

Zur Synthese von Isosantalol und δ -Santalol

Synthesen in der Isocamphanreihe, 7. Mitt.¹

Von

Gerhard Buchbauer

Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 3. Juni 1977)

Syntheses in the Isocamphane Series, VII.

The Synthesis of Isosantalol and δ -Santalol

The syntheses of the title compounds are described. A short convergent synthesis leads from camphenilone to isosantalol (**4**). δ -Santalol (**18**) can be prepared step by step starting from isocamphenilanol **9**. Coupling reactions did not succeed. Some byproducts have been found. One of them possesses a cedarwood-like scent and the way of its formation is discussed. The odour properties of **4** and **18** are discussed briefly.

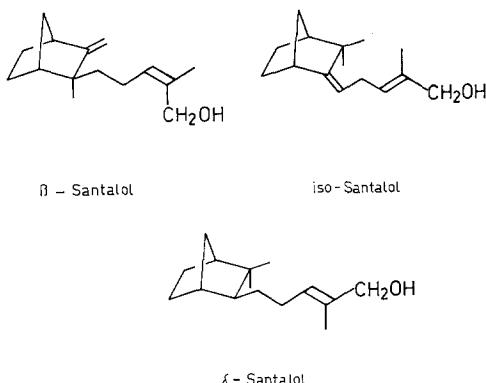
Riech- und Geschmackstoffe sind als Bestandteile pharmazeutischer Präparate in der heutigen Zeit für viele Indikationsgebiete unerlässlich; sie werden vor allem zur geruchlichen und geschmacklichen Verbesserung von Medikamenten und in Form von dermatologisch geprüften Parfümkompositionen für äußerlich anzuwendende Präparate verwendet. Wegen seines intensiven, holzartigen Duftes besonders teuer und begehrte ist das ostindische Sandelholzöl mit den Hauptinhaltsstoffen α - und β -Santalol. Diese beiden Alkohole wurden bereits mehrmals auf verschiedenen Wegen dargestellt² und ihre Eigenschaften sind bestens bekannt.

Es erschien daher interessant, die neuen, strukturell dem β -Santalel* nahe verwandten Verbindungen **4** und **18** zu synthetisieren und ihren Geruchseindruck kurz zu beschreiben.

* Anmerkung zur Nomenklatur: β -Santalol kann als substituiertes Camphen angesehen werden: Die Seitenkette ist mit der exoständigen Methylgruppe verknüpft. Ist die Seitenkette jedoch ein Substituent der exocyclischen Doppelbindung, so wird die Vorsilbe „Iso“- verwendet³. Iso- α -Santalol⁴ ist ein Isomeres zum α -Santalol. Schließlich existiert noch die „ γ -Reihe“⁵. Für Verbindungen, die die Seitenkette am singulären Methyl des „Dihydrocamphens“ tragen, möchten wir die Bezeichnung „ δ “ vorschlagen.

Synthese von Isosantalol

Als Ausgangsprodukt für die Synthese des Isosantalols (**4**)⁶ wurde Camphenilon (**1**) gewählt, dessen Synthese aus 1-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-ethanon bereits in der 5. Mitt. beschrieben wurde¹. Obwohl Grignardreaktionen mit Camphenilon bekannt sind⁷, konnte die Ver-



knüpfung von **1** mit 4-Methyl-3-pentenylmagnesiumbromid, das nach *Julia*⁹ leicht dargestellt werden kann, unter den von uns gewählten Reaktionsbedingungen nicht erzielt werden. Die Synthese von **2** gelang dagegen mit dem der Grignardverbindung entsprechenden Lithium-derivat⁸.

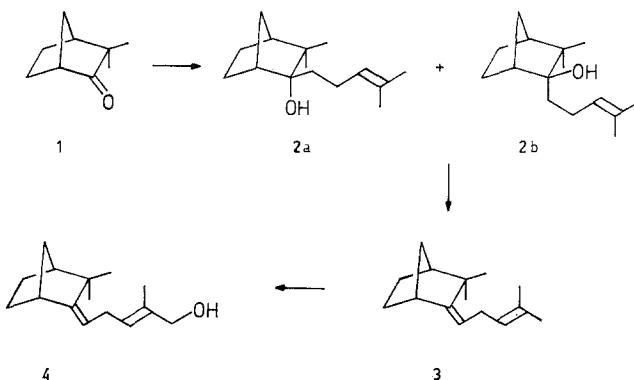
Diese C—C-Verknüpfung führte zur Bildung von zwei tertiären Alkoholen (**2 a** und **2 b**). Die gaschromatographische Analyse ließ erkennen, daß **2 a** mit etwa 8% des Isomeren (**2 b**) unreinigt war. Studien am *Dreiding*-Modell zeigen, daß der Angriff der Seitenkette aus sterischen Gründen bevorzugt von „oben vorne“ erfolgen kann, wodurch die bevorzugte Bildung des Alkohols **2 a** mit *endo*-ständiger Hydroxylgruppe erklärbar ist.

Die Dehydratisierung von **2 a** + **2 b** mit SOCl₂ in Pyridin zum isomerenfreien Isosantalen (**3**) gelang mit 84% Ausbeute. Um die bei Dehydratisierungsreaktionen, besonders in der Terpenchemie, öfters beschriebenen Gerüstumlagerungen zu vermeiden, vor allem wenn ein Brücken-C-Atom der Austrittsstelle benachbart ist, wurde die Dehydratisierung möglichst schonend bei 0° mit dem von *Möhl* empfohlenen Reagens durchgeführt¹⁰.

Bei der Bildung der Doppelbindung können zwei Isomere entstehen: die Seitenkette steht zum Brückenwasserstoff am C-1 *syn* oder *anti*. Die Entscheidung, welches der beiden Isomeren vorliegt, wurde durch Studium des ¹H-NMR-Spektrums und in Analogie zu den in der Literatur

angegebenen Daten getroffen. Nach Vaughan et al.⁸ ist eine chemische Verschiebung der Protonen der geminalen Dimethylgruppe nach tieferem Feld für eines der beiden Isomeren des 8-Methylcamphens zu beobachten. Grover und Mitarbeiter¹¹ stellten im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Camphens eine homoallylische Kopplung fest: das *syn*-ständige Proton koppelt schwach ($J = 0,85$ Hz) mit dem zweiten Brückenwasserstoffatom am C-4 und erscheint bei tieferem Feld (4,65 ppm) als das *antiständige* Proton (4,44 ppm). Da die für die Verbindung **3** von uns ermittelten spektroskopischen Daten mit den Befunden dieser beiden Autorengruppen übereinstimmen, ist die Struktur des Isosantals bewiesen.

