

Zur Synthese von Homocamphenilansäure

Synthesen in der Isocamphanreihe, 29. Mitt. [1]

Gerhard Buchbauer*, Helmut Spreitzer [2] und Margit Kurz [3]

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

(Eingegangen 27. Juni 1986. Angenommen 25. August 1986)

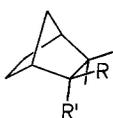
Synthesis of Homocamphenilanic Acid

Syntheses of the title compound and of some of its derivatives are described. Homocamphenilanic acid could not be obtained by a *Diels-Alder* reaction of cyclohexadiene with an appropriate dienophile but is easily accessible via homocamphene by hydroboration of this homoterpene and subsequent oxidation of the reaction product.

(*Keywords: Bicyclo[2.2.2]octanes; Cyclohexadiene; Diels-Alder reaction; 3,3-Dimethylbicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylic acid, derivatives of; Homocamphene; Homocamphenilone*)

Einleitung

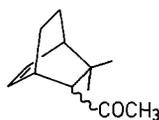
Isocamphenilansäure (1) [4] und Camphenilansäure (2) [5] sind kristalline, stabile Verbindungen und als Ausgangssubstanzen für Synthesen von Arznei- und Riechstoffen in der Isocamphanreihe von großer Bedeutung [6—11]. Unser Interesse an Homonorbornanverbindungen* [12, 13] bewog uns, nun auch die Darstellung der entsprechenden 3,3-



1 R = COOH
R' = H



3



4

2 R = H
R' = COOH

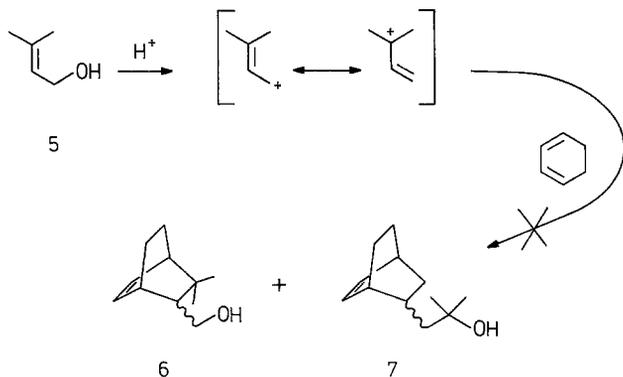
* *Anmerkung:* Zur Verwendung der Vorsilbe „Homo-“ im Zusammenhang mit Norbornanen siehe Lit. [13] und Fußnote in Lit. [12].

Dimethylbicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäure (Homocamphenilansäure) (**3**) zu versuchen, um so einen Zugang zu biologisch aktiven Wirkstoffen der Homonorbornanreihe zu eröffnen.

Ergebnisse und Diskussion

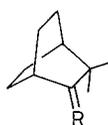
Für die Darstellung von **3** schien die Synthese in Analogie zu jener von **1** [14] vielversprechend zu sein und **3** sollte daher durch *Diels-Alder*-Reaktion von Cyclohexadien und Mesityloxid via **4** ebenfalls in wenigen Schritten erhalten werden können.

In Lit. [15] wird wohl bereits über einen Versuch dieser *Diels-Alder*-Reaktion berichtet, ohne jedoch nähere Angaben über die Reaktionsbedingungen oder über eine etwaige Verwendung eines Katalysators anzuführen. Da die analoge Reaktion zwischen Cyclopentadien und Mesityloxid zeigte [14, 16], daß die Wahl der Temperatur und des Katalysators bestimmend für das Verhältnis zwischen Polymeren und dem zu erwartenden Adduktkeeton ist, erschien es angebracht, die *Diels-Alder*-Reaktion von Cyclohexadien mit Mesityloxid zu wiederholen. Es gelang jedoch nicht, trotz Variation sämtlicher Reaktionsparameter und trotz Katalyse durch *Lewis*-Säuren, Cyclohexadien (nach Lit. [17] bereitet) mit Mesityloxid im gewünschten Sinne zu **4** umzusetzen. Ebenso scheiterte der Versuch, Seneciosäure (in Anlehnung an Lit. [18]), Seneciosäurenitril oder Seneciosäuremethylester an Cyclohexadien zu addieren [3]. Ohne Erfolg verlief die Katalyse dieser *Diels-Alder*-Reaktion mit Kation-Radikalen [19] und schließlich gelang es auch nicht, Prenol (**5**) in einer Pentan/Wasser-Mischung unter *p-TosOH*-Katalyse nach *Hoffmann* [20] mit diesem Dien zu der Mischung aus **6** + **7** umzusetzen. Über nachfolgende Oxidation von **6** zu **3** wäre eine leichte Abtrennung von **7** möglich gewesen.

