

Oxidationsreaktionen am 1-(3,3-Dimethyl-5-norbornen-2-yl)ethanon und ein neuer Zugang zu *endo*-konfigurierten Isocamphanderivaten**

Synthesen in der Isocamphanreihe, 18. Mitt.¹

**Gerhard Buchbauer^{*}, Renate Vitek², Margit C. Hirsch³, Christina Kurz⁴,
Barbara Cech⁵ und Eva Maria Vas⁶**

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien,
Österreich

(Eingegangen 16. April 1982. Angenommen 4. Mai 1982)

*Syntheses in the Isocamphane Series, XVIII. Oxidation Reactions on 1-(3,3-Dimethyl-5-norbornene-2-yl)-ethanone and a New Approach to *endo*-Configured Isocamphane Derivatives*

The synthesis of some new compounds with the isocamphane skeleton obtained by oxidation reactions on the bicyclic ketone **3** and its derivatives is described. Some possible routes to the *endo*-configured camphenilanic acid (**2**) have been explored which yet have to be improved to furnish better yields. Separation of mixtures of the acids **1** and **2** failed. Carboxylation of camphenilone yielded only the *exo*-configured isocamphenilanic acid (**1**). **2**, however, an important starting material for the preparation of *endo*-configured isocamphane derivatives, can be obtained easily with high yields and sterically pure by oxidation of camphene with H₂O₂/HCOOH. Thus a cheap, one-step method for the preparation of pure **2** even in larger quantities is introduced.

(*Keywords: Camphene; Camphenilanic acid; Camphenilone; Camphenilyl-bromide; Carboxylation; Collmans reagent; Diels-Alder reaction; Haloform reaction; Tosmic*)

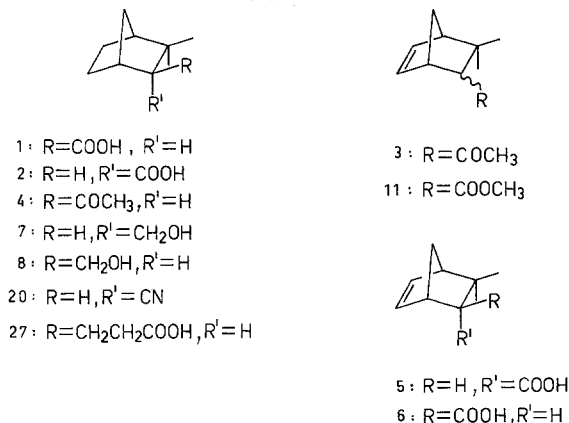
Einleitung

Eine wichtige Ausgangsverbindung für die Darstellung von pharmazeutisch und geruchlich interessanten *exo*-konfigurierten Isocam-

** Auszugsweise vorgetragen auf der 3. Wissenschaftlichen Tagung der Österreichischen Pharmazeutischen Gesellschaft am 18. Oktober 1982 in Innsbruck.

phanverbindungen ist die Isocamphenilansäure (**1**). Um jedoch auch *endo*-konfigurierte Isocamphanverbindungen in unsere Untersuchungen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Arznei- und Riechstoffen⁷ mit einbeziehen zu können, ist die leichte Zugänglichkeit zu *endo*-

Schema 1



konfigurierten Startsubstanzen, wie z. B. die Camphenilansäure (**2**), Voraussetzung. Da aber die Darstellung von **2** nur mit sehr geringen Ausbeuten⁹⁻¹⁴, bzw. durch zu aufwendige Verfahren¹⁵ möglich ist (siehe Tab. 1), erschien es sinnvoll, eine rationelle und für größere Mengen geeignete Synthese für **2** auszuarbeiten. Im Folgenden sollen daher verschiedene von uns untersuchte Synthesemöglichkeiten und die im Rahmen dieser Versuche neu dargestellten Verbindungen beschrieben und eine neue Einstufensynthese von **2** vorgestellt werden.

Ergebnisse und Diskussion

1. Diels-Alder-Reaktion

Der einfachste Weg zu **2** besteht in der Cycloaddition von Senecio-säure an CPD zum Säuregemisch **5** + **6** mit nachfolgender Trennung durch Iodlactonisierung und Hydrierung der Dehydrocamphenilansäure (**5**)¹⁰.

Alder und Roth konnten so erstmals die sterische Zuordnung der beiden Säuren **1** und **2** und ihrer Reduktionsprodukte, der Isocamphanole*, sicherstellen¹⁰.

* Anmerkung zur Nomenklatur: Die Bezeichnungen für **7**, *endo*-Isocamphanol = Camphenilanol, bzw. **8**, *exo*-Isocamphanol = Isocamphenilanol, leiten sich vom Isocamphan (2,2,3-Trimethylnorbornan) ab; Camphanol leitet sich dagegen vom Camphan (1,7,7-Trimethylnorbornan) ab. *Endo*/*exo*-Camphenilol (**9**) = Reduktionsprodukt des Camphenilons (**10**).

Tabelle 1. *Bisher beschriebene Darstellungsmöglichkeiten von 2*

Ausgangssubstanz neben Cyclopentadien (= CPD)	Produkt	Ausbeute
Seneciosäure ^{8,9}	1 + 2	4% ^a
Seneciosäure über Iodlactonisierung ¹⁰	2	0,13% ^b
Mesityloxid ¹¹	4	c
(Trennung über Semicarbazone)		
Mesityloxid ¹²	3	c
(Trennung über 2,4-Dinitrophenylhydrazone)		
Mesityloxid ¹³	3	c
(Trennung durch präp. GC)		
Mesityloxid ¹⁴	3	c
(Trennung durch präp. HPLC)		
Mesityloxid über 1 , 19 , 20 ¹⁵	2	5,3% ^b

^a Ohne sterische Sicherstellung.

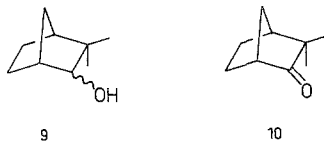
^b Gesamtausbeute.

^c Nur Trennung der beiden epimeren Ketone von **3**, resp. **4**.

Wir versuchten nun diese mit nur 0,13% Gesamtausbeute ablaufende Reaktionssequenz nachzuvollziehen und durch Modifikation der Bedingungen zu verbessern. Doch scheiterten wir, wie bereits auch andere Autoren vor uns^{3,4,12} am ersten Schritt. Auch durch Temperatur und Druckerhöhung (bis 180°, 300 bar)⁴, sowie der Einsatz von Dicyclopentadien¹⁶ konnte keine Cycloaddition erzielt werden.

Ebenfalls ohne Erfolg wurden reaktivere Dienophile eingesetzt⁴, wie Seneciosäuremethylester, -chlorid, -tosylester, -nitril, Senecioaldehyd (Prenal)*, 2-Methyl-1-nitropropen und Isopropylidencyanessigsäureethylester². Weiters

Schema 2



wurde versucht, unter Katalyse von Tris(p-Bromphenyl)amminiumhexachloroantimonat¹⁷ Seneciosäure, sowie deren Methyl- und Ethylester an CPD zu addieren. Auch die Erhöhung der Viskosität des Lösungsmittels durch Tetraethylenglykoldimethylether¹⁸, die hydrophobe Beschleunigung der Reaktion durch LiCl/H₂O¹⁹, die Reaktion in heterogener Phase (Al₂O₃)²⁰, sowie der Einsatz des Allylkohols Prenol im sauren Zweiphasensystem²¹ zu **5 + 6** erbrachte keine Umsetzung zu den Addukten.

* Wir danken der Fa. BASF für die freundliche Überlassung einer größeren Probenmenge von Prenal.

Es ist bekannt, daß Dienophile, die in β -Position der dienophilen Komponente eine geminale Dimethylgruppe tragen, ungleich schwerer mit Dienen reagieren, als unsubstituierte oder Crotonsäurederivate. Verursacht wird diese Reaktionsträgheit durch sterische Hinderung der geminalen Dimethylgruppe und deren elektronenspendenden Wirkung. Es läßt sich zeigen, daß bei entsprechender Aktivierung der Doppelbindung, z. B. durch *Lewis*-Säuren, die geminale Dimethylgruppe kein allzu großes Hindernis für die Cycloaddition mehr darstellt und bei der Diensynthese von *CPD* und Mesityloxid Ausbeuten bis 65% möglich sind¹¹. So gelangt man zum ungesättigten Keton **3**, welches hydriert, isomerisiert und durch Haloformreaktion zu **1** abgebaut werden kann¹³.