Durch Oxydation mit SeO_2 ^{12, 13} entstand aus **3** ein Gemisch von **4** mit dem entsprechenden Aldehyd: Einwirken von NaBH_4 in methanolischer Lösung lieferte den gewünschten Alkohol **4**. Nach Bhalerao et al.¹² führt die Oxydation von Doppelbindungsmethylen mit SeO_2 fast ausschließlich zum (*E*)-Alkohol. Dem Isosantalol kommt daher mit großer Wahrscheinlichkeit die Struktur **4** zu.

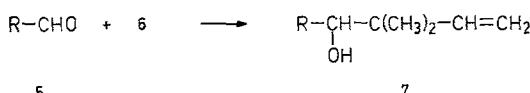
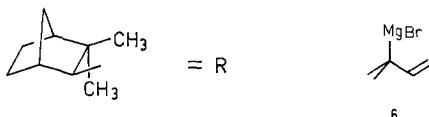


Synthese von 5-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-2-methyl-2-penten-1-ol (δ -Santalol)

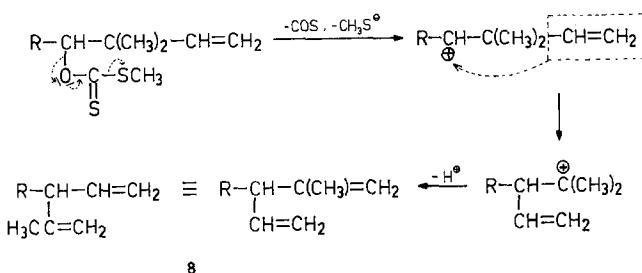
Schwieriger als die Synthese von **4** erwies sich die Darstellung von δ -Santalol (**18**). Da eine selektive Hydrierung der *exocyclischen* Doppelbindung in **4** ohne Beeinflussung der Seitenkettendoppelbindung nicht zu erwarten war, wurde versucht, **18** aus geeigneten Isocamphanderivaten aufzubauen.

Versuche, Isocamphenilansäurechlorid¹⁴ mittels der Cason-Reaktion, die sich zur Verlängerung der Seitenkette in Isocamphanderivaten bereits bestens bewährt hatte¹⁵, mit dem entsprechenden Prenylsynthon zu verknüpfen, schlügen trotz mehrfacher Modifikation der Reaktionsbedingungen ebenso fehl, wie die Bemühungen, aus Isocamphenilansäurenitril¹⁴ oder Isocamphenilanaldehyd (**5**)^{1, 14} mit Hilfe der Grignardreaktion die Dimethyl-

allylseitenkette aufzubauen. Es gelang uns unter verschiedenen Reaktionsbedingungen^{16, 17} nicht, das *Grignard*-reagens von Prenylmagnesiumbromid darzustellen: stets erhielten wir die *Grignard*-verbindung des Isomeren, des Dimethylvinylmethylbromids (**6**). So entstand aus **5** und **6** der tertiäre Alkohol **7***, der bei der Eliminierung der Hydroxylgruppe nach *Tschugaeff* unter Umlagerung der Seitenkette in guter Ausbeute das Dien **8**, dessen milder und feiner Geruch an Cedernholz erinnert, lieferte.



Diese Umlagerung der Seitenkette erscheint auf den ersten Blick etwas überraschend, erwartet man doch bei der Dehydratisierung die Ausbildung der Doppelbindung unter Entstehung eines substituierten Camphenderivates. Studien am *Dreiding*-Modell zeigen jedoch, daß dies



nicht möglich ist: Der Thionschwefel der Xanthogenatgruppe ist vor allem durch die sterische Hemmung der beiden geminalen Dimethylgruppen vom α -ständigen H-Atom am C-2 des Bicyclus viel zu weit entfernt, als daß sich ein cyclischer Übergangszustand ausbilden könnte. Es dürfte daher bei der Pyrolyse eine anionoide Abspaltung der Xanthogenatgruppe bevorzugt eintreten. Durch den Austritt von COS und CH₃SH bleibt an diesem sekundären C-Atom eine Elektronenlücke zurück, die eine Abwanderung der Vinylgruppe vom benachbarten quartären C-Atom induziert, worauf sich unter Eliminierung eines Protons schließlich das Dien bildet. Die Annahme dieses Reaktionsmechanismus

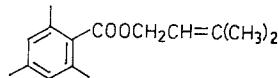
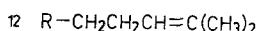
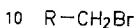
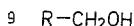
* Über eine ähnliche Beobachtung siehe Lit. ¹⁸.

nismus wird durch ähnliche Beobachtungen bei der Xanthogenatspaltung von alkylsubstituierten Cyclohexanolen gestützt¹⁹.

Ein weiterer Weg zum Aufbau von **18** besteht in der C—C-Verknüpfung geeigneter halogenierter Bruchstücke. Solche Kupplungsverfahren wurden bei ähnlichen Syntheseproblemen schon öfters beschrieben (siehe z. B. Lit. ^{18, 20-23}).

Als Ausgangssubstanz für die Kupplungsreaktion wurde Isocamphenilanol (**9**)¹⁴ gewählt, dessen Überführung in das gewünschte Bromid **10** über das Tosylat von **9** mit etwa 50% Ausbeute gelang. Andere Verfahren zur Darstellung von **10**²⁴⁻²⁷ erwiesen sich als weniger günstig.

10 wurde nach der Vorschrift von *Corey et al.*¹⁸ mit γ,γ -Dimethylallylmesitoat **11**, das aus Prenol und Trimethylbenzoësäure leicht hergestellt werden konnte, umgesetzt, ohne daß jedoch das gewünschte Produkt **12** (δ -Santal) erhalten wurde. Auch bei der Kupplung von **10** mit Prenylbromid in Gegenwart von Magnesiumspänen und CuJ bei -50° ²⁸ wurde als Hauptprodukt stets **10** zurückgehalten. Allerdings konnte mit einer höher siedenden Fraktion in etwa 9% Ausbeute ein Mehrkomponentengemisch aufgefangen werden, in welchem sich massenspektrometrisch **12** und das Diisocamphan **13** nachweisen ließen. Für präparative Zwecke ist dieses Verfahren jedoch nicht geeignet.



