

# Synthese und Geruch von (*Z*)-Dehydro-*homo*- $\beta$ -santalol

G. Buchbauer<sup>1,\*</sup>, H. Spreitzer<sup>1</sup>, B. Öckher<sup>1,#</sup>, C. Pretterklieber<sup>1,#</sup>, I. Piringer<sup>1,#</sup> und P. Wolschann<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

<sup>2</sup> Institut für Theoretische Chemie und Strahlenchemie der Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

## Synthesis and Odour of (*Z*)-Dehydro-*homo*- $\beta$ -santalol

**Summary.** Guided by molecular modeling studies, the synthesis of the title compound is described. The organoleptic evaluation proved the predicted real sandal like odour of (*Z*)-dehydro-*homo*- $\beta$ -santalol.

**Keywords.** Bicyclo[2.2.2]octane derivatives; Computer aided fragrance design; Molecular modeling; Sandalwood odorants; Structure-odour-relationship.

## Einleitung

Im Zusammenhang mit unseren Studien zur Struktur-Wirkungsbeziehung von Sandelholzriechstoffen [1–5] gelang es uns vor kurzem, durch Oberflächenvergleich die für die Auslösung der Geruchsempfindung “sandelholzartig” verantwortliche Molekülgestalt näher zu beschreiben [6]. Ein Sandelholzmolekül weist demnach eine längliche Gestalt mit einem hydrophilen und einem hydrophoben Ende auf. Der hydrophile Molekülteil sollte eine etwas exponierte funktionelle Gruppe (z.B. eine Hydroxylgruppe) besitzen, der hydrophobe Molekülrest wird als voluminös und strukturiert beschrieben [7]. Detaillierte Molecular Modeling Rechnungen erlauben auch die Unterscheidung relativ kleiner Strukturunterschiede, wie etwa in optischen Isomeren [3] und geometrischen Isomeren [8]. Ein Beispiel von Wirkungsunterschieden zwischen geometrischen Isomeren sind die unterschiedlichen Geruchseindrücke von  $\beta$ -Santalol und einer Reihe daraus abgeleiteter Derivate. So besitzt  $\beta$ -Santalol (**1**) den typischen warmen, holzigen Sandelholzgeruch, sein (*E*)-Isomeres **2** dagegen unterscheidet sich von **1** durch eine wenig angenehme, holzig-medizinische Note [9]. Wir konnten dies bei (*E*)-*Homo*- $\beta$ -Santalol (**3**) und (*E*)-Dehydro-*homo*- $\beta$ -santalol (**4**) auch tatsächlich feststellen [4] und diese organoleptische Aussage durch CAFD [10] untermauern [11]. Nach unseren Berechnungen sollte von den

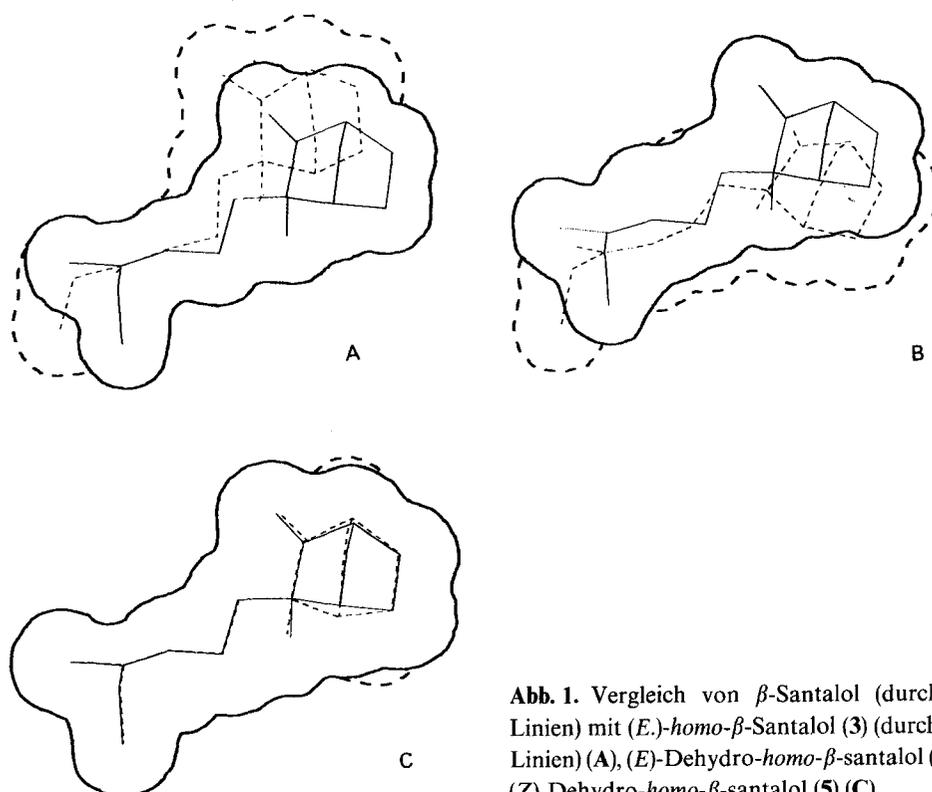
# Aus den Diplomarbeiten von C.P. (1991), I.P. und B.Ö. (1992), Universität Wien

