

(Z)-homo- β -Santalol: Synthese und Geruch

G. Buchbauer*, **H. Spreitzer**, und **U. Koller**

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

(Z)-homo- β -Santalol: Synthesis and Odour

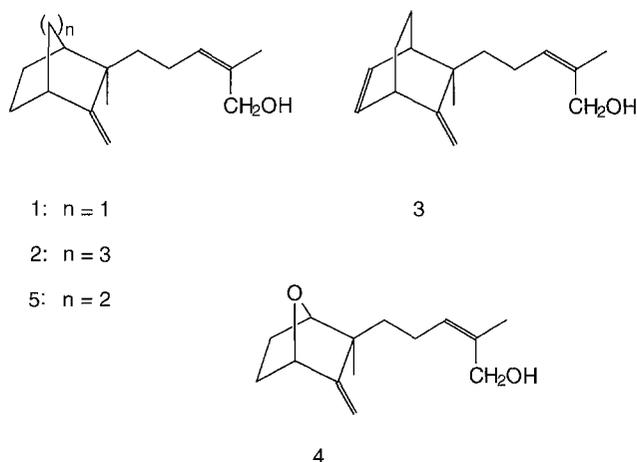
Summary. The synthesis of the title compound is described. Starting with the α -alkylation of *homo*-norcamphor followed by a *Wittig* reaction, a *Tebbe* transformation, and a *DIBAH* ester-reduction as the most important reactions of a 5 step sequence, (*Z*)-*homo*- β -santalol was obtained, which exhibits the typical precious sandalwood odour. The moderate increase of the volume of the bulky group obviously does not alter the odour quality "sandalwood" of this new β -santalol analogue.

Keywords. Bicyclo[2.2.2]octane derivatives; Bridge modified norbornane compounds; Sandalwood odorants; Structure-odour relationship.

Einleitung

Vor kurzem berichteten wir über den Geruchseindruck des zum β -Santalol (**1**) homologen (*Z*)-*bis*-*homo*- β -Santalol (**2**), das den typischen Sandelholzgeruch aufweist [1]. Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten zu Struktur-Geruchsbeziehungen von Sandelholzriechstoffen [2–5] sollte auch in diesem Fall mit der Synthese und der Geruchsbestimmung von **5** der Einfluß der sogenannten „bulky group“ auf den Geruchseindruck ausgelotet werden, nachdem schon das homologe (*Z*)-Dehydro-*homo*- β -santalol (**3**) als „nach Sandelholz riechend“ erkannt worden war [6]. Bei den beiden Homologen **2** und **3** änderte sich wohl etwas die Geruchsintensität, nicht aber die Geruchsqualität. Im Vergleich zum sehr gespannten und fast halbkugelig geformten Norbornanbicyclus in **1** ist der räumliche Bedarf der um 2 CH₂-Einheiten vergrößerten Propanobrücke in **2** um vieles größer, dafür aber das Bicyclo[3.2.2]nonangerüst beträchtlich flexibler [7]. Der hydrophobe Teil in **3** wiederum ist vor allem durch die endocyclische Doppelbindung wesentlich weniger flexibel als jener von **2**, andererseits aber – das elektrostatische Potential betreffend – ganz anders zu betrachten als etwa die gesättigten Bicyclen in **1** und **2**. Daß nämlich auch die Ladungseigenschaften und nicht nur sterische Parameter für das Zustandekommen eines bestimmten Geruchseindruckes von größter Bedeutung sind, konnte am Beispiel des (*Z*)-7-Oxa- β -santalols (**4**) gezeigt werden, das sterisch mit seinem Standard **1** deckungsgleich ist, dennoch aber nicht nur nicht nach Sandelholz riecht, sondern überhaupt geruchlos ist [8]. Daher erschien es interessant, das noch fehlende Glied in der Reihe der brückenvergrößerten Santalole, (*Z*)-*homo*- β -Santalol (**5**) herzustellen, dessen „bulky group“ von der Flexibilität her zwischen jener des

