

Derivate der 4-Isocamphanyl-4-oxo-buttersäure und ein neues Theaspirananalogon

Synthesen in der Isocamphanreihe, 22. Mitt.¹

Gerhard Buchbauer* und Andrea Wolczik²

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

(Eingegangen 11. Mai 1983. Angenommen 30. Mai 1983)

Syntheses in the Isocamphane Series, XXII. Derivatives of 4-Isocamphanyl-4-oxo-butyric Acid and a new Analogue of Theaspirane

The synthesis of some derivatives of the title compound is described and their odour with respect to structure-activity-relationships in dependence on the species and position of osmophoric carbonyl and hydroxyl groups is discussed. Only **5** and **7** exert a woody odour but without sandalwood tonality, the compounds **4** and **6** have a fruity fragrance. Moreover, the synthesis of the new analogue **11** of theaspirane (**3a**) is reported. **11** has an earthy-herbaceous odour which strongly resembles the aroma of black tea. The homologue of **11**, the bicyclic tetrahydrofurane **9**, exerts a similar fragrance with a more woody but less earthy tonality.

(*Keywords: 3,3-Dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-exo-yl-tetrahydrofurane; Fruity fragrance; 4-Isocamphanyl-4-oxo-butyric acid; Spirotetrahydrofurane; Tea aroma; Woody odour*)

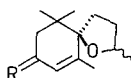
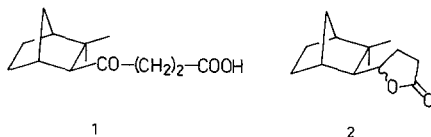
Einleitung

In einer früheren Arbeit³ berichteten wir über die Darstellung der 4-Isocamphanyl-4-oxo-buttersäure (**1**) und des aus **1** erhältlichen Isocamphanyl- γ -butyrolactons (**2**), das einen warmen, dem Sandelholzöl sehr ähnlichen Duft mit einer interessanten cedernholzartigen Note aufweist. **2** erfüllt zum großen Teil die in den letzten Jahren diskutierten molekularen Anforderungen für den Sandelholzgeruch⁴⁻⁹:

12—16 C-Atome, freie Hydroxylgruppe in geeigneter Entfernung — bevorzugt 4—5 Å — von einem voluminösen Substituenten bzw. einem quartären C-Atom, elektronische und Substituenteneffekte, wie z. B. Doppelbindungen —

in der Seitenkette bzw. unsubstituiert, exocyclisch, in geeigneter Entfernung zum Osmophor — und Alkylgruppen — z. B. α -ständig zum Sauerstoff — und ein Minimum an funktionellen Gruppen.

In Fortsetzung unserer Untersuchungen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Riechstoffen^{3,7,9,10} erschien es nun interessant, die osmophore Gruppe zu variieren und so einige Derivate von **1** dar-



3a : R = H₂
3b : R = O

zustellen, die einerseits so wenig wie möglich von den vorhin angeführten Strukturerefordernissen für den Sandelholzgeruch abweichen, andererseits jedoch gegenüber **2** verschiedene Sauerstofffunktionen im Molekül besitzen. Im Zusammenhang damit soll schließlich auch noch über die Synthese eines neuen Theaspiranalogons* berichtet werden.

Ergebnisse und Diskussion

Als Ausgangssubstanz für die Darstellung der neuen Riechstoffe **4-9** diente die nach Lit.³ leicht zugängliche 4-Isocamphanyl-4-oxo-buttersäure (**1**). Durch azeotrope Veresterung von **1** mit Ethanol und CHCl₃ wurde mit guter Ausbeute **4** gewonnen. Wir wählten Ethanol als alkoholische Esterkomponente, da die Veresterung einerseits in großen Mengen durchführbar ist und andererseits die erhaltene Molekülgröße (15C) immer noch den Anforderungen für einen (Sandel)Holzgeruch entspricht. Außerdem konnte **4** durch mehrmalige Kugelrohrdestillation gc-rein erhalten werden. IR-, ¹H-NMR- und Massenspektrum bestätigen die Struktur des γ -Ketoesters **4**.

