

Über eine neue Synthese von Camphenilansäure und Isocamphenilanaldehyd*

Synthesen in der Isocamphanreihe, 5. Mitt.¹

Von

Gerhard Buchbauer

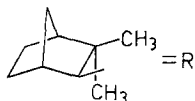
Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 23. Mai 1977)

*Syntheses in the Isocamphane Series, V. A New Synthesis of
Camphenilanic Acid and Isocamphenilancarbaldehyde*

Improved procedures for the preparation of the title compounds are described. The new synthesis of camphenilanic acid (**6**) opens a new way for the preparation of *endo*-configured derivatives of **6**.

Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten in der Isocamphanreihe zur Darstellung von potentiellen Arzneimitteln mit bicyclischer Struk-



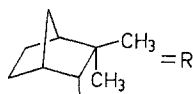
1 R-COCH₃

4 R-OH

2 R-CHO

5 R-COOH

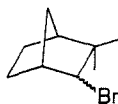
3 R-OCOCH₃



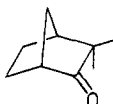
6 R-COOH

7a R-Br

8 R-CN



7b



9

tur² und neuen interessanten Riechstoffen^{3, 4}, ergab sich die Notwendigkeit, ausgehend vom Bicycloketon **1**⁵ ein einfacheres und bessere

* Herrn Univ.-Prof. Mr. pharm. Dr. K. Jentzsch mit besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.

Ausbeuten lieferndes Syntheseverfahren für die Camphenilansäure (6) und den Isocamphenilanaldehyd (2) auszuarbeiten.

Zur Darstellung der *endo*-Säure 6 wurde 1 durch Persäureoxydation nach *Baeyer-Villiger* in das *exo*-Camphenylacetat (3) übergeführt. Oxydiert man 1 mit etwa 60proz. Peressigsäure (frisch nach Lit.⁶ bereitet) in Eisessig, so werden — bei Rohausbeuten an 3 zwischen 30 und 40% — viel polymere Nebenprodukte erhalten, die die Aufarbeitung beträchtlich erschweren; als günstiger erwies sich die Oxydation mit *m*-Chlorperbenzoesäure in trockenem Chloroform. Nicht umgesetztes Keton wurde mit dem *Girard*-T-Reagens der Reaktionsmischung entzogen⁷.

Die Verseifung von 3 mit NaOH in Methanol lieferte mit etwa 88% Ausbeute *exo*-Camphenilol (4), das nicht nur für die Überführung in das Bromid 7a verwendet wurde, sondern auch für eine neue Synthese des als Ausgangsprodukt für die Darstellung von Riechstoffen³ wichtigen bicyclischen Ketons 9. Die Oxydation von 4 zum Camphenilon (9) gelang mit guter Ausbeute mit dem *Sarett*-Reagens⁸.

Die Überführung von 4 in 7a gelang über das entsprechende Tosylat, welches nach Reaktion mit LiBr in *HMPA*⁹ reines *endo*-Camphenilylbromid (7a) lieferte.

Versuche, die Halogenidfunktion mittels *Grignard*reaktion mit CO₂ in die Carboxylgruppe umzuwandeln, führten unter den von uns gewählten Bedingungen nicht zum Ziel, auch dann nicht, wenn das Mg durch Li ersetzt wurde*. Der Grund dafür dürfte in der sterischen Hinderung durch die benachbarte geminale Dimethylgruppe zu suchen sein. Da 6 auf diesem Weg nicht dargestellt werden konnte, wurde eine andere Synthesemöglichkeit gesucht.

Modifizierte *Hunsdiecker*-Reaktion mit Brom und rotem HgO in CCl₄¹¹ lieferte aus der *exo*-konfigurierten Isocamphenilansäure (5)¹² mit etwa 50% Ausbeute das Bromid 7b als *exo/endo*-Gemisch mit etwa 70% *exo*-Form. Da in 5 die Carboxylgruppe mit einem asymmetrischen C-Atom verknüpft ist, läßt sich die beim *Hunsdiecker*abbau eingetretene Isomerisierung erklären¹³. Reaktion von 7b mit NaCN in *DMSO* und Verseifung des entstandenen Nitrils 8 mit KOH in siedendem Ethylen-glycol lieferte die *endo*-konfigurierte Camphenilansäure (6) in 85% Reinheit.