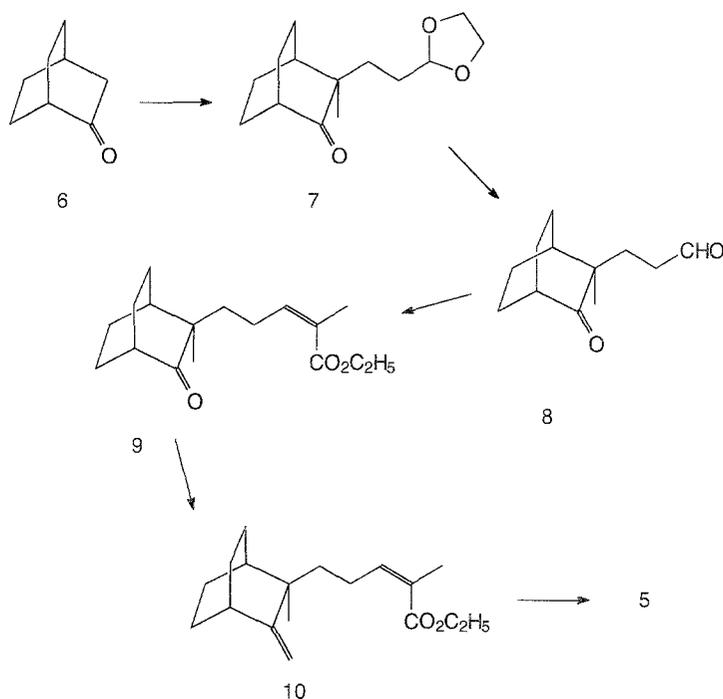
Norbornans und des *bishomo*-Norbornans liegen dürfte und – von den Ladungseigenschaften her betrachtet – diesen gesättigten Bicyclen gleichen sollte, auf alle Fälle aber wesentlich ladungssymmetrischer als **3** sein müßte. In der vorliegenden Arbeit soll daher über die Synthese und den Geruchseindruck der Titelverbindung **5** berichtet werden.



Ergebnisse und Diskussion

Als Ausgangsprodukt zur Synthese von (*Z*)-*homo*- β -Santalol (**5**), diente *homo*-Norcampher (**6**, Bicyclo[2.2.2]octan-2-on) [9], der sich schon bei der Synthese des (*E*)-konfigurierten *homo*- β -Santalols bewährt hatte [3]. Die α -Alkylierung von **6** mit 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan nach der Methode von *Krotz* und *Helmchen* [10] und die anschließende Alkylierung mit Methyljodid lieferte das Zwischenprodukt **7**. Zur Erzielung einer befriedigenden Ausbeute mußte die Methylierung (4 h Erhitzen unter Rückfluß mit Methyljodid) wiederholt werden. Die Hydrolyse von **7** mit 2 *N* Schwefelsäure bei Raumtemperatur über Nacht lieferte den entsprechenden Ketoaldehyd **8**, der anschließend in einer *Wittig*-Reaktion (*Horner-Emmons*-Variante) in den Ketoester **9** übergeführt werden konnte. Beachtet man die Angaben von *Still et al.* [11], so gelingt es, den dreifach substituierten α,β -ungesättigten Ester mit sehr hoher *Z*-Selektivität der Doppelbindung herzustellen, sodaß einfache dünn-schichtchromatographische Reinigung genügt, um (*Z*)-**9** zu erhalten. Für das Gelingen der Reaktion ist hier außerdem das Einhalten von -80°C (Innentemperatur im Reaktionskolben) besonders wichtig. Bemerkenswert ist, daß die Reaktion nur bei kleinen Reaktionsansätzen zufriedenstellende Ausbeuten liefert. Bei Ansatzgrößen von mehr als 0.5 g an **8** bei der *Wittig*-Reaktion sank die Ausbeute an **9** auf unter 10%.

Die schon früher am Bicyclooctanon bewährte Zweischnittmethode zur Umwandlung der Ketogruppe in die exocyclische Doppelbindung mittels MeLi (Bildung des *tert.* Alkohols) und POCl_3 (zur Dehydratisierung) [4] scheiterte, und



die im Rahmen der Synthese von **2** erprobte Methode nach *Takai et al.* [12] mittels $\text{Zn}^0/\text{TiCl}_4$ lieferte hier nur 10% Ausbeute; deshalb wurde nach einer Alternative gesucht. Diese bestand schließlich im Einsatz des *Tebbe*-Reagenzes [13, 14], wobei jedoch erst nach 24 h Reaktionszeit eine befriedigende Ausbeute von 65% an **10** erhalten werden konnte. Die anschließende Reduktion von **10** mit *DIBAH* (20%ige Lösung in absolutem Hexan) in sechsfachem Überschuß lieferte schließlich das gewünschte Santalolanalogon **5**.