'homo'-Santalolen – durch die Ethanobrücke statt einer Methylenbrücke erweiterte Santalole [12] – (*Z*)-Dehydro-*homo*- $\beta$ -santalol (**5**) den gewünschten Sandelholzgeruch aufweisen, weshalb wir nun in dieser Arbeit den umgekehrten Weg beschreiben, nämlich die Verifizierung des Rechenergebnisses durch eine Synthese mit anschließender organoleptischer Prüfung.

### Molecular Modeling Rechnungen

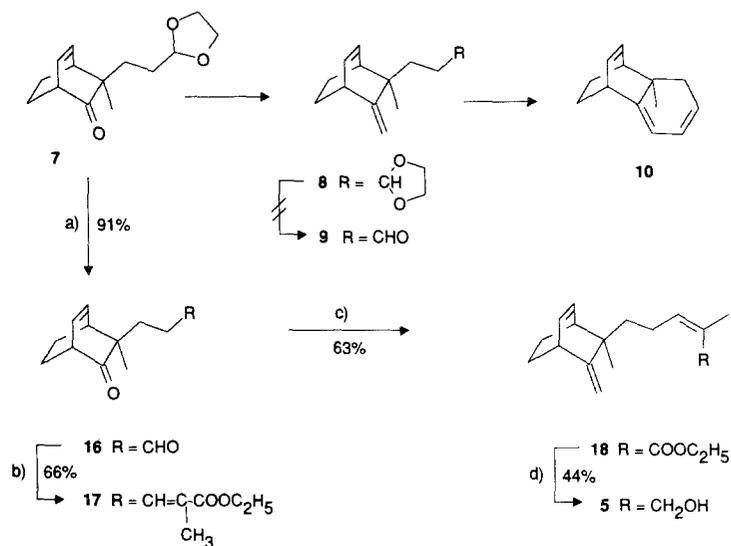
Die Molecular Modeling Rechnungen an den oben erwähnten  $\beta$ -Santalolderivaten beruhen auf einem Vergleich der jeweiligen molekularen Oberfläche [1]. Die mit Hilfe eines empirischen Kraftfeldes errechneten Konformationen werden mittels Volumsmatching aneinander angepaßt und die molekularen Oberflächen durch die Konstruktion von Durchstoßpunkten dieser Oberflächen mit durch das Zentrum gehenden Geraden zunächst in ihrer Gesamtheit verglichen. Zusätzlich können die jeweiligen molekularen Oberflächen in Teilbereichen analysiert und gegebenenfalls angepaßt werden. Abb. 1 zeigt den Vergleich von  $\beta$ -Santalol mit (*E*)-*homo*- $\beta$ -Santalol (**3**) (A), mit (*E*)-Dehydro-*homo*- $\beta$ -santalol (**4**) (B) und (*Z*)-Dehydro-*homo*- $\beta$ -santalol (**5**) (C).

