

CHEMISCHE BERICHTE

FORTSETZUNG DER
BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

HERAUSGEGEBEN VON DER
GESELLSCHAFT DEUTSCHER CHEMIKER

114. JAHRGANG · HEFT 6 · SEITE 1993 – 2368

Reaktionen des (+)-Thujons und (–)-Isothujons mit Formaldehyd

Carl Heinz Brieskorn und Wolfgang Schwack¹⁾*

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Würzburg,
Am Hubland, D-8700 Würzburg

Eingegangen am 22. Oktober 1980

(+)-Thujon und (–)-Isothujon reagieren mit Formaldehyd zu 4 β -(Hydroxymethyl)thujon (1) und zu den 2-Methylenderivaten 6 und 7. Oxidation von 1 ergibt Thujon-4 β -carbonsäure (2), die zu (+)-Thujon decarboxyliert wird. Reduktion von 1 führt zu den isomeren 4 β -(Hydroxymethyl)- (3a, 3b) und zu 4-Methylthujanolen (4a, 4b). Aus 4-Methylthujanol wird durch Oxidation 4-Methylthujon (5) erhalten.

Reactions of (+)-Thujone and (–)-Isothujone with Formaldehyde

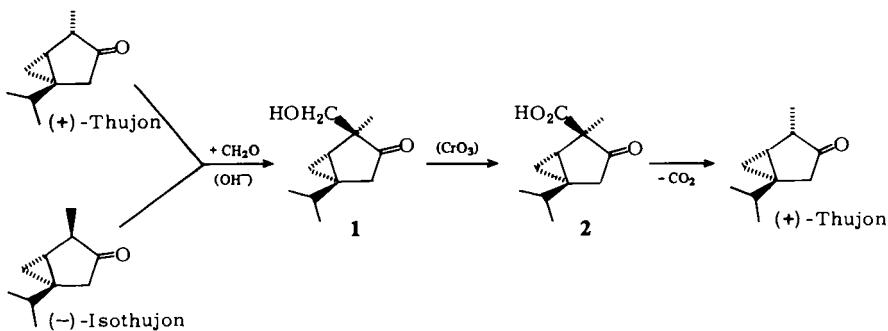
(+)-Thujone and (–)-isothujone react with formaldehyde to give 4 β -(hydroxymethyl)thujone (1) and the 2-methylene derivatives 6 and 7. Oxidation of 1 gives thujone-4 β -carboxylic acid (2) which decarboxylates to (+)-thujone. 1 is reduced to the isomeric 4 β -(hydroxymethyl)- (3a, 3b) and 4-methylthujanols (4a, 4b). 3-Methylthujanol is oxidized to 4-methylthujone (5).

Thujon, ein bicyclisches Monoterpen, existiert in zwei diastereomeren Formen, als (–)-Isothujon und (+)-Thujon²⁾, die sich durch die Stellung der Methylgruppe an C-4 unterscheiden.

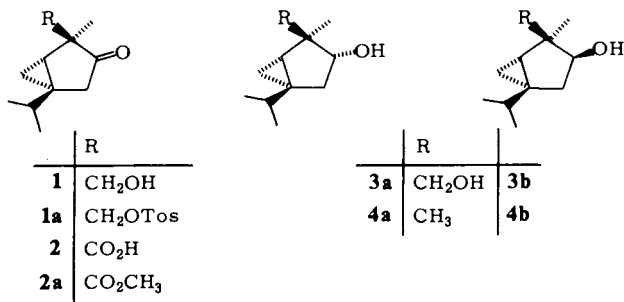
Haller³⁾ stellte 1905 verschiedene alkylierte Thujonderivate dar, indem er Natriumamid auf Thujon einwirken ließ und anschließend mit Alkyljodiden umsetzte. Er konnte allerdings nicht entscheiden, ob sich die neueingeführte Alkylgruppe an C-2 oder C-4 des Thujons befand. Ziel dieser Arbeit war es, eine geminale Methylgruppe an C-4 einzuführen, um ein C₁₁-Monoterpen zu erhalten.

