

Zur Synthese von 1-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-äthanon *

Von

Gerhard Buchbauer, Günther W. Hana und Heinrich Koch

Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität Wien, Österreich

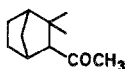
(Eingegangen am 14. Oktober 1975)

The Synthesis of 1-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-äthanon

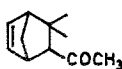
An improved synthesis of the title compound (**1**) is described. The catalytical action of various *Lewis* acids on the sterically hindered *Diels*—*Alder* reaction of mesityl oxide with cyclopentadiene has been investigated. The mixture of *endo*- and *exo*-isomers of the unsaturated intermediate **2** yielded pure **1** on hydrogenation and isomerization by sodium methoxide. The proof of the *exo*-configuration of the acetyl group has been achieved by mass spectra and 100 MHz ¹H-NMR spectra.

Das Bicycloketon 1-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-äthanon (**1**) ist als Ausgangssubstanz für die Synthese von verschiedenen Arznei- und Riechstoffen von Bedeutung^{1, 2}. **1** wurde erstmals von *Vaughan* und *Perry*³ durch *Diels*—*Alder*-Reaktion aus Cyclopentadien und Mesityloxid und anschließende katalytische Hydrierung des ungesättigten Zwischenproduktes (**2**) in 20proz. Ausbeute dargestellt; auch andere Autoren^{4, 5} begnügten sich offenbar mit dieser Ausbeute. Bei den angegebenen Reaktionsbedingungen — 12 Stunden bei 160° im Autoklaven — geht aber ein Großteil des Diens durch Polymerisation verloren und der in großer Menge anfallende teerige Rückstand erschwert die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes beträchtlich.

Da wir **1** als Ausgangsprodukt für verschiedene Synthesen^{1, 2} in größeren Mengen benötigten, sahen wir uns veranlaßt, ein einfaches, bessere Ausbeuten lieferndes Darstellungsverfahren für **1** zu erarbeiten.



1



2

* Herrn Prof. Dr. M. Pailer mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet.

Diels—Alder-Reaktionen mit einfachen Dienen und mit Acryl- oder β -Methacrylverbindungen gelingen zumeist ohne Schwierigkeiten⁶. Die Reaktion zwischen den gleichen Dienen und β,β -Dimethylacrylverbindungen ist hingegen durch die geminale Dimethylgruppe sterisch gehindert und geht nur äußerst langsam vor sich⁶. Durch Katalyse mit *Lewis*säuren kann jedoch die Reaktionsgeschwindigkeit der Diensynthese deutlich angehoben werden. Eine zusätzliche erhebliche Elektronenverarmung des Dienophils durch Komplexbildung mit der *Lewis*säure fördert hier die Reaktion^{6–10} bedeutend.

Im vorliegenden Fall kann man durch Zugabe von wasserfr. AlCl_3 zum Reaktionsgemisch die Umsetzung ohne Anwendung von Druck oder höheren Temperaturen in viel kürzerer Zeit durchführen und die Ausbeute an **2** gegenüber dem älteren Verfahren³ beträchtlich steigern.

Unter dem Einfluß von *Lewis*säuren zeigt das Dien verstärkte Tendenz zur Polymerisation^{11, 12}. Diese Nebenreaktion, die ohne Katalysator erst bei höheren Reaktionstemperaturen in merklichem Umfang eintritt, bedingt unter Umständen Verluste an Cyclopentadien, welche sich in verminderten Ausbeuten an **2** niederschlagen. Um die günstigsten Reaktionsbedingungen für die präparative Herstellung von **2** im größeren Maßstab zu erarbeiten, mußte deshalb nach einem Kompromiß zwischen maximaler Beschleunigung der Diensynthese und minimalem Verlust durch Polymerisation gesucht werden.