Die organoleptische Beurteilung von **5** ergab folgendes Resultat: Zu Beginn zeigt sich ein nur schwacher Sandelholzduft mit stark ausgeprägtem Holzcharakter. Nach kurzer Zeit entwickelt sich jedoch eine klare Sandelholznote mit dem typisch warm-holzigen Unterton. Vergleicht man nun die brückenvergrößerten Santalolanaloge **2–5** mit **1**, so findet man die schon in der Einleitung erwähnte Aussage bestätigt, daß sich nur die Intensität leicht, die typische Geruchsqualität „Sandelholz“ jedoch nicht ändert. Weder die unterschiedliche Flexibilität des Bicyclus noch die gegenüber **3** etwas stärkere Hydrophobie von **5** haben einen so großen Einfluß, daß es zu einer Änderung des Geruchseindrucks kommt. Eine Bestätigung findet schließlich auch noch die (*Z*)-Konfiguration der Doppelbindung in der Seitenkette. Wurde beim (*E*)-Isomeren von **5** noch ein sassafrasholzähnlicher, lederartiger Geruch mit medizinischer Guajacolnote [4] und beim (*E*)-Isomeren von **2** ein holzig fettiger Geruch [1] festgestellt, so weist (*Z*)-homo- β -Santalol (**5**) die typische Sandelnote auf. Einmal mehr wurde die schon von *Brunke* an **1** erkannte Gesetzmäßigkeit bestätigt [15], daß bei dieser Klasse von Sandelholzriechstoffen nur die (*Z*)-konfigurierten Santalolanaloge durch den typischen Sandelholzgeruch charakterisiert sind.

Experimentelles

Experimentelle Details: siehe Lit [1].

3-(2-Dioxolanylethyl)-3-methyl-bicyclo[2.2.2]octan-2-on (7)

a) Unter Inertgasatmosphäre werden 172 mg (4.41 mmol) Natriumamid in 5 ml Xylol mit 0.91 ml (4.4 mmol) Hexamethyldisilazan 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man 500 mg **6** [9] hinzu und läßt 2 h bei RT rühren. Anschließend werden 0.88 ml (7.6 mmol) 1-Brom-2-(1,3)-dioxolanylethan, das zuvor über Aluminiumoxid (Woelm®) gereinigt wurde, langsam zugetropft und 4 h unter Rückfluß gehalten. Nach Hydrolyse mit gesättigter NH₄Cl-Lösung wird mit Ether ausgeschüttelt, mit 2 N HCl, ges. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und das LM im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Kugelrohrdestillation bei 150°C/0.001 torr.

Ausbeute: 0.453 g (50.2%) alkyliertes **6**; C₁₃H₂₀O₃ (224.30); IR (NaCl, liquid film): 1720 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.1–2.0 (überlappende m, 13 H), 2.13 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 4.81 (t, 1H) ppm; MS: *m/z* (r.I.) = 224 (M⁺, 16), 196 (9), 162 (5), 124 (4), 99 (16), 73 (100).

b) 3.86 g (17.2 mmol) des nach a) hergestellten 3-(2-Dioxolanylethyl)-bicyclo[2.2.2] octan-2-ons werden wie oben beschrieben mit 2.15 ml (34.5 mmol) Methyljodid, das zuvor über Aluminiumoxid (Woelm®) gereinigt wurde, langsam versetzt und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Hydrolyse mit gesättigter NH₄Cl-Lösung wird mit Ether ausgeschüttelt, mit 2 N HCl, ges. NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und das LM im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgte durch Kugelrohrdestillation bei 150°C/0.001 torr. Um die Ausbeute zu verbessern, wird die Methylierung wiederholt.

Ausbeute: 3.381 g (82.5%) **7**; C₁₄H₂₂O₃ (238.33); IR (NaCl, liquid film): 1720 cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (s, 3H), 1.18 (s, 1H), 1.33–1.69 (m, 12H), 2.13 (br s, 1H), 3.81 (m, 4H), 4.77 (t, 1H) ppm; MS: *m/z* (r.I.) = 238 (M⁺, 6), 138 (11), 99 (83), 73 (100), 45 (16).

3-(2-Methyl-3-oxobicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-propanal (8)

1.35g (5.7 mmol) des *bis*-alkylierten Ketons **7** werden in wenig Ether gelöst und mit 100 ml 2 N H₂SO₄ 18 h bei RT gerührt. Dann schüttelt man mehrmals mit Ether aus, wäscht mit NaHCO₃- und NaCl-Lösung, trocknet und entfernt den Ether im Vakuum. Zur Verbesserung der Ausbeute wird die Reaktion ohne weitere Aufarbeitung nochmals durchgeführt.

