

Chirale Lactole, I

Die 2,3,3a,4,5,6,7,7a-Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl-Schutzgruppe

Christian R. Noe

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Wien,
Getreidemarkt 9, A-1060 Wien

Eingegangen am 1. September 1981

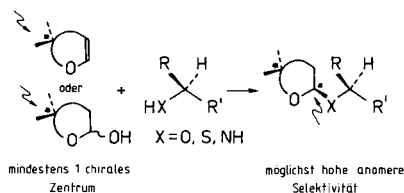
Die Herstellung der beiden tricyclischen Lactone **11** und **12** aus optisch aktiven Campherderivaten wird beschrieben, wobei für **11** mehrere alternative Synthesen untersucht werden. Aus **11** wird durch Reduktion das Lactol **20** erhalten. Mit hoher Diastereoselektivität lassen sich **20** und das daraus durch Selbstacetalisierung erhaltene **21** mit einer Reihe von Alkoholen zu den α (*exo*)-Acetalen **22** umsetzen.

Chiral Lactols, I**The 2,3,3a,4,5,6,7,7a-Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl Protective Group**

The preparation of the tricyclic lactones **11** and **12** starting from optically active camphor derivatives is described with several alternatives for the synthesis of **11**. The lactol **20** is obtained from **11** by reduction. Lactol **20** and its derivative **21** (obtained by self-acetalisation of **20**) react with a series of alcohols with high diastereoselectivity to yield the α (*exo*)-acetals **22**.

Ein beträchtlicher Nachteil der Tetrahydropyran- und einer Reihe weiterer acetalischer Schutzgruppen ist das Auftreten von Diastereomeren bei der Umsetzung mit chiralen Verbindungen und die damit verbundene Komplizierung der Produktisolierung und weiterer Reaktionen¹⁾. Andererseits wird bei Acetalen, z. B. in der Kohlenhydratchemie, in vielen Fällen die selektive Bildung eines Diastereomeren (Anomeren) beobachtet²⁾. Es schien daher lohnend, als Schutzgruppen geeignete chirale Enoether bzw. Lactole zu suchen, welche mit möglichst hoher anomerer Selektivität mit Alkoholen, Aminen, Thiolen, usw. reagieren.

SCHEMA 1



Von solchen Verbindungen kann erwartet werden, daß sie über ihre Schutzgruppenfunktion hinaus eine Möglichkeit zur Racematspaltung, zur asymmetrischen Induktion oder zu einer

„Kohlenhydratchemie“ im nichtwäßrigen Medium bieten. Für die Auswahl einer möglichst optimalen derartigen Schutzgruppe schien die Beachtung der folgenden Kriterien erforderlich:

- a) hohe Diastereoselektivität (anomere Selektivität) bei der Acetalisierung,
- b) geringe Neigung zur Ringöffnung,
- c) starke konformationelle Fixierung,
- d) wenige funktionelle Gruppen,
- e) einfache Synthese aus preisgünstigen Edukten (chiraler Naturstoff oder asymmetrische Synthese),
- f) gute präparative Handhabbarkeit: genügende Stabilität der Acetale, leichte Entfernbarkeit der Schutzgruppe, sowie deutlich unterschiedliches Verhalten der aus racemischen Alkoholen (Thiolen, Aminen) gebildeten Diastereomeren bei Trennoperationen (zur Racemattrennung),
- g) Rückgewinnbarkeit der Schutzgruppe,
- h) Übersichtlichkeit in den entscheidenden Bereichen der Spektren (^1H -, ^{13}C -NMR).

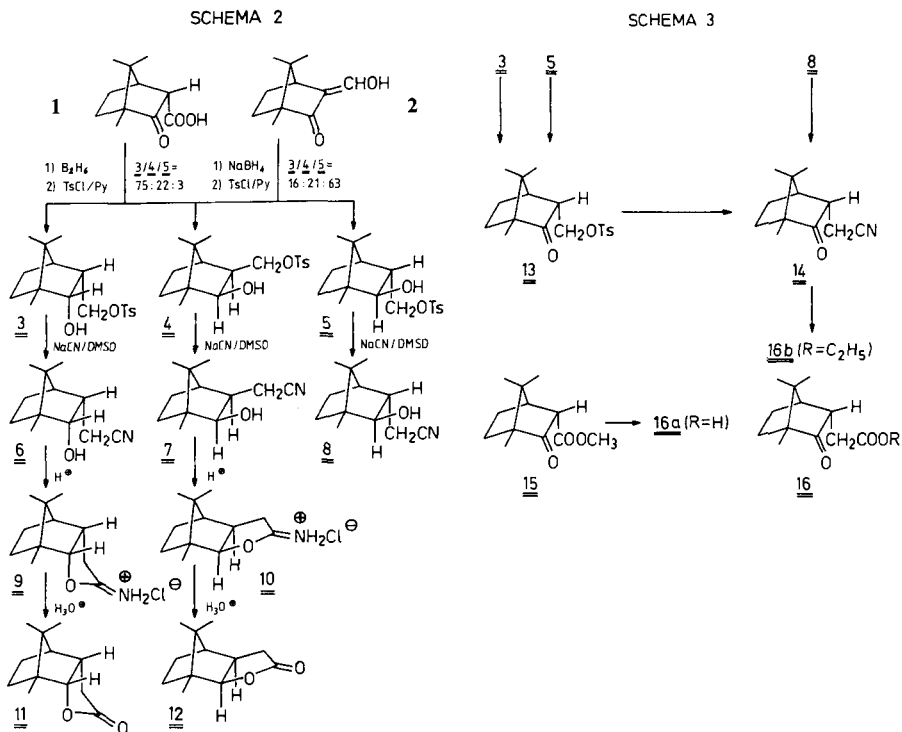
Da bei Acetalen bzw. Aminen racemischer tricyclischer Lactole in einigen Fällen die bevorzugte Bildung eines Anomeren beobachtet worden war³⁾, wurden nach einigen Vorversuchen mit anderen Systemen optisch aktive tricyclische Lactole durch *cis*-Anellierung eines weiteren Ringes an das Bornangerüst synthetisiert und ihre Eignung als Schutzgruppe nach den oben angegebenen Kriterien untersucht.

Synthese des tricyclischen Lactons 11

Während sich der stereochemische Verlauf der Reduktion von Campher durch die Wahl der Reaktionsbedingungen sehr gut steuern läßt⁴⁾, führen die bekannten Reduktionen von Camphercarbonsäure-Derivaten⁵⁾ stets zu Diastereomergemischen mit meist beträchtlichem Anteil an *trans*-Diastereomeren, welche als Edukte für den Aufbau eines *cis*-anellierten Ringes ungeeignet sind. Eine derartige Produktverteilung wurde auch bei der Reduktion von **2** mit NaBH_4 beobachtet (nach Tosylierung: **3**:**4**:**5** = 16:21:63, s. Schema 2). Wesentlich spezifischer in Richtung der gewünschten *cis*-Produkte verlief die Diboran-Reduktion von **1**. Der relative Anteil des nach selektiver Monotosylierung⁶⁾ des Reaktionsgemisches aus der Reduktion erhaltenen *trans*-Diastereomeren **5** war bemerkenswert niedrig (**3**:**4**:**5** = 75:22:3). Das Diastereomergemisch wurde säulenchromatographiert und die getrennten Tosylate **3**, **4** und **5** mittels Natriumcyanid in DMSO in die Nitrile **6**, **7** und **8** übergeführt, wobei die sterisch stärker gehinderten *cis*-ständigen Tosylate **3** und **4** erst bei höheren Temperaturen reagierten als **5** oder gar **13** (vgl. Schema 2, 3). Aus dem Nitril **6** ließ sich durch *Pinner*-Verseifung **9** und daraus das Lacton **11** in ausgezeichneter Ausbeute herstellen. Die Synthese des *exo*-Lactons **12** erfolgte analog.

