

## Isocamphanyl- $\gamma$ -butyrolacton, ein neuer Sandelholz- riechstoff<sup>1, \*\*</sup>

Synthesen in der Isocamphanreihe, 17. Mitt.<sup>2</sup>

Gerhard Buchbauer\*, Ingrid Hell<sup>3</sup> und Katharina Schindler<sup>4</sup>

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien,  
Österreich

(Eingegangen 15. Dezember 1980. Angenommen 8. Januar 1981)

*Syntheses in the Isocamphane Series, XVII. Isocamphanyl- $\gamma$ -butyrolactone, a  
New Compound with a Sandalwood Odour*

The synthesis of a new compound with a sandalwood odour is described. The synthesis of the lactone **1** has been designed by molecular considerations: a bicyclus with a side chain containing 5-7 carbon atoms and an oxygene containing osmophoric group. One route to synthesize **1** leads from the ketone **3** via the *Mannich* base **4** to the  $\gamma$ -ketonitrile **6** which after hydrolysis to the  $\gamma$ -keto acid **7** and reduction of the latter cyclises spontaneously to **1**. A shorter route starts from the  $\alpha$ -bromoketone **13** which could be transformed by malonic ester synthesis into **7**. Other synthetic routes, e.g. cyanoethylation to the homologous  $\delta$ -lactone **16**, aldol condensation, alkylation, carboxymethylation and carboxyethylation of **3** failed as well as the preparation of the oxazoline protected 3-bromopropionic acid for a *Grignard* synthesis with **3**. **1** exhibits a sweet, warm odour of sandalwood with an interesting note of cedarwood.

(*Keywords: Cyanoethylation;  $\gamma$ -Keto acid;  $\gamma$ -Ketonitrile;  $\gamma$ -Lactone; Malonic ester synthesis; Mannich reaction; Oxazoline protecting group*)

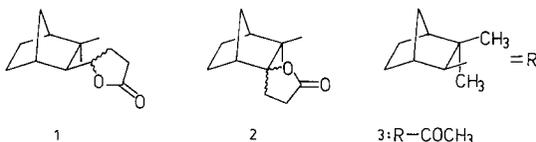
### Einleitung

Lactone besitzen in der Riechstoffchemie eine große Bedeutung. Sie sind nicht nur als geruchs- und aromaabildende Inhaltsstoffe in vielen Früchten und Blüten bekannt<sup>5,6</sup>, sondern erwecken auch als innere Ester das Interesse des Riechstoffchemikers. So wurde schon 1935 über

\*\* Herrn Prof. Dr. C. H. Eugster mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

die Synthese und olfaktive Beurteilung einer Reihe von  $\gamma$ -Butyrolactonen berichtet<sup>7</sup>. Seitdem ist die Zahl der Riechstoffe, die durch diesen wirkungsvollen Osmophor industrielle Bedeutung erlangt haben, ständig gestiegen. Monofunktionelle Riechstoffmoleküle mit Ringstruktur, wobei Ketone, Alkohole und Ester bzw. Lactone den Hauptanteil bilden, stellen mit rund 77% die bei weitem stärkste Gruppe aus einer großen Anzahl olfaktiv untersuchten Substanzen dar. Von diesen besitzt fast die Hälfte holzige Geruchseigenschaften<sup>8</sup>. Es überrascht deshalb festzustellen, daß in der Reihe der Sandelholzriechstoffe nur wenige Lactone anzutreffen sind\*.

Da wir uns schon seit einigen Jahren mit der Synthese von santalolanalogen Verbindungen befassen<sup>11-13</sup>, erschien es naheliegend, die charakteristischen Duftmerkmale der Lactongruppe mit den räumlichen Eigenschaften des Isocamphanskelettes in bezug auf den Geruchseindruck zu kombinieren und so zu einem neuen Sandelholzriechstoff, wie etwa **1**, zu gelangen.



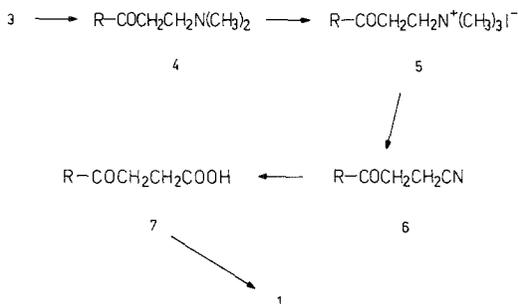
### Ergebnisse und Diskussion

Als Ausgangssubstanz zur Darstellung des Isocamphanyl- $\gamma$ -butyrolactons (**1**) wählten wir das bicyclische Keton **3**, das nach Lit.<sup>14</sup> leicht und sterisch einheitlich gewonnen werden kann. Da wir mit der *Mannich*-Reaktion in der Isocamphanreihe schon einmal gute Erfahrungen gemacht hatten<sup>15</sup>, sollte **3** zunächst durch Aminomethylierung über das entsprechende *Mannich*-Salz **5** in das cyanomethylierte Keton **6** und nach dessen Hydrolyse in die  $\gamma$ -Ketosäure **7** übergeführt werden. Die auf diesem Weg erfolgte Synthese eines  $\gamma$ -Ketonitrils wurde bereits früher in der Literatur erwähnt<sup>16</sup> und später von *McEvoy* und *Allen* modifiziert und verbessert<sup>17</sup>. Das mit Dimethylaminhydrochlorid und Paraformaldehyd in die *Mannich*-Base **4** übergeführte Keton **3** lieferte mit Methyljodid in Aceton das quartäre Salz **5**, das bei Zusatz einer methanolischen Kaliumcyanidlösung schonend das flüssige  $\gamma$ -Ketonitril **6** ergab (siehe Schema 1).

