

DIE SYNTHESE VON DIHYDRO-ISO-SANTALOL UND VERWANDTEN VERBINDUNGEN

W. ROJAHN, W. BRUHN und E. KLEIN*

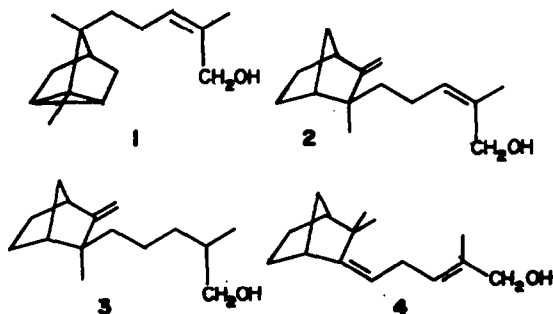
Forschungslaboratorium der Dragoco, D-3450-Holzminden, Germany

(Received in Germany 13 June 1977; Received in the UK for publication 9 December 1977)

Zusammenfassung—Ausgehend vom Camphen wird die in einfachen Schritten verlaufende Synthese von Dihydro-iso-santalol (5) und Tetrahydro-iso-santalol (13) beschrieben.

Abstract—Starting with camphene the synthesis of dihydro-iso-santalol (5) and tetrahydro-iso-santalol (13) by simple steps is described.

Der kräftige süsse Holzgeruch des ostindischen Sandelholzoels (*Santalum album* L.) wird neben zahlreichen Spureninhaltsstoffen auf den hohen Gehalt der Sesquiterpenalkohole α -Santalol (1) und β -Santalol (2) zurückgeführt.¹ Beide Alkohole sind mehrfach auf verschiedenen recht komplizierten Wegen synthetisiert worden.² Vor einigen Jahren wurde das Dihydro- β -santalol (3) synthetisiert,³ das einen sehr starken Sandelholzgeruch besitzt, im natürlichen Oel aber nicht aufgefunden werden konnte. Es erschien uns daher interessant, strukturverwandte Alkohole zu synthetisieren und ihre olfaktorischen Eigenschaften zu prüfen. Eine vor kurzer Zeit erschienene Publikation über die Synthese von Isosantalol (4)⁴ veranlaßt uns, Ergebnisse dieser Untersuchungen bekanntzugeben.



Im Zuge unserer Synthese von 3^{3b} ergab sich die Möglichkeit, das Dihydro-iso-santalol (5) und einige verwandte Verbindungen darzustellen.

Als Ausgangsmaterial diente Camphen (6), das durch Prins-Reaktion mit Paraformaldehyd in Eisessig und nachfolgende Verseifung in 8-Hydroxymethylcamphen (7) überführt wird.⁵ Von den beiden möglichen Isomeren, 7a und b, wird 7a in über 90% iger Selektivität bevorzugt gebildet. Oppenauer-Oxydation in Aceton mit Aluminiumisopropylat führt unter gleichzeitiger Aldolkondensation des entstehenden Aldehyds zu 5-(3,3-Dimethyl-2-norbornyliden)-3-penten-2-on (8),^{6b} das ein Gemisch aus 93% des *trans-trans*-(8a) und 7% des *trans-cis*-Isomeren (8b) darstellt. Die katalytische Hydrierung in Gegenwart von Raney-Ni ergibt ein Gemisch aus 70% 5-(3,3-Dimethyl-2-norbornyliden)-pentan-2-on (9) und

30% 5-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-pentan-2-on (10).⁹ entsteht auch durch Acetessigestersynthese des Chlorids von 7 und nachfolgende Ketonspaltung des entstandenen α -substituierten Acetessigesters. Das Keton 9 wird durch Glycidestersynthese in Dihydro-iso-santalol (11) überführt, dessen NaBH₄-Reduktion das Dihydro-iso-santalol (5) liefert. Die gleiche Reaktionsfolge mit 10 führt über Tetrahydro-iso-santalol (12) zu Tetrahydro-iso-santalol (13).