Die Synthese des Glycols **5** gelang durch Reduktion von **4** mit LiAlH₄ in Ether. Sowohl die Ester- als auch die Ketonfunktion wurden auf diese Weise vollständig zum Alkohol reduziert.

* Theaspiran (**3a**) ist für den Duft der Blüten von *Osmanthus fragrans* von Bedeutung, Theaspiron (**3b**) als Spurenbestandteil wegen seines hohen Geruchswertes für das Aroma des schwarzen Tees^{11,12}.

Das IR-Spektrum von **5** weist eine starke Bande bei 3600 cm^{-1} auf, die Banden der beiden Carbonylfunktionen hingegen sind verschwunden. Im ^1H -NMR-Spektrum zeigte sich bei 2,8 ppm das durch D_2O austauschbare Signal der beiden OH-Gruppen mit der Intensität von 2H. Die 3 Protonen in unmittelbarer Nachbarschaft der OH-Funktionen erscheinen bei 3,6 ppm. Den Molekülionenpeak im Massenspektrum findet man bei m/e 212, die peaks der durch Abspaltung von 1—2 Molekülen Wasser entstandenen Fragmente bei m/e 194 und 176. Durch Verlust von CH_2OH und CH_2 -Bruchstücken aus der Seitenkette können die Fragmente m/e 181, 167 und 153 erklärt werden. Abspaltung der gesamten Seitenkette führt zu den Bruchstücken 123 und 89.

Eine Substanz, von der anzunehmen war, daß sie auf Grund ihrer Struktur die olfaktiven Eigenschaften der beiden eben besprochenen Verbindungen kombiniert aufweisen könnte, ist der Esteralkohol **6**.

Die Darstellung dieser Substanz verlief zunächst nicht ohne Schwierigkeiten, da die Ketogruppe des Esters **4** durch NaBH_4 in *EtOH* nicht selektiv reduziert werden konnte. Es wurde vielmehr durch das bei der Reaktion entstandene $\text{NaBH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$ auch die Esterfunktion angegriffen und so wieder das Glycol **5** erhalten, wie aus den spektroskopischen Daten zu ersehen war.

Der zweite Versuch in Anlehnung an eine Arbeit von *Brown et al.*¹³ sollte die selektive Reduktion der CO-Gruppe mittels LiAlH_4 in *t-BuOH* bewirken. Das durch Eintragen von LiAlH_4 entstehende $\text{Li}(t\text{-BuO})_3\text{AlH}$ ist nämlich bei 0°C ein sehr selektives Reduktionsmittel für Aldehyde, Ketone und Säurechloride. Doch auch diese Reduktionsmethode führte nicht zu **6**.

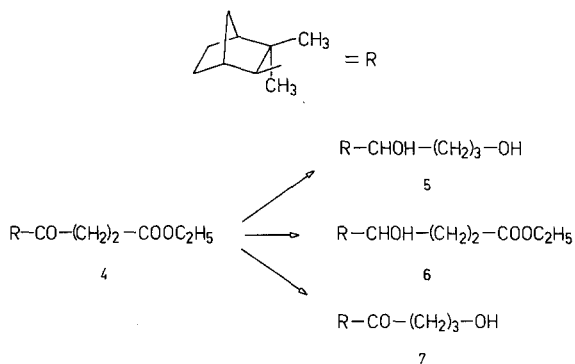
In Anlehnung an eine Arbeit von *Bonner*, in der die selektive NaBH_4 -Reduktion von Ketoestern zu Hydroxyestern beschrieben wird¹⁴, wurde **4** mit NaBH_4 in Isopropanol bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht und so schließlich der Hydroxyester **6** mit guter Ausbeute gewonnen.