\* Über das zu **1** ähnliche, jedoch um ein C-Atom verkürzte  $\gamma$ -Lacton **2**, das — wie erst vor kurzem berichtet wurde — auch als Ausgangssubstanz für eine stereoselektive Synthese von ( $\pm$ )-*epi*- $\beta$ -Santalol dient<sup>9</sup>, liegt keine Geruchsbeschreibung vor<sup>9,10</sup>.

Das quartäre Salz **5** konnte durch sein Massenspektrum identifiziert werden: Neben dem Molekülpeak des tertiärenamins bei  $m/e$  238 und des abgetrennten Jods bei  $m/e$  127 wurden die durch die Abspaltung der tertiären Aminogruppe verursachten Fragmente bei  $m/e$  179 und bei  $m/e$  59 und ebenso das Bruchstück der gesamten Seitenkette bei  $m/e$  115 gefunden. Im IR-Spektrum von **6** erkennt man neben der Carbonylbande bei  $1710\text{ cm}^{-1}$  die Nitrilbande bei  $2230\text{ cm}^{-1}$ . Das Massenspektrum von **6** zeigt den Molekülpeak bei  $m/e$  205 und die durch die Fragmentierung der Seitenkette bedingten Bruchstücke bei  $m/e$  82 und  $m/e$  54. Das für das Isocamphangerüst charakteristische Fragment bei  $m/e$  123 bildet den Basispeak. Die Peaks  $m/e$  162 und  $m/e$  108 können durch Abspaltung der geminalen Dimethylgruppe aus dem bicyclischen Ring bei noch vollständiger bzw. carbonylhaltiger Seitenkette erklärt werden.

Schema 1

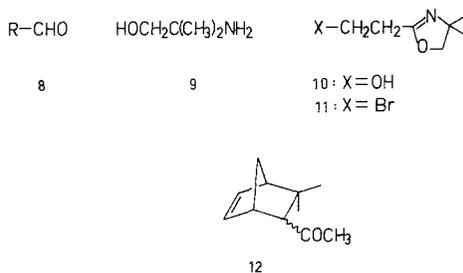


Die Hydrolyse dieses cyanomethylierten Ketons **6** in KOH/Ethylenglykol bereitete keine Schwierigkeiten. Die durch Ansäuern freigesetzte, viskose Säure **7** kristallisierte über Nacht auf der Flüssigkeitsoberfläche aus. Die Struktur von **7** wurde spektroskopisch bestätigt.

Das im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei 9,3 ppm ersichtliche Signal verschwindet beim  $\text{D}_2\text{O}$ -Austausch und stammt somit von einem sauren Proton. Die Protonen der geminalen Methylgruppe ergeben die beiden Singulets bei 0,84 und bei 1,23 ppm und die zwischen Carbonyl- und Carboxylgruppe gelegenen Protonen das bei 2,6 ppm erscheinende Signal. Auch im Massenspektrum kann die Säure durch folgende Bruchstücke nachgewiesen werden:  $m/e$  224 als Molekülpeak,  $m/e$  206 als  $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ ,  $m/e$  179,  $m/e$  151 und  $m/e$  123 (durch teilweise Abspaltung der Seitenkette, wobei das den Basispeak bildende Fragment  $m/e$  123 wieder das Vorliegen des Isocamphangerüsts beweist),  $m/e$  101 als gesamte Seitenkette und  $m/e$  73 als Propionsäurerest.

Im letzten Reaktionsschritt sollte die Ketosäure **7** reduziert werden, wobei ein spontaner Ringschluß der intermediär entstehenden  $\gamma$ -Hydroxysäure zum inneren Ester zu erwarten war. Mit  $\text{NaBH}_4$  in *EtOH* entstand das Lacton **1** mit guter Ausbeute. Die spektroskopischen Daten beweisen das Vorliegen von **1**.