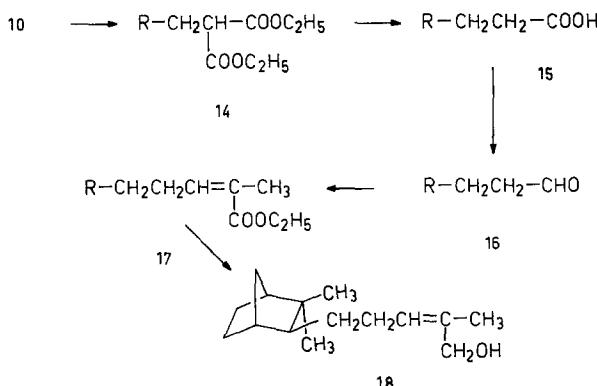
11

Da es nicht gelungen war, durch eine convergente Synthese, wie im Falle des Isosantalols (**4**), das gewünschte Santalolisomere **18** darzustellen*, mußte die terpenoide Seitenkette Schritt für Schritt aufgebaut werden. Die lineare Synthese von **18** verlief dafür aber ohne Schwierigkeiten.

Durch Malonestersynthese erhielten wir aus **10** über **14** die um 2 C-Atome „verlängerte“ Isocamphenilansäure **15**. Das von uns¹ schon früher erprobte Eintopfverfahren nach *Staab*²⁹ zur Darstellung von Aldehyden aus Carbonsäuren gelang bei der Synthese von **16** mit 90% Ausbeute. *Wittig*-reaktion von **16** mit Carbethoxyethylidenetriphenylphosphoran³⁰ in absolutem Methanol lieferte nach 48stündiger Reaktionsdauer mit 77% Ausbeute fast (> 94%) isomerenfrei den α,β -ungesättigten Ester **17** — die Lage des geringer abgeschirmten olefinischen Protons im ¹H-NMR-Spektrum bei 6,68 ppm beweist seine *cis*-

* Anmerkung: Die Kupplung von Isocamphenilanyljodid mit Prenylbromid in Gegenwart von Ni(CO)₄ analog Lit.²⁸ wurde wegen der Giftigkeit des Carbonyls nicht versucht.

Position zur Estergruppe und somit das Vorliegen des (*E*)-Isomeren —, der anschließend mit LiAlH₄ glatt und ohne Absättigung der Doppelbindung mit 80% Ausbeute zum δ -Santalol (**18**) reduziert werden konnte.



4 besitzt einen milderen Sandelholzgeruch als β -Santalol, **18** ist dagegen fast geruchlos. Da auch Tetrahydro- β -santalol „nur“ einen chemischen, erdigen Geruch, Dihydro- β -santalol (ein mit einer gesättigten Seitenkette substituiertes Camphen) dagegen den Sandelholzgeruch aufweist³¹, hat sich die Bedeutung der *exocyclischen* Doppelbindung im Moleköl für die Sandelholznote³⁴ erneut bestätigt.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer 237, die Massenspektren mit dem Varian MAT 111 und die ¹H-NMR-Spektren mit dem Varian T 60 aufgenommen.

Herrn Dr. *E. Haslinger* (Organisch-Chemisches Institut) danke ich für wertvolle Diskussion, den Herren Ing. *H. Begutter* und *B. Richter* für die Aufnahme der Massen- und ¹H-NMR-Spektren. Der Firma Dragoco, Wien-Liesing, bin ich für ihre freundliche Unterstützung dankbar.

Darstellung von Dimethylcyclopropylcarbinol

Zu 14 g (0,58 Mol) Mg-Spänen und 250 ml absol. Ether wurde unter Röhren und Außenkühlung CH₃Br eingeleitet, bis sich alles Mg aufgelöst hatte; anschließend wurde 30 Min. zum Rückfluß erhitzt. Hierauf wurden 44,83 g (0,53 Mol) Methylcyclopropylketon in 100 ml absol. Ether zugeropft, 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Nach der Hydrolyse mit Eiswasser wurde wie üblich aufgearbeitet, eingedampft und der Rückstand destilliert.

Farblose Flüssigkeit; Ausb. 35,9 g (67%), Sdp.₈₀ 66—67°; n_D^{25} 1,4328. C₆H₁₂O.

IR (KBr): ν OH 3480 cm⁻¹, δ CH₂ 3078 cm⁻¹.

Darstellung von 4-Methyl-3-pentenylbromid

35 g (0,35 Mol) Dimethylecyclopropylcarbinol wurden bei 5° mit 140 ml 48proz. HBr versetzt (Zugabedauer: 10 Min.), 1 Stde. bei dieser Temp. weitergerührt und analog der Vorschrift in Lit. ⁹ aufgearbeitet. Die Destillation erbrachte 43,8 g (76,9%) einer farblosen Flüssigkeit, Sdp.₁₁ 43—44°; n_D^{23} 1,4785. C₆H₁₁Br.

5-Hydroxy-5-(3,3-dimethyl-2-norbornyl)-2-methyl-2-penten (2)

2,6 g (0,37 Mol) in kleine Stücke geschnittenen Li-Draht in 80 ml absol. Ether wurden in Inertgasatmosphäre bei 0° unter Röhren langsam mit 30 g (0,18 Mol) 4-Methyl-3-pentenylbromid in 100 ml Ether versetzt und dann weiter 60 Min. bei < 15° gerührt. Hierauf wurde das nicht umgesetzte Li durch Glaswolle abfiltriert und nach Wiederherstellen der Inertgasatmosphäre bis 0° langsam eine Lösung von 5 g (36 mMol) 1 in 40 ml absol. Ether zuge-tropft; dann wurde 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt, bei Raumtemp. 4 Stdn. gerührt und schließlich 90 Stdn. stehengelassen. In die Lösung wurde solang gesätt. NH₄Cl-Lösung eingerührt, bis sich über dem Niederschlag eine klare Lösung gebildet hatte. Diese wurde abdekantiert, der Bodensatz in NH₄Cl-Lösung gelöst und ausgeethert. Die vereinigten org. Phasen wurden je 2mal mit Na₂S₂O₃-Lösung und Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Verjagen des Lösungsmittels wurde destilliert. Farblose bis leicht gelbliche ölige Flüssigkeit mit mildem, angenehm blumigem Geruch; Ausb. 6,1 g (75,9%), Sdp._{0,6} 115°; n_D^{24} 1,4893; δ_4^{24} 0,9289. C₁₅H₂₆O (222,37).