Da mit **3** somit das einzige *Diels-Alder*-Addukt der „Seneciosäurederivate“ zur Verfügung steht, das jederzeit leicht und bequem dargestellt werden kann, schien es sinnvoll, als nächstes die Trennung der beiden Epimeren in *endo*-**3** und *exo*-**3** zu versuchen. Doch die in Tabelle 1 genannten Verfahren erwiesen sich entweder als zu zeitraubend oder als apparativ zu aufwendig. Weitere Trennversuche von **3**⁵ durch DC auf imprägnierten und nicht imprägnierten Kieselgelplatten mit verschiedenen Laufmittelsystemen führten ebenso wenig zum Ziel, wie der Versuch, das Epimerengemisch durch fraktionierte Destillation über eine verspiegelte *Vigreux*-Kolonne (Länge 630 mm) zu trennen.

2. Oxidationsversuche an **3**

Da weder durch die *Diels-Alder*-Reaktion noch durch die Epimerentrennung ein rationeller Zugang zu *endo*-konfigurierten Isocamphanderivaten zu erzielen war, versuchten wir nun, **3** durch Haloformreaktion in die Mischung der beiden Säuren **5** und **6** überzuführen³, in der Hoffnung, diese beiden Dehydrosäuren durch Iodlactonisierung¹⁰ trennen zu können.

Doch scheiterten alle Versuche mit HOCl, HOBr oder HOI unter verschiedensten Reaktionsbedingungen aus **3** zu **5** + **6** zu gelangen. Entweder bildeten sich dunkelgrüne bzw. dunkelbraune, gummiartige Reaktionsprodukte oder es erwies sich die Abtrennung des Säuregemisches von den zumeist in größerer Menge und Vielfalt entstandenen halogenisierten Nebenprodukten^{22, 23} als zu schwierig und aufwendig. Auch die Haloformreaktion unter den Bedingungen der Phasentransferkatalyse mit *BTEAC* als Katalysator versagte, ebenso wie andere Oxidationsversuche mit I₂/Pyridin^{24, 25}, Br₂/Pyridin²⁶, CCl₄/*t*-BuOH²⁷, KO₂/*BTEAC*²⁸, CrO₃²⁹ und Na₂Cr₂O₇³⁰, *t*-BuOK/Anisol/H₂O³¹, Isoamylnitrit³², SeO₂/H₂O₂^{33, 34}.

Als einzige der von uns versuchten Methoden führte die basisch katalysierte Oxidation von **3** in *HMPA* und *t*-BuOK^{5, 35–37} durch molekularen Sauerstoff mit etwa 6% Rohausbeute zum Säuregemisch **5** + **6**.

Im IR-Spektrum ließen sich die Banden der Carboxylgruppe bei 3 400 cm⁻¹ und 1 710 cm⁻¹ und der Doppelbindung bei 3 050 cm⁻¹, 1 630 cm⁻¹ und 750 cm⁻¹ erkennen. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt die Signale der Protonen der gemina-

len Dimethylgruppe als Singulett bei 1,06 und 1,12 ppm, das olefinische Proton am C-6 bei 6,12 ppm, jenes am C-5 bei 5,56 ppm. Bei 10,5 ppm erscheint das durch D_2O austauschbare Signal des Carboxylprotons. Auch das Massenspektrum des Methylesters **11** bestätigt indirekt das Vorliegen der beiden Dehydrosäuren im Gemisch. Aus dem Molekülion (M^+ 180) entsteht durch Abspaltung von $-CH_3$ das Ion m/e 165. Zu m/e 149 und m/e 121 lassen sich die Fragmente M^+-OCH_3 und $M^+-COOCH_3$ zuordnen. Die Retro-Diels-Alder-Spaltung führt zu dem Bruchstück m/e 114.

Die hohe Toxizität, sowie der Preis von *HMPA* ließen es aber vorerst nicht gerechtfertigt erscheinen, dieses Syntheseverfahren noch weiter zu verfolgen.

3. Schutz der Doppelbindung in **3**

Da nach den vorigen Befunden die Vermutung nahe lag, daß die Doppelbindung in **5** + **6** die Bildung von störenden Nebenprodukten verursacht hätte, sollte demnach, um eine Haloformreaktion an **3** durchführen zu können, die Doppelbindung geschützt werden.

Die Bromierung der Doppelbindung in **3**^{3,38} führte stets zu dunkelgrünen, polymeren Oxidationsprodukten. Erst ein Versuch bei -30° ergab eine etwas heller gefärbte Reaktionsmischung, aus welcher nach Haloformreaktion die Dibromcarbonsäure **12** in Form gelblicher, nadelförmiger Kristalle, allerdings nur mit einer Ausbeute von knapp 2% isoliert werden konnte.

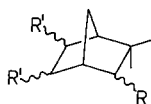
Im IR-Spektrum von **12** sind bei 3400 cm^{-1} die Bande der Hydroxylgruppe und bei 1710 cm^{-1} die der Carboxylgruppe zu erkennen. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt das Signal der geminalen Dimethylgruppe als breites Singulett bei 1,22 ppm. Das Signal des Protons am C-1 erscheint bei 2,5 ppm. Die Signale der Protonen am C-5 und C-6 sind durch den Einfluß der Br-Atome nach tieferem Feld verschoben und erscheinen bei 4,71 bzw. 5,10 ppm. Im Massenspektrum läßt sich das Molekülion (M^+ 326) erkennen. Die Abspaltung von Br_2 - und 2CH_3 -Gruppen ergibt das Ion m/e 125. Ein weiteres Fragment erscheint bei m/e 121, durch die Abspaltung von COOH .

Da mehrere orientierende Versuche, die Schutzgruppe von der ohnedies in nur sehr mäßiger Ausbeute erhaltenen Dibromsäure **12** abzuspalten, fehlschlagen, erweist sich somit auch dieser Weg, zu *endo*-konfigurierten Isocamphanen zu gelangen, als nicht rationell.

Die Hydroxylierung von **3** mit alkalischer Permanganatlösung unter den Bedingungen der Phasentransferkatalyse, mit *BTEAC* als Katalysator führte wohl in geringer Menge zum Diol **13**^{39,40}, doch erst die Oxidation von **3** mit $\text{SeO}_2/\text{H}_2\text{O}_2/t\text{-BuOH}$ ⁴¹ lieferte **13** in 42%iger Ausbeute.

Die spektroskopischen Daten beweisen das Vorliegen von **13**. So zeigt sich im ^1H -NMR-Spektrum ein durch D_2O austauschbares Signal bei 3,3 ppm, mit der Intensität 2 H, das den Protonen der beiden Hydroxylgruppen zuzuordnen ist. Die Acetylgruppe wurde bei dieser Oxidation nicht angegriffen, wie das

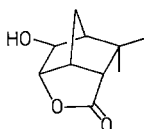
Schema 3



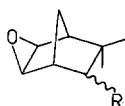
12 : $\text{R}=\text{COOH}$, $\text{R}'=\text{Br}$

13 : $\text{R}=\text{COCH}_3$, $\text{R}'=\text{OH}$

14 : $\text{R}=\text{COOH}$, $\text{R}'=\text{OH}$



15



16 : $\text{R}=\text{COCH}_3$

17 : $\text{R}=\text{COOH}$

Signal bei 2,1 ppm ($\text{CO}-\text{CH}_3$) beweist. Im Massenspektrum von **13** (M^+ 198) sind die ersten faßbaren Fragmente die durch eine Retro-*Diels-Alder*-Spaltung entstandenen Bruchstücke mit einer Masse von je m/e 99, welche unter Abspaltung von $-\text{OH}$ (m/e 17) bzw. HOH (m/e 18) Fragmente von m/e 82 bzw. m/e 81 liefern. Ein hoher Peak wird auch bei m/e 65 beobachtet, was der Abspaltung von zwei Hydroxylgruppen vom Retro-*Diels-Alder*-Produkt entspricht.

Haloformreaktion an **13** lieferte mit etwa 50%iger Ausbeute ein gelbes Öl, das sich als Mischung aus **14** (49,5%) und dem Lacton **15** (0,9%) erwies³.

Versuche, **15** durch Umesterung in den entsprechenden Methylester umzuwandeln, führten nicht zum Ziel, ebenso Reduktionsversuche mit LiAlH_4 .