Im IR-Spektrum erklärt die Bande bei  $1780\text{ cm}^{-1}$  die erfolgte Bildung des 5-Ring-lactons. Das am C-8 des Isocamphangerüsts sitzende Proton erscheint im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als schlecht aufgelöstes Multipllett bei 4,22 ppm mit der einem Proton entsprechenden Intensität. Die Signale der Protonen der beiden Methylgruppen liegen auf Grund der Abschirmung durch den Lactonring nahe beisammen bei 1,1 und 1,07 ppm (Hochfeldverschiebung der *exo*-ständigen Methylgruppe um 0,15 ppm). Im Massenspektrum sind neben dem Molekülpeak ( $m/e$  208) die durch die Abspaltung des Lactonringes entstandenen Fragmente  $m/e$  123 und  $m/e$  85 (Basispeak) zu sehen. Das bei  $m/e$  gefundene Bruchstück wird durch den Verlust einer Methylgruppe am terpenoiden Gerüst erklärt. Als Nebenweg ist die allmähliche Fragmentierung des Lactonringes bis zum Verbleiben des Isocamphanskelettes ( $m/e$  123) wahrscheinlich, wie aus den Spaltstücken bei  $m/e$  179,  $m/e$  165 und  $m/e$  135 geschlossen werden kann.



Die olfaktive Beurteilung von **1** erbrachte eine weitere Bestätigung für das Vorliegen des Isocamphanyl- $\gamma$ -butyrolactons (**1**). Der schwere, süße holzige Geruch von **1**, mit einer interessanten an Cedrol erinnernden Note, steht im Einklang mit den für diesen Holzgeruch charakteristischen Strukturmerkmalen<sup>6</sup> und erinnert stark an den warmen Duft des ostindischen Sandelholzöles.

Obwohl uns mit der Synthese von **1** die erfolgreiche Darstellung eines neuen, interessanten Sandelholzriechstoffes gelungen war, schien die Suche nach einer effizienteren Methode, die größere Ausbeuten und kürzere Reaktionszeiten zuläßt und außerdem weniger Reaktionschritte bedarf, sinnvoll.

Als solche bot sich die *Grignard*-Reaktion an. Im gegebenen Fall sollte eine Umsetzung von 2-Carboxyethylmagnesiumbromid mit Isocamphenilanaldehyd (**8**) zur entsprechenden Hydroxysäure mit nachfolgender spontaner Cyclisierung zum Lacton **1**, stattfinden. Zunächst war es aber notwendig, die Carboxylgruppe der zur Darstellung des *Grignard*-Reagenzes als Ausgangssubstanz gewählten 3-Brompropionsäure zu schützen.

Nach *Meyers* stellt das 2-Oxazolinsystem eine gegenüber  $\text{LiAlH}_4$  und *Grignard*-Reagenzien inerte Schutzgruppe für Carbonsäuren dar<sup>18,19</sup>. Obwohl der Autor einige halogenierte Säuren wegen der Instabilität der entsprechenden halogenierten Oxazoline von dieser Schutzmethode ausnahm, versuchten wir dennoch die durch saure Hydrolyse aus ihrem Ethylester gewonnene 3-

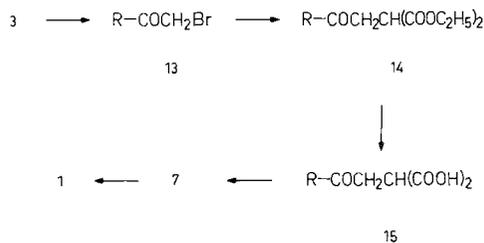
Brompropionsäure mit 2-Amino-2-methylpropanol (**9**) umzusetzen. Trotz mehrfacher Variation der Reaktionsbedingungen gelang diese Umsetzung jedoch nicht, womit die Befunde *Meyers* auch für diese Säure bestätigt wurden.

Um die große Reaktivität des Broms als Störfaktor in dieser Reaktion auszuschließen, wurde ein anderer Weg zur Darstellung des gewünschten, halogenierten Oxazolins versucht. Die 3-Hydroxypropionsäure sollte zunächst mit **9** in das entsprechende Oxazolin und dieses anschließend mit  $\text{PBr}_3$  in das halogenierte Oxazolin **11** übergeführt werden. Die Synthese von **10** aus 3-Hydroxypropionsäure mit **9** und  $\text{BF}_3$ -Etherat<sup>20</sup> gelang zwar mit geringer Ausbeute, doch ist diese Methode für präparative Zwecke nicht geeignet.

Eine sehr einfache Möglichkeit zur Seitenkettenverlängerung bot sich durch die Malonestersynthese der  $\alpha$ -Bromverbindung von **3** an. Nach den schlechten Erfahrungen der  $\alpha$ -Bromierung von **12**<sup>21</sup> — es waren immer nur dunkelgrüne, polymere und nicht identifizierbare Oxidationsprodukte erhalten worden — erwogen wir den über das  $\alpha$ -Bromketon **13** verlaufenden und einfacheren Weg zur Darstellung von **1** erst zuletzt.

Die  $\alpha$ -Bromierung von **3** mit Brom in trockenem *MeOH*<sup>22</sup> bei einer Temperatur von  $< 10^\circ$  führte mit guter Ausbeute zu **13**, dessen Farbe sich allerdings beim Trocknen bald über gelb, hellgrün und dunkelgrün nach violett-schwarz veränderte. Die spektroskopische Überprüfung jeder dieser farblich verschiedenen Substanzen ergab jedoch die vollkommene Übereinstimmung mit der weißen Festsubstanz **13**.

