

Synthesen in der Isocamphanreihe, 39. Mitt. [1]: Verbesserung der *Diels–Alder*-Reaktion von Cyclopentadien mit Mesityloxid durch Ultraschall und eine neue Synthese von Dehydrocamphen

G. Buchbauer*, H. Spreitzer, I. Bauer [2] und H. Knobel [3]

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

Syntheses in the Isocamphane Series, XXXIX. Improvement of the *Diels–Alder* Reaction of Cyclopentadiene with Mesityloxiide by means of Ultrasound and a New Synthesis of Dehydrocamphene

Summary. The synthesis of the valuable terpenic synthon 2-acetyl-3,3-dimethylbicyclo[2.2.1]hept-5-ene is clearly improved concerning the yield and especially the reaction time by applying ultrasound on the *Diels–Alder* reaction of cyclopentadiene with mesityl oxide. A new synthesis of dehydrocamphene and its odour impression is described.

Keywords. 2-Acetyl-3,3-dimethylbicyclo[2.2.1]hept-5-ene; Camphene; 5,5-Dimethyl-6-methylenebicyclo[2.2.1]hept-2-ene; Isocamphane derivatives; Isocamphodiene; Norborn-5-ene derivatives; Odour; Sonification; Ultrasound chemistry.

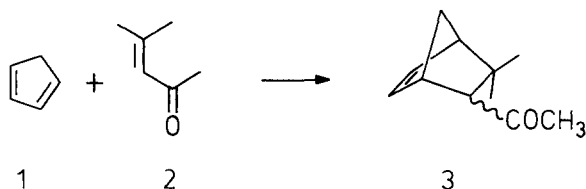
Einleitung

Die katalysierte *Diels–Alder*-Reaktion von Cyclopentadien (CPD) (1) und Mesityloxid (MO) (2) [4] liefert das als Synthon für die Darstellung von Terpenen [5–8], Riechstoffen [9–12] und anderen biologisch aktiven Verbindungen [13, 14] sehr wertvolle bicyclische Keton 3, weshalb dessen ökonomische und bequeme Synthese von großem Vorteil ist. Wohl gelang es uns schon vor längerer Zeit, die Ausbeute dieser *Diels–Alder*-Reaktion entscheidend zu verbessern, aber die Durchführung eines Großansatzes (z. B. 10 Mol) erwies sich dennoch noch immer als mühsam und unhandlich [4]. Nachdem sich aber für synthetische Reaktionen in vielen Fällen Ultraschall als sehr brauchbar erwiesen hatte [15, 16], erschien es naheliegend, dieses Beschallungsverfahren auch auf die *Diels–Alder*-Reaktion von CPD mit MO anzuwenden.

Ergebnisse und Diskussion

Bei sterisch stark gehinderten Dienophilen, wie eben beim MO, beschleunigen Lewis-Säuren die Dienaddition und beeinflussen das *exo/endo*-Verhältnis des

Reaktionsproduktes [17]. Auch die übrigen Reaktionsbedingungen, wie Temperatur, Lösungsmittel, oder der Zugabemodus der Reagenzien, sollten genau beachtet werden.



Schema 1

Zunächst studierten wir den Einfluß verschiedener katalytisch wirksamer *Lewis*-Säuren auf die *Diels*-*Alder*-Reaktion von *MO* und *CPD* unter Ultraschallbedingungen. Von den getesteten Katalysatoren erwiesen sich AlCl_3 , SnCl_4 und ZnCl_2 als am wirksamsten in bezug auf die Ausbeute. Im Fall des Zinkchlorids ist dieses Ergebnis allerdings etwas überraschend, da unter den üblichen Bedingungen sich diese *Lewis*-Säure als nicht besonders wirksam erwiesen hatte [4, 17]. Da sich AlCl_3 auch unter Ultraschallbedingungen bestens bewährt hatte, wurde in der Folge für alle weiteren Optimierungsversuche diese *Lewis*-Säure verwendet. Das *exo/endo*-Verhältnis der Acetylgruppe in Position 2 des Bicyclus (etwa 30:70) ließ sich unter Ultraschallbedingungen nur unwesentlich beeinflussen, während unter Bedingungen der *Lewis*-Säurekatalyse sehr wohl eine Streuung dieses Verhältnisses beobachtet werden konnte [17].

