²⁾ und seine absolute Konfiguration ist bis heute nicht völlig zweifelsfrei gesichert. Die Verknüpfung mit dem (+)-Campher oder (1*R*,4*R*)-Bornan-2-on (**2**), der Bezugssubstanz der bicyclischen Monoterpene¹³⁾, erscheint bisher lediglich durch chemische Reaktionsfolgen verifiziert²⁾, bei denen infolge der Beteiligung von Carbonium-Ionen die Möglichkeit einer unkontrollierten Molekümlagerung nicht auszuschließen ist.



Ziel dieser Arbeit ist die Synthese von optisch reinem **1** und die direkte Korrelation desselben mit einem für die Röntgenstrukturanalyse geeigneten Abkömmling, der bereits das fertige Kohlenstoffgerüst von **1** besitzt und der in möglichst wenigen Schritten und auf eindeutig überschaubarem Wege in **1** übergeführt werden kann. Als Bezugssubstanz und Ausgangsprodukt für diese Synthese bietet sich (+)-Isocamphenilansäure (**3**) an, deren Darstellung wir bereits beschrieben haben⁴⁾. Eine einfache und bequeme Synthese von racemischem **3** hatten wir bereits in der 2. Mitteilung³⁾ angegeben.

Synthesen

Für die präparative Darstellung von **1** aus **3** bieten sich mehrere Wege an. Wir haben in verschiedenen Vorversuchen²⁾, von racem. **3** ausgehend, versucht, den rationellsten davon ausfindig zu machen. Im Prinzip bestehen alle diese Wege in der Eliminierung eines elektronenanziehenden Substituenten X von C-8 des Isocamphans, wobei die exocyclische Doppelbindung gebildet wird.



¹⁰⁾ W. Hüchel, W. Doll, S. Eskola und H. Weidner, Liebigs Ann. Chem. **549**, 186 (1941).

¹¹⁾ J. P. Bain, A. H. Best, B. L. Hampton, G. A. Hawkins und L. J. Kitchen, J. Am. Chem. Soc. **72**, 3124 (1950).

¹²⁾ C. W. David, B. W. Everling, R. J. Kilian, J. B. Stothers und W. R. Vaughan, J. Am. Chem. Soc. **95**, 1265 (1973).

¹³⁾ W. Hüchel, J. prakt. Chem. **157**, 225 (1941); A. J. Birch, Annu. Rep. Prog. Chem. **47**, 190 (1950).

Der Hofmann-Abbau am quartären Ammoniumhydroxid (aus **4**), ebenso wie die Pyrolyse des Phenylurethans **5** und die des 3,5-Dinitrobenzoats **6**, brachte nicht das gewünschte Ergebnis.

Der Tschugaeff-Abbau am Methylxanthogenat **7** lieferte auf relativ einfachem Wege eine gute Ausbeute. Die hohe Pyrolysetemperatur (220°C) ließ aber befürchten, daß bei der Wiederholung des Versuches am optisch aktiven Produkt durch teilweise Racemisierung die optische Reinheit verloren ginge.

Die Pyrolyse des Aminoxids **8** nach Cope bei 100°C führte schließlich in guter Ausbeute und befriedigender Reinheit zum gewünschten Endprodukt.

Daraufhin wurde die früher beschriebene^{2,4)} rechtsdrehende Säure **3** zunächst in ihr Säurechlorid **9** übergeführt und dieses mit Dimethylamin in absolutem Benzol zum Amid **10** umgesetzt; Reduktion mit LiAlH₄ führte zur optisch aktiven Base **11**, die mit H₂O₂ glatt das Aminoxid **8** ergab. Die Pyrolyse desselben lieferte praktisch ohne Nebenreaktionen linksdrehendes **1** in kristalliner Form¹⁴⁾. Die Formelbilder **9–11** entsprechen der inzwischen geklärten Absolutkonfiguration der betreffenden Verbindungen¹⁵⁾.

Diskussion

Die Überprüfung des erhaltenen Produktes durch IR-, NMR- und Massenspektrometrie lieferte in allen Fällen Daten, die mit jenen von authentischem **1** übereinstimmen^{16,17)}.