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum beweist das Singulett mit der Intensität von 2 Protonen bei 3,71 ppm das Vorliegen der  $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{Br}$ -Gruppierung. Das Massenspektrum läßt die durch die Fragmentierung der Seitenkette bedingten Bruchstücke bei  $m/e$  166 und  $m/e$  152 erkennen. Das für das Isocamphangerüst typische Ion bei  $m/e$  123 bildet den Basispeak.

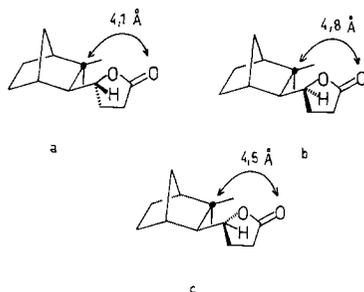


Die anschließende Malonestersynthese zu **14** verlief ohne Schwierigkeiten, ebenso die Verseifung zu **15** und Decarboxylierung zu **7**. Reduktion dieser  $\gamma$ -Ketosäure, diesmal nach einer Vorschrift von *Pailer* und *Schläger*<sup>23</sup>, lieferte mit 68%iger Ausbeute **1**. Der Vergleich der spektroskopischen Daten des GC-reinen Produktes mit jenen des über

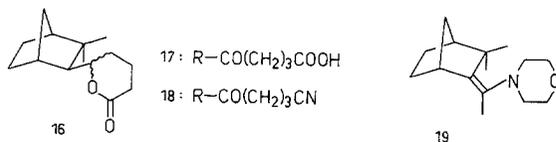
die *Mannich*-Base isolierten  $\gamma$ -Butyrolactons ergab eine vollkommene Übereinstimmung, so daß sich der „Malonesterweg“ zur Darstellung von **1** als weitaus besser erweist.

Studien am *Dreiding*-Modell zeigen, daß in **1** wahrscheinlich eines der drei in Schema 2 gezeigten Stereoisomeren vorliegt: Die Entfernung des quartären C-Atoms vom Carbonyl-O der Lactongruppe beträgt zwischen 4,1 und 4,8 Å und entspricht somit den erst vor kurzem diskutierten molekularen Anforderungen für den Sandelholzgeruch<sup>24</sup>.

Schema 2



Im Zusammenhang mit der erfolgreichen Synthese von **1** wurde auch versucht, das zu **1** homologe 6-Ringlacton **16** darzustellen. Als Ausgangssubstanz zur Darstellung von **16** wurde wieder **3** gewählt. **3** sollte zunächst durch Cyanethylierung<sup>25</sup> und anschließende Hydrolyse zur Säure **17** umgesetzt werden, bei welcher durch Reduktion der Ketogruppe zur entsprechenden  $\gamma$ -Hydroxysäure unter gleichzeitigem spontanen Lactonringschluß die Bildung von **16** zu erwarten war.



Zur Cyanethylierung wurde **3** mit Acrylnitril unter basischer Katalyse umgesetzt. Trotz Variation der Katalysatoren (ethanol. KOH, Triton B<sup>25</sup>, *tert*-BuOK, LDA<sup>26</sup>, Triethylamin<sup>27</sup> und TEBA<sup>28</sup>) und der Reaktionsbedingungen gelang die Kettenverlängerung von **3** nicht. Entweder wurde das Ausgangsketon unverändert zurückgewonnen, oder braune, ölig-harzige Polymerisationsprodukte isoliert. In der Literatur wird von einigen Methylketonen, wie Campher, Isophoron und Diisobutylketon berichtet<sup>29</sup>, bei denen keine Cyanethylierung möglich war. Auf Grund der vielen fehlgeschlagenen Versuche zur Cyanoethylierung von **3** kann vermutet werden, daß bei **3** unter den von uns untersuchten Reaktionsbedingungen ein ähnlicher Fall vorliegt.

Als nächste Methode zur Seitenkettenverlängerung versuchten wir die direkte Alkylierung des Methylketons **3** mit  $\beta$ -Brompropionitril. Da das Ketonitril **18** auf diesem Weg nicht erhalten werden konnte, wurde die Alkylierung über ein Enamin versucht. Wohl gelang die Darstellung von **19** aus **3** und Morpholin, jedoch die minimale Ausbeute von nur 5% bei einer Reaktionszeit von 50 h bewog uns, die Versuche, über **19** eine Kettenverlängerung des Ketons um 3 Kohlenstoffatome zu bewirken, abzubrechen.

Weitere Versuche zur Seitenkettenverlängerung, wie Carboxyethylierung mit  $\beta$ -Propiolacton, *Stobbe*-Kondensation zu einem zu **1** ähnlichen 5-Ringlacton<sup>30</sup>, Addition von Di-*tert*-butylglutarat an **3** mit Lithiumamid als Katalysator zu einem zu **16** ähnlichem 6-Ringlacton<sup>31</sup>, Aldolkondensation mit Glyoxylsäure<sup>32</sup> und direkte Carboxymethylierung mit Lithiumbromacetat<sup>33</sup> scheiterten ebenfalls.