Chem. Ber. 114, 1993 – 2000 (1981)

Wie bereits berichtet⁴⁾, reagieren (-)-Isothujon und (+)-Thujon sowie Mischungen beider Diastereomere in einer alkalisch katalysierten Aldolreaktion an C-4 mit Formaldehyd. Quantitativ entsteht dabei das bisher noch nicht beschriebene 4-(Hydroxymethyl)thujon (**1**) als farbloses Öl. Eine intensive Bande im IR-Spektrum bei 3470 cm^{-1} zeigt die entstandene Hydroxylgruppe an. Nach dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist sie Bestandteil einer Hydroxymethylgruppe, deren Methylenprotonen als Dublett bei $\delta = 3.35$ und deren OH-Proton als Triplet bei $\delta = 4.85$ erscheinen. Nachdem das 4-H-Signal ($\delta = 2.2\text{--}2.7$) des Thujons und des Isothujons fehlt, kann gefolgert werden, daß die Hydroxymethylgruppe an seine Stelle getreten ist. Dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist nicht zu entnehmen, ob sie sich in α - oder β -Stellung befindet oder ob ein Isomere ngemisch vorliegt.



Schema 1. Reaktionen von isomeren Thujonen zu (+)-Thujon



1 läßt sich mit Chrom(VI)-oxid⁵⁾ fast quantitativ zur öligen Thujon-4-carbonsäure (**2**) oxidieren, die sehr instabil ist. Ihr Konstitutionsbeweis erfolgt über den gleichfalls öligen, stabilen Methylester **2a**, dessen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum anstelle der Signale für die Hydroxymethylgruppe ein Singulett ($\delta = 3.68$) für den Methylester zeigt.

2 wird schon bei Raumtemperatur quantitativ nach einem $\text{S}_{\text{E}}2$ -Mechanismus zu optisch reinem (+)-Thujon decarboxyliert. Erfolgte die Decarboxylierung über eine Enol-Zwischenstufe, müßte ein Thujonisomere ngemisch entstehen, wie bei der alkalisch katalysierten Isomerisierung des Thujons⁶⁾. Aus unserem Befund ergibt sich einerseits der Beweis für die stereochemische Reinheit von **1**, andererseits ermöglicht der Befund eine

Aussage zur Stellung der Hydroxymethylgruppe in **1** und der Carboxylgruppe in **2**. Beide Gruppen müssen sich wie das 4-H des (+)-Thujons in β -Stellung befinden. Somit muß **1** 4 β -(Hydroxymethyl)thujon und **2** Thujon-4 β -carbonsäure sein.

Der Angriff des Formaldehyds am „optisch inaktiven“ Thujon-3,4-enolat erfolgt demnach nur von der sterisch günstigeren β -Seite. So ist es auch unerheblich, welches Thujonisomere bei der Reaktion eingesetzt wird; aus beiden entsteht *nur* **2**. Diese Reaktionen (Schema 1) ergeben eine ausgezeichnete Methode, um reines (+)-Thujon mit einer Ausbeute von 90%, bezogen auf eingesetztes Thujonisomeregemisch, darzustellen. Über das Bisulfitaddukt des (+)-Thujons werden Ausbeuten von nur 16% erzielt⁶⁾.

4 β -(Hydroxymethyl)thujanol

Mit LiAlH_4 in Ether reduziert, ergibt **1** die beiden an C-3 isomeren Thujanole **3a** und **3b** im Verhältnis 76:24. Aus ihrer konzentrierten etherischen Lösung kristallisiert nach Zugabe von n-Hexan **3a** in farblosen Nadeln teilweise aus. **3b** wird durch präparative DC als farbloses Öl abgetrennt.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **3a** und **3b** liefern über die drei Protonen 2-H und 3-H Aussagen zur Konformation der Stereoisomeren. Sie ergeben ein ABX-System, wobei das Proton B (2 β -H) noch einen weiteren Kopplungspartner besitzt (6-*exo*-H^{*)}). Im Spektrum von **3a** erscheint Proton X als Dublett ($\delta = 3.7$) mit $J_{\text{BX}} = 6.3$ Hz, während J_{AX} unmeßbar klein ausfällt. Proton A ergibt deshalb ebenfalls nur zwei Linien ($\delta = 1.51$). Die Protonen der Hydroxymethylgruppe erscheinen nach D_2O -Austausch als scharfes Singulett bei $\delta = 3.12$.

Im Spektrum von **3b** ist das Signal von 3-H ($\delta = 3.35$) mit dem der Hydroxymethylgruppe ($\delta = 3.32$) überlagert, die hier als AB-Quartett mit $J = 10.5$ Hz in Resonanz tritt. J_{AX} und J_{BX} sind in diesem Spektrum hinreichend groß, um die vier Linien des X-Teiles erkennen zu lassen.