IR (KBr): ν OH 3510 cm⁻¹, ν C=C 1673 cm⁻¹, $\delta_{\text{gem.}}$ CH₃ 1370 und 1383 cm⁻¹, $\delta_{-\text{CH}}$ 836 cm⁻¹.

¹H-NMR (TMS, CDCl₃, δ-Werte in ppm): C_{quart}—CH₃ 0,95 und 1,00, =C(CH₃)₂ 1,62 und 1,70, C₁—H 2,21, =CH 5,17 (tr).

MS (*m/e*, r. I.): 222 (M⁺, 11), 207 (5), 204 (8), 179 (6), 154 (9), 139 (20), 123 (8), 121 (13), 111 (70), 109 (22), 95 (26), 83 (23), 81 (15), 69 (100), 55 (28), 43 (22), 41 (42).

5-(3,3-Dimethyl-2-norbornyliden)-2-methyl-2-penten (Isosantalen) (3)

2,0 g (9 mMol) 2 wurden in 20 ml absol. Pyridin (frisch über CaH₂ destilliert) gelöst und bei 0° unter Röhren während 1 Stde. eine eiskalte Lösung von 3 ml SOCl₂ (Sdp.₇₆₀ 76°, frisch über Leinöl und Chinolin destilliert) in 10 ml absol. Pyridin zugetropft. Nach 1stdg. Röhren bei 0° wurde auf Eis gegossen, ausgeethert, die Etherphasen in der angegebenen Reihenfolge je 2mal mit 2N-HCl, Na₂CO₃-Lösung, 2N-HCl, NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Na₂SO₄ eingedampft. Zweimalige Kugelrohrdestillation erbrachte 1,55 g (84,0%) eines hellgelben, dünnflüssigen, angenehm riechenden Öles. Sdp.₄ 130—135°; n_D^{26} 1,4850; δ_4^{26} 0,8637. C₁₅H₂₄ (204,36).

IR (KBr): ν C=C 1675 cm⁻¹, $\delta_{\text{gem.}}$ CH₃ 1370 und 1380 cm⁻¹, $\delta_{-\text{CH}}$ 828 cm⁻¹.

¹H-NMR (TMS, CDCl₃, δ-Werte in ppm): C_{quart}—CH₃ 1,05 und 1,10, =C(CH₃)₂ 1,65 und 1,75, =C—CH₂ 2,6—2,8 (m, undeutlich), =CH 4,75 bis 5,20 (m, undeutlich), C₁—H 1,95 (*J* mit C₄—H = 1 Hz).

MS (*m/e*, r. I.): 204 (M^+ , 74), 189 (29), 161 (49), 133 (40), 121 (89), 119 (50), 107 (52), 105 (56), 95 (66), 93 (100), 91 (53), 81 (34), 79 (53), 69 (45), 67 (47), 55 (37), 43 (43), 41 (63).

5-(3,3-Dimethyl-2-norbornyliden)-2-methyl-2-penten-1-ol (Isosantalol) (4)

1,0 g (4,9 mMol) **3** und 0,25 g (2,45 mMol) SeO_2 in 70 ml *EtOH* wurden 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, dann vom Se abfiltriert und eingedampft. Der Rückstand wurde in wenig Wasser aufgenommen und mit Ether extrahiert. Nach dem Waschen, Trocknen und Eindampfen der org. Phase wurde im Kugelrohr destilliert; 0,8 g eines gelben, zähflüssigen Öles **4**, Sdp.4 165—180°.

IR (KBr): ν OH 3460 cm^{-1} , ν CH von CHO 2720 cm^{-1} , ν C=O 1700 cm^{-1} , ν C=C 1655 cm^{-1} .

0,6 g dieses Öles wurden in 15 ml *MeOH* gelöst und mit 0,13 g (3,4 mMol) $NaBH_4$ 5 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Nach Zusatz von etwas verd. HCl und Wasser wurde ausgeetherert, die Etherextrakte neutral gewaschen und getrocknet. Nach Abdampfen des Ethers wurde im Kugelrohr destilliert; 0,35 g (32,4%) eines hellgelben, angenehm riechenden Öles; Sdp.4 170—175°; n_D^{24} 1,5003, $C_{15}H_{24}O$ (220,36).

IR (KBr): ν OH 3460 cm^{-1} , ν =CH 3040 cm^{-1} , ν C=C 1675 cm^{-1} , δ gem. CH_3 1365 und 1370 cm^{-1} , δ CH 840 cm^{-1} .

1H -NMR (*TMS*, $CDCl_3$, δ -Werte in ppm): $C_{\text{quart}}—CH_3$ 0,98 und 1,00, $=C—CH_3$ 1,63 und 1,75, $=C—CH_2—$ 2,75—3,0 (m, undeutlich), CH_2OH 4,0, $=CH$ 4,75—5,20 (m, undeutlich).

MS (*m/e*, r. I.): 220 (M^+ , 21), 202 (16), 189 (66), 159 (21), 147 (20), 137 (29), 133 (33), 122 (44), 119 (64), 107 (70), 95 (100), 94 (57), 81 (64), 79 (66), 69 (39), 67 (62), 41 (48).

γ,γ -Dimethylallylbromid (*Prenylbromid*)

90,8 g (1,05 Mol) Dimethylvinylalkohol in 120 ml tiefsiedendem Petrolether (*PÄ*) wurden unter Eiskühlung tropfenweise mit 99,6 g (0,37 Mol) PBr_3 in 130 ml *PÄ* versetzt und noch 2 Stdn. weitergerührt. Nach Verjagen des *PÄ* wurde im *Baronikolben* destilliert; farblose Flüssigkeit von stechendem Geruch; Ausb. 147,4 g (94%), Sdp.₇₀ 60—64°, n_D^{21} 1,4932; C_5H_9Br .

