

## **Synthesen in der Isocamphanreihe, 37. Mitt. [1]: Analytik und Geruch isomerer cyclischer Acetale mit Norbornanstruktur\*\***

**Gerhard Buchbauer<sup>1, \*</sup>, Hanspeter Kählig<sup>2</sup>, Helmut Spreitzer<sup>1</sup>  
und Walpurga Wegscheider<sup>1</sup> [2]**

<sup>1</sup> Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

<sup>2</sup> Institut für Organische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

**Analysis and Odour of Isomeric Cyclic Acetals with Norbornane Structure. Syntheses in the Isocamphane Series, XXXVII**

**Summary.** The separation of a complex mixture of a fragrance material into its isomers is described. Instead of an odour of sandalwood the mixture exhibits mainly a mushroom odour but also the pure isomers show other organoleptic qualities. The structure of two isomers could be ascertained mainly by <sup>13</sup>C- and <sup>1</sup>H-NMR-measurements, for two isomers a structure proposal is given.

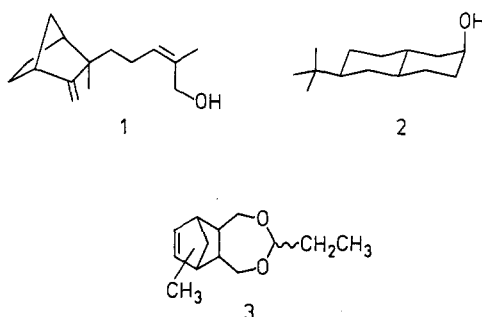
**Keywords.** Bicyclic acetal; Bicyclo[2.2.1]heptene derivatives; Dioxa-ethyl-methyltricyclo-[7.2.1.0<sup>2,8</sup>]dodecene; Mushroom odour; Sandalwood odour.

### **Einleitung**

Im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen zu Struktur-Wirkungsbeziehungen von Sandelholzriechstoffen mit Hilfe des „Computer Aided Fragrance Design“ (= CAFD) [3, 4] erschien es notwendig, relativ „starre“ Moleküle zu suchen, die ebenfalls den in der Riechstoffchemie so sehr geschätzten Duft nach Sandelholz aufweisen.  $\beta$ -Santalol (**1**), als Standard für diesen Geruch [5], besitzt eine ziemlich frei bewegliche Seitenkette, sodaß eine große Anzahl von Konformationsmöglichkeiten berücksichtigt werden muß. *tert.*-Butylbicyclodecanol (**2**) [6] dagegen kommt nur in einer Konformation vor, weist ebenfalls den typischen Sandelholzduft auf und ist folglich als nahezu „ideales“ Molekül für die bereits genannten CAFD-Verfahren zu bezeichnen.

Bei der Suche nach solchen ähnlichen mehr oder minder „idealen“ Verbindungen mit Sandelholzduft stießen wir auf das cyclische Acetal mit Norbornanstruktur **3** [7]. **3** stellt ein Isomerengemisch dar, das sich durch einen ausgeprägten Sandelholzduft mit einer an Datteln erinnernden, fruchtigen Beinote auszeichnen soll.

\*\* Herrn Prof. Dr. Wilhelm Fleischhacker mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet



In der dieses Acetal beschreibenden Patentschrift wird aber nicht angegeben, welche der einzelnen Verbindungen des Gemisches nun tatsächlich nach Sandelholz duftet, eine Angabe, die für CAFD-Berechnungen aber unbedingt notwendig ist. Deshalb synthetisierten wir nach Lit. [7] das Norbornanderivat **3**, versuchten dieses Gemisch zu trennen und die Einzelkomponenten spektroskopisch und geruchlich zu charakterisieren. Über die Ergebnisse dieser Studie soll hier berichtet werden.