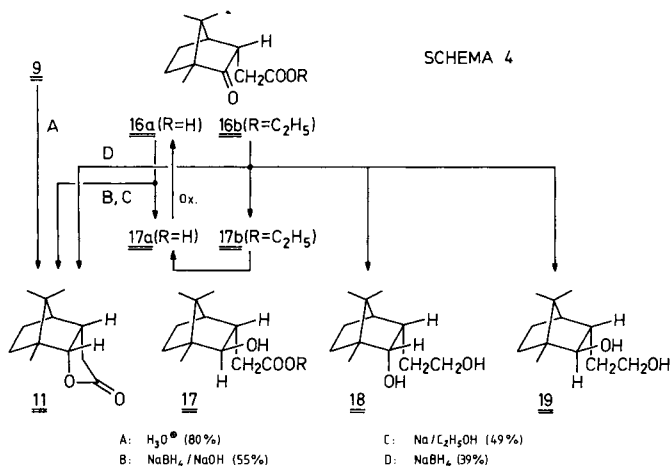
Nachdem sich in der Folge das aus **11** erhaltene Lactol **20** (s. unten) als geeignetes Modell für die beabsichtigten Untersuchungen herausgestellt hatte, wurden als alternative Synthesen für weitere Mengen von **11** noch verschiedene Reduktionsverfahren von Campheressigsäure **16a** bzw. deren Ester **16b** untersucht (s. Schema 4). Diese Edukte ließen sich leicht durch Oxidation von **3** bzw. **5** zu **13**, *Kolbe*-Reaktion zum Campheracetonitril **14** und *Pinner*-Verseifung zum Campheressigsäureester **16b** herstellen. Die Campheressigsäure **16a** ließ sich entweder durch Verseifung von **16b** oder in Anlehnung an die in Lit.⁷⁾ angegebene Synthese durch Alkylierung von **15** mit Bromessigestern und

anschließende Verseifung und Decarboxylierung zu **16a** in konz. Bromwasserstoffsäure synthetisieren. Die nach diesem Verfahren hergestellte Säure **16a** mußte durch mehrfaches Umkristallisieren von dem ebenfalls gebildeten *exo*-Diastereomeren abgetrennt werden.

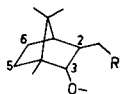


Bei der NaBH_4 -Reduktion von **16b** (s. Schema 4) brachte die im Vergleich zu Campher erhöhte sterische Hinderung des Hydridangriffs von der *endo*-Seite⁴⁾ durch den Essigsäurerest wie erhofft eine vermehrte Reduktion zur *endo*-Hydroxylgruppe und damit zu **11**. Die Reduktion verlief jedoch träge, sie erforderte offenbar aufgrund der starken sterischen Hinderung durch den Essigsäurerest einen beträchtlichen Reagenzüberschuß und gab außer dem gewünschten Lacton **11** den *trans*-Ester **17b** und durch teilweise Weiterreduktion die Diole **18** und **19**. Der Anteil von **17b** ließ sich weder durch Variation des Reaktionsmediums noch durch Variation des Esterrestes wesentlich beeinflussen. Im Gegensatz zu **16b** ließ sich das Natriumsalz der freien Säure **16a** mit Natriumborhydrid quantitativ zu einem Gemisch aus **11** und **17a** reduzieren. Letzteres ließ sich leicht abtrennen und mit Natriumdichromat zu **16a** aufoxidieren. Die thermodynamisch gelenkte Reduktion mit Natrium in Ethanol, welche bei Campher vorwiegend zum *endo*-Produkt führt⁴⁾, brachte bei **16a** eine ähnliche Produktverteilung wie die Natriumborhydrid-Reduktion. (Destabilisierung der *endo*-Hydroxylgruppe im Radikalanion durch den Essigsäurerest bei der Reduktion mit Natrium in

Ethanol.) Ein geringer Gehalt an dem *exo*-Diastereomeren im Edukt **16a** (s. o.) brachte hier im Gegensatz zur Natriumborhydrid-Reduktion keine Verunreinigungen von **11** mit **12**.



Tab.: ^{13}C -NMR-Daten von Bicyclo[2.2.1]heptan-Derivaten



	R		C-2 ^{b)}	C-3	C-5	C-6
<i>endo-endo</i>	- OTs	3	39.3	75.2	25.1	21.4
	- CN	6	37.3	74.2	25.0	19.8
	- CH ₂ OH	18	39.8	76.1	25.6	20.4
	- CO-	11	35.6 ^{a)}	89.1 ^{a)}	26.5	19.7
<i>exo-exo</i>	- OTs	4	48.2	80.3	33.1	29.2
	- CN	7	46.5	80.1	33.1	29.3
	- CH ₂ OH	23	50.4	81.5	33.1	30.0
	- CO-	12	42.9 ^{a)}	92.1 ^{a)}	32.2	28.6
<i>endo-exo</i>	- OTs	5	46.2	81.8	33.9	19.8
	- CN	8	45.6	84.8	34.1	19.9
	- CH ₂ OH	19	46.5	86.5	34.1	20.4
	- CO ₂ H	17a	45.2	85.7	34.6	20.4

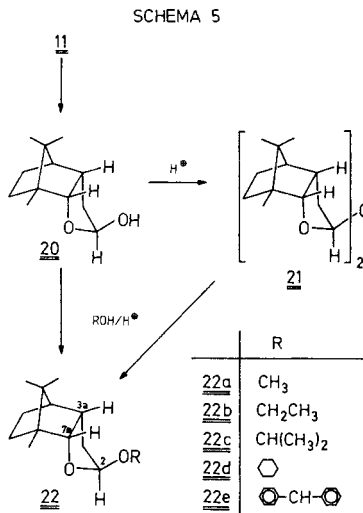
^{a)} Abweichende Werte erklären sich aus der Lactonstruktur. - ^{b)} In einigen Fällen war wegen der sehr ähnlichen Lage der Signale von C-1 eine eindeutige Zuordnung nicht möglich (vgl. experimenteller Teil).

Die sterische Zuordnung der synthetisierten Bicyclo[2.2.1]heptan-Derivate erfolgte durch NMR-Spektroskopie. Die Protonenspektren wurden aufgrund der bekannten Parameter interpretiert (*exo*- gegenüber *endo*-ständige Wasserstoffe in Position 2 und 3 gegen tieferes Feld verschoben).

ben; *trans*-Kopplungskonstanten deutlich kleiner als *cis*-Kopplungskonstanten^{5a,b,6,8}). Besonders signifikant waren die Daten aus den ¹³C-NMR-Spektren. Wie in der Tabelle dargestellt, wurden vor allem die Signale der Kohlenstoffe C-2, C-3, C-5 und C-6 des Bicyclo[2.2.1]heptan-Ringes für die Interpretation herangezogen, da sie bei ziemlicher Unabhängigkeit der Signallagen vom Rest R für die verschiedenen Diastereomeren Verschiebungsunterschiede bis zu 10 ppm zeigten⁹).

Synthese des Lactols **20** und Acetalisierungsreaktionen

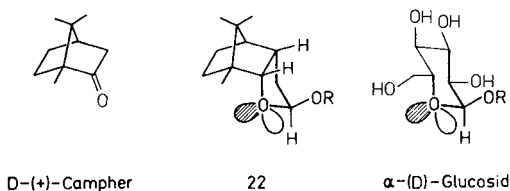
Das Lacton **11** ließ sich in ausgezeichneter Ausbeute mit (iBu)₂AlH zu **20** reduzieren (s. Schema 5). Ein dabei in geringen Mengen auftretendes Nebenprodukt konnte als die durch Selbstacetalisierung entstandene kristalline Verbindung **21** identifiziert werden.