1-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-2,2-dimethyl-3-but-en-1-ol (7)

Zu 7,0 g Mg-Spänen in 32 ml absol. Ether wurden unter starkem Röhren bei 0° und unter Inertgasatmosphäre im Verlauf von 16 Stdn. 14,7 g Prenylbromid in 40 ml absol. Ether zugesetzt und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen. Das Verhältnis der Reaktanden betrug: Mg : Bromid : Ether = 0,288 : 0,1 : 0,7 Mol. Anderntags wurde die Reaktionsmischung von Mg-Resten durch rasche Filtration durch Glaswolle befreit und nach Wiederherstellung der Inertgasatmosphäre unter Röhren bei 20 °C langsam 4,5 g (30 mMol) **5** in 40 ml absol. Ether zugefügt. Nach 5stdg. Röhren wurde mit Eis hydrolysiert, der Niederschlag mittels Celite 545® abgesaugt und die Flüssigkeit ausgeetherert. Farblose, ölige Flüssigkeit mit angenehmem, holzigem Geruch; Ausb. 4,2 g (64%), Sdp.₁₀ 164—166; n_D^{23} 1,4920; ρ_4^{21} 0,9680; $C_{15}H_{26}O$.

IR (KBr): ν OH 3440 cm^{-1} , ν =CH₂ 3080 cm^{-1} , ν C=C 1636 cm^{-1} , δ_{gem} . CH₃ 1362 und 1380 cm^{-1} , δ =CH₂ 910 und 990 cm^{-1} .

¹H-NMR (TMS, CDCl₃, δ -Werte in ppm): C_{quart}—CH₃ 0,97, 1,00, 1,02 und 1,08, CH—OH 3,68, =CH₂ 4,81—5,18 (J = 2 Hz), —CH=CH₂ 5,60 bis 6,15 (J = 8 Hz).

3,5-Dinitrobenzoat: Matt glänzende Spieße aus verd. EtOH, Schmp. 104—105°.

C₂₂H₂₈N₂O₆. Ber. C 63,44, H 6,78, N 6,73.
Gef. C 63,55, H 6,61, N 6,69.

2-Methyl-3-(3,3-dimethyl-2-norbornyl)-1,4-pentadien (8)

Zu 0,5 g (13 mMol) K in 150 ml absol. Benzol wurden in Inertgasatmosphäre unter Röhren bei etwa 10° 2,0 g (9 mMol) 7 in 20 ml Benzol zugetropft und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Bei 20 °C wurden hierauf 1,9 g (24 mMol) CS₂ in 30 ml absol. Benzol tropfenweise zugefügt, 3 Stdn. unter Rückfluß, 12 Stdn. bei Raumtemp. reagieren gelassen. Nach langsamer Zugabe von 4,6 g (32 mMol) CH₃J in 30 ml absol. Benzol (10°, Inertgasatmosphäre) wurde 3 Stdn. zum Rückfluß erhitzt und anschließend 40 Stdn. bei 20° weitergerührt. Nach Entfernen von KJ und Abdampfen des Lösungsmittels wurde destilliert; Sdp.₁₄ 150—156°, 0,9 g goldgelbes Xanthogenat; n_D^{22} 1,509.

0,9 g (3 mMol) Xanthogenat wurden mit Glassand vermischt und bei 250—280° Badtemp. pyrolysiert (Pyrolysebeginn: 180°). Das in Ether gelöste, gelbe Destillat wurde 3 Stdn. mit ethanol. KOH unter Rückfluß erhitzt, eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und ausgeethert. Nach dem Waschen und Trocknen der Etherphasen wurde mit Na-metall unter Rückfluß erhitzt und nach Abfiltrieren des Na und Verjagen des Lösungsmittels im Kugelrohr destilliert. Farblose Flüssigkeit mit an Cedernholz erinnerndem Geruch; Ausb. 0,55 g (30%); Sdp.₁₂ 145—147°; n_D^{21} 1,4950; ρ_4^{24} 0,9047; C₁₅H₂₄ (204,36).

IR (KBr): ν =CH₂ 3078 cm^{-1} , ν C=C 1647 cm^{-1} , δ_{gem} . CH₃ 1370 und 1380 cm^{-1} , δ CH 992, 911 und 888 cm^{-1} .

¹H-NMR (TMS, CDCl₄, δ -Werte in ppm): C_{quart}—CH₃ 1,01 und 1,06, =C—CH₃ 1,59, =C—CH 2,68 (q, J = 7 Hz), C=CH₂ 4,68, —CH=CH₂ 4,98 (J = 5 Hz), —CH=CH₂ 5,48—6,08.

MS (m/e, r. I.): 204 (M⁺, 4), 123 (100), 108 (6), 95 (7), 93 (8), 81 (51), 79 (16), 69 (10), 67 (53), 55 (15), 41 (34).

3-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-2-methyl-penten

0,49 g (2,3 mMol) 8 wurden in 10 ml Methanol und 25 ml 2-Propanol gelöst und bei 20 °C mit H₂ und Pd/C als Katalysator hydriert; ber. H₂ 121 ml, Aufnahme: 60 ml. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden durch Destillieren im Kugelrohr 0,3 g einer farblosen Flüssigkeit erhalten; Ausb. 60%, Sdp.₁₀ 155—157°; C₁₅H₂₆.

IR (KBr): ν =CH₂ 3078 cm^{-1} , ν C=C 1655 cm^{-1} , δ_{gem} . CH₃ 1366 und 1386 cm^{-1} , δ = CH 888 cm^{-1} .

¹H-NMR (TMS, CDCl₃, δ -Werte in ppm): C_{quart}—CH₃ 0,98 und 1,108, =C—CH₃ 1,58, =CH₂ 4,63.

(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-methanol (Isocamphenilanol) (9)

Aus 42,0 g (225 mMol) Isocamphenilansäurechlorid¹⁴ und 5 g LiAlH₄ in insgesamt 250 ml absol. Ether wurden 31,8 g (91,6%) **9** erhalten. Daten: siehe Lit.¹⁴; C₁₀H₁₈O.