Vergleicht man im Massenspektrum die Fragmentierung von 6 mit jener von 5, so ist ein Unterschied zu erkennen: Von 6 spaltet

* Anmerkung: In einer nach Abfassung des Manuskriptes erschienenen Arbeit wird die Darstellung des *Grignard*reagens von 7a durch 96stdg. Reaktion von Mg-spänen mit trockenem MgCl₂ und K-Na-Legierung in siedendem Ether beschrieben¹⁰.

sich zuerst die Carboxylgruppe ab ($M^+ - 45$), bevor das nun entstandene Fragment (m/e 123) weiter in kleinere Bruchstücke zerfällt. In **5** ist daneben auch der Retro-Dien-Zerfall in die zwei Bruchstücke $m/e = 101$ und $m/e = 67$ zu beobachten.

Im Kernresonanzspektrum der Isocamphenilansäure (**5**) sind die Protonen der beiden Methylgruppen am C-3 bei 1,04 und 1,20 ppm zu finden. Im Spektrum der Camphenilansäure (**6**) erscheinen die Wasserstoffatome der beiden C-3-Methylgruppen als ein Signal bei 1,04 ppm. Diese Differenz von 0,16 ppm läßt sich rechnerisch durch die *McConnell*-gleichung bestätigen¹⁴. Im *Dreiding*-modell erkennt man, daß die *endo*-ständige Methylgruppe in **5** durch den Anisotropieeffekt der C=O-Doppelbindung der Carboxylgruppe wesentlich stärker entschirmt und daher nach tieferem Feld verschoben wird, als dies in **6** der Fall ist. Dieser Befund stimmt auch mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen an ähnlichen Verbindungen überein¹.

Eine weitere wichtige Ausgangssubstanz, speziell für die Darstellung von neuen Riechstoffen in der Isocamphanreihe, ist der Isocamphenilanaldehyd (**2**). Seine Synthese aus **5** wurde von uns schon früher beschrieben¹². Trotzdem suchten wir nach einer präparativ weniger aufwendigen Methode, die es gestattet, **2** in einem Eintopfverfahren jederzeit in beliebiger Menge herstellen zu können. Dies gelang aus **5** nach dem Verfahren von *Staab*¹⁵ mit 1,1'-Carbonyldiimidazol und nachfolgender Reduktion des Imidazolid mit LiAlH_4 bei -20° glatt und mit guter Ausbeute.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer 237-, die Massenspektren mit dem Varian MAT 111- und die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit dem Varian T 60-Gerät aufgenommen. Den Herren Ing. *H. Begutter* und *B. Richter* danke ich für die Aufnahme der Massen- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren.

2-exo-Acetoxy-3,3-dimethylnorbornan (exo-Camphenylacetat) (3)

a) Eine Lösung von 130 ml 60proz. Peressigsäure in 100 ml Eisessig wurde unter Eiskühlung und starkem Rühren langsam in eine Mischung von 50 g (0,3 Mol) **1** in 100 ml Eisessig und 30 ml konz. H_2SO_4 eingetropfelt und nach Beendigung der Zugabe 2 Stdn. weitergerührt. Hierauf wurde mit Wasser versetzt, ausgeethert und die org. Phase bis zur neutralen Reaktion gegenüber Lackmus und bis zur Indifferenz gegenüber angesäuerter KJ-Lösung mit Wasser, FeSO_4 -Lösung, NaHCO_3 -Lösung und wieder Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels wurde im Vak. destilliert. Hellgelbe, campherig riechende Flüssigkeit, Rohausb. 23,0 g (42%), Sdp.₂₄ 120—142°, n_D^{21} 1,4828.

b) Zu 12,4 g (72 mMol) *m*-Chlorperbenzoesäure in 150 ml trockenem CHCl_3 wurden unter Rühren im Verlauf von 1 Stde. 12,3 g (74 mMol) **1** in