Die Eignung des hergestellten Ringsystems als diastereoselektive Schutzgruppe wurde zunächst in Acetalisierungsversuchen von **20** mit einer Reihe von achiralen Alkoholen im NMR-Rohr untersucht. Dabei reagierten die in geringem Überschuß vorliegenden primären und sekundären Alkohole unter Toluolsulfonsäure-Katalyse innerhalb kurzer Zeit praktisch quantitativ zu den Acetalen **22a** – **e**, wobei in einigen Fällen die intermediäre Bildung von **21** beobachtet wurde. Bei *tert*-Butylalkohol konnte lediglich die Entstehung von **21** aus **20** festgestellt werden¹⁰). Als ausgezeichnete Parameter für die Verfolgung der Acetalisierungsreaktionen erwiesen sich dabei die starke Abhängigkeit der Signallagen der Acetalwasserstoffe ($\delta = 5.12 - 5.65$) vom Alkoxyrest und das signifikante Dublett für das Proton an C-7a. Bei sämtlichen Acetalisierungsreaktionen entstand unter den Reaktionsbedingungen (Alkohol im Überschuß!) fast ausschließlich nur eines der beiden möglichen Anomeren (NMR, DC). Die Signale von C-3a und C-7a im ¹³C-NMR-Spektrum dieses Anomeren zeigten relativ zu den entsprechenden nur schwach sichtbaren Signalen des zweiten Anomeren eine Hochfeldverschiebung. Aufgrund des γ -Effektes konnte damit dem Hauptanomeren die α - bzw. *exo*-Konfiguration zugeordnet werden¹¹). Diese tentative Zuordnung wurde später durch Vergleich der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren mit jenen einer Verbindung, deren Stereochemie durch

Röntgenstrukturanalyse¹²⁾ bestimmt worden war, bestätigt¹³⁾. Die stark bevorzugte Bildung des $\alpha(\text{exo})$ -Anomeren in weitgehender Unabhängigkeit von der Größe des Alkoxyrests läßt sich zum einen durch den sterisch weniger gehinderten Angriff des Alkohols von der *exo*-Seite des aus **20** gebildeten Carbenium-Ions bei der Acetalisierung, zum anderen durch die aufgrund des anomeren Effekts bewirkte Stabilisierung des $\alpha(\text{exo})$ -ständigen Alkoxyrestes in pseudoaxialer Lage, welche für das *endo*-Anomere kaum möglich erscheint, erklären.

SCHEMA 6



Das Acetal **22a** wurde auch im präparativen Maßstab hergestellt und erwies sich als ausreichend stabil bei der Säulenchromatographie über Triethylamin-imprägniertes Kieselgel und bei der Feinvakuumdestillation. Aus dem Acetal **22a** ließ sich das Lactol-derivat **21** praktisch quantitativ durch Verdunstenlassen einer angesäuerten etherischen Lösung rückgewinnen (vgl. Lit.¹⁰⁾).

Da somit das Lactol **20** bzw. **21** die am Anfang dieser Arbeit aufgestellten Kriterien für eine chirale Schutzgruppe weitgehend erfüllte, wurde beschlossen, dieses auf seine weitere Eignung als Reagens zur Racematspaltung¹³⁾ bzw. asymmetrischen Induktion¹⁴⁾ zu untersuchen.

Diese Arbeit wurde durch Mittel aus der *Hochschuljubiläumstiftung der Stadt Wien* gefördert. Herrn Dr. *Engelbert Zass* (ETH Zürich) danke ich für die sorgfältige Durchsicht des Manuskriptes.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte nach Kofler, nicht korrigiert. – Elementaranalysen: Sämtliche Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien unter Leitung von Dr. *J. Zak* angefertigt. – 60-MHz-¹H-NMR-Spektren: Perkin-Elmer R 12 A; 90-MHz-¹H-NMR-Spektren und 22.5-MHz-¹³C-NMR-Spektren: Jeol FX 90 Q. – IR-Spektren: Perkin-Elmer IR 377; kristalline Substanzen als KBr-Preßlinge, Öle zwischen KBr-Platten. – Polarimetrie: Perkin-Elmer 241; Messungen in 10-cm-Mikrozelle. – Dünnschichtchromatographie (DC): Glasplatten mit 0.2 mm Kieselgel (Silica Woelm GF-DC) beschichtet; Sichtbarmachung: UV bzw. mehrstündige Anfärbung in Iodkammer. – Säulenchromatographie (SC): Kieselgel, Korngröße 0.04–0.063 mm (Fa. Merck) unter leichtem N₂-Überdruck. – MBF = [3aS-(2 α ,3 α ,4 α ,7 α ,7 α)]-2,3,3a,4,5,6,7,7a-Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl.

Reduktion von (1R-endo)-4,7,7-Trimethyl-3-oxobicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäure (Camphercarbonsäure) (1): Zu einer Suspension von 3.2 g (85 mmol) NaBH₄ in 30 ml wasserfreiem

Tetrahydrofuran wurden unter Rühren bei 0°C 15.9 g (112 mmol) Bortrifluorid-diethyletherat unter N₂ zuge tropft. Es wurde 15 min bei 0°C gerührt und dann eine Lösung von 5.5 g (28.0 mmol) **1** (Schmp. 127–128°C, hergestellt nach Lit.¹⁵⁾ in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran so zuge tropft, daß 10°C nicht überschritten wurden. Nach 17 h Rühren bei 25°C wurde unter Eiskühlung durch Zutropfen von 20 ml Tetrahydrofuran/Wasser (1:1) hydrolysiert. Nach Zusatz von 20 ml Ether und festem Kaliumcarbonat wurde die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und eingedampft, der Rückstand (4.6 g; 25.0 mmol) in 30 ml Dichlormethan gelöst und 4.75 g (25.0 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid zugegeben. Danach wurden unter Kühlung 7.5 ml Pyridin bei 5°C zuge tropft. Nach 5 h bei Raumtemp. wurde mit 100 ml 2 N HCl versetzt und mit Ether extrahiert. Die Etherextrakte wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Diastereomerenmischung (7.7 g (81%); 3/4/5 = 75:22:3) wurde durch SC getrennt (500 g SiO₂; Eluens: Benzol/Ether 20:1). Die Elutionsfolge war 4/3/5. Folgende Reinfraktionen wurden isoliert:

[1 *R*-(endo-endo)]-3-Hydroxy-4,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-methanol,4-Methylbenzolsulfonat (**3**): 5.1 g farbloses, nicht destillierbares Öl. $[\alpha]_D^{20} = +14.6^\circ$ ($c = 1.8$ in THF). – IR (KBr): 3550 (OH), 2940 (CH), 1590 (arC=C), 1340/1170 (SO₂), 1090/1050 (C–C), 850/830/810 cm⁻¹ (arCH). – ¹H-NMR (CDCl₃): AB-Signal ($\delta_A = 7.76$, $\delta_B = 7.31$, $J = 8$ Hz; 4H, Aromaten-H), 4.1–4.4 (m; 2H, CH₂–OTs), 3.94 (d, $J = 9$ Hz; CH–O), 2.43 (s; 3H, (Ph)CH₃), 2.25–2.7 (m; 1H, CH–CH₂–O), 1.98 (s; 1H, austauschbar mit D₂O, OH), 1.0–2.0 (m; 5H, Aliphaten-H), 0.85/0.84/0.80 (3 s; 9H, 3 CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 144.5$ (s; C(Ph)-4), 133.2 (s; C(Ph)-1), 129.7 (d; C(Ph)-3, C(Ph)-5), 127.7 (d; C(Ph)-2, C(Ph)-6), 75.2 (d; C-3), 69.9 (t; C- α), 50.2 (s; C-4); 47.1 (d; C-1), 46.4 (s; C-7), 39.3 (d; C-2), 25.1 (t; C-5), 21.4 (t; C-6), 20.2/19.5/18.1 (3 q; 3 CH₃), 13.5 (q; (Ph)CH₃).

[1 *R*-(exo,exo)]-3-Hydroxy-4,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-methanol,4-Methylbenzolsulfonat (**4**): 1.51 g farblose Kristalle, Schmp. 75–75.5°C (aus Ether/Petrolether). $[\alpha]_D^{20} = +22.4^\circ$ ($c = 1.2$ in THF). – IR (KBr): 3540 (OH), 2950 (CH), 1595 (arC=C), 1320/1170 (SO₂), 1090/1050 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): AB-Signal ($\delta_A = 7.76$, $\delta_B = 7.31$, $J = 8$ Hz; 4H, Aromaten-H), 3.9–4.6 (m; 2H, CH₂–OTs), 3.74 (d, $J = 8$ Hz; CH–O), 2.42 (s; 3H, (Ph)CH₃), 1.0–2.2 (m; 6H, Aliphaten-H), 2.10 (s; 1H, austauschbar mit D₂O, OH), 0.91/0.86/0.74 (3 s; 9H, 3 CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 144.4$ (s; C(Ph)-4), 133.4 (s; C(Ph)-1), 129.6 (d; C(Ph)-3, C(Ph)-5), 127.7 (d; C(Ph)-2, C(Ph)-6), 80.3 (d; C-3), 71.7 (t; C- α), 49.5 (s; C-4), 49.4/48.2 (2 d; C-1, C-2), 46.6 (s; C-7), 33.1 (t; C-5), 29.2 (t; C-6), 21.6/21.4/20.8 (3 q; 3 CH₃); 11.2 (q; (Ph)CH₃).

