

Eine neue Totalsynthese von Epifenchon und Dehydrocamphenilon

Erich Dworan¹⁾ und Gerhard Buchbauer*

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

Eingegangen am 12. Januar 1981

A New Total Synthesis of Epifenchone and Dehydrocamphenilone

A new and simple method with good yields for the total synthesis of the title substances **5** and **9** is described. Methylation of **3**, **4**, and **8** with $\text{CH}_3\text{I/LCIA}$ in THF under reflux yields the geminal dimethylnorbornanones **5**, **6**, and **9**.

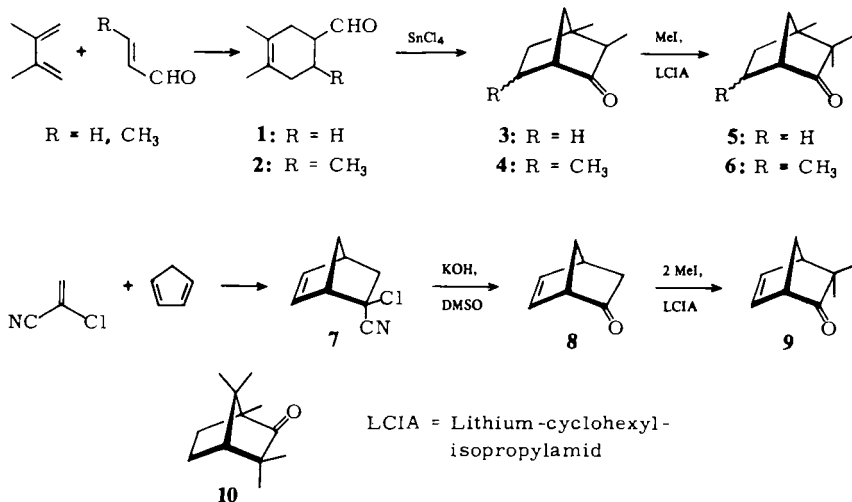
Zur Darstellung des 3,3,4-Trimethyl-2-norbornanons (Epifenchon) (**5**), welches vor allem auf dem Gebiet der Industrieparfümierung als Geruchskorrigens verwendet wird, sind mehrere Verfahren bekannt. Die erste Synthese gelang 1942 *Ishidate* und *Isshiki*²⁾ aus Diazocampher durch Verkochen mit Essigsäure, Reduktion der Carbonylgruppe, Esterverseifung und Oxidation des sekundären Carbinols^{*)}. Ausbeuten wurden nicht angegeben. *Antkowiak*⁴⁾ wiederholte 1966 die Versuche *Nametkins* und setzte sowohl Campher als auch Fenchon mit Methylmagnesiumbromid zu den entsprechenden Carbinolen um. Beide Alkohole liefern beim Behandeln mit Acetanhydrid 4-Methylcamphen, welches durch Ozonisierung **5** ergab. Eine weitere Synthese dieses Autors⁴⁾ geht von 1,2,2-Trimethyl-3-oxo-1-cyclopentancarbonsäure aus, die in fünf Reaktionsschritten ohne Ausbeuteangabe in **5** übergeführt wurde. Im Zusammenhang mit unseren Versuchen zur Darstellung von geminalen Dimethylnorbornanonen⁵⁾ berichten wir über ein neues, einfacheres und bessere Gesamtausbeuten lieferndes Verfahren zur Darstellung von **5**.

Der Aufbau des bicyclischen Systems erfolgte durch Umsetzung methylsubstituierter 1,3-Diene mit α,β -ungesättigten Aldehyden, die anschließend mit SnCl_4 in die entsprechend substituierten Bicycloverbindungen umgelagert wurden⁶⁾. 2,3-Dimethyl-1,3-butadien wurde so mit Acrolein und Crotonaldehyd zu den Cyclohexencarbaldehyden **1** und **2** und diese mittels SnCl_4 zu **3** und **4** umgesetzt.

Durch Methylierung von **3** und **4** sollten Epifenchon (**5**) und 6-Methylepifenchon (**6**) entstehen.

Die Methylierung zur geminalen Dimethylgruppe erfolgte mit CH_3I in Gegenwart einer starken Base. Da herkömmliche Basen wie Natriumhydrid, Natriumamid und Lithiumdiisopropylamid nur mäßige Ausbeuten an den geminalen Dimethylverbindungen lieferten, benutzten wir eine Methode der Methylierung, die *Oppolzer* bei der Synthese von Longifolen⁷⁾ erfolgreich anwandte. Als Base zur Enolisierung der entsprechenden Normethylverbindung verwendeten wir Lithium-cyclohexylisopropylamid (LCIA). Nach Darstellung dieses Reagens aus Cyclohexyliso-

*) Anmerkung: **5** wurde schon 1920 von *Nametkin* und Mitarb. dargestellt, aber zuerst als 6-Methylcamphenilon bezeichnet³⁾. 1927 erfolgte die Richtigstellung der Bezeichnung von **5** in 4-Methylcamphenilon³⁾. Erst 1942 durch die zuvor genannten Autoren²⁾ und 1966 durch *Antkowiak*⁴⁾ gelang die Darstellung von **5** auf neuen Synthesewegen und somit der Strukturbe-
weis.



propylamin und *n*-Butyllithium wurde die Methylierung von **3** und **4** in einer Eintopfreaktion und abweichend von den üblichen Reaktionsbedingungen durch 16stündiges Erhitzen unter Rückfluß in absolutem THF durchgeführt⁸⁾. **5** und **6** wurden mit 73 bzw. 77% Ausbeute erhalten (siehe Tabelle).

