

90. Struktur/Wirkung-Beziehungen bei Geruchsstoffen mit dem Bicyclo[2.2.2]octan-Gerüst¹⁾

von Helmut Spreitzer*, Gerhard Buchbauer und Sigrid Reisinger²⁾

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

Herrn Dr. Günther Ohloff mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet

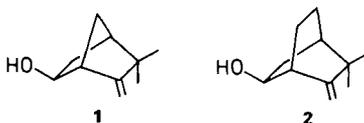
(21.III.89)

Structure-Activity Relationships of Odorants with a Bicyclo[2.2.2]octane System

The synthesis of the olfactory interesting homonojigikualcohol **2** and of its epimer **10** leads to the keto alcohols **6a, b** and **7a, b** as intermediates. The latter have OH and C=O groups (an AH/B system) fixed at the rigid bicyclic nucleus at different distances (2.8 and 4.7 Å) and confirm *Ohloff's* rule for odoriferous properties which is based on this distance.

Einen Schwerpunkt in unseren Arbeiten über Struktur/Wirkung-Beziehungen von Geruchsstoffen bilden Synthesen und Untersuchungen von Verbindungen mit einem Bicyclo[2.2.2]octan-Gerüst, die sich durch 'Homologisierung' von Bicyclo[2.2.1]heptanen ableiten [1–4].

Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit war Nojigikualkohol (**1**). Dieser Monoterpen-Alkohol ist Bestandteil des durch Wasserdampfdestillation der Blätter und Stengel von *Chrysanthemum japonense* gewonnenen ätherischen Öls [5]. Im Zentrum unseres Interesses lag es, zu untersuchen, welches olfaktorische Resultat eine Erweiterung der Methylen-Brücke zu einer Ethylen-Brücke mit sich bringt und welche Abhängigkeit zwischen Geruch und Konfiguration der OH-Gruppe besteht. Zu diesem Zwecke haben wir den Homonojigikualkohol (**2**) hergestellt. Damit bestand auch die Möglichkeit, eine geruchliche Charakterisierung von verschiedenen Zwischenstufen der Synthese vorzunehmen und an diesen die Übereinstimmung der Hypothese von *Ohloff* über das Zustandekommen von Geruch dissubstituierter Systeme zu prüfen [6]. Die Kernaussage dieser Hypothese besteht darin, dass die Wechselwirkung von zwei funktionellen Gruppierungen, von denen eine ein H-Donor und die andere ein H-Akzeptor ist, nur dann zu einem



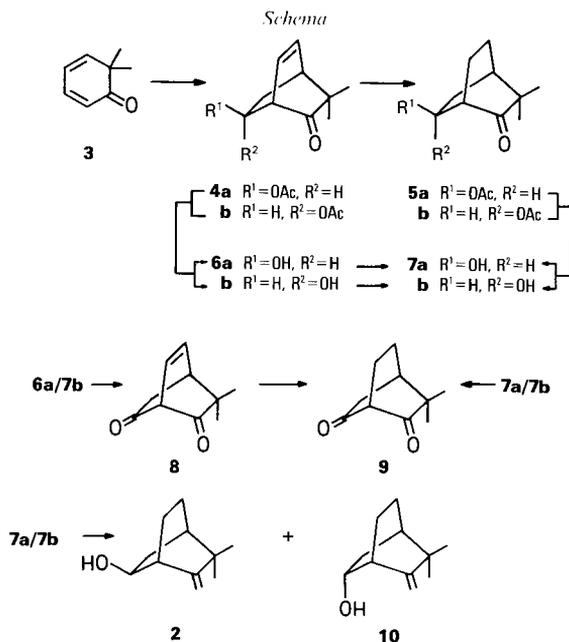
¹⁾ Auszugsweise vorgetragen an 'The Conference on Terpene Chemistry', 25.4.1986, Grasse, und am '19th International Symposium on Essential Oils and Other Substrates', 9.9.1988, Greifensee/Dübendorf, Schweiz.

²⁾ Aus der Diplomarbeit von S.R., Universität Wien, 1987.

