

Synthesen in der Isocamphanreihe, 12¹⁾

Synthese von 8,8-Dideuteriocamphen

Gerhard Buchbauer und Heinrich Koch*

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

Eingegangen am 25. Oktober 1977

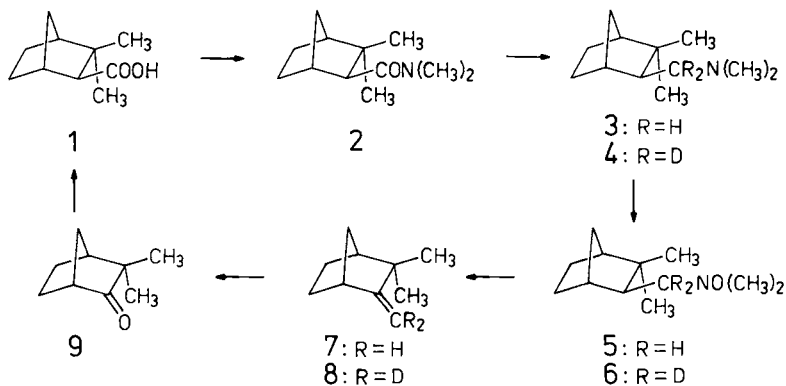
Die Synthese von 8,8-Dideuteriocamphen (**8**) aus Isocamphenilansäure (**1**) wird beschrieben und die Konstitution von **8** durch spektroskopische Methoden eindeutig festgelegt. Eine früher postulierte Molekülumlagerung beim letzten Schritt der Synthese von Camphen (**7**) wird hierdurch ausgeschlossen, und die Beweisführung für die konfigurative Zuordnung von (+)-**1** zu (–)-**7** erscheint damit lückenlos.

Syntheses in the Isocamphane Series, 12¹⁾

Synthesis of 8,8-Dideuteriocamphene

The synthesis of 8,8-dideuteriocamphene (**8**) from isocamphenilanic acid (**1**) is described and the structure of **8** definitely settled by spectroscopic methods. An earlier postulated molecular rearrangement during the last step of the synthesis of camphene (**7**) can thereby be excluded. Thus the proof of the configurational correlation of (+)-**1** to (–)-**7** appears complete.

In der vorhergehenden Arbeit wurde über die Darstellung von (–)-Camphen (**7**) aus (+)-Isocamphenilansäure (**1**) berichtet¹⁾. Dieses Resultat steht im Widerspruch mit den Befunden von *de Botton*²⁾, der auf dem Umweg über Camphenilon (**9**) (–)-Camphen in

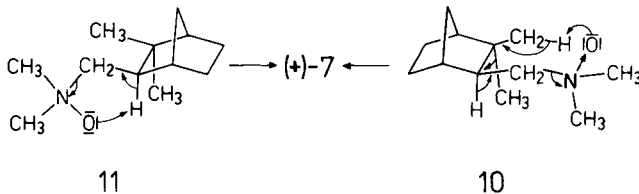


¹⁾ 11. Mittel.: G. Buchbauer und I. Schmidmayer, Monatsh. Chem., im Druck; 10 Mittel.: G. W. Hana und H. Koch, Chem. Ber. 111, 2527 (1978), vorstehend.

²⁾ M. de Botton, C. R. Acad. Sci., Ser. C 260, 4783 (1965).

(-)-Isocamphenilansäure überführen konnte. Da aber bei der Synthese¹⁾ alle Reaktionen nur an der Seitenkette ausgeführt und ein stereospezifisch verlaufender Syntheseweg gewählt wurde, muß entweder die Zuordnung der relativen Konfigurationen von **1** und **7** von *de Botton*²⁾ falsch oder aber bei unserer¹⁾ Reaktionsfolge eine neue, bisher unbekannte Umlagerung aufgetreten sein. Über die Lösung des Problems wird im folgenden berichtet.

Bei der erwähnten Synthese¹⁾ wiesen alle Vorstufen Rechtsdrehsinn auf, nur das Endprodukt **7** war linksdrehend. Eine eventuelle Umlagerung wäre daher am wahrscheinlichsten bei der Pyrolyse von **5** zu erwarten. *Hana*³⁾ postulierte für diese Umlagerung, die mit totaler Inversion der molekularen Struktur einhergehen sollte, den folgenden (denkbaren) Mechanismus:



Die Verschiebung der Substituenten schien, bedingt durch die enge räumliche Nachbarschaft der reagierenden Gruppen, in dem angenommenen³⁾ cyclischen Übergangszustand **10** gegenüber der normalen *cis*-Eliminierung bei der Reaktion nach Cope⁴⁾ (**11**) begünstigt zu sein. Bei den beiden Alternativen müßte, wie aus dem Formelbild ersichtlich, jeweils aus den Antipoden der Säure **1** das gleich konfigurierte Camphen (**7**) entstehen. Wenn es also gelänge, die postulierte Umlagerung³⁾ zu beweisen oder zu widerlegen, wäre damit der Widerspruch zwischen der von uns¹⁾ gefundenen und der von *de Botton*²⁾ angegebenen Zuordnung von **1** und **7** endgültig beseitigt. Diese Beweisführung gelang uns auf folgendem Wege:

Isocamphenilansäure-dimethylamid (**2**), das aus **1** leicht zu erhalten ist⁵⁾, wurde mit LiAlD_4 zum zweifach deuterierten Amin **4** reduziert und dieses in das *N*-Oxid **6** übergeführt. Unterwirft man **6** den Bedingungen des Cope-Abbaues⁴⁾, so können die Deuteriumatome entweder mit C-8 verknüpft oder auf eine oder beide der geminalen Methylgruppen verteilt sein.