### Dank

Für die Aufnahme der Gaschromatogramme und Massenspektren danken wir Herrn *F. Slechta*, Herrn Dr. *M. Manowitz* vom Research-Department der *Givaudan* Corporation, Clifton, New Jersey, USA, danken wir für die Überlassung einer Kopie des Manuskripts vom Vortrag von *R. E. Naipawer* et al.<sup>24</sup> anlässlich des 178<sup>th</sup> Meeting of the American Chemical Society in Washington, D.C., am 9. September 1979. Dem Chefparfümeur der Firma Dragoco, Wien-Liesing, Herrn *D. Braun*, möchten wir für die organoleptische Prüfung von **1** sehr herzlich danken. Der Firma Dragoco, Wien-Liesing, danken wir für die freundliche Unterstützung.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Infrarotspektren wurden mit dem Perkin-Elmer 237, die GC/Massenspektren mit dem Varian MAT-111 aufgenommen. Die Aufnahme der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren erfolgte mit dem Varian T-60-Gerät (*TMS*,  $\delta$ -Werte in ppm).

#### *1-(3,3-Dimethyl-2-exo-norbornyl)-3-dimethyl-amino-1-propanon-hydrochlorid* (**4** · HCl)

15 mg (90 mmol) **3**, 6 g (95 mmol) Paraformaldehyd und 8,6 g (105 mmol) getrocknetes Dimethylamin · HCl wurden in 120 ml absol. Ethanol suspendiert und wie in Lit.<sup>15</sup> angegeben weiter verarbeitet.

#### *1-Oxo-1-(3,3-dimethyl-2-exo-norbornyl)-3-propyl-(N,N,N-trimethyl)-ammoniumiodid* (**5**)

Das in 75 ml Wasser aufgelöste Hydrochlorid von **4** wurde unter Kühlung mit 53 ml Methylenchlorid unter Zutropfen einer 2 *N*-NaOH-Lösung gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässrige Lösung mit Methylenchlorid erschöpfend extrahiert und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die nach dem Verdampfen des Lösungsmittels zurückgebliebene Flüssigkeit wurde mit 7,8 ml frisch destilliertem Methyljodid in 142 ml Aceton umgesetzt und unter Rück-

fluß erhitzt. Von dem wieder gekühlten Gemisch wurde der beigefarbene Niederschlag abgetrennt. Ausb. 5,4 g (16,4% bez. auf **3**).  $C_{15}H_{28}NO$  (365,38).

MS (*m/e*, r. I.): 238 ( $M^+ - I$ , 5), 223 (7), 179 (4), 151 (5), 128 (100), 127 (50), 123 (21), 115 (7), 108 (19), 95 (24), 87 (5), 81 (21), 66 (79), 59 (74), 55 (42).

#### 3-Cyano-1-(3,3-dimethyl-2-exo-norbornyl)-1-propanon (**6**)

5,4 g (15 mmol) **5** wurden in 62 ml Wasser und 15 ml Methanol gelöst, unter Rühren einer Lösung von 2,41 g (300 mmol) KCN in 50 ml Wasser zugesetzt und das Gemisch 15 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich ein Öl abschied. Anschließend wurde durch Ausschütteln mit Ether die ölige Phase abgetrennt und der Rückstand nach Abdampfen des Lösungsmittels getrocknet und im Kugelrohr destilliert. Ausb. 2 g gelbe, ölige Flüssigkeit (66%). Sdp.<sub>0,5</sub> 160°;  $n_D^{25}$  1,4951.  $C_{13}H_{19}NO$  (205,29).

IR (NaCl-liquid film): 2 230 ( $C \equiv N$ ), 1 710 ( $C=O$ ), 1 385 und 1 360  $cm^{-1}$  (gem.  $CH_3$ ).

MS (*m/e*, r. I.): 205 ( $M^+$ , 16), 190 (19), 162 (66), 151 (31), 138 (36), 123 (100), 108 (73), 82 (46), 81 (62), 67 (62), 54 (31), 41 (30).

#### 4-(3,3-Dimethyl-2-exo-norbornyl)-4-oxo-buttersäure (**7**)

2 g (10 mmol) **6** wurden mit 1,12 g (20 mmol) KOH, gelöst in 30 ml Ethylenglykol, solange unter Rückfluß erhitzt, bis die Ammoniakentwicklung beendet war. Danach wurde mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt und unter Eiskühlung mit sirup. Phosphorsäure angesäuert, ausgeethert, wobei sich ein schwarzer, voluminöser Niederschlag bildete. Das nach Abtrennung des schwarzen Niederschlages erhaltene Filtrat wurde über  $NaSO_4$  getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Ausb. 0,6 g (27,5%). Sdp.<sub>0,8</sub> 180°; Schmp. 42–45°.  $C_{13}H_{20}O_3$  (224,10).

IR (NaCl-liquid film): 3 450 (OH), 1 700 ( $C=O$ ), 1 380 und 1 360 (gem.  $CH_3$ ).

$^1H$ -NMR ( $CCl_4$ ):  $-CH_3$ : 0,84 und 1,23 (2 s, je 3H),  $C_2-H$ : 2,13,  $C_1-H$ : 2,35,  $-CO-CH_2-CH_2-COOH$ : 2,6 (m, 4H),  $-COOH$ : 9,3 (s, 1H).

