

Zur Synthese von 9,9-Dimethyl-2-oxa-bicyclo[3.3.1]nonan

Helmut Spreitzer

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

Synthesis of 9,9-Dimethyl-2-oxa-bicyclo[3.3.1]nonane

Summary. The diketone **1** undergoes base induced ring opening to the δ -ketoacid **2a**. Subsequent stereoselective reduction of the carbonyl-group affords the corresponding hydroxyacid **4a** and condensation leads to the bicyclic lactone **5** which can be reduced to the title compound **6**. Similar O-cage-compounds are known for antiviral activity. The olfactory properties of the compounds **5** and **6** are described.

Keywords. 1,3-Diketone, bicyclic; 2-Oxa-bicyclo[3.3.1]nonane derivatives; Cage compound; Antiviral; Fragrance.

Einleitung

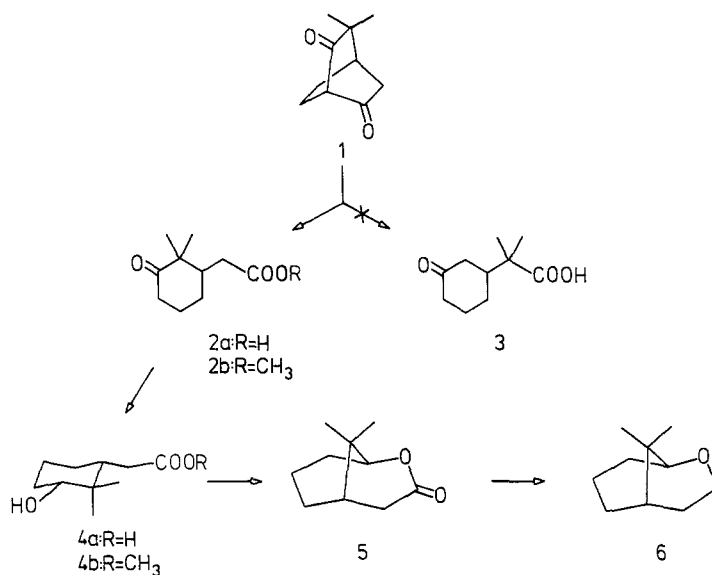
Das bicyclische Diketon **1** [1] wurde bereits früher im Zuge einer Synthese dargestellt, die Ohloff's Theorie [2] – eine bifunktionelle Verbindung mit einem AH/B-Paar führt nur dann zu einer Geruchswahrnehmung, wenn die beiden Funktionalitäten weniger als 3 Å Abstand zueinander einnehmen können – erhärtet. Die Existenz der 1,3-Diketongruppierung war nun Anlaß, eine baseninduzierte Ringöffnung zur δ -Ketosäure **2a**, die Ausgangspunkt einer Synthese O-hältiger Bicyclen sein könnte, zu versuchen und die geruchlichen Eigenschaften dieser Bicyclen zu beschreiben. Der bicyclische Ether **6** ist zudem mit den sogenannten "O-cage compounds" strukturell eng verwandt, die in den letzten Jahren auf Grund ihrer antiviralen Wirkung Beachtung fanden [3].

Diskussion und Ergebnisse

Synthese von 9,9-Dimethyl-2-oxa-bicyclo[3.3.1]nonan

Die δ -Ketosäure **2a** ist durch Umsetzung von **1** [1] in methanolischer NaOH als Resultat einer „Säurespaltung“ nahezu quantitativ erhältlich. Dabei erfolgt der Angriff des Hydroxylions erwartungsgemäß ausschließlich an der sterisch leichter zugänglichen Carbonylgruppe an C(6). Die Bildung der isomeren Säure **3** konnte nicht beobachtet werden; sie läßt sich zudem durch Vergleich der ¹H-NMR-Daten von **2b** mit denen des bekannten Methylesters von **3** [4] eindeutig ausschließen.

Um im weiteren Verlauf der Synthese die geplante Lactonbildung zu erzielen, war es notwendig, die Carbonyl-Gruppe stereoselektiv zu reduzieren. Da bei Cyclohexanononen aus einem Übergangszustand mit der kleinsten Torsionsspannung vorwiegend äquatoriale Alkohole [5] gebildet werden und die sterisch anspruchsvolle Carbonsäure-Seitenkette ebenfalls in äquatorialer Position den entstehenden Cyclohexanring fixiert, konnte eine bevorzugte Umsetzung im gewünschten Sinne erwartet werden. Tatsächlich zeigten nun GC, GC/MS und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren nach der Reduktion mit NaBH_4 und Bildung des Methylesters, daß es ausschließlich zur Bildung von **4 a/b** gekommen war [6]. Die anschließende Kondensation lieferte glatt das Lacton **5**, das mittels DIBALH und Et_3SiH , $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_4$ [7] zum bicyclischen Ether **6** reduziert wurde.