C₁₈H₂₆O₄S (338.5) Ber. C 63.88 H 7.74 Gef. C 64.08 H 7.81

[1 *R*-(endo,exo)]-3-Hydroxy-4,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-methanol,4-Methylbenzolsulfonat (**5**): 0.18 g farblose Kristalle, Schmp. 83–87°C (aus Ether/Petrolether). $[\alpha]_D^{20} = +14.4^\circ$ ($c = 1.4$ in THF). – IR (KBr): 3550 (OH), 2950 (CH), 1600 (arC=C), 1345/1170 (SO₂), 1090/1080 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): AB-Signal ($\delta_A = 7.76$, $\delta_B = 7.31$, $J = 8$ Hz; 4H, Aromaten-H), 3.58–4.35 (m; 2H, CH₂–OTs), 3.07 (d, $J = 4$ Hz; CH–O), 2.42 (s; 3H, (Ph)CH₃), 2.25–2.6 (m; 1H, CH–CH₂–O), 2.12 (s; 1H, austauschbar mit D₂O, OH), 1.10–1.95 (m; 5H, Aliphaten-H), 1.00 (s; 3H, CH₃), 0.81 (s; 6H, 2 CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 144.5$ (s; C(Ph)-4), 133.0 (s; C(Ph)-1), 129.6 (d; C(Ph)-3, C(Ph)-5), 127.6 (d; C(Ph)-2, C(Ph)-6), 81.8 (d; C-3), 71.2 (t; C- α), 49.4 (s; C-4), 48.0/46.2 (2 d; C-1, C-2), 47.4 (s; C-7), 33.9 (t; C-5), 21.3/20.3/19.2 (3 q; 3 CH₃), 19.8 (t; C-6), 11.1 (q; (Ph)CH₃).

C₁₈H₂₆O₄S (338.5) Ber. C 63.88 H 7.74 Gef. C 64.14 H 7.85

Reduktion von (1*R*)-3-Hydroxymethylen-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-on (Hydroxymethylencampher) (2): In eine eisgekühlte Lösung von 5.5 g (30.5 mmol) **2** (hergestellt nach Lit.¹⁶⁾) in 30 ml Ethanol wurden bei Raumtemp. unter Rühren 2.32 g (61.0 mmol) NaBH₄ eingebracht und 4 h bei Raumtemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2 N HCl vorsichtig angesäuert und zwischen Ether und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (5.5 g; 29.8 mmol) wurde in 10 ml Dichlormethan gelöst und 5.7 g (29.8 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid zugegeben. Unter Kühlung wurden 4.9 ml wasserfreies Pyridin so zugetropft, daß 5 °C nicht überschritten wurden. Nach 5 h Rühren bei Raumtemp. wurde zwischen 2 N HCl und Ether verteilt; die Etherextrakte wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Diastereomergemisch (9.9 g (97%); 3/4/5 = 16:21:63) wurde durch SC getrennt (500 g SiO₂; Eluens: Benzol/Ether 20:1). Es wurden zunächst 1.79 g **4**, dann 1.44 g **3** und schließlich 5.39 g **5** eluiert.

[1*R*-endo,endo]-3-Hydroxy-4,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-acetonitril (6): Eine Lösung von 0.68 g (2.0 mmol) **3** in 7 ml wasserfreiem DMSO wurde mit 0.34 g (7.0 mmol) Natriumcyanid versetzt und 2.5 h bei 100 °C gerührt. Es wurde mit 25 ml Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit 4 × 20 ml Petrolether/Ether (2:1) extrahiert. Die organischen Phasen wurden gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand säulenchromatographiert (30 g SiO₂; Eluens: Benzol/Ether 15:1). Zunächst wurden 0.12 g **3**, anschließend 0.18 g (56% unter Berücksichtigung des rückgewonnenen **3**) **6** eluiert. Farblose Kristalle, Schmp. 92–95 °C (aus Petrolether). $[\alpha]_D^{20} = +29.8^\circ$ (*c* = 1.8 in THF). – IR (KBr): 3470 (OH), 2940/2920 (CH), 2240 (CN), 1105/1060 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.9 (d, *J* = 9 Hz; 1H, CH–O), 2.1–2.7 (m; 3H, CH–CH₂CN), 2.2 (s; 1H, austauschbar mit D₂O, OH), 0.90 (s; 6H, 2 CH₃), 0.82 (s; 3H, CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 120.5 (s; –CN), 74.2 (s; C-3), 50.1 (s; C-4), 48.3 (d; C-1), 46.1 (s; C-7), 37.3 (d; C-2), 25.0 (t; C-5), 19.8 (t; C-6), 19.7/18.0 (2 q; 2 CH₃), 14.5 (t; C-α), 13.5 (q; 4-CH₃).

C₁₂H₁₉NO (193.3) Ber. C 74.57 H 9.91 N 7.25 Gef. C 74.31 H 9.93 N 7.04

[1*R*-exo,exo]-3-Hydroxy-4,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-acetonitril (7): Eine Lösung von 3.0 g (8.85 mmol) **4** in 30 ml wasserfreiem DMSO wurde bei 85 °C mit 1.0 g (20.0 mmol) Natriumcyanid versetzt und 4 h bei dieser Temp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Petrolether/Ether (2:1) extrahiert. Die organische Phase wurde gewaschen, getrocknet, eingedampft und der Rückstand durch SC gereinigt (50 g SiO₂; Eluens: Benzol/Ether 10:1). Ausb. 0.85 g (50%) farblose Kristalle, Schmp. 71–73 °C (aus Petrolether). $[\alpha]_D^{20} = +25.1^\circ$ (*c* = 1.75 in THF). – IR (KBr): 3440 (OH), 2940/2920 (CH), 2240 (CN), 1095/1050 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.75 (dd, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 4.5 Hz; 1H, CH–O), 1.9–2.9 (m; 3H, CH–CH₂–CN), 2.17 (d, *J* = 4.5 Hz; 1H, austauschbar mit D₂O, OH), 1.0–1.9 (m; 5H, Aliphaten-H), 1.05/0.90/0.80 (3 s; 9H, 3 CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 120.8 (s; –CN), 80.1 (d; C-3), 49.9/46.5 (2 d; C-1, C-2), 49.8 (s; C-4), 46.9 (s; C-7), 33.1 (t; C-5), 29.3 (t; C-6), 21.9/21.0 (2 q; 2 CH₃), 17.9 (t; C-α), 11.4 (q; 4-CH₃).

C₁₂H₁₉NO (193.3) Ber. C 74.57 H 9.91 N 7.25 Gef. C 74.80 H 9.96 N 7.20

[1*R*-endo,exo]-3-Hydroxy-4,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-acetonitril (8): Eine Lösung von 24.2 g (71.6 mmol) **5** in 270 ml wasserfreiem DMSO wurde bei 70 °C mit 7.35 g (150 mmol) Natriumcyanid versetzt und 2 h bei dieser Temp. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Petrolether/Ether (2:1) extrahiert. Die organische Phase wurde gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Petrolether/Ether umkristallisiert. Ausb. 6.9 g (50%) farblose Kristalle, Schmp. 85–87 °C (aus Petrolether). $[\alpha]_D^{20} = +24.3^\circ$ (*c* = 1.07 in THF). – IR (KBr): 3480 (OH), 2940 (CH), 2240 (CN), 1075/1000 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR

(CDCl₃): δ = 3.1 (s, breit; 1H, CH-O), 2.1–2.7 (m; 3H, CH-CH₂-CN), 1.9 (s; 1H, austauschbar mit D₂O), 1.0–2.0 (m; 5H, Aliphaten-H), 1.05 (s; 3H, CH₃), 0.85 (s; 6H, 2 CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 119.1 (s; CN), 84.8 (d; C-3), 50.1 (s; C-4), 48.2 (d; C-1), 47.8 (s; C-7), 45.6 (d; C-2), 34.1 (t; C-5), 20.6 (q; CH₃), 19.9 (t; C-6), 19.3 (q; CH₃), 18.4 (t; C- α), 11.2 (q; 4-CH₃).