MS (*m/e*, r. I.): 224 ( $M^+$ , 11), 206 (17), 180 (20), 179 (11), 163 (38), 151 (44), 123 (100), 108 (67), 101 (85), 95 (11), 93 (23), 91 (8), 81 (90), 73 (23), 67 (73), 59 (10), 55 (40), 45 (10).

#### 4-(3,3-Dimethyl-2-exonorbornyl)- $\gamma$ -butyrolacton (**1**)

500 mg (2,23 mmol) **7** wurden mit 150 mg (3,95 mmol)  $NaBH_4$  in 8 ml 96% igem Ethanol 60 h bei 50° gerührt, nach Verdampfen des Alkohols mit 2 *N*-HCl und Wasser versetzt, ausgeethert und wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 0,3 g (65%). Reinigung durch präparative Dünnschichtchromatographie: Schicht: PSC-Fertigplatte Kieselgel F<sub>254</sub>, Schichtdicke 2 mm, Merck Nr. 5717; Fließmittel: Butylacetat-Methanol- $NH_3$ conc. (3 + 4 + 1); Steighöhe 15 cm; Detektion: Fluoreszenzminderung bei UV 254; Elution: Aceton. Weiche, gelblichweiße Kristalle mit süßem, holzigem Geruch; Schmp. (aus Wasser): 57–60°.  $C_{13}H_{20}O_2$  (208,29).

IR (NaCl-liquid film): 1 780 ( $C=O$ , 5-Ringlaktone), 1 380 und 1 360 (gem.  $CH_3$ ).

$^1H$ -NMR ( $CCl_4$ ):  $-CH_3$ : 1,07 und 1,10 (2 s, je 3H),  $C_1-H$  und  $C_2-H$ : 2,10–2,24 (m, 4H),  $-OCO-CH_2$ : 2,24 (m, 2H), H an  $C_{10}$ : 4,22 (m, 1H).

MS (*m/e*, r. I.): 208 ( $M^+$ , 42), 193 (25), 179 (11), 165 (38), 147 (29), 135 (76), 123 (45), 122 (58), 108 (61), 107 (73), 95 (30), 93 (38), 85 (100), 81 (61), 79 (55), 67 (57), 55 (44).

*2-(2-Hydroxyethyl)-4,4-dimethyloxazolin (10)*

3 g (33,3 mmol) Hydraerylsäure, 31,6 ml (29,1 g, 3,3 mmol) **9** und 4,1 ml (4,72 g, 33,3 mmol)  $\text{BF}_3$ -Etherat wurden in 50 ml absol. Benzol 24 h am Wasserabscheider erhitzt und anschließend mit 5%iger Natriumcarbonatlösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Benzols blieb eine hellgelbe, etwas viskose Flüssigkeit zurück. Rohausb. 180 mg (3,8%).  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$  (143,05).

IR (NaCl-liquid film): 3 480 (OH), 1 670 (C=N), 1 370 und 1 390 (gem.  $\text{CH}_3$ ).

MS ( $m/e$ , r. I.): 143 ( $M^-$ , 6), 128 (40), 126 (26), 110 (50), 98 (53), 84 (13), 83 (20), 82 (66), 72 (26), 42 (100).

*1-(3,3-Dimethyl-2-exo-norbornyl)-2-bromethanon (13)*

Einer auf  $-5^\circ$  gekühlten Lösung aus 4 g (24 mmol) **3** und 28 ml absol. Methanol wurden rasch 1,3 ml (24 mmol) Brom zugesetzt und solange gerührt bis die rote Farbe des Broms verschwunden war. Zur entfärbten Lösung wurden 14 ml Wasser zugegeben, wobei zunächst eine weiße Trübung und nach einigen Minuten ein weißer Niederschlag entstand, der anschließend abgenutscht und im Vakuumexsiccator getrocknet wurde. Während des Trocknungsprozesses konnte eine rasche Farbänderung von weiß über gelb, hellgrün, dunkelgrün nach schwarzviolett beobachtet werden. Ausb. 4,8 g (81,8%).  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{BrO}$  (245).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ): gem.  $\text{CH}_3$ : 0,93 (s, 6H), H am  $\text{C}_1$  und am  $\text{C}_2$ : 2,31 (m, 2H),  $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{Br}$ : 3,71 (s, 2H).

MS ( $m/e$ , r. I.): 205, 203 ( $M^+ - \text{COCH}_2$ , 8, 10), 179 (8), 166 (12), 152 (44), 123 (100), 108 (25), 95 (13), 93 (13), 91 (13), 81 (53), 79 (15), 77 (7), 68 (46), 43 (21), 41 (24).