Organoleptische Beurteilung

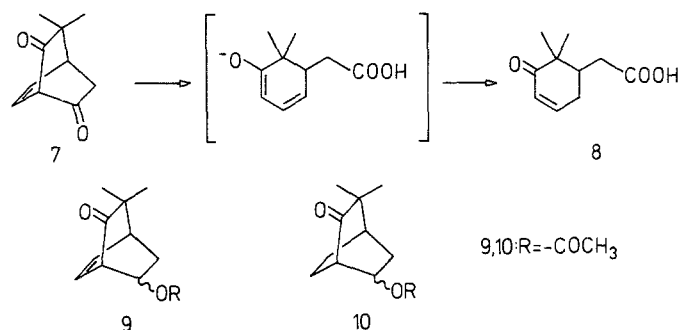
Die beiden O-hältigen Verbindungen **5** und **6** zeigen ein interessantes Geruchsspektrum. Das Lacton **5** erzeugt einen weichen, schwach holzigen Geruchseindruck – an Sandelholz erinnernd – mit einer dumpfen, moschusartigen Note. Die Verbindung **6** besitzt einen intensiven camphrigen Geruch mit einer phenolischen Beinote. Der Geruch entspricht jedoch nicht dem reinen Campher-Geruch des 1,8-Cineols, das für diesen Primärgeruch als Standard fungiert [8].

Reaktionen ähnlicher bicyclischer Verbindungen mit Basen

In diesem Zusammenhang erschien es interessant, das Verhalten auch anderer, ähnlicher bicyclischer Verbindungen gegenüber Basen zu untersuchen.

Das ungesättigte Diketon **7** [1] verhält sich ähnlich wie **1** und liefert in methanolischer NaOH die ungesättigte Keto-Säure **8**.

Der Ester des ungesättigten Keto-Alkohols **9** [1] führt dagegen auch unter milden basischen Bedingungen zu unkontrollierter Zersetzung, im Gegensatz zum hydrierten Analogon **10**, das im alkalischen Milieu einen stabilen Keto-Alkohol liefert (siehe auch Lit. [1]).



Diese Ergebnisse waren nun Anlaß, die im Zuge anderer Syntheseoperationen [9] gescheiterten Alkylierungsversuche via Enolatbildung von **1** nochmals zu überprüfen. Wider Erwarten läßt sich nämlich dieses Diketon mit *LDA* und Methyljodid unter den üblichen Bedingungen [10] (*THF*/ -78 °C) nicht alkylieren. Die erneute Überprüfung dieser Reaktion zeigte nun, daß es fast ausschließlich zur Bildung einer sauren Verbindung kam, die sich als identisch mit **2 a** herausstellte.

Dank

Ich danke Frau J. Brychta für ihre interessierte und engagierte Mitarbeit. Für die Aufnahmen der MS-Spektren danke ich Herrn Doz. Dr. A. Nikiforov (Institut für Organische Chemie der Universität Wien). Für die Aufnahme der 250 MHz-¹H- und ¹³C-NMR-Spektren mit dem vom Fond zur wissenschaftlichen Forschung bereitgestellten Gerät (Projekt-Nr. 4009) danke ich Herrn Mag. P. Kählig (Institut für Organische Chemie der Universität Wien). Den Parfümeuren der Firma Dragoco, Wien-Liesing, M. Watson und V. Hausmann danke ich für die organoleptische Charakterisierung der neuen Verbindungen, der Firma für ihr Interesse und die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Kofler Heitzmikroskop und dem Elektrothermal® Melting Point Apparat bestimmt und sind unkorrigiert. Die Massenspektren wurden auf einem Varian-MAT-CH-7-Gerät (70 eV), die GC/MS Analysen auf einem MSD 5970 (Projekt-Nr. P 6090 C des Fonds zur wissenschaftlichen Forschung) von Hewlett-Packard durchgeführt. 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 80 MHz-¹H-NMR-Spektren mit dem Bruker und die 250 MHz-¹H- und ¹³C-NMR-Spektren mit dem Bruker-WM-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.