Zunächst wurden neben AlCl_3 einige andere *Lewis*säuren als Katalysatoren bei der Diensynthese erprobt. Von den folgenden Halogeniden genügten bereits Zusätze von etwa 10 Mol% zum Reaktionsgemisch, um eine deutliche Verbesserung der Ausbeuten an **2** zu erzielen: AlCl_3 , BF_3 , FeCl_3 , SbCl_5 , SnCl_4 und TiCl_4 .

ZnCl_2 war erst ab 30 Mol% katalytisch wirksam; die maximale Ausbeute unter dem Einfluß von ZnCl_2 wurde allerdings erst bei äquimolaren Zusätzen von ZnCl_2 erzielt. Auch war hierbei anfängliches Erwärmen des Reaktionsgemisches auf etwa 50° notwendig, um das Anspringen der Reaktion zu erleichtern. Bei allen übrigen Umsetzungen wurde eine Reaktionstemperatur von 0°C eingehalten. In einigen Fällen erwies sich ein Zusatz von Äthanol¹⁰ als günstig.

Die relative Menge eines bestimmten Katalysators ist innerhalb gewisser Grenzen (1 bis 5 Mol%) ohne besonderen Einfluß auf die Ausbeute an **2** und auch der Anteil an polymeren Rückständen läßt sich hierdurch nicht wesentlich verändern. Temperaturerhöhung hingegen führt deutlich zur Vermehrung der letzteren auf Kosten von **2**. Die besten Ergebnisse wurden (mit Ausnahme von ZnCl_2) stets dann erzielt, wenn die Reaktionsmischungen im Eisbad gekühlt wurden. Das optimale Verhältnis der Reaktanden liegt etwa bei 2 Mol Mesityloxid auf 1 Mol Cyclopentadien. Das überschüssige bzw. nicht umgesetzte Dienophil kann zurückgewonnen und wieder in die Reaktion eingesetzt werden.

Bei der Aufarbeitung der Reaktionsansätze hat es sich als vorteilhaft erwiesen, das leicht flüchtige Addukt (**2**) mit Wasserdampf überzutreiben. Da auch Schwermetallionen polymerisationsfördernd wirken, wurden die Katalysatoren vor der Wasserdampfdestillation durch Komplexbildung mit NaF inaktiviert.

Schließlich wurden auch Mischungen von jeweils zwei *Lewis*säuren auf ihre katalytische Wirksamkeit untersucht. Diese Vorgangsweise zeitigte das beste Ergebnis bei dem Paar AlCl_3 — TiCl_4 bei einem Molverhältnis von 2 : 1. Durch TiCl_4 wird ein dünnflüssiges Polymer ge-

Tabelle 1. *Katalytische Wirksamkeit verschiedener Lewis-säuren auf die Diels—Alder-Reaktion von Mesityloxid und Cyclopentadien*

Katalysator (Menge in Mol)	Dien (Mol)	Dienophil (Mol)	Addukt 2 (in % *)	Polymere (in % **)
AlCl_3 (0,03)	1	1	41	35
AlCl_3 (0,1)	1	2	57	23
AlCl_3 (1)	1	2	27	56
BF_3 (0,02)	1	2	30	46
BF_3 (0,07)	1	1	28	46
FeCl_3 (0,03)	1	2	28	54
FeCl_3 (0,04)	1	1	30	45
SbCl_5 (0,03)	1	2	33	40
SnCl_4 (0,01)	1	2	40	38
SnCl_4 (0,08)	1	2	43	43
TiCl_4 (0,05)	1	2	50	23
TiCl_4 (0,1)	1	2	52	21
ZnCl_2 (0,02)	1	1	—	—
ZnCl_2 (0,09)	1	2	—	—
ZnCl_2 (0,3)	1	1	29	19
ZnCl_2 (1)	1	2	43	25
TiCl_4 (0,05) }	1	2	52	26
AlCl_3 (0,05) }				
TiCl_4 (0,05) }				
AlCl_3 (0,1) }	9	11	59	19
TiCl_4 (0,1) }				
AlCl_3 (0,2) }				

* Bezogen auf die Menge des eingesetzten Diens.