Ausbeute: 1.10 g (99%) **8**; C₁₂H₁₈O₂ (194.28); IR (NaCl, liquid film): 1720 cm⁻¹ (breit); ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.02 (s, 3H), 1.52–1.96 (m, 12H), 2.36–2.54 (m, 2H), 9.72 (s, 1H) ppm; ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 19.9 (CH₃), 21.8, 23.1, 23.7, 27.6, 29.7 (CH₂), 35.7 (CH, C-4), 38.8 (CH₂-CHO), 42.7 (CH, C-1), 47.5 (C-3), 201.8 (CHO), 221.5 (C=O) ppm; MS: *m/z* (r.I.) = 194 (M⁺, 1), 166 (8), 138 (100), 110 (70), 81 (32), 55 (35).

5-(3-Oxo-2-methyl-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-2-methyl-2-pentensäureethylester (9)

Eine Lösung von 0.57 ml (2.60 mmol) 2-Phosphonopropionsäuretriethylester und 3.42 g (13.0 mmol) 18-Crown-6 (frisch aus Acetonitril umkristallisiert) [16] wird unter Argon in ca. 60 ml absol. THF auf –80°C (Innentemperatur) abgekühlt und mit 5.41 ml einer 0.5 M Lösung von Kalium-*bis*-(trimethylsilyl)-amid in Toluol versetzt. Man gibt 0.5 g (2.58 mmol) **8** in THF langsam hinzu und läßt 4 h bei –80°C rühren. Danach wird das Dewargefäß abgedeckt und die Reaktionsmischung über Nacht auftauen gelassen. Mit NH₄Cl wird im Eisbad langsam hydrolysiert und mit Ether ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das LM unter vermindertem Druck entfernt. Das überschüssige Wittig-Reagens wird durch Kugelrohrdestillation (50°C/0.5 torr) entfernt.

Rohausbeute: 0.43 g (60%) **9**; Reinigung mittels präp. DC (PSC-Fertigplatte, Kieselgel 60F₂₅₄S mit Konzentrierungszone, 20 × 20, Schichtdicke 2 mm, Merck-Artikel-Nr. 13793), Fließmittel:

Ligroin/Ethylacetat = 85/15, 3 malige Entwicklung; $C_{17}H_{26}O_3$ (178.39); IR (NaCl, liquid film): 1740, 1720, 1650 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.13 (s, 3H), 1.30 (t, 3H), 1.59 (m, 4H), 1.80 (m, 7H), 1.88 (s, 3H), 2.20 (s, 1H), 2.45 (m, 2H), 4.21 (q, 2H), 5.89 (t, 1H) ppm; ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 154.3 (CH_3), 19.9 (CH_3 , C-2), 20.7 ($=C-CH_3$), 21.8, 22.1, 23.4, 32.7, 23.8 (CH_2), 34.6 (CH, C-4), 35.0 ($=C-CH_2-$), 42.7 (CH, C-1), 48.5 (C-3), 60.1 ($-O-CH_2-$), 127.4 ($=C<$), 142.3 ($=C-CH$), 167.9 ($-COO$), 222.3 (C-2) ppm; MS: m/z ; (r.I.) = 278 (M^+ , 1), 232 (10), 205 (5), 138 (80), 110 (100), 95 (36), 79 (10).

5-(2-Methyl-3-methylen-bicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-2-methyl-2-pentensäureethylester (10)

0.079 g (0.284 mmol) Ketoester **9** werden in 2.5 ml absol. THF gelöst und diese Lösung auf 0°C abgekühlt. Dazu werden langsam bei 0°C 0.7 ml *Tebbes*-Reagens (0.5 M in Toluol) gegeben und 30 min bei 0°C gehalten. Man rührt für mindestens 24 h; die Aufarbeitung erfolgt sodann durch Zusetzen von 10 ml Ether und wenig absol. MeOH, um die aktiven Aluminiumbestandteile zu zerstören. Es wird mit Celite® vermischt, über Celite® abgesaugt, mit rund 100 ml Ether nachgewaschen und danach das LM entfernt. Zur Vorreinigung wird die gelbe Lösung über eine kleine mit Al_2O_3 (Woelm®) gefüllte Säule chromatographiert und mit ca. 500 ml Ether nachgewaschen. Zuletzt wird das LM entfernt und der Rückstand durch präp. DC (Bedingungen wie bei **9**, Fließmittel: Ligroin/Ethylacetat = 95/5+10 Tropfen MeOH, 2-malige Entwicklung) gereinigt.