Die olfaktorische Prüfung ergab für die Alkohole 5 und 13 einen leicht balsamischen Geruch, der in keiner Weise mit Sandelholz in Verbindung gebracht wird. Die Aldehyde 11 und 12 weisen einen leicht holzigen Geruch auf, der nur sehr entfernt an Sandelholz erinnert.

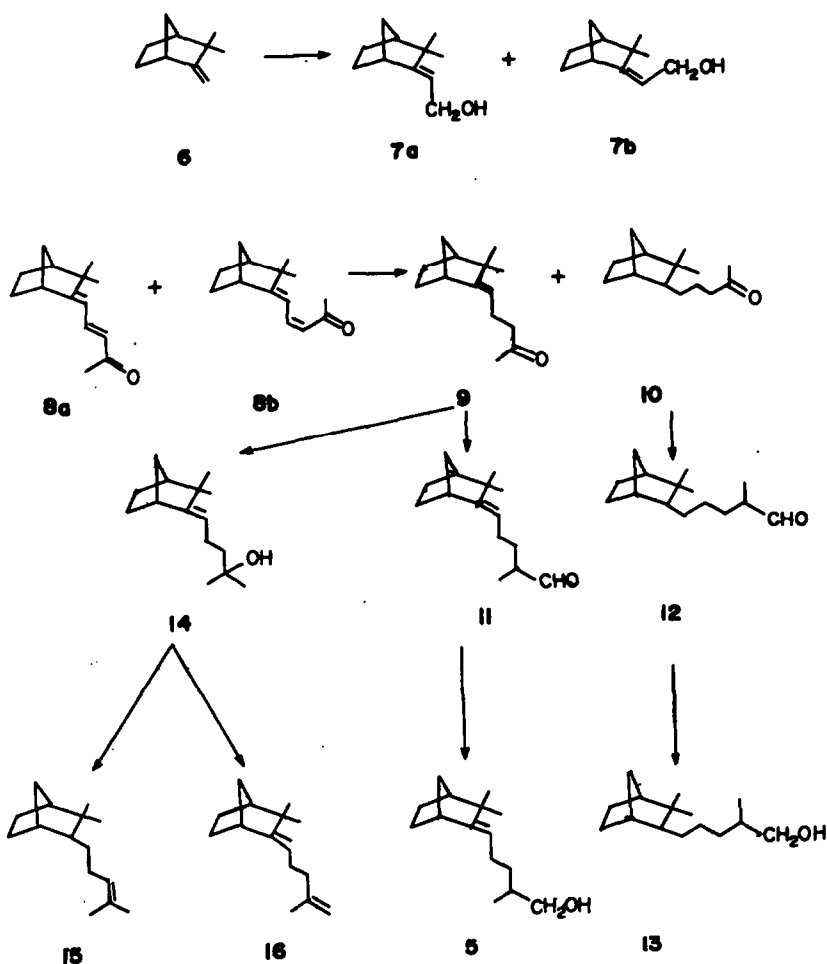
Die Reaktion von 9 mit Methyl-magnesiumjodid führt zum *tert.*-Alkohol 14, dessen Dehydratisierung durch Destillation über Kaliumbisulfat das Isosantalol 15 und dessen Isomeres 16 liefert. 15 ist das *trans*-Isomere des von Buchbauer⁴ beschriebenen Isosantalens.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die gaschromatographischen Untersuchungen wurden mit dem Perkin-Elmer-Fraktometer F20, Säule: 2m x 1/8" gefüllt mit 20% Carbowax 20M auf Chromosorb (60-80 mesh), N₂ als Trägergas, durchgeführt. Die IR-Spektren wurden mit dem Infrarotgitterspektrometer Modell 125 der Firma Perkin-Elmer (Banden in cm⁻¹), die NMR-Spektren mit dem NMR-Gerät Varian A-60A (CCl₄ als Lösungsmittel, Tetramethylsilan als innerer Standard, Signale in [ppm], s, Singlett; d, Dublett; t, Triplett; m, Multipllett; q, Quartett) und die Massenspektren mit dem Massenspektrometer Varian-MAT CH-5 (70 eV) aufgenommen. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