20 ml CHCl_3 zugetropft und noch weitere 20 Stdn. gerührt. Nach Verjagen des CHCl_3 wurde der weiße Rückstand in 150 ml Ether aufgenommen, 2mal mit eiskalter 1N-NaOH und 2mal mit Eiswasser geschüttelt und die org. Phase mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verjagen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 4,7 g *Girard-T-Reagens*, 7,6 ml Eisessig und 100 ml absol. Ether 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten in eine Lösung von 5 g NaOH in 600 ml Wasser eingegossen. Nach dem Ausethern, Waschen und Trocknen der Etherextrakte und Verjagen des Lösungsmittels wurden im Kugelrohr bei dem Sdp._{0,6} 88° 10,3 g einer farblosen, campherähnlichen riechenden Flüssigkeit erhalten. Ausb. 76,4%, ρ_4^{24} 0,9909, n_D^{24} 1,4669.

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (182,26).

IR (KBr-liquid film): ν C=O 1747 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (TMS, CCl_4 , δ -Wert in ppm): C_{quart} . — CH_3 0,85 und 1,04; CO— CH_3 1,98; *endo*-H am C-2 4,18 (J mit H am C-1 = 2 Hz).

MS (m/e , r. I.): 182 (M^+ , 2), 139 (10), 122 (58), 107 (28), 93 (30), 79 (38), 69 (31), 67 (34), 43 (100).

exo-3,3-Dimethylnorbornan-2-ol (*exo*-Camphenilol) (4)

5,0 g (27,4 mMol) **3**, 3 g NaOH und 40 ml 50proz. CH_3OH wurden bei 60—70° (Badtemperatur) 15 Stdn. gerührt und anschließend mit Wasserdampf destilliert. Die Destillate wurden ausgeethert und die Etherauszüge mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels hinterblieben 3,4 g (88%) weichkristallines, weißes **4**, das durch Umkristallisieren aus Ligroin gereinigt wurde. Schmp. 94—95° (Lit.¹⁶: 97°). Weiße Kristalle mit intensivem Camphergeruch.

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$ (140,23).

IR (KBr): ν OH 3360 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (TMS, DMSO- d_6 , δ -Wert in ppm): C_{quart} . — CH_3 0,91; OH 4,38 (J mit *endo*-H am C-2 = 5 Hz); *endo*-H am C-2 3,03.

MS (m/e , r. I.): 140 (M^+ , 7), 122 (28), 107 (48), 97 (46), 84 (47), 79 (39), 69 (79), 67 (41), 57 (100), 43 (55).

3,3-Dimethylnorbornan-2-on (Camphenilon) (9)

4,3 g (42,8 mMol) CrO_3 und 6,8 g (85,6 mMol) absol. Pyridin wurden mit 120 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 20 Min. bei Raumtemp. gerührt, sodann 1,0 g (7,13 mMol) **4** in 20 ml CH_2Cl_2 rasch zugetropft und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Hierauf wurde die über dem Niederschlag stehende klare Lösung abdekantiert, der Rückstand mit Ether nachgewaschen und die Waschflüssigkeit mit der CH_2Cl_2 -Lösung vereinigt. Nach Verjagen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Ether aufgenommen und filtriert. Das gelbe Filtrat wurde sodann je 2mal mit 2N-NaOH, 6N-HCl, NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen und die nun farblose Lösung über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verjagen des Ethers wurde im Kugelrohr destilliert. Farblose, wachsartige, schmierige Kristalle mit intensivem campherigem Geruch. Ausb. 0,65 g (66%), Sdp.₁₀ 70—75°, Schmp. 38—41°. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$.

2-endo-Brom-3,3-dimethylnorbornan (endo-Camphenilylbromid) (7a)

3 g (21,4 mMol) **4** und 30 ml absol. Pyridin wurden bei -5° mit 4,5 g (23,5 mMol) p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt, 20 Min. gerührt und 8 Stdn. stehengelassen. Hierauf wurde die Reaktionsmischung in 150 ml Wasser gegossen und mit CHCl_3 extrahiert. Die org. Phase wurde mit verd. Säure pyridinfrei und mit NaHCO_3 neutral gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Rückstand nach Verjagen des Lösungsmittels wurde mit 2,2 g (25 mMol) wasserfr. LiBr und 50 ml *HMPA* versetzt und solange auf etwa $100\text{--}130^{\circ}$ (bei 14 Torr) erhitzt, bis die Destillation merklich langsamer geworden war. Die in einer Kühlfalle aufgefangenen Destillate wurden auf Eiswasser gegossen, mit CHCl_3 extrahiert und die Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verjagen des Lösungsmittels wurde im Kugelrohr destilliert. Ausb. 1,1 g (25,3%). Farblose Flüssigkeit, Sdp.₁₀ $85\text{--}90^{\circ}$, n_{D}^{23} 1,5090.

