

δ -Santalolanaloga II**
Synthesen in der Isocamphanreihe, 28. Mitt. [1]

Gerhard Buchbauer*, **Susanne Dominici [2]**, **Helga Christiane Rohner [3]**
und **Franz Karner [4]**

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

(Eingegangen 21. Februar 1986. Angenommen 13. März 1986)

Syntheses in the Isocamphane Series, XXVIII. Analogues of δ -Santalol, II

The synthesis of 3-(3,3-dimethyl-2-*exo*-norbornyl)-2-methylprop-2-en-1-ol (**3**) and of 8-hydroxymethyl-8-methylcamphene (**4**) is described. **3** and **4** are analogues of δ -Santalol (**1**) with the allylic hydroxyl group in a position of two or three carbon atoms closer to the bicyclic nucleus compared to **1**. **4** is also an analogue to Patchenol® which is used sometimes to blend the patchouli oil. The odour impression of these compounds, of the pure *endo*-epimer of **3**, and of the *endo-exo*-mixture of **3** are described and compared with the odour of **1** and a further analogue whose synthesis has already been reported in a preceding paper [1].

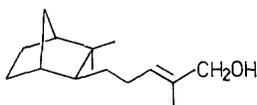
[*Keywords: Allylic alcohol; Allylic oxidation; Camphene; Camphoraceous odour; 3-(3,3-Dimethyl-2-*exo*-norbornyl)-2-methylprop-2-en-1-ol; Earthy odour; 8-Hydroxymethyl-8-methylcamphene; Isocamphane derivatives; Methylpatchenol; Osmophoric hydroxyl group; Selenium dioxide; Woody odour*]

Einleitung

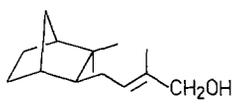
In Teil I dieser Arbeit (siehe vorhergehende Mitt. [1]) berichteten wir über die Synthese des zum δ -Santalol (**1**) analogen, um 1 C-Atom verkürzten Allylkohols **2** und beschrieben kurz den Geruchseindruck dieser neuen Verbindung: **1** weist einen schwachen, chemisch holzigen Duft auf [5], **2** riecht ähnlich, mit einer erdigen Note. Im zweiten Teil

** Auszugsweise vorgetragen auf der gemeinsamen wissenschaftlichen Tagung der ÖPhG und DPhG am 11. September 1986 in Innsbruck. Die Synthese von **4** wurde bereits am 15. März 1983 anlässlich des 9th International Congress of Essential Oils in Singapore vorgestellt.

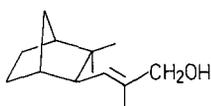
dieser Arbeit über δ -Santalolanaloga soll nun die Synthese der beiden noch fehlenden Allylalkohole **3** und **4** vorgestellt und ihr Geruchseindruck kurz beschrieben werden.



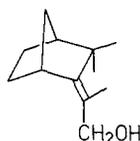
1



2



3



4

Ergebnisse und Diskussion

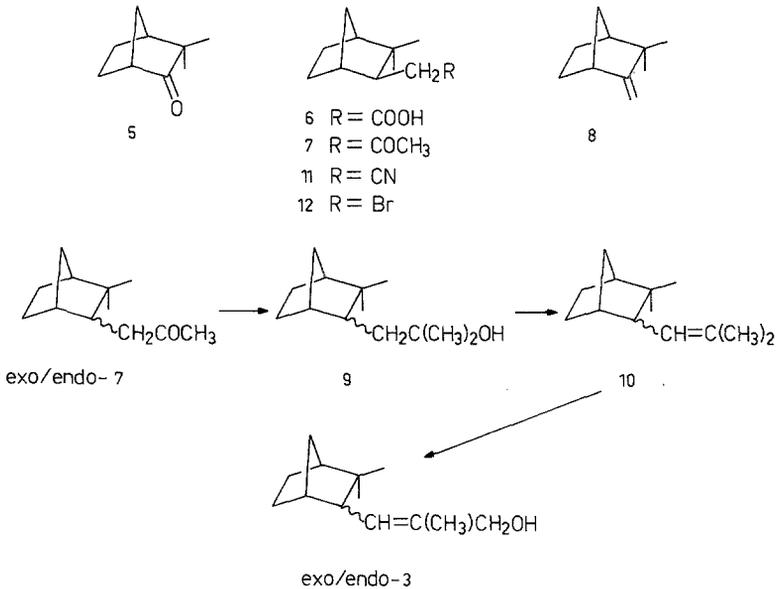
Synthese von 3-(3,3-Dimethyl-2-exo-norbornyl)-2-methylprop-2-en-1-ol (**3**)