Die Temperatursteuerung erwies sich sowohl für die Ausbeute an **3** als auch für das *exo/endo*-Verhältnis als sehr wichtig: die Temperatur sollte sowohl bei der Zugabe des Katalysators zur Reaktionsmischung als auch während der gesamten Beschallungszeit bei etwa $+10^\circ\text{C}$ liegen. Bei Abweichungen nach oben wie nach unten von diesem Mittelwert sinkt die Ausbeute an **3** sehr stark. Entweder ist die Reaktionsbereitschaft der beiden Reaktanden **1** und **2** zu stark herabgesetzt (z. B. bei 0°C), oder die höhere Temperatur (z. B. RT) fördert die Polymerisation von *CPD* so stark, daß schließlich keine Moleküle zur Dienaddition mit *MO* mehr zur Verfügung stehen. Auch das *exo/endo*-Verhältnis von **3** verlagert sich bei höherer Temperatur mehr zum thermodynamisch stabileren *exo*-Produkt: So fanden wir z. B. bei $+70^\circ\text{C}$ ein Verhältnis von nahezu 50:50 *exo*-**3**:*endo*-**3**.

Erhöhung der Beschallungsdauer über 1 Stunde ist ohne größeren Einfluß auf die Ausbeute dieser *Diels*-*Alder*-Reaktion: nach dieser Zeit erzielten wir das beste Ergebnis, auch das *exo/endo*-Verhältnis blieb im Rahmen der vorhin gefundenen Werte. Erst nach sehr langer Beschallungsdauer nimmt der Anteil an *exo*-Produkt allmählich zu. Nach 12-stündiger Beschallung wurde ein Wert von 65:35 *exo*-**3**:*endo*-**3** gefunden. Dies ist insofern plausibel, als längere Beschallungszeit dem System auch mehr Energie zuführt und so bevorzugt das thermodynamisch stabilere *exo*-Epimere gebildet wird.

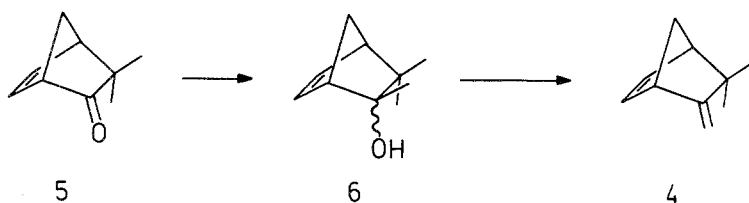
Um Verluste an **3** durch Polymerisation von *CPD* zu kompensieren, erhöhten wir auch den Anteil an diesem reaktiven Dien, was sich aber als nicht zielführend erwies. Dagegen beeinflusste eine Verdreifachung des *MO*-Anteiles die Ausbeute vorteilhaft: 57% an **3** konnten so erhalten werden. Dieser Überschuß an **2** dient nicht nur als Dienophil, sondern erleichtert als Lösungsmittel gleichzeitig auch die

Aufarbeitung der Reaktionsmischung. Die Verwendung von Lösungsmitteln blieb dagegen ohne nennenswerten Einfluß auf die Ausbeute, was in Übereinstimmung mit anderen Befunden steht [16], wo die Ausbeuten bei *Diels–Alder*-Reaktionen unter Ultraschallbedingungen dann am besten waren, wenn man die Reaktionsmischung unverdünnt, d. h. ohne Lösungsmittel beschallte.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich Ultraschallbedingungen auf die *Diels–Alder*-Reaktion von Dienen mit sterisch gehinderten Dienophilen wie z. B. *MO* vorteilhaft auswirken. Die Ausbeuten des Synthons **3** sind hoch; Lösungsmittel, wie die bisher üblichen umweltproblematischen halogenierten oder aromatischen Kohlenwasserstoffe [12], können eingespart werden; die Reaktionszeit ist deutlich verkürzt: die „Einstundenreaktion“ unter Ultraschallbedingungen liegt weit unter der mehrstündigen Reaktionszeit der bisher angewandten Bedingungen [4].

Im folgenden soll auch über eine neue Synthese von Dehydrocamphen (**4**) (= Camphenen, Isocamphodien) berichtet werden. Die Erleichterung der *Diels–Alder*-Reaktion durch Ultraschall bewog uns, auch die Dienaddition von 2-Chloracrylnitril mit Cyclopentadien [18] unter diesen Bedingungen zu untersuchen, die man als ersten Schritt einer neuen Synthese von **4** ansehen kann. Dieser hochgespannte, terpenoide Kohlenwasserstoff wurde erstmals von *Nametkin et al.* [19] beschrieben.