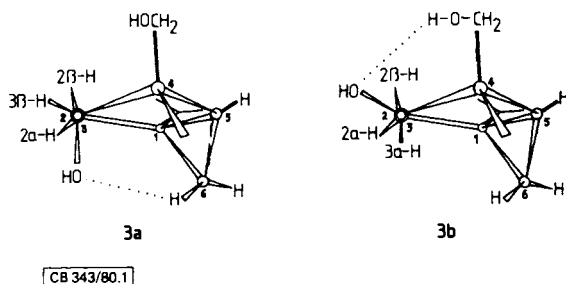


Abb. 1. Strukturmodelle von **3a** und **3b**

Aus Strukturmodellen von **3a** und **3b** (Abb. 1) ist ersichtlich, daß eine Inäquivalenz der CH_2OH -Protonen nur bei β -äquatorialer Stellung der 3-OH-Gruppe denkbar ist.

^{*)} Für die beiden Wasserstoffe an C-6 werden die Bezeichnungen 6-*exo*-H (*cis* zu 5-H) und 6-*endo*-H (*trans* zu 5-H) eingeführt.

Durch Wasserstoffbrücken zwischen beiden OH-Gruppen ist die Hydroxymethylgruppe fixiert, wodurch das Auftreten des AB-Quartetts bei **3b** zu erklären ist.

Im IR-Spektrum von **3b** (10^{-3} M in CCl_4) erscheint neben der monomeren OH-Bande bei 3640 cm^{-1} eine gleich intensive OH-Absorption bei 3575 cm^{-1} , als Beleg für eine starke intramolekulare Wasserstoffbrücke zwischen beiden OH-Gruppen. Im IR-Spektrum von **3a** tritt infolge α -Stellung der 3-OH-Gruppe nur die monomere Bande bei 3640 cm^{-1} auf.

Steht die 3-OH-Gruppe α -axial, kann die CH_2OH -Gruppe frei rotieren und erscheint deshalb als Singulett. Dafür beeinflusst die α -ständige OH-Gruppe das 6-*endo*-H, dessen Signal hierdurch tieffeldverschoben ist und von den Methylsignalen verdeckt wird, während das 6-*exo*-H im etwa üblichen Bereich (um $\delta = 0$) in Resonanz tritt. Im Spektrum von **3b** fallen die Signale beider 6-H zu einem Multiplett zusammen.

CH – OH-Kopplungskonstanten liegen erfahrungsgemäß bei axialer Stellung der OH-Gruppe zwischen 3.0 und 4.2 Hz, bei äquatorialer Stellung zwischen 4.2 und 5.7 Hz^7 . Das OH-Signal von **3b** erscheint bei tieferem Feld ($\delta = 4.6$) als das von **3a** ($\delta = 4.2$), außerdem ist J_{CHOH} bei **3b** größer ($J = 5.25\text{ Hz}$) als bei **3a** ($J = 3.75\text{ Hz}$). Auch daher sollte bei **3b** die OH-Gruppe an C-3 β -äquatorial stehen. Daraus folgt, daß das annähernd äquatorial stehende 2α -H stärker entschirmt wird und bei tieferem Feld erscheint als im Spektrum von **3a**. Somit wird **3a** als 4β -(Hydroxymethyl)thujan- 3α -ol und **3b** als 4β -(Hydroxymethyl)thujan- 3β -ol charakterisiert.

4-Methylthujanol

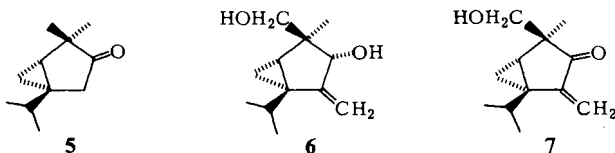
Die primäre alkoholische Funktion von **1** läßt sich als Tosylester (**1a**) mit LiAlH_4 in Dioxan reduzieren. Zugleich wird dabei die 3-Oxogruppe zum sekundären Alkohol reduziert. Erhalten werden die beiden Isomeren **4a** und **4b** im Verhältnis 65:35. Ihre Trennung mittels präparativer DC ergibt farblose Öle.

Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **4a** und **4b** stimmen mit denen von **3a** und **3b** hinsichtlich des dort beschriebenen ABX-Systems überein. Im Spektrum von **4a** erscheint das Proton X wieder als Dublett ($\delta = 3.68$) mit $J_{\text{BX}} = 6.75\text{ Hz}$, im Spektrum von **4b** als Quartett ($\delta = 3.38$) mit $J_{\text{AX}} = 9.7\text{ Hz}$ und $J_{\text{BX}} = 7.5\text{ Hz}$. Damit ist eine direkte Übertragung der bei **3a/3b** gefundenen Ergebnisse auf das Strukturproblem von **4a** und **4b** erlaubt. **4a** ist 4-Methylthujan- 3α -ol und **4b** ist 4-Methylthujan- 3β -ol.