Die hellgelbe, leicht viskose Flüssigkeit zeigt im IR-Spektrum Banden bei 3400 cm^{-1} und 1740 cm^{-1} . Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint bei 4,0 ppm ein schlecht aufgelöstes Multiplett mit der Intensität von 3 H (Ester- CH_2 -Gruppe und Proton des Carbinol-C-Atoms) und bei 2,3 ppm die Signale der beiden CH_2 -Gruppen der Seitenkette als Multiplett mit der Intensität von 4H. Den Molekülionenpeak findet man im Massenspektrum bei m/e 254, die beiden Fragmente, die durch Abtrennen der Seitenkette vom Bicyclus entstehen, bei m/e 131 bzw. 123 (Basispeak). Verlust von Ethyl bzw. der gesamten Estergruppe führt zu m/e 225 und 181, Abspaltung von Wasser zu 236.

Als weitere Substanz in dieser Gruppe sollte der Ketoalkohol **7** durch selektive Reduktion aus **4** hergestellt werden. Die Ketofunktion in **4** wurde zunächst durch mehrstündiges Erhitzen unter Rückfluß mit Ethylenglycol in CHCl_3 als Dioxolan geschützt und anschließend das so gewonnene Produkt **8** mittels LiAlH_4 zu **7** reduziert. Bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches mußte der durch Versetzen mit Wasser entstandene Niederschlag von $\text{Al}(\text{OH})_3$ in Säure gelöst werden,

wobei diese Behandlung mit 2 *N* Schwefelsäure ausreichte, um auch die Schutzgruppe zu entfernen.

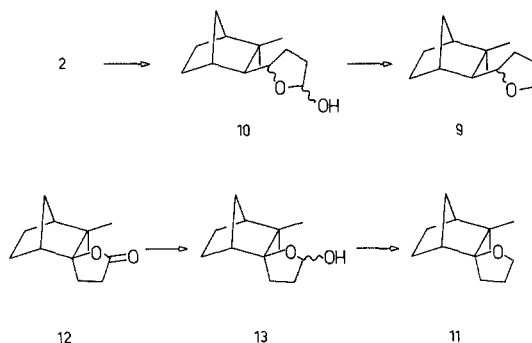
Im IR-Spektrum des Ketoalkohols **7** ist die Bande bei 3400 cm^{-1} der Alkoholfunktion und die Bande bei 1720 cm^{-1} der Ketogruppe zuzuordnen, während die Esterbande bei 1740 cm^{-1} verschwunden ist. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt das durch D_2O austauschbare Proton der OH-Gruppe bei etwa 3,4 ppm und im selben Bereich auch die beiden Protonen der primären Alkoholgruppe als Multiplett mit der Intensität von 2 H. Der Basispeak im Massenspektrum bei *m/e* 131 läßt sich durch Eliminierung der beiden CH_3 -Gruppen und eines Moleküls H_2O aus M^+ erklären. Spaltung der Verbindung zwischen Bicyclus und Seitenkette führt zu den Fragmenten 87 und 123. Die Abspaltung von nur einer Methylgruppe vom Bicyclus des Moleküls erkennt man aus *m/e* 195. Eliminierung der charakteristischen Teilstücke CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ und $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ liefert die peaks bei *m/e* 179, 165 und 151.



Schwierigkeiten bereitete zunächst die Synthese des mit dem Bicyclus substituierten Tetrahydrofurans **9**, das über das Lacton **2** zugänglich ist. **2** sollte zunächst durch Reduktion mit LiAlH_4 zum gewünschten Ether **9** umgesetzt werden. Das Reaktionsprodukt dieser Reduktion erwies sich jedoch als unumgesetzte Ausgangssubstanz. Der zweite Versuch wurde mit LiAlH_4 unter Zusatz von BF_3 durchgeführt — (in Lit.¹⁵ mit guter Ausbeute beschrieben) —, aber auch diese Reaktion verlief negativ.

Winterfeld berichtete 1975 über die Vorteile des Reduktionsmittels Diisobutylaluminiumhydrid (*DIBAH*), das sich durch entsprechende Wahl der Bedingungen bereits in etlichen Fällen als Mittel der Wahl für stereoselektive Reduktionen bewährt hat¹⁶. Deshalb wurde nun versucht, **2** auf diese Weise zu **9** zu reduzieren. Nach Lit.¹⁷ gelang die Reduktion von **2** zum Lactol **10** mittels *DIBAH* mit knapp 70%iger Ausbeute. Im IR-Spektrum von **10** war anstelle der Lactonbande des Ausgangsproduktes eine deutliche Bande bei 3500 cm^{-1} zu erkennen, die das Vorliegen einer OH-Gruppe bestätigte. **10** wurde anschließend unter Inertgasatmosphäre mit Triethylsilan versetzt und nach Zugabe von BF_3 durch mehrstündiges Rühren zu **9** umgesetzt.