** Bezogen auf die theoretische Ausbeute an Addukt.

bildet, während durch AlCl_3 allein, wie auch durch andere *Lewis*säuren, sehr voluminöse Polymere entstehen, welche viel 2 einschließen.

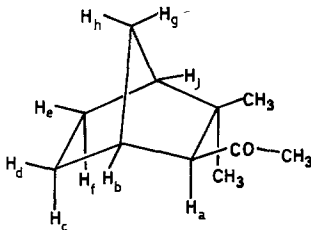
In Übereinstimmung mit der „*endo*-Regel“ der *Diels—Alder*-Reaktion⁶ entsteht bei der katalysierten Diensynthese bevorzugt das 2-*endo*-Isomere von 2. Das Isomerenverhältnis *endo* : *exo* liegt, wie die gaschromatographische Analyse zeigte, bei etwa 80 : 20 und deckt sich mit den Beobachtungen anderer Autoren bei ähnlichen *Diels—Alder*-Reaktionen^{14, 15}. Dünnschicht- und säulenchromatographische Versuche zur Trennung der *endo—exo*-Isomeren führten zu keinem befriedigenden Ergebnis.

Durch Kochen des Isomeren-Gemisches von **2** mit Natriummethoxid in siedendem Methanol^{15–19} gelingt es, eine Äquilibration zwischen den Isomeren herbeizuführen und die thermodynamisch stabilere *exo*-Form im Gemisch auf 25 : 75 anzureichern.

Die Hydrierung der Doppelbindung in **2** mit Palladiumkohle in methanolischer Lösung führt zum 1-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-äthanon (**1**). Dieses Produkt ist an den gebräuchlichen gaschromatographischen Trennsäulen nicht in *endo*- und *exo*-Form zerlegbar⁴. Durch Äquilibration mit Natriummethoxid in siedendem Methanol gelingt bei **1** eine vollständige Isomerisierung zur *exo*-Form. Es ist daher günstiger, zuerst zu hydrieren und erst dann zu isomerisieren.

In einem weiteren Versuch wurde **2** unter erhöhtem Druck mit H₂ und Raney-Nickel W₂ hydriert. Dabei besteht allerdings die Gefahr, daß auch die Ketogruppe reduziert wird²⁰. So stellten zum Beispiel *Belikova* und Mitarb.²¹ aus dem 1-(5-Norbornen)-äthanon das gesättigte Carbinol her. Bei **1** kam die Hydrierung glatt auf der Ketonstufe zum Stillstand.

Der Versuch, auf ähnliche Weise auch die *endo*-Form von **1** herzustellen, führte nicht zum Ziel, da sich bei der Äquilibration stets die *exo*-Form auf Kosten des *endo*-Isomeren anreicherte. Die Trennung der isomeren Semicarbazone von **1** (*endo*-Form: Schmp. 208–209°, *exo*-Form: Schmp. 227–229°)⁴ durch fraktionierte Kristallisation und anschließende Regenerierung der Ketone mit Oxalsäure²² führte zwar zum reinen *endo*-Isomeren von **1**, doch ist dieses Verfahren für präparative Zwecke viel zu aufwendig.



Der Beweis der *exo*-Konfiguration von **1** wurde durch Massenspektrum und Kernresonanz erbracht. Im Massenspektrum sind die Fragmente *m/e* 123, 108 und 99 für das 1-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-äthanon charakteristisch. *Thomas* und *Willhalm*⁴ geben für die *endo*-Form bezüglich der Peak-Höhe ein relatives Verhältnis von 3,2 : 1,4 : 1 für die Massen 99 : 108 : 123 an. Die *exo*-Form fragmentiert mit beinahe inverser Intensität, denn die Peak-Höhen verhalten sich hier wie 1 : 2 : 3 für die Massen 99 : 108 : 123. Wir erhielten ein beinahe identisches Resultat: *endo*-Form : 3 : 1,5 : 1, *exo*-Form : 1 : 2,1 : 2,8.