In den Strukturen A und B lassen sich Abweichungen erkennen, und zwar im Bereich der molekularen Oberfläche, die für eine Assoziation an einen potentiellen Rezeptor als wesentlich erachtet wird [2], während im Falle des Vergleichs mit C



**Abb. 1.** Vergleich von  $\beta$ -Santalol (durchgezogene Linien) mit (*E*)-*homo*- $\beta$ -Santalol (**3**) (durchbrochene Linien) (A), (*E*)-Dehydro-*homo*- $\beta$ -santalol (**4**) (B) und (*Z*)-Dehydro-*homo*- $\beta$ -santalol (**5**) (C)

eine relativ gute Übereinstimmung beider Substanzen festgestellt wurde [11]. Basierend auf diesen CAFD Überlegungen wurden nachfolgende Synthesen mit dem Ziel durchgeführt, die Ergebnisse der Molekülrechnungen zu bestätigen.



Scheme 1

## Ergebnisse und Diskussion

Ausgehend vom entsprechenden ungesättigten, bicyclischen Keton **6** wurde die Synthesesequenz *via* **7** zum geschützten Aldehyd **8** schon früher beschrieben [13], wobei die Bedeutung der Reihenfolge der Alkylierungsschritte (zuerst mit CH<sub>3</sub>I und dann erst mit Brompropionaldehydethylenacetal und nicht umgekehrt) für die stereochemische Orientierung der Seitenkette hervorgehoben werden soll. Die Zielsetzung jener Publikation war aber eine andere, sodaß von **8** nur noch wenige Syntheseschritte zu **5** erforderlich schienen.

Versucht man die Dioxolanschutzgruppe von **8** abzuspalten, erhält man nicht den gewünschten Aldehyd **9**, sondern den bicyclischen Kohlenwasserstoff **10**, offenbar durch intramolekulare *Prins*-Reaktion der intermediär entstehenden Carbonylgruppe mit der exocyclischen Doppelbindung [13]. Auch zahlreiche Variationen zu der in Lit. [13] beschriebenen Methode führten nicht zum Ziel, obwohl der entsprechende Syntheseweg der gesättigten *epi*-Reihe von **11** zu **14** ohne größere Probleme (allerdings mit nur sehr geringer Ausbeute im letzten Schritt) verlief. Es ist seit einigen Jahren bekannt [14], daß dem *epi*- $\beta$ -Santalol nur ein sehr schwacher, holziger Geruch zugeschrieben wird und *Brunke* dieser im natürlichen Sandelholzöl vorkommenden Verbindung ebenfalls keinen "Sandelduft" zuerkennt [9], weshalb mit der *epi*-Reihe keine weiteren Versuche mehr angestellt wurden. Schließlich ergaben auch unsere Molekülrechnungen, daß dem (*Z*)-*epi*-Dehydro-*homo*- $\beta$ -santalol (**15**) der typische Sandelholzgeruch fehlt.

Um der weiter oben angeführten *Prins*-Reaktion auszuweichen, wurde die Acetalschutzfunktion in **7** abgespalten und der so erhaltene Ketoaldehyd **16** einer *Wittig*-Reaktion unterworfen, in der Erwartung, daß zunächst nur die frei zugängliche Seitenkettencarbonylgruppe und nicht die sterisch eher abgeschirmte Ketofunktion

mit dem *Wittig*-Reagens reagieren würde. In Anlehnung an die Arbeitsvorschrift von *Krotz* und *Helmchen* [15] wurde mit 2-Phosphonopropionsäuretriethylester und Kalium-*bis*-(trimethylsilyl)-amid der  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ethylester **17** herzustellen versucht, was aber erst mit 50% igem Überschuß der Reagenzien gelang. Hierauf wurde **17** mittels  $Zn/CH_2Br_2$  mit geringerem Überschuß an  $TiCl_4$  als in Lit. [16] angegeben in einem Schritt zum Esterolefin **18** umgesetzt, das schließlich ohne große Schwierigkeiten mit *DIBAH* (im großen Überschuß) in den gewünschten Zielalkohol **5** übergeführt werden konnte. Die organoleptische Prüfung dieses Santalolhomologen (**5** weist einen warmen, holzigen, typisch sandelholzartigen, angenehmen Geruch, jedoch von etwas geringerer Intensität auf) bestätigte vollinhaltlich die durch CAFD gegebene Vorhersage.

