

Bishomocamphenilone, Bishomocamphen und Bishomocamphenilansäure: Synthesen in der Isocamphanreihe, 32. Mitt. [1]¹

Gerhard Buchbauer*, **Helmut Spreitzer**, **Friederike Zechmeister-Machhart²**
und **Martha Pleßl³**

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

**Bishomocamphenilone, Bishomocamphene and Bishomocamphenilanic Acid:
Syntheses in the Isocamphane Series, XXXII**

Summary. Syntheses of the title compounds are described and their olfactive properties discussed. Bishomocamphenilone (**2**) has been prepared by a Diels-Alder reaction of acrylonitril and cycloheptadiene-1,3 via the bicyclonitril **5** which upon geminal chlorination and alkaline oxidation furnished the bishomonorbornanone **9** which then could be transformed into **2** by twofold methylation. **14** has been prepared by action of *MeLi* upon **2** and bishomocamphene by dehydration of **14**. Hydroboration of this olefine **3** yielded the alcohol **15**, which could be oxidized to the corresponding aldehyde **13** and bishomocamphenilanic acid (**4**). The configurations of all new compounds has been ascertained.

Keywords. Bishomonorbornane derivatives; Camphoraceous odour; Diels-Alder reaction; 7,7-Dimethylbicyclo[3.2.2]nonane derivatives; 6,6-Dimethyl-7-methylen-bicyclo[3.2.2]nonane; Earthy odour; 6-*exo*-7,7-Trimethylbicyclo[3.2.2]nonan-6-ol; Propano bridge; Cycloheptadiene-1,3.

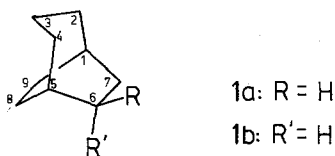
Einleitung

Für Studien von Struktur-Wirkungs-Beziehungen ist es sinnvoll, eine als Leitsubstanz gewählte Verbindungstypen systematisch umzuformen. So wurde bisher in unserem Arbeitskreis für die Synthese von bicyclischen Arznei- und Riechstoffanaloga das Norbornangerüst (Bicyclo[2.2.1]heptan) in bezug auf die Brücke verschiedentlich abgewandelt (z. B. 7-Oxa-norbornan [1], Homo-norbornan [4]; zur Verwendung der Vorsilbe „Homo“ im Zusammenhang mit Norbornanen siehe Fußnote in Lit. [5]; sinngemäß ist dann auch das Präfix „Bishomo-“ anzuwenden). Eine neue, interessante Modifikation stellt die Einführung einer Propanobrücke anstelle der Methanobrücke dar, wie z. B. die Synthese von Bishomonorbornanen, also Bicyclo[3.2.2]nonanderivaten.

¹ Herrn Prof. Dr. U. Schmidt mit herzlichen Grüßen zum 65. Geburtstag gewidmet

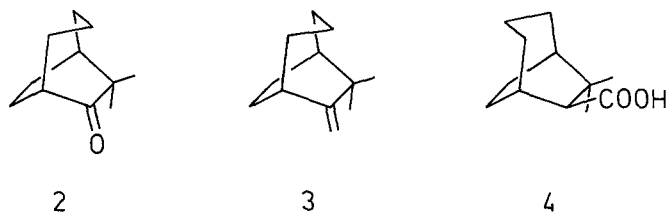
² Siehe Lit. [2]

³ Siehe Lit. [3]



Das Bicyclo[3.2.2]nonan-System (**1**) besteht aus einem Twist-Sessel-Siebenring, einem Twist-Wanne-Siebenring und einem Twist-Wanne-Sechsring. Bei Einführung eines Substituenten in Position 6 treten Isomere auf. Ist der Substituent R' *cis*-ständig zur Ethanobrücke angeordnet, wie in **1 a**, wird er mit „*exo*“ bezeichnet, *trans*-ständig, wie in **1 b**, dagegen mit „*endo*“. Diese Nomenklatur lehnt sich an die Bezeichnung von [x.y.1]Bicyclen an, bei denen der der kleineren Kohlenstoffbrücke zugewandte Substituent „*exo*“ genannt wird (zitiert nach [6]).

Im Rahmen dieser Arbeit soll nun über die Synthese einiger Bishomonorbornane, nämlich der Titelverbindungen Bishomocamphenilon (**2**)⁴, Bishomocamphen (**3**) und Bishomocamphenilansäure (**4**) und einiger weiterer Derivate berichtet und ihr Geruchseindruck diskutiert werden.



Ergebnisse und Diskussion

Als Ausgangssubstanz zur Synthese von Bishomocamphenilon (**2**) und weiteren Derivaten der Bishomocamphenilanreihe wählten wir das bereits beschriebene [7] bicyclische Nitril **5**, das aus Cycloheptadien-1,3 und Acrylnitril in einer Diels-Alder-Reaktion gewonnen werden kann. Das Dien selbst ist durch Reduktion von Tropiliden mit Lithium in NH_3 -liqu. leicht erhältlich [8]. Obwohl wir bereits über gute Erfahrungen mit dem Ketenäquivalent α -Chloracrylnitril im Hinblick auf die Darstellung von bicyclischen Ketonen durch Umwandlung der Chlornitrilgruppe in das Carbonyl berichten können [9, 10], wollten wir dem in Lit. [11] angeführten Nachteil bei der Diels-Alder-Reaktion von α -Chloracrylnitril mit weniger reaktiven Dienen — wie eben Cycloheptadien-1,3 (Entstehen von teerartigen Polymeren beim Erhitzen) — ausweichen und setzten daher Acrylnitril mit diesem Dien im Autoklaven bei 170°C zu **5** um.

In einem weiteren Experiment versuchten wir auch, Acrolein an Cycloheptadien-1,3 in einer [4 + 2]Cycloreaktion zu addieren und zu dem bereits beschriebenen [7] Formylderivat **6** zu gelangen.