Als weitere Möglichkeit, die Doppelbindung in **3** zu schützen, bot sich die Epoxidierung an⁴². Die Darstellung von **16** gelang mit *m*-CPBA in 94%iger Ausbeute. Obwohl unter diesen Bedingungen auch mit der Bildung der beiden Dehydrocamphenylacetate zu rechnen war¹⁵, wurde kein *Bayer-Villiger*-Oxidationsprodukt gefunden. Anschließende Haloformreaktion ergab schließlich **17** mit 33%iger Ausbeute.

Neben den für den Epoxidring charakteristischen Banden bei 3040, 1270, 900 und 850 cm^{-1} und der Carboxylbande bei 1720 cm^{-1} , ist im IR-Spektrum

von **17** die Hydroxylbande bei 3400 cm^{-1} zu erkennen. Im ^1H -NMR-Spektrum erscheinen die für die Protonen des Epoxidringes typischen Signale bei 3,08 und 3,27 ppm und die Signale der geminalen Dimethylgruppe bei 1,12 und 1,28 ppm. Bei 10,6 ppm findet man das durch D_2O austauschbare Proton der Carboxylgruppe.

Im Massenspektrum ergibt die Abspaltung der geminalen Dimethylgruppe vom M^+ (182) das Ion m/e 152, der Peak bei m/e 107 entsteht durch zusätzlichen Abbau von $-\text{COOH}$. Ein Peak bei m/e 137 entspricht der Abspaltung von $-\text{COOH}$ von M^+ (182), das Ion m/e 121 entsteht durch Elimination des Epoxidsauerstoffs. Durch eine Retro-Diels-Alder-Spaltung sind die Bruchstücke mit der Masse m/e 82 und m/e 101 zu erklären.

Erste Versuche, die Schutzgruppe in **17** mit Triphenylphosphin, Hydrochinon⁴³ oder Triethylphosphit⁴⁴ abzuspalten, führten nicht zum Olefin.

Obwohl die Epoxidierung und auch die Haloformreaktion durchaus befriedigende Ausbeuten lieferten, wurde diese bisher beste Möglichkeit, zu *endo*-Verbindungen zu gelangen, vorerst nicht weiter verfolgt und anderen Synthesestrategien der Vorzug gegeben.

4. C-1-Verlängerungen am Camphenilon (**10**)

Eine gute Methode, Ketone in die nächsthöhere Carbonsäure überzuführen, stellen α -metallierte Isocyanmethylarylsulfone⁴⁵ dar. So gelang die Umsetzung von **10** mit *TOSMIC* in *DME* und *K-tert.* Butylat in *t-BuOH/DME* zum Nitril **18** und die anschließende Verseifung zu **1 + 2**. Da aber diese C-1-Verlängerung wieder nur mit geringer Ausbeute zu einem Gemisch der beiden Säuren führte, erwies sich auch dieser Versuch zur Darstellung von **2** als nicht zielführend.

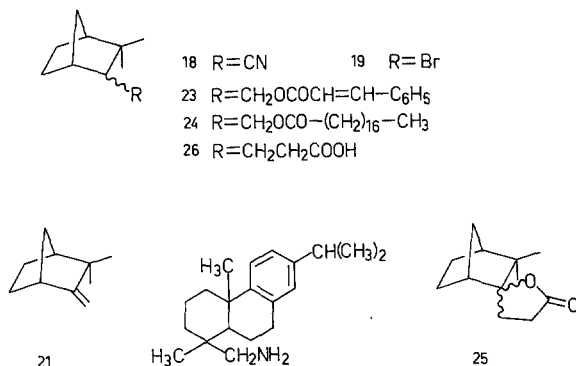
In Anlehnung an die Arbeiten von Botton⁴⁶, der aus **10** mit Chlormethylethylether/Mg den nächsthöheren Aldehyd und durch Autoxidation **1** erhalten hatte, versuchten wir eine Darzens-Reaktion von **10** mit Chloressigsäureethylester zum entsprechenden Aldehyd. Es konnte jedoch keine Umsetzung beobachtet werden.

5. Reaktionen mit Camphenilylbromid (**19**)

Wie schon in einer früheren Arbeit¹⁵ gezeigt werden konnte, ist **2** auch durch Substitutionsreaktion aus **1**, allerdings mit geringer Ausbeute, darstellbar. Es sollte dabei vor allem der Schritt **19** $\rightarrow$ **20** optimiert werden, doch scheiterten alle unsere Versuche (mittels PTC ⁴⁷⁻⁴⁹, Al_2O_3 ⁵⁰, $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}^+\text{CN}^-/\text{Acetonitril}$ ⁵¹, $\text{K}_2[\text{Ni}(\text{CN})_4]$ ⁵², NaCN/NaI ⁵³, $\text{Hg}(\text{CN})_2/\text{DMSO}$ ⁵⁴, CuCN oder KCN/DMSO ⁵⁴). Auch die Grignard-Reaktion von **19** zu **2** in Anlehnung an die Arbeit von Filippo und Nicoletti⁵⁵ mit aktiviertem Magnesiummetall⁵⁶ führte nicht zum Ziel. Ersatz des Brom-Atoms in **19** gegen Lithium⁵⁷⁻⁶⁰ und anschließende Carboxylierung mit CO_2 ergab wohl mit 12%iger Rohausbeute eine Säure, die sich aber als eine Mischung aus Buttersäure und **1** erwies. Auch die

Carboxylierung von **19** mit dem *Collman's* Reagens ($\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CO})_4]$)^{61,62} lieferte mit 12%iger Ausbeute wiederum nur die *exo*-konfigurierte Isocamphenilansäure (**1**).

Schema 4



22

6. Camphen als Ausgangssubstanz für die Darstellung von **2**

Obwohl unter den in den vorigen Kapiteln beschriebenen Verfahren zum Teil ganz brauchbare und vor allem noch verbesserungsfähige Methoden zur Darstellung von **2** vorgestellt wurden, erweisen sich diese Verfahren insgesamt aber als unökonomisch und wenig rationell. So erscheint es auf keinem dieser Wege einfach, **2** in nur wenigen Schritten z. B. in Mengen um 100 g zu erhalten. Wir versuchten deshalb erneut, die schon in 5. angedeutete Synthesestrategie und setzten diesmal statt Camphenilol (**10**), das noch billigere und in noch größeren Mengen verfügbare Camphen (**21**) als Ausgangssubstanz für die Darstellung von **2** ein.

Von einigen Autoren⁶³⁻⁶⁵ wird die Hydroborierung von **21** mit anschließender Oxidation zu den Alkoholen **7** und **8** im Verhältnis von *endo* zu *exo* mit 9:1 beschrieben. Oxidation mit dem *Jones*-Reagens führt zur Mischung von **2** + **1** im selben Verhältnis. Wir konnten dieses Resultat bestätigen. Da nun auf diesem Weg **2** gut darzustellen war, mußte nur noch die Trennung der beiden Säuren durchgeführt werden. Dies war jedoch nicht möglich.

Bei Trennversuchen auf KGF-Platten wiesen **1** und die Mischung aus **1** und **2** stets denselben *R_f*-Wert auf. Auch Trennversuche durch Salzbildung mit Dehydroabietylamin (**22**) in Anlehnung an eine Arbeit von *Hana* und *Koch*⁶⁶ scheiterten. Diesem Versuch stand die Überlegung zugrunde, daß sich durch die verschiedene räumliche Orientierung des voluminösen *exo*- und *endo*-Salzes auch eine unterschiedliche Reaktivität und somit eine Trennmöglichkeit

ergeben könnte. Auch die Salzbildung mit *L*(+)-Ephedrin und β -Phenylethylamin wurde versucht. Die Basen sollten die Carboxylfunktion „verlängern“ und damit ein unterschiedliches Adsorptionsverhalten auf KG-Platten hervorrufen, wobei das Salz von **2** infolge seiner „kugeligen“ Gestalt und der dadurch geringeren „Haftfläche“ des Moleküls einen größeren *R_f*-Wert als das Salz von **1** aufweisen sollte. Die Trennung gelang jedoch nicht. Schließlich wurde noch versucht, durch Veresterung des Alkoholgemisches **7** + **8** Moleküle mit einer unterschiedlichen „Raumausfüllung“ herzustellen, die eine Auftrennung ermöglichen sollte. So wurden einerseits der Zimtsäureester **23** sowohl von der Mischung **7** + **8** als auch von reinem **8** hergestellt, andererseits der Stearinsäureester **24**.

