

Synthese und Geruch von Tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodecan-Derivaten

Helmut Spreitzer

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

Synthesis and Odour of Tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodecane Derivatives

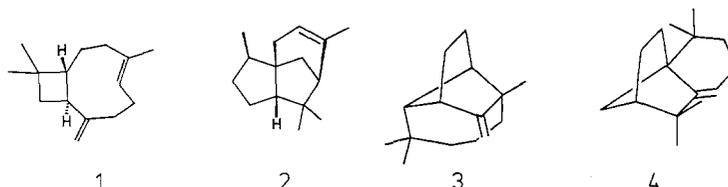
Summary. The acetale-ketone **9** was synthesized as precursor for the preparation of β -santalol derivatives possessing a bicyclo[2.2.2]octane nucleus. After methylenation of the keto-group the subsequent acidic hydrolysis of the acetal leads via a Prins reaction of the liberated aldehyde with the methylene group to tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodecane derivatives. Their olfactory properties are described.

Keywords. Bicyclo[2.2.2]octane derivatives; Tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodecane derivatives; α -Alkylation; Prins reaction; Flavour.

Einleitung

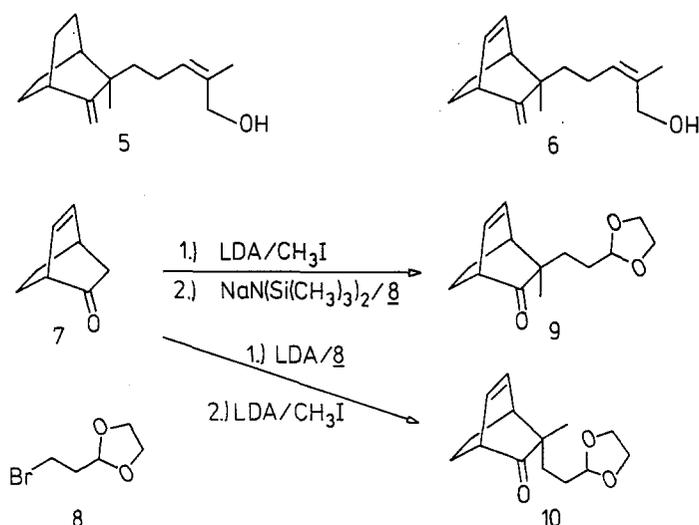
Polycyclische Kohlenwasserstoffe, insbesondere aus der Gruppe der Sesquiterpene, besitzen für die Riechstoffchemie eine große Bedeutung. Sei es, daß sie, wie das würzigtrocken riechende (–)-Caryophyllen (**1**) im Orangenschalenöl, zu den wertvollen Bestandteilen zu rechnen sind und in zahlreichen ätherischen Ölen zur Abrundung des Geruchseindrucks beitragen, oder daß sie nach Überführung in sauerstoffhaltige Derivate, die direkt oder unter teils tiefgreifender Isomerisierung [1, 2] erhalten werden können, kommerziell sehr wichtige Ingredienzien für die Parfümerie darstellen. Als Beispiele für derartige Ausgangsmaterialien seien (–)- α -Cedren (**2**), (+)-Longifolen (**3**) bzw. (–)-Isolongifolen (**4**) angeführt.

Im folgenden wird über den Zugang zu einigen 2-Methyl substituierten Tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodecan-Derivaten mit unterschiedlichem Olefinierungsgrad berichtet und deren bemerkenswerte Geruchseigenschaften beschrieben.