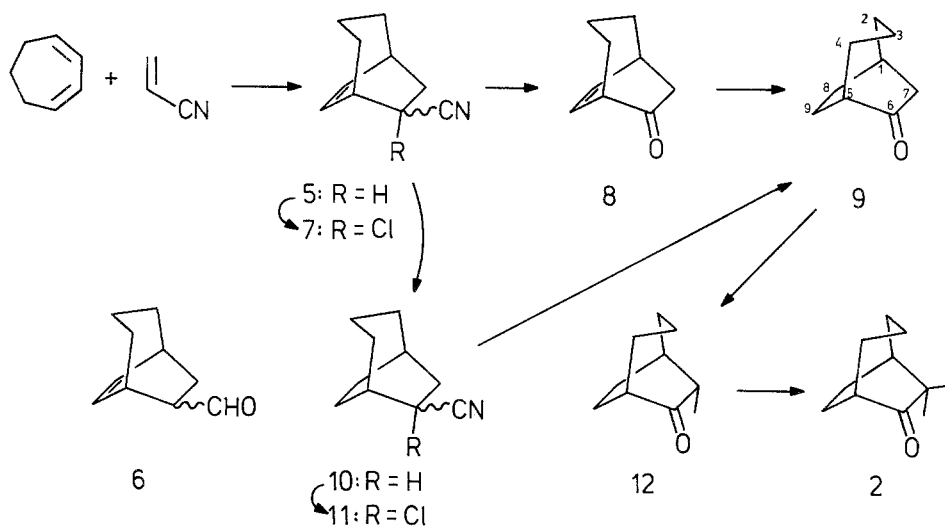
⁴ In anderem Zusammenhang bereits am 10. Intern. Congress of Essential Oils am 18. November 1986 in Washington D.C. vorgetragen.

Bei dieser Addition wurde aber erneut die deutlich geringere Aktivität von Cycloheptadien-1,3 verglichen mit jener von Cyclohexadien-1,3 und Cyclopentadien beobachtet und **6** in nur bescheidener Ausbeute erhalten, so daß wir bei der zuerst genannten Synthesevariante zum Aufbau des Bicyclo[3.2.2]nonansystems verblieben.

Die Umwandlung von **5** in das bicyclische Keton **8** gelang durch Halogenierung des *sec.* Nitrils **5** mit PCl_5 [12] zu **7** und nachfolgender Hydrolyse dieses Chloronitrils mit *DMSO* in heißer, conc. Kalilauge bzw. mit alkoholischer Na_2S -Lösung unter Rückfluß [22]. Hydrierung von **8** mit Pd/C in Methanol lieferte schließlich Bishomonorbornan-6-on (**9**).

Für die Umwandlung des Chloronitrils **7** zum Keton **8** wurden hier Bedingungen verwendet, die eine Begünstigung der $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion erwarten ließen, und zwar aufgrund der Fähigkeit von *DMSO*, die Nucleophilie von Anionen zu erhöhen — ganz im Gegensatz zu protischen Lösungsmitteln, die $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktionen fördern. Dies wurde auch früher [13] bestätigt, wobei in wäßriger KOH eine deutliche Ausbeuteverminderung gegenüber der Umsetzung in *DMSO* eintrat. Falls die Umwandlung von **7** in **8** trotz Verwendung dieses günstigeren Lösungsmittels nicht vollständig abläuft, muß man das Keton **8** mittels Girard-T-Reagens reinigen. Versuche zur Reinigung mittels Flash-Chromatographie [14] hatten sich nicht bewährt.

Die Hydrierung der Doppelbindung wurde auch schon anschließend an die Diensynthese durchgeführt und dann **10** über **11** in **9** umgewandelt. Es zeigte sich jedoch, daß diese Hydrierung zu einem späteren Zeitpunkt geringe Vorteile in bezug auf die Ausbeute und Reinheit der Zwischenprodukte erbrachte.



Vom Keton **9** sind mehrere Konformationen denkbar, wobei diejenige energetisch und sterisch begünstigt erscheint, in welcher die C_3 -Methylengruppe nach der Carbonylgruppe gerichtet ist, da hier das sp^2 -C-Atom dem Platzbedarf der C_2 — C_3 — C_4 -Wasserstoffe in weit größerem Umfang entgegenkommen kann, als dies die sp^3 -C-Atome C_8 und C_9 zu tun vermögen. Auch bei den Verbindungen **5**—**8** weicht die Propanobrücke auf die Seite des größeren Platzangebotes aus [6]. Bei **9** ist daher eine Abschirmung der *endo*-Seite zu erwarten. Wird nun dieses Keton in der α -Position methyliert, erfolgt der Angriff des Alkylierungsmittels sehr wahrscheinlich von der sterisch weniger gehinderten *exo*-Seite.

Die Methylierung des Ketons **9** zum *exo*-Monomethylprodukt Bishomo-apo-camphenilon (**12**) gelang mit Lithium-Cyclohexylisopropylamid und Methyljodid in *THF* nach der Methode von Oppolzer [15]. Setzte man dagegen **9** mit dem häufiger verwendeten *LDA* um, so entstand eine Mehrkomponentenmischung aus *exo*- und *endo*-**12** (etwa im Verhältnis 2 : 3), **2** und nicht vollständig umgesetzt **9** (siehe auch Lit. [16]). Ein ähnliches Ergebnis erhielt man bei der Alkylierung mittels Natriumamid als Base [17]. Diese Mischung konnte bis jetzt nicht durch präp. Gaschromatographie getrennt werden [16].

Im ^1H -NMR-Spektrum von **12** konnte man das Dublett bei 1.18 ppm der Methylgruppe zuordnen. Nach Lit. [16] findet sich das Signal der *exo*-ständigen Methylgruppe bei 1.16 ppm, jenes der *endo*-ständigen Methylgruppe bei 1.13 ppm. Die Kopplungskonstante der *exo*-ständigen Methylgruppe mit $\text{C}_7\text{—H}$ betrug 7.5 Hz und stimmte exakt mit dem von uns gefundenen Wert überein. Die Protonen der *endo*-Methylverbindung zeigen eine abweichende Kopplungskonstante.