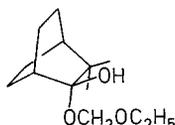


Da ein einfacher Zugang zu **3** auf diese Art und Weise nicht möglich war, wurde versucht, Homocamphenilon (**8**) [12] mit Tosylmethylisocyanid in das entsprechende Nitril **9** überzuführen [21]. Diese Reaktion scheiterte jedoch ebenso, wie der Versuch, aus **8** via **10** mit Ethoxymethylmagnesiumchlorid nach *Botton* [22] den zum Camphenilanaldehyd homologen Aldehyd **11** herzustellen. Verantwortlich für das Scheitern dieser Carbonylreaktionen dürfte die durch die geminale Dimethylgruppe und die *syn*-Wasserstoffe der Ethylenbrücke verursachte sterische Hinderung sein.

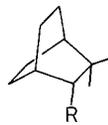
Deshalb wurde das aus **8** leicht zugängliche Homocamphen (**12**) [12] einer Hydroborierung unterzogen und mit guter Ausbeute in den Alkohol **13** übergeführt, der sich mit Pyridiniumchlorochromat zum Aldehyd **11** bzw. mit KMnO_4 zur Titelverbindung **3** oxidieren ließ. Umsetzung von **3** mit Diazomethan lieferte den Methylester **14**. Sowohl **3** als auch die von dieser Säure abgeleiteten Derivate weisen einen intensiven camphrigen Geruch auf.



8 R=O
12 R=CH₂



10



3 R = COOH
9 R = CN
11 R = CHO
13 R = CH₂OH
14 R = COOCH₃

Dank

Für die Aufnahme der Gaschromatogramme und Massenspektren danken wir den Herren *G. Zinsberger* (Institut für Pharmazeutische Chemie) und *Dr. A. Nikiforov* (Institut für Organische Chemie der Universität Wien). Der Firma *Dragoco*, Wien, Liesing, danken wir für ihr Interesse an unseren Arbeiten.

Experimenteller Teil

Allgemeines: siehe Lit. [23]. Schmelzpunkte von sublimierenden Verbindungen wurden nach Einschmelzen in ein Glasröhrchen mit dem Elektrothermal-Melting-Point-Apparatus bestimmt. NMR-Spektren: δ -Werte in ppm, *TMS* als innerer Standard. IR-Spektren: Bandenlagen in cm^{-1} .

3,3-Dimethylbicyclo[2.2.2]octan-2-methanol (13)

In einem Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Gaseinleitungsrohr werden 2.5 g (16.67 mmol) Homocamphen (**12**) [12] in 20 ml absol. *THF* gelöst und über das Gaseinleitungsrohr mit dem Diborangenerator, bestehend aus Dreihalskolben und Tropftrichter mit Druckausgleich, verbunden. Im Diborangenerator werden

5 g (40.65 mmol) frisch destilliertes Bortrifluorid-Etherat in 5 ml absol. Diglyme vorgelegt und durch langsames Zutropfen einer Lösung von 0.63 g (16.66 mmol) Natriumborhydrid in 20 ml Diglyme wird Diboran erzeugt, das im langsamen Argonstrom in die Homocamphenlösung übergeleitet wird. Die Reaktionslösung wird im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Überschüssiges Diboran wird über den Rückflußkühler in eine Aceton-Lösung geleitet. Nach der vollständigen Zugabe der Natriumborhydrid-Lösung wird der Diborangenerator noch 1.5 h im langsamen Argonstrom auf 70–80 °C erwärmt. Die Leitung zum Diborangenerator wird nun unterbrochen und die Reaktionsmischung noch über Nacht weitergerührt. Überschüssiges Hydrid wird durch vorsichtige Zugabe von Wasser zerstört (2 ml). Man setzt anschließend 2 ml 3 N Natronlauge zu und erwärmt auf 30–50 °C während man 2 ml 30%ige Wasserstoffperoxidlösung zutropft. Nach einstündigem Nachrühren bei 30–50 °C wird mit Ether extrahiert, die Extrakte mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Ausb.: 2.65 g (95%) **13**; farblose Kristalle; Schmp. 144–146 °C (nach Sublimation). C₁₁H₂₀O (168.28). IR (KBr): 3 320.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.0 (s, 3 H, CH₃), 1.1 (s, 3 H, CH₃), 3.7 (m, 2 H, CH₂-OH).

MS (*m/e*; *r. I.*): 168 (7.7%, *M*⁺), 150 (36), 137 (34), 107 (45), 95 (37), 81 (100), 69 (34), 55 (44).

3,3-Dimethylbicyclo[2.2.2]octan-2-carbaldehyd (**11**)

0.97 g (4.5 mmol) Pyridiniumchlorochromat werden in 7 ml absol. Dichlormethan unter Inertgasatmosphäre suspendiert. Man gibt nun 504 mg (3.0 mmol) Alkohol **13** in 3 ml absol. Dichlormethan zu, rührt 1.5 h bei Raumtemperatur, versetzt mit 10 ml absol. Ether und dekantiert. Der unlösliche Rückstand wird noch mehrmals mit 10 ml Portionen von absol. Ether gewaschen. Die vereinigten Etherlösungen werden durch Celite® filtriert und eingedampft. Ausb.: 4.55 mg (95%) farbloses Öl. C₁₁H₁₈O (166.27). IR (KBr): 1 710.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.17 (s, 3 H, CH₃), 1.28 (s, 3 H, CH₃), 9.95 (d, 1 H, *J* = 2 Hz).