Diskussion und Ergebnisse

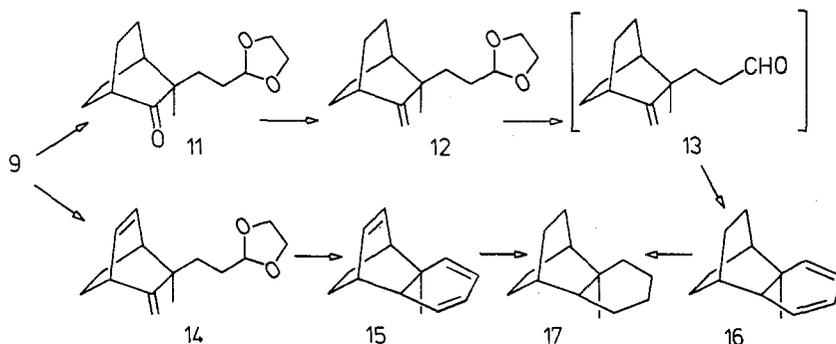
Als Schlüsselverbindung für die Herstellung der β -Santalol-Analoga **5** und **6** zur Weiterführung von Struktur/Wirkungs-Untersuchungen [3] sollte das Keton **9** dienen. Um dessen Struktur zweifelsfrei sicherzustellen, wurden ausgehend vom



Bicyclo[2.2.2]octenon **7** in je zwei – in alternierender Reihenfolge stattfindenden – Alkylierungsschritten mit Methyljodid und Brompropionaldehydethylenacetal (**8**) sowohl **9** als auch dessen Epimeres **10** hergestellt. Die Zuordnung erfolgte mittels ¹³C-NMR-Spektroskopie. Wie Stothers an zahlreichen Bicyclo[2.2.2]octenonen zeigen konnte, führt die unmittelbare Nachbarschaft der olefinischen Brücke zu C₃-ständigen Substituenten zu deren signifikanten Tieffeldverschiebung [4]. Das Signal der Methylgruppe in **9** erscheint bei 20.8 ppm, in **10** dagegen bei 23.4 ppm, gleiches gilt – wenn auch in geringerem Ausmaß – für die Methylengruppen der Dioxolan-Seitenkette.

Hydrierung und anschließende Methylenierung führten via **11** zu **12**. Die saure Hydrolyse der Acetalfunktion lieferte nur in geringen Ausbeuten den gewünschten Aldehyd **13**. Wie durch GC/MS Monitoring festgestellt werden konnte, war die Bildung des Aldehyds **13** immer von einer weiteren Komponente mit Molgewicht 174 begleitet, deren Bildung auch unter schonenden Bedingungen (*PPTS* in Aceton; Raumtemperatur) [5] nicht zu vermeiden war. Letztlich gelang es bei genügender Reaktionszeit, **16** als einziges Produkt zu erhalten. Offensichtlich reagierte der Aldehyd unter den zu seiner Entstehung notwendigen Bedingungen im Sinne einer Prins Reaktion mit anschließender Dehydratisierung zu 2-Methyltricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-5,7-dien (**16**) weiter.

Im gleichen Sinne ließ sich diese Reaktionssequenz von **9** über **14** zum Trien **15** führen. Sowohl **14** als auch **15** lieferten nach Totalhydrierung den Kohlenwasserstoff **17**.



Organoleptische Beurteilung

- 15:** eher dumpf, Terpentinnote, menthol-artige Beinote;
16: angenehm grün, frisch, dominierende Terpentin-Note, Zypressenöl-Charakter;
17: camphrige und fichten-artige Kopfnote, ledrig-erdige Hauptnote.

Da die ungesättigten Kohlenwasserstoffe **15** und **16** ein interessantes Geruchsspektrum aufweisen, erscheint es naheliegend, die strukturell sehr verwandten und wesentlich billiger zugänglichen Cyclohexadien-Dimeren [6] näher zu untersuchen. Wie in der Einleitung erwähnt, könnten sie in einfache sauerstoffhaltige Derivate übergeführt werden, um diese auf deren Eignung als Geruchsstoffe zu prüfen, worüber an anderer Stelle berichtet werden soll.

Dank

Den Parfümeuren der Firma Dragoco, Wien-Liesing, W. Höppner und V. Hausmann danke ich für die organoleptische Charakterisierung der neuen Verbindungen, der Firma für ihr Interesse und die Unterstützung in dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die ¹H-NMR-Spektren wurden auf einem Bruker AC-80 und Varian EM 390, die ¹³C-NMR-Spektren auf einem Bruker-WM-Supercon Spektrometer aufgenommen (TMS als innerer Standard, die δ-Werte sind in ppm angegeben). Die Infrarotspektren wurden mit einem Perkin-Elmer-237-Spektrometer (Bandenlage in cm⁻¹), die Massenspektren auf einem MSD 5970 (Projekt-Nr. P 6090 C des Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung) von Hewlett-Packard durchgeführt. Für die chromatographischen Untersuchungen wurden DC-Alufolien, Kieselgel 60 F₂₅₄, Merck Artikel-Nr. 5554, für die präparativen Trennungen DC-Platten, 2 mm Schichtdicke, Kieselgel 60, Merck Artikel-Nr. 13 793 verwendet.