Weiters konnte die Zugehörigkeit zur *exo*-Reihe durch das Quartett des Protons an C_7 bestätigt werden. Da vier Nachbarprotonen zur Kopplung zur Verfügung standen, mußte eine Kopplungskonstante Null oder sehr klein sein, was bedeutet, daß der Diederwinkel zwischen dem Proton an C_7 und einem der nachbarständigen Protonen etwa 90° beträgt. Tatsächlich tritt nur in der *exo*-Form zwischen C_7 und C_1 ein derartiger Diederwinkel auf, wie Studien am Dreiding-Modell zeigen (siehe auch Lit. [18]). Außerdem zeigt das ^1H -NMR-Spektrum folgende Signale: $\text{C}_5\text{—H}$ ist am stärksten nach tieferem Feld verschoben und erscheint bei 2.52 ppm, das andere Brückenkopfproton $\text{C}_1\text{—H}$ bei 2.08 ppm.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum konnten Grover et al. [16] das Signal bei 17.4 ppm der *exo*-ständigen Methylgruppe zuordnen, das bei 12.7 ppm der *endo*-ständigen Methylgruppe. Durch Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten mit jenen in Lit. [16] publizierten Werten, vor allem C_1 , C_5 , C_6 und C_7 , konnte ebenfalls die Struktur eindeutig zugeordnet und so ein weiterer Beweis für das Vorliegen von **12** erbracht werden.

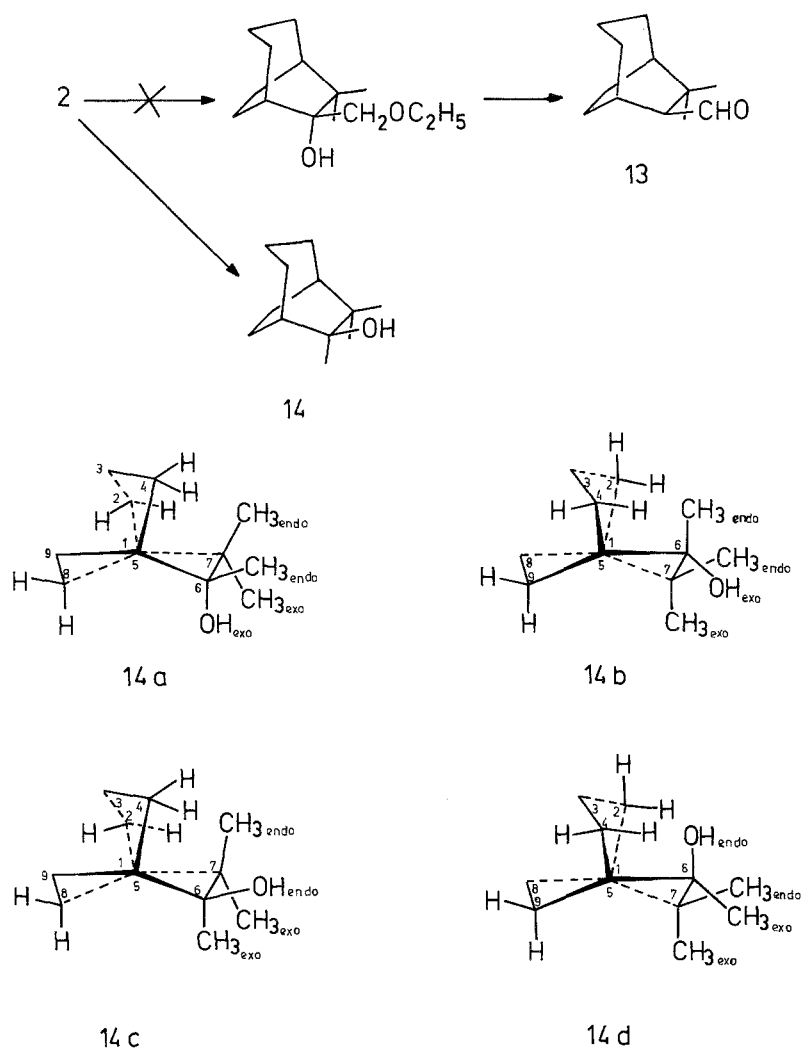
Unterwarf man Bishomo-apo-camphenilon nochmals dieser Reaktion, so erhielt man in guter Ausbeute die erste Titelverbindung Bishomo-camphenilon (**2**) als weiße, weichkristalline Substanz mit deutlich camphrigen Geruch.

Im ^1H -NMR-Spektrum von **2** fand man nun anstelle des Quartetts des Protons an C_7 sowie des Dubletts der Methylgruppe die beiden erwarteten Singulets der geminalen Dimethylgruppen bei 1.13 ppm. Weiters ist noch das Signal des Brückenkopfprotons an C_5 bei 2.55 ppm zu erwähnen. Das Massenspektrum zeigt für **2** bei m/e 166 den Peak höchster Masse und bei m/e 41 den Basispeak.

Ausgehend vom Keton **2** wurde nun versucht, durch C_1 -Verlängerung in einer Grignardreaktion mit Chlormethylethylether und nachfolgender Dehydratisierung und Etherspaltung des als Zwischenprodukt gebildeten 7,7-Dimethyl-6-hydroxybicyclo[3.2.2]nonan-6-methylethylethers zum Bishomocamphenilanaldehyd (**13**) als erstem Vertreter der Bishomocamphenilanreihe zu gelangen [19]. Da dieser Weg zum Aufbau der C_1 -Seitenkette jedoch scheiterte, wurde nach bewährter Vorschrift [1, 5] **2** mit dem wesentlich reaktiveren Methyllithium zum tertiären Alkohol **14** umgesetzt.

Von dieser Hydroxyverbindung sind die vier Konformeren **14 a—d** denkbar, wie im Dreiding-Modell gezeigt werden kann.