*4-Oxo-4-(3,3-dimethyl-2-exo-norbornyl)-2-carbethoxybuttersäureethylester (14)*

Zu einer aus 435 mg (18,8 mmol) Natrium und 14,5 ml absol. Ethanol hergestellten Natriumalkoholatlösung wurden unter ständigem Rühren 2,9 ml (18,7 mmol) Malonsäurediethylester und 4,8 g (19,5 mmol) **13** in 6 ml absol. Ethanol zugetropft und bis zur neutralen Reaktion erhitzt. Dabei konnten verschiedene Farbänderungen beobachtet werden: Während des Zutropfens von **13** zum Reaktionsgemisch färbte sich dieses zunächst weinrot, dann tiefviolett und später schwarz; nach 50 h Erhitzen war die Lösung orangebraun. Nach dem Entfernen des Alkohols wurde das ausgeschiedene Salz in Wasser gelöst und die wäßrige Lösung mit Ether ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Gelbe etwas viskose Flüssigkeit. Ausb. 3,95 g (62,3%).  $\text{Sdp.}_{0,8}$   $182-190^\circ$ ,  $n_D^{20}$  1,4790.  $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_5$  (324,13).

IR (NaCl-liquid film): 1 740 (C=O), 1 390 und 1 370 (gem.  $\text{CH}_3$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CCl}_4$ ): gem.  $\text{CH}_3$ : 0,93 (s, 6H), H am  $\text{C}_2$ : 2,14 (d, 1H, W-Kopplung 2 Hz), H am  $\text{C}_1$ : 2,30 (m, 1H),  $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ : 2,93 (d, 2H),  $-\text{COO}-\text{CH}_2-$ : 4,17 (q, 4H).

MS ( $m/e$ , r. I.): 279 ( $M^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ , 8), 257 (8), 235 (8), 173 (62), 151 (37), 146 (16), 145 (25), 123 (100), 109 (29), 108 (50), 107 (20), 99 (16), 95 (20), 94 (16), 93 (12), 65 (12).

*4-Oxo-4-(3,3-dimethyl-2-exo-norbornyl)-buttersäure (7)*

3,95 g (12 mmol) **14** wurden mit 2,4 g (12 mmol) Ätzkali in 6 ml Ethanol und 3 ml Wasser 4 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde unter schwachem

Vakuum die Hauptmenge des Alkohols abgedampft, der Rückstand in der gerade zureichenden Menge Wasser gelöst und **15** durch Ansäuern mit HCl conc. freigesetzt. Durch Extraktion mit Ether wurde **15** von der wäßrigen Phase getrennt und nach Entfernen des Lösungsmittels als dunkelorange, viskose Flüssigkeit gewonnen. Rohausb. 3,2 g (99%).

3,2 g (11,9 mmol) **15** wurden zur Decarboxylierung bei 0,8 Torr im Kugelrohr erhitzt. Durch ständige dünnschichtchromatographische Kontrolle ab 120° wurde dabei der Verlauf der Decarboxylierung, die bei 160° eintrat, überprüft. Steigt die Temperatur über 160° so tritt bereits merkliche Verkohlung der Substanz im Destillationskolben ein, wodurch die Ausbeute an **7** stark vermindert wird. Das Destillat wurde in Ether gelöst, mit 2*N*-NaOH extrahiert und anschließend durch Ansäuern mit 1*N*-HCl die Säure als dunkelbraunes Öl in Freiheit gesetzt. Dieses wurde erneut in Ether gelöst und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Ethers blieb ein hellgelbes Öl zurück, das nach kurzer Zeit zu einer weichen, wachsartigen Masse erstarrte. Ausb. 1,1 g (49,5%); Sdp.<sub>0,8</sub> 160°.

#### 4-(3,3-Dimethyl-2-exo-norbornyl)- $\gamma$ -butyrolacton (**1**)

Zu einer auf -5° gekühlten Lösung von 1,1 g (5,58 mmol) **7** in 11 ml CHCl<sub>3</sub>/Isopropanol (1 + 1) wurde eine ebenfalls auf -5° gekühlte Lösung von 2,20 g (55,8 mmol) NaBH<sub>4</sub> in 11 ml H<sub>2</sub>O/Isopropanol (1 + 1) zugetropft und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Zugabe von 56 ml H<sub>2</sub>O wurde mit 1*N*-HCl angesäuert und mit Ether ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Auszüge über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend das Lösungsmittel verdampft. Der hellgelbe sehr viskose Rückstand erstarrte in der Kälte rasch zu einer wachsartigen Masse. Ausb. 700 mg (68%), Schmp. (aus Wasser) 57—60°.

#### 8-Methyl-8-*N*-morpholinyl-camphen (**19**)

5,8 g (35 mmol) **3** wurden mit 7,3 g (84 mmol) Morpholin in ca. 60 ml Benzol in einem mit Soxhletaufsatz (Extraktionshülse mit 14 g Molekularsieb 4 Å gefüllt) und Kühler versehenen Rundkolben nach Zusatz einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure 48 h unter Rückfluß erhitzt. Hierauf wurde nach der Entfernung des Lösungsmittels und der Ausgangssubstanzen im Kugelrohr destilliert. Rohausb. 1,1 g (20% d. Th.); GC: 2 Fraktionen (1:4). C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO (234,36).