Doch weder durch DC noch durch GC konnte eine Trennung der beiden Epimeren erzielt werden. Das GC von **24** — auf einer Kapillarsäule aufgenommen — ließ allerdings eine Schulterbildung erkennen, wobei sich durch Vergleich der Chromatogramme von **24** und des Esters von **8** ein *endo:exo* Verhältnis von 80:20 ergab.

Die Oxidation von **21** mit Mangan(III)-acetat lieferte das Lacton **25**⁶⁷, das mit Zinkamalgam⁶⁸ die alicyclisch substituierte Propionsäure **26** ergab.

Im IR-Spektrum sind die Banden der Hydroxylgruppe bei 3500 cm⁻¹, der Carboxylgruppe bei 1720 cm⁻¹ und die der geminalen Dimethylgruppe bei 1360 und 1380 cm⁻¹ zu erkennen. Im ¹H-NMR-Spektrum findet man die zwei Singulets der geminalen Dimethylgruppe bei 0,85 und 0,95 ppm und bei 11,25 ppm das Signal des durch D₂O austauschbaren Protons der Carboxylgruppe. Auch das Massenspektrum bestätigt das Vorliegen der Säure. Aus dem Molekülion (*M*⁺ 196) entsteht durch Abspaltung von —COOH das Ion *m/e* 151. Zu *m/e* 181 läßt sich das Fragment *M*⁺-CH₃ zuordnen. Aus diesem entsteht durch Abspaltung von —COOH das Ion *m/e* 135. Weitere, für das Isocamphangerüst charakteristische Peaks sind bei *m/e* 123, 109, 93, 81 und 69 zu finden.

Die Veresterung der epimeren Propionsäuren **26** und **27** mit Diazomethan verlief glatt, markante Unterschiede in den Spektren oder in den Retentionszeiten bei der GC waren jedoch nicht erkenntlich.

Da die Oxidation von **21** in zwei Schritten zum 9:1 Gemisch von **2** + **1** mit guten Ausbeuten gelang, versuchten wir, dieses Gemisch auch in einem Schritt aus **21** zu erhalten. In der Literatur sind derartige Versuche schon öfters beschrieben worden^{69–76}, doch blieben entweder die Ausbeuten weit hinter den Erwartungen zurück, oder es wurden zuviel störende Nebenprodukte erhalten. Außerdem bestand über die Konfiguration und Identität der so erhaltenen Säuren lange Zeit Unklarheit und Verwirrung*.

* Anmerkung: So wurden seinerzeit sogar 4 Säuren beschrieben⁷⁷, nämlich Isocamphenilansäure, Camphenilansäure, Isocamphenansäure und Camphenansäure. Zur Klärung dieses Problems siehe nächste Mitteilung.

Angeregt durch die Befunde von holländischen Autoren^{78,79} sollte diesmal das Säuregemisch durch Kristallisation gereinigt werden. Wir haben diese einfache Reinigungsmöglichkeit deswegen so spät aufgegriffen, da wir uns zunächst auf die Befunde von *Hana*¹², der bei Umkristallisationsversuchen stets **1** aber nicht **2** anreichern konnte, verließen. Auch ließ das diesmal in unserem Sinn so günstige Epimerenverhältnis von 12:1 im Vergleich zu den von *Hana* verwendeten Säuregemischen von 2:1—3:1 *endo:exo* tatsächlich auf eine Anreicherung von **2** hoffen.

Bei ersten Versuchen, **21** mit Ameisensäureethylester und 60%igem H_2O_2 zu oxidieren, konnte **21** nur unverändert wiedergewonnen werden. Jedoch bei der Anwendung von 98—100%iger Ameisensäure und 60%igem H_2O_2 konnten wir ein Gemisch von **2** und **1** im Verhältnis 12:1 isolieren. Im 250 MHz- ^1H -NMR-Spektrum dieses Gemisches findet man bei 1,18 und 1,02 ppm noch kleinere Signale der geminalen Dimethylgruppe von **1**, doch schon nach einmaligem Umkristallisieren aus *n*-Pentan verschwanden die Signale von **1**.

Im IR-Spektrum sind die Banden der Hydroxylgruppe bei 3500 cm^{-1} und der Carboxylgruppe bei 1710 cm^{-1} zu erkennen. Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt zwei Singuletts der geminalen Dimethylgruppe bei 1,13 und 1,04 ppm, die Signale der Protonen am C-1 erscheinen bei 2,43 ppm, am C-2 bei 2,37 ppm. Im Massenspektrum erkennt man bei m/e 168 den Molekülpeak M^+ , ein weiteres Fragment bei m/e 123 ergibt sich durch die Abspaltung von $-\text{COOH}$, die Bruchstücke m/e 101, 83 und 67 ergeben sich durch eine Retro-Diels-Alder-Spaltung.

So gelang es, **2** erstmals in größerer Menge aus einem billigen Rohstoff in nur einem Schritt schmelzpunktsrein zu erhalten.

Dank

Für die Aufnahme der Gaschromatogramme und Massenspektren danken wir den Herren *F. Slechta* und *G. Zinsberger* (Institut für Pharmazeutische Chemie), Herrn Dr. *J. Jurenitsch* (Institut für Pharmakognosie) und Herrn Dr. *A. Nikiforov* (Institut für Organische Chemie der Universität Wien). Für die Aufnahme des 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrums (mit dem vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung bereitgestelltem Gerät, Projekt Nr. 4009) und des ^{13}C -NMR-Spektrums danken wir den Herren Univ.-Doz. Dr. *E. Haslinger* und Dr. *W. Silhan* (Institut für organische Chemie). Der Firma *Dragoco*, Wien-Liesing, danken wir für die freundliche Unterstützung.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt und sind — wenn nicht anders angegeben — nicht korrigiert. Die Infrarot-

spektren wurden mit dem Perkin-Elmer 237, die GC/Massenspektren mit dem Varian MAT 111, die Massenspektren mit dem Varian MAT CH 7 (70 eV) aufgenommen. NMR-Spektren (Geräte): 60-MHz- ^1H -NMR Varian T-60 (*TMS*, δ -Werte in ppm); ^{13}C -NMR Varian XL 100-15: 250-MHz- ^1H -NMR Bruker WM 250.

Dehydrocamphenilansäure und Dehydroisocamphenilansäure (5 und 6)

16,8 g (0,15 mol) *t*-BuOK wurden in 75 ml *HMPA* gelöst und 8,15 g **3** unter Ausschluß von Feuchtigkeit zugefügt. Hierauf wurde durch das Reaktionsgemisch zunächst kurze Zeit Sauerstoff hindurchgeblasen und dann der Rückflußkühler über einen Dreiweghahn mit einem sauerstoffgefüllten Ballon verbunden, so daß das gesamte System unter leichtem Sauerstoffüberdruck stand. Ein Nachfüllen mit O_2 war meistens notwendig. Anschließend wurde aus dem Reaktionsgemisch nach der Homogenisierung mit Wasser und Ansäuern die Säure mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert, die gesammelten organischen Phasen mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung ausgeschüttelt, die leicht alkalische Lösung mit sirupöser H_3PO_4 angesäuert und die ausgefallene Säure wieder ausgeethert. Im Anschluß daran wurde mit Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und im Kugelrohr unter vermindertem Druck destilliert: Sdp.₁₂ 140–148°.

In insgesamt neun Versuchen wurde diese Vorschrift unter modifizierten Bedingungen durchgeführt. Die Reaktionstemperatur variierte von Kühlung über Raumtemperatur bis zu 80°, die Reaktionszeit zwischen 13 und 84 h; auch die Rührgeschwindigkeit wurde verändert. Rohausbeute an **5** + **6** (23° → 80°, 70 h, starkes Rühren): 0,56 g (6,8%). $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (166,2).

IR (KBr): 3 400 (OH), 3 050 (=CH), 1 710 (C=O), 1 630 (C=C), 1 375 und 1 360 (gem. CH_3), 750 (C=C).

^1H -NMR (CCl_4): gem.- CH_3 1,06 und 1,12 (2 s, je 3 H); C_1 -H 2,6 (d, 1 H); C_2 -H 1,9 (m, 1 H); =CH 5,56 (2 H); —COOH 10,52 (s, 1 H).

MS des Methylesters (*m/e*, r. I.): 180 (M^+ , 24), 165 (15), 149 (12), 137 (19), 121 (59), 105 (35), 91 (41), 83 (21), 79 (26), 67 (100).