2,2-Dimethyl-3-oxo-cyclohexyl-essigsäure (**2 a**)

Zu einer Lösung von 1.7 g (10.2 mmol) **1** werden bei Raumtemperatur 8.5 ml 6*n* Natronlauge getropft. Nach 90 min Rühren bei Raumtemperatur wird mit 6*n* HCl angesäuert. Der dabei ausfallende Niederschlag wird mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen wäscht man mit ges. NaCl-Lösung, trocknet mit Na₂SO₄ und dampft ein. Ausb.: 1.8 g (96%) **2 a**; farblose Kristalle; Schmp. 88 °C (Ligroin/Ethylacetat); C₁₀H₁₆O₃ (184.23). IR (KBr): 1710. ¹H-NMR (CDCl₃): 1.05 (s, 3 H, CH₃), 1.15 (s, 3 H, CH₃), 1.50–2.60 (m, 9 H). ¹³C-NMR (CDCl₃): 19.98 (CH₃), 22.82 (CH₃), 24.61 (CH₂), 26.96 (CH₂), 35.39 (CH₂), 37.65 (CH₂), 43.89 (CH), 48.22 (C_{quart.}), 178.91 (COOH), 214.79

(CO). MS (*m/e*; r. I.): 184 (M^+ ; 32), 140 (87), 114 (40), 113 (46), 83 (34), 69 (91), 55 (62), 43 (38), 41 (100).

2,2-Dimethyl-3-oxo-cyclohexyl-essigsäuremethylester (2b)

184 mg (1 mmol) **2a** werden in 5 ml Ether gelöst und bis zur bleibenden Gelbfärbung mit abs. CH_2N_2 -Lösung versetzt. Nach wenigen Minuten wird mit 2 *n* NaOH und ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit Na_2SO_4 getrocknet. Ausb.: 176 mg (89%) **2b**; farbloses Öl; $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (198.26). IR (NaCl; liquid film): 1710, 1740. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.03 (s, 3 H, CH_3), 1.13 (s, 3 H, CH_3), 1.47–1.70 (m, 9 H), 3.68 (s, 3 H, OCH_3). MS (*m/e*; r. I.): 198 (M^+ , 18), 167 (13), 154 (24), 127 (46), 125 (30), 82 (29), 69 (46), 67 (28), 55 (51), 41 (100).

2,2-Dimethyl-3-hydroxy-cyclohexyl-essigsäure (4a)

Eine Lösung von 800 mg (4.3 mmol) **2a** in 12 ml Ethanol wird bei Raumtemperatur in kleinen Portionen mit insgesamt 400 mg NaBH_4 versetzt. Nach 2 h wird das Lösungsmittel im Vakuum schonend eingedampft, der Rückstand mit 2 *n* HCl versetzt, mit Ether extrahiert und mit Na_2SO_4 getrocknet. Ausb.: 780 mg (97%) **4a**; farblose Kristalle; Schmp.: 151 °C; $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (186.25). IR (KBr): 1705. MS (*m/e*; r. I.): 186 (M^+ ; 6), 168 (38), 127 (44), 109 (100), 82 (87), 69 (44), 67 (33), 57 (38), 55 (43), 43 (51), 41 (65).

2,2-Dimethyl-3-hydroxy-cyclohexyl-essigsäuremethylester (4b)

114 mg (0.61 mmol) **4a** werden in 5 ml Ether gelöst und bis zur bleibenden Gelbfärbung mit abs. etherischer CH_2N_2 -Lösung versetzt. Nach wenigen Minuten wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Chloroform gelöst, mit 2 *n* NaOH und ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit Na_2SO_4 getrocknet. Ausb.: 112 mg (92%) **4b**; farbloses Öl; $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (200.28). IR (NaCl; liquid film): 1740. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.78 (s, 3 H, CH_3), 1.05 (s, 3 H, CH_3), 2.05 und 2.55 AB von ABX ($J_{\text{AX}} = 16$ Hz; $J_{\text{BX}} = 8$ Hz), 3.3 (m, 1 H, CH-OH), 3.65 (s, 3 H, OCH_3). MS (*m/e*; r. I.): 200 (M^+ ; 3), 168 (32), 109 (100), 108 (37), 82 (51), 74 (42), 69 (30), 67 (34), 55 (36), 43 (45), 41 (55).

9,9-Dimethyl-3-oxo-2-oxa-bicyclo[3.3.1]nonan (5)

780 mg (4.2 mmol) **4a** werden in etwa 20 ml Toluol gelöst, mit ca. 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 4 h am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wäscht man mit ges. NaHCO_3 -Lösung und trocknet mit Na_2SO_4 . Ausbeute: 680 mg (97%) **5**; wachsartige Substanz; Schmp.: 136 °C (nach Reinigung durch Subl.); $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (168.23). IR (KBr): 1725. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.12 (s, 6 H, gem-CH_3), 2.35 und 2.90 AB von ABX ($J_{\text{AX}} = 21$ Hz, $J_{\text{BX}} = 9$ Hz), 4.2 (m, 1 H, CHOH). MS (*m/e*; r. I.): 168 (M^+ ; 5), 126 (19), 83 (10), 82 (100), 69 (15), 67 (17), 55 (17), 41 (41).