### Ergebnisse und Diskussion

Die Synthese von **3** gelang nach Vorschrift [7] ohne Schwierigkeiten sowohl mit destilliertem als auch mit rohem Methylcyclopentadien-Dimer (Produkt der Firma Fluka, Nr. 66480) wobei in beiden Fällen ein intensiv nach Champignon duftendes aber in keiner Weise an Sandelholz erinnerndes Rohprodukt erhalten wurde. (Die von Parfümeuren erstellte genaue Geruchscharakteristik: Geruch nach Krauseminze mit erdigen, moosigen, ledrigen und mentholigen Noten, an feuchte Erde und an Methylchavicol erinnernd mit einer deutlichen frischen, pilzigen Kopfnote).

Das Kapillar-GC von **3** (siehe Abb. 1) ließ 6 deutliche Peaks erkennen, wobei die prozentuelle Verteilung und der jedem Peak zuerkannte Geruchseindruck in

**Tabelle 1.** Analyse und organoleptische Beurteilung der Komponenten von **3** (Synthese nach Lit. [7])

Peak	% in der Mischung	$M^+$ , $m/z$	Geruchsbeschreibung
1	4.1	208	Geruch nach Gummischlauch, nach ausströmendem Gas, stark an Methylcyclopentadien erinnernd
2	14.1	208	Pilzig, holzig, schwach animalisch, trockener, „schmutziger“ cedernholzartiger Geruch, an Haushaltsprodukte und an Erdölraffinerie erinnernd
3	29.8	208	Grün, erdig, rosenoxidartiger Duft mit pilzigen, geraniolartigen Noten, an Methylchavicol und an Anethol erinnernd
4	3.5	208	Grün, leicht holziger Duft mit teeriger Note, an den Komplex: „Fischerdorf-Teer-Meerwasser“ erinnernd
5	38.3	208	Leicht ledriger, erdiger und stark pilziger Geruch, irisartig mit deutlicher Isobutylchinolinnote
6	9.5	208	Zuerst fruchtig, später cedernholzartig, erdig, mit einer schwachen anis- bzw. fenchelartigen Beinote

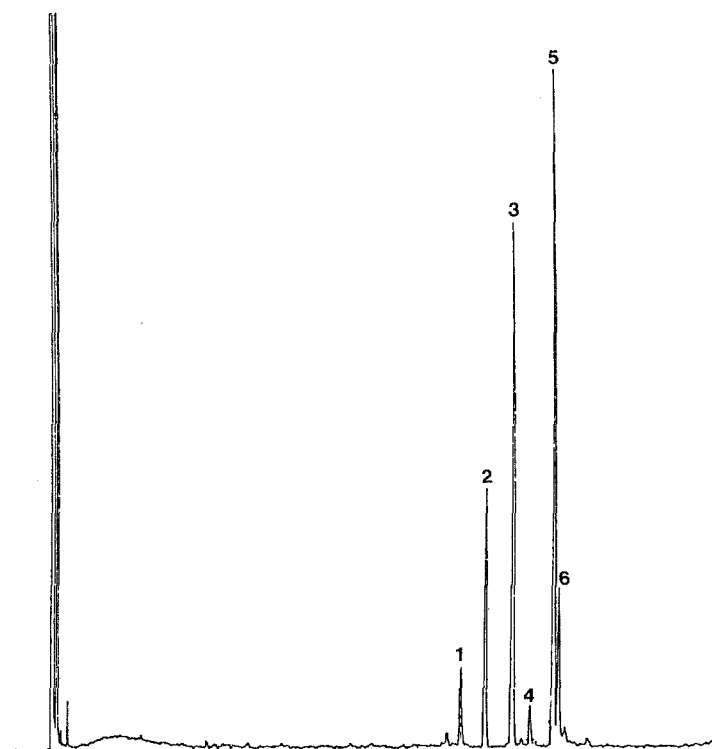


Abb. 1. Kapillar-GC von **3**  
(Synthese nach Lit. [7])

Tabelle 1 angegeben ist. Angemerkt werden soll, daß die Spurenkomponente am Fuß von Peak 6 mengenmäßig von der Reinheit des eingesetzten Methylcyclopentadiens abhängt, der Geruch der Gesamtmischung sich dabei aber nicht verändert.