Im 100 MHz-Kernresonanzspektrum (*TMS* als innerer Standard, CDCl_3 als Lösungsmittel) sind folgende Signale erkennbar: Geminale Dimethylgruppe: 2 Singulets bei 0,88 und 1,25 ppm; Methylprotonen der Acetylgruppe als 3. Singulett bei 2,05 ppm;

H_a : verbreitertes Dublett (schwache Kopplung mit H_b) und „W“-Kopplung²² mit H_h ($J_{a,h}$: 2 Hz) bei 2,1 ppm;

H_b : Multipllett bei 2,3 ppm (Kopplungen mit H_a , H_c , H_d , H_g und H_h);

H_g : Multipllett durch 2 „W“-Kopplungen mit H_c und H_f bei 1,95 ppm.

Durch „INDOR“-Spektroskopie unter Verwendung von $\text{Eu}(\text{FOD})_3$ als Shift-Reagens gelangt man von H_g zu H_h mit einer Kopplungskonstante von $J_{g,h} = 7$ Hz. Beim Einstrahlen von H_h kann gleichzeitig die Kopplung nach H_g und H_a eliminiert werden, womit der Beweis für die *exo*-Ständigkeit der Acetylgruppe — und damit der *endo*-Ständigkeit des H_a — erbracht ist. Läge H_a in der *exo*-Position und die Acetylgruppe in der *endo*-Stellung, so wäre mit H_h eine „W“-Kopplung nicht mehr möglich.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Electrothermal-Melting-Point-Apparatus bestimmt und sind korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin Elmer 237, die Massenspektren mit dem Varian MAT 111 und das 100 MHz ^1H -NMR-Spektrum mit dem Varian A-100 aufgenommen.

1-(3,3-Dimethyl-5-norbornen-2-yl)-äthanon unter AlCl_3 -Katalyse

951 g (9,7 Mol) über CaCl_2 getrockn. 4-Methyl-3-penten-2-on wurden unter Außenkühlung mit 45 g (0,34 Mol) wasserfr. AlCl_3 gerührt. Hierauf wurden innerhalb von 5 Stdn. 630 g (9,5 Mol) frisch destill. Cyclopentadien zugetropft, 2 Stdn. weitergerührt und über Nacht stehengelassen. Nach erschöpfender Wasserdampfdestillation wurden die Destillate ausgeäthert, die ätherische Lösung über CaCl_2 getrocknet und eingedampft. Fraktionierte Destillation im Vak. gab 857,5 g gelbes, intensiv nach Campher riechendes **2** (54%, bez. auf eingesetztes Dien).

Sdp.₁₁ 84°; ρ_4^{20} 0,9780; n_D^{22} 1,4840; (KBr-liquid film): 1708 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$).

Semicarbazon

Weißer Kristalle aus verd. Äthanol, Schmp. 216—219°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$. Ber. C 65,11, H 8,67, N 18,99.
Gef. C 65,20, H 8,67, N 19,03.

2,4-Dinitrophenylhydrazon

Nadeln aus Äthanol, Schmp. 168—169°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4$. Ber. C 59,29, H 5,85, N 16,27.
Gef. C 59,10, H 5,95, N 16,26.

Arbeitsvorschrift für die Darstellung von **2** mit verschiedenen Katalysatoren

2 Mol 4-Methyl-3-penten-2-on und 0,1 Mol Katalysator werden unter Rühren in einem Eisbad gekühlt und portionsweise mit 1 Mol frisch destill. Cyclopentadien versetzt, wobei die Temp. 0° nicht übersteigen soll. Nach beendeter Zugabe wird noch 2 Stdn. weitergerührt und wie oben aufgearbeitet.

Darstellung von **2** unter TiCl_4 — AlCl_3 -Katalyse

1118 g (11,4 Mol) 4-Methyl-3-penten-2-on und 17,3 g (0,09 Mol) TiCl_4 werden bei — 5° etwa 10 Min. gerührt und zu der Mischung in einer Portion 26 g (0,19 Mol) AlCl_3 zugesetzt. Nach $\frac{1}{2}$ Stde. werden 647 g (9,8 Mol) frisch destill. Cyclopentadien langsam zugetropft und im weiteren nach der allgemeinen Vorschrift verfahren. Nach zweimaliger Rektifikation im Vak. werden 1044 g **2** erhalten (65%, bez. auf eingesetztes Dien).