9,9-Dimethyl-2-oxa-bicyclo[3.3.1]nonan (6)

Man löst 100 mg (0.59 mmol) Lacton **5** in 2 ml Toluol unter Argonatmosphäre und tropft bei -78 °C 3.0 ml (3 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung (20% in *n*-Hexan) zu. Nach 2 h (DC-Kontrolle) wird die Reaktionslösung zu einer eisgekühlten Mischung von 1 ml Eisessig und 2.5 ml Wasser zugegeben. Nach Zugabe von 15 ml CHCl_3 wird solange gerührt, bis die wäßrige Phase klar wird (ca. 45 min). Danach trennt man die org. Phase ab, extrahiert noch zweimal, wäscht die vereinigten CHCl_3 -Phasen mit ges. NaHCO_3 -Lösung und trocknet über Na_2SO_4 . Das so erhaltene Rohprodukt (80 mg) wird in 2 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst und bei -78 °C mit 0.65 ml (8.85 mmol) Triethylsilan und anschließend mit 0.7 ml (0.6 mmol) Bortrifluoretherat tropfenweise versetzt. Man läßt auf -20 °C erwärmen und versetzt nach 1 h (DC-Kontrolle) mit 1 ml NaHCO_3 -Lösung. Nun verdünnt man mit Ether, wäscht

mit ges. NaHCO₃-Lösung und ges. NaCl-Lösung, trocknet mit NaSO₄ und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird mittels präp. Schichtchromatographie (Ligroin/Ethylacetat 9/1) gereinigt. Ausb.: 20 mg (22%); farbloses, wachsartiges Öl; C₁₀H₁₈O (154.25). ¹H-NMR (CDCl₃): 0.97 (s, 3 H, CH₃), 1.17 (s, 3 H, CH₃), 2.43 (m, 1 H), 3.34 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 4.16 (m, 1 H). MS (*m/e*; r.I.): 154 (*M*⁺, 69), 112 (55), 11 (100), 83 (53), 82 (54), 69 (42), 67 (66), 55 (95), 43 (72), 41 (94).

6,6-Dimethyl-5-oxo-3-cyclohexen-essigsäure (8)

1.4 g (8.5 mmol) 7 werden wie bei 2 a beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb.: 1.3 g (84%); gelbliches Öl; C₁₀H₁₄O₃ (182.22). IR (NaCl; liquid film): 1 670, 1 710. ¹H-NMR (CDCl₃): 1.02 (s, 3 H, CH₃), 1.20 (s, 3 H, CH₃), 2.1–2.9 (m, 5 H), 6.04 (m, 1 H, =CH), 7.26 (m, 1 H, =CH). MS (*m/e*; r.I.): 182 (*M*⁺; 12), 91 (18), 86 (8), 84 (13), 69 (23), 68 (100), 49 (19), 41 (16).

Literatur

- [1] Spreitzer H., Buchbauer G., Reisinger S. (1989) *Helv. Chim. Acta* **72**: 806
- [2] Ohloff G., Giersch W. (1980) *Helv. Chim. Acta* **63**: 76
- [3] Inokuma S., Sugie A., Moriguchi K., Shimomura H., Katayama S., Ishizumi K., Katsube J. (1984) *Chem. Pharm. Bull.* **32**: 2205 und dort zit. Lit.
- [4] RajanBabu T. V. (1984) *J. Org. Chem.* **49**: 2083
- [5] Hajos A. (1981) In: Houben-Weyl (eds.) *Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl., Band 4, 1d. Thieme, Stuttgart-New York, S. 327
- [6] Kraus G. A., Frazier K. A., Roth B. D., Taschner M. J., Neuenschwander K. (1981) *J. Org. Chem.* **46**: 2417
- [7] Demole E. (1969) *Helv. Chim. Acta* **52**: 2065
- [8] Amooore J. E., Venstrom D. J. (1966) *J. Food Sci.* **31**: 118
- [9] Spreitzer H. (unveröffentlichte Ergebnisse)
- [10] Fleming I., Paterson I. (1979) *Synthesis* **1979**: 736

Eingegangen 9. April 1990. Angenommen 3. Mai 1990