In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **3a** und **4a** ist eine W-Kopplung zwischen 2β -H und 6-*exo*-H zu beobachten im Unterschied zu den Spektren von **3b** und **4b**.

4-Methylthujon

Wird die sekundäre alkoholische Funktion von **4a/4b** mit Chrom(VI)-oxid⁵⁾ oxidiert, so entsteht eine farblose Flüssigkeit von angenehm süßlichem, etwas an Campher und Menthol erinnerndem Geruch, das 4-Methylthujon (**5**). Aufgrund des Syntheseganges kann sich die neu eingeführte Methylgruppe nur an C-4 und in β -Stellung befinden.



4 β -(Hydroxymethyl)-2-methylenthujan-3 α -ol

Die Protonen an C-2 und C-4 des (+)-Thujons sind gleichermaßen CH-acid, wie das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Thujons, aufgenommen in deuterierter Natriummethylatlösung, ausweist. Nach kurzer Zeit erscheinen die Signale der zur Carbonylgruppe α -ständigen Protonen infolge Austauschs durch Deuterium nicht mehr.

Mit aromatischen Aldehyden reagiert Thujon in erster Linie nur zu C-2-substituierten Ylidenderivaten^{3,8)}, mit Formaldehyd nur zu **1**. Wirkt Formaldehyd auf ein Thujon-Isomeregemisch in methanolischer Kalilauge länger ein, so entsteht eine Vielzahl gummiartiger bis kristalliner, höhermolekularer Produkte.

Reagiert Formaldehyd in einfach molarem Überschuß unter gleichen Bedingungen mit **1**, so fallen zwar immer noch reichlich kondensierte Substanzen an, aber auch zwei Produkte mit höherem Dampfdruck. Durch GC/MS-Kopplung ergeben sich hierfür Molmassen von 194 und 196. Weder destillativ noch chromatographisch gelang eine Auftrennung des Gemisches. Wird es jedoch in wenig Ether gelöst und mit n-Hexan versetzt, so kristallisiert langsam eine Komponente der Molmasse 196 (**6**) aus. Ihr IR-Spektrum zeigt eine intensive OH-Bande bei 3300 cm^{-1} und zwischen 3100 und 2995 cm^{-1} zusätzlich auftretende Banden für CH-Schwingungen an ungesättigten Systemen. Die Carbonylbande von **1** ist verschwunden, dafür ist die scharfe Bande einer C=C-Valenzschwingung bei 1650 cm^{-1} erkennbar. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum fällt ein Dublett ($\delta = 5.0$; $J = 5.6\text{ Hz}$) auf, das einer Methylengruppe zuzuordnen ist. Zwei mit D_2O austauschbare und acetylierbare Protonen zeigen zwei breite Signale ($\delta = 3.6$ und 2.9) und belegen das Vorliegen zweier OH-Gruppen. Ein Singulett bei $\delta = 3.95$ ist dem Methinproton einer sekundären alkoholischen Gruppe zuzuweisen.

Danach sollte an C-2 zunächst Hydroxymethylierung eingetreten sein, gefolgt von Wasserabspaltung, die zur Methylengruppe führt. Mit einem weiteren Molekül Formaldehyd kann nun die 3-Oxogruppe nach *Cannizzaro* reagieren, wodurch sie zur sekundären alkoholischen Gruppe reduziert wird.

Die Frage nach der Stellung der 3-OH-Gruppe konnte mit den Erfahrungen aus den Substanzen **3a/3b** abgeklärt werden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **6** erscheinen die Methylenprotonen der Hydroxymethylgruppe nach D_2O -Austausch als scharfes Singulett ($\delta = 3.23$), woraus sich die α -Stellung der 3-OH-Gruppe ableiten läßt. Im Falle der β -Stellung wäre auch hier das Auftreten eines AB-Quartetts wie bei **3b** zu erwarten. Im IR-Spektrum (10^{-3} M in CCl_4) erscheinen nur zwei monomere OH-Banden bei 3630 und 3650 cm^{-1} .