## Experimentelles

*Allgemeines:* Siehe Lit. [4, 17].

### 2-Methylen-3-methyl-3-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)]-ethyl-bicyclo[2.2.2]octan (**13**)

a) 1.0 g (4.2 mmol) (3*S*\*)-3-Methyl-3-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)]-ethyl-bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-on (**11**) [13] werden in Ethylacetat gelöst und mit 10% Palladium/Aktivkohle in Wasserstoffatmosphäre hydriert. Nach üblicher Aufarbeitung verbleiben 970 mg (96%) Keton **12**.  $C_{14}H_{22}O_3$  (238.32); MS 238 ( $M^+$ , 3), 138 (10), 73 (100), 45 (5).

b) Zu 0.5 g (2.12 mmol) **12** in 20 ml *THF* werden 0.6 g (27.3 mmol) einer 1.6 *N* Methylithium Lösung im 15–20% igen Überschuß zugetropft und im Eisbad 2 h gerührt. Nach Hydrolyse mit gesättigter  $NH_4Cl$ -Lösung, Extraktion mit Ether und Trocknung über  $MgSO_4$  wird im Vakuum eingedampft. Ausbeute: 500 mg (93.5%) tertiärer Alkohol.  $C_{15}H_{26}O_3$  (254.16).

c) 1 g (4 mmol) 2,3-dimethyl-3-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)]-ethyl-bicyclo[2.2.2]octan-2-ol werden in 5.1 ml Pyridin unter Inertgasatmosphäre gelöst und unter Eisbadkühlung 1 ml  $POCl_3$  langsam zugetropft. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wird nach Zusatz von Wasser mit Ether extrahiert, die organische Phase mit  $CuSO_4$ -Lösung, Komplexonlösung und Natriumhydrogencarbonat-lösung gewaschen und über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach der Aufarbeitung verbleiben 0.6 g (64.6%) **13** als farbloses Öl. IR (NaCl, liquid film): 3040, 1640;  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ): 1.07 (s, 3H); 2.14 (m, 1H); 3.86 (m, 4H); 4.62 (m, 1H); 4.70 und 4.83 (2s, je 1H); MS\* 174 ( $M^+$ -62, 2), 159 (2), 148 (2), 131 (3), 117 (6), 100 (14), 99 (100), 68 (64), 79 (11), 45 (10); Anal.: ber. für  $C_{15}H_{24}O_2$  (236.15): C 76.29, H 10.24; gef.: C 76.58, H 10.29.

### 3-(3-Methyl-2-methylen-bicyclo[2.2.2]octan-3-yl)-propionaldehyd (**14**)

Eine Lösung von 1 mmol **13** wird zu 10 ml wäbrigem Aceton und 75 mg (0.3 mmol) *PPTS* zugesetzt und 3 h schwach erwärmt. Nach Einengen am Rotationsverdampfer und Zugabe von 30 ml Ether wird ausgeschüttelt und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute: 25 mg (7%) farbloses Öl; MS: 192 ( $M^+$ , 7), 174 (1), 136 (8), 108 (100), 93 (27), 79 (4), 65 (10);  $C_{13}H_{20}O$  (192.13).