Chromatographische Kontrolle der Versuchsergebnisse

Als Platten wurden Objektträger verwendet²³ („Mikro-DC-Ausrüstung“ der Firma Desaga, Heidelberg). Die Dicke der Kieselgel-G-Schichten betrug 0,30 mm. Von der Stammlösung (je 1 ml Methylpentanon und Reaktionsgemisch in 10 ml Äther) wurden jeweils 4 μl aufgetragen. Mit dem Laufmittel: Benzol: Methanol = 100:5²⁴ wurde nach Kammersättigung entwickelt. Laufzeit: 6 Min., Laufstrecke: 52 mm. Nachgewiesen wurden die Substanzen durch Besprühen mit einer salzsauren 2,4-Dinitrophenyl-hydrazinlösung (Reagens Nr. 52 nach Stahl²⁴).

Orangebraune Flecken auf hellgelbem Untergrund.

h *R_f*-Werte: Methylpentanon: 52, Adduktkeeton **2**: 73.

Gaschromatographische Untersuchung von **2**

Gerät: Varian 1525 B, Stammlösung: 1,7% in Benzol, injizierte Menge: 1 μl Säule: 3 m/1/8', Phase: 10% Carbowax 1540, Träger: Analab ABS 60/70, Detektor: FID, Trägergas: N_2 , 25 ml/min, *t*: I: 250°, K: 130°, D: 250°. Resultat: Verhältnis *endo* : *exo*-Isomere = 80:20.

Isomerisierung des *endo*—*exo*-Gemisches von **2**

82 g (0,5 Mol) **2** wurden mit einer Lösung von 9 g (0,4 Mol) Na in 400 g absol. Methanol 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde mit 1500 ml Wasser versetzt, mit konz. HCl angesäuert und ausgeäthert. Die fraktionierte Destillation im Vak. erbrachte 70 g **2**. Verhältnis *endo* : *exo* = 25:75 (Gaschromatogramm).

Ausb. 85%, Sdp.₁₅ 94°; ρ_4^{18} 0,9824; n_D^{22} 1,4855.

1-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-äthanon (**1**)

a) Hydrierung unter Normaldruck

993 g (6,0 Mol) **2** wurden unter Katalyse mit Palladiumkohle unter Normaldruck bei Raumtemp. hydriert. Die Wasserstoffaufnahme entsprach der ber. Menge. Nach Entfernen des Katalysators wurde rektifiziert. Hellgelbe Flüssigkeit, Ausb. 982,5 g (98%), Sdp.₁₄: 96°, ρ_4^{17} 0,9720, n_D^{21} 1,4801.

b) Druckhydrierung

164 g (1 Mol) **2** wurden mit 8 g ad hoc bereitetem Raneynickel W₂ in einem Autoklaven von 500 cm³ Inhalt unter 60 At Anfangsdruck hydriert (1 Stde.). Lösungsmittel: 20 ml absol. Äthanol, Anfangstemp.: 80°. Nach der Wasserstoffaufnahme und Abkühlung auf Raumtemp. wurde der Katalysator abfiltriert und die Flüssigkeit im Vak. rektifiziert. Farblose Flüssigkeit von intensiv campherartigem Geruch, Ausb. 134,3 g (81%), Sdp.₁₃ 94—95°.

Isomerisierung des *endo*—*exo*-Gemisches von **1**

8 g (0,35 Mol) Na wurden in 503 g (15,7 Mol) absol. Methanol gelöst und 167 g (1 Mol) **1** langsam zutropfen gelassen. Weitere Aufarbeitung wie bei **2**. Farblose Flüssigkeit von campherartigem Geruch, Ausb. 148,7 g (88%), Sdp.₁₂ 94—95°, φ_4^{23} 0,9700, n_D^{22} 1,4792, IR (KBr — liquid film): 1716 cm⁻¹ ($\nu_{C=O}$).