Das Isomere mit β -ständiger 3-OH-Gruppe war im Reaktionsgemisch nicht aufzufinden, woraus anzunehmen ist, daß die *Cannizzaro*-Reaktion stereoselektiv abläuft. **6** ist somit 4 β -(Hydroxymethyl)-2-methylenthujan-3 α -ol.

Die Substanz mit der Molmasse 194 sollte das noch nicht reduzierte 4 β -(Hydroxymethyl)-2-methylenthujan (**7**) sein, das nicht rein erhältlich war. Das IR-Spektrum der verunreinigten Substanz zeigt aber deutlich neben der C=C-Bande bei 1630 eine intensive C=O-Bande bei 1730 cm^{-1} . Durch Konjugation beider funktioneller Gruppen sind ihre Absorptionen um 20 cm^{-1} längerwellig verschoben.

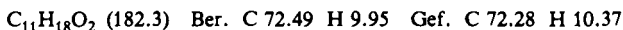
Wir danken der Fa. *DRAGOCO*, Holzminden, für Überlassung des Thujongemisches, Herrn Dr. A. Mosandl, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Univ. Würzburg, für die

Aufnahme und Diskussion der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren und Frau Ullrich, Institut für Anorganische Chemie der Univ. Würzburg, für Ausführung der Elementaranalysen.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: FP-1 der Fa. Mettler. – IR-Spektren: Gerät IR 4240 der Fa. Beckman (KBr oder kapillar zwischen NaCl-Platten). – NMR-Spektren: 60 MHz-Gerät Jeol JNM-C-60 HL (Fa. Japan Electron Optics). – Massenspektren: Gerät LKB 2091 (Fa. LKB Producter). – Elementaranalysen: Gerät 240 der Fa. Perkin-Elmer. – Bei allen Aufarbeitungen werden die organischen Phasen mit Na_2SO_4 getrocknet.

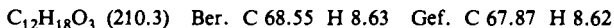
4 β -(Hydroxymethyl)thujon (1): Zu 3.00 g Thujon (19.7 mmol), gelöst in 30 ml 10proz. methanol. Kalilauge, läßt man unter Rühren und Eiskühlung innerhalb von 30 min 3 ml 37.5proz. Formalinlösung tropfen und rührt 4 h unter Eiskühlung weiter. Nach Ansäuern mit halbkonz. Salzsäure und Verdünnen mit 20 ml Wasser wird das Reaktionsprodukt mit CHCl_3 extrahiert. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt **1** als farbloses, zähes Öl. Ausb. 3.59 g (100%), Sdp. $86^\circ\text{C}/0.1$ Torr, $n_{\text{D}}^{20} = 1.4736$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35.8^\circ$ (5proz. in CHCl_3). – IR (kap.): 3470 (OH); 3060 und 3020 (CH, Cyclopropan); 1740 cm^{-1} (C=O). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 4.85$ (t, $J = 5.3$ Hz; 1 H, OH); 3.35 (d, $J = 5.3$ Hz; 2 H, CH_2OH); 2.58 (dd, $J_{\text{gem}} = 18$ Hz, $J_{2\beta\text{-H},6\text{-exo-H}} = 2.3$ Hz; 1 H, 2 β -H); 1.96 (d, $J = 18$ Hz; 1 H, 2 α -H); 1.36 (dd, $J_{5\text{-H},6\text{-exo-H}} = 7.5$ Hz, $J_{5\text{-H},6\text{-endo-H}} = 4.5$ Hz; 1 H, 5-H); 1.36 (m, 1 H, 7-H); 0.86 (s; 3 H, 10-H₃); 0.9 und 1.0 (2d, $J = 6$ Hz; 6 H, 8-H₃ und 9-H₃); 0.61 (m, $J_{\text{gem}} = 6$ Hz, $J_{6\text{-exo-H},5\text{-H}} = 7.5$ Hz, $J_{6\text{-exo-H},2\beta\text{-H}} = 2.3$ Hz, 1 H, 6-exo-H); 0.05 (dd, $J_{\text{gem}} = 6$ Hz, $J_{6\text{-endo-H},5\text{-H}} = 4.5$ Hz; 1 H, 6-endo-H). – MS (70 eV): $m/e = 182$ (3%, M^+); 167 (2%, M – CH_3); 164 (5%, M – H_2O); 152 (20%, M – CH_2O); 151 (25%, M – CH_2OH); 109 (96%, M – CH_2OH , – CH_2CO); 43 (100%).



1-3,5-Dinitrobenzoat: Schmp. 120°C (aus Ethanol).

