

Über eine neue Synthese von Camphenilansäure und Isocamphenilananaldehyd*

Synthesen in der Isocamphanreihe, 5. Mitt.¹

Von

Gerhard Buchbauer

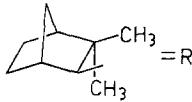
Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 23. Mai 1977)

Syntheses in the Isocamphane Series, V. A New Synthesis of Camphenilanic Acid and Isocamphenilanecarbaldehyde

Improved procedures for the preparation of the title compounds are described. The new synthesis of camphenilanic acid (6) opens a new way for the preparation of *endo*-configured derivatives of 6.

Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten in der Isocamphanreihe zur Darstellung von potentiellen Arzneimitteln mit bicyclischer Struk-



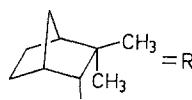
1 R-COCH₃

2 R-CHO

3 R-OCOCH₃

4 R-OH

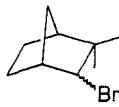
5 R-COOH



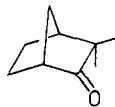
6 R-COOH

7a R-Br

8 R-CN



7b



9

tur² und neuen interessanten Riechstoffen^{3, 4}, ergab sich die Notwendigkeit, ausgehend vom Bicycoketon 1⁵ ein einfacheres und bessere

* Herrn Univ.-Prof. Mr. pharm. Dr. K. Jentzsch mit besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.

Ausbeuten lieferndes Syntheseverfahren für die Camphenilansäure (**6**) und den Isocamphenilanaldehyd (**2**) auszuarbeiten.

Zur Darstellung der *endo*-Säure **6** wurde **1** durch Persäureoxydation nach *Baeyer-Villiger* in das *exo*-Camphenilylacetat (**3**) übergeführt. Oxydiert man **1** mit etwa 60proz. Peressigsäure (frisch nach Lit.⁶ bereitet) in Eisessig, so werden — bei Rohausbeuten an **3** zwischen 30 und 40% — viel polymere Nebenprodukte erhalten, die die Aufarbeitung beträchtlich erschweren; als günstiger erwies sich die Oxydation mit m-Chlorperbenzoësäure in trockenem Chloroform. Nicht umgesetztes Keton wurde mit dem *Girard-T*-Reagens der Reaktionsmischung entzogen⁷.

Die Verseifung von **3** mit NaOH in Methanol lieferte mit etwa 88% Ausbeute *exo*-Camphenilol (**4**), das nicht nur für die Überführung in das Bromid **7a** verwendet wurde, sondern auch für eine neue Synthese des als Ausgangsprodukt für die Darstellung von Riechstoffen⁸ wichtigen bicyclischen Ketons **9**. Die Oxydation von **4** zum Camphenilon (**9**) gelang mit guter Ausbeute mit dem *Sarett*-Reagens⁸.

Die Überführung von **4** in **7a** gelang über das entsprechende Tosylat, welches nach Reaktion mit LiBr in *HMPA*⁹ reines *endo*-Camphenilyl-bromid (**7a**) lieferte.

Versuche, die Halogenidfunktion mittels *Grignard*-reaktion mit CO₂ in die Carboxylgruppe umzuwandeln, führten unter den von uns gewählten Bedingungen nicht zum Ziel, auch dann nicht, wenn das Mg durch Li ersetzt wurde*. Der Grund dafür dürfte in der sterischen Hinderung durch die benachbarte geminale Dimethylgruppe zu suchen sein. Da **6** auf diesem Weg nicht dargestellt werden konnte, wurde eine andere Synthesemöglichkeit gesucht.

Modifizierte *Hunsdiecker*-Reaktion mit Brom und rotem HgO in CCl₄¹¹ lieferte aus der *exo*-konfigurierten Isocamphenilansäure (**5**)¹² mit etwa 50% Ausbeute das Bromid **7b** als *exo/endo*-Gemisch mit etwa 70% *exo*-Form. Da in **5** die Carboxylgruppe mit einem asymmetrischen C-Atom verknüpft ist, lässt sich die beim *Hunsdiecker*-abbau eingetretene Isomerisierung erklären¹³. Reaktion von **7b** mit NaCN in *DMSO* und Verseifung des entstandenen Nitrils **8** mit KOH in siedendem Ethylen-glycol lieferte die *endo*-konfigurierte Camphenilansäure (**6**) in 85% Reinheit.