5,6-Dibrom-3,3-dimethyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäure (12)

Innerhalb von 1 h wurden 11,8 g (148 mmol) Brom in 60 ml absol. CCl_4 zu einer Lösung von 12,05 g (73 mmol) **3** in 60 ml absol. CCl_4 (über Na_2SO_4 getrocknet und destilliert) unter starkem Rühren bei einer Temperatur von —25 bis —30° zugetropft. Es wurde zunächst noch weitere 45 min bei dieser Temperatur, daraufhin bis zum Erreichen von Raumtemperatur weitergerührt. Anschließend wurde N_2 durchgeleitet und so das Bromwasserstoffgas entfernt. Nach Trocknung mit CaCO_3 wurde das Lösungsmittel abdestilliert und dieses Zwischenprodukt für die Haloformreaktion eingesetzt (Zugabe von Dibrom-**3** in Dioxan im Verlauf von 1 h bei einer Temperatur von 50–60° zu 120 ml NaOCl -Lösung, 30 min Rühren, weitere Aufarbeitung wie üblich). $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}_2$ (326,04).

IR (KBr): 3 400 (OH), 1 710 (C=O), 750 (C—Br).

^1H -NMR (d_5 -Pyridin): gem.- CH_3 1,22 (s, 6 H); C_1 -H 2,83 (1 H); C_2 -H 2,50 (1 H); C_4 -H 2,29 (1 H); C_5 -H 4,71 (1 H); C_6 -H 5,10 (1 H); —COOH 11,35 (s, 1 H).

MS (*m/e*, r. I.): 326 (M^+ , 6), 125 (13), 121 (11), 109 (11), 107 (13), 101 (77), 83 (26), 79 (21), 67 (62), 66 (100), 44 (34).

*1-(3,3-Dimethyl-5,6-dihydroxy-5-norborn-2-yl)-ethanon (13)**1. Durch PTC:*

0,1 Mol **3** wurden in 100 ml CH_2Cl_2 gelöst, zu dieser Lösung 100 ml einer 40%igen NaOH-Lösung und 1 g *BTEAC* zugegeben und innerhalb von 2 h unter kräftigem Rühren bei einer Temperatur von unter 0° in kleinen Portionen 0,1 mol KMnO_4 hinzugefügt. Das Reaktionsgefäß wurde sodann über Nacht in den Eiskasten gestellt und am Morgen der entstandene Braunstein durch Reaktion mit SO_2 gelöst. Nach Zugabe von Ether und Trennung der Schichten wurde die wäßrige Phase dreimal mit Ether extrahiert, hierauf die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und danach der Ether im Vakuum verdampft. Ausbeute: 7,9 g gelbes Öl. Säulenchromatographie ergab zwei Fraktionen:

Fraktion 1: 6,8 g (nach IR-spektroskopischer Überprüfung: **3**).

Fraktion 2: 0,6 g **13**.

IR (KBr): 3 700—3 350 (OH), 1 730 ($\text{C}=\text{O}$).

(Andere Temperaturen: $0-50^\circ$, andere Katalysatoren: Aliquat^R, 18-Kro-
ne-6, andere Lösungsmittel: Benzol erbrachten noch schlechtere Ausbeuten.)

2. Mittels $\text{SeO}_2/\text{H}_2\text{O}_2/t\text{-BuOH}$

Zu 50 mmol **3** wurden 20 ml *t*-BuOH und 1 g gepulvertes SeO_2 unter Rühren bei einer Temperatur von 0° zugegeben, dazu vorsichtig 7 ml 30% H_2O_2 zugetropft und nach beendeter Zugabe noch 5 h lang gerührt. Nach 40 h Stehen im Eiskasten wurden *t*-BuOH und Wasser im Vakuum abdestilliert und der Rückstand im Vakuum fraktioniert. Ausbeute: 4,2 g (42,4%) zähes gelbes Öl. Dieses Produkt wurde zur Reinigung noch einmal im Vakuum destilliert, worauf die Substanz auskristallisierte; Schmp.: $40-45^\circ$. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (198,26).

IR (KBr): 3 700—3 350 (OH), 1 700 ($\text{C}=\text{O}$), 1 370 und 1 350 (CH_3 gem.).

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): gem.- CH_3 0,9 und 1,25 (2 s, je 3 H); CO-CH_3 2,0 (s, 3 H); $\text{C}_5\text{-H}$ und $\text{C}_6\text{-H}$ 2,9 und 3,1 (2 q, 2 H, $J_{5,6}$ 4 Hz, $J_{1,2}$ 2 Hz); $\text{C}_1\text{-H}$ 2,5 (d, 1 H); $\text{C}_2\text{-H}$ 2,2 (m, 1 H).

(d_6 -DMSO): OH 3,3 (s, 2 H); $\text{C}_5\text{-H}$ und $\text{C}_6\text{-H}$ 3,2—3,3 (2 q, 2 H).

MS (m/e , r. I.): 198 (M^+ , 0,09), 147 (6), 137 (9), 109 (11), 99 (86), 82 (77), 81 (100), 69 (20), 66 (29).

3,3-Dimethyl-5,6-dihydroxy-bicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäure (14) und 5-Hydroxy-3,3-dimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2,6-carbolacton (15)

Zu 50 ml einer frisch bereiteten Hypobromitlauge wurden bei einer Temperatur von ca. 70° 2,0 g **13** in Dioxan zugetropft, 2 h gerührt und nach Entfernen des Hypobromitüberschusses mit Bisulfit das überschüssige Dioxan im Vakuum abdestilliert. Die wäßrige Phase wurde mit H_3PO_4 versetzt und die ausgefallene Säure mit Ether ausgeschüttelt. Weitere Aufarbeitung wie üblich. Ausbeute: 1,3 g Rohprodukt.

IR (KBr — liquid film): 3 700—3 400 (OH), 1 790 ($\text{C}=\text{O}$), 1 700 ($\text{C}=\text{O}$).

Das Gemisch wurde mit warmer Bicarbonatlösung behandelt und die organische Phase mit Ether ausgeschüttelt. Nach Abdestillieren des Ethers im Vakuum wurde ein gelblicher Rückstand erhalten. Ausbeute: 100 mg (0,9%) **15**, Reinsubstanz, GC: 1 peak.

Die bicarbonatalkalische Lösung wurde mit H_3PO_4 angesäuert, die ausgefallene Säure in Ether aufgenommen und nach dem Trocknen das Lösungs-

mittel im Vakuum verdampft. Ausbeute: 1,0 g (49,5%) 5,6-Dihydroxyisocamphenilansäure; Schmp.: 85–90°.

Lacton 15: $C_{10}H_{14}O_3$ (182,22).

IR (KBr — liquid film): 3 600—3 400 (OH), 1 790 (C=O), 1 380 und 1 350 (CH_3 gem.), 1 300 (C—O), 1 040 (C—O).

1H -NMR (CCl_4): CH_3 gem. 1,2 (s, 6 H); C_1 -H 2,2 (m, 1 H); C_2 -H 2,05 (m, 1 H); C_5 -H 3,25 (m, 1 H); C_6 -H 4,9 (dd, 1 H).

MS (m/e , r. I.): 182 (M^+ , 0,8), 165 (66), 147 (13), 137 (44), 121 (36), 95 (100), 93 (72), 91 (37), 83 (28), 79 (100), 77 (33), 67 (31), 59 (13), 55 (33).

Säure 14: $C_{10}H_{16}O_4$ (200,24).

IR (KBr): 3 600—3 400 (OH), 1 700 (C=O).

1H -NMR (d_6 -DMSO): *endo*- CH_3 1,2 (s, 3 H); *exo*- CH_3 0,95 (s, 3 H); C_1 -H 2,5 (d, 1 H); C_2 -H 2,2 (m, 1 H); C_4 -H 1,75 (m, 1 H); C_5 -H und C_6 -H 3,25—3,5 (m, 2 H); —COOH 12,0 (1 H); —OH 2,0 (s, 2 H).

MS (m/e , r. I.): 200 (M^+ , 0,8), 165 (2), 136 (5), 101 (41), 82 (100), 81 (98), 59 (11), 55 (23).