In dem einzigen erhaltenen Produkt, dem 8,8-Dideuteriocamphen (**8**), läßt sich die Stelle der Deuteriumsubstitution durch das Fehlen der Signale der entsprechenden Olefinprotonen im ¹H-NMR-Spektrum eindeutig lokalisieren. Im Falle der postulierten Umlagerung hätten die Signale der olefinischen Protonen des Camphens bei $\delta = 4.44$ und 4.65 ⁶⁾ erhalten bleiben und dafür die Integration der Methylprotonensignale⁶⁾ verändert gefunden werden müssen.

Einen weiteren Beweis für das Vorliegen von **8** liefert das Massenspektrum ($M^+ 138$). Nach den Befunden von *Beckey* und *Hey*⁷⁾ fragmentiert **7** vorwiegend unter Verlust der

³⁾ G. W. Hana, Dissertation, Univ. Wien 1970.

⁴⁾ H. Krauch und W. Kunz, Reaktionen der organischen Chemie, 3. Aufl., S. 146, A. Hüthig-Verlag, Heidelberg 1966.

⁵⁾ G. W. Hana, G. Buchbauer und H. Koch, Monatsh. Chem. **107**, 945 (1976).

⁶⁾ S. H. Grover und J. B. Stothers, J. Am. Chem. Soc. **91**, 4331 (1969).

⁷⁾ H. D. Beckey und H. Hey, Org. Mass Spectrom. **1**, 47 (1968).

allylständigen Methylene, die mit C-3 als Isopropylgruppe ($m/e = 43$) abgespalten werden. Das verbleibende Ion ($m/e = 93$) bildet den Basispeak. Da bei **8** das Ion $m/e = 95$ als Basispeak gefunden wird, ist damit die Deuteriumsubstitution an C-8 bewiesen.

Da die von Hana³⁾ postulierte Umlagerung somit ausgeschlossen erscheint, kann auch die von de Botton²⁾ angegebene Zuordnung von **1** und **7** nicht länger aufrecht erhalten werden, und da inzwischen auch die absolute Konfiguration der Säure **1** durch eine röntgenkristallographische Analyse⁸⁾ gesichert werden konnte, ist damit zugleich die absolute Konfiguration von **7** erneut und zweifelsfrei festgelegt worden. Sie steht im Einklang mit der schon früher definierten Absolutkonfiguration des Kohlenwasserstoffes und seiner Zuordnung zu (+)-Campher, der Bezugssubstanz der bicyclischen Terpene⁹⁾.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: in CCl₄, Gerät Varian T 60, Tetramethylsilan innerer Standard. – Massenspektren: Gerät Varian Mat 111

Isocamphenilansäure-dimethylamid (2): Nach Lit.⁵⁾ wurden eingesetzt: 26.6 g Isocamphenilansäurechlorid in Pyridin/Benzol und (CH₃)₂NH aus 40 g (CH₃)₂NH · HCl und 50 g NaOH in wenig Wasser ad hoc hergestellt. Ausb. 26.9 g (96.7%), Sdp. 133–134°C/10 Torr.

α,α-Dideuterio-3,3,N,N-tetramethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-exo-methanamin (4): Zu 4 g LiAlD₄ in 50 ml absol. Ether wurden unter Rühren und Kühlung 21.9 g **2** in 50 ml Ether getropft. Anschließend wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt, dann alkalisch aufgearbeitet und i. Vak. destilliert. Farblose Flüssigkeit, Ausb. 15.4 g (74.9%), Sdp. 92–93°C/11 Torr, $n_D^{21} = 1.4762$, $d_4^{25} = 0.8902$.

α,α-Dideuterio-3,3,N,N-tetramethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-exo-methanamin-N-oxid (6): Analog zu der in Lit.¹⁾ angegebenen Vorschrift zur Darstellung von **5** wurden umgesetzt: 15 g **4**, 28 ml 30proz. H₂O₂ in 40 ml Methanol/Wasser (1:1). Farblose, glasig-durchscheinende Kristallmasse, Ausb. 7.9 g (48%), Schmp. ca. 60°C.

8,8-Dideuteriocamphen (8): 7.2 g **6** wurden gemäß Lit.¹⁾ der Pyrolyse unterworfen. Beginn der Zersetzung bei ca. 100°C und 60 Torr. Reinigung¹⁾ und Sublimation bei 10 Torr ergaben 2.0 g **8** (40%) vom Schmp. 48–49°C.

¹H-NMR: $\delta = 2.68$ (1-H), 1.86 (4-H), 1.06 und 1.02 (gem. CH₃). – MS (m/e , rel. Intensität): 138 (M⁺, 26), 123 (96), 109 (45), 95 (100), 93 (61), 79 (28), 67 (33), 43 (57).

⁸⁾ M. Midgley, W. B. Whalley, G. W. Hana, H. Koch, P. J. Roberts und G. Ferguson, J. Chem. Soc., Chem. Commun., im Druck.

⁹⁾ W. Hückel, J. prakt. Chem. **157**, 225 (1941); A. J. Birch, Annu. Rep. Prog. Chem. **47**, 190 (1950).