(3R)-3-Methyl-3-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)]-ethyl-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on (9)*

Eine Mischung von 1.05 g (27 mmol) Natriumamid und 5.5 ml (27 mmol) Hexamethyldisilazan in 15 ml Xylol wird 5 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend mit 3.0 g (22 mmol) 3-Methyl-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on [3] versetzt und weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 5.4 ml (45 mmol) 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan erhitzt man 4 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird wie oben beschrieben aufgearbeitet und gereinigt. Ausbeute: 3.1 g (58%); C₁₄H₂₀O₃ (236.31). ¹H-NMR (CDCl₃): 1.06 (s, 3 H), 2.62 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.87 (m, 4 H), 4.81 (m, 1 H), 6.09 (m, 1 H), 6.51 (m, 1 H). ¹³C-NMR (CDCl₃): 20.42, 20.93, 22.42, 28.53, 32.92, 40.99, 45.78, 48.81, 64.84, 104.50, 126.44, 137.66, 216.62. IR (NaCl; liquid film): 1 725, 1 140. MS (*m/e*; r. I.): 236 (*M*⁺, 11), 156 (19), 99 (19), 86 (100), 80 (40), 79 (15), 73 (24), 45 (13).

(3S)-3-Methyl-3-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)]-ethyl-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on (10)*

1. 3-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)]-ethyl]-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on: Zu einer auf -78°C abgekühlten Lösung von 0.85 ml (6 mmol) Diisopropylamin in 20 ml THF und 10 ml DMPU tropft man 4.4 ml 1.6 n Butyllithium-Lösung zu, läßt anschließend 30 min bei Raumtemperatur rühren, kühlt wiederum auf -78°C ab und versetzt tropfenweise mit 0.49 g (4 mmol) 3-Methyl-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on (7) und rührt weitere 2 h bei -78°C. Anschließend wird kurz auf Raumtemperatur erwärmt und zur wiederum auf -78°C abgekühlten Lösung 1.45 g (8 mmol) 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan zugetropft. Man entfernt das Kältebad und rührt ca. 16 h bei Raumtemperatur. Nach Hydrolyse mit ges. NH₄Cl-

Lösung wird mit Ether extrahiert, mit MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft und der Rückstand mittels Kugelrohrdestillation gereinigt. Weitere Reinigung für spektroskopische Zwecke durch präp. DC mittels Ligroin/Ethylacetat (85/15). Ausbeute: 400 mg (45%); $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (222.28). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.9 (m, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 3.9 (m, 4 H), 4.85 (m, 1 H), 6.35 (m, 2 H). IR (NaCl; liquid film): 1725, 1140. MS (*m/e*; r. I.): 222 (M^+ , 9), 143 (9), 99 (18), 91 (10), 86 (18), 80 (100), 79 (31), 73 (32), 45 (11).