Die Struktur von **9** ließ sich spektroskopisch bestätigen. Im Massenspektrum erscheint der Molekülpeak bei m/e 194. Abspaltung des Etherringes vom Bicyclus führt zu den Fragmenten m/e 71 und 123, weiters entstehen die für das Vorliegen von **9** charakteristischen Teilstücke bei m/e 166, 152, 108, 93, 81 und 67. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum findet man das Signal der Protonen der dem O-Atom unmittelbar benachbarten CH_2 -Gruppe bei 3,2 ppm als unscharfes Triplett. Das Fehlen des bei **10** vorhandenen, durch D_2O austauschbaren Signals des Hydroxylprotons bei 2,9 ppm deutet auf die vollständige Umsetzung zum bicyclischen Tetrahydrofuran **9** hin.



Im Zusammenhang mit der Synthese von **9** erschien es naheliegend, auch den um 1CH-Gruppe kürzeren Ether **11** — eine tricyclische Spiroverbindung — darzustellen. **11** ist ein Analoges zum Theaspiran (**3a**), in welchem der Jononring durch den Isocamphanbicyclus ersetzt ist. Wir haben auf diese Analogie: Jononring—Isocamphanbicyclus schon in einer früheren Arbeit anlässlich der Synthese von Damascon- und Jononanaloga hingewiesen und dieses Konzept zur Darstellung von neuen, bicyclischen Riechstoffen öfters erfolgreich angewandt¹⁸. Die Überbrückung des Jononringes in dieser Weise verleiht der neuen Verbindung zumeist eine krautige Note.

Als Ausgangssubstanz für die Synthese von **11** wählten wir das Lacton **12**, das aus Camphen durch Oxidation mit Mangantriacetat^{19,20} oder anderen Oxidationsmitteln^{21,22} leicht herzustellen ist und sich durch einen warmen, campherig-holzigen Geruch auszeichnet. Bei dieser Oxidation entsteht ein Gemisch des *exo*- und *endo*-Lactons (im Verhältnis 9 : 1¹⁹ bzw. 4 : 1²¹), das nach Lit.²¹ gereinigt wurde. Reines *exo*-**12** wurde nun nach der schon bewährten Methode in zwei Schritten über das Spirolactol **13** in die gewünschte Spirotetrahydrofuranverbindung **11** übergeführt und das neue Theaspiranalogon nach Reinigung durch präparative DC als hellgelbes, viskoses Öl erhalten.

Im Massenspektrum von **11** findet man den Molekülionenpeak bei m/e 180. Durch Spaltung der Verbindung am Spiro-C-Atom können die beiden Bruch-

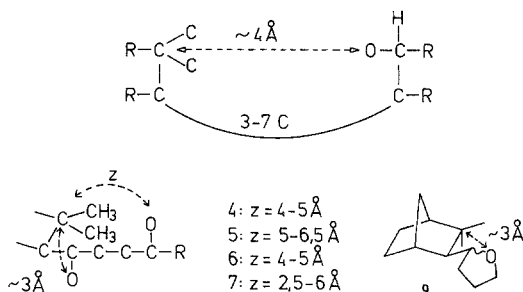
stücke m/e 122 und 58 erklärt werden. Die Abspaltung des Kettenstückes $(-\text{CH}_2-)_3$ aus dem Etherring erlaubt die Zuordnung der peaks m/e 124 und 56. Der Hauptfragmentierungsweg aber erfolgt über Abspaltung einer Isopropylgruppe aus dem Bicyclus, wodurch die Fragmente m/e 98 und 82 entstehen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kommen die Protonen des dem Sauerstoff unmittelbar benachbarten C-Atoms als schlecht aufgelöstes Triplett bei 3,4 ppm zur Resonanz.