Thujon-4 β -carbonsäure (2): Zu 3.59 g **1** (19.7 mmol) in 150 ml Aceton läßt man unter Rühren bei 15°C 11.9 ml einer Lösung, bereitet aus 13.36 g CrO_3 , 11.5 ml H_2SO_4 und Wasser ad 50 ml, zutropfen. Nach 30 min wird mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt und dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten etherischen Extrakte werden nach Waschen mit 30 ml Wasser dreimal mit je 50 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung extrahiert. Nach Ansäuern mit 18proz. Salzsäure werden durch Ausethern 3.7 g (96%) **2** als zähes Öl erhalten, das bei Raumtemp. zunehmend decarboxyliert. – IR (kap.): 3200–2500 (OH, Carbonsäure); 1750 (C=O, Keton); 1700 cm^{-1} (C=O, Carbonsäure).

Thujon-4 β -carbonsäure-methylester (2a): **2** wird sofort mit etherischer CH_2N_2 -Lösung verestert. Nach Entfernung des Lösungsmittels verbleibt **2a** als farbloses Öl. – IR (kap.): 1760 (C=O, Ester); 1735 cm^{-1} (C=O, Keton). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.68$ (s, 3 H, CO_2CH_3). – MS (70 eV): $m/e = 210$ (11%, M^+); 195 (15%, M – CH_3); 178 (19%, M – CH_3OH); 139 (100%).



(+)-**Thujon:** Die präparativen Schritte sind dieselben wie bei **1** und **2**, jedoch werden die angesäuerten NaHCO_3 -Extrakte mit Wasserdampf destilliert. (+)-Thujon wird aus der Vorlage ausgeethert. Aus 3.0 g Thujonisomergemisch werden 2.70 g (90%) reines (+)-Thujon erhalten. – Sdp. $84^\circ\text{C}/16$ Torr, $n_{\text{D}}^{25} = 1.4483$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +80.0^\circ$ (5proz. in CHCl_3).

4 β -(Hydroxymethyl)thujanol (3a, 3b): 1.0 g **1** (5.5 mmol) in 2 ml Ether läßt man langsam unter Eiskühlung und Rühren zu einer Suspension von 0.25 g LiAlH_4 (6.6 mmol) in 20 ml Ether tropfen. Es wird 2 h bei Raumtemp. nachgerührt. Durch Zugabe von Wasser und verdünnter Schwe-

felsäure wird der Komplex hydrolysiert, die Etherphase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 10 ml Ether extrahiert. Nach Trocknen der etherischen Extrakte wird das Lösungsmittel abdestilliert. Das verbleibende Öl wird aus n-Hexan umkristallisiert. Ausb. 0.27 g **3a** (27%), farblose feine Nadeln, Schmp. 120°C. – IR (KBr): 3320 cm⁻¹ (OH). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO + D₂O): ABX-Signal [$\delta_A = 1.40-1.62$ (2 α -H), $\delta_B = 1.85-2.22$ (2 β -H), $\delta_X = 3.65-3.76$ (3 β -H)]; $J_{AB} = 13.5$ Hz, $J_{BX} = 6.7$ Hz, $J_{2\beta\text{-H},6\text{-exo-H}} = 1.5$ Hz]; $\delta = 0-0.35$ (m, $J_{6\text{-exo-H},2\beta\text{-H}} = 1.5$ Hz; 1 H, 6-exo-H); 3.12 (s, 2 H, CH₂OH). – MS (70 eV): $m/e = 135$ (89%, M – H₂O, – CH₂OH), 93 (100%).

Das n-Hexan-Filtrat wird eingeeignet und mittels präp. DC [Kieselgel GF₂₅₄ n. Stahl, Typ 60, Merck (Ether), R_F **3a** 0.4, **3b** 0.6] aufgetrennt. Man erhält **3b** als farbloses Öl. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO + D₂O): AB-Signal ($\delta_{AB} = 3.1-3.55$, $J = 10.5$ Hz; 2 H, CH₂OH), ABX-Signal [$\delta_A = 1.35-1.74$ (2 α -H); $\delta_B = 1.7-2.02$ (2 β -H); $\delta_X = 3.21-3.5$ (3 α -H)]; $J_{AB} = 12$ Hz, $J_{AX} = 9.0$ Hz, $J_{BX} = 7.5$ Hz], $\delta = 0-0.3$ (m, 2 H, 6-exo-H und 6-endo-H).