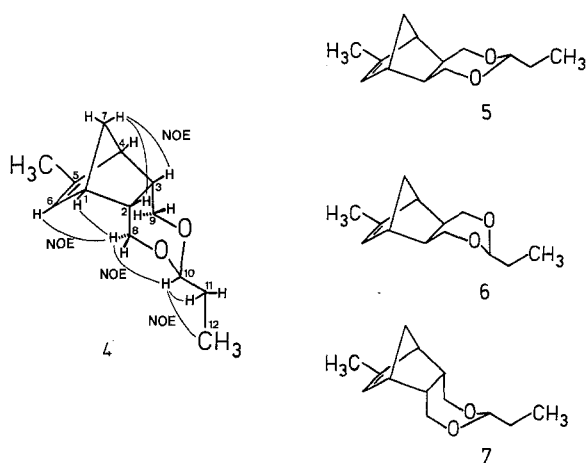
Die Auftrennung in die einzelnen Fraktionen gelang zum Teil durch Säulenchromatographie (Peaks 2, 3 und 5), während Peak 1 und 4 nur als Mischungen erhalten werden konnten. Da das Fragmentierungsverhalten im Massenspektrum des Hauptpeaks aus Fraktion 1 eher auf ein Methylcyclopentadienpolymeres schließen ließ (auch die Geruchsanalyse (siehe Tabelle 1) ist hierfür ein starkes Indiz; obendrein wurden im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der mehrmals „gereinigten“ Substanz mehr als nur zwei olefinische C-Atome gefunden, was aber mit der Struktur von **3** nicht in Einklang zu bringen ist), wurde von einer weiteren Auftrennung dieser Mischung Abstand genommen. Auch eine weitere Analyse des aus zumindest 4 Komponenten bestehenden Peaks 4 schien vor allem wegen der geringen zur Verfügung stehenden Menge an Substanz von vornherein als nicht sinnvoll. Peak 6 schließlich konnte nur durch fraktionierte und mehrfache DC (siehe exp. Teil) „relativ“ rein erhalten werden. Die geringe Substanzmenge (ca. 1 mg) erlaubte daher keine detaillierte spektroskopische Analyse mehr, zumal geringe Anteile an Verunreinigungen diese noch erschwerten. Deshalb kann ein sicherer Strukturbeweis nur für die Reinsubstanzen (Peaks) 3 und 5, für die Verbindungen der Peaks 2 und 6 dagegen nur ein Strukturvorschlag gegeben werden.

Betrachtet man die Formel von **3** und vor allem das entsprechende Dreiding-Modell, so fällt dem Betrachter sofort die hohe Symmetrie auf, die dem Molekül zueigen ist. Das bedeutet, daß sich die Methylgruppe entweder am Brückenkopfatom C-1 (= auch C-4) oder am olefinischen C-5 (= auch C-6) oder am Brück-

kenatom C-7 (hier allerdings in *syn*- oder *anti*-Stellung zur Doppelbindung C-5=C-6) befinden kann. Zieht man noch die *exo* oder *endo*-Position des an C-2 und C-3 anellierten Dioxacycloheptanringes und die axiale oder äquatoriale Lage der Ethylgruppe in Betracht, so sind maximal 16 racemische, zueinander isomere Verbindungen möglich, von welchen allerdings einige allein schon aus sterischen Gründen als ziemlich unwahrscheinlich angesehen werden können.

