

Zur Synthese von Isocamphenilansäurederivaten

(2. Mitt. über Synthesen in der Isocamphanreihe*)

Von

Günter W. Hana, Gerhard Buchbauer und Heinrich Koch

Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 17. März 1976)

Syntheses of Derivatives of Isocamphenilanic Acid

Improved procedures for the preparation of derivatives of the title compound are described.

Isocamphenilansäure (**1**) und ihre Derivate (**2—6**) sind wichtige Ausgangsverbindungen für die Synthese von bicyclischen Arznei- und Riechstoffen. **1—6** konnten bis jetzt jedoch nur schwierig, mit geringen Ausbeuten und sterisch zumeist nicht einheitlich erhalten werden. Auch der Aufbau der Isocamphanabkömmlinge **1—6** durch Diensynthese scheitert an der stark verminderten Reaktivität der entsprechenden Dimethylacrylverbindungen¹.

Das von uns ausgearbeitete Darstellungsverfahren von 1-(3,3-Dimethyl-2-*exo*-norbornyl)-äthanon (**7**)² ermöglicht dagegen die Gewinnung der Isocamphenilansäure und ihrer Derivate mit guten Ausbeuten und sterischer Einheitlichkeit.

Der Hypohalogenitabbau von **7** führt zur Säure **1**, deren sterische Reinheit sich aus dem konstanten Schmelzpunkt von 118° und dem IR-Spektrum des Methylesters **3** ergibt³.

1 liefert bei Behandlung mit Thionylehlorid **4**. Eine Isomerisierung, die bei bicyclischen Carbonsäuren gelegentlich beobachtet wurde^{4—6}, konnte durch die Rückbildung von **1** bei der Hydrolyse von **4** ausgeschlossen werden. Zum gleichen Ergebnis kamen andere Autoren an der Bisdesmethylverbindung⁷.

Als günstigste Methode zur Darstellung des Isocamphenilanaldehyds **2** aus **1** erweist sich das Verfahren von *Zakharkin*⁸, das bei schonendsten Reaktionsbedingungen glatt verläuft und gute Ausbeuten

* Als 1. Mitt. ist gedacht: G. Buchbauer, G. W. Hana und H. Koch, Mh. Chem. **107**, 387 (1976).

liefert. Dabei wird das Dimethylamid von **1**, das aus **4** leicht zu erhalten ist, mit Natriumalanat selektiv zum Aldehyd reduziert.

Durch Umsetzen von **1** mit Chlorsulfonylisocyanat⁹ erhielten wir **6** in einer einstufigen Reaktion unter extrem milden Bedingungen, welche eine Molekülumlagerung ausschließen.

3 und **5** sind aus **1** nach den üblichen Verfahren nunmehr ebenfalls leicht darstellbar.

Während die Isocamphanabkömmlinge **2**—**6** bisher nur aus Camphen gewonnen werden konnten, beschrieben wir hier Totalsynthesen.



- R = 1: COOH
 2: CHO
 3: COOCH₃
 4: COCl
 5: CH₂OH
 6: CN
 7: COCH₃

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte (korrigiert) wurden mit dem Electrothermal-Melting-Point-Apparatus bestimmt. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer 237 aufgenommen.

Isocamphenilansäure (**1**)

0,4 Mol **7** werden unter Rühren in konz. NaOH-Lösung eingetroffen und auf 95° erhitzt. Daraufhin werden 1000 ml NaOCl-Lösung mit einem Gehalt von etwa 120 mg NaOCl/ml in der Weise zugesetzt, daß die Temp. nicht unter 90° sinkt. Nach beendeter Zugabe wird das entstandene CHCl₃ abdestilliert, die Reaktionsmischung erkalten gelassen und über Nacht in den Eisschrank gestellt. Das ausgeschiedene Na-Salz wird abgesaugt, mit wenig Wasser angerührt und die Suspension nach Neutralisieren mit sirupöser H₃PO₄ mit etwa 50 ml 60proz. H₂SO₄ angesäuert. Nach dem Absaugen und Trocknen wird im Vak. destilliert. Weiße schieferähnliche Kristalle und Blättchen (aus Alkohol:Wasser = 3:1) von schwach campherartigem Geruch. Ausb. 41,4 g (62%); Sdp.₁₆ 156°; Schmp. 118°.

C₁₀H₁₆O₂. Äquivalentgewicht: Ber. 168,23. Gef. 168,49.

Anilid

Weiße, glänzende Nadeln (aus wäbr. Alkohol), Schmp. 105—106°

C₁₆H₂₁NO. Ber. C 78,95, H 8,71, N 5,76.

Gef. C 79,25, H 8,52, N 5,66.

Isocamphenilansäurechlorid (**4**)

aus 0,3 Mol **1** und 0,5 Mol SOCl₂. Ausb. 50 g (90%), Sdp.₂₀ 112—114°; n_D²³ 1,4942; ρ₄²⁶ 1,107.