Der Allylalkohol **3** besitzt eine 3-C-Atom-Seitenkette, so daß prinzipiell 3 Synthesemöglichkeiten in Erwägung gezogen wurden: a) Reaktion eines funktionalisierten bicyclischen Grundkörpers, wie etwa Camphenion (**5**), mit einem geeigneten 3-C-Atom Molekül, b) Verknüpfung eines Isocamphenilanylrestes mit einer 2-C-Atom-Einheit oder schließlich c) Verlängerung z. B. der 2-C-Atom-Seitenkette eines Derivates der Isocamphenilanylessigsäure (**6**) [1] um ein C-Atom.

Vor einigen Jahren beschrieben *Suga* und *Watanabe* [6] die Darstellung von *exo*- oder *endo*-**7**, indem sie Camphen (**8**) mit Dibenzoylperoxid und Acetaldehyd im Autoklaven reagieren ließen. Die Strukturzuordnung von **7**, ob *exo* oder *endo*, wurde jedoch nicht getroffen, so daß die beiden Autoren mit großer Wahrscheinlichkeit ein Epimerengemisch isolierten. Wir wiederholten die Herstellung von *exo/endo*-**7** aus **8** und benutzten dieses Keton als Modellsubstanz zur Darstellung von *exo/endo*-**3**. Durch *Grignard*-Reaktion von **7** mit Methylmagnesiumbromid zum tertiären Alkohol **9**, dessen Dehydratisierung zum Olefin **10** und abschließende SeO_2 -Oxidation wurde *exo/endo*-**3** in drei Schritten mit etwa 16%iger Gesamtausbeute hergestellt. Der neue Allylalkohol zeichnet sich durch einen camphrig-blumig-holzigen Duft aus.

Als Ausgangssubstanz für die Synthese von reinem, *exo*-konfiguriertem **3** wurde im Sinne des vorhin vorgestellten Synthesepinzips c)

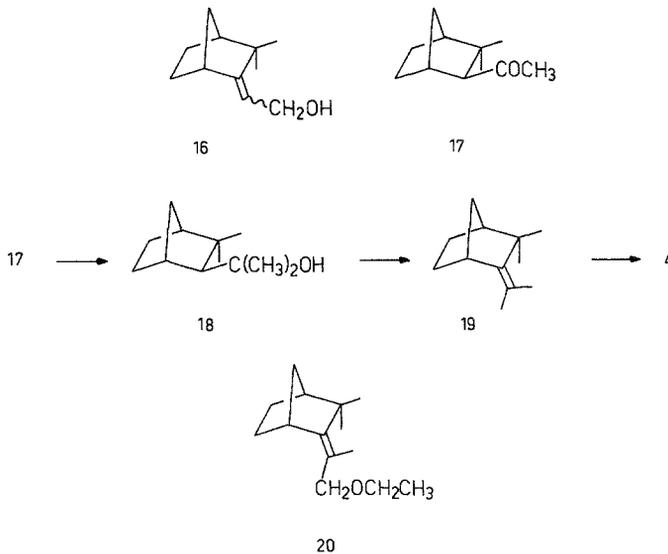
Isocamphenilanylacetonitril (**11**) [1] gewählt, das aus Bromid **12** [5] mit guter Ausbeute mittels Tetraethylammoniumcyanid/Acetonitril [7] erhältlich ist. **11** wurde nun nach *Grignard* mit Methylbromid in Ether zum