5-(3,3-Dimethyl-2-norbornyliden)-pentan-2-on (9)

Methode A: Eine Mischung aus 166 g 8-Hydroxymethylcamphen⁷ (1 mol) (7a), 300 g Toluol, 71 g Aluminiumisopropylat (0,35 mol) und 435 g Aceton wird unter gutem Röhren 24 h am Rückfluss gesiedet, überschüssiges Aceton abdestilliert, mit 5% iger H₂SO₄ zerlegt, ausgeethert und mit Na₂CO₃-Lösung neutral gewaschen. Nach Abdampfen des Aethers wurden 170 g Rohprodukt erhalten, aus dem durch Destillation über eine 60 cm Vigreux-Kolonne 92 g 5-(3,3-Dimethyl-2-norbornyliden)-3-penten-2-on (8) (d₄²⁰: 0,9763, n_D²⁰: 1,5608, 2,4-Dinitrophenylhydrazon F: 196°-198°C) erhalten werden. 90 g 8 in 100 ml Methanol werden im Autoklaven in Gegenwart von Raney-Ni bei 20°C und 15 atü H₂-Druck bis zur Aufnahme von 1,1 Mol H₂ hydriert. Nach Filtration und Abdampfen des Methanols wurden 91 g Roh-



produkt erhalten, das im G.C. neben wenig Ausgangsmaterial 2 Hydrierungsprodukte im Verhältnis 7:3 anzeigt. Dieses Rohprodukt wird durch Fraktionierung an einer 1 m Drehbandkolonne getrennt, dabei erhält man 58 g (5-(3,3-Dimethyl-2-norbornyliden)-pentan-2-on (9) [d_4^{20} : 0.9520, n_D^{20} : 1.4873, 2,4-Dinitrophenylhydrazon F: 101°–102°C, $C_{20}H_{28}N_4O_4$ (386.44) Ber. C, 62.16; H, 6.78; N, 14.50. Gef. C, 61.98; H, 6.71; N, 14.44%: MS: *m/e* 206, IR: C=O 1730, $\begin{matrix} \diagup & & \diagdown \\ & C=C & \\ \diagdown & & \diagup \\ & H & \end{matrix}$ 1680, 810, NMR: 0.98

(3H, s); 1.00 (3H, s); 2.03 (3H, s); 2.13–2.40 (4H, m); 2.92 (1H, m); 4.80 (1H, t) und 25 g 5-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-pentan-2-on (10) [d_4^{20} : 0.9436, n_D^{20} : 1.4790, 2,4-Dinitrophenylhydrazon F: 99°–100°C, $C_{20}H_{28}N_4O_4$ (388.46) Ber. C, 61.84; H, 7.27; N, 14.42. Gef. C, 61.76; H, 7.08; N, 14.40%. MS: *m/e* 208, IR: C=O 1730, NMR: 0.79 (3H, s); 0.93 (3H, s); 2.04 (3H, s); 2.33 (2H, t).—Methode B: 166 g 7a (1 mol) wird in üblicher Weise mit PCl_5 in das entsprechende Chlorid überführt,⁶ das durch Reaktion mit Natrium-acetatsäureester und nachfolgende Ketonspaltung⁷ 166.5 g (=81% d. Th.) 9 liefert.

Dihydro-iso-santalol (11)

Eine Mischung von 10 g Natriummetholat in 60 ml Toluol wird unter Rühren bei 0°C mit Lösung von 20.6 g 9 (0.1 mol) und 20 g Äthylchloracetat (0.16 mol) versetzt und über Nacht bei Raumtemp. stehen gelassen, mit Wasser zerlegt und neutral gewaschen. Die resultierende Toluolphase wird unter Rühren bei 40°C zu 20 g 45% iger wässriger KOH, 10 ml H_2O und 10 ml Methanol getropft und 5 h bei gleicher Temperatur nachgeführt. Durch Ansäuern der wässrigen Phase wird die Glycidssäure freigesetzt, die durch Extraktion mit Äther isoliert wird. Die Glycidssäure wird durch Kurzwegdestillation bei 200°C Innentemp. pyrolysiert. Der Rohaldehyd wird durch Destillation über Drehband-