Verseifung von 4

13 mMol **4** werden mit 34,11 ml 1*N*-KOH unter Rückfluß gekocht; nach Ansäuern der Lösung wird mit Äther extrahiert. Ausb. 1,8 g (87%) **1**, Schmp. 116—118°.

Isocamphenilansäuremethylester (3)

a) 28 mMol **4**, 37 mMol Pyridin und 290 mMol absol. Methanol ergeben nach 24 Stdn. 2,8 g (57%) **3**.

b) In 0,6 Mol **1** in 500 ml absol. Methanol wird trockenes HCl-Gas eingeleitet und 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von 60 ml Benzol werden 100 ml Flüssigkeit abdestilliert, der Rest auf Eis gegossen und ausgeäthert. Ausb. 83 g (77%) farblose Flüssigkeit, Sdp.₁₉ 102—103°; n_D^{21} 1,4730; ρ_4^{21} 1,0086.

IR (KBr, liquid film): 1740 cm⁻¹ (ν C=O), 1162 cm⁻¹ (ν C—O).

C₁₁H₁₈O₂. Methoxyl: Ber. 17,03. Gef. 17,66.

Isocamphenilanol (5)

Zu 26 mMol LiAlH₄ in 300 ml absol. Äther werden 34 mMol **3** in 200 ml desselben Lösungsmittels zutropfen gelassen und anschließend unter Rückfluß gekocht. 42 g (81%) **5**, farblose Kristalle, Sdp.₁₅ 127°, Schmp. 59—61°.

Isocamphenilansäuredimethylamid

Zu 260 mMol **4** in 100 ml absol. Benzol werden bei Raumtemp. 190 mMol Pyridin in 150 ml absol. Benzol zugetropft und anschließend trockenes, gasförmiges Dimethylamin eingeleitet. Nach 3stdg. Reaktionsdauer wird mit Wasser versetzt und mit Benzol extrahiert. Farblose Flüssigkeit, Ausb. 44,6 g (87%), Sdp.₁₂ 136°; n_D^{19} 1,5020; ρ_4^{16} 1,0111.

Isocamphenilanaldehyd (2)

210 mMol Isocamphenilansäuredimethylamid in 150 ml Tetrahydrofuran werden bei 0° mit einer Suspension von 74 mMol NaAlH₄ in 100 ml THF portionsweise versetzt. Nach der Hydrolyse mit Wasser wird das kolloidale Al(OH)₃ mittels Celite 545® abgesaugt und die Reaktionsflüssigkeit ausgeäthert. Die Vakuumdestillation unter N₂ erbringt 25,4 g (80%) **2**. Farblose Kristalle von intensiv campherartigem Geruch, Sdp.₂₀ 125—126°, Schmp. 75°.

2,4-Dinitrophenylhydrazon

Gelbe Kriställchen (aus Äthanol), Schmp. 157—158°.

C₁₆H₂₀N₄O₄. Ber. C 57,82, H 6,06, N 16,86.

Gef. C 57,64, H 6,14, N 16,73.

Isocamphenilansäurenitril (6)

250 mMol Chlorsulfonylisocyanat in 100 ml absol. CHCl₃ werden bei Raumtemp. mit 250 mMol **1** in 100 ml absol. CHCl₃ und 200 ml absol. Äther tropfenweise vereinigt. Nach längerem Stehen werden 250 mMol

Triäthylamin in 100 ml absol. CHCl_3 unter Rühren zugetropft und die Schichten getrennt. Die org. Phase wird neutral gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Vakuumdestillation liefert 29 g (78%) **6**. Weiße kristalline Masse von campherartigem Geruch, Sdp.₁₂ 109–110°, Schmp. 72–73°.

IR (KBr, liquid film): 2236 cm^{-1} ($\nu \text{C}\equiv\text{N}$).

Literatur

- ¹ G. W. Hana, Dissertation, Univ. Wien 1971 und G. Buchbauer, Dissertation, Univ. Wien 1971.
- ² G. Buchbauer, G. W. Hana und H. Koch, Mh. Chem. **107**, 387 (1976).
- ³ K. Alder, R. Hartmann und W. Roth, Chem. Ber. **93**, 2271 (1960).
- ⁴ P. Lipp, H. Dessauer und E. Wolf, Ann. Chem. **525**, 278 (1936).
- ⁵ W. Hückel und H. Rohrer, Chem. Ber. **91**, 198 (1958).
- ⁶ I. S. Aul'chenko, T. F. Gavrilova und L. A. Kheifita, Zh. Org. Khim. **3**, 1636 (1967).
- ⁷ F. Kasper und J. Zschoyge, Wiss. Zeitschrift Techn. Hochsch. f. Chemie „Carl Schorlemmer“ Leuna-Merseburg **7**, 338 (1965).
- ⁸ L. I. Zakharkin, D. N. Maslin und V. V. Gavrilenko, Tetrahedron **25**, 5555 (1969).
- ⁹ H. Vorbrüggen, Tetrahedron Letters **1968**, 1631.

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