C₁₂H₁₉NO (193.3) Ber. C 74.57 H 9.91 N 7.25 Gef. C 74.79 H 10.02 N 7.26

[3*aS*-(3*a* α , 4*a*, 7*a*, 7*a* α)]-3*a*, 4, 5, 6, 7, 7*a*-Hexahydro-7, 8, 8-trimethyl-4, 7-methanobenzofuran-2(3*H*)-imin, Hydrochlorid (**9**): Eine Lösung von 5.7 g (29.5 mmol) **6** in 50 ml wasserfreiem Ether wurde bei 0°C mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Nach 17 h bei –5°C wurde das ausgefallene **9** abgesaugt, aus Dichlormethan/Ether umkristallisiert und i. Vak. getrocknet. Ausb. 6.7 g (99%) farblose Kristalle, Schmp. 216–217°C (Zers.). [α]_D²⁰ = +51.2° (*c* = 0.5 in CH₂Cl₂). – IR (KBr): 2890 (CH), 1650 (C=N), 1105 cm⁻¹ (C-O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 11.65 (s, breit; 1H, NH), 11.25 (s, breit; 1H, NH), 5.25 (d, *J* = 8.5 Hz; 1H, CH-O), 3.5–4.4 (m; 3H, CH-CH₂-C=N), 1.2–1.8 (m; 5H, Aliphaten-H), 1.00 (s; 3H, CH₃), 0.96 (s; 6H, 2 CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 184.4 (s; C-2), 102.5 (d; C-7*a*), 51.1/50.1 (2 s; C-7, C-8), 47.4 (d; C-4), 37.7 (d; C-3*a*), 32.0 (t; C-3), 26.8 (t; C-6), 20.1 (t; C-5), 19.8/18.6 (2 q; 2 CH₃), 14.2 (q; 7-CH₃).

[3*aR*-(3*a* α , 4*β*, 7*β*, 7*a* α)]-3*a*, 4, 5, 6, 7, 7*a*-Hexahydro-7, 8, 8-trimethyl-4, 7-methanobenzofuran-2(3*H*)-imin, Hydrochlorid (**10**): Durchführung wie für **9** beschrieben. Aus 0.32 g (1.6 mmol) **7** wurden 0.42 g (91%) farblose Kristalle erhalten, Schmp. 187°C (Zers.). [α]_D²⁰ = +44.0° (*c* = 0.75 in CH₂Cl₂). – IR (KBr): 2940 (CH), 1660 (C=N), 1100 cm⁻¹ (C-O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 11.6 (s, breit; 1H, NH), 11.1 (s, breit; 1H, NH), 4.6–5.2 (s, breit; 1H, CH-O), 3.55–4.0 (m; 2H, CH₂-C=N), 1.1–3.4 (m; 6H, Aliphaten-H), 1.05/0.87/0.81 (3 s; 9H, 3 CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 184.1 (s; C-2), 103.3 (d; C-7*a*), 48.9 (d; C-4), 48.9/47.0 (s; C-7, C-8), 43.4 (d; C-3*a*), 38.0 (t; C-3), 31.6 (t; C-6), 27.9 (t; C-5), 22.8/20.3 (2 q; 2 CH₃), 11.3 (q; 7-CH₃).

[3*aS*-(3*a* α , 4*a*, 7*a*, 7*a* α)]-3*a*, 4, 5, 6, 7, 7*a*-Hexahydro-7, 8, 8-trimethyl-4, 7-methanobenzofuran-2(3*H*)-on (**11**)

1) Aus **9**: Eine Lösung von 100 mg (0.44 mmol) **9** in 30 ml 0.2 N HCl wurde mit 20 ml Ether überschichtet und 17 h bei Raumtemp. gerührt. Die Etherphase wurde abgetrennt, die wäßrige Phase nochmals ausgeethert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand aus Petrolether umkristallisiert. Ausb. 67 mg (80%) farblose Kristalle, Schmp. 48–50°C (aus Petrolether). [α]_D²⁰ = +74.4° (*c* = 2.6 in THF). – IR (KBr): 2940 (CH), 1765 (C=O), 1160/1030 cm⁻¹ (C-O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.58 (d, *J* = 9 Hz; 1H, CH-O), 2.7–3.3 (m; 1H, 3*a*-H), 2.4–2.65 (m; 2H, CH₂-CO), 1.05–1.9 (m; 5H, Aliphaten-H), 0.98 (s; 9H, 3 CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 178.1 (s; C-2), 89.1 (d; C-7*a*), 49.4 (2 s; C-7, C-8), 47.7 (d; C-4), 35.6 (d; C-3*a*), 29.8 (t; C-3), 26.5 (t; C-6), 19.7 (t, q; C-5, CH₃), 18.1 (q; CH₃), 14.3 (q; 7-CH₃).

C₁₂H₁₈O₂ (194.3) Ber. C 74.19 H 9.34 Gef. C 74.03 H 9.35

2) Aus **16a**: a) mit NaBH₄: In eine Lösung von 51 g (0.24 mol) **16a** in 750 ml Ethanol und 120 ml 2 N NaOH wurden bei Raumtemp. 9.2 g (0.24 mol) NaBH₄ eingetragen. Es wurde 16 h bei 50°C gerührt, i. Vak. auf 450 ml eingengt und mit Wasser auf 750 ml verdünnt. Es wurde mit 10proz. Schwefelsäure angesäuert, mehrmals mit Petrolether/Ether (9:1) extrahiert, die organische Phase mit verd. Schwefelsäure gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Petrolether/Ether (9:1) aufgenommen und mit einer halbgesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung, welcher 2.5% Methanol zugesetzt wurden, ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Petrolether/Ether (9:1) umkristallisiert. Ausb. 25.5 g (55%) **11**, farblose Kristalle, Schmp. 48–50°C (identisch mit dem Produkt nach

Verfahren 1)). – Die wäßrige Phase wurde mit 10proz. Schwefelsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Es wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und aus Petrolether/Ether umkristallisiert. Ausb. 17.6 g (34%) **17a**, farblose Kristalle, Schmp. 110–112°C (aus Petrolether/Ether). $[\alpha]_D^{20} = +1.7^\circ$ ($c = 0.9$ in THF). Weitere Daten s. S. 1587.

b) mit Na/EtOH: In eine siedende Lösung von 78 g (0.37 mol) **16a** in 500 ml wasserfreiem Ethanol wurden 78 g (3.4 mol) Natrium unter Rühren während 5 h portionsweise eingetragen. Nach Beendigung der Wasserstoff-Entwicklung wurden nochmals 50 ml wasserfreies Ethanol zugegeben. Es wurde auf Raumtemp. abkühlen gelassen, vorsichtig mit Wasser verdünnt und mit Petrolether extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 4 N HCl angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die eingedampfte organische Phase wurde in 200 ml Ether aufgenommen und mit 10 ml konz. Salzsäure 16 h bei Raumtemp. gerührt. Es wurden 250 ml Petrolether zugesetzt, mit halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung mit 2.5% Methanol-Zusatz gewaschen, getrocknet, eingedampft und mit Petrolether digeriert. Ausb. 35 g (49%) **11**, farblose Kristalle, Schmp. 48–50°C (identisch mit dem Produkt nach Verfahren 1)). – Die Natriumhydrogencarbonat-Phase wurde mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, eingedampft und mit Petrolether digeriert. Ausb. 27 g (34%) **17a**, farblose Kristalle, Schmp. 110–112°C (identisch mit dem Produkt nach Verfahren 2a)).

3) Aus **16b**: Eine Lösung von 10.4 g (44 mmol) **16b** in 30 ml Ethanol wurde portionsweise mit 8.2 g (217 mmol) NaBH₄ versetzt und 16 h bei 40°C gerührt. Es wurde auf Eiswasser gegossen, mit 2 N HCl angesäuert und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Öl wurde durch SC (300 g SiO₂; Eluens: Petrolether/Ether 3:2) getrennt. Ausb. 3.3 g (39%) **11**, farblose Kristalle, Schmp. 48–50°C (identisch mit dem Produkt nach Verfahren 1)). – Bei der SC wurden vor **11** 2.5 g (24%) **17b** als farbloses Öl eluiert. Daten s. S. 1587. – Durch SC (Eluens: Ether) der gesammelten Endfraktionen mehrerer NaBH₄-Reduktionen von **16b** konnten die durch Weiterreduktion erhaltenen Diastereomeren in der Elutionsreihenfolge **23/18/19** isoliert werden. (Der Anteil am *exo-exo*-Diastereomeren **23** war sehr gering und stammte aus einer Verunreinigung einer Eduktfraktion **16b** mit dem *exo*-Diastereomeren.) Daten s. S. 1587.