14 a: Die *endo*- C_7 -Methylgruppe wird hier sterisch durch die Wasserstoffe an C_2 und C_4 behindert, die OH-Gruppe befindet sich in *exo*-Position. Dies ist jedoch eher unwahrscheinlich, da der Angriff des $\text{CH}_3\text{-Anions}$ von der *exo*-Seite her viel leichter möglich ist.



14b: Die OH-Gruppe würde auch bei **14b** wieder *exo*-ständig sein, die Carbinolmethylgruppe *endo*. Auch dies ist unwahrscheinlich, da die *exo*-C₇-Methylgruppe durch das C₉-H und die beiden *endo*-C₆- und C₇-Methylgruppen durch die Wasserstoffatome an C₂ und C₄ sterisch sehr stark behindert werden würden.

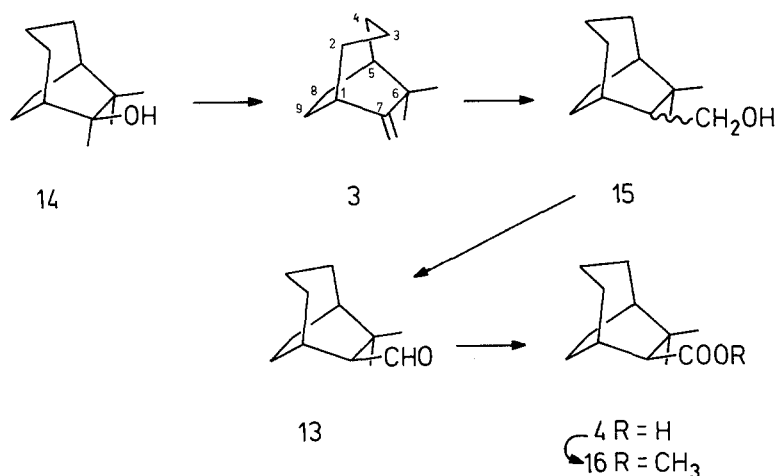
14c: Bei dieser Variante wäre die OH-Gruppe in *endo*-Position die C₆-Methylgruppe in *exo*. Vom Bildungsmechanismus her wäre diese Konformation leicht möglich, doch die *endo*-C₇-Methylgruppe wird sterisch durch die Wasserstoffe an C₂ und C₄ und die *exo*-C₆-Methylgruppe durch C₈-H behindert.

14d: Auch bei **14d** ist die OH-Gruppe in *endo*-Stellung zu finden und somit die C₆-Methylgruppe in *exo*-Position. Dieser Bildungsmechanismus wäre leicht möglich; außerdem ist nur mehr eine geringe sterische Hinderung der *exo*-C₇-Methylgruppe mit dem C₉-H beobachtbar. Sonst sind im Dreiding-Modell keine anderen sterischen Hinderungen mehr zu erkennen. Die OH-Gruppe ist außerdem dem C₂-H und dem C₄-H nahe genug, um diese im ¹H-NMR-Spektrum nach tieferem Feld zu verschieben.

Nach Abwägung all dieser Überlegungen kann daher mit sehr großer Wahrscheinlichkeit dieser neue, bicyclische tertiäre Alkohol als Bishomo-methylcamphenilol bezeichnet und ihm die Struktur **14** (**14d**) zugeordnet werden.

Die Umsetzung von **14** mit $\text{POCl}_3/\text{Pyridin}$ zum Bishomocamphen (**3**) bereitete keine Schwierigkeiten [1, 5].

Im IR-Spektrum findet man die $\text{C}=\text{C}$ -Bande bei 1620 cm^{-1} und im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum vor allem die charakteristischen Signale der beiden terminalen olefinischen Protonen bei 4.70 und 4.80 ppm. Ein Multiplett bei 2.57 ppm mit der Intensität von 1 H wird dem $\text{C}_1\text{-H}$ zugeordnet. Das Massenspektrum zeigte den Molekülionenpeak bei m/e 164, weiters die Abspaltung einer Methylgruppe zum Bruchstück m/e 149 sowie bei m/e 122 ein C_9H_{14} -Fragment, das durch den Verlust der geminalen Dimethylgruppen mitsamt dem C_7 -Kohlenstoff als Propenylium zu erklären ist.



Ausgehend von **3** wurde durch Hydroborierung der primäre Alkohol **15** als 9 : 1 = *endo* : *exo*-Produkt erhalten, wie im Kapillar-GC festgestellt werden konnte. Bei dieser stereospezifisch „*cis*“ verlaufenden Reaktion greift das Boratom erwartungsgemäß an der terminalen Methylengruppe in **3**, der Hydridwasserstoff von der sterisch weniger gehinderten Seite an. Dies ist wieder am Dreiding-Modell leicht zu erkennen: Da im Übergangszustand die Propanobrücke ($\text{C}_2\text{-C}_3\text{-C}_4$) aufgrund der geringeren sterischen Hinderung dieselbe Konformation wie im Bishomocamphen einnimmt, ist die *endo*-Seite sterisch so stark abgeschirmt, daß eine Annäherung des Hydridwasserstoffes eigentlich nur von „unten“, also von *exo* her erfolgen kann und somit die Bildung der *endo*-ständigen Hydroxymethylseitenkette sehr begünstigt ist.

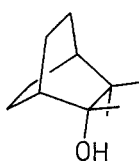
Durch Umsetzung mit Pyridiniumchlorochromat wurde Bishomocamphenilanol (**15**) in den Aldehyd **13** übergeführt. Ein großes Problem stellte dabei die Reinigung des Aldehyds dar, die aber durch Chromatographie über Celite^R 545 gelang. Hierbei wurde nur mehr der reine *endo*-Aldehyd **13** erhalten, wie durch Kapillar-GC gezeigt (Verschwinden des kleineren Peaks nach dem Reinigungsschritt) und durch das Fehlen von „Nebensignalen“ zu den zwei „schlanken“ Singulettis der beiden geminalen Dimethylgruppen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bewiesen werden konnte. Gerade bei Verbindungen in der Isocamphanreihe ist die „Schlank-

heit“ und „Reinheit“ der zwei Methylgruppensingulets ein Indikator für das Fehlen der anderen epimeren Verbindung (siehe z. B. Lit. [20]).