Keton **7** umgesetzt. Um eine möglichst hohe Ausbeute an **7** zu erhalten, hat sich das Arbeiten mit wenig Lösungsmittel, also unter möglichst konzentrierten Bedingungen als vorteilhaft erwiesen. Weiters wurde die Reaktionszeit auf 7 h verlängert. Hierauf wurde **7** nochmals unter den bereits erwähnten Bedingungen einer *Grignard*-Reaktion mit CH₃Br unterzogen und so in 58%iger Ausbeute der tertiäre Alkohol **13** als farblose Flüssigkeit gewonnen. Seine Dehydratisierung lieferte ohne Schwierigkeiten 3-(3,3-Dimethyl-2-*exo*-norbornyl)-2-methyl-2-propen (**14**). Im letzten Schritt erfolgte schließlich die Oxidation von **14** mit SeO₂ nach der von *Bhalerao* und *Rapoport* ausgearbeiteten Arbeitsvorschrift [8]. Nach genauer Reinigung durch DC wurde der Allylalkohol **3** mit einer Gesamtausbeute von ca. 26% ab dem *exo*-Keton **7** als schwach hellgelbe Flüssigkeit, mit leicht holzigem Geruch erhalten.

Andere Verfahren zur Herstellung der Titelverbindung **3** erwiesen sich als weniger günstig. So scheiterte die Isopropenylierung von Isocamphenilanaldehyd (**15**) [9] nach der Methode von *Posner* et al. [10] mittels Triphenylphosphin, Tetrabrommethan und Dimethylithiumcuprat ebenso wie *Wittig*reaktion von **15** mit Carboxyethylidentriphenylphosphoran [11], ein Verfahren, das sich zur Synthese von **1** [5] bestens bewährt hatte. Negativ verlief sowohl die *Grignard*-

schließlich nach 24 h Erhitzen unter Rückfluß den Allylalkohol **4** mit 67% Ausbeute. Bei kürzerer Reaktionsdauer oder einer Temperatur unter 80 °C ist die Bildung des Ethylethers **20** begünstigt. Nach Lit. [8] erhält man bei der allylischen Oxidation von substituierten Olefinen mit SeO_2 fast ausschließlich das *E*-Isomere, so daß dem neuen Alkohol die Struktur **4** zukommt. Dies kann auch NMR-spektroskopisch durch Messen eines *NO*-Effektes zwischen der *exo*-Methylgruppe des Bicyclus und der olefinischen Methylgruppe gezeigt werden.



Organoleptische Prüfung

Vergleicht man den Geruchseindruck von **1** mit jenem von **2**, **3**, *exo/endo*-**3**, *endo*-**3** [25] und **4**, so kann man deutlich die Abhängigkeit der Position der osmophoren Hydroxylgruppe von ihrer Entfernung zum Bicyclus erkennen: Je näher die allylische Hydroxylgruppe zum voluminösen Bicyclus rückt, desto stärker wird nicht nur der Geruch (was natürlich auch eine Folge der größeren Flüchtigkeit ist), sondern auch die camphrige Note, eine Eigenschaft der Isocamphanverbindungen, über die wir schon an anderer Stelle berichteten [26, 27]. **1** weist nur einen schwach chemisch-holzigen Duft auf, das um 1 C-Atom kürzere Analoge **2** riecht ähnlich, wobei aber bereits eine erdige Note zu erkennen ist. Interessant ist die Gegenüberstellung der um 2 C-Atome kürzeren zueinander epimeren Analogen **3** und *endo*-**3**, sowie der Epimerenmischung *exo/endo*-**3**:

Während sich der *exo*-konfigurierte Allylalkohol **3** durch einen holzigen Duft auszeichnet, hinterläßt die *endo*-Verbindung *endo-3* einen rein balsamig-holzigen Geruchseindruck, ohne camphrige oder erdige Nuancen. Bei *exo/endo-3* ist folglich der Mischgeruch beider Epimeren, nämlich camphrig-blumig-holzig, wahrzunehmen. Bei dem um 3 C-Atome kürzeren Allylalkohol und Patchenol®-Analogon **4** dominiert schließlich der Patchouliarakter nämlich camphrig-holzig-erdig, mit einer etwas helleren Tonalität und geringeren modrigen Nuance als bei **16**. Damit kann auch die im Zusammenhang mit der Synthese von **4** eigens aufgeworfene Frage, ob die zusätzliche Methylgruppe in **4** eine abschirmende Wirkung („Schirmeffekt“) auf die osmophore Hydroxylgruppe ausübt, mit Nein beantwortet werden.