### 2-Methyl-5-(3'-methyl-2'-oxo-bicyclo[2.2.2]oct-5'-en-3'-yl)-pent-2-ensäureethylester (**17**)

a) 0.2 g (0.85 mmol) **7** [13] werden in einigen Tropfen Ether gelöst und mit 20 ml 2 *N*  $H_2SO_4$  über Nacht gut gerührt, dann mit Ether ausgeschüttelt, mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und nach dem Trocknen der Ether im Vakuum entfernt. Ausbeute: 0.145 g (90.6%) **16** (farbloses Öl);  $C_{12}H_{16}O_2$  (192.28).

b) Eine Lösung von 0.62 g (2.9 mmol) 2-Phosphonopropionsäuretriethylester und 2.55 g (9.6 mmol) 18-Crown-6 (vor dem Einsatz, wie folgt umkristallisiert: 50 g des Kronenethers werden in 125 ml Acetonitril unter Erhitzen gelöst und unter heftigen Rühren auf RT erkalten gelassen, wobei sich feine, weiße Kristalle des Kronenether-Acetonitrilkomplexes abscheiden. Nach Kühlung in einem Eis-Aceton-Kältebad wird der Niederschlag abgesaugt und im Vakuum getrocknet) in 50 ml absol. *THF* wird auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und mit 5.76 ml (2.9 mmol) Kalium-*bis*-(trimethylsilyl)-amid versetzt. Dann werden 0.37 g (1.9 mmol) **16** in demselben Lösungsmittel zugetropft und die resultierende Mischung 4 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach Hydrolyse mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und dreimaligem Extrahieren mit Ether werden die vereinigten Etherphasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Um das überschüssige *Wittig*-Reagens abzutrennen, destilliert man das Rohprodukt im Kugelrohr bei  $75^{\circ}\text{C}$  und 0.001 torr. Ausbeute: 0.35 g (66%) **17** (farbloses Öl). Weitere Reinigung: Präp. DC, Petrolether ( $40-60^{\circ}\text{C}$ )/Ethylacetat = 10:1, 2malige Entwicklung; IR (NaCl, liquid film): 2940, 1720, 1640, 1610;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.08 (s, 3H), 1.3 (t, 3H), 1.9 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 4.18 (q, 2H), 5.8 (m, 1H), 6.1 (m, 1H), 6.5 (m, 1H); MS: 276 ( $\text{M}^+$ , 18), 231 (9), 150 (79), 136 (38), 122 (22), 79 (43), 69 (100); Anal.: ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3$  (276.41): C 73.86, H 8.76; gef.: C 74.01 H 8.92.

#### 2-Methyl-5-(2'-methylen-3'-methyl-bicyclo[2.2.2]oct-5'-en-3'-yl)-pent-2-ensäureethylester (**18**)

Zu einer Suspension von 1.6 g (24 mmol) Zinkstaub und 1.41 g (8.2 mmol) Dibrommethan (vorher über eine kleine Säule mit  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Wölm<sup>R</sup>) gereinigt) in 30 ml absol. *THF* werden 5.95 ml einer 1 M Lösung von  $\text{TiCl}_4$  in Dichlormethan bei  $25^{\circ}\text{C}$  zugetropft (Wärmeentwicklung und Verfärbung der Mischung nach dunkelbraun). Nach 15 min versetzt man die Mischung mit 0.388 g (1.4 mmol) Ketoester **17** in *THF* und rührt 40 h bei RT. Nach Verdünnen mit Ether wird 0.1 M HCl zugefügt und ausgeschüttelt. Nach üblicher Aufarbeitung wird der Ether im Vakuum entfernt. Ausbeute: 0.24 g (62.6%) **18** (farbloses Öl);  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2$  (274.44); MS: 274 ( $\text{M}^+$ , 12), 201 (47), 173 (27), 133 (18), 119 (52), 105 (100), 79 (53), 41 (40).