<sup>1</sup>H-NMR (CCl<sub>4</sub>): —CH<sub>3</sub>: 0,95 und 1,22, =CCH<sub>3</sub>: 2,05, C<sub>1</sub>-H: 2,60, —N—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—O—: 3,64.

MS (*m/e*, r. I.): 235 (*M*<sup>+</sup>, 55), 220 (100), 206 (59), 192 (69), 138 (31), 112 (25), 91 (24), 86 (24).

### Literatur

- 1 Auszugsweise vorgetragen auf der wissenschaftlichen Tagung der Österreichischen Pharmazeutischen Gesellschaft am 18. Mai 1981 in Graz.
- 2 16. Mitt.: *Bachner, J., Huber, U., Buchbauer, G.*, Mh. Chem. **112**, 679 (1981); 15. Mitt.: *Buchbauer, G., Pernold, W., Rassel, D., Blach, B.*, Mh. Chem. **112**, 517 (1981).
- 3 Teil der Diplomarbeit von *Hell, I.*, Universität Wien, 1979.
- 4 Teil der Diplomarbeit von *Schindler, K.*, Universität Wien, 1979.
- 5 *Ohloff, G.*, Fortschr. Chem. Forsch. **12**, 224 (1969).
- 6 *Drawert, F.*, in: Geruch- und Geschmacksstoffe (*Drawert, F.*, Hrsg.), S. 29, 30. Nürnberg: H. Carl. 1975.

- <sup>7</sup> Zitiert nach *Moncrieff, R. W.*, The Chemical Senses, 3. Aufl., S. 414. London: Leonhard Hill. 1967.
- <sup>8</sup> *Sturm, W.*, Kosmetika **5**, 11 (1977).
- <sup>9</sup> *Christenson, P. A., Willis, B. J.*, J. Org. Chem. **45**, 3068 (1980); *Davidson, C. M. R.*, Terinzageleggin 7901164 (1979).
- <sup>10</sup> *Witkiewicz, K., Chabudzinski, Z.*, Roczn. Chem. Ann. Soc. Chim. Polon. **51**, 2155 (1977); *Gream, G. E., Wege, D.*, Tetrahedron **22**, 2583 (1966).
- <sup>11</sup> *Buchbauer, G.*, Chemiker-Ztg. **100**, 225 (1976).
- <sup>12</sup> *Buchbauer, G.*, Mh. Chem. **109**, 289 (1978).
- <sup>13</sup> *Buchbauer, G., Wiedenhorn, M.*, Mh. Chem. **111**, 1299 (1980).
- <sup>14</sup> *Buchbauer, G., Hana, G. W., Koch, H.*, Mh. Chem. **107**, 387 (1976).
- <sup>15</sup> *Buchbauer, G.*, Mh. Chem. **108**, 21 (1977).
- <sup>16</sup> *Knott, E. B.*, J. Chem. Soc. (London) **1947**, 1190.
- <sup>17</sup> *McEvoy, F. J., Allen, G. R.*, J. Org. Chem. **38**, 4044 (1973).
- <sup>18</sup> *Meyers, A. I., Temple, jr., D. L.*, J. Amer. Chem. Soc. **92**, 6644 (1970).
- <sup>19</sup> *Meyers, A. I., Temple, D. L., Haidukewych, D., Mihelich, E. D.*, J. Org. Chem. **39**, 2787 (1974).
- <sup>20</sup> *Kadaba, P. K.*, Synthesis **1971**, 316.
- <sup>21</sup> *Hirsch, M.*, Diplomarbeit, Universität Wien, 1978.
- <sup>22</sup> *Gaudry, M., Marquet, A.*, Org. Syntheses **55**, 24 (1976).
- <sup>23</sup> *Pailer, M., Schläger, I.*, Mh. Chem. **109**, 316 (1977).
- <sup>24</sup> *Naipawer, R. E., Purzycki, K. L., Shaffer, G. W., Erickson, R. E.*, Abstracts of Papers of the 178<sup>th</sup> Meeting of the American Chemical Society, September 1979.
- <sup>25</sup> *Bruson, H. A.*, Org. Reactions **5**, 79 (1949).
- <sup>26</sup> *Buchbauer, G., Klissenbauer, E.*, Mh. Chem. **109**, 499 (1978).
- <sup>27</sup> *Adamcik, J. A., Miklasiewicz, E.*, J. Org. Chem. **28**, 336 (1963).
- <sup>28</sup> *Kryshital, G. V., Kulganek, V. V., Kucherov, V. F., Yanouskaya, L. A.*, Synthesis **1979**, 107.
- <sup>29</sup> *Bruson, H. A., Riener, T. W.*, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 2850 (1942).
- <sup>30</sup> *Johnson, W. S., Daub, G. H.*, Org. Reactions **6**, 1 (1951).
- <sup>31</sup> *Puterbaugh, W. H.*, J. Org. Chem. **27**, 4010 (1962).
- <sup>32</sup> *Newman, M. S., Sagar, W. C., Cochrane, C. C.*, J. Org. Chem. **23**, 1832 (1958).
- <sup>33</sup> *Puterbaugh, W. H., Readshaw, R. L.*, Chem. Ind. **1959**, 255.