Semicarbazon

Weißes Blättchen (aus wäßr. Äthanol), Schmp. 213°.

C₁₂H₃₁N₃O. Ber. C 64,52, H 9,50, N 18,82.
Gef. C 64,58, H 9,58, N 18,77.

2,4-Dinitrophenylhydrazon

Orange-gelbe Nadelchen (aus Äthanol), Schmp. 126—127°.

C₁₇H₂₂N₄O₄. Ber. C 58,95, H 6,40, N 16,18.
Gef. C 59,05, H 6,46, N 16,30.

Regenerierung von **1** aus dem Semicarbazon

6,7 g (30 mMol) Semicarbazon und 7,0 g (80 mMol) Oxalsäure wurden mit Wasserdampf behandelt, wobei **1** überdestillierte. Farbl. Flüssigkeit, Sdp.₂₀ 102—103°, Ausb. 4,6 g (92%).

Literatur

- ¹ G. W. Hana, Dissertation, Univ. Wien 1971.
- ² G. Buchbauer, Dissertation, Univ. Wien 1971.
- ³ W. R. Vaughan und E. Perry, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 5355 (1952).
- ⁴ A. F. Thomas und B. Willhalm, Helv. Chim. Acta **50**, 826 (1967).
- ⁵ E. Degny, F. Petit, M. Evrard und M. Blanchard, Bull. Soc. Chim. France **1972**, 4770.
- ⁶ H. Wollweber, Diels—Alder-Reaktion. Stuttgart: Thieme. 1972.
- ⁷ G. Brieger, Tetrahedron Letters **1963**, 1949.
- ⁸ J. Sauer, H. Wiest und A. Mielert, Chem. Ber. **97**, 3183 (1964).
- ⁹ P. Yates und P. Eaton, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 4436 (1960).
- ¹⁰ J. Sauer, D. Lang und H. Wiest, Chem. Ber. **97**, 3208 (1964).
- ¹¹ P. Yates und P. Eaton, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 4436 (1960).
- ¹² G. I. Fray und R. Robinson, J. Amer. Chem. Soc. **83**, 249 (1961).
- ¹³ T. Inukai und M. Kasai, J. Org. Chem. **30**, 3567 (1965).
- ¹⁴ J. Sauer und J. Kredel, Tetrahedron Letters **1966**, 731.

- ¹⁵ *T. Inukai und T. Kozima*, J. Org. Chem. **31**, 2032 (1966).
- ¹⁶ *J. G. Dinwiddie und S. P. McManus*, J. Org. Chem. **30**, 766 (1965).
- ¹⁷ *A. E. Cope, E. Ciganek und N. A. Le Bel*, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 2799 (1959).
- ¹⁸ *F. Kasper und J. Zscheyge*, Wiss. Zeitschr. Techn. Hochsch. f. Chemie „Carl Schorlemmer“ Leuna-Merseburg **7**, 338 (1965).
- ¹⁹ *A. J. Jones, E. Huang, R. Haseltine und T. S. Sorensen*, J. Amer. Chem. Soc. **97**, 1133 (1975).
- ²⁰ *M. Delepine und A. Horeau*, Bull. Soc. Chim. France **1937**, 31.
- ²¹ *N. A. Belikova, V. A. Kargin, A. F. Plate, N. A. Plate, G. S. Tarits und I. N. Lyamina*, Neftekimiya **1**, 218 (1961); Chem. Abstr. **57**, 9686 (1962).
- ²² *J. Meinwald und Y. C. Meinwald*, J. Amer. Chem. Soc. **85**, 2541 (1963).
- ²³ *H. Koch und G. Buchbauer*, Österr. Apotheker-Ztg. **14**, 194 (1967).
- ²⁴ *E. Stahl*, Dünnschichtchromatographie, S. 198 ff. und 503 ff. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer. 1962.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

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