Dank

Für die Aufnahme der Gaschromatogramme danken wir Herrn *G. Zinsberger*, für die GC/MS-Analysen und Massenspektren Herrn Dr. *A. Nikiforov* (Institut für organische Chemie der Universität Wien). Den Herren Prof. Dr. *E. Haslinger*, Dr. *W. Robien* und Dr. *W. Silhan* (Institut für Organische Chemie der Universität Wien) verdanken wir die Aufnahme der 250-MHz-¹H-NMR-Spektren auf einem vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung bereitgestellten Gerät (Projekt-Nr. 4009). Der Firma *Dragoco*, Wien-Liesing, danken wir für die freundliche Unterstützung und dem Chefparfümeur dieser Firma, Herrn *D. Braun*, möchten wir für die organoleptische Prüfung der neuen Substanzen danken.

Experimenteller Teil

Allgemeine Daten, Geräte etc.: siehe Lit. [1].

1-(3,3-Dimethyl-2-exo-norbornyl)-propan-2-on (7)

Zu 1.04 g (40 mmol) Magnesiumspänen und 30 ml absol. Ether wurde unter Rühren und Außenkühlung soviel CH₃Br eingeleitet, bis sich alles Magnesium aufgelöst hatte und anschließend 30 min unter Rückfluß erhitzt. Hierauf wurden 2.23 g (13.7 mmol) **11** [1] in 10 ml absol. Ether zugetropft, 7 h unter Rückfluß erhitzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach der Hydrolyse mit Eiswasser wurde die organische Phase abgetrennt, gereinigt, am Rotationsverdampfer der Ether verjagt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Weitere Reinigung durch SC: Stufensäule, 1 m Länge, stationäre Phase: Kieselsäuregel „Mallinckrodt“ — 100 mesh, mobile Phase: Cyclohexan:CHCl₃:MeOH = 6:3:1. Von 5 Zonen wurde die 3. Zone (Hauptanteil) als **7** identifiziert. Ausb.: 1.45 g (59%) einer gelben, öligen Flüssigkeit mit blumigem Geruch; Sdp._{0.5} 96—98 °C; *n*_D²⁴ 1.4950. C₁₂H₂₀O (180.32).

IR (NaCl-liquid film): 1 715 (C=O). ¹H-NMR (CDCl₃): gem. CH₃ 0.90 und 1.05 (2 s, je 3 H), COCH₃ 2.15 (s, 3 H). MS (*m/e*; r. I.): 180 (*M*⁺, 3), 162 (7), 123 (54), 111 (8), 109 (29), 95 (15), 81 (22), 69 (23), 67 (27), 43 (100), 41 (32).

3-(3,3-Dimethyl-2-exo-norbornyl)-2-methylpropan-2-ol (13)

0.641 g (26.4 mmol) Magnesiumspäne wurden mit 1.2 g (10.7 mmol) CH₃Br in 10 ml absol. Ether versetzt und zu dieser auf übliche Weise bereiteten *Grignard-*

Lösung 1.6 g (8.8 mmol) **7** in 10 ml absol. Ether zugefügt. Nach 4 h Erhitzen unter Rückfluß wurde wie üblich aufgearbeitet und im Kugelrohr destilliert. Ausb.: 1 g (57.4%); farblose Flüssigkeit; Sdp.₁ 125—129 °C; n_D^{23} 1.4915. C₁₃H₂₄O (196.37).

IR (NaCl-liquid film): 3 390 (OH). ¹H-NMR (CDCl₃): gem. CH₃ 0.95 und 1.05 (2 s, je 3 H), C(OH)(CH₃)₂ 1.30 (s, 6 H). MS (*m/e*; r. I.): 178 (*M*⁺-18, 3), 163 (8), 137 (35), 123 (43), 109 (56), 107 (36), 95 (69), 81 (44), 69 (52), 67 (63), 59 (100), 41 (75).

3-(3,3-Dimethyl-2-exo-norbornyl)-2-methylprop-2-en (14)

490 mg (2.5 mmol) **13** wurden wie in Lit. [1] beschrieben dehydratisiert. Ausb.: 360 mg (80%); farblose Flüssigkeit; Sdp._{0.5} 130—133 °C; n_D^{23} 1.4965. C₁₃H₂₃ (178.53).

IR (NaCl-liquid film): 1 680 (C=C). ¹H-NMR (CDCl₃): gem. CH₃ 0.80 und 1.08 (2 s, je 3 H), =C—CH₃ 1.65 und 1.85 (2 s, je 3 H), =CH 5.02 (s, 1 H, ³*J* = 10 Hz).