Geruchseindruck führt, wenn der Abstand kleiner als 3 Å ist. Dieses Modell zur Geruchswahrnehmung wurde nach Untersuchungen von Verbindungen aus der Menthan- bzw. Iridan-Reihe formuliert. Im Gegensatz zu diesen flexiblen Systemen werden nun Moleküle geprüft, bei denen die für den Geruch verantwortlichen funktionellen Gruppen am starren Bicyclo[2.2.2]octan-Gerüst fixiert sind. Dadurch lassen sich andere Konformationen, die gleichfalls zu einer Geruchswahrnehmung führen könnten, ausschliessen.

Die Synthese von **2** geht vom Dienon **3** [7] aus, das in einer *Diels-Alder*-Reaktion unter AlCl₃-Katalyse mit Vinyl-acetat umgesetzt wurde. Mit einer selektiven Orientierung der Addition im gewünschten Sinne konnte gerechnet werden, weil bei der Annäherung der beiden Reaktionspartner die sterisch anspruchsvollen Me-Gruppen von **3** und die AcO-Gruppierung von Vinyl-acetat einander ausweichen. Zudem war mit einer ca. 9:1 Selektivität die Orientierung der AcO-Gruppe identisch mit der bei Homonojigikualkohol erforderlichen Konfiguration der OH-Gruppe.

Die Beweisführung für die selektive Reaktion zu **4** konnte zudem durch die ausschliessliche Bildung der Diketone **8** und **9** (das ¹H-NMR zeigt das H-C(1) mit charakteristischer Verschiebung und Aufspaltung) leicht sichergestellt werden.



Die hydrierte Addukt-Mischung **5a, b** wurde unter Erhalt der Konfiguration an C(6) alkalisch verseift. Die olefinischen Ester **4a, b** konnten jedoch lediglich sauer hydrolysiert werden – ungesättigte bicyclische 1,3-Ketole sind bekanntlich baseninstabil [8] –, was naturgemäss zu einer weitgehenden Racemisierung an C(7) führte. Beide Epimerenmischungen wurden auf Kieselgel getrennt. Nach Hydrierung der ungesättigten Alkohole **6a, b** zu **7a, b** mit definierter Struktur konnte auf die Konfiguration von **6a, b** rückgeschlossen werden.

Zur geruchlichen Charakterisierung wurde jeweils eine Verdünnungsreihe von 1:1, 1:10, 1:100, 1:1000 und 1:10000 in CH_2Cl_2 hergestellt. Je 5 μl Lösung wurden auf einem Duftstreifen aufgezogen und 10 Testpersonen zur Evaluierung vorgelegt. Es zeigte sich, dass das *syn*-Isomere **6b** einen ausgeprägten Geruch (camphrig, herb) besitzt, der noch bis zu einer Verdünnung von 1:1000 wahrnehmbar ist, während bei *anti*-ständiger OH-Gruppe (**6a**) schon bei einer Verdünnung von 1:1 kaum mehr Geruch festgestellt werden kann. Bei den hydrierten Hydroxyketonen **7a, b** ist bei gleicher Tendenz die Geruchsintensität stark herabgesetzt. Das *syn*-Epimere **7b** weist bei einer Verdünnung von 1:10 noch einen schwachen Geruch (terpenartig, ledrig) auf, während das *anti*-Isomere **7a** auch in höheren Konzentrationen als 1:1 nicht mehr geruchlich wahrnehmbar ist. Diese olfaktorischen Eigenschaften stehen voll in Einklang mit *Ohloff*'s Hypothese [6] (s. oben), da sowohl bei **6b** als auch bei **7b** der intramolekulare Abstand des AH/B-Paares mit *ca.* 2,8 Å weit geringer ist als bei **6a** und **7a** mit *ca.* 4,7 Å (gemessen am *Dreiding*-Modell).