2. Zu einer auf -78°C abgekühlten Lösung von 0.48 ml (3.4 mmol) Diisopropylamin in 10 ml THF tropft man 1.9 ml einer 1.6 *n* Butyllithium-Lösung zu, läßt anschließend 30 min bei Raumtemperatur rühren, kühlt wiederum auf -78°C ab und versetzt tropfenweise mit 500 mg (2.25 mmol) 3-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)]-ethyl-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on. Nach 2 h Rühren bei -78°C , kurzem Aufwärmen auf Raumtemperatur und abermaligem Abkühlen auf -78°C versetzt man nochmals mit 1.9 ml einer 1.6 *n* Butyllithium-Lösung. Nach kurzem Aufwärmen auf Raumtemperatur und erneutem Abkühlen auf -78°C versetzt man jetzt mit 0.3 ml (2.5 mmol) Methyljodid und rührt anschließend wiederum 16 h bei Raumtemperatur. Die Aufarbeitung wird wie oben beschrieben durchgeführt. Ausbeute: 377 mg (71%); $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (236.31). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.1 (s, 3 H), 2.7 (m, 1 H), 3.1 (m, 1 H), 3.9 (m, 4 H), 4.9 (m, 1 H), 6.1 (m, 1 H), 6.5 (m, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 20.18, 21.78, 23.30, 28.05, 30.13, 40.65, 45.07, 48.73, 64.89, 104.42, 126.73, 138.39, 216.60. IR (NaCl; liquid film): 1720, 1135. MS (*m/e*; r. I.): 236 (M^+ , 2), 91 (25), 86 (100), 73 (31), 71 (38), 69 (31), 57 (84), 55 (57), 43 (80).

3-Methyl-3-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)]-ethyl-bicyclo[2.2.2]octan-2-on (11)

1.0 g (4.2 mmol) **9** werden in Ethylacetat gelöst und mit 10% Palladium/Aktivkohle in Wasserstoffatmosphäre hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, gewaschen und das Filtrat eingedampft. Ausbeute: 970 mg (96%); $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (238.32). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.1 (s, 3 H), 2.2 (m, 1 H), 3.9 (m, 4 H), 4.8 (m, 1 H). IR (NaCl; liquid film): 1710, 1135, 1030. MS (*m/e*; r. I.): 238 (M^+ , 6), 138 (9), 100 (7), 99 (97), 73 (100), 67 (8), 55 (10), 45 (15).

3-Methyl-2-methylen-3-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)]-ethyl-bicyclo[2.2.2]octan (12)

Eine etherische Lösung von 500 mg (2.1 mmol) **10** wird bei 0°C mit 1.5 ml (2.4 mmol) 1.6 *n* Methylithium-Lösung tropfenweise versetzt und anschließend weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Man hydrolysiert mit ges. NH_4Cl -Lösung, extrahiert mit Ether, trocknet mit MgSO_4 und dampft im Vakuum ein. Ausbeute: 486 mg (91%); $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (254.37). MS (*m/e*; r. I.): 254 (M^+ , 5), 149 (39), 123 (33), 99 (72), 88 (49), 73 (91), 45 (100), 44 (86), 43 (78). Dieser Rückstand wird in 1 ml abs. Pyridin gelöst und mit 0.6 ml (6.55 mmol) Phosphoroxchlorid bei 0°C tropfenweise versetzt und weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Man hydrolysiert vorsichtig unter Eiskühlung, wäscht mit ges. CuSO_4 -Lösung und Wasser, trocknet mit MgSO_4 und dampft im Vakuum ein. Weitere Reinigung für spektroskopische Zwecke durch präp. DC mittels Ligroin/Ethylacetat (85/15). Ausbeute: 350 mg (77%); $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (236.35). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.11 (s, 3 H), 2.15 (m, 1 H), 3.90 (m, 4 H), 4.62 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 4.72 (s, 1 H), 4.80 (m, 1 H). IR (NaCl; liquid film): 1720, 1650, 1140, 1120. MS (*m/e*; r. I.): 135 (9), 100 (14), 99 (100), 93 (12), 91 (11), 79 (11), 73 (35), 45 (10).

3-Methyl-2-methylen-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)]-ethyl-bicyclo[2.2.2]oct-5-en (14)

750 mg (3.18 mmol) **9** werden wie bei **12** beschrieben mit 2.3 ml 1.6 *m* Methylithium-Lösung (Hexan) umgesetzt. Ausbeute: 760 mg (95%); $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (252.35). MS (*m/e*; r. I.): 234 (M^+ -18, 1), 172 (53), 110 (16), 100 (11), 99 (100), 88 (26), 79 (15), 73 (36), 45 (45), 44 (42), 43 (40). Der tertiäre Alkohol wird ebenfalls wie oben beschrieben weiterverarbeitet. Ausbeute: 500 mg (70%); $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (234.34). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.17 (s, 3 H), 2.3 (m, 1 H), 3.0 (m, 1 H), 3.9 (m, 4 H), 4.5 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 4.8 (s, 1 H), 6.3 (m, 2 H). IR (NaCl; liquid film): 1705, 1640, 1610, 1140, 1120. MS (*m/e*; r. I.): 234 (M^+ , 9), 118 (19), 105 (30), 99 (99), 91 (19), 80 (31), 79 (25), 73 (100), 45 (23).