3-(3,3-Dimethyl-2-exo-norbornyl)-2-methyl-prop-2-en-1-ol (3)

Wie in Lit. [1] beschrieben wurden eingesetzt und verarbeitet: 360 mg (2 mmol) **14** und 100 mg (1.3 mmol) SeO₂ in 30 ml absol. Ethanol, 50 mg (1.3 mmol) NaBH₄ in 5 ml Methanol. Ausb.: 216 mg (55%); hellgelbe Flüssigkeit mit leicht holzigem Geruch; Sdp.₁ 126—129 °C; n_D^{22} 1.4911. C₁₃H₂₂O (194.35).

IR (NaCl-liquid film): 3 315 (OH), 1 680 (C=C), 860, 780 (=CH). ¹H-NMR (CDCl₃): gem. CH₃ 0.85 und 1.10 (2 s, je 3 H), =C—CH₃ 1.76 (s, 3 H), CH₂OH 4.02 (m, 2 H), =CH 5.18—5.09 (m, 1 H). MS (*m/e*; r. I.): 194 (*M*⁺, 17), 176 (5), 161 (7), 151 (6), 123 (13), 121 (12), 109 (25), 107 (42), 95 (33), 81 (56), 67 (78), 59 (100), 43 (45), 41 (57).

exo/endo-1-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-propan-2-on (exo/endo-7)

Nach Lit. [6] wurden eingesetzt und verarbeitet: 27 g (200 mmol) Camphen, 44 g (= 56 ml, 1 mol) Acetaldehyd, 4.8 g (20 mmol) Dibenzoylperoxid. Ausb.: 6.1 g (17.1%); farblose Flüssigkeit; Sdp._{0.5} 95—100 °C; n_D^{22} 1.4803 (Lit. [6]: 1.4801).

exo/endo-3-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-2-methylpropan-2-ol (9)

Wie zur Darstellung von **13** beschrieben wurden eingesetzt und verarbeitet: 0.85 g (35 mmol) Mg-Späne, 40 ml absol. Ether, gasförmiges CH₃Br, 5.0 g (27.7 mmol) *exo/endo-7* in 40 ml absol. Ether. Ausb.: 4.5 g (82.6%); farbloses Öl; n_D^{22} 1.4877.

exo/endo-3-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-2-methylprop-2-en (10)

Wie vorhin beschrieben wurden eingesetzt und verarbeitet: 2.5 g (12.7 mmol) **9**, 0.7 g *p*-Toluolsulfonsäure, 60 ml absol. Benzol. Ausb.: 1.6 g (70.5%); farbloses Öl; n_D^{22} 1.4808.

exo/endo-3-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-2-methylprop-2-en-1-ol (exo/endo-3)

Wie vorhin beschrieben wurden eingesetzt und verarbeitet: 1 g (5.6 mmol) **10**, 0.3 g (2.8 mmol) SeO₂, 60 ml Ethanol, 0.1 g (2.5 mmol) NaBH₄, 20 ml Methanol. Ausb.: 0.30 g (27.5%) *exo/endo-3*; n_D^{23} 1.5041.

Dimethylcamphen (19)

Nach Lit. [24] wurden eingesetzt und verarbeitet: 1.46 g (60 mmol) Magnesiumspäne, 5.4 g (57 mmol) Methylbromid, 7.9 g (47.5 mmol) **17**. Nach der Vakuumdestillation (Sdp.₁₄ 99—104 °C) wurden die erhaltenen 7.5 g (d. s. 86.7% Ausb.) an **18** wie schon vorhin beschrieben dehydratisiert. Ausb.: 4.77 g (70.6%) farbloses Öl; Sdp.₂₅ 90—100 °C; n_D^{23} 1.4805; d_4^{22} 0.8734. C₁₂H₂₀ (164.29).

¹H-NMR (CCl₄): gem. CH₃ 0.95 und 1.1 (2 s, je 3 H), =C—CH₃ 1.7 und 1.77 (2 s, je 3 H). MS (*m/e*; r. I.): 164 (*M*⁺, 67), 149 (21), 121 (96), 109 (8), 107 (100), 106 (96), 105 (44), 91 (63), 81 (26), 79 (42), 67 (23).