#### Fraktion (= Peak) 5

Wir begannen die spektroskopische Analyse mit Peak 5, da diese Fraktion relativ in größter Menge vorlag. Das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum läßt ein quartäres, olefinisches C-Atom bei 145.6 ppm und ein olefinisches, tertiäres C-Atom bei 127.1 ppm erkennen, was für die Lage der Methylgruppe an C-5 (= C-6) spricht. Dies wird im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum auch durch das Methylgruppensignal bei 1.8 ppm bestätigt. Die Position des Dioxacycloheptanringes – ob *exo*- oder *endo*-anelliert – konnte durch NOE-Experimente festgestellt werden. Strahlt man auf ein Brücken-C-7-H ein, so erkennt man einen positiven NOE nur bei C-2-H und C-3-H (und natürlich beim *syn*-ständigen C-7-H und den beiden C-1-H und C-4-H, die aber für die Erkenntnis, ob *exo*- oder *endo*-ständig ohne Bedeutung sind), was die *endo*-Position des Dioxacycloheptanringes beweist. Wäre die Anellierung *exo*-ständig, so könnte man einen NOE auf die beiden den O-benachbarten C-8-H<sub>2</sub> und C-9-H<sub>2</sub> erwarten. Da man von je einem dieser beiden H auch noch einen schwachen NOE sowohl zur olefinischen CH<sub>3</sub>-Gruppe und zum olefinischen Methin-H (und natürlich zu den Brückenkopf-H an C-1 und an C-4) als auch zum Wasserstoff an C-10 erkennen kann, ist damit auch die Position der Ethylgruppe in äquatoriale Lage an C-10 bewiesen. Andernfalls hätte man ja einen NOE zu den beiden H an C-11 finden müssen. Der Fraktion (= Peak) 5 wird daher die in Formel 4 wiedergegebene Struktur zuerkannt.



#### Fraktion (= Peak) 3

Das  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von Peak 3 läßt ebenfalls nur ein olefinisches Proton bei 5.70 ppm und eine olefinische Methylgruppe bei 1.76 ppm erkennen. Andererseits

ist aber das spektroskopische Bild der Signale „anders“ als im Spektrum von **4**. So erscheint das C-10-H hier zusammen mit je einem Proton von C-8 und C-9 als schlecht aufgelöster Signalhaufen bei 4.10–4.25 ppm, bei **4** dagegen als klares Triplett bei 4.25 ppm (5.0 Hz, 11.0 Hz und 14.0 Hz) und die beiden Protonen von C-8 und C-9 als ddd (3.8 Hz, 11.0 Hz und 14.0 Hz) bei 4.04 ppm. Bei Peak 3 erscheinen nun die restlichen beiden Protonen von C-8 und C-9 als „Triplett“ bei 3.75 ppm (17.5 Hz), bei **4** dagegen wieder als ddd (10.0 Hz, 11.0 Hz und 21.0 Hz) bei 3.22 ppm. Während bei **4** die beiden Protonen an der Anellierungsstelle (C-2 und C-3) als schlecht aufgelöstes Multiplett bei 2.70 ppm zu erkennen sind, sind sie bei Fraktion 3 in einem Signalhaufen von insgesamt 5 Protonen bei 1.65 ppm versteckt, also um 1.05 ppm nach höherem Feld verschoben. Dieses gesamte Erscheinungsbild des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums, nämlich einerseits Ähnlichkeit mit dem Spektrum von **4** und andererseits doch deutlich erkennbare Verschiebungsdifferenzen und Unterschiede in den Kopplungskonstanten, lassen die Vermutung zu, daß es sich bei Fraktion 3 um das *exo*-Isomere von **4** handeln könnte. Diese Vermutung wird nun durch das <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum bestätigt, in welchem die Hochfeldverschiebung des C-7 von 49.9 ppm in **4** auf 44.7 ppm bei Peak 3 durch die sterische Wechselwirkung der beiden C-Atome C-8 und C-9 mit dem Brücken-C-Atom C-7 plausibel erklärt werden kann. Die Position der Ethylseitenkette an C-10 ergibt sich nun klar aus dem Dreiding-Modell: Die Ethylgruppe kann aus sterischen Gründen nur die äquatoriale Lage einnehmen. In axialer Position würde vor allem die räumliche Nähe der Protonen an C-11 mit zu je einem Wasserstoff an C-8 und C-9 die freie Beweglichkeit der Seitenkette stark beeinträchtigen, so daß wir für den Peak 3 die Substanz mit der Formel **5** als gesichert ansehen.