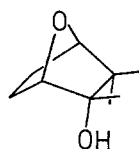
Die entsprechende Säure **4** wurde bei der Reinigung des Aldehyds mittels Säulenchromatographie erhalten (Laufmittel: CH_2Cl_2); es zeigte sich nämlich, daß **13** sehr leicht in der Säule oxidiert wird. Bestätigt wurde das Vorliegen der Bishomocamphenilansäure (**4**) durch das durch D_2O austauschbare breite Signal bei 10 ppm im ^1H -NMR-Spektrum sowie durch das Singulett des $\text{C}_6\text{—H}$ bei 2.27 ppm. Das Massenspektrum zeigt bei m/e 196 den Molekülionenpeak und bei m/e 136 den Basispeak, der sich durch Abspaltung von CO_2 und einer Methylgruppe erklären läßt. Schließlich ließ sich **4** mit Diazomethan ohne Schwierigkeiten in den entsprechenden Methylester **16** überführen.

Organoleptische Beurteilung

Die organoleptische Beurteilung der neuen Substanzen ließ bei allen Verbindungen zunächst einen camphrigen Geruchseindruck erkennen, der aber nur beim Bishomocamphenil (**2**), Bishomo-apo-camphenil (**12**), Bishomocamphen (**3**) und Bishomocamphenilansäuremethylester (**16**) als solcher deutlich ausgeprägt ist und dominiert. **3** und **16** weisen darüber hinaus eine deutlich wahrnehmbare und als angenehm empfundene, kühlende, erfrischende Note auf. Bei den anderen Bishomonorbomanderivaten **13**, **14** und **15** ist dagegen ein modriger und erdiger Geruch dominierend, während die camphrige Note nur noch schwach zu erkennen ist. Dieser erdige Geruchseindruck ist beim tertiären Alkohol **14** ausgesprochen intensiv und erinnert an den ähnlichen Effekt beim niedrigeren Homologen **17** [5] und beim 7-Oxa-Analogon **18** [1]. Beim Aldehyd **13** wird dieser Geruch dagegen als eher unangenehm und dumpf empfunden. Bei der Säure **4** schließlich überwiegt die erdig-camphrige Note.



17



18

Dank

Für die Aufnahmen der MS- und GC/MS-Spektren danken wir Herrn Doz. Dr. A. Nikiforov (Institut für Organische Chemie der Universität Wien). Die gaschromatographischen Kontrollen wurden in dankenswerter Weise von Herrn G. Zinsberger durchgeführt. Für die Aufnahme der 250-MHz- ^1H -NMR-Spektren mit dem vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung bereitgestellten Gerät (Projekt-Nr. 4009) danken wir den Herren Doz. Dr. W. Robien und Dr. W. Silhan (Institut für Organische Chemie der Universität Wien). Dem Chefparfümeur der Firma Dragoco, Wien-Liesing, Herrn D. Braun, danken wir für die Mithilfe bei der organoleptischen Charakterisierung der neuen Substanzen, und seiner Firma danken wir für ihr Interesse an unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Heiztisch-Mikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Massenspektren wurden auf einem Varian-MAT-CH-7-Gerät (70 eV) aufgenommen. Die Aufnahme der Gaschromatogramme erfolgte auf einem Varian Aerograph 3700 (25-m-OV-1-Kapillarsäule). Die Infrarotspektren wurden mit einem Perkin-Elmer-237-Spektrometer (Bandenlage in cm^{-1}), die 90-MHz- ^1H -NMR-Spektren mit dem Varian EM 390 und die 250-MHz- ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren mit dem Bruker-WM-250-Supercon-Spektrometer aufgenommen (*TMS* als innerer Standard, die δ -Werte sind in ppm angegeben). Für die chromatographischen Untersuchungen wurden DC-Alufolien, Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck Artikel-Nr. 5554 verwendet. Präparative Trennungen: DC-Platten, 2 mm Schichtdicke, Kieselgel 60, Merck Artikel-Nr. 5717; bzw. Säulenchromatographie: Kieselgel 60, Korngröße 0.063–0.200 (70–230 mesh ASTM), Merck Artikel-Nr. 7734.

6-Cyano-bicyclo[3.2.2]non-8-en (5) [7]

28.2 g (0.3 mol) Cycloheptadien-1,3 und 46.65 ml (0.88 mol) Acrylsäurenitril wurden ohne Lösungsmittel 45 h im Autoklaven auf 170 °C erhitzt. Dabei entstand eine braune, zähflüssige Masse, aus der man durch Destillation im Vakuum als Hauptfraktion **5** erhielt, welches bereits im Kühler erstarrte.

Ausb.: 19.82 g (45%); farblose Kristalle; Sdp.₁₂ 119 °C; Schmp. 65–66 °C.

IR (KBr): 3 40, 2 240, 1 650, 720.

^1H -NMR (CDCl_3): 2.4–3.1 ($\text{C}_5\text{—H}$, $\text{C}_6\text{—H}$, $\text{C}_7\text{—H}_{\text{exo,endo}}$), 6.0–6.3 (m, $\text{C}_8\text{—H}$, $\text{C}_9\text{—H}$).

MS (*m/e*; r. I.): 147 (M^+ , 23), 120 (8), 105 (32), 94 (100), 93 (12), 79 (92), 53 (18).