$^1\text{H-NMR}$ (*TMS*, CCl_4 , δ -Wert in ppm): C_{quart} .— CH_3 0,97 und 1,00, *exo-H* am C-2 4,20, *H* am C-1 2,50.

MS (*m/e*, r. I.) (siehe auch Lit.¹⁷): 204, 202 (M^+ , 13, 14), 123 (89), 109 (94), 81 (77), 67 (100).

2-Brom-3,3-dimethylnorbornan (Camphenilylbromid) (7b)

Zu 5 g (23 mMol) rotem HgO in 50 ml CCl_4 wurden unter Rühren 5 g (30 mMol) **5** zugegeben und dann unter Rückfluß 1,7 ml (5,4 g, 34 mMol) Br_2 in 25 ml CCl_4 zufließen gelassen. Nach 30 Min. wurde abgekühlt, kurze Zeit im Eisbad gerührt und der Niederschlag abgetrennt. Nach Verjagen des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand im Kugelrohr destilliert. Ausb. 3,2 g (53%), Sdp.₈ $78\text{--}80^{\circ}$, n_{D}^{22} 1,5098; Verhältnis *exo* : *endo* = 70 : 30.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{Br}$ (203,13).

Ber. C 53,22, H 7,44, Br 39,34.

Gef. C 53,28, H 7,52, Br 38,99.

MS nach *GC* (*m/e*, r. I.) für die *exo*-Form: 204, 202 (M^+ , 52, 4), 148, 146 (11, 12), 123 (100), 109 (26), 107 (18), 81 (92), 79 (42), 69 (55), 67 (98), 41 (73).

Camphenilansäure (6)

Zu 3 g (14,8 mMol) **7b** in 10 ml *DMSO* wurden bei 90° unter Rühren eine Lösung von 1 g wasserfr. NaCN in 30 ml *DMSO* zugetropft und bei dieser Temp. 35 Stdn. gerührt. Hierauf wurde in 100 ml Wasser gegossen, ausgeethert, die org. Phase nach dem Waschen mit Wasser über Na_2SO_4 getrocknet. Dann wurde der Ether abdestilliert und der Rückstand (1,5 g gelbes Öl, n_{D}^{22} 1,4826, IR (KBr-liquid film) $\nu \text{C}\equiv\text{N}$ 2240 cm^{-1}) mit 1,3 g KOH und 10 ml Ethylenglycol 33 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach der Hydrolyse mit 20 ml Wasser wurde unter Eiskühlung mit sirup. H_3PO_4 angesäuert und ausgeethert. Die Etherphasen wurden mit 2*N*-NaOH geschüttelt und aus der alkalischen Phase die org. Säure durch Ansäuern mit sirup. H_3PO_4 wieder freigesetzt und in Ether gelöst. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand im Kugel-

rohr destilliert. Sdp.₁₀ 140—160°, Ausb. 0,72 g (29,0%). Farblose, sehr viskose Flüssigkeit, die nach längerem Stehen zu einer weißen, kristallinen Masse erstarrte. Schmp. 87—89° (Lit.¹⁸: 92°).

C₁₀H₁₆O₂ (168,23).

IR (KBr): ν OH 3420 cm⁻¹, ν C=O 1715 cm⁻¹.

¹H-NMR (TMS, CCl₄, δ -Werte in ppm): C_{quart.}—CH₃ 1,04, COOH bei 11,5 *exo*-H am C-2 2,56 (*J* mit C-1—H = 2,8 Hz), C-1—H 2,25.