#### Fraktionen 2 und 6 (= Peaks 2 und 6)

Die starke Ähnlichkeit des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums von Peak 2 mit jenem von Verbindung **5** (z.B. C-8-, C-9- und C-10-Protonen als Signalhaufen bei 3.7–3.9 ppm, „Anellierungsprotonen“ an C-2 und C-3 als Multiplett bei 1.55 ppm) und letztlich auch das ähnliche chromatographische Verhalten lassen den Schluß zu, daß dem Peak 2 mit hoher Wahrscheinlichkeit die Struktur **6** zuerkannt werden kann, d.h. die Ethylgruppe nimmt nunmehr die axiale Position an C-10 des in der anderen Konformation existierenden Dioxacycloheptanringes ein.

Peak 6 zeigt nun wieder ein zu **4** sehr ähnliches chromatographisches Verhalten und auch ein ähnliches <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum. Das Auffinden eines Signals nur eines olefinischen Protons bei 5.68 ppm und einer Methylgruppe als Dublett bei 1.75 ppm (<sup>4</sup>J=2.0 Hz, Kopplung zum olefinischen Proton, das aber selbst noch weitere long range-Kopplungen zeigt) beweisen wieder das Vorliegen der Struktureinheit C<sub>13</sub>-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> im Norbornenteil der Verbindung **7**. Substanzmangel und trotz aufwendiger Reinigungsschritte noch immer unreiner Peak 6 ließen keine weiteren spektroskopischen Untersuchungen zu. Da aber mit den Strukturen der Verbindungen **4**, **5**, und **6** schon 3 von 4 möglichen Isomeren mit der oben genannten Struktureinheit bekannt sind, bleibt für die Substanz des Peaks 6 nur mehr der Strukturvorschlag **7** über.

#### Experimenteller Teil

Allgemeines siehe Lit. [8]. Gaschromatographische Messungen: HRGC-Mega-Series mit Integrator

Mega Series (Carlo Erba); Detektor: FID (280°C); Säule: 25 m HP-5-Quarzkapillarsäule mit 0.32 mm i.D. und 0.17 µm Filmdicke; Injektor: 250°C; Temperaturprogramm: 40°C – 240°C mit 6°C/min; Trägergas: Wasserstoff (0.8 kg/cm<sup>2</sup>); injizierte Menge: 1.0 µl (0.1% in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### *1,3-Dioxa-2-ethyl-5-cyclohepten*

Nach Lit. [7] wurden eingesetzt und verarbeitet: 17.6 g (0.2 mol) 2-Buten-1,4-diol, 14.5 g (0.25 mol) Propionaldehyd. Ausb.: 18.6 g (73%); Sdp.<sub>13</sub> 44 – 46°C.

#### *4,6-Dioxa-5-ethyl-methyltricyclo[7.2.1.0<sup>2,8</sup>]dodec-10-en*

Nach Lit. [7] wurden eingesetzt und verarbeitet: 13.8 g (0.172 mol) destilliertes Methylcyclopentadien und 18.6 g (0.145 mol) 1,3-Dioxa-2-ethyl-5-cyclohepten. Ausb.: 3.5 g (11.6%) gelbliches, pilzig-fruchtig riechendes Öl (dominant pilzig bis zu einer Verdünnung von 1:20 000, gerade noch erkennbar bei einer Verdünnung von 1:100 000 für Nichtparfümeure); Sdp.<sub>4</sub> 98 – 100°C; *n*<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.4914.