#### 2-Methyl-5-(2'-methylen-3'-methyl-bicyclo[2.2.2]oct-5'-en-3'-yl)-pent-2-en-1-ol ((*Z*)-Dehydro-*homo*- $\beta$ -santalol, **5**)

0.24 g (0.9 mmol) **18** werden bei  $-78^{\circ}\text{C}$  mit 3.98 ml (5.6 mmol) einer 20% igen Lösung von *DIBAH* in absol. Dichlormethan versetzt, über Nacht und schließlich bei RT 24 h rühren gelassen. Nach Kühlung der Mischung auf  $-20^{\circ}\text{C}$  versetzt man unter ständigem Rühren mit 50 ml  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1) und läßt weitere 3 h bei RT rühren, bis ein weißer Schlamm ausfällt. Hierauf wird mit Celite vermischt, über Celite abgesaugt und der Rückstand mit viel Ethylacetat nachgewaschen. Die vereinigte organische Phase wird schließlich im Vakuum zur Trockene gebracht. Vorreinigung durch präp. DC: Dichlormethan, 3malige Entwicklung; weitere Reinigung: präp. DC auf DC-Alufolien (Schichtdicke: 0.2 mm), Dichlormethan/Ethylacetat = 200:1, 2 malige Entwicklung. Ausbeute: 84 mg (41.4%) **5** (farbloses Öl); IR (NaCl, liquid film): 3400, 2930, 1640;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.12 (s, 3H), 2.4 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 4.12 (d, 2H), 4.5 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 5.3 (m, 1H), 6.3 (m, 1H); MS: 217 ( $\text{M}^+ - 15$ , 3), 201 (37), 173 (30), 134 (33), 119 (39), 106 (100), 79 (57), 41 (45); Anal.: ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}$  (232.40): C 82.69, H 10.41; gef.: C 82.88, H 10.59.

## Dank

Die Autoren danken den Chefparfümeuren der Firma *Dragoco*, Wien-Liesing, den Herren *V. Hausmann* und *W. Höppner*, für die organoleptische Prüfung, der Firma *Dragoco*, Wien-Liesing, für das wohlwollende Interesse an dieser Arbeit und Herrn Mag. *Theimer* (Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien) für die Durchführung der Mikroanalysen.

**Literatur**

- [1] Buchbauer G., Winiwarter S., Wolschann P. (1992) *J. Comp. Aided Mol. Design* **6**: 583
- [2] Buchbauer G., Stock A., Weiß P., Winiwarter S., Wolschann P. (1992) *Z. Naturforsch.* **47b**: 1759
- [3] Buchbauer G., Spreitzer H., Swatonek H., Wolschann P. (1992) *Tetrahedron Asymmetry* **3**: 197
- [4] Spreitzer H., Rösslhuber I., Kienzl H., Dörrer E., Buchbauer G. (1990) *Monatsh. Chem.* **121**: 195
- [5] Spreitzer H., Laszloffy B., Lebeda Ph., Buchbauer G. (1991) *Liebigs Ann. Chem.* 391
- [6] Buchbauer G., Leonhardsberger K., Winiwarter S., Wolschann P. (1992) *Helv. Chim. Acta* **75**: 174
- [7] Neumann A., Weiß P., Wolschann P. (1993) *J. Mol. Struct.* **296**: 145
- [8] Weiß P. (1993) Dissertation, Universität Wien
- [9] Brunke E.-J. (1983) *Dragoco Reports* **30**: 27
- [10] Becker A., Buchbauer G., Winiwarter S., Wolschann P. (1992) *Monatsh. Chem.* **123**: 405
- [11] Treiber S. (1991) Diplomarbeit, Universität Wien
- [12] Spreitzer H., Schiffer Ch., Buchbauer G. (1986) *Liebigs Ann. Chem.* 1578
- [13] Spreitzer H. (1992) *Monatsh. Chem.* **123**: 593
- [14] Snowden R. L., Sonnay Ph., Ohloff G. (1981) *Helv. Chim. Acta.* **64**: 25
- [15] Krotz A., Helmchen G. (1990) *Tetrahedron Asymmetry* **1**: 537
- [16] Takai K., Hotta Y., Oshima K., Nozaki H. (1980) *Bull. Chem. Soc. Japan* **53**: 1698
- [17] Spreitzer H., Buchbauer G. (1984) *Helv. Chim. Acta* **67**: 1112

*Received October 5, 1994. Accepted October 10, 1994*