*(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-methylbromid (10)*a) *Mit PBr₃*

Zu 10,8 g (70 mMol) **9** in 70 ml *PÄ* (40—60°) wurden bei 0° 2,1 ml (26 mMol) absol. Pyridin und sodann unter Röhren tropfenweise 2,4 ml (26 mMol) PBr₃ in 30 ml *PÄ* zugesetzt; dann wurde noch 10 Stdn. weitergerührt, auf Eis gegossen, die org. Phase neutral gewaschen und über CaCl₂ getrocknet. Nach Verjagen des Lösungsmittels wurden im Kugelrohr zwei Fraktionen aufgefangen.

1. Fraktion: Sdp.0,5 95—100°; n_D²⁴ 1,5128; farblose Flüssigkeit; Ausb. 5,0 g (32%); C₁₀H₁₇Br (217,16).

IR (KBr): δ_{gem.} CH₃ 1370 und 1390 cm⁻¹.

¹H-NMR (*TMS*, CCl₄, δ-Wert in ppm): C_{quart}—CH₃ 0,96 und 1,07, *endo*-H am C-2: 2,28, CH₂Br 3,25 (*J*_{gem} = 10 Hz, *J*_{vic} = 7 Hz).

MS (*m/e*, r. I.): 137 (M⁺ — 79, 63), 95 (92), 81 (100), 69 (65), 67 (79), 55 (34), 41 (51).

2. Fraktion: Sdp.0,5 225—230°; n_D²² 1,5001; farblose, ölige Flüssigkeit, Ausb. 2,5 g (Diisocamphenilanylphosphonat).

IR (KBr film): ν P—H 2415 cm⁻¹, δ_{gem.} CH₃ 1365 und 1385 cm⁻¹, δ P—O 1250 cm⁻¹.

¹H-NMR (*TMS*, CCl₄, δ-Werte in ppm): C_{quart}—CH₃ 0,95 und 1,01, *endo*-H am C-2 2,16, CH₂—OP 3,94 (*J*_{PH} = 8 Hz) (nach Lit.³²⁻³³ 4,0, *J*_{PH} 7—14 Hz).

MS (*m/e*, r. I.): 217 (M⁺ — 137), 137 (70), 136 (43), 121 (55), 107 (33), 95 (28), 93 (60), 81 (100), 67 (43), 41 (36).

C₂₀H₃₅O₃P. Ber. C 67,77, H 9,95, P 8,74.

Gef. C 67,13, H 9,82, P 8,48.

b) *Mit NBS/(C₆H₅)₃P*

Zu 8,0 g (45,4 mMol) NBS in 100 ml *THF* wurden bei Raumtemp. unter Röhren im Verlauf von 1 Stde. eine Lösung von 11,9 g (45,4 mMol) Triphenylphosphin in 50 ml *THF* zugesetzt und nach tropfenweiser Zugabe von 7,0 g (45,4 mMol) **9** in 50 ml *THF* 2 Stdn. gerührt. Nach Eindampfen wurde mit Wasser versetzt, ausgeethert und über Na₂SO₄ getrocknet. Kugelrohrdestillation nach Verjagen des Ethers erbrachte 1,70 g (17,3%) **10**.

c) *Mit CBr₄ konnte **10** nicht erhalten werden.*d) *Mit SOBr₂*

Auch hier konnte kein **10** erhalten werden.

e) *Mit TosCl/CaBr₂*

20 g (130 mMol) **9**, 200 ml absol. Pyridin und 26,7 g (141 mMol) p-Toluolsulfonsäurechlorid wurden bei — 5° 10 Min. gerührt und dann 7 Stdn. stehengelassen, wobei die Temp. gegen Ende der Reaktion auf 20° anstieg. Hierauf wurde in 500 ml Wasser gegossen, mit CHCl₃ extrahiert, die CHCl₃-

Phasen pyridinfrei gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Eindampfen wurde der Rückstand mit 30 g (150 mMol) CaBr_2 und 300 ml absol. EtOH 48 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde filtriert, der Alkohol verjagt, der Rückstand in Wasser und Ether aufgenommen; nach Waschen und Trocknen der Etherlösung und Verdampfen des Ethers wurde im Kugelrohr destilliert und 14,3 g (das sind 50,8%) **10** erhalten.

Darstellung von 2,4,6-Trimethylbenzoësäurechlorid (Mesitoylchlorid)

Aus 25 g (152 mMol) 2,4,6-Trimethylbenzoësäure und 17 ml SOCl_2 wurden 22,8 g (das sind 82%) Mesitoylchlorid erhalten; Sdp.₁₀ 103°; farblose Flüssigkeit; $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}$.

Darstellung von γ,γ -Dimethylallylmesitoat

18,3 g (100 mMol) Mesitoylchlorid in 40 ml absol. CHCl_3 wurden bei 0° unter Rühren mit einer Lösung von 10 g (116 mMol) Prenol in 15 ml absol. Pyridin versetzt und dann 72 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Hierauf wurden 150 ml 2N-HCl zugegeben, ausgeschüttelt und die org. Phase nach gründlichem Waschen über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. 18,0 g (das sind 77,3%) einer farblosen Flüssigkeit; Sdp._{0,3} 103—105°; n_D^{24} 1,5129; $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$.

*Kupplungsversuch von γ,γ -Dimethylallylmesitoat mit **10***

lieferte nur den eingesetzten Ester zurück.

*Kupplungsversuch von Prenylbromid mit **10***

Zu 0,86 g (35,4 mMol) Mg-Spänen in 20 ml absol. Ether wurden unter Inertgasatmosphäre 5,32 g (35,7 mMol) Prenylbromid in 40 ml Ether tropfenweise zugefügt und anschließend 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Hierauf wurden 0,68 g (3,67 mMol) CuJ zugesetzt, auf — 50° abgekühlt und 3,1 g (14,3 mMol) **10** in 30 ml absol. Ether zugetropft. Nach Wasserzusatz wurden die Schichten getrennt, die org. Phase mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Eindampfen wurde im Kugelrohr destilliert und etwa 0,2 g einer Fraktion aufgefangen, in welcher sich massenspektrometrisch neben anderen Produkten auch **12** und **13** nachweisen ließen.