Eine gegenüber **7a, b** ausgeprägte Steigerung der Geruchsintensität tritt im Falle des Homonojigikualkohols (**2**) und dessen Epimeren **10** ein, in welchen die B-Funktion in beiden Fällen eine Doppelbindung statt eine Carbonylgruppe ist. Dabei besitzt die Konfiguration der OH-Gruppe einen entscheidenden Einfluss auf die Geruchsqualität. Homonojigikualkohol (**2**) weist einen intensiven ledrig-holzigen Geruch mit einer balsamartigen, camphrigen Beinote auf; das weniger geruchsintensive Epimere **10** riecht staubig, mit einer fruchtig-süssen Beinote. Da die Überführung von **7a/b** zu **2** bzw. **10** mit einer weitgehenden Racemisierung einherging, wurde zur Sicherstellung der Struktur **10** – und somit indirekt auch von **2** – die OH-Gruppe methyliert, wobei nach Einstrahlung auf die MeO-Gruppe ein NO-Effekt zur *endo*-ständigen Me-Gruppe an C(5) festgestellt werden konnte.

Der Firma *Dragoco*, Wien Liesing, danken wir für ihre freundliche Unterstützung und deren Chefparfümeur, Herrn *D. Braun*, für die organoleptische Prüfung. Den Herren *Dr. H. Kalchauer* und *Dr. W. Silhan*, Institut für Organische Chemie, Universität Wien, danken wir für die Aufnahme der 250-MHz- ^1H -NMR-Spektren und die NOE-Messung auf einem vom *Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* bereitgestellten Gerät (Projekt Nr. 4009). Für die Aufnahme der Massenspektren danken wir Herrn *Doz. Dr. A. Nikiforov*, Institut für Organische Chemie, Universität Wien. Für die Durchführung der Mikroanalysen gebührt unser Dank Herrn *Dr. J. Zak*, Institut für Physikalische Chemie, Universität Wien.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [9].

8,8-Dimethyl-7-oxobicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-yl-acetat (**4a/4b**). Unter Rückfluss werden 8,0 g (65,57 mmol) Dienon **3** mit 0,5 g (3,75 mmol) AlCl_3 in 50 ml Vinyl-acetat (frisch von K_2CO_3 destilliert) unter Inertgas 3 h erhitzt. Dann lässt man abkühlen, giesst auf Eis und extrahiert mit Et_2O . Nach Eindampfen wird der Rückstand einer Wasserdampfdestillation unterzogen. Das Destillat wird mit Et_2O extrahiert, die org. Phase getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Man trennt nicht umgesetztes **3** und leichter flüchtige Anteile bei 60–70°/1 Torr ab und destilliert dann bei 140° (Badtemp./1 Torr): Ausbeute: 7,8 g (57%) **4a/4b** als gelbliches Öl. IR (NaCl, Film): 1740, 1715. ^1H -NMR (CDCl_3): 1,02 (s, 3H); 1,08 (s, 3H); 1,97 (s, 3H); 3,41 (m, 1H); 5,18 (m, 1H); 6,06 (m, 1H); 6,70 (m, 1H). Anal. ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (208,26): C 69,21, G 7,74; gef.: C 69,43, H 7,87.

Bestimmung des Isomerenverhältnisses **4a/4b** erfolgte durch GC/MS-Analyse (*Hewlett Packard*: 5970 MSD, 5890 GC, Säule: *HP-1*, 12,5 m), wobei das *endo*-Addukt **4a** (t_R 12,09) infolge rascherer *retro*-Diels-Alder-Fragmentierung [10] einen Molekülonen-Peak mit signifikant kleinerer Intensität im Verhältnis zum Basispeak aufweist als

das *exo*-Addukt **4b** (t_R 12,27). **4a/4b** = 8,69. MS (**4a**): 210 (8, M^+), 122 (51), 107 (50), 81 (27), 79 (82), 78 (47), 67 (27), 55 (27), 43 (100), 41 (49). MS (**4b**): 210 (11, M^+), 122 (32), 88 (26), 79 (54), 78 (25), 67 (24), 43 (100), 41 (41).

5,5-Dimethyl-6-oxobicyclo[2.2.2]octan-2-yl-acetat (**5a/5b**). Eine Lsg. von 1,5 g (7,2 mmol) **4a/4b** wird in AcOEt mit Pd/C solange hydriert, bis keine weitere H_2 -Aufnahme mehr erfolgt. Die Lsg. wird filtriert und eingedampft: 1,45 g (96%) **5a/5b** als farbloses Öl. IR (NaCl, Film): 1735, 1720. 1H -NMR ($CDCl_3$): 1,07 (s, 3H); 1,15 (s, 3H); 2,1 (s, 3H); 5,1 (m, 1H). MS: 210 (21, M^+), 182 (44), 150 (51), 135 (25), 123 (31), 122 (100), 121 (37), 107 (63), 79 (28), 43 (78). Anal. ber. für $C_{12}H_{18}O_3$ (210,27): C 68,55, H 8,63; gef.: C 68,91, H 8,74.