2-(3,3-Dimethyl-2-norbornyliden)-propan-1-ol (8-Hydroxymethyl-8-methylcamphen; Methylpatchenol) (4)

1 g (2.02 mmol) **19** wurden auf 50 °C vorgewärmt und innerhalb von 30 min in eine heiße Lösung von 333 mg (1 mmol) SeO₂ in 3 ml Ethanol zugetropft und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Hierauf wird das gefällte Selen abgetrennt, mit Ether extrahiert und die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Kugelrohrdestillation und nachfolgende präp. DC auf mehreren Platten mit Hexan: Ethylacetat = 8:2 als Fließmittel lieferte 0.73 g (d. s. 66.5% Ausb.) **4** als farbloses, sehr viskoses Öl (Sdp.₁₆ 155—160 °C), das nach langem Stehen in feinen Nadelchen auskristallisiert. Schmp. 56—59 °C. C₁₂H₂₀O (180.29).

IR (KBr): 3 450 (=H), 1 650 (C=C), 1 375 und 1 366 (gem. CH₃). ¹H-NMR (CCl₄): gem. CH₃ 0.85 und 1.1 (2 s, je 3 H), —CH₂OH 3.52 (m, 2H). MS (*m/e*; r. I.): 180 (*M*⁺, 37), 165 (20), 162 (18), 147 (21), 137 (24), 123 (100), 119 (29), 109 (74), 107 (46), 95 (41), 91 (58), 81 (35), 67 (43).

Literatur

- [1] Buchbauer G, Püspök G, Angermayer A, Silbernagel E, Manz M (1987) Monatsh Chem 118: 387
- [2] Teil der Diplomarbeit von Dominici S (1981) Universität Wien
- [3] Teil der Diplomarbeit von Rohner HCh (1981) Universität Wien
- [4] Teil der Diplomarbeit von Karner F (1984) Universität Wien
- [5] Buchbauer G (1978) Monatsh Chem 109: 289
- [6] Suga K, Watanabe S (1967) Austr J Chem 20: 2033
- [7] Kobler H, Schuster KH, Simchen G (1978) Liebigs Ann Chem 1978: 1946
- [8] Bhalerao UT, Rapoport H (1971) J Am Chem Soc 93: 4835
- [9] Buchbauer G (1978) Monatsh Chem 109: 3
- [10] Posner GH, Loomis GL, Sawaya HS (1975) Tetrahedron Lett 1975: 1373
- [11] Lewis RG, Gustafson DH, Erman WF (1967) Tetrahedron Lett 1967: 401
- [12] Mousseron-Canet M, Mousseron M (1956) Bull Soc Chim Fr 1956: 391
- [13] Buchbauer G, Rohner HCh, Zehetner J (1985) Paper 9th International Congress Essential Oils, March 13–17 1983, Singapore: Proceedings (Publ 1985), part 4, p 188
- [14] Langlois G (1919) Ann Chim (Paris) (9) 12: 290
- [15] Ritter JJ, Vlases G Jr (1942) J Am Chem Soc 64: 583
- [16] LoCicero JC, Johnson RT (1952) J Am Chem Soc 74: 2094
- [17] Allard J, Darsouze A (1959) Bull Soc Chim Fr 1959: 1410
- [18] Janes JF, Jagers BG, Curtis AJ (1972) US Patent 3673120
- [19] Beets MGJ, Meerburg W, van Essen H (1959) Rec Trav Chim Pays-Bas 78: 570

- [20] *Buchbauer G, Hana GW, Koch H* (1976) *Monatsh Chem* 107: 387
- [21] *Gassmann PG, Talley J* (1975) *Tetrahedron Lett* 1975: 3773
- [22] *Banhdai B, Schöllkopf U* (1973) *Angew Chem* 85: 861
- [23] *Oldenzil OH, van Leusen AM* (1974) *Tetrahedron Lett* 1974: 163 und 167
- [24] *Buchbauer G, Hana GW, Koch H* (1978) *Arch Pharm* 311: 24
- [25] *Vitek R, Buchbauer G* (1985) *Monatsh Chem* 116: 801
- [26] *Buchbauer G, Wiltshko M* (1978) *J Soc Cosmet Chem* 29: 307; *Buchbauer G* (1979) *Arzneimittelforschung* 29: 1500
- [27] *Vitek R, Buchbauer G* (1985) *J Soc Cosmet Chem* 36: 381