Tab.: Geminale Dimethylnorbornanone durch Methylierung mit $CH_3I/LCIA$

Verbindung	Reakt.-Zeit [h]	Ausb. [%]	Sdp. [°C/Torr] ^{a)}	spektroskopische Daten
5	16	73	110–115/ 10	1-H 2.52 (m, 1H), 4-CH ₃ 1.10 (s, 3H), gem. CH ₃ 0.97 (s, 6H); $\nu_{C=O}$ 1745 cm ⁻¹ ; $m/e = 67$ (60), 79 (27), 81 (47), 93 (71), 95 (33), 107 (33), 121 (100), 152 (M ⁺ , 37)
6	16	77	115–120/ 10	1-H 2.10 (m, 1H), 4-CH ₃ 1.07 (s, 3H), 6-CH ₃ 1.05 (d, 3H), gem. CH ₃ 0.97 (s, 6H); $\nu_{C=O}$ 1745 cm ⁻¹ ; $m/e = 81$ (42), 83 (100), 94 (79), 95 (83), 123 (2s), 166 (M ⁺ , 50)
9	16 ^{b)}	30	80–85/ 10	1-H 3.23 (m, 1H), gem. CH ₃ 1.06 (s, 3H) und 0.97 (s, 3H); $\nu_{C=O}$: 1745 cm ⁻¹ ; $m/e = 66$ (100), 81 (31), 95 (23), 121 (48), 136 (M ⁺ , 28)
10	16 ^{b)}	32	100–105/ 8	$\nu_{C=O}$ 1745 cm ⁻¹ ; $m/e = 69$ (30), 70 (31), 83 (100), 109 (20), 137 (35), 180 (M ⁺ , 10)

a) Destillation im Kugelrohr. – b) Das Reaktionsprodukt wurde durch zweifache Methylierung erhalten.

Auf Grund der guten Erfahrungen mit LCIA als Base erschien es interessant, auch andere geminale Dimethylnorbornanone durch zweifache Methylierung der entsprechenden Bisnormethylbicycloketone zu erhalten. Auf diesem Weg sollte es auch möglich sein, Dehydrocamphenilon (**9**) erstmals in größeren Mengen herzustellen. **9** konnte bisher nur in 1proz. Ausbeute durch Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentadien und Dimethylvinylacetat erhalten werden⁹⁾.

Die Darstellung des bicyclischen Grundgerüsts **7** erfolgt durch Addition von Cyclopentadien an 2-Chloracrylonitril¹⁰, welches mittels KOH/DMSO in das entsprechende Keton **8** übergeführt wurde. Durch anschließende Methylierung in zwei Schritten konnte **9** in 30proz. Ausbeute erhalten werden. Dieselbe Methode führt ausgehend von Campher in 32proz. Ausbeute zu 3,3-Dimethylcampher (**10**) (siehe Tabelle).

Für die Aufnahme der Gaschromatogramme und Massenspektren danken wir Herrn *F. Slechta*. Herrn Prof. Dr. *E. Zbiral* und seiner Arbeitsgruppe danken wir für die Erlaubnis zur Benützung des vom *Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (Projekt Nr. 2696) bereitgestellten präparativen Gaschromatographen. Der Fa. *Dragoco*, Wien-Liesing, danken wir für ihre freundliche Unterstützung.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer 237, KBr-liquid film. – Massenspektren: Varian MAT 111, *m/e*, relat. I. – ¹H-NMR-Spektren: Varian T-60, TMS, CCl₄, δ -Werte.

3,3-Dimethylnorbornanone, allgemeine Arbeitsvorschrift (Tabelle): Zu einer Lösung von 3.4 g (24 mmol) Cyclohexylisopropylamin in 40 ml absol. THF wurden bei 0°C unter Inertgasatmosphäre 15 ml (23 mmol) einer 15proz. Suspension von n-Butyllithium in n-Hexan gegeben, und das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemp. gebracht. Nach Zugabe von 2.0 g (14 mmol) Normethylverbindung (**3**, **4**, **8** bzw. Campher) und 5.0 g (35 mmol) Methyljodid wurde das Reaktionsgemisch 16h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde in gesättigte Ammoniumchloridlösung gegossen, die wäßrige Phase mehrmals ausgeethert, die Etherlösung über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abdestilliert. Die Reinigung der Verbindungen erfolgte durch Kugelrohrdestillation und bei **9** durch präp. GC (SE 30; 2.5 m; 130°C isotherm).

¹) Aus der Dissertation von *E. Dworan*, Univ. Wien 1981.

²) *M. Ishidate* und *T. Isshiki*, Bull. Chem. Soc. Jpn. **17**, 502 (1942).

³) *S. Nametkin* und *L. Brussova*, Zhur. Russ. Khim. Obshch. **51**, 139 (1920) (zitiert nach Lit. ⁴)), und Ann. Chem. **459**, 144 (1927).

⁴) *W. Antkowiak*, Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim. **14**, 437 (1966).

⁵) *G. Buchbauer* und *E. Dworan*, Monatsh. Chem. **111**, 1165 (1980).

⁶) *J. E. Baldwin* und *M. Lusch*, J. Org. Chem. **46**, 1923 (1979).

⁷) *W. Oppolzer* und *Th. Godel*, J. Am. Chem. Soc. **100**, 2583 (1979).

⁸) *W. Oppolzer*, persönliche Mitteilung.

⁹) *P. Hirsjarvi* und *P. Eenila*, Suom. Kemistil. B **34**, 132 (1962); *J. B. Stothers*, *C. T. Tan* und *K. C. Teo*, Can. J. Chem. **51**, 2893 (1973).

¹⁰) *H. Krieger*, Suom. Kemistil. B **36**, 68 (1963).