MS (*m/e*, r. I.) von **12**: 206 (M^+ , 5), 191 (7), 151 (22), 137 (30), 123 (45), 121 (38), 107 (33), 95 (34), 93 (49), 81 (100), 69 (38), 67 (37), 41 (33).

MS (*m/e*, r. I.) von **13**: 274 (M^+ , 21), 259 (6), 231 (50), 175 (20), 149 (38), 135 (62), 123 (99), 109 (100), 95 (85), 93 (54), 82 (67), 81 (98), 69 (99), 67 (97), 55 (69), 41 (71).

Isocamphenylanylmalonsäurediethylester (14)

Zu einer Lösung von 1,5 g Na (65 mMol) in 50 ml absol. EtOH wurden nacheinander 10 ml (63 mMol) Malonsäurediethylester und 14,3 g (66 mMol) **10** in 20 ml absol. Ethanol zugetropft und 50 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach der bei Malonestersynthesen üblichen Aufarbeitung wurde im Kugelrohr destilliert und 7,2 g (36,9%) einer farblosen, ölichen Flüssigkeit erhalten; Sdp._{0,7} 160—170°; n_D^{19} 1,4703; ρ_4^{22} 1,0599; $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (296,4).

IR (KBr): $\nu \text{C=O}$ 1750 cm^{-1} , $\delta_{\text{gem. CH}_3}$ 1375 und 1390 cm^{-1} .

¹H-NMR (*TMS*, CCl_4 , δ -Werte in ppm): C_{quart}—CH₃ 1,00 und 1,05, CH₂—CH₃ 1,38, CH₂—CH—COOEt 2,00, —CH(COOEt)₂ 3,23 ($J = 6$ Hz), COOCH₂ 4,25.

MS (*m/e*, r. I.): 296 (M^+ , 2), 251 (6), 173 (67), 161 (65), 160 (100), 136 (52), 133 (35), 122 (23), 121 (21), 109 (31), 107 (23), 93 (51), 81 (27), 69 (33), 67 (43), 55 (27), 41 (40).

3-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-propionsäure (15)

7,2 g (24,3 mMol) **14**, 4,8 g KOH in 7 ml Wasser und 14 ml *EtOH* wurden 7 Std. unter Rückfluß erhitzt. Hierauf wurde eingedampft, der Rückstand mit Wasser und konz. HCl versetzt und ausgeethert. Die org. Phase wurde nach Waschen und Trocknen verdampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert; Sdp.₁ 205°; weiße, weichkristalline Masse, Schmp. 68—69°, Ausb. 3,7 g (77,6%); $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (196,29).

¹H-NMR (*TMS*, CCl_4 , δ -Werte in ppm): C_{quart}—CH₃ 1,01 und 1,08, CH₂—COOH 2,43, COOH 11,8.

MS (*m/e*, r. I.): 196 (M^+ , 1), 181 (5), 153 (100), 135 (45), 109 (90), 93 (70), 81 (38), 69 (80), 67 (76), 55 (50), 41 (73).

3-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-propionaldehyd (16)

3,6 g (18,3 mMol) **15** in 50 ml absol. Ether wurden unter Röhren in Inertgasatmosphäre mit 3,12 g (19,26 mMol) 1,1'-Carbonyldiimidazol 30 Min. unter Rückfluß erhitzt und anschließend auf — 20° abgekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe einer Suspension von 0,37 g (9,6 mMol) LiAlH₄ in 40 ml absol. Ether wurde noch 30 Min. gerührt und dann mit wenig Wasser zersetzt. Nach Filtration, Trennung der Schichten und Ausethern der wäsr. Phase wurden die org. Extrakte mehrmals mit 2*N*-NaOH gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Verjagen des Ethers wurde im Kugelrohr destilliert und 3,0 g (90,6%) eines farblosen Öles aufgefangen; Sdp._{0,5} 100—105°; n_D^{22} 1,4924; $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$ (180,29).

IR (KBr): ν CHO 2820 und 2720 cm^{-1} , ν C=O 1728 cm^{-1} , δ_{gem} . CH₃ 1360 und 1381 cm^{-1} .

¹H-NMR (*TMS*, CCl_4 , δ -Werte in ppm): C_{quart}—CH₃ 0,97 und 1,05, CH₂—CHO 2,44, CHO 10 ($J = 3$ Hz).

MS (*m/e*, r. I.): 180 (M^+ , 8), 165 (6), 162 (4), 147 (17), 137 (15), 136 (22), 121 (33), 119 (37), 109 (43), 95 (40), 93 (55), 81 (39), 71 (76), 69 (83), 67 (98), 55 (72), 41 (100).

2,4-Dinitrophenylhydrazone: Gelbe Nadeln aus verd. *EtOH*; Schmp. 151°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$. Ber. C 59,98, H 6,71, N 15,55.
Gef. C 59,90, H 6,75, N 15,49.

5-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-2-methyl-2-pentensäure-ethylester (17)

3,0 g (16,6 mMol) **16** wurden mit 9,0 g (24,8 mMol) Carbethoxyethyliden-triphenylphosphoran in 80 ml absol. *MeOH* 48 Std. unter Rückfluß erhitzt, hierauf das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in *PÄ* aufgenommen. Nach Filtrieren wurde eingedampft und im Kugelrohr destilliert. Farblose, ölige Flüssigkeit von mildem, angenehm holzigem Geruch; Ausb. 3,4 g (77,3%); Sdp._{0,5} 115—120°; n_D^{23} 1,4889; ρ_4^{20} 0,9851; $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (264,41).

IR (KBr): ν C=O 1750 cm⁻¹, ν C=C 1660 cm⁻¹, $\delta_{\text{gem.}}$ CH₃ 1368 und 1386 cm⁻¹, CH 820 cm⁻¹.

¹H-NMR (TMS, CCl₄, δ-Werte in ppm): C_{quart}—CH₃ 0,90 und 0,97, CH₂—CH₃ 1,28, =C—CH₃ 1,79, CH₂COOEt 3,67, =CH 6,68.

MS (m/e, r. I.): 250 (M^+ — 14, 15), 235 (4), 219 (7), 207 (6), 175 (14), 163 (12), 150 (14), 147 (25), 135 (38), 122 (26), 121 (22), 114 (100), 109 (27), 107 (25), 101 (20), 95 (44), 93 (29), 81 (73), 69 (63), 67 (50), 55 (44), 41 (65).