1-(3,3-Dimethyl-5,6-epoxy-2-norbornyl)-ethanon (**16**)

2,22 g (14 mmol) **3** in 80 ml Chloroform wurden mit einer Lösung von 2,34 g (14 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure in 150 ml Ethylacetat versetzt und 5 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach dieser Reaktionszeit wurde das Lösungsmittelgemisch im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Ether aufgenommen, mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung die restliche *m*-Chlorbenzoesäure entfernt, über Na_2SO_4 getrocknet und der Ether verjagt. Ausbeute: 2,3 g (94%); farblose Kristalle, Schmp. 42—46°. Spektroskopische Daten: siehe¹³.

3,3-Dimethyl-5,6-epoxy-bicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäure (**17**)

Eingesetzte Menge an **16**: 3 g (16,6 mmol). Arbeitsvorschrift wie vorhin. Ausbeute: 1 g (33%) weiße Kristalle; Schmp. 110—113°. $C_{10}H_{14}O_3$ (182,07).

IR (KBr): 3 400 (OH), 3 040 (C—H Epoxid), 1 720 (C=O), 1 370 und 1 360 (gem. CH_3). Banden des Epoxidringes 1 270, 900 und 850 cm^{-1} .

1H -NMR (CCl_4): gem. CH_3 1,12 und 1,28 (s, 3 H); C_2 -H 2,02 (1 H); C_1 -H 2,70 (1 H); C_4 -H 1,4 (1 H); C_5 -H 3,08 (1 H); C_6 -H 3,27 (1 H); —COOH 10,6 (s, 1 H).

Umsetzung von Camphenilon (**10**) mit TOSMIC

0,5 g (3,5 mmol) **10** und 0,68 g (3,5 mmol) TOSMIC wurden in 4 ml über Natrium getrocknetem, *ad hoc* destilliertem Diethylenglycoldimethylether gelöst, bei 10° eine Lösung von 0,8 g (7 mmol) K-*tert*-Butylat in *t*-BuOH/DME (1:1) zugetropft, 30 min bei 10° gerührt, und anschließend 1 h unter Rückfluß erhitzt. Hierauf wurde die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und mit Pentan extrahiert. Nach dem Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein gelbes Öl [IR (KBr — liquid film) 2 220 cm^{-1} (C≡N)], das mit 0,4 g (7 mmol) KOH und 20 ml Ethylenglycol 72 h unter Rückfluß erhitzt wurde. Anschließendes Verdünnen mit der doppelten Menge Wasser und Extraktion mit Ether lieferte nach Ansäuern der wäßrigen Phase mit sirupöser H_3PO_4 und nach entsprechender Aufarbeitung 70 mg (11%) **1 + 2**; weiße Kristalle.

IR (KBr): 1 710 (C=O).

1H -NMR (CCl_4): gem. CH_3 1,08 (s, 3 H) und 1,30 (s, 3 H); C_1 -H 2,4 (m, 1 H).

Umsetzung von 19 mit $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CO})_4]$

In einem mit Argon gespülten Rundkolben wurden 0,86 g (4 mmol) $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CO})_4]$ in 10 ml absol. *THF* auf 0° abgekühlt, 0,8 g (4 mmol) **19** in 10 ml absol. *THF* unter Rühren zugetropft und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Dann wurden 3,7 ml NaOCl-Lösung unter Eiskühlung zugetropft, 1/2 h gerührt, anschließend mit 8 ml 6 *N* HCl versetzt und 1/2 h gerührt, dann mit Ether extrahiert, die Etherphase mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (1,6 g braunes Öl) wurde mit 2 *N* NaOH versetzt und ausgeethert. Die wäßrige Phase wurde unter Eiskühlung mit sirup. H_3PO_4 neutralisiert, mit conc. H_2SO_4 angesäuert, mit Ether extrahiert, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. 80 mg (12%) **1**.

Camphenilanol (7) und Isocamphenilanol (8)

In einem 100 ml Dreihalskolben wurden unter Inertgasatmosphäre 1,8 g (48 mmol) NaBH_4 in 7,25 ml absol. Diglyme unter ständigem Rühren tropfenweise mit 9,06 ml BF_3 -Etherat in 7,25 ml absol. Diglyme versetzt und danach 1 h auf 60 °C erhitzt, um das entstandene Diboran in einen zweiten Kolben mit vorgelegten 6,8 g (50 mmol) Camphen in 45,3 ml absol. *THF* überzuführen. Am nächsten Tag wurde das überschüssige Diboran mit Wasser zurückgenommen, mit 0,8 g NaOH in 7,2 ml Wasser alkalisiert und durch tropfenweise Zugabe von 7,25 ml 30%igem H_2O_2 oxidiert. Nach 2 h Rühren wurde mit Wasser verdünnt, mit Ether extrahiert und die etherischen Phasen mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Rohausbeute: 7,02 g (92%) weißer, kristalliner Rückstand; Schmp.: 32°.

IR (KBr): 3 400 (OH), 1 360 und 1 380 (gem. CH_3).

^1H -NMR (CCl_4): gem. CH_3 0,9 und 1,02 (2 s, je 3 H); —OH 1,78 (s, 1 H); $\text{C}_1\text{-H}$ und $\text{C}_2\text{-H}$ 2,3 (unscharf, 2 H); — $\text{CH}_2\text{—OH}$ 3,57 (d, 2 H, $^3J = 8$ Hz).

MS (*m/e*, r. I.): 136 ($M^+ - 18$, 19), 123 (19), 121 (53), 107 (32), 93 (100), 67 (81).

*Camphenilansäure (2)**a) Durch Jones-Oxidation von 7*

26,72 g CrO_3 wurden unter Rühren und Kühlung mit 23 ml H_2SO_4 conc. versetzt und anschließend mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt. 13,14 g (78 mmol) **7 + 8** wurden in frisch destilliertem Aceton gelöst und unter Rühren und Kühlung (0° — 5 °C) solange tropfenweise mit dem Jones-Reagens versetzt, bis ein Farbumschlag von grün nach braun erfolgte. Nach 1 h Rühren bei gleicher Reaktionstemperatur wurde der grüne Niederschlag abfiltriert und die Lösung mit 1 l Wasser verdünnt. Das Aceton wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit Ether extrahiert, über Na_2SO_4 sicc. getrocknet und das Lösungsmittel abgezogen. Der milchigweiße Rückstand wurde in 2 *N* NaOH gelöst und leicht am Wasserbad erwärmt. Daraufhin wurde wieder mit Ether versetzt, die wäßrige Phase mit H_3PO_4 conc. angesäuert, mit Ether extrahiert, getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Weißer, kristalliner Rückstand. Schmp.: 53 °C; Ausbeute 8,6 g (60%) **2** (mit etwas **1** verunreinigt).

b) Durch Oxidation von Camphen

2 g (14,67 mmol) Camphen wurden in 5 ml Ethylformiat (oder CHCl_3) gelöst und bei einer Temperatur von 40° zu einer Mischung von 1,25 g (22 mol)

60%igem H_2O_2 und 8,5 ml 98%iger Ameisensäure (diese Mischung wird 20 min bei Raumtemperatur stehengelassen) unter Rühren zugetropft. Anschließend wurde noch 3,5 h bei 40° und 2,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Ether aufgenommen, mehrmals mit H_2O gewaschen, mit 2 N NaOH die Säure extrahiert und aus der alkalischen Phase die Säure unter Kühlung mit sirupöser H_3PO_4 als Öl abgeschieden. Dieses wurde in Ether ausgeschüttelt, die organischen Phasen mit H_2O gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Ausbeute: 1,03 g (41,3%) farbloses-leicht gelbliches Öl, das nach einigen Minuten zu weißen Blättchen auskristallisierte. Schmp.: 94,5° (corr.) (5 × aus *n*-Pentan, 1 × aus CH_3OH).

IR (KBr): 3 500 (OH), 1 710 (C=O).

^1H -NMR (250 MHz, CDCl_3): gem. CH_3 1,13 und 1,04 (2 s zu je 3 H); C_1 -H 2,44 (schmales Multiplett, 1 H); C_2 -H 2,37 (W-Kopplung mit *exo*-H am C_6 , 1 H); *endo*-H am C_6 1,93–2,05 (breites Multiplett, 1 H).

^{13}C -NMR (CDCl_3): C_1 41 (d); C_2 56,3 (d); C_3 39 (s); C_4 49,3 (d); C_5 24,7 (t); C_6 21,8 (t); C_7 38 (t); C_8 32 (q); C_9 23 (q).

MS (*m/e*, r. I.): 168 (M^+), 153 (15), 125 (58), 108 (83), 107 (27), 101 (100), 93 (17), 91 (15), 83 (65), 81 (25), 79 (32), 77 (19), 69 (13), 67 (69), 66 (18), 55 (28), 41 (51).