3,3-Dimethyl-7-hydroxybicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on (**6a/6b**). Eine Lsg. von 2,5 g (12 mmol) **4a/4b** in 40 ml 1N H_2SO_4 und 20 ml Dioxan wird 2 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wird mit Et_2O extrahiert, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft. Der Rückstand wird im Kugelrohr bei 110°/1 Torr destilliert: Ausbeute: 1,5 g (75%) **6a/6b** als gelbliches Öl. Anal. ber. für $C_{10}H_{14}O_2$ (166,22): C 72,26, H 8,49; gef.: C 72,55, H 8,69.

Die Trennung von **6a/6b** erfolgte durch präp. DC mit Pentan/AcOEt 4:1 (Dreifachentwicklung; R_f (**6a**) > R_f (**6b**); Elution mit MeOH/ $CHCl_3$ 1:1). Nach Eindampfen wurde der Rückstand mit Petrolether extrahiert, die Lsg. getrocknet und eingedampft und der Rückstand im Kugelrohr bei 125°/1 Torr destilliert: **6a** und **6b** als farblose Öle.

6a: IR (NaCl, Film): 3420, 3050, 1710, 1610. 1H -NMR ($CDCl_3$): 1,10 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,95 (m, 2H); 2,72 (m, 1H); 3,30 (m, 1H); 3,43 (m, 1H); 4,38 (m, 1H); 6,28 (m, 1H); 6,88 (m, 1H). MS: 166 (11, M^+), 95 (21), 88 (94), 79 (100), 77 (26), 73 (37), 70 (30), 67 (12).

6b: IR (NaCl, Film): 3420, 3050, 1710, 1605. 1H -NMR ($CDCl_3$): 0,98 (s, 3H); 1,08 (s, 3H); 2,43 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 6,08 (m, 1H); 6,72 (m, 1H). MS: 166 (15, M^+), 96 (20), 95 (95), 94 (19), 88 (41), 79 (100), 72 (17), 70 (77), 67 (25).

3,3-Dimethyl-6-hydroxybicyclo[2.2.2]octan-2-on (**7a/b**). Eine Lsg. von 500 mg (2,38 mmol) **6a/b** in 10 ml 2N NaOH/MeOH 1:1 wird 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wird dann mit H_2O verdünnt und mit Et_2O extrahiert. Nach dem Trocknen (Na_2SO_4) wird eingedampft und im Kugelrohr bei 125°/1 Torr destilliert: 344 mg (86%) **7a/7b** farbloses Öl. Anal. ber. für $C_{10}H_{16}O_2$ (168,24): C 71,39, H 9,59; gef.: C 71,09, H 9,52.

Die Trennung von **7a/7b** erfolgte durch präp. DC (s. oben; R_f (**7a**) > R_f (**7b**)).

anti-3,3-Dimethyl-6-hydroxybicyclo[2.2.2]octan-2-on (**7a**). Eine Lsg. von 50 mg (0,3 mmol) **6a** in AcOEt wird über Pd/C solange hydriert, bis keine weitere H_2 -Aufnahme mehr erfolgt. Die Lsg. wird filtriert und eingedampft: 45 mg (89%) **7a** als farbloses Öl. IR (NaCl, Film): 3420, 1705. 1H -NMR ($CDCl_3$): 1,10 (s, 3H); 1,17 (s, 3H); 2,35 (m, 1H); 2,80 (m, 1H); 4,17 (m, 1H). MS: 168 (4, M^+), 88 (100), 81 (35), 79 (33), 73 (21), 70 (13), 69 (15), 67 (13), 57 (15). Anal. ber. für $C_{10}H_{16}O_2$ (168,24): C 71,39, H 9,59; gef.: C 71,09, H 9,52.

syn-3,3-Dimethyl-6-hydroxybicyclo[2.2.2]octan-2-on (**7b**). Wie für **7a** aus 50 mg (0,3 mmol) **6b**. IR (NaCl, Film): 3420, 1705. 1H -NMR ($CDCl_3$): 1,03 (s, 3H); 1,10 (s, 3H); 3,08 (m, 1H); 4,23 (m, 3H). MS: 168 (52, M^+), 97 (46), 88 (90), 84 (41), 82 (61), 81 (54), 79 (54), 69 (90), 58 (100), 56 (45).