Rohausbeute an **10**: 0.062 g (65%); $C_{18}H_{28}O_2$ (276.42); IR (NaCl, liquid film): 1735, 1650 cm^{-1} ; MS: m/z ; (r.I.) = 276 (M^+ , 14), 230 (19), 203 (18), 149 (25), 136 (48), 108 (100), 95 (13), 79 (49).

5-(2-Methyl-3-methylen-bicyclo[2.2.2]octan-2-yl)-2-methyl-pent-2-enol ((Z)-Homo- β -Santalol 5)

0.098 g (0.36 mmol) des Esters **9** werden in 2.5 ml absol. CH_2Cl_2 auf $-78^\circ C$ abgekühlt (Innentemperatur) und mit 1.57 ml (2.21 mmol) einer 20%igen *DIBAH*-Lösung in absol. Hexan versetzt. Man läßt über Nacht unter Rühren auf RT erwärmen, kühlt auf $-20^\circ C$ ab, fügt unter Rühren 2–5 ml MeOH/Wasser hinzu und rührt mindestens 3 h bei RT bis ein weißer, zäher Niederschlag ausfällt. Mit Celite® wird gut vermischt, dann über Celite® abgesaugt und der Rückstand mit sehr viel Ethylacetat nachgewaschen. Zuletzt entfernt man das LM im Vakuum.

Rohausbeute: 0.033 g (40%) **5**; $C_{16}H_{26}O$ (234.38); IR (NaCl, liquid film): 3360, 1650 cm^{-1} ; 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.12(s, 3H), 1.24–1.45 (m, 10H), 1.58 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.15 (t, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.58 und 4.71 (2s, 2H), 5.32 (t, 1H) ppm; ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) δ = 21.3 (CH_3 , C-2), 22.6, 22.8 (CH_2), 25.4 ($=C-CH_3$), 25.7, 26.5 (CH_2), 33.2 (CH, C-4), 37.2 (CH, C-1), 39.8 (CH_2), 42.3 (C-3), 53.4 ($=C-CH_2-$), 61.6 ($-O-CH_2$), 103.7 ($>C=CH_2$), 129.1 ($=C-CH$), 133.9 ($=C<$), 163.7(C-2) ppm; MS: m/z (r.I.) = 216 (M^+ -18, 2), 201 (2), 175 (4), 136 (48), 108 (100), 93 (44), 79 (34).

Dank

Die Autoren danken den Herren *V. Hausmann* und *W. Höppner* (Chefparfümeure der Firma Dragoco, Wien) für die organoleptische Prüfung und der Firma Dragoco für das wohlwollende Interesse an dieser Arbeit.

Literatur

- [1] Buchbauer G, Spreitzer H, Zechmeister-Machhart F, Haunschmidt C, Tröscher F (1996) *Monatsh Chem* **127**: 747
- [2] Buchbauer G, Leonhardsberger K, Winiwarter S, Wolschann P (1992) *Helv Chim Acta* **75**: 174

- [3] Spreitzer H, Laszloffy B, Lebeda Ph, Buchbauer G (1991) Liebigs Ann Chem: 391
- [4] Spreitzer H, Rösslhuber I, Kienzl H, Dörner E, Buchbauer G (1990) Monatsh Chem **121**: 195
- [5] Buchbauer G, Hillisch A, Mraz K, Wolschann P (1994) Helv Chim Acta **77**: 2286
- [6] Buchbauer G, Spreitzer H, Öckher B, Pretterklieber C, Piringer I, Wolschann P (1995) Monatsh Chem **126**: 467
- [7] Braband J, Mühlstädt M, Mann G (1970) Tetrahedron **26**: 3667
- [8] Buchbauer G, Lebeda Ph, Spreitzer H, Wolschann P (1995) Liebigs Ann Chem: 1693
- [9] Freeman PK, Balls DM, Brown DJ (1968) J Org Chem **33**: 2211
- [10] Krotz A, Helmchen G (1990) Tetrahedron Asymmetry **1**: 537
- [11] Still WC, Gennari C (1983) Tetrahedron Lett **24**: 4405
- [12] Takai K, Hotta Y, Oshima K, Nozaki H (1980) Bull Chem Soc Jpn **53**: 1698
- [13] Tebbe FN, Parshall GW, Reddy GS (1978) J Am Chem Soc **100**: 3611
- [14] Pine SH, Shen GS, Hoang H (1991) Synthesis: 165
- [15] Brunke E-J (1983) Dragoco Reports **30**: 27
- [16] Gokel GW, Cram DJ, Liotta CL, Harris HP, Cook FL (1974) J Org Chem **39**: 2445

Received February 21, 1997. Accepted February 26, 1997