[3*aR*-(3*αα*, 4*β*, 7*β*, 7*αα*)]-3*a*, 4, 5, 6, 7, 7*a*-Hexahydro-7, 8, 8-trimethyl-4, 7-methanobenzofuran-2(3*H*)-on (**12**): Durchführung wie bei **11** aus **9**. Aus 41.1 mg (0.18 mmol) **10** wurden 25.6 mg (74%) **12** erhalten. Farblose Kristalle, Schmp. 47–50°C (aus Petrolether). $[\alpha]_D^{20} = -27.5^\circ$ ($c = 0.7$ in THF). – IR (KBr): 2950 (CH), 1770 (C=O), 1170/1030 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.32 (d, $J = 8$ Hz; CH–O), 2.2–2.8 (m; 3H, CH–CH₂–CO), 1.1–1.8 (m; 5H, Aliphaten-H), 1.06/1.00/0.91 (3 s; 9H, 3 CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 178.8 (s; C-2), 92.1 (d; C-7*a*), 49.6 (d; C-4), 48.4 (s; C-7), 46.8 (s; C-8), 42.9 (d; C-3*a*), 34.9/32.2 (2 t; C-3, C-6), 28.6 (t; C-5), 23.0/20.4 (2 q; 2 CH₃), 11.2 (q; 7-CH₃).

C₁₂H₁₈O₂ (194.3) Ber. C 74.19 H 9.34 Gef. C 74.04 H 9.37

(1*R-endo*)-1, 7, 7-Trimethyl-3-[(4-methylphenyl)sulfonyloxymethyl]bicyclo[2.2.1]heptan-2-on (**13**): Zu einer Lösung von 73.0 g (0.22 mol) **3** in 100 ml Ether wurde unter Kühlung eine Lösung von 93.3 g (0.31 mol) Natriumdichromat und 55 ml konz. Schwefelsäure in 250 ml Wasser bei 25°C zugetropft und 2 h gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Petrolether umkristallisiert. Ausb. 68.5 g (94%) farblose Kristalle, Schmp. 90–91°C (aus Petrolether). $[\alpha]_D^{20} = +33.2^\circ$ ($c = 1.1$ in THF). – IR (KBr): 2960 (CH), 1735 (C=O), 1365/1175 cm⁻¹ (SO₂). – ¹H-NMR (CDCl₃): AB-Signal ($\delta_A = 7.74$, $\delta_B = 7.30$, $J = 8$ Hz; 4H, Aromaten-H), 3.8–4.4 (m; 2H, CH₂–OTs), 2.6–3.1 (m; 1H, CO–CH), 2.42 (s; 3H, (Ph)CH₃), 2.05–2.26

(m; 1H, 4-H), 1.2–2.0 (m; 5H, Aliphaten-H), 0.98/0.85/0.82 (3 s; 9H, 3 CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 215.7 (s; C-2), 144.8 (s; C(Ph)-4), 133.2 (s; C(Ph)-1), 129.8 (d; C(Ph)-3, C(Ph)-5), 127.8 (d; C(Ph)-2, C(Ph)-6), 67.4 (t; C-α), 58.7 (s; C-1), 49.7 (d; C-3), 45.6 (s; C-7), 45.2 (d; C-4), 30.7 (t; C-6), 21.5 (q; (Ph)CH₃). 19.9 (t; C-5), 19.3/19.0 (2 q; 2 CH₃), 9.1 (q; 1-CH₃).

C₁₈H₂₄O₄S (336.5) Ber. C 64.25 H 7.19 Gef. C 64.40 H 7.22

Entsprechend konnte **13** auch aus **5** hergestellt werden.

(1*R*-endo)-4,7,7-Trimethyl-3-oxobicyclo[2.2.1]heptan-2-acetonitril (**14**)

a) Aus **8** nach der Vorschrift für **13**: Aus 6.4 g (33.1 mmol) **8**, 14.75 g (49.5 mmol) Natriumdichromat und 7.5 ml konz. Schwefelsäure wurden 5.94 g (94%) farblose Kristalle erhalten, Schmp. 35–38°C (aus Petrolether). [α]_D²⁰ = +113° (c = 2.33 in THF). – IR (KBr): 2960 (CH), 2240 (CN), 1740 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.1–3.0 (m; 8H, Aliphaten-H), 1.04 (s; 3H, CH₃), 0.90 (s; 6H, 2 CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 117.9 (s; –CN), 58.6 (s; C-4), 46.1/45.9 (2 d; C-1, C-2), 45.6 (s; C-7), 30.9 (t; C-5), 19.8 (t; C-6), 19.3/18.9 (2 q; 2 CH₃), 15.0 (t; C-α), 9.2 (q; 4-CH₃).

C₁₂H₁₇NO (191.3) Ber. C 75.35 H 8.96 N 7.32 Gef. C 75.32 H 9.03 N 7.29

b) Aus **13** nach der Vorschrift für **8**: Aus 6.2 g (18.4 mmol) **13** und 1.08 g (22.0 mmol) Natriumcyanid wurden 2.71 g (77%) **14** erhalten. Farblose Kristalle, Schmp. 35–38°C.

(1*R*-endo)-4,7,7-Trimethyl-3-oxobicyclo[2.2.1]heptan-2-essigsäure (Campheressigsäure⁷⁾) (**16a**)

a) Aus **15**: Eine Lösung von 136 g (0.65 mol) **15**¹⁷⁾ in 300 ml wasserfreiem DMF wurde unter Rühren bei 10°C portionsweise mit 17.1 g (0.71 mol) Natriumhydrid versetzt. Nach 1 h Erhitzen bei 50°C wurden bei Raumtemp. 118 g (0.71 mol) Bromessigsäure-ethylester zugetropft und 1 h auf 70°C erhitzt. Es wurde abgekühlt, mit 1 l Wasser verdünnt und mit Petrolether/Ether (2:1) mehrmals extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (220 g dunkles Öl) wurde mit 400 ml konz. wäßriger Bromwasserstoffsäure unter Rühren zum Sieden erhitzt und solange Flüssigkeit abdestilliert, bis die Siedetemperatur 120°C betrug. Anschließend wurde 15 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde zwischen Wasser und Petrolether/Ether (2:1) verteilt und die organische Phase mehrmals mit insgesamt 1.5 l 2 N 20proz. methanolischer KOH extrahiert. Die mit Ether gewaschene alkalische wäßrige Phase wurde mit halbkonz. Salzsäure angesäuert und mit Petrolether/Ether (2:1) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (94.7 g) wurde in Ether aufgenommen, die Lösung mit Aktivkohle behandelt, nach Zusatz von Petrolether eingengt und bei 10°C kristallisieren gelassen. Ausb. 71 g (52%) farblose Kristalle, Schmp. 75–82°C. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Petrolether/Ether wurde reines *endo*-Diastereomeres von **16a** vom Schmp. 82–84°C erhalten (Lit.¹⁸⁾ 83–84°C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.1–3.1 (m; 8H, Aliphaten-H), 1.0 (s; 3H, CH₃), 0.90 (s; 6H, 2 CH₃).

b) Aus **16b**: Eine Lösung von 1.2 g (5.0 mmol) **16b** in 20 ml Methanol wurde mit 10 ml 2 N KOH 20 min auf 50°C erwärmt. Es wurde abgekühlt, mit Wasser verdünnt, mit Ether gewaschen, angesäuert und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingedampft. Ausb. 0.9 g (85%) **16a**, farblose Kristalle, Schmp. 82–84°C (aus Petrolether/Ether) (identisch mit Produkt aus a)).

c) Aus **17a**: Zu einer Lösung von 66 g (0.31 mol) **17a** in 400 ml Ether wurde eine Lösung von 92 g (0.31 mol) Natriumdichromat in 350 ml 25proz. Schwefelsäure so zugetropft, daß die Temp. nicht über 25°C stieg. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. wurde die wäßrige Phase mehrmals mit Petrolether/Ether (2:1) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen und mit Aktivkohle gereinigt. Anschließend wurde mehrmals mit einer halbgesättigten Natrium-

hydrogencarbonat-Lösung, welcher 2.5% Methanol zugesetzt wurden, extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Extrakte wurden mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Es wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, eingedampft und aus Petrolether/Ether umkristallisiert. Ausb. 43.8 g (67%) **16a**, farblose Kristalle, Schmp. 82–84 °C (aus Petrolether/Ether) (identisch mit Produkt aus a)).