3,3-Dimethylbicyclo[2.2.2]oct-7-en-2,6-dion (**8**). Zu einer Suspension von 1,62 g (7,5 mmol) Pyridinium-chlorochromat in 10 ml abs. CH_2Cl_2 unter Inertgas werden 830 mg (5 mmol) **6a/6b** in 5 ml abs. CH_2Cl_2 gegeben. Nach 1,5 h Rühren bei RT. setzt man 20 ml abs. Et_2O zu und dekantiert. Der Rückstand wird noch mehrmals mit 20 ml Et_2O -Portionen extrahiert. Die vereinigten Et_2O -Lsg. werden durch *Celite*® filtriert und eingedampft: 670 mg (82%) **8** als gelbliches Öl. IR (NaCl, Film): 1735, 1715. 1H -NMR ($CDCl_3$): 1,07 (s, 3H); 1,23 (s, 3H); 2,40 (m, 2H); 2,92 (m, 1H); 3,88 (d, $J = 7$, 1H). MS: 164 (19, M^+), 94 (27), 93 (58), 91 (24), 79 (71), 77 (39), 70 (100), 66 (21), 65 (27), 52 (21). Anal. ber. für $C_{10}H_{12}O_2$: C 73,15, H 7,37; gef.: C 72,83, H 7,42.

3,3-Dimethylbicyclo[2.2.2]octan-2,6-dion (**9**). a) Zu einer Lsg. von 200 mg (11,9 mmol) **7a/7b** in 10 ml Aceton tropft man langsam bei 5–10° Jones-Reagenz solange zu, bis nach Zugabe keine Farbänderung mehr eintritt. Man rührt bei dieser Temp. weitere 30 min, verdünnt darauf mit H_2O und extrahiert mit Et_2O . Nach Trocknen (Na_2SO_4) wird eingedampft: 180 mg (91%) **9** als gelbliches Öl.

b) Eine Lsg. von 500 mg (30,45 mmol) **8** in AcOEt wird über Pd/C solange hydriert, bis keine weitere H_2 -Aufnahme erfolgt. Die Lsg. wird filtriert und eingedampft: 486 mg (96%) **9** als gelbliches Öl. IR (NaCl, Film): 1730, 1705. 1H -NMR ($CDCl_3$): 1,08 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 2,42 (d, $J = 3$, 1H); 2,63 (m, 3H); 3,12 (t, $J = 2,25$, 1H). MS: 166 (13, M^+), 95 (14), 69 (48), 68 (15), 67 (79), 66 (29), 55 (100), 53 (13), 42 (17), 41 (73). Anal. Ber. für $C_{10}H_{14}O_2$: C 72,26, H 8,49; gef.: C 71,97, H 8,31.

5,5-Dimethyl-6-methylidenbicyclo[2.2.2]octan-2-ol (**2/10**). Eine Lsg. von 5,1 g (30,4 mmol) **7a/7b** in 100 ml abs. CH_2Cl_2 wird mit 5,0 ml (55,4 mmol) Dihydro-2H-pyran und 1,25 g (5 mmol) Pyridinium-(toluol-4-sulfonat) versetzt und bei RT. 4 h gerührt. Man verdünnt darauf mit Et_2O , wäscht mit halbges. NaCl-Lsg., trocknet