kolonne gereinigt. Dabei werden 16.5 g (75% d. Th.) Dihydro-iso-santalol (11) isoliert [d_4^{20} : 0.9427, n_D^{20} : 1.4896, 2,4-Dinitrophenylhydrazon F: 125°–126°C, $C_{21}H_{28}N_4O_4$ (400.47) Ber. C, 62.98; H, 7.05; N, 13.99. Gef. C, 62.89; H, 6.99; N, 13.91%: MS:

m/e 220, IR: -CHO 2685, 1730; $\begin{matrix} \diagup & & \diagdown \\ & C=C & \\ \diagdown & & \diagup \\ & H & \end{matrix}$ 1675, 805; NMR: 0.98 (3H, s); 1.00 (3H, s); 1.07 (3H, d); 2.91 (1H, m); 4.86 (1H, t); 9.63 (1H, d)].

Tetrahydro-iso-santalol (12)

In gleicher Weise werden 20.8 g 10 in 15.8 g (71% d. Th.) Tetrahydro-iso-santalol (12) überführt. [d_4^{20} : 0.9378, n_D^{20} : 1.4800, 2,4-Dinitrophenylhydrazon F: 131°–132°C, $C_{21}H_{30}N_4O_4$ (402.48) Ber. C, 62.66; H, 7.51; N, 13.92. Gef. C, 62.58; H, 7.52; N, 13.88%: MS: *m/e* 222, IR: -CHO 2685, 1740; NMR: 0.82 (3H, s); 0.93 (3H, s); 1.06 (3H, d); 9.68 (1H, d)].

Dihydro-iso-santalol (5)

11 g 11 (0.05 mol) in 50 ml Äthanol werden unter Rühren bei 10°–20°C zu 0.5 g $NaBH_4$ in 10 ml H_2O getropft und 5 h nachgeführt. Durch Verdünnen mit H_2O und Extraktion mit Äther werden 10.5 g Rohprodukt isoliert, das durch Kurzwegdestillation 10 g (90% d. Th.) Dihydro-iso-santalol (5) liefert [d_4^{20} : 0.9430; n_D^{20} : 1.4942; MS: *m/e* 222; IR: -CH₂OH 3330, 1033; $\begin{matrix} \diagup & & \diagdown \\ & C=C & \\ \diagdown & & \diagup \\ & H & \end{matrix}$ 1675, 820; NMR: 0.88 (3H, d); 0.97 (3H, s); 0.99 (3H, s); 2.88 (1H, m); 3.38 (2H, d); 4.83 (1H, t)].

Tetrahydro-iso-santalol (13)

In gleicher Weise werden 11.1 g 12 (0.05 mol) in 10 g (89% d. Th.) Tetrahydro-iso-santalol (13) überführt [d_4^{20} : 0.9386; n_D^{20} :

1.4848; MS: *m/e* 224; IR: $-\text{CH}_2\text{OH}$ 3330, 1033; NMR: 0.80 (3H, s); 0.88 (3H, d); 0.93 (3H, s); 3.35 (2H, d).

tert.-Alkohol 14

2.5 g Mg (0.1 mol) in 100 ml *abs.* Aether werden unter Röhren und Sieden mit 15 g Methyljodid (0.1 mol) umgesetzt. Nachfolgend werden 20.6 g 9 (0.1 mol) in 100 ml *abs.* Aether zugetropft und zur Beendigung der Reaktion 1 h gesiedet. Nach üblicher Aufarbeit und Kurzwegdestillation werden 21 g 14 (94% d. Th.) isoliert

$[\text{d}_4^{20}: 0.9464; n_D^{20}: 1.4909; \text{MS: } m/e \text{ 222; IR: } \begin{array}{c} | \\ \text{C}-\text{OH} \\ | \end{array} 1140;$