(1*R*-endo)-4,7,7-Trimethyl-3-oxobicyclo[2.2.1]heptan-2-essigsäure-ethylester (Campheressigsäure-ethylester¹⁸) (**16b**): Eine Lösung von 26 g (0.14 mol) **14** in 60 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Ethanol wurde 12 h bei 4 °C stehengelassen. Anschließend wurden 150 ml Wasser zugegeben, 2 h bei Raumtemp. gerührt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausb. 28.7 g (88%) farbloses Öl, Sdp. 100 °C/0.25 Torr (Luftbad). – IR (KBr): 2950 (CH), 1735 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.1 (q, *J* = 7 Hz; 2H, CO₂CH₂), 1.1–3.0 (m; 8H, Aliphaten-H), 1.25 (t, *J* = 7 Hz; 3H, O–CH₂–CH₃), 0.99 (s; 3H, CH₃), 0.88 (s; 6H, 2 CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 171.9 (s; CO₂Et), 60.3 (t; O–CH₂), 58.2 (s; C-4), 46.5/46.4 (2 d; C-1, C-2), 45.7 (s; C-7), 31.8/31.0 (2 t; C-α, C-5), 20.1 (t; C-6), 19.4/19.0 (2 q; 2 7-CH₃), 14.0 (q; CH₂–CH₃), 9.2 (q; 4-CH₃).

Daten der Verbindungen 17a–19 und 23

[1*R*-(endo,exo)]-3-Hydroxy-4,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-essigsäure (**17a**): IR (KBr): 3370 (OH), 2950 (CH), 1695 cm⁻¹ (C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.5 (s; 2H, austauschbar mit D₂O, 2 OH), 3.25 (s; 1H, CH–O), 2.1–2.7 (m; 3H, CH–CH₂–COO), 1.2–1.7 (m; 5H, Aliphaten-H), 1.11/0.88/0.85 (3 s; 9H, 3 CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 85.7 (d; C-3), 49.6 (s; C-4), 49.0 (d; C-1), 47.7 (s; C-7), 45.2 (d; C-2), 35.8 (t; C-α), 34.6 (t; C-5), 20.5/19.7 (2 q; 2 CH₃), 20.4 (t; C-6), 11.3 (q; 4-CH₃).

C₁₂H₂₀O₃ (212.3) Ber. C 67.89 H 9.50 Gef. C 67.91 H 9.52

[1*R*-(endo,exo)]-3-Hydroxy-4,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-essigsäure-ethylester (**17b**): ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4.1 (q, *J* = 7 Hz; CO₂CH₂), 3.2 (s; 1H, CH–O), 2.9 (s; 1H, austauschbar mit D₂O, OH), 2.4–2.6 (m; 3H, CH–CH₂–COO), 1.1–1.7 (m; 5H, Aliphaten-H), 1.25 (t, *J* = 7 Hz; 3H, O–CH₂–CH₃), 1.1/0.9/0.85 (3 s; 9H, 3 CH₃).

Weitere Identifizierung durch Verseifung zu **17a**: Aus 0.15 g (0.62 mmol) **17b** nach der für **16a** angegebenen Vorschrift. Ausb. 0.13 g (98%) **17a**, farblose Kristalle, Schmp. 110–112 °C.

[1*R*-(endo,endo)]-3-Hydroxy-4,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ethanol (**18**): Farblose Kristalle, Schmp. 71–74 °C (aus Ether/Petrolether). [α]_D²⁰ = +11.5° (*c* = 1.4 in THF). – IR (KBr): 3330 (OH), 2920 (CH), 1040 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.92 (d, *J* = 10 Hz; 1H, CH–O), 3.5–3.8 (m; 2H, CH₂–O), 3.4 (br. s; 2H, austauschbar mit D₂O, 2 OH), 1.0–2.3 (m; 8H, Aliphaten-H), 0.90/0.88/0.83 (3 s; 9H, 3 CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 76.1 (d; C-3), 63.5 (t; C-α), 50.5 (d; C-1), 50.1 (s; C-4), 46.6 (s; C-7), 39.8 (d; C-2), 28.9 (t; C-β), 25.6 (t; C-5), 20.4 (t; C-6), 19.9/18.5 (2 q; 2 CH₃), 14.1 (q; 4-CH₃).

C₁₂H₂₂O₂ (198.3) Ber. C 72.68 H 11.18 Gef. C 72.98 H 11.14

[1*R*-(endo,exo)]-3-Hydroxy-4,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ethanol (**19**): Farblose Kristalle, Schmp. 83–84 °C (aus Ether/Petrolether). [α]_D²⁰ = +10.4° (*c* = 1.0 in THF). – IR (KBr): 3360 (OH), 2950/2920/2860 (CH), 1045/1035 cm⁻¹ (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.73 (t; 2H, CH₂–O), 3.17 (d, *J* = 3.5 Hz; CH–O), 1.1–2.7 (m; 10H, 2 OH, 8 Aliphaten-H), 1.04 (s; 3H, CH₃), 0.85 (s; 6H, 2 CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 86.5 (d; C-3), 62.7 (t; C-α), 49.6 (s; C-4), 49.5 (d; C-1), 47.4 (s; C-7), 46.5 (d; C-2), 34.7 (t; C-β), 34.1 (t; C-5), 20.6 (q; CH₃), 20.4 (t; C-6), 19.6 (q; CH₃), 11.3 (q; 4-CH₃).

C₁₂H₂₂O₂ · 0.2 H₂O (201.9) Ber. C 71.38 H 11.18 Gef. C 71.34 H 10.99

[1*R*-(*exo*,*exo*)]-3-Hydroxy-4,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-ethanol (**23**): Farblose Kristalle, Schmp. 94–97°C (aus Ether/Petrolether). $[\alpha]_D^{20} = +32.6^\circ$ ($c = 0.23$ in THF). – IR (KBr): 3320 (OH), 2940/2920/2900 (CH), 1030 cm^{-1} (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 3.0$ – 4.2 (m; 5H, CH–OH, CH₂–OH), 1.3 – 2.7 (m; 8H, Aliphaten-H), $1.12/0.92/0.78$ (3 s; 9H, 3 CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 81.5$ (d; C-3), 64.3 (t; C- α), $52.5/50.4$ (2 d; C-1, C-2), 49.6 (s; C-4), 46.7 (s; C-7), 33.7 (t; C- β), 33.1 (t; C-5), 30.0 (t; C-6), $22.0/21.5$ (2 q; 2 CH₃), 11.7 (q; 4-CH₃).

C₁₂H₂₂O₂ (198.3) Ber. C 72.68 H 11.18 Gef. C 72.81 H 11.04

[2*S*-(2 α , 3 $\alpha\alpha$, 4 α , 7 α , 7 $\alpha\alpha$)]-2,3,3 α , 4,5,6,7,7 α -Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-ol (**20**): In eine Lösung von 11.6 g (60.0 mmol) **11** in 50 ml wasserfreiem Toluol wurden unter Rühren bei –40°C 55 ml (77.0 mmol) einer 20proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in *n*-Hexan zugetropft. Nach 2 h Rühren wurden bei –40°C 80 ml Ether und 30 ml Wasser zugegeben. Bei Raumtemp. wurde bis zur Auflösung des Aluminiumhydroxid-Niederschlags 2 N NaOH zugesetzt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Ausb. 11.5 g (98%) farbloses Öl, das bei <5°C kristallisiert, Sdp. 120°C/0.005 Torr (Luftbad). $[\alpha]_D^{20} = +100^\circ$ ($c = 11.24$ in THF). – IR (KBr): 3400 (OH), 2940 (CH), 1030 cm^{-1} (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 5.55$ – 5.75 (dd; 1H, O–CH–O), 4.40 (d, $J = 9$ Hz; 1H, 7 α -H), 4.0 (s; 1H, austauschbar mit D₂O, OH), 2.7 – 3.2 (m; 1H, 3 α -H), 1.1 – 2.1 (m; 7H, Aliphaten-H), $1.00/0.93/0.88$ (3 s; 9H, 3 CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 103.0$ (d; C-2), 89.7 (d; C-7 α), 51.8 (s; C-7), 48.9 (s; C-8), 47.7 (d; C-4), 40.2 (d; C-3 α), 33.6 (t; C-3), 26.7 (t; C-6), 20.5 (t; C-5), $20.7/18.7$ (2 q; 2 CH₃), 14.6 (q; 7-CH₃).