Seither wurden jedoch nur 3 Synthesen publiziert [20–22], **4** allerdings oft mit seiner richtigen Registry number (6703-36-2) fälschlicherweise in der *Chemical Abstracts* zitiert [23–27], also mit Camphen (Registry number 79-92-5) verwechselt. Nach Studium der Originalliteratur war in Lit. [23–27] nie von Dehydrocamphen die Rede, sondern es wurde nur über Camphen berichtet. Da dieser hochgespannte, terpenoide Kohlenwasserstoff ebenfalls ein interessantes Synthon für weitere Synthesen zu sein versprach, erschien es lohnend, die von uns seinerzeit beschriebene Synthese für das nahe verwandte bicyclische Keton **5** [28] auch auf Dehydrocamphen (**4**) auszuweiten.



Schema 2

Die Beschallung des Reaktionsgemisches von 2-Chloracrylnitril und Cyclopentadien erbrachte allerdings gegenüber der Methode von *Krieger* [18] keinen Vorteil, sodaß wir nach unserer bewährten Methode (siehe Lit. [28]) Dehydrocamphenilone (**5**) darstellten. Behandlung von **5** mit Methylolithium in 10%igem Überschuß lieferte den tertiären Alkohol **6**, dessen nachfolgende Dehydratisierung mit POCl_3 /Pyridin den gewünschten Kohlenwasserstoff in mäßiger Ausbeute ergab. Das sehr leicht flüchtige, bicyclische Dien **4** wurde spektroskopisch charakterisiert und sein Geruch als fein, warm, camphenähnlich beschrieben.

Experimenteller Teil

Allgemeines siehe Lit. [29]. Beschallungsexperimente: Ultraschallbad Bandelin Sonorex RK 514. GC-Analysen: VAE 3700 Gaschromatograph, Integrator: Shimadzu Int. CR1B.

2-Acetyl-3,3-dimethylbicyclo[2.2.1]hept-5-en (3)

In einem Erlenmeyerkolben werden 0.1 mol frisch destilliertes *CPD* und 0.3 mol *MO* bei +10 °C gerührt und mit einer katalytischen Menge der *Lewis*-Säure versetzt. Die nun dunkle Mischung wird wieder gekühlt und der gut verschlossene Reaktionskolben für eine Stunde bei dieser Temperatur beschallt. Anschließend wird die rohe Reaktionsmischung mit Wasserdampf erschöpfend destilliert und, wie unter Lit. [4] angegeben ist, aufgearbeitet. Ausbeute: 9.35 g (57% d.Th.); Sdp.₁₁: 80–90 °C; gelbe, ölige Flüssigkeit mit intensiv campherigen Geruch; n_D^{22} : 1.4820–1.4860; C₁₁H₁₆O (164.22).

2.3.3-Trimethylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ol (6)

Zu einer Lösung aus 1.57 g (11.6 mmol) **5** [28] in 8 ml absolutem Diethylether werden 8 ml einer 1.6 M etherischen Methyllithiumlösung bei 0 °C unter Inertgasatmosphäre langsam zugesetzt und hierauf 2 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von gesättigter Ammonchloridlösung wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Rohausbeute: 1.55 g (40% d.Th.) an **6**. Reinigung: Präp. DC, PSC-Fertigplatten, Kieselgel 60, 20 cm × 20 cm, 2 mm Schichtdicke, Merck-Artikel-Nr. 5717, dreimalige Entwicklung, Laufmittel: Ligroin:Diethylether = 70:30. Elution mit CHCl₃. C₁₀H₁₆O (152.26). Farbloses, dickflüssiges Öl mit stark campherigen, erdigen Geruch. IR (NaCl, liquid film): 3480, 3040, 1560, 740 und 725 cm⁻¹. ¹H-NMR (*TMS*, CDCl₃): δ = 0.84 und 1.14 (2 s, gem. CH₃); 1.36 (s, *H*-C(OH)); 2.37 und 2.66 (2 m, je 1H, C₁-H und C₄-H); 6.19 (m, 2H, CH=CH). MS (*m/z*; r.I.): 137 (M⁺; 15.2); 119(4), 109(16); 93(18); 91(8); 87(15); 86(100); 71(78); 67(13); 43(54).

2-Methylen-3,3-dimethylbicyclo[2.2.1]hept-5-en (4) (Dehydrocamphen)