2-Methyl-tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-3, 5-dien (16)

300 mg (1.27 mmol) **12** werden in ca. 5 ml feuchtem Aceton gelöst und mit 100 mg (0.31 mmol) Pyridinium-(toluol-4-sulfonat) (= *PPTS*) versetzt und bis zur vollständigen Umsetzung (GC/MS Kontrolle) und auch Verschwinden des Aldehyds **13** [MS (*m/e*; r. I.): 192 (*M*⁺, 16), 149 (31), 136 (27), 108 (100), 107 (20), 93 (35), 91 (15), 79 (14)] unter Rückfluß erhitzt. Der Rückstand wird durch präp. DC mittels Ligroin (Sp. 50–70°C) chromatographiert. Ausbeute: 144 mg (65%); C₁₃H₁₈ (174.29). ¹H-NMR (CDCl₃): 1.1 (s, 3 H), 2.5 (m, 1 H), 2.7 (m, 1 H), 5.4–6.0 (m, 4 H). IR (NaCl; liquid film): 1 650, 1 590, 720, 705, 680. MS (*m/e*; r. I.): 174 (*M*⁺, 72), 159 (63), 146 (30), 131 (45), 117 (46), 92 (40), 91 (100), 81 (28).

2-Methyl-tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-3,5,9-trien (15)

450 mg (1.92 mmol) **14** werden wie oben beschrieben umgesetzt, aufgearbeitet und gereinigt. Ausbeute: 190 mg (58%); C₁₃H₁₆ (172.27). ¹H-NMR (CDCl₃): 1.3 (s, 1 H), 2.9 (m, 1 H), 5.2–6.7 (m, 6 H). IR (NaCl; liquid film): 1 670, 1 650, 1 590, 720, 705. MS (*m/e*; r. I.): 172 (*M*⁺, 57), 157 (26), 144 (29), 129 (100), 128 (37), 91 (36), 80 (35), 79 (25).

2-Methyl-tricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodecan (17)

100 mg (0.57 mmol) **15** bzw. **16** werden in Ethylacetat gelöst und mit 10% Palladium/Aktivkohle in Wasserstoffatmosphäre hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Ausbeute: 88 mg (85%); C₁₃H₃₂ (178.32). ¹H-NMR (CDCl₃): 1.1 (s, 3 H), 1.1–2.2 (m, 19 H). IR (NaCl; liquid film): 1 470, 760. MS (*m/e*; r. I.): 178 (*M*⁺, 53), 163 (100), 108 (66), 96 (48), 95 (38), 81 (90), 67 (60), 55 (45).

Literatur

- [1] Ohloff G. (1990) In: Riechstoffe und Geruchssinn. Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 87, 132, 170
- [2] Ohloff G. (1978) In: Aebi H., Baumgartner E., Fiedler H. P., Ohloff G. (Hrsg.) Kosmetika, Riechstoffe und Lebensmittelzusatzstoffe. Thieme, Stuttgart, S. 35
- [3] Spreitzer H., Rößlhuber I., Kienzl H., Dörrer E., Buchbauer G. (1990) Monatsh. Chem. **121**: 195
- [4] Stevens K. R., Stothers J. B., Tan C. T. (1973) Mass Spectrom, NMR Spectroscopy Pesticid Chemistry. Proc. Symp.: 179
- [5] Sterzycki R. (1979) Synthesis: 724
- [6] Valentine D., Turro N. J., Hammond G. S. (1964) J. Am. Chem. Soc. **86**: 5202

Eingegangen 25. September 1991. Angenommen 16. Oktober 1991