Der gefundene Drehwert von $[\alpha]_D^{21} = -119.1^\circ$ liegt noch um fast zwei Grad höher als der beste in der Literatur¹¹⁾ angegebene Wert für linksdrehendes **1**. Da als Startsubstanz für die Synthese optisch reines (+)-**3** benutzt worden war und die eingehaltene Reaktionsfolge keine Gelegenheit zur Racemisierung bietet — eine denkbare Molekülumlagerung²⁾ beim Cope-Abbau konnte inzwischen auf experimentellem Wege zweifelsfrei ausgeschlossen werden (12. Mitteil.^{1b)}) — kann angenommen werden, daß hier erstmals optisch reines (–)-**1** vorliegt.

Die einzige bisher erfolgte sterische Verknüpfung von **1** mit **3** auf chemischem Wege¹⁸⁾ stellt die ältere Zuordnung des (+)-Camphens zum (+)-Campher¹³⁾ in Frage. De Botton¹⁸⁾ hatte, ausgehend von linksdrehendem **1**, durch Ozonabbau (–)-Camphenilon und aus diesem über eine Grignardreaktion mit (Chlormethyl)ethylether den (–)-Isocamphenilaldehyd erhalten, der leicht zu linksdrehendem **3** oxidiert werden konnte. Unsere Zuordnung von (–)-**1** zu (+)-**3** ist dazu konträr.

Zur Klärung dieses Widerspruchs haben wir inzwischen auch die Absolutkonfiguration von **3** an einem geeigneten Derivat dieser Säure durch eine röntgenkristallographische Untersuchung bestimmt. Ihr Ergebnis spricht für die Richtigkeit unserer Zuordnung. Hierüber wird an anderer Stelle¹⁵⁾ ausführlicher berichtet werden.

¹⁴⁾ J. Pirsch, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **65**, 862 (1932); Angew. Chem. **51**, 73 (1938).

¹⁵⁾ M. Midgley, W. B. Whalley, G. W. Hana, H. Koch, P. J. Roberts und G. Ferguson, J. Chem. Soc., Chem. Commun., im Druck.

¹⁶⁾ S. H. Grover und J. B. Stothers, J. Am. Chem. Soc. **91**, 4331 (1969).

¹⁷⁾ H. D. Beckey und H. Hey, Org. Mass Spectrom. **1**, 47 (1968).

¹⁸⁾ M. de Botton, C. R. Acad. Sci. **260**, 4783 (1965).

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: im zugeschmolzenen Röhrchen, Electrothermal-Melting-Point-Apparatus, korrigiert. — IR-Spektren: KBr-Preßlinge, Gerät Perkin-Elmer 237. — NMR-Spektren: in CCl_4 , Tetramethylsilan innerer Standard, Gerät Varian A 60. — Massenspektren: Gerät Varian-Mat 111, 80 eV.

Ausgangsprodukte

Herstellung und Eigenschaften der racemischen Ausgangs- und Zwischenprodukte **3**, **9** und **10** sowie des Isocamphenilnols und der optisch aktiven Säure (+)-**3** sind in früheren Mitteilungen¹⁻⁴⁾ beschrieben. Die eingesetzte (+)-Säure hatte den Schmp. 71–72°C und $[\alpha]_{\text{D}}^{28} = +17.7^\circ$ (Methanol, $c = 10$).

(+)-Isocamphenilansäurechlorid ((+)-3,3-Dimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-*exo*-carbonylchlorid ((+)-**9**): 20 g (+)-**3** wurden mit 51 g SOCl_2 3 h unter Rückfluß gekocht und dann i. Vak. fraktioniert. Farblose Flüssigkeit von stechendem Geruch, Ausb. 17.6 g (79.3%), Sdp. 93–95°C/11 Torr, $d_4^{19} = 1.1009$, $n_{\text{D}}^{22} = 1.4953$.

Äquivalentgew. Ber. 186.71 Gef. 186.92

(+)-Isocamphenilansäure-dimethylamid ((+)-3,3, N, N-Tetramethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-*exo*-carboxamid ((+)-**10**): 17.4 g (+)-**9** in 60 ml Benzol wurden unter Rühren und Eiskühlung zu einer Lösung von 6.7 g Pyridin in 140 ml Benzol unter gleichzeitigem Zuleiten von Dimethylamin (aus 30 g $(\text{CH}_3)_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$) getropft. Nach 2 h wurde die Reaktionsmischung aufgearbeitet, wobei **10** als farblose Masse von wachsartiger Konsistenz anfiel, Ausb. 14.5 g (79.7%), Sdp. 133°C/10 Torr, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +33.62^\circ$ (Benzol, $c = 4.5$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}$ (195.3) Ber. N 7.17 Gef. N 7.09

(±)-3,3, N, N-Tetramethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-*exo*-methanamin ((±)-**11**): 60 g des racem. Amids **10**³⁾ wurden mit 10 g LiAlH_4 in absol. Ether reduziert. Nach beendeter Reaktion wurde alkalisch aufgearbeitet und i. Vak. destilliert. Farblose Flüssigkeit, Ausb. 48.5 g (87.1%), Sdp. 94.5–95.5°C/14 Torr, $d_4^{27} = 0.8895$, $n_{\text{D}}^{22} = 1.4754$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}$ (181.4) Ber. N 7.73 Gef. N 7.62

Hydrobromid: Lange farblose Nadeln, Schmp. 280–282°C.