6-Chloro-6-Cyanobicyclo[3.2.2]non-8-en (7)

8.3 g (56 mmol) **5** wurden unter Rühren zu einer Lösung von 9.2 g (115 mmol) Pyridin und 18 g (86 mmol) PCl_5 in 130 ml trockenem CHCl_3 langsam zugefügt. Nach 16 h Erhitzen unter Rückfluß wurde die Mischung auf 180 g Eis geschüttet, sodann die Phasen getrennt, die wäßrige Phase dreimal mit CHCl_3 ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Extrakte einmal mit einer gesättigten NaCl -Lösung und einmal mit einer 10%igen Sodalösung gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde im Kugelrohr destilliert und so 8.34 g (d. s. 82% Ausb.) **7** in Form von farblosen Kristallen erhalten. Sdp.₁₄ 123 °C; Schmp. 91–94 °C; $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClN}$ (181.26).

IR (KBr): 3 045, 2 245, 720.

^1H -NMR (CDCl_3): 2.4–2.8 (m, $\text{C}_1\text{—H}$, $\text{C}_7\text{—H}_{\text{exo,endo}}$), 2.8–3.2 (m, $\text{C}_5\text{—H}$), 6.0–6.4 (m, $\text{C}_8\text{—H}$, $\text{C}_9\text{—H}$).

MS (*m/e*; r. I.): 181 (M^+ , 3), 146 (8), 119 (5), 105 (8), 94 (100), 79 (57), 53 (8), 39 (31).

Bicyclo[3.2.2]non-8-en-6-on (8)

a) Eine heiße Lösung von 10.36 g (185 mmol) Ätzkali in 6 ml Wasser wurde zu einer Lösung von 8.34 g (46 mmol) **7** in 69 ml *DMSO* zugefügt, wobei man eine stufenweise Verfärbung von Gelb nach Schwarz und einen Temperaturanstieg auf 50–60 °C beobachten konnte. Nach 16 h war alles Chlornitril zu Keton umgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde sodann auf 100 g Eis geschüttet, fünfmal mit Petrolether (40–60°) extrahiert und die vereinigten Petroletherphasen über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man eine zähflüssige Masse, aus welcher man durch Sublimation das Keton **8** gewinnen konnte.

b) 36.6 g (200 mmol) **7** und 72.71 g (300 mmol) $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ wurden in 250 ml 95% *EtOH* 17 h unter Rückfluß erhitzt, danach die orange Mischung in 300 ml Wasser gegossen und mit Ether extrahiert (150 ml Ether zu 8 Portionen). Die vereinigten Etherphasen wurden mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Durch Sublimation im Vakuum (17 mm Hg) erhielt man bei 115–150 °C 12.38 g **8** (d. s. 45% Ausb.).

Ausb.: 2.92 g (47%); Sdp.₁₆ 104–105 °C; Schmp. 112–114 °C; $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$ (136.20).

IR (KBr): 3 045, 1 720, 720.

^1H -NMR (CDCl_3): 2.4–3.1 ($\text{C}_5\text{—H}$, $\text{C}_7\text{—H}_{\text{exo,endo}}$), 6.0–6.4 (m, $\text{C}_8\text{—H}$ und $\text{C}_9\text{—H}$).

Bicyclo[3.2.2]nonan-6-on (9)

Das Keton **8** wurde in Methanol über Pd/C hydriert. Nach Lit. [21] wurden 1.5 g dieses Ketons mit Hilfe von Girard-T-Reagens gereinigt.

Ausb.: 1.2 g (80%) **9**; weiße Kristalle; Sdp.₁₆ 104—105 °C; Schmp. 169—170 °C; C₉H₁₄O (138.21).
IR (KBr): 1714.

¹H-NMR (CDCl₃): 2.2—2.7 (C₅—H, C₇—H_{exo,endo}).

MS (*m/e*; r. I.): 138 (*M*⁺, 24), 110 (2), 94 (100), 79 (29).

6-Cyano-bicyclo[3.2.2]nonan (10)

4.73 g (32.12 mmol) ungesättigtes Nitril **5** wurden in Methanol über Pd/C hydriert. Man erhielt in quantitativer Ausbeute **10**. C₁₀H₁₅N (149.24).

6-Chloro-6-cyano-bicyclo[3.2.2]nonan (11)

4.73 g (31.7 mmol) **10** wurden unter Rühren zu einer Lösung von 5.24 g (66 mmol) trockenem Pyridin und 10.26 g (50 mmol) PCl₅ in ungefähr 75 ml trockenem CHCl₃ langsam zugefügt und wie vorhin beschrieben weiterverarbeitet. Rückflußdauer: 16 h. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde im Kugelrohr destilliert und 4.35 g (d. s. 74% Ausb.) **11** erhalten. Sdp.₁₄ 123 °C; Schmp. 91—94 °C; C₁₀H₁₄ClN (183.76).

Bicyclo[3.2.2]nonan-6-on (9)

a) Einer Lösung von 4.35 g (23.7 mmol) **11** in 40 ml DMSO wurden 5.40 g (96 mmol) heiße Kalilauge (3 ml Wasser) zugefügt und wie vorhin beschrieben weiterverarbeitet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man eine zähflüssige Masse, die mit Hilfe von Girard-T-Reagens gereinigt wurde. Kugelrohrdestillation ergab schließlich 2.46 g (d. s. 75% Ausb.) an **9**.

b) 12.13 g (66.3 mmol) **11** und 24.15 g (100 mmol) Na₂S · 9 H₂O wurden wie vorher beschrieben zur Reaktion gebracht und 4.5 g **9** (d. s. 49% Ausb.) erhalten.

7-exo-Methylbicyclo[3.2.2]nonan-6-on (Bisahomo-apo-camphenilon) (12)

0.63 ml (3.7 mmol) Cyclohexylisopropylamin wurden in 5 ml absol. THF vorgelegt, auf -78 °C abgekühlt und unter Rühren und Inertgasatmosphäre langsam 2.4 ml (3.6 mmol) *n*-Butyllithium zugetropft. Anschließend fügte man 500 mg (3.6 mmol) **9** gelöst in 5 ml THF zu, ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen und setzte nach erneutem Abkühlen auf -78 °C 0.2 ml (3.6 mmol) Methyljodid zu. Nach 2—3 h Rühren wurde mit gesättigter Ammonchloridlösung hydrolysiert, mit Ether ausgeschüttelt, die vereinigten Etherphasen mit 2*N* HCl gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde im Kugelrohr destilliert.