Vergleicht man im Massenspektrum die Fragmentierung von **6** mit jener von **5**, so ist ein Unterschied zu erkennen: Von **6** spaltet

* Anmerkung: In einer nach Abfassung des Manuskriptes erschienenen Arbeit wird die Darstellung des Grignardreagens von **7a** durch 96stdg. Reaktion von Mg-spänen mit trockenem MgCl₂ und K-Na-Legierung in siedendem Ether beschrieben¹⁰.

sich zuerst die Carboxylgruppe ab ($M^+ - 45$), bevor das nun entstandene Fragment (m/e 123) weiter in kleinere Bruchstücke zerfällt. In **5** ist daneben auch der Retro-Dien-Zerfall in die zwei Bruchstücke $m/e = 101$ und $m/e = 67$ zu beobachten.

Im Kernresonanzspektrum der Isocamphenilansäure (**5**) sind die Protonen der beiden Methylgruppen am C-3 bei 1,04 und 1,20 ppm zu finden. Im Spektrum der Camphenilansäure (**6**) erscheinen die Wasserstoffatome der beiden C-3-Methylgruppen als ein Signal bei 1,04 ppm. Diese Differenz von 0,16 ppm lässt sich rechnerisch durch die *McConnell*-gleichung bestätigen¹⁴. Im *Dreiding*-Modell erkennt man, daß die *endoständige* Methylgruppe in **5** durch den Anisotropieeffekt der C=O-Doppelbindung der Carboxylgruppe wesentlich stärker entschirmt und daher nach tieferem Feld verschoben wird, als dies in **6** der Fall ist. Dieser Befund stimmt auch mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen an ähnlichen Verbindungen überein¹.

Eine weitere wichtige Ausgangssubstanz, speziell für die Darstellung von neuen Riechstoffen in der Isocamphanreihe, ist der Isocamphenilanaldehyd (**2**). Seine Synthese aus **5** wurde von uns schon früher beschrieben¹². Trotzdem suchten wir nach einer präparativ weniger aufwendigen Methode, die es gestattet, **2** in einem Eintopfverfahren jederzeit in beliebiger Menge herstellen zu können. Dies gelang aus **5** nach dem Verfahren von *Staab*¹⁵ mit 1,1'-Carbonyldiimidazol und nachfolgender Reduktion des Imidazolids mit LiAlH_4 bei -20° glatt und mit guter Ausbeute.

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 $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit dem Varian T 60-Gerät aufgenommen. Den Herren Ing. *H. Begutter* und *B. Richter* danke ich für die Aufnahme der Massen- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren.

2-exo-Acetoxy-3,3-dimethylnorbornan (exo-Camphenilyacetat) (**3**)

a) Eine Lösung von 130 ml 60proz. Peressigsäure in 100 ml Eisessig wurde unter Eiskühlung und starkem Rühren langsam in eine Mischung von 50 g (0,3 Mol) **1** in 100 ml Eisessig und 30 ml konz. H_2SO_4 eingetropft und nach Beendigung der Zugabe 2 Std. weitergerührt. Hierauf wurde mit Wasser versetzt, ausgeethert und die org. Phase bis zur neutralen Reaktion gegenüber Lackmus und bis zur Indifferenz gegenüber angesäuerter KJ-Lösung mit Wasser, FeSO_4 -Lösung, NaHCO_3 -Lösung und wieder Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels wurde im Vak. destilliert. Hellgelbe, campherig riechende Flüssigkeit, Rohausb. 23,0 g (42%), Sdp.₂₄ 120—142°, n_D^{21} 1,4828.

b) Zu 12,4 g (72 mMol) m-Chlorperbenzoësäure in 150 ml trockenem CHCl_3 wurden unter Rühren im Verlauf von 1 Stde. 12,3 g (74 mMol) **1** in