Organoleptische Prüfung

Die organoleptische Beurteilung der Verbindungen **4**—**13** erbrachte folgendes Ergebnis: Verbindungen mit einer freien OH-Gruppe, wie **5** und **7**, weisen einen holzig-balsamischen Geruch auf. Die anderen Substanzen zeigen jedoch deutliche Abweichungen von diesem Geruchstyp: So riecht **4** am wenigsten holzig und zeichnet sich vermöge seiner osmophoren Estergruppe durch einen fruchtigen, sehr lebendigen Duft mit himbeerartiger Nuance aus. **5** besitzt wegen seiner durch die zweite OH-Gruppe bedingten geringeren Flüchtigkeit einen zwar schwachen, aber noch erkennbaren holzig-warmen und stark fixierenden Geruch. Auch die Erwartungen, die in die olfaktiven Eigenschaften des Hydroxyesters **6** gesetzt wurden, erfüllten sich: **6** ähnelt im Geruch durch die gleiche osmophore Gruppe sehr stark dem Ketoester **4** und weist eine angenehm fruchtige Komponente in seiner holzigen Grundnote auf. **7** besitzt einen warmen, holzigen Duft, der sich aber erst nach einiger Zeit voll entfaltet. Von den beiden chemisch einander sehr ähnlichen Tetrahydrofuranverbindungen **9** und **11** läßt vor allem **11** seine Nähe zum Theaspiran (**3a**) erkennen: **11** besitzt einen erdig krautigen Geruch und erinnert später deutlich an das Aroma der schwarzen Teeblätter. Die Zwischenstufe der Synthese von **11**, das Spirolactol **13**, weist ebenfalls einen erdigen Geruch, aber mit campheriger Note auf. Die um eine CH-Gruppe homologe Verbindung **9** riecht leicht modrig bis holzig, allerdings ohne warme Tönung, wie sie z. B. das Lacton **2** zeigt. Außerdem weist **9** eine deutlich ausgeprägte Ähnlichkeit mit dem Theaspirananalogon **11** auf. Dies ist nicht ganz unerwartet, da die Ethergruppe hier einen selbständigen Osmophor darstellt, der den Geruch dieser Verbindung nach „teeziegelartig“ lenkt.

Nach Atommodellen wurde für **9** zwischen dem O-Atom und dem quartären C-Atom ein Abstand von $\sim 3 \text{ \AA}$ festgestellt. Dazu wurde die wahrscheinlichste Position des Etherringes in bezug auf den Bicyclus angenommen: Durch den Tetrahydrofuranring und durch Abstoßung der Wasserstoffatome der *exo*- CH_3 -Gruppe von den zum O-Atom γ -ständigen Protonen ergibt sich für den Sauerstoff bei **9** eine andere Lage als bei den Verbindungen **4**—**7**. Hier wurden die Modelle so betrachtet,

daß jeweils der bicyclusnahe Sauerstoff nach oben vorne gerichtet war, was hier der wahrscheinlichsten Stellung des O-Atoms entspricht. Die ermittelten Werte differieren je nach Annahme der wahrscheinlichsten Faltung bzw. Lage der Kette. Da keine der neuen Verbindungen jedoch alle die in der Einleitung genannten Strukturerefordernisse erfüllen, ist das Fehlen der so charakteristischen Sandelholznote bei den beobachteten, wohl aber z. T. holzigen Gerüchen leicht zu erklären.



Dank

Für die Aufnahme der GC/MS-Spektren danken wir Herrn Dr. A. Nikiforov (Institut für Organische Chemie der Universität Wien), für die Aufnahme der Gaschromatogramme Herrn G. Zinsberger. Dem Chefparfumeur der Firma Dragoco, Wien-Liesing, Herrn D. Braun, möchten wir für die organoleptische Evaluierung der neuen Riechstoffe sehr herzlich danken. Der Firma Dragoco, Wien-Liesing, sind wir für ihre freundliche Unterstützung zu Dank verpflichtet.