C₁₁H₂₀O₂ (184.3) Ber. C 71.70 H 10.94 Gef. C 71.67 H 10.06

4-Methylthujanol (4a/4b): Zu einer Lösung von 3.0 g **1** (16.5 mmol) in 7 ml Pyridin gibt man unter Eiskühlung portionsweise 4.7 g *p*-Toluolsulfonylchlorid (24.6 mmol) und erhitzt 1 h unter Rückfluß auf 100°C. Nach dem Erkalten wird mit halbkonz. Salzsäure angesäuert und zweimal mit je 50 ml Ether extrahiert. Der etherische Extrakt wird mit NaHCO₃-Lösung gewaschen und getrocknet. Nach Verdunsten des Ethers hinterbleibt 4 β -(Hydroxymethyl)thujon-tosylat (**1a**) in farblosen, langen Nadeln. Die Kristalle werden abgesaugt und mit n-Hexan gewaschen. Ausb. 4.1 g (74%), Schmp. 52°C.

Die Lösung von 4.1 g **1a** (12.2 mmol) in 30 ml Dioxan läßt man innerhalb von 30 min bei 10°C zu einer Suspension von 0.7 g LiAlH₄ (18.5 mmol) in 30 ml Dioxan tropfen. Anschließend erhitzt man 5 h unter Rückfluß auf 100°C. Nach Hydrolyse mit Wasser und verd. Schwefelsäure wird das Reaktionsprodukt mit Ether extrahiert und i. Vak. fraktioniert. Ausb. 1.8 g (88%) farbloses Öl, Sdp. 49°C/0.08 Torr. – IR (kap.): 3380 cm⁻¹ (OH). – MS (70 eV): $m/e = 150$ (31%, M – H₂O); 135 (46%, M – H₂O, – CH₃); 43 (100%).

C₁₁H₂₀O (168.3) Ber. C 78.51 H 11.98 Gef. C 77.44 H 12.18

Die Isomeren **4a** und **4b** werden mittels präp. DC (Adsorbens wie bei **3a/3b**, 2mal Benzol, R_F : **4a** 0.19, **4b** 0.34) getrennt.

4-Methylthujan-3 α -ol (4a): ¹H-NMR (CDCl₃ + D₂O): ABX-Signal [$\delta_A = 1.52-1.75$ (2 α -H), $\delta_B = 2.0-2.38$ (2 β -H); $\delta_X = 3.62-3.74$ (3 β -H)]; $J_{AB} = 14$ Hz, $J_{BX} = 6.75$ Hz, $J_{2\beta\text{-H},6\text{-exo-H}} = 1.5$ Hz]; $\delta = 0.2-0.4$ (m, $J_{6\text{-exo-H},2\beta\text{-H}} = 1.5$ Hz; 1 H, 6-exo-H).

4-Methylthujan-3 β -ol (4b): ¹H-NMR (CDCl₃ + D₂O): ABX-Signal [$\delta_A = 1.37-1.75$ (2 α -H), $\delta_B = 1.83-2.15$ (2 β -H), $\delta_X = 3.25-3.52$ (3 α -H)], $J_{AB} = 12$ Hz, $J_{AX} = 9.7$ Hz, $J_{BX} = 7.5$ Hz]; $\delta = 0.05-0.4$ (m, 2 H, 6-exo-H und 6-endo-H).

4-Methylthujon (5): Eine Lösung von 1.0 g **4a/4b** (5.9 mmol) in 20 ml Aceton wird bei 15°C innerhalb von 5 min tropfenweise mit 3.5 ml einer CrO₃-Lösung wie bei **2** versetzt. Nach weiteren 10 min wird mit 20 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 15 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknen wird das Lösungsmittel abdestilliert und das verbleibende Öl i. Vak. fraktioniert. Ausb. 0.69 g (69%) farbloses Öl, Sdp. 88–90°C/17 Torr, $n_D^{20} = 1.4477$, $[\alpha]_D^{20} = -19.9^\circ$ (3.7proz. in CHCl₃). – IR (kap.): 1740 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): AB-Signal [$\delta_A = 2.05$ (2 α -H), $\delta_B = 2.68$ (2 β -H), $J_{AB} = 18$ Hz, $J_{2\beta\text{-H},6\text{-exo-H}} = 2.7$ Hz], $\delta = 1.0$ und 1.1 (2s, 2mal 3H, 10-H₃ und 11-H₃); 0.9–1.05 (2d, $J = 6$ Hz; 6H, 8-H₃ und 9-H₃); 0.5–0.75 (m, $J_{\text{gem}} = 6$ Hz, $J_{6\text{-exo-H},2\beta\text{-H}} = 2.7$ Hz, $J_{6\text{-exo-H},5\text{-H}} = 7.5$ Hz; 1 H, 6-exo-H); 0.1–0.07 (dd, $J_{\text{gem}} = 6$ Hz, $J_{6\text{-endo-H},5\text{-H}} = 4.5$ Hz; 1 H,