Salzbildung von **2** + **1** mit Dehydroabietylamin (**22**)

0,5 g (2,9 mmol) **2** + **1** und 0,82 g (2,9 mmol) Dehydroabietylamin wurden jeweils in 3 ml Ethanol heiß gelöst und für einige min unter Rückfluß erhitzt. Dann wurden die Lösungen heiß vereinigt und das Gemisch auskühlen lassen. Es bildete sich ein Kristallkuchen, der aus 70% Ethanol umkristallisiert wurde. Helle Kristalle; Schmp.: 135°C; Ausbeute: 0,2 g (31%) **2/1**. $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{NO}_2$ (453,78).

^1H -NMR (CCl_4): gem. CH_3 0,98 und 1,1 (2 s, je 3 H); $-\text{CH}_3$ 1,16–1,26 (m, 12 H); C_1 -H und C_2 -H 2,2 (breit, 2 H); CH_2 -N— 2,6 (s, 2 H); C_{benzyl} -H 2,8–2,9 (m, 3 H); $\text{C}_{\text{arom.}}$ -H 6,92 (breit, 3 H).

Die Darstellung des Salzes der Isocamphenilansäure erfolgte analog. Weißes, kristallines Pulver; Schmp.: 159°C; Ausbeute: 0,71 g (56%).

^1H -NMR (CDCl_3 + CF_3COOH): gem. CH_3 1,08 und 1,1 (2 s, je 3 H); C_1 -H 2,2 (s, 1 H); CH_2 -N— 2,5 (s, 2 H); C_{benzyl} -H 3,07–3,18 (m, 3 H); $\text{C}_{\text{arom.}}$ -H 6,75 (breit, 3 H).

Camphenilanylcinnamylat und Isocamphenilanylcinnamylat (**23**)

Ad hoc hergestelltes Zimtsäurechlorid wurde mit einer Mischung aus 2 g (12 mmol) **7** + **8** und der 5–10fachen Menge Pyridin *sicc.* versetzt und unter Eiskühlung und Feuchtigkeitsausschluß 10 min erwärmt. Anschließend wurde das Gemisch in Eiswasser gegossen und vorsichtig mit HCl conc. angesäuert. Sodann wurde mit Ethylacetat ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen mit Bicarbonatlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel abgedampft. Zähflüssiges, braunes Öl; Ausbeute: 1,03 g (30%). $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (284,17).

IR (KBr, liquid film): 1 720 (C=O), 1 635 (C=C), 1 355 und 1 375 (gem. CH_3).

^1H -NMR (CCl_4): gem. CH_3 0,93 und 1,03 (2 s, je 3 H); C_1 -H und C_2 -H 2,18–2,35 (m, 2 H); CH_2 -O— 4,17 (d, 2 H, $^3J = 7$ Hz); $-\text{CH}=\text{CH}-$ 6,32 und 7,56 ($^3J = 16$ Hz); $\text{C}_{\text{arom.}}$ -H 7,3 (m, 3 H).

MS (m/e , r. I.): 149 (M^+ -135, 11), 148 (15), 147 (12), 136 (42), 131 (100), 107 (41), 103 (30), 93 (70), 91 (14), 81 (28), 80 (28), 77 (30), 67 (34), 55 (19).

Camphenilanylstearat und Isocamphenilanylstearat (24)

Die Durchführung der Reaktionen erfolgte analog der Veresterung der Zimtsäure. Reagentien: 3,5 g (12 mmol) Stearinsäure, 2,17 g SOCl_2 , 0,8 g (4 mmol) **7** + **8**. Ausbeute: 0,46 g (34%) Stearinsäureester (80% *endo* angereichert). $\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{O}_2$ (420,26).

IR (NaCl, liquid film): 1740 (C=O), 1360 und 1380 (gem. CH_3).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CCl}_4 + \text{CDCl}_3$): gem. CH_3 0,98 und 1,13 (2 s, je 3 H); $\text{C}_1\text{-H}$ und $\text{C}_2\text{-H}$ 2,02–2,25 (m, 2 H); $\text{CH}_2\text{-CO-}$ 3,0 (unscharf, 2 H); $\text{CH}_2\text{-O-}$ 4,0 (d, 2 H, $^3J = 5 \text{ Hz}$).

GC Schulterbildung; die Retentionszeit von *exo-24* ist kürzer als von *endo-24*. Das Verhältnis beträgt ungefähr 80:20 *endo:exo*.

3-(endo, exo-2-Hydroxy-3,3-dimethyl-2-norbornyl)-propionsäurelacton (25)

Eine Mischung aus 150 ml Eisessig, 37,5 ml Essigsäureanhydrid, 30 g Natriumacetat und 13,8 g (50 mmol) $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ wurden unter Rühren solange unter Rückfluß erhitzt, bis eine Temperatur von 90 °C erreicht wurde. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf 50 °C abgekühlt, 6,9 g (5 mmol) Camphen zugegeben, 4,5 h auf 120 °C erhitzt, sodann auf 150 ml eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte wurden mit NaHCO_3 neutralisiert, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 sicc. getrocknet und der Ether verdampft. Glänzende, cremeweiße Kristallblättchen (aus *n*-Hexan) mit warmem, holzigem Geruch. Schmp.: 101–105° (Lit.⁶⁷ 104–105°); Ausbeute: 1,2 g (12%) **25**.

IR (KBr): 1765 (C=O), 1360 und 1385 (gem. CH_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): gem. CH_3 0,7 und 0,9 (2 s, je 3 H); $\text{C}_1\text{-H}$ 2,1 (s, 1 H); $\text{CH}_2\text{-O-}$ 2,8 (m, 2 H).

MS (m/e , r. I.): 194 (M^+ , 8), 134 (24), 133 (18), 126 (21), 111 (100), 109 (14), 107 (14), 94 (14), 83 (17), 81 (17), 67 (28).

Spaltung von 25

0,387 g (1,9 mmol) **25**, 1,9 g *ad hoc* bereitetes Zinkamalgam, 1,3 ml Toluol, 2,6 ml HCl conc. und 1,3 ml Wasser wurden 72 h unter Rückfluß erhitzt. Alle 12 h wurden 0,8 g Zinkamalgam und 1,3 ml HCl conc. zugesetzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt, mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherextrakte mit Wasser gewaschen und der Säureanteil mit 5%iger NaHCO_3 -Lösung extrahiert. Danach wurde wieder angesäuert, mit Ether ausgeschüttelt, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Ausbeute: 0,31 g (79%) **26**. $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (196,10).

IR (KBr): 3500 (OH), 1720 (C=O), 1360 und 1380 (gem. CH_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): gem. CH_3 0,85 und 0,95 (2 s, je 3 H); $\text{C}_1\text{-H}$ und $\text{C}_2\text{-H}$ 2,18–2,28 (breit, 2 H); -COOH 11,25 (breit, 1 H).

MS (m/e , r. I.): 181 (M^+ -18, 91), 135 (64), 109 (100), 93 (79), 81 (50), 69 (88), 55 (63), 41 (77).

Methylester: 0,28 g (1,4 mmol) 3,3-Dimethyl-2-norbornyl-propionsäure wurden mit Diazomethan verestert. Ausbeute: *endo/exo* Gemisch: 0,10 g (63%). $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (210,11).

IR (NaCl, liquid film): 1735 (C=O), 1370 und 1390 (gem. CH₃).

¹H-NMR (CCl₄): gem. CH₃ 0,81 und 0,9 (2 s, je 3 H); —CH₂—COO—CH₃ 1,72 (m, 2 H); C₁-H und C₂-H 2,08—2,2 (breit, 2 H); —COOCH₃ 3,61 (s, 3 H).