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer 237 (Bandenlagen in cm^{-1}), die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit dem Varian T 60 aufgenommen. Als Vergleichssubstanz diente TMS, die δ -Werte sind in ppm angegeben. Die Aufnahme der Massenspektren erfolgt auf einem Varian MATCH 7 Gerät (70 eV). Die präparativen Trennungen wurden mit Fertigplatten der Firma Merck: KGF 60 F₂₅₄, 2 mm, 20 × 20, Nr. 5717 durchgeführt.

4-Oxo-4-(3,3-dimethyl-2-exo-norbornyl)-buttersäureethylester (4)

1,00 g (4,21 mmol) **1** (nach Lit.³ bereitet) wurde mit 3 ml (7,38 mmol) EtOH und 0,5 ml konzentrierter Schwefelsäure in 100 ml CHCl_3 am Wasserabscheider 24 h erhitzt. Nach Beendigung wurde mit Wasser, wäßriger Hydrogencarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand im Kugelrohr bei 120 °C destilliert. Ausb.: 700 mg (62%), gelbe Flüssigkeit, n_D^{20} 1,4769. $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (252,12).

IR (NaCl-liquid film): 1720 (CO), 1740 (CO—O), 1370 und 1390 (gem. CH_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): COOCH_2 4,0 (m, 2 H), $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 1,2 (t, 3 H), COCH_2CH_2 2,5 (t, 4 H), gem. CH_3 0,9 und 1,12 (2s, 3 + 3 H).

MS (*m/e*, r. I.): 252 (M^+ , 25), 237 (7), 234 (75), 223 (2), 207 (89), 179 (6), 165 (3), 151 (72), 129 (36), 123 (100), 109 (32), 95 (7), 67 (28), 45 (9).

4-Hydroxy-4-(3,3-dimethyl-2-exo-norbornyl)-butanol (5)

200 mg (ca. 5 mmol) LiAlH_4 wurden in 25 ml absol. Ether in einem Rundkolben vorgelegt und unter ständigem Rühren 1,5 g (5,95 mmol) **4** in 10 ml absol. Ether langsam zugetropft, so daß der Ether mäßig siedete. Nach beendeter Zugabe wurde noch 1 h unter Rückfluß erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Ausb.: 950 mg (75%), leicht gelbliche, hochviskose Flüssigkeit. $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_2$ (212,11).

IR (NaCl-liquid film): 3400 (OH), 1370 und 1390 (gem. CH_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $-\text{OH}$ 2,8 (s, 2 H), CH_2OH und CHOH 3,6 (m, 3 H), $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 1,8 (m, 4 H).

MS (*m/e*, r. I.): 212 (M^+ , 2), 195 (18), 194 (5), 181 (2), 176 (2), 167 (5), 153 (12), 123 (18), 89 (100).

4-Hydroxy-4-(3,3-dimethyl-2-exo-norbornyl)-buttersäureethylester (6)

700 mg (2,7 mmol) **4** wurden in 5 ml 2-PrOH gelöst und nach Zugabe von 70 mg (1,75 mmol) NaBH_4 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden Wasser und HCl zugefügt, das Reaktionsgemisch mit Ether ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, wäßriger Bicarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Ethers verblieb eine hellgelbe, leicht viskose Flüssigkeit. Ausb.: 350 mg (59%). $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (254,12).

IR (NaCl-liquid film): 3400 (OH), 1750 (COOC_2H_5), 1370 und 1390 (gem. CH_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): OH 1,8 (s, 1 H), COOCH_2 und CHOH 4,0 (m, 3 H), CH_2CH_2 2,3 (m, 4 H).

MS (*m/e*, r. I.): 254 (M^+ , 7), 236 (7), 225 (2), 181 (5), 133 (7), 123 (100), 121 (16), 108 (41), 107 (22), 101 (32), 93 (18), 91 (22), 67 (18), 45 (16).