#### *Säulenchromatographische Trennung*

1.5 m lange Glasstufensäule, 400 g Kieselgel 60, Porengröße 0.04 – 0.063 mm (230 – 400 mesh, Merck-Artikel-Nr. 9385), 1.13 g zu trennendes Isomerengemisch, Ligroin (50 – 70°C)/Ethylacetat = 97/3, 718 Eprouvetten á 6 ml. Fraktion (= Peak) 2 in Eprouvette 244 – 293 (22 mg), Fraktion (= Peak) 1 in Epr. 395 – 430 (15 mg), Fraktion (= Peak) 4 in Epr. 437 – 462 (15 mg), Fraktion (= Peak) 3 in Epr. 488 – 530 (80 mg) und Fraktion (= Peak) 5 in Epr. 590 – 713 (354 mg). C-H-Analyse von **4**: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> (208.29); ber.: C 74.96, H 9.68; gef.: C 74.69, H 9.65.

#### *DC zur Isolierung von Peak 6*

250 mg Isomerengemisch in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, präp. DC-Platte mit Konzentrierungszone (KG 60 F<sub>254</sub>, 20 × 20 cm, Merck-Artikel-Nr. 13793), Ligroin (50 – 70°C)/Ethylacetat = 97/3 4 mal entwickelt. 6 farbige Zonen nach Detektion mit Anisaldehyd-Schwefelsäure. In Zone 3 (*hRf* = 55) (= 19 mg) findet man Isomer 6 neben Isomer 2 und Spuren von Isomer 1. Diese 19 mg werden nun auf einer analytischen DC-Platte (KG 60 F<sub>254</sub>, 20 × 20 cm, 0.25 mm Schichtdicke, Merck-Artikel-Nr. 5715), mit Ligroin (50 – 70°C)/Ethylacetat = 99/1, 10 mal entwickelt. 4 Zonen, Elution mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, aus Zone 2 (*hRF* = 35): 4 mg mehr oder minder reines Isomer **6** (= Substanz **7**).

#### **Dank**

Herrn Doz. Dr. W. Robien danken wir für die anregenden Diskussionen und seine wertvolle Mithilfe bei der spektroskopischen Aufklärung der Verbindungen; dem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Bereitstellung des 400-MHz-NMR-Gerätes im Rahmen des Forschungsprojektes P 6537 C. Für die organoleptische Analyse der Substanzen danken wir den Parfümeuren M. Watson und V. Hausmann und ihrer Firma, Dragoco-Wien, für das Interesse an unserer Arbeit. Herrn Mag. J. Theiner (Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien) danken wir für die Durchführung der Elementaranalysen.

#### **Literatur**

- [1] 36. Mitt.: Buchbauer G., Spreitzer H., Kotlan U. (im Druck) Z. Naturforsch. B; 35. Mitt.: Spreitzer H., Rödinger E., Pichler A., Buchbauer G. (1990) Monatsh. Chem. **121**: 955
- [2] Wegscheider W. (1991) Diplomarbeit. Univ. Wien
- [3] Buchbauer G., Winiwarter S., Wolschann P. (im Druck) J. Comp. Aided Molec. Design

- [4] Becker A., Buchbauer G., Winiwarter S., Wolschann P. (im Druck) Monatsh. Chem.
- [5] Brunke E. J. (1983) Dragoco Reports **30**: 27
- [6] Witteveen J. G., Van der Weerd A. J. A. (1987) Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **106**: 29
- [7] Upadek H., Bruns K. (1983) Dtsch. Offenleg. Schr. DE 3204627; Chem. Abstr. (1984) **100**: 34573 n
- [8] Spreitzer H., Rößlhuber I., Kienzl H., Dörrer E., Buchbauer G. (1990) Monatsh. Chem. **121**: 195

*Eingegangen 16. Mai 1991. Angenommen 17. Juni 1991*