Ausb.: 490 mg (89.5%); weiße, feinkristalline Substanz. C₁₀H₁₆O (152.24).

¹H-NMR (CDCl₃): 1.18 (d, ³*J* = 7.5 Hz, 3 H, —CH₃), 2.08 (m, C₁—H), 2.30 (q, 1 H, C₇—H_{endo}), 2.52 (m, C₅—H).

¹³C-NMR (CDCl₃): 17.13 (C₁₀), 47.00 (C₅), 219.38 (C₆), 34.95 (C₁), 47.38 (C₇).

7,7-Dimethylbicyclo[3.2.2]nonan-6-on (Bishomocamphenilon) (2)

Unterwarf man das Monomethylprodukt **12** nochmals der zuvor beschriebenen Methylierung, erhielt man 566 mg (d. s. 94% Ausb.) **2** als eine weiße, weichkristalline Substanz. Schmp. 89—90 °C; C₁₁H₁₈O (166.26).

IR (KBr): 1710.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.14 (2 s, 6 H, gem. CH₃), 2.55 (m, C₅—H).

MS (*m/e*; r. I.): 166 (*M*⁺, 10), 151 (0.4), 138 (3), 124 (3), 108 (1), 96 (12), 94 (19), 41 (100).

6-exo-7,7-Trimethylbicyclo[3.2.2]nonan-6-ol (Bishomomethylcamphenilol) (14)

Zu 1.6 ml (11.25 mmol) einer 5%igen etherischen Lösung von CH_3Li wurden bei 0°C 1.54 g (9.25 mmol) **2** langsam zutropft und anschließend das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 90 h gerührt. Durch Zugabe von gesättigter Ammonchloridlösung wurde so lange hydrolysiert, bis sich der Niederschlag auflöste, sodann die wäßrige Phase mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Ether verdampft. Rückstand: 1.47 g (87%) weiße Kristalle; Schmp. $153\text{--}154^\circ\text{C}$ (nach Sublimation); $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}$ (182.11).

IR (KBr): 3 500.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.03 (s, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H, $\text{C}_6\text{---CH}_3$).

MS (*m/e*; r. I.): 182 (M^+ , 8.6), 164 (10), 149 (14), 139 (9), 124 (51), 121 (28), 107 (11), 97 (13), 86 (35), 71 (35), 55 (35), 43 (100).

6,6-Dimethyl-7-methylen-bicyclo[3.2.2]nonan (Bishomocamphen) (3)

Unter Argonatmosphäre wurden 1.47 g (80.7 mmol) **14** in 12.7 ml (0.14 mol) absol. Pyridin und anschließend langsam unter Eisbadkühlung 3.7 ml (24.2 mmol) POCl_3 (frisch destilliert) zutropft. Danach wurde auf Raumtemperatur erwärmt, 18 h gerührt, sodann mit Wasser vorsichtig hydrolysiert und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen wurden mit 2M HCl, Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft und der Rückstand anschließend im Kugelrohr destilliert.

Ausb.: 1.32 g (99%); weiße Kristalle; Schmp. $104\text{--}105^\circ\text{C}$ (nach Sublimation); $\text{C}_{12}\text{H}_{20}$ (164.12).

IR (KBr): 1 620.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.12 und 1.17 (2s, je 3 H, gem. CH_3), 2.57 (m, 1 H, $\text{C}_1\text{---H}$), 4.70 (d, 1 H, C=C---H), 4.80 (d, 1 H, C=C---H).

MS (*m/e*; r. I.): 164 (M^+ , 22), 149 (41), 122 (28), 81 (53), 67 (58), 55 (56), 41 (100).

7,7-Dimethyl-bicyclo[3.2.2]nonan-6-methanol (15)

In einem Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Gaseinleitungsrohr und Thermometer wurde 1 g (6.09 mmol) Bishomocamphen (**3**) in 10 ml absol. THF gelöst. Das Einleitrohr wurde mit dem Diborangenerator, bestehend aus Dreihalskolben und Tropftrichter mit Druckausgleich verbunden. Im Diborangenerator wurden 2 g (14.85 mmol) frisch destilliertes Bortrifluorid-Etherat in 2 ml absol. Diglyme vorgelegt und durch langsames Zutropfen einer Lösung von 0.55 g (14.87 mmol) Natriumborhydrid in 10 ml absol. Diglyme Diboran erzeugt, das im langsamen Argonstrom in die durch ein Eisbad auf 0°C gekühlte Bishomocamphenlösung übergeleitet wurde. Überschüssiges Diboran wurde über den Rückflußkühler in eine Acetonlösung geleitet. Nach der vollständigen Zugabe der NaBH_4 -Lösung wurde der Diborangenerator noch 1.5 h im langsamen Argonstrom auf $70\text{--}80^\circ\text{C}$ erwärmt. Die Leitung zum Generator wurde nun unterbrochen und die Reaktionsmischung noch über Nacht weitergerührt. Überschüssiges Hydrid wurde durch vorsichtige Zugabe von Wasser zerstört. Nach Zugabe von 1 ml 3M NaOH wurde bei $30\text{--}50^\circ\text{C}$ durch Zutropfen von 1 ml 30%iges H_2O_2 oxidiert. Anschließend wurde 1 h gerührt, mit Ether extrahiert, die Extrakte mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und der Rückstand nach Verjagen des Ethers im Kugelrohr destilliert.

Ausb.: 1.04 g (94%); weiße Kristalle; Schmp. $114\text{--}116^\circ\text{C}$ (nach Sublimation); $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}$ (182.12).

IR (KBr): 3 300.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.95 und 1.07 (2s, je 3 H, gem. CH_3), 3.62—3.99 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{---OH}$).