Chem. Ber. 114 (1981)

6-endo-H). – MS (70 eV): $m/e = 166$ (9%, M^+); 138 (5%, $M - CO$); 123 (51%, $M - CH(CH_3)_2$); 83 (100%).

5-Semicarbazon: Schmp. 160–161 °C (aus Ethanol).

$C_{12}H_{21}N_3O$ (223.3) Ber. C 64.54 H 9.48 N 18.82 Gef. C 64.00 H 9.51 N 18.39

4 β -(Hydroxymethyl)-2-methylenthujan-3 α -ol (6): 1.0 g **1** (5.5 mmol) in 10 ml 10proz. methanol. Kalilauge werden mit 1.0 g Formalinlösung (37.5proz.) versetzt. Nach Umschütteln bleibt das verschlossene Gefäß eine Woche lichtgeschützt stehen. Nach Ansäuern mit halbkonz. Salzsäure und Verdünnen mit Wasser wird zweimal mit 20 ml Ether extrahiert. Die Etherphase wird getrocknet und auf 5 ml eingengt. Nach Versetzen mit 30 ml n-Hexan läßt man im Kühlschrank stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und aus n-Hexan umkristallisiert. Ausb. 0.1 g (10%), Schmp. 126 °C, farblose Nadeln. – IR (KBr): 3300 (OH), 3080, 3040, 3005, 2995 (=CH₂ und CH, Cyclopropan), 1650 (C=C), 890 cm⁻¹ (=CH₂). – ¹H-NMR ([D₆]Aceton): $\delta = 5.0$ (d, $J = 5.6$ Hz; 2H, =CH₂); 3.95 (s, 1H, 3 β -H); 3.6 (breit, 1H, OH); 3.23 (s, 2H, CH₂OH); 2.9 (breit, 1H, OH); 1.01 (s, 3H, 10-H₃); 0.95–0.8 (2d, $J = 6.7$ Hz, 6H, 8-H₃ und 9-H₃). – MS (70 eV): $m/e = 196$ (1%, M^+), 178 (10%, $M - H_2O$), 135 (91%, $M - H_2O$, –CH(CH₃)₂), 107 (100%).

$C_{12}H_{20}O_2$ (196.3) Ber. C 73.43 H 10.27 Gef. C 73.59 H 10.66

6-Diacetat: **6**, in CH₂Cl₂ gelöst, wird mit etwas 4-(Dimethylamino)pyridin (Fluka) sowie Acetanhydrid im Überschuß versetzt. Bei Raumtemp. wird bis zur Vollständigkeit der Acetylierung gerührt. Danach wird das Lösungsmittel und überschüssiges Acetanhydrid entfernt, der Rückstand in Methanol aufgenommen, mit Wasser ausgefällt und mit Ether extrahiert. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen wird der Ether abdestilliert. Man erhält 6-Diacetat als zähes, farbloses Öl. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 5.28$ (s, 2H, =CH₂), 5.14 (s, 1H, 3 β -H), 2.05 und 2.09 (2s, 2mal 3H, Acetate), AB-Signal [$\delta_{AB} = 3.89$, $J = 11.3$ Hz (CH₂OAc)].

¹) W. Schwack, Teil der Dissertation, Univ. Würzburg 1980.

²) Nomenklatur nach S. P. Acharya, H. C. Brown, A. Suzuki, S. Nozawa und M. Itoh, J. Org. Chem. **34**, 3015 (1969).

³) A. Haller, C. R. Acad. Sci. **140**, 1626 (1905).

⁴) C. H. Brieskorn und W. Schwack, Tetrahedron Lett. **21**, 255 (1980).

⁵) K. Bowden, J. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc. **1946**, 39.

⁶) V. Hach, R. W. Lockhart, E. C. McDonald, D. M. Carlidge, Can. J. Chem. **49**, 1762 (1971).

⁷) E. Pretsch, Th. Clerc, J. Seibl und W. Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, Springer Verlag 1976, Heidelberg.

⁸) F. W. Semmler, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **36**, 4367 (1903).