141 mg (0.93 mmol) **6** werden unter Inertgasatmosphäre in 1.7 ml absolutem Pyridin (frisch über CaH₂ destilliert) gelöst und sodann unter Eisbadkühlung 0.3 ml (3.20 mmol) frisch destilliertes POCl₃ zugetropft. Nach Entfernen des Eisbades rührt man nach Erreichen der RT noch 20 h weiter. Hierauf wird wieder auf 0 °C abgekühlt, mit destilliertem Wasser versetzt und mehrmals mit Ether extrahiert. Die organische Phase wird zweimal mit 2 N HCl und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel vorsichtig im Vakuum entfernt. Rohausbeute: 120 mg (96.8% d.Th.); farbloses, dickflüssiges Öl, bzw. weiche, weiße wachsartige Masse; Reinigung über eine kurze Säule (Kieselgel 60, Korngröße 0.040–0.063 mm, Merck-Artikel-Nr. 9385, Ligroin); C₁₀H₁₄ (134.24). ¹H-NMR (*TMS*, CDCl₃): δ = 0.92 und 1.21 (2 s, gem. CH₃); 2.48 (m, 1H, C₄-H); 3.18 (m, 1H, C₁-H); 4.63 und 4.90 (2 s, 2H, =CH₂); 6.08 (m, 2H, CH=CH). MS (*m/z*; r.I.): 134 (M⁺; 22); 119(48); 92(61); 91(88); 77(21); 68(10); 67(40); 66(100); 41(32).

Dank

Wir danken Herrn Dr. L. Jirovetz (Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien) für die Aufnahme der zahlreichen GC-, GC/MS- und ¹H-NMR-Spektren und der Firma Dragoco, Wien – Liesing, für das wohlwollende Interesse an unserer Arbeit.

Literatur

- [1] 38. Mit.: Buchbauer G., Spreitzer H., Gruber A., Lux C., Wolfsberger A., Kalchhauser H., Monatsh. Chem., im Druck
- [2] Bauer I. (1991) Diplomarbeit, Universität Wien
- [3] Knobel H., Auszug aus der geplanten Diplomarbeit, Universität Wien
- [4] Buchbauer G., Hana G. W., Koch H. (1976) Monatsh. Chem. **107**: 387
- [5] Tse Lok Ho (1974) Synth. Commun. **4**: 189

- [6] Vaughan W. R., Perry R. (1952) *J. Am. Chem. Soc.* **74**: 5355
- [7] Buchbauer G. (1977) *Tetrahedron Lett.* **7**
- [8] Buchbauer G., Koch H. (1978) *Chem. Ber.* **111**: 2533
- [9] Buchbauer G., Klissenbauer E. (1978) *Monatsh. Chem.* **109**: 499
- [10] Watanabe T., Suwabe S., Tsuruta H., Yoshida T. (1979) *Perf. & Flav.* **4**: 19
- [11] Boelens H., Ter Heide R. (1980) *Dtsch. Offenlegungsschrift* 2944412
- [12] Hall J. B., Sanders J. M. (1974) *Dtsch. Offenlegungsschrift* 2361138
- [13] Buchbauer G., Hana G. W., Koch H. (1978) *Arch. Pharm.* **311**: 24
- [14] Buchbauer G., Spreitzer H., Püringer Ch. (1990) *Arch. Pharm.* **323**: 367
- [15] Einhorn C., Einhorn J., Luche J. L. (1989) *Synthesis* **787**
- [16] Lee J., Snyder J. K. (1989) *J. Am. Chem. Soc.* **111**: 1522
- [17] Bachner J., Huber U., Buchbauer G. (1981) *Monatsh. Chem.* **112**: 679
- [18] Krieger H. (1963) *Suom. Kemistil B* **36**: 68
- [19] Nametkin S., Zabrodin A. (1928) *Ber.dtsch.chem.Ges.* **61**: 1491
- [20] Lipp P. (1947) *Chem. Ber.* **80**: 165
- [21] Treibs W. (1962) *Naturwissensch.* **49**: 255
- [22] Suryawanshi S. N., Nayak U.R. (1979) *Tetrahedron Lett.* **269**
- [23] Baldwin F. P., Borzel P., Cohen Ch. A., Makowski H. S., Van de Castle J. F. (1970) *Rubber Chem. Technol.* **43**: 522; *Chem. Abstr.* (1970) **73**: 67440u
- [24] Kulesza J., Gora J., Podlejski J., Kaminska J. (1974) *Pol. Patent* 90,670; *Chem. Abstr.* (1979) **90**: 12178k
- [25] Renwick J. A. A., Potter J. (1981) *J. Air pollut. Control. Assoc.* **31**: 65; *Chem. Abstr.* (1981) **95**: 48127k
- [26] Kaneko N., Hasegawa S., Hirose Y. (1985) *Phytochemistry* **24**: 185
- [28] Rimando A. M., Han B. H., Park J. H., Cantoria M. C. (1986) *Arch. Pharmacol. Res.* **9**: 93
- [29] Dworan E., Buchbauer G. (1981) *Chem. Ber.* **114**: 2357
- [29] Spreitzer H., Röblhuber I., Kienzl H., Dörrer E., Buchbauer G. (1990) *Monatsh. Chem.* **121**: 195

Received July 14, 1993. Accepted September 13, 1993