MS (*m/e*; r. I.): 182 (M^+ , 7), 164 (21), 51 (26), 149 (28), 121 (62), 109 (26), 95 (100), 55 (55), 43 (25).

7,7-Dimethylbicyclo[3.2.2]nonan-6-endo-carbaldehyd (Bishomocamphenilanaldehyd) (13)

0.90 g (4.13 mmol) Pyridiniumchlorochromat wurden in 7 ml absol. CH_2Cl_2 unter Inertgasatmosphäre suspendiert und 500 mg (2.75 mmol) **15** in 3 ml desselben Lösungsmittels zugegeben. Nach 1.5 h Rühren bei Raumtemperatur wurden 10 ml absol. Ether zugesetzt und dekantiert. Der unlösliche

Rückstand wurde noch mehrmals mit kleinen Portionen Ether gewaschen. Die vereinigten Etherlösungen wurden durch eine kleine Säule (Füllmaterial: Celite^R 545) filtriert und das Eluat eingedampft.

Ausb.: 439 mg (88%); farbloses Öl; C₁₂H₂₀O (180.12).

IR (KBr): 1 710.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.10 und 1.25 (2 s, je 3 H, gem. CH₃), 9.95 (d, 1 H, H—CO).

MS (*m/e*; *r. I.*): 180 (*M*⁺, 3), 165 (14), 151 (6), 150 (5), 137 (18), 136 (22), 95 (100), 85 (9).

7,7-Dimethylbicyclo[3.2.2]nonan-6-endo-carbonsäure (Bishomocamphenilansäure) (4)

Auf eine Glassäule (Länge: 50 cm; Durchmesser: 3.5 cm; Füllmaterial Kieselgel 60 in wenig Dichlormethan) wurden 420 mg **13** in wenig CH₂Cl₂ gelöst, aufgetragen. Es wurden 86 Einzelfraktionen zu je 10 ml/10 min (Flußrate: 1 ml/min) aufgefangen. Aus den Fraktionen 34—56 erhielt man die gewünschte Bishomocamphenilansäure nach Abdampfen des Lösungsmittels.

Ausb.: 219 mg (48%); weiße Kristalle; Schmp. 120 °C (nach Sublimation); C₁₂H₂₀O₂ (196.12).

IR (KBr): 1 730.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.13 und 1.27 (2 s, je 3 H, gem. CH₃), 2.27 (s, 1 H, C₆—H), 10.0 (breites s, 1 H, COOH).

MS (*m/e*; *r. I.*): 196 (*M*⁺, 2), 153 (38), 150 (12), 136 (100), 100 (50), 96 (14), 67 (41), 41 (48).

7,7-Dimethylbicyclo[3.2.2]nonan-6-endo-carbonsäuremethylester (16)

59 mg (0.3 mmol) **4** wurden in 3 ml Methanol/Wasser (= 10 : 1) gelöst und bei Raumtemperatur unter Rühren mit frisch bereiteter Diazomethanlösung versetzt, bis eine schwache Gelbfärbung bestehen blieb. Weitere Aufarbeitung: wie üblich.

Ausb.: 40 mg (67%); gelbes Öl; C₁₃H₂₂O₂ (210.13).

IR (KBr): 1 735.

¹H-NMR (CDCl₃): 1.00 und 1.22 (2 s, je 3 H, gem. CH₃), 3.70 (s, 3 H, COOCH₃).

MS (*m/e*; *r. I.*): 210 (*M*⁺, 2), 136 (100), 101 (45), 69 (31).

Literatur

- [1] 31. Mitt.: Buchbauer G., Holbik H. (1988) *Heterocycles* **27**: 1215
- [2] Zechmeister-Machhart F. (1986) Diplomarbeit, Universität Wien
- [3] Pleßl M. (1987) Diplomarbeit, Universität Wien
- [4] Buchbauer G., Spreitzer H., Kurz M. (1987) *Monatsh. Chem.* **118**: 845
- [5] Spreitzer H., Schiffer Ch., Buchbauer G. (1986) *Liebigs Ann. Chem.*: 1578
- [6] Braband J., Mühlstädt M., Mann G. (1970) *Tetrahedron* **26**: 3667
- [7] Alder K., Hartung S., Hausmann G. (1956) *Chem. Ber.* **89**: 1972
- [8] Hafner K., Rellensmann W. (1962) *Chem. Ber.* **95**: 2567
- [9] Dworan E., Buchbauer G. (1981) *Chem. Ber.* **114**: 2357
- [10] Buchbauer G., Rohner H. Ch. (1981) *Liebigs Ann. Chem.*: 2093
- [11] Freeman P. K., Balls D. M., Brown D. J. (1968) *J. Org. Chem.* **33**: 2211
- [12] Stevens C. L., Coffield T. H. (1951) *J. Am. Chem. Soc.* **73**: 103
- [13] Paasivirta J., Krieger H. (1965) *Suomen Kemistilehti* **B38**: 182
- [14] Still W. C., Kahn M., Mitra A. (1978) *J. Org. Chem.* **43**: 2823
- [15] Oppolzer W., Godel Th. (1978) *J. Am. Chem. Soc.* **100**: 2583
- [16] Grover S. H., Marr D. H., Stothers J. B., Tan C. T. (1975) *Can. J. Chem.* **53**: 1351
- [17] Corey E. J., Hartmann R., Vatakencherry R. A. (1962) *J. Am. Chem. Soc.* **84**: 2611
- [18] Zschunke A., Braband J., Mann G. (1970) *Tetrahedron* **26**: 3679
- [19] de Botton M. (1973) *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**: 2472

- [20] Buchbauer G., Haslinger E., Robien W., Vitek R. (1983) *Monatsh. Chem.* **114**: 113
- [21] Houben J., Weyl Th., Müller E. (1954) *Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl., Band 7/1, S. 479. Thieme, Stuttgart
- [22] Takakis I. M., Agosta W. C. (1978) *J. Org. Chem.* **43**: 1952

Eingegangen 25. Februar 1988. Angenommen 21. März 1988