1-Oxo-1-(3,3-dimethyl-2-exo-norbornyl)-butanol-4 (7)

1,00 g (3,96 mmol) **4** wurden mit 291 mg (4,7 mmol) reinem Ethylenglycol und 0,1 g *p-TsOH* in 150 ml CHCl_3 am Wasserabscheider solange gekocht, bis sich kein Reaktionswasser mehr bildete. Danach wurde abgekühlt, mit verd. NaOH und Wasser gewaschen, mit Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft. So wurden 955 mg (85%) leicht gelbliches Ketal **8** erhalten. In einem 2-Hals-Rundkolben wurden 1,2 g (32 mmol) LiAlH_4 in 20 ml absol. Ether vorgelegt und unter ständigem Rühren eine Lösung von 955 mg (3,2 mmol) **8** in 15 ml absol. Ether so zugetropft, daß der Ether mäßig siedete. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 1 h unter Rückfluß erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Ausb.: 432 mg (52%), farbloses Öl. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (210,11).

IR (NaCl-liquid film): 3400 (OH), 1720 (CO), 1380 und 1360 (gem. CH_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): OH 3,4 (s, 1 H), CH_2OH 3,5 (m, 2 H), CH_2CH_2 1,8 (m, 4 H).

MS (*m/e*, r. I.): 210 (M^+ , 3), 195 (46), 179 (2), 165 (8), 151 (12), 131 (100), 87 (17), 59 (17), 45 (3).

2-(3,3-Dimethyl-2-exo-norbornyl)-tetrahydrofuran (9)

10 ml (10 mmol) *DIBAH* in *n*-Hexan wurden portionsweise einer auf -20°C gekühlten Lösung von 500 mg (2,4 mmol) **2** (nach Lit.³ bereitet) in 10 ml wasserfreiem Toluol zugefügt und 2 h gerührt. Nach dieser Zeit konnte keine Ausgangssubstanz mehr festgestellt werden (DC-Kontrolle). Hierauf wurde unter starkem Rühren auf eine Mischung von 12 g Eis und 4 ml Essigsäure gegossen und 25 ml CHCl_3 zugegeben, nach 10 min weitere 25 ml dieses Lösungsmittels zugefügt und bis zum Entstehen von 2 Phasen gerührt. Nach Trennung im Scheidetrichter wurde die organische Phase 2 \times mit Bicarbonatlösung und 1 \times mit Kochsalzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurden 350 mg (d. s. 69% Ausb.) eines gelblichen Öls (= **10**) gewonnen. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (210,11).

IR (NaCl-liquid film): 3 500 (OH), 1 370 und 1 390 (gem. CH_3).

210 mg (1 mmol) **10** und 500 mg (4,3 mmol) Triethylsilan wurden unter Inertgasatmosphäre auf -5°C gekühlt, dann 0,5 ml (4,0 mmol) einer etherischen BF_3 -Lösung zugegeben und bis zur vollständigen Umsetzung des Lactols gerührt (etwa 2 h, DC-Kontrolle). Nachdem die Mischung auf Raumtemperatur gebracht worden war, wurde mit 10 ml Bicarbonatlösung versetzt, die organische Phase abgetrennt, die wäßrige Phase ausgeethert und die vereinigten Extrakte mit Bicarbonat und NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand, eine gelbe, viskose Flüssigkeit, dünnschichtchromatographisch gereinigt. Laufmittel: Naphthabenzin: Diisopropylether = 1:1, Detektion: Anisaldehyd/Schwefelsäure, Elution mit Aceton. Ausb.: 90 mg (30%) **9**; hellgelbes, viskoses Öl. $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}$ (194,12).

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): CH-O —4,7 (m, 1 H), O-CH_2 —4,2 (t, 2 H), gem. CH_3 1,2 und 1,3 (2 s, 3 + 3 H).

MS: (*m/e*, r. I.): 194 (M^+ , 3), 166 (4), 152 (4), 123 (21), 83 (43), 71 (25), 43 (44).

3,3-Dimethyl-spiro(bicyclo[2.2.1]heptan-2-exo-2'-tetrahydrofuran) (11)

1. *Teilschritt*. Reduktion von **12** zum Lactol **13**: Wie bei der Darstellung von **10** angegeben, wurden hier eingesetzt und verarbeitet: 582 mg (3 mmol) **12**, 10 ml (10 mmol) *DIBAH* in *n*-Hexan. Ausb.: 450 mg (72%) eines farblosen Öls, das bei Raumtemperatur langsam zu weißen, wachsartigen Kristallen erstarrt. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (196,10). IR (NaCl-liquid film): 3 500 (OH), 1 370 und 1 390 (gem. CH_3).