$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{BrN}$ (262.3) Ber. C 54.95 H 9.24 Br 30.47 N 5.34
Gef. C 55.03 H 9.11 Br 30.35 N 5.33

Pikrat: Gelbe Kristalle, Schmp. 172–174°C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7$ (410.5) Ber. N 13.65 Gef. N 13.37

(+)-3,3, N, N-Tetramethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-*exo*-methanamin ((+)-**11**): 14.3 g (+)-**10** wurden wie vorstehend reduziert. Farblose Flüssigkeit, Ausb. 9.4 g (71%), Sdp. 90–91°C/12 Torr, $d_4^{21} = 0.8874$, $n_{\text{D}}^{24} = 1.4730$, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +23.6^\circ$ (Methanol, $c = 10$).

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}$ (181.4) Ber. N 7.73 Gef. N 7.67

(±)-(3,3-Dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-*exo*-ylmethyl)trimethylammoniumiodid (**4**): 16.5 g (±)-**11** wurden 1 h mit 40 g CH_3I in 200 ml Aceton gekocht und die abgeschiedene schwammige Masse aus Methanol/Benzol (1:1) umkristallisiert. Farblose Nadeln, Ausb. 27.3 g (92.9%), Schmp. 304°C (Zers.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{IN}$ (323.3) Ber. I 39.25 N 4.33 Gef. I 38.99 N 4.32

(±)-Phenylcarbamidsäure-(3,3-dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-*exo*-ylmethyl)ester (**5**): 10 g 3,3-Dimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-*exo*-methanol („Isocamphenilanol“)³⁾ und 7.7 g Phenylisocyanat wurden in CCl_4 1 h unter Rückfluß gekocht. Das dickflüssige Produkt konnte nicht zur Kristalli-

sation gebracht werden und war auch im Hochvak. nicht unzersetzt destillierbar. Es wurde daher chromatographisch gereinigt (Kieselgel-Säule, CCl_4 als Elutionsmittel). Gelbe ölige Flüssigkeit, Ausb. ca. 15 g (ca. 84.5%).

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ (273.4) Ber. N 5.13 Gef. N 5.02

(\pm)-3,5-Dinitrobenzoesäure-(3,3-dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-oxo-ylmethylester) (6): 10 g Isocamphenilanol³⁾ wurden in 30 ml Pyridin unter Rühren und Kühlung portionsweise mit 15 g 3,5-Dinitrobenzoylchlorid versetzt. Anschließend wurde kurz zum Sieden erhitzt und dann langsam erkalten lassen. Das Reaktionsprodukt wurde in Wasser aufgenommen. Nach Ansäuern wurde mit Ether extrahiert und wie üblich aufgearbeitet. Umkristallisation aus wäbr. Ethanol lieferte farblose glänzende Blättchen, Ausb. 20.5 g (90.6%), Schmp. 84–86°C.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$ (348.4) Ber. C 58.60 H 5.80 N 8.04 Gef. C 58.91 H 5.75 N 8.06

(\pm)-Dithiokohlensäure-O-(3,3-dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-oxo-ylmethylester)-S-methylester (7): 2.6 g Kalium wurden unter Turbinieren auf dem Wasserbad in einem Gemisch aus 50 ml Benzol und 50 ml Ether suspendiert. Nach dem Abkühlen ließ man 10 g Isocamphenilanol³⁾, gelöst in 50 ml Benzol, zutropfen und kochte unter Rückfluß, bis das Kalium vollständig gelöst war, wobei sich ein gelblich-weißer Niederschlag abschied. Anschließend versetzte man mit 10 g CS_2 , kochte nochmals mehrere Stunden auf dem Wasserbad, ließ hierauf 30 g CH_3I zutropfen und erhitze abermals unter Rühren, wobei sich der Niederschlag auflöste und KI absetzte. Die Lösung wurde filtriert, eingedampft und der Rückstand i. Vak. destilliert. Gelbe, unangenehm riechende Flüssigkeit, Ausb. 6.8 g (42.9%), Sdp. 171–172°C/10 Torr, $d_4^{19} = 1.0962$, $n_D^{21} = 1.5554$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{OS}_2$ (244.4) Ber. S 26.15 Gef. S 25.67