MS (*m/e*, r. I.): 168 (*M*⁺, 9), 153 (15), 150 (20), 123 (43), 113 (52), 108 (30), 96 (35), 83 (35), 81 (100), 67 (91), 41 (59).

Isocamphenylanaldehyd (2)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 7,9 g (47 mMol) **5** und 8 g (49 mMol) 1,1'-Carbonyldiimidazol in 80 ml absol. Ether unter Rühren 30 Min. zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde auf —20° abgekühlt, 1,0 g (26 mMol) LiAlH₄ in 70 ml absol. Ether suspendiert, portionsweise zugesetzt und noch 30 Min. weitergerührt. Hierauf wurde vorsichtig mit wenig Wasser hydrolysiert, abfiltriert und im Scheidetrichter die Phasen getrennt. Nach Ausethern der wäßr. Phase wurden die Etherextrakte mehrmals mit 2*N*-NaOH und dann mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Verjagen des Lösungsmittels wurde im Kugelrohr destilliert und bei Sdp.₁₀ 120—125° 5,4 g einer farblosen, viskosen Flüssigkeit erhalten (n_D^{20} 1,4830), die bald zu einer weichen, halbkristallinen Masse erstarrte. Schmp. 72—75°, Ausb. 75,5%.

C₁₀H₁₆O (152,23).

IR (KBr-liquid film): ν C=O 1730 cm⁻¹, ν CH 2875, 2720 cm⁻¹.

¹H-NMR (TMS, CCl₄, δ -Werte in ppm): C_{quart.}—CH₃ 0,96 und 1,19, CHO 9,54, *endo*-H am C-2 2,41.

MS (*m/e*, r. I.): 152 (*M*⁺, 5), 137 (8), 123 (15), 109 (100), 93 (20), 81 (37), 67 (46).

Literatur

- ¹ G. Buchbauer, 4. Mitt., Sci. Pharm. **45**, 196 (1977).
- ² G. Buchbauer, Mh. Chem. **108**, 21 (1977).
- ³ G. Buchbauer, Tetrahedron Letters **1977**, 7.
- ⁴ G. Buchbauer, Mh. Chem. (im Druck).
- ⁵ G. Buchbauer, G. W. Hana und H. Koch, Mh. Chem. **107**, 387 (1976).
- ⁶ H. Koch, J. Pirsich und A. Benedikt, Mh. Chem. **94**, 1093 (1963).
- ⁷ J. A. Berson und Sh. Suzuki, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 4088 (1959).
- ⁸ R. Ratcliffe und R. Rodehorst, J. Org. Chem. **35**, 4000 (1970).
- ⁹ B. Stephenson, G. Solladie und H. S. Mosher, J. Amer. Chem. Soc. **94**, 4184 (1972).
- ¹⁰ J. S. Filippo, jr., und J. W. Nicoletti, J. Org. Chem. **42**, 1940 (1977).
- ¹¹ K. Herwig und Ch. Rüchardt, Chem. Ber. **105**, 363 (1972).
- ¹² G. H. Hana, G. Buchbauer und H. Koch, Mh. Chem. **107**, 945 (1976).
- ¹³ A. Roedig, Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl, Hrsg.), Bd. 5/4, S. 489, Stuttgart: G. Thieme. 1960.
- ¹⁴ H. Günther, NMR-Spektroskopie, S. 76. Stuttgart: G. Thieme. 1973 und T. Clerc und E. Pretsch, Kernresonanzspektroskopie, Studententext, S. 10. Frankfurt/M.: Akad. Verlagsges. 1970.

- ¹⁵ *H. A. Staab* und *H. Bräunling*, *Ann. Chem.* **654**, 119 (1962).
¹⁶ *W. Hüchel* und *W. Tappe*, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **69**, 2769 (1936).
¹⁷ *D. C. De Jongh* und *S. R. Shrader*, *J. Amer. Chem. Soc.* **88**, 3881 (1966).
¹⁸ *K. Alder* und *W. Roth*, *Chem. Ber.* **90**, 1830 (1957).

Korrespondenz und Sonderdrucke:
Mag. pharm. Dr. G. Buchbauer
Pharmazeutisch-Chemisches Institut
Universität Wien
Währinger Straße 10
A-1090 Wien
Österreich