5-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-2-methyl-2-pentenol (δ-Santalol) (18)

Zu 1 g in 30 ml absol. Ether suspendiertem LiAlH₄ wurde unter Rühren bei 10 °C 1,7 g (6,4 mMol) **17** in 30 ml absol. Ether zugetropft und anschließend 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt; Aufarbeitung wie gewöhnlich. Destillation im Kugelrohr erbrachte 1,15 g (80,4%) eines farblosen, fast geruchlosen bis schwach holzig riechenden Öles; Sdp._{0,7} 165—168°; n_D^{24} 1,4992; ρ_4^{23} 0,9494; C₁₅H₂₆O (222,37).

IR (KBr): ν OH 3340 cm⁻¹, ν C=C 1675 cm⁻¹, $\delta_{\text{gem.}}$ CH₃ 1365 und 1387 cm⁻¹.

¹H-NMR (TMS, CCl₄, δ-Werte in ppm): C_{quart}—CH₃ 0,88 und 0,97, =CCH₃ 1,62, CH₂OH 3,86, =CH 5,32.

MS (m/e, r. I.): 222 (M^+ , 6), 207 (3), 204 (5), 189 (11), 179 (6), 161 (19), 149 (35), 135 (32), 123 (27), 121 (31), 109 (40), 107 (36), 95 (63), 93 (50), 81 (100), 69 (86), 67 (83), 55 (60), 43 (99), 41 (97).

Literatur

- ¹ G. Buchbauer, 5. Mitt., Mh. Chem. **109**, 1 (1978) und G. W. Hana und H. Koch, 6. Mitt., Arch. Pharmaz. im Druck.
- ² G. Buchbauer, Chemiker-Ztg. **100**, 225 (1976).
- ³ S. Ramaswamy, S. K. Ramaswamy und S. C. Bhattacharyya, J. Org. Chem. **27**, 2791 (1962) und P. Rani Bai, B. B. Ghate und S. C. Bhattacharyya, Tetrahedron **22**, 907 (1966).
- ⁴ J. Colonge, G. Descotes, Y. Bahurel und A. Menet, Bull. Soc. Chim. Fr. **1966**, 374.
- ⁵ P. C. Guha und S. C. Bhattacharyya, J. Indian Chem. Soc. **21**, 333 (1944).
- ⁶ G. Buchbauer, Tetrahedron Letters **1977**, 7.
- ⁷ G. Wagner, St. Moycho und F. Zienkowski, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 1032 (1904); M. Bredt-Savelsberg, ibidem **56**, 554 (1923); M. de Botton, Bull. Soc. Chim. Fr. **1973**, 2472.
- ⁸ W. R. Vaughan und D. M. Teegarden, J. Amer. Chem. Soc. **96**, 4902 (1974).
- ⁹ M. Julia, S. Julia und R. Guégan, Bull. Soc. Chim. Fr. **1960**, 1072.
- ¹⁰ O. Motl, V. Herout und F. Šorm, Coll. Czechosl. Chem. Commun. **23**, 1293 und 1297 (1958).
- ¹¹ S. H. Grover und J. B. Stothers, J. Amer. Chem. Soc. **91**, 4331 (1969).
- ¹² U. T. Bhalerao und H. Rapoport, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 4835 (1971).
- ¹³ U. M. Sathe, K. K. Chakravarti, M. V. Kadival und S. C. Bhattacharyya, Indian J. Chem. **4**, 393 (1966).
- ¹⁴ G. W. Hana, G. Buchbauer und H. Koch, Mh. Chem. **107**, 945 (1976).
- ¹⁵ G. Buchbauer, G. W. Hana und H. Koch, Arch. Pharmaz., im Druck.

- ¹⁶ M. P. Dreyfuss, J. Org. Chem. **28**, 3269 (1963).
¹⁷ M. Andrac, Ann. Chim. [Paris] **9**, 287 (1964).
¹⁸ E. J. Corey, S. W. Chow und R. A. Scherrer, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 5773 (1957).
¹⁹ C. A. Bunton, K. Khaleeluddin und D. Whittaker, Nature **190**, 715 (1961).
²⁰ R. A. Benkeser, Synthesis **1971**, 347.
²¹ J. A. Katzenellenbogen und R. S. Lenox, Tetrahedron Lett. **1972**, 1471 und J. Org. Chem. **38**, 326 (1973).
²² G. Storck, P. A. Grieco und M. Gregson, Tetrahedron Lett. **1969**, 1393.
²³ F. Derguini-Boumechal, R. Lorne und G. Linstrumelle, Tetrahedron Lett. **1977**, 1181.
²⁴ Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Aufl., Band 5/4, S. 387ff. und 409. Stuttgart: G. Thieme. 1960.
²⁵ A. K. Bose und B. Lal, Tetrahedron Lett. **1973**, 3937.
²⁶ J. Hooz und S. S. H. Gilani, Canad. J. Chem. **46**, 86 (1968).
²⁷ J. Cason und J. S. Corella, J. Org. Chem. **26**, 3645 (1961).
²⁸ E. J. Corey und M. F. Semmelhack, J. Amer. Chem. Soc. **89**, 2756 (1967).
²⁹ H. A. Staab und H. Bräunling, Ann. Chem. **654**, 119 (1962).
³⁰ R. G. Lewis, D. H. Gustafson und W. F. Erman, Tetrahedron Lett. **1967**, 401.
³¹ W. I. Fanta und W. F. Erman, J. Org. Chem. **37**, 1624 (1972).
³² G. O. Doack und L. D. Freedman, Chem. Rev. **61**, 31 (1961).
³³ G. Mavel und G. Martin, J. Chim. Phys. **59**, 762 (1962) und G. Mavel, C. R. hebdomad. Sé. Acad. Sci. **248**, 3699 (1959).
³⁴ G. Ohloff, Fortschr. chem. Forsch. **12/2**, S. 212ff. (1969).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Mag. pharm. Dr. G. Buchbauer
 Pharmazeutisch-Chemisches Institut
 Universität Wien
 Währinger Straße 10
 A-1090 Wien
 Österreich