Literatur

- ¹ 17. Mitt.: Buchbauer G., Hell I., Schindler K., Monatsh. Chem. **112**, 841 (1981).
- ² Teil der geplanten Dissertation von Vitek R.
- ³ Teil der Diplomarbeit von Hirsch M. C., Universität Wien, 1978.
- ⁴ Teil der Diplomarbeit von Kurz Ch., Universität Wien, 1979.
- ⁵ Teil der Diplomarbeit von Cech B., Universität Wien, 1980.
- ⁶ Teil der Diplomarbeit von Vas E. M., Universität Wien, 1981.
- ⁷ Buchbauer G., Arzneim. Forsch. **29**, 1500 (1979).
- ⁸ Komppa G., Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 2606 (1936).
- ⁹ Noyce D. S., J. Amer. Chem. Soc. **73**, 20 (1951).
- ¹⁰ Alder K., Roth W., Chem. Ber. **90**, 1830 (1957).
- ¹¹ Buchbauer G., Hana G. W., Koch H., Monatsh. Chem. **107**, 387 (1976).
- ¹² Hana G. W., Dissertation Universität Wien, 1971.
- ¹³ Buchbauer G., Sci. Pharm. **45**, 196 (1977).
- ¹⁴ Rüedi P., Bachner J., Buchbauer G., J. High Resol. Chromatog. & Chromatog. Commun. **4**, 40 (1981); Bachner J., Huber U., Buchbauer G., Monatsh. Chem. **112**, 679 (1981).
- ¹⁵ Buchbauer G., Monatsh. Chem. **109**, 3 (1978).
- ¹⁶ Röhrscheid F., Riemenschneider W., Fischer H., Dtsch. Patent 25 20 056 (1976).
- ¹⁷ Bellville D. J., Wirth D. D., Bauld N. L., J. Amer. Chem. Soc. **103**, 718 (1981).
- ¹⁸ Firestone R. A., Vitale M. A., J. Org. Chem. **46**, 2160 (1981).
- ¹⁹ Rideout D. C., Breslow R., J. Amer. Chem. Soc. **102**, 7816 (1980).
- ²⁰ Parlar H., Baumann R., Angew. Chem. **93**, 1114 (1981).
- ²¹ Ernst H., Hoffmann H. M. R., Angew. Chem. **92**, 861 (1980).
- ²² Ver Nooy C. D., Rondstvedt C. S. Jr., J. Amer. Chem. Soc. **77**, 3583 (1955).
- ²³ Gassmann P. G., Gennick I., J. Org. Chem. **45**, 5212 (1980).
- ²⁴ Pratt Y. T., J. Amer. Chem. Soc. **73**, 3803 (1951).
- ²⁵ King L. C., J. Amer. Chem. Soc. **66**, 894 (1944).
- ²⁶ Weygand C., Hilgetag G., Organ. Chem. Experimentierkunst, 4. Aufl., S. 1077. Leipzig: J. A. Barth Verlag, 1970.
- ²⁷ Meyers C. Y., Malle A. M., Matthews W. S., J. Amer. Chem. Soc. **91**, 7510 (1969).
- ²⁸ Lissel M., Dehmlow E. V., Tetrahedron Lett. **1978**, 3689.
- ²⁹ Mosher W. A., J. Amer. Chem. Soc. **70**, 2545 (1948).
- ³⁰ Rieveschl G., Ray F. E., Org. Synth. Coll. Vol. **3**, 420 (1945).
- ³¹ Hausigk D., Chem. Ber. **104**, 2637 (1971).
- ³² Darzens G., Mentzer C., C. R. hebdomad. Sé. Acad. Sci. Paris **214**, 9 (1942).
- ³³ Rubin M., Paist W. D., Elderfield R. C., J. Amer. Chem. Soc. **82**, 918 (1960).
- ³⁴ Buik S., Ide W. S., J. Amer. Chem. Soc. **54**, 3308 (1932).
- ³⁵ Salway A. M., Kipping E. S., J. Chem. Soc. **95**, 166 (1909).
- ³⁶ Miller W. V., Rohde G., Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 2095 (1892).
- ³⁷ Wallace T. J., Pobiner H., Schriesheim A., J. Org. Chem. **30**, 3768 (1965).
- ³⁸ Demole E., Winter H., Helv. Chim. Acta **45**, 1256 (1962).
- ³⁹ Dehmlow E. V., Angew. Chem. **86**, 187 (1974).

- ⁴⁰ Weber W. P., Shepherd J. P., *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4907.
- ⁴¹ Stoll A., Lindenmann A., Jucker E., *Helv. Chim. Acta* **36**, 268 (1963).
- ⁴² Litell R., Bernstein S., *J. Amer. Chem. Soc.* **78**, 984 (1956).
- ⁴³ Wittig G., Haag W., *Chem. Ber.* **88**, 1654 (1955).
- ⁴⁴ Scott C. B., *J. Org. Chem.* **22**, 1118 (1957).
- ⁴⁵ Oldenziel O. H., van Leusen A. M., *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1357.
- ⁴⁶ de Botton M., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2472.
- ⁴⁷ Keller W. E., *Compendium of Phase-Transfer Reactions and Related Synthetic Methods*, S. 108. Buchs: Fluka A. G. 1979.
- ⁴⁸ Starks C. M., *J. Amer. Chem. Soc.* **93**, 195 (1971).
- ⁴⁹ Cook F. L., Bowers Ch. W., Liotta C. L., *J. Org. Chem.* **39**, 3416 (1974).
- ⁵⁰ Quici S., Regèn S. L., *J. Org. Chem.* **44**, 3436 (1979).
- ⁵¹ Kobler H., *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1946.
- ⁵² Corey E. J., *J. Amer. Chem. Soc.* **91**, 1234 (1969).
- ⁵³ Hass H. B., Marshall J. R., *Ind. Eng. Chem.* **23**, 352 (1931).
- ⁵⁴ Smiley R. A., Arnold Ch., *J. Org. Chem.* **25**, 257 (1960).
- ⁵⁵ Filippo J. S. Jr., Nicoletti J. W., *J. Org. Chem.* **42**, 1940 (1977).
- ⁵⁶ Rieke R. D., *Use of Activated Metals in Organic and Organometallic Synthesis*, in: *Topics of Current Chemistry*, Band 59, S. 3, 4. Berlin-Heidelberg-New York: Springer. 1975.
- ⁵⁷ Lansbury P. T., Pattison V. A., Sidler J. D., Bieber J. B., *J. Amer. Chem. Soc.* **88**, 78 (1966).
- ⁵⁸ Fukuyama Y., Kawashima Y., Miva T., Tokoroyama T., *Synthesis* **1974**, 443.
- ⁵⁹ Gilman H., *J. Amer. Chem. Soc.* **61**, 1371 (1939).
- ⁶⁰ Screttas C., *Chem. Commun.* **1972**, 752.
- ⁶¹ Collman J. P., Winter St. R., Komoto R. G., *J. Amer. Chem. Soc.* **95**, 249 (1973).
- ⁶² Collman J. P., Cawse J. N., Brauman J. I., *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 5905 (1972).
- ⁶³ Gream G. E., Pincombe C. F., *Aust. J. Chem.* **27**, 543 (1974).
- ⁶⁴ Dulon R., Chrétien-Bessière Y., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 1362.
- ⁶⁵ Brown H. C., Zweifel G., *J. Amer. Chem. Soc.* **89**, 561 (1967).
- ⁶⁶ Hana G. W., Koch H., *Arch. Pharm.* **311**, 498 (1978).
- ⁶⁷ Witkiewicz K., Chabudzinski Z., *Ann. Soc. Chim. Polon.* **51**, 2155 (1977).
- ⁶⁸ Phillips D. D., Chatterjee D. N., *J. Amer. Chem. Soc.* **80**, 4364 (1958).
- ⁶⁹ Etard A., *C. R. hebdomad. Sé. Acad. Sci. Paris* **116**, 434 (1893).
- ⁷⁰ Marsh J. E., Gardner J. A., *J. Chem. Soc.* **59**, 648 (1891); **69**, 74 (1896).
- ⁷¹ Jagelki W., *Ber. dtsh. chem. Ges.* **32**, 1498 (1899).
- ⁷² Brecht, J., Jagelki W., *Liebigs Ann. Chem.* **310**, 112 (1900).
- ⁷³ Semmler F. W., *Ber. dtsh. chem. Ges.* **42**, 962 (1909).
- ⁷⁴ Treibs W., Schmidt H., *Ber. dtsh. chem. Ges.* **61**, 459 (1928).
- ⁷⁵ Hüchel W., Rohrer H., *Ber. dtsh. chem. Ges.* **91**, 198 (1958).
- ⁷⁶ Wolinski J., *J. Org. Chem.* **26**, 4150 (1961).
- ⁷⁷ Zusammenfassung s. Simonsen J., *The Terpenes*, 2. Aufl., S. 294. Cambridge: University Press. 1957.
- ⁷⁸ Boelens H., Ter Heide R., *Dtsch. Patent* 29 44 412 (1980).
- ⁷⁹ Takken H. J., Naarden international, Privatmitteilung.