2. *Teilschritt*. Reduktion von **13** zum Ether **11**: Wie bei der Darstellung von **9** angegeben, wurden hier eingesetzt und verarbeitet: 208 mg (1 mmol) **13**, 500 mg (4,3 mmol) Triethylsilan, 0,5 ml (4,0 mmol) etherische BF_3 -Lösung. DC-Reinigung: wie vorher. Ausb.: 50 mg (27%) hellgelbes, viskoses Öl. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$ (180,11).

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): gem. CH_3 0,97 und 1,10 (2 s, 3 + 3 H), O-CH_2 3,4 (t, 2 H).

MS (*m/e*, r. I.): 180 (M^+ , 35), 124 (8), 123 (7), 122 (15), 121 (16), 98 (100), 95 (17), 93 (6), 91 (23).

Literatur

21. Mitt.: Buchbauer G., Steigenberger U., Bauer E., Morbitzer A., Arch. Pharm. **316**, im Druck.
- Teil der Diplomarbeit von Wolczik A., Universität Wien, 1982.

- ³ *Buchbauer G., Hell I., Schindler K.*, *Monatsh. Chem.* **112**, 841 (1981).
- ⁴ *Naipawer R. E., Purzycki K. L., Shaffer G. W., Erickson R. E.*, Paper 178th Meeting of the American Chemical Society, Washington, September 1979.
- ⁵ *Brunke E. J.*, *Dragoco Report* **28**, 251 (1981).
- ⁶ *Gora J., Kotonska-Markowicz L., Gibka J., Brud W. S., Pilecki M.*, Paper, 9th Intern. Congr. of Essential Oils, Singapore, März 1983.
- ⁷ *Buchbauer G.*, *Monatsh. Chem.* **109**, 289 (1978).
- ⁸ *Ohloff G.*, *Fortschr. Chem. Forsch.* **12/2**, 212 (1969).
- ⁹ *Buchbauer G., Wiedenborn M.*, *Monatsh. Chem.* **111**, 1299 (1980).
- ¹⁰ *Buchbauer G.*, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 7.
- ¹¹ *Kaiser R., Lamparsky D.*, *Helv. Chim. Acta* **61**, 373 (1978).
- ¹² *Ina K., Sakato Y., Fukami H.*, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2777; *Könst W. M. B., Apeldoorn W., Boelens H.*, *Synth. Comm.* **10**, 899 (1980).
- ¹³ *Brown H. C., McFarlin R. F.*, *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 252 (1956).
- ¹⁴ *Bonner W. A.*, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 439 (1963).
- ¹⁵ *Pettit G. R., Ghatak U. R., Green B., Kasturi T. R., Piatak D. M.*, *J. Org. Chem.* **26**, 1685 (1961).
- ¹⁶ *Winterfeld E.*, *Synthesis* **1975**, 615.
- ¹⁷ *Kraus A. G., Frazier A. K., Roth D. B., Taschner M. J., Neuenschwander K.*, *J. Org. Chem.* **46**, 2417 (1981).
- ¹⁸ *Buchbauer G., Klissenbauer E.*, *Monatsh. Chem.* **109**, 499 (1978).
- ¹⁹ *Witkiewicz K., Chabudzinski Z.*, *Roczniki Chem., Ann. Soc. Chim. Polon.* **51**, 2155 (1977).
- ²⁰ *Buchbauer G., Vitek R., Hirsch M. C., Kurz Ch., Cech B., Vas E. M.*, *Monatsh. Chem.* **113**, 1433 (1982).
- ²¹ *Greem G. E., Wege D.*, *Tetrahedron* **22**, 2583 (1966).
- ²² *Fritzsche Dodge & Olcott, Inc.*, New York, Terinzageleggin 7901164 (1979); *Christenson Ph. A., Willis B. J.*, *J. Org. Chem.* **45**, 3068 (1980).