20 ml CHCl_3 zugetropft und noch weitere 20 Stdn. gerührt. Nach Verjagen des CHCl_3 wurde der weiße Rückstand in 150 ml Ether aufgenommen, 2mal mit eiskalter 1*N*-NaOH und 2mal mit Eiswasser geschüttelt und die org. Phase mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verjagen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 4,7 g *Girard-T*-Reagens, 7,6 ml Eisessig und 100 ml absol. Ether 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten in eine Lösung von 5 g NaOH in 600 ml Wasser eingegossen. Nach dem Aussettern, Waschen und Trocknen der Etherextrakte und Verjagen des Lösungsmittels wurden im Kugelrohr bei dem Sdp._{0,6} 88° 10,3 g einer farblosen, campherähnlichen riechenden Flüssigkeit erhalten. Ausb. 76,4%, ρ_4^{24} 0,9909, n_D^{24} 1,4669.

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (182,26).

IR (KBr-liquid film): $\nu \text{C=O}$ 1747 cm^{-1} .

¹H-NMR (TMS, CCl_4 , δ -Wert in ppm): C_{quart.} —CH₃ 0,85 und 1,04; CO—CH₃ 1,98; *endo*-H am C-2 4,18 (*J* mit H am C-1 = 2 Hz).

MS (*m/e*, r. I.): 182 (M^+ , 2), 139 (10), 122 (58), 107 (28), 93 (30), 79 (38), 69 (31), 67 (34), 43 (100).

exo-3,3-Dimethylnorbornan-2-ol (*exo*-Camphenol) (4)

5,0 g (27,4 mMol) 3, 3 g NaOH und 40 ml 50proz. CH_3OH wurden bei 60—70° (Badtemperatur) 15 Stdn. gerührt und anschließend mit Wasserdampf destilliert. Die Destillate wurden ausgeethert und die Etherauszüge mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels hinterblieben 3,4 g (88%) weichkristallines, weißes 4, das durch Umkristallisieren aus Ligroin gereinigt wurde. Schmp. 94—95° (Lit. ¹⁶: 97°). Weiße Kristalle mit intensivem Camphergeruch.

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$ (140,23).

IR (KBr): νOH 3360 cm^{-1} .

¹H-NMR (TMS, DMSO-d_6 , δ -Wert in ppm): C_{quart.} —CH₃ 0,91; OH 4,38 (*J* mit *endo*-H am C-2 = 5 Hz); *endo*-H am C-2 3,03.

MS (*m/e*, r. I.): 140 (M^+ , 7), 122 (28), 107 (48), 97 (46), 84 (47), 79 (39), 69 (79), 67 (41), 57 (100), 43 (55).

3,3-Dimethylnorbornan-2-on (Camphenolon) (9)

4,3 g (42,8 mMol) CrO_3 und 6,8 g (85,6 mMol) absolut. Pyridin wurden mit 120 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 20 Min. bei Raumtemp. gerührt, sodann 1,0 g (7,13 mMol) 4 in 20 ml CH_2Cl_2 rasch zugetropft und 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Hierauf wurde die über dem Niederschlag stehende klare Lösung abdekantiert, der Rückstand mit Ether nachgewaschen und die Waschflüssigkeit mit der CH_2Cl_2 -Lösung vereinigt. Nach Verjagen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Ether aufgenommen und filtriert. Das gelbe Filtrat wurde sodann je 2mal mit 2*N*-NaOH, 6*N*-HCl, NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen und die nun farblose Lösung über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verjagen des Ethers wurde im Kugelrohr destilliert. Farblose, wachsartige, schmierige Kristalle mit intensivem campherigem Geruch. Ausb. 0,65 g (66%), Sdp.₁₀ 70—75°, Schmp. 38—41°. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$.