$\begin{array}{c} \diagup \text{C}=\text{C} \diagdown \\ | \quad | \\ \quad \text{H} \end{array} 1670, 820; \text{NMR: } 0.97 (3\text{H, s}); 1.01 (3\text{H, s}); 1.16 (6\text{H, s}); 2.93 (1\text{H, m}); 4.88 (1\text{H, t}).$

Isosantalen (15) und 16

20 g 14 werden durch Destillation über 2 g KHSO_4 dehydriert und das entstandene Kohlenwasserstoffgemisch (G.C. 2 Isomere im Verhältnis 6:4) durch Fraktionierung über Drehbandkolonne getrennt. Dabei isoliert man 9.5 g 16 (51% d. Th.)

$[\text{d}_4^{20}: 0.8968, n_D^{20}: 1.4928; \text{MS: } m/e \text{ 204; IR: } \begin{array}{c} \diagup \text{C}=\text{CH}_2 \\ \diagdown \end{array} 3070, 1675,$

$885; \begin{array}{c} \diagup \text{C}=\text{C} \diagdown \\ | \quad | \\ \quad \text{H} \end{array} 1675, 820; \text{NMR: } 0.97 (3\text{H, s}); 0.99 (3\text{H, s}); 1.68 (3\text{H, t}); 1.90-2.20 (4\text{H, m}); 2.88 (1\text{H, m}); 4.62 (2\text{H, m}); 4.82 (1\text{H, t}) \text{ und } 6.1 \text{ g Isosantalen (34\% d. Th.) (15) } [\text{d}_4^{20}: 0.8978; n_D^{20}:$

$1.4942; \text{MS: } m/e \text{ 204; IR: } \begin{array}{c} \diagup \text{C}=\text{C} \diagdown \\ | \quad | \\ \quad \text{H} \end{array} 1650/1660, 820/828; \text{NMR:}$

$0.97 (3\text{H, s}); 0.99 (3\text{H, s}); 1.68 (3\text{H, t}); 1.90-2.20 (4\text{H, m}); 2.88 (1\text{H, m}); 4.62 (2\text{H, m}); 4.82 (1\text{H, t}).$

Danksagung—Für die sorgfältige Durchführung der Präparativen Arbeiten danken wir unserem Mitarbeiter Herrn U. Barnickel.

LITERATUR

- ¹E. Gildemeister und F. Hoffmann, *Die Aetherischen Öle*, Bd. IV, S. 556, Akademie Verlag, Berlin (1956); E. Demole, C. Demole und P. Enggist, *Helv. Chim. Acta* **59**, 737 (1976).
²J. Cologne, G. Descotes, Y. Bahurel und A. Menet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **374** (1966); R. G. Lewis, D. H. Gustafson und W. F. Erman, *Tetrahedron Letters* **401** (1967); S. Y. Kamat, K. K. Chakravarti und S. C. Bhattacharyya, *Tetrahedron* **23**, 4487 (1967); H. C. Kretschmar und W. F. Erman, *Tetrahedron Letters* **41** (1970); E. J. Corey und H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 6314 (1970); M. Julia und P. Ward, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **3065** (1973).
^{3a}W. I. Fanta und W. F. Erman, *J. Org. Chem.* **37**, 1624 (1972);
^bE. Klein und W. Rojahn, *Int. Congr. Essent. Oils* **163** (1974) [*C.A.* **84**, 90327y (1976)]. Ausführliche Publikation in Vorbereitung.
⁴G. Buchbauer, *Tetrahedron Letters* **7** (1977).
^{5a}U. R. Nayak, T. R. Santhanakrishnan und S. Dev, *Tetrahedron* **19**, 2281 (1963);
^bS. Watanabe, S. Miki, T. Matsusaki, Y. Nagaoaka und K. Suga, *Chiba Daigaku Kagakubu Kenkyu Hokoku* **14(26)**, 111 (1963) [*C.A.* **62**, 7802e (1965)].
⁶Houben-Weyl, *Methoden der Org. Chemie* 4. Auflage Bd. V/3, 899 (1962).
⁷*Ibid.* Bd. VIII, S. 600 (1952).