(Na₂SO₄) und dampft ein. Der Rückstand (7,35 g) wird in 75 ml abs. Et₂O gelöst und unter Eiskühlung und Ar mit 22,5 ml (36 mmol) 1,6M MeLi in Et₂O versetzt und 15 h bei RT. gerührt. Nach Zugabe von H₂O wird die abgetrennte Et₂O-Phase getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird unter Ar in 40 ml abs. Pyridin gelöst und bei 0° mit 8 ml (87 mmol) POCl₃ tropfenweise versetzt und dann 24 h bei RT. gerührt. Nach Zusatz von H₂O wird mit Et₂O extrahiert, mit 1N HCl, NaHCO₃-Lsg. und H₂O gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Nach Eindampfen nimmt man das verbleibende Öl in 150 ml EtOH auf und rührt nach Zusatz von 750 mg (3 mmol) Pyridinium-(toluol-4-sulfonat) bei 55° Badtemp. noch 3 h. Nach Abdampfen des EtOH wird in Et₂O gelöst, mit H₂O mehrmals gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und eingedampft: 3,6 g (71%) **2/10** als gelbliches Öl. Davon wird 1 g auf 150 g Kieselgel (0,04–0,063 mm, Merck-Nr. 9263) mit Ligroin (Sdp. 50–70°)/AcOEt 97,5:2,5 chromatografiert: 410 mg **2** und 345 mg **10**.

2: Schmp. (nach Subl.) 164–166°, farblose Kristalle. IR (KBr): 3300, 1640. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,11 (s, 3H); 1,14 (s, 3H); 2,17 (m, 1H); 3,82 (m, 1H); 4,86 (d, J = 1,32, 1H); 4,91 (d, J = 2,65, 1H). MS: 166 (20, M⁺), 133 (51), 122 (43), 121 (50), 107 (100), 91 (47), 79 (54), 41 (87). Anal. ber. für C₁₁H₁₈O (166,26): C 79,46, H 10,91; gef.: C 79,31, H 11,02.

10: Schmp. (nach Subl.) 76–78°, farblose Kristalle. IR (KBr): 3300, 1635. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,08 (s, 3H); 1,15 (s, 3H); 2,04 (m, 1H); 2,25 (m, 1H); 2,37 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 4,77 (s, 1H); 4,84 (s, 1H). MS: 166 (20, M⁺), 133 (51), 122 (45), 121 (52), 107 (100), 105 (44), 91 (48), 79 (56), 41 (82). Anal. ber. für C₁₁H₁₈O (166,28): C 79,46, H 10,91; gef.: C 79,33, H 11,14.

6-Methoxy-3,3-dimethyl-2-methylidenbicyclo[2.2.2]octan (Methyl-ether von **10**). Eine Lsg. von 15 mg **10** in 5 ml abs. Et₂O unter Ar wird mit 1 Tropfen BF₃ · Et₂O-Lsg. und darauf mit etherischer Diazomethan-Lsg. bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Nach 15 min wird mit H₂O gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und nach Eindampfen des Et₂O in Ligroin gelöst und über Kieselgel filtriert: 8 mg farbloses Öl. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,06 (s, 3H); 1,14 (s, 3H); 2,27 (m, 1H); 2,46 (m, 1H); 3,29 (s, 3H); 3,46 (m, 1H); 4,75 (d, J = 1, 1H); 4,84 (s, 1H).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. Buchbauer, H. Spreitzer, 'Syntheses of Fragrance Compounds within the the Bicyclo[2.2.2]octane Series', in 'Progress in Essential Oil Research', Ed. E.-J. Brunke, Walter de Gruyter, Berlin–New York, 1986, S. 349.
- [2] G. Buchbauer, H. Spreitzer, 'Syntheses within the Bicyclo[2.2.2]octane Series', in 'Progress in Terpene Chemistry', Proceedings of the Conference on Terpene Chemistry, Grasse 24./25. April 1986, Ed. D. Joulain, Editions Frontières, Gif-sur-Yvette, 1986, S. 247.
- [3] H. Spreitzer, Chr. Schiffer, G. Buchbauer, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1578.
- [4] G. Buchbauer, H. Spreitzer, M. Kurz, *Monatsh. Chem.* **1987**, 118, 845.
- [5] Y. Uchio, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 2342.
- [6] G. Ohloff, W. Giersch, *Helv. Chim. Acta* **1980**, 63, 76.
- [7] K. Alder, F. H. Flock, H. Lessenich, *Chem. Ber.* **1957**, 90, 1709.
- [8] D. Y. Curtin, R. R. Fraser, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 662.
- [9] H. Spreitzer, G. Buchbauer, *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1112.
- [10] A. F. Thomas, B. Willhalm, *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 826.