2-endo-Brom-3,3-dimethylnorbornan (endo-Camphenilylbromid) (7a)

3 g (21,4 mMol) **4** und 30 ml absol. Pyridin wurden bei -5° mit 4,5 g (23,5 mMol) p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt, 20 Min. gerührt und 8 Stdn. stehengelassen. Hierauf wurde die Reaktionsmischung in 150 ml Wasser gegossen und mit CHCl_3 extrahiert. Die org. Phase wurde mit verd. Säure pyridinfrei und mit NaHCO_3 neutral gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Rückstand nach Verjagen des Lösungsmittels wurde mit 2,2 g (25 mMol) wasserfr. LiBr und 50 ml *HMPA* versetzt und solange auf etwa $100-130^{\circ}$ (bei 14 Torr) erhitzt, bis die Destillation merklich langsamer geworden war. Die in einer Kühlfalle aufgefangenen Destillate wurden auf Eiswasser gegossen, mit CHCl_3 extrahiert und die Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verjagen des Lösungsmittels wurde im Kugelrohr destilliert. Ausb. 1,1 g (25,3%). Farblose Flüssigkeit, $\text{Sdp.}_{10} 85-90^{\circ}$, $n_D^{23} 1,5090$.

$^1\text{H-NMR}$ (*TMS*, CCl_4 , δ -Wert in ppm): C_{quart}.— CH_3 0,97 und 1,00, *exo*-H am C-2 4,20, **H** am C-1 2,50.

MS (*m/e*, r. I.) (siehe auch Lit.¹⁷⁾: 204, 202 (M^+ , 13, 14), 123 (89), 109 (94), 81 (77), 67 (100).

2-Brom-3,3-dimethylnorbornan (Camphenilylbromid) (7b)

Zu 5 g (23 mMol) rotem HgO in 50 ml CCl_4 wurden unter Rühren 5 g (30 mMol) **5** zugegeben und dann unter Rückfluß 1,7 ml (5,4 g, 34 mMol) Br_2 in 25 ml CCl_4 zufüßen gelassen. Nach 30 Min. wurde abgekühlt, kurze Zeit im Eisbad gerührt und der Niederschlag abgetrennt. Nach Verjagen des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand im Kugelrohr destilliert. Ausb. 3,2 g (53%), $\text{Sdp.}_8 78-80^{\circ}$, $n_D^{22} 1,5098$; Verhältnis *exo* : *endo* = 70 : 30.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{Br}$ (203,13).

Ber. C 53,22, H 7,44, Br 39,34.

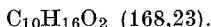
Gef. C 53,28, H 7,52, Br 38,99.

MS nach *GC* (*m/e*, r. I.) für die *exo*-Form: 204, 202 (M^+ , 52, 4), 148, 146 (11, 12), 123 (100), 109 (26), 107 (18), 81 (92), 79 (42), 69 (55), 67 (98), 41 (73).

Camphenilansäure (6)

Zu 3 g (14,8 mMol) **7b** in 10 ml *DMSO* wurden bei 90° unter Rühren eine Lösung von 1 g wasserfr. NaCN in 30 ml *DMSO* zugetropft und bei dieser Temp. 35 Stdn. gerührt. Hierauf wurde in 100 ml Wasser gegossen, ausgeethert, die org. Phase nach dem Waschen mit Wasser über Na_2SO_4 getrocknet. Dann wurde der Ether abdestilliert und der Rückstand (1,5 g gelbes Öl, $n_D^{22} 1,4826$, IR (KBr-liquid film) $\nu \text{C}\equiv\text{N}$ 2240 cm^{-1}) mit 1,3 g KOH und 10 ml Ethylenglycol 33 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach der Hydrolyse mit 20 ml Wasser wurde unter Eiskühlung mit sirup. H_3PO_4 angesäuert und ausgeethert. Die Etherphasen wurden mit 2*N*-NaOH geschüttelt und aus der alkalischen Phase die org. Säure durch Ansäuern mit sirup. H_3PO_4 wieder freigesetzt und in Ether gelöst. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand im Kugel-

rohr destilliert. Sdp.₁₀ 140—160°, Ausb. 0,72 g (29,0%). Farblose, sehr viskose Flüssigkeit, die nach längerem Stehen zu einer weißen, kristallinen Masse erstarrte. Schmp. 87—89° (Lit. ¹⁸: 92°).



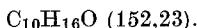
IR (KBr): ν OH 3420 cm^{-1} , ν C=O 1715 cm^{-1} .

¹H-NMR (TMS, CCl_4 , δ -Werte in ppm): C_{quart.}—CH₃ 1,04, COOH bei 11,5 *exo*-H am C-2 2,56 (*J* mit C-1—H = 2,8 Hz), C-1—H 2,25.