3,3-Dimethylbicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäure (Homocamphenlansäure) (**3**)

504 mg (3.0 mmol) Alkohol **13** werden in einer wäßrigen Lösung von 20 ml Wasser und 86 mg (1.54 mmol) Ätzkali suspendiert. Innerhalb von 6 h werden 850 mg (5.38 mmol) KMnO₄ in kleinen Portionen zugesetzt. Man filtriert, verdünnt mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und extrahiert mehrmals mit Ether. Anschließend säuert man die wäßrige Lösung mit 2 N HCl an, schüttelt mit Ether aus, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und dampft nach dem Abfiltrieren des Trocknungsmittels den Ether ab. Ausb.: 260 mg (45%) **3**; weiße Kristalle; Schmp. (aus Chloroform): 132 °C. C₁₁H₁₈O₂ (182.27). IR (KBr): 1 685.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.1 (s, 3 H, CH₃), 1.21 (s, 3 H, CH₃), 2.27 (s, 1 H, H—C—COOH), 10.0 (m, 1 H, COOH).

MS (*m/e*; *r. I.*): 182 (*M*⁺, 7), 122 (46), 101 (29), 97 (12), 86 (17), 81 (18), 79 (18), 70 (13), 67 (14), 56 (15), 55 (21), 43 (100).

3,3-Dimethylbicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäuremethylester (**14**)

90 mg (5 mmol) Säure **3** werden in 5 ml Methanol/Wasser (10/1) gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren mit etherischer Diazomethanlösung versetzt bis eine schwache Gelbfärbung bestehen bleibt. Nun dampft man im Vakuum ein und

nimmt den Rückstand in Ether auf. Anschließend wird mit 2 *N* NaOH und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Ausb.: 65 mg (65%)
14; farbloses Öl. C₁₂H₂₀O₂ (196.30). IR (NaCl, liquid film): 1725.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.99 (s, 3 H, CH₃), 1.17 (s, 3 H, CH₃), 2.21 (s, 1 H, H—C—COOCH₃), 3.65 (s, 3 H, COOCH₃).

MS (*m/e*; r. I.): 196 (*M*⁺, 20), 122 (79), 115 (100), 100 (58), 93 (16), 83 (22), 81 (30), 79 (25), 67 (23), 55 (29).

Literatur

- [1] 28. Mitt., *Buchbauer G, Dominici S, Rohner HCh, Karner F* (1987) *Monatsh Chem* 118: 511
- [2] *Spreitzer H* (1985) Dissertation, Universität Wien
- [3] *Kurz M* (1978) Diplomarbeit, Universität Wien
- [4] *Hana GW, Buchbauer G, Koch H* (1976) *Monatsh Chem* 107: 945
- [5] *Buchbauer G, Haslinger E, Robien W, Vitek R* (1983) *Monatsh Chem* 114: 113
- [6] *Buchbauer G* (1978) *Monatsh Chem* 109: 289
- [7] *Buchbauer G, Püspök G, Angermayer A, Silbernagel E, Manz M* (1987) *Monatsh Chem* 118: 387; und dort zitierte Literatur
- [8] *Buchbauer G* (1979) *Arzneim-Forsch* 29: 1500
- [9] *Buchbauer G, Steigenberger U, Bauer E, Morbitzer A* (1984) *Arch Pharm* 317: 176
- [10] *Vitek R, Buchbauer G* (1985) *Monatsh Chem* 116: 801
- [11] *Vitek R, Buchbauer G* (1985) *J Soc Cosmet Chem* 36: 381
- [12] *Spreitzer H, Schiffer Ch, Buchbauer G* (1986) *Liebigs Ann Chem* 1578
- [13] *Buchbauer G, Spreitzer H* (1986) In: *Brunke EJ* (ed) *Progress in essential oil research*. de Gruyter, Berlin, p 349
- [14] *Buchbauer G, Hana GW, Koch H* (1976) *Monatsh Chem* 107: 387
- [15] *Azanovskaya MM, Emel'yanov NP, Kudryaskova ND, Romanovskaya CP* (1965) *Dokl Akad Nauk Belorussk SSR* 9: 97; *Chem Abstr* 63: 2919
- [16] *Bachner J, Huber U, Buchbauer G* (1981) *Monatsh Chem* 112: 679
- [17] *Zupancic BG, Wucherpfennig W* (1967) *Chem Ber* 100: 1764
- [18] *Alder K, Roth W* (1957) *Chem Ber* 90: 1830
- [19] *Belville DJ, Wirth DD, Bauld NL* (1981) *J Am Chem Soc* 103: 718
- [20] *Ernst H, Hoffmann HMR* (1980) *Angew Chem* 92: 861
- [21] *Oldenziel OH, van Leusen AM* (1973) *Tetrahedron Lett* 1357
- [22] *de Botton M* (1973) *Bull Soc Chim Fr* 2472
- [23] *Spreitzer H, Buchbauer G* (1984) *Helv Chim Acta* 67: 1112