(\pm)-3,3,N,N-Tetramethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-oxo-methanamin-N-oxid ((\pm)-8): Zu einer Lösung von 20 g (\pm)-11 in 40 ml Methanol ließ man bei -5°C vorsichtig 40 ml 28proz. H_2O_2 , verdünnt mit 40 ml Wasser/Methanol (1:1), fließen und rührte noch einige Stunden bei Raumtemp. Hierauf wurden 2 g Pd/Kohle (2.8proz.) zugesetzt, nach Beendigung der O_2 -Entwicklung (ca. 1 h) filtriert und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Glasig durchscheinende Masse, Ausb. 22.0 g (100%), Schmp. 64–65°C.

$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}$ (197.4) Ber. N 7.10 (\pm)-8 Gef. N 7.12 (+)-8 Gef. N 7.02

Pikrat: Gelbe glänzende Kristalle, Schmp. 169–171°C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_8$ (426.5) Ber. N 13.14 Gef. N 13.05

(+)-8: 7.4 g (+)-11 wurden wie vorstehend oxidiert. Farblose zerfließliche, campherartige Masse, Ausb. 7.1 g (88%), Schmp. ca. 60°C.

Pikrat: Gelbe glänzende Kristalle, Schmp. 172–174°C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_8$ (426.5) Ber. C 50.69 H 6.16 N 13.14 Gef. C 50.81 H 6.16 N 13.09

(\pm)-Camphen ((\pm)-1

a) Durch Pyrolyse des Xanthogenats 7: 5.8 g (\pm)-7 wurden in einer Wasserdampfdestillationsapparatur unter Einleiten von N_2 zunächst unter Normaldruck im Paraffinbad (ca. 220°C) erhitzt. Nach einiger Zeit begann bei ca. 70°C ein farbloses Destillat überzugehen. Nach 3 h wurde das Erhitzen abgebrochen und der noch im Kolben verbliebene Anteil i. Vak. übergetrieben: Sdp. 40–70°C/10 Torr. Das Destillat wurde in Ether aufgenommen, der Ether zweimal gewaschen, über CaCl_2 getrocknet und über Natrium gekocht. Nach Dekantieren und Verjagen des Ethers wurde i. Vak. sublimiert. Farblose campherartige Masse, Ausb. 1.8 g (56%), Schmp. 50–51°C, Misch.-Schmp. mit authentischem 1 ohne Depression¹⁴⁾.

IR-Spektrum: In allen Einzelheiten übereinstimmend mit dem von authentischem **1**. — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 4.64$ (8- H_{syn}), 4.42 (8- H_{anti}), 2.68 (1-H), 1.86 (4-H), 1.06 und 1.02 (gem. CH_3). — MS (m/e , rel. Intensität): 136 (M^+ , 16), 121 (68), 107 (31), 93 (100), 91 (29), 79 (35), 67 (34), 41 (26).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ (136.3) Ber. C 88.14 H 11.86 Gef. C 87.53 H 12.25

b) *Durch Pyrolyse des Aminoxids 8*: 15 g (\pm)-**8** wurden wie unter a) behandelt. Die Pyrolyse setzte bereits bei ca. 100°C (Badtemp.) ein. Durch Anlegen eines leichten Vakuums wurde das gebildete **1** rasch übergetrieben. In der Vorlage war neben **1** Dimethylhydroxylamin nachweisbar. Reinigung und Sublimation (bei 10 Torr) ergaben 3.5 g (34%) **1** vom Schmp. 49–51°C; Misch.-Schmp., IR-, NMR- und Massenspektrum wie unter a).

(–)Camphen ((–)-**1**): 7.1 g (+)-**8** wurden wie vorstehend der Pyrolyse unterworfen und aufgearbeitet. Farbloses Kristallinat, Ausb. 2.0 g (41%), Schmp. 49–50°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -119.11^\circ$ (Benzol, $c = 2.33$). Misch.-Schmp., IR-, NMR- und Massenspektrum wie bei (\pm)-**1**.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$ (136.3) Ber. C 88.14 H 11.86 Gef. C 87.60 H 11.77

[366/77]