MS (*m/e*, r. I.): 168 (M^+ , 9), 153 (15), 150 (20), 123 (43), 113 (52), 108 (30), 96 (35), 83 (35), 81 (100), 67 (91), 41 (59).

Isocamphenilanaldehyd (2)

Unter Inertgasatmosphäre wurden 7,9 g (47 mMol) **5** und 8 g (49 mMol) 1,1'-Carbonyldiimidazol in 80 ml absol. Ether unter Rühren 30 Min. zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde auf — 20° abgekühlt, 1,0 g (26 mMol) LiAlH₄, in 70 ml absol. Ether suspendiert, portionsweise zugesetzt und noch 30 Min. weitergeführt. Hierauf wurde vorsichtig mit wenig Wasser hydrolysiert, abfiltriert und im Scheide-trichter die Phasen getrennt. Nach Ausethern der wässr. Phase wurden die Etherextrakte mehrmals mit 2*N*-NaOH und dann mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Verjagen des Lösungsmittels wurde im Kugelrohr destilliert und bei Sdp.₁₀ 120—125° 5,4 g einer farblosen, viskosen Flüssigkeit erhalten (n_D^{20} 1,4830), die bald zu einer weichen, halbkristallinen Masse erstarrte. Schmp. 72—75°, Ausb. 75,5%.



IR (KBr-liquid film): ν C=O 1730 cm^{-1} , ν CH 2875, 2720 cm^{-1} .

¹H-NMR (TMS, CCl_4 , δ -Werte in ppm): C_{quart.}—CH₃ 0,96 und 1,19, CHO 9,54, *endo*-H am C-2 2,41.

MS (*m/e*, r. I.): 152 (M^+ , 5), 137 (8), 123 (15), 109 (100), 93 (20), 81 (37), 67 (46).

Literatur

- ¹ G. Buchbauer, 4. Mitt., *Sci. Pharm.* **45**, 196 (1977).
- ² G. Buchbauer, *Mh. Chem.* **108**, 21 (1977).
- ³ G. Buchbauer, *Tetrahedron Letters* **1977**, 7.
- ⁴ G. Buchbauer, *Mh. Chem.* (im Druck).
- ⁵ G. Buchbauer, G. W. Hana und H. Koch, *Mh. Chem.* **107**, 387 (1976).
- ⁶ H. Koch, J. Pirsch und A. Benedikt, *Mh. Chem.* **94**, 1093 (1963).
- ⁷ J. A. Berson und Sh. Suzuki, *J. Amer. Chem. Soc.* **81**, 4088 (1959).
- ⁸ R. Ratcliffe und R. Rodehorst, *J. Org. Chem.* **35**, 4000 (1970).
- ⁹ B. Stephenson, G. Solladie und H. S. Mosher, *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 4184 (1972).
- ¹⁰ J. S. Filippo, jr., und J. W. Nicoletti, *J. Org. Chem.* **42**, 1940 (1977).
- ¹¹ K. Herwig und Ch. Rüchardt, *Chem. Ber.* **105**, 363 (1972).
- ¹² G. H. Hana, G. Buchbauer und H. Koch, *Mh. Chem.* **107**, 945 (1976).
- ¹³ A. Roedig, *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl, Hrsg.)*, Bd. 5/4, S. 489, Stuttgart: G. Thieme. 1960.
- ¹⁴ H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, S. 76. Stuttgart: G. Thieme. 1973 und T. Clerc und E. Pretsch, *Kernresonanzspektroskopie, Studientext*, S. 10. Frankfurt/M.: Akad. Verlagsges. 1970.

- ¹⁵ *H. A. Staab und H. Bräunling*, Ann. Chem. **654**, 119 (1962).
¹⁶ *W. Hückel und W. Tappe*, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2769 (1936).
¹⁷ *D. C. De Jongh und S. R. Shrader*, J. Amer. Chem. Soc. **88**, 3881 (1966).
¹⁸ *K. Alder und W. Roth*, Chem. Ber. **90**, 1830 (1957).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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