C₁₂H₂₀O₂ (196.3) Ber. C 73.43 H 16.27 Gef. C 73.30 H 16.44

[2*R*, 2'*R*-(2 α , 2' α , 3 $\alpha\alpha$, 3 $\alpha'\alpha$, 4 α , 4' α , 7 α , 7' α , 7 $\alpha\alpha$, 7' $\alpha'\alpha$)]-2,2'-Oxybis(2,3,3 α , 4,5,6,7,7 α -octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran) (**21**)

a) Aus **20**: Eine Lösung von 1.0 g (5.1 mmol) **20** in 5 ml Ether wurde mit 5 Tropfen Chlorwasserstoff-gesättigtem Ether versetzt und 3 h über Molekularsieb 4 Å stehengelassen. Es wurde vom Molekularsieb dekantiert, der Ether verdunsten gelassen und der kristalline Rückstand aus Petrolether umkristallisiert. Ausb. 0.83 g (87%) farblose Kristalle, Schmp. 151–152°C. $[\alpha]_D^{20} = +193^\circ$ ($c = 2.25$ in THF). – IR (KBr): 2970/2940/2930 (CH), 1090/1025/995/970/945 cm^{-1} (C–O). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 5.64/5.62/5.58/5.56$ (dd; 1H, O–CH–O), 4.25 (d, $J = 9.5$ Hz; 1H, 7 α -H), 2.7 – 3.15 (m; 1H, 3 α -H), 1.0 – 2.1 (m; 7H, Aliphaten-H), $0.98/0.90/0.87$ (3 s; 9H, 3 CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 104.7$ (d; C-2), 89.6 (d; C-7 α), 52.1 (s; C-7), 48.8 (s; C-8), 47.6 (d; C-4), 40.3 (d; C-3 α), 32.6 (t; C-3), 26.6 (t; C-6), 20.8 (t; C-5), $20.5/18.7$ (2 q; 2 CH₃), 14.7 (q; 7-CH₃).

C₁₉H₃₈O₃ (374.6) Ber. C 76.96 H 10.23 Gef. C 76.99 H 10.22

b) Aus **22a**: Eine Lösung von 1.05 g (5.0 mmol) **22a** in 5 ml Ether wurde mit 5 Tropfen Chlorwasserstoff-gesättigtem Ether versetzt und verdunsten gelassen. Der kristalline Rückstand wurde aus Petrolether umkristallisiert. Ausb. 0.77 g (80%) farblose Kristalle, Schmp. 150–152°C (identisch mit **21** aus Verfahren a)).

2*S*-(2 α , 3 $\alpha\alpha$, 4 α , 7 α , 7 $\alpha\alpha$)]-2,3,3 α , 4,5,6,7,7 α -Octahydro-2-methoxy-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran (*O*-MBF-Methanol) (**22a**): Eine Lösung von 1.0 g (5.1 mmol) **20** und 0.33 g (10.2 mmol) Methanol in 20 ml Ether/Petrolether (1 : 1) wurde mit ca. 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure und einigen Körnern Molekularsieb 4 Å versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Die Lösung wurde mit Ether verdünnt und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingedampft. Ausb. 1.06 g (99%) farbloses Öl, Sdp. 80°C/0.02 Torr (Luftbad). $[\alpha]_D^{20} = +144^\circ$ ($c = 2.3$ in THF). – IR (KBr): 2940 (CH), 1035 cm^{-1} (C–O). –

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.17/5.14/5.10/5.07$ (dd; 1 H, O-CH-O), 4.2 (d, $J = 9$ Hz; 7a-H), 3.3 (s; 3H, OCH_3), 2.7-3.1 (m; 1H, 3a-H), 1.1-2.2 (m; 7H, Aliphaten-H), 0.97/0.91/0.88 (3 s; 9H, 3 CH_3). - $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 109.6$ (d; C-2), 89.4 (d; C-7a), 54.2 (q; OCH_3), 52.3 (s; C-7), 48.7 (s; C-8), 47.5 (d; C-4), 40.2 (d; C-3a), 32.5 (t; C-3), 26.5 (t; C-6), 20.8 (q; CH_3), 20.5 (t; C-5), 18.7 (q; CH_3), 14.7 (q; 7- CH_3).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (210.3) Ber. C 74.24 H 10.54 Gef. C 74.48 H 10.51

NMR-Rohr-Versuche: Eine Lösung von 30 mg (0.08 mmol) **21** in 0.3 ml CDCl_3 wurde in einem NMR-Rohr mit 0.24 mmol Alkohol und einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 15 min wurde ein $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und im Anschluß daran ein $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum aufgenommen:

O-MBF-Ethanol (22b): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.34/5.32/5.29/5.27$ (dd; 1H, 2-H), 4.27 (d, $J = 9.3$ Hz; 1H, 7a-H). - $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): MBF (α/exo): $\delta = 108.2$ (d; C-2), 89.4 (d; C-7a), 52.1 (s; C-7), 48.7 (s; C-8), 47.5 (d; C-4), 40.2 (d; C-3a), 32.6 (t; C-3), 26.6 (t; C-6), 20.8/18.7 (2 q; 2 CH_3), 20.4 (t; C-5), 14.6 (q; 7- CH_3); MBF ($\beta/endo$, sehr geringe Intensität): 109.1 (C-2), 91.5 (C-7a), 48.0 (C-4), 41.0 (C-3a); Alkoxyrest: 62.3 (t; O- CH_2 - CH_3), 15.1 (q; CH_2 - CH_3); freier Alkohol: 58.1 (t; O- CH_2), 18.2 (q; CH_3).

O-MBF-Isopropylalkohol (22c): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.44/5.42/5.39/5.37$ (dd; 1H, 2-H), 4.26 (d, $J = 9.5$ Hz; 1H, 7a-H). - $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): MBF (α/exo): $\delta = 106.6$ (d; C-2), 89.2 (d; C-7a), 52.1 (s; C-7), 48.7 (s; C-8), 47.6 (d; C-4), 40.3 (d; C-3a), 32.9 (t; C-3), 26.7 (t; C-6), 20.8/18.7 (2 q; 2 CH_3), 20.5 (t; C-5), 14.6 (q; 7- CH_3); Alkoxyrest: 68.3 (d; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 23.6/21.8 (2 q; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); freier Alkohol: 64.3 (d; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.1 (q; $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

O-MBF-Cyclohexanol (22d): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.49/5.47/5.44/5.42$ (dd; 1H, 2-H), 4.26 (d, $J = 9.4$ Hz; 1H, 7a-H). - $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): MBF (α/exo): $\delta = 106.4$ (d; C-2), 89.1 (d; C-7a), 52.1 (s; C-7), 48.6 (s; C-8), 47.5 (d; C-4), 40.2 (d; C-3a), 32.9 (t; C-3), 26.7 (t; C-6), 20.7/18.6 (2 q; 2 CH_3), 20.5 (t; C-5), 14.7 (q; 7- CH_3); MBF ($\beta/endo$, sehr geringe Intensität): 107.2 (C-2), 93.4 (C-7a), 48.2 (C-4), 40.9 (C-3a); Alkoxyrest: 74.4 (d; CH-O), 33.9/32.0 (2 t; C-2, C-6), 25.7 (t; C-4), 24.4/24.2 (2 t; C-3, C-5); freier Alkohol: 70.1 (d; CH-O), 35.4 (t; C-2, C-6), 25.4 (t; C-4), 24.0 (t; C-3, C-5).

O-MBF-1,1-Diphenylmethanol (22e): $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.76$ (s; 1H, O- $\text{CH}(\text{Ph})_2$), 5.34 (t, $J = 3$ Hz; 1H, 2-H), 4.25 (d, $J = 9.5$ Hz; 7a-H). - $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): MBF (α/exo): $\delta = 106.0$ (d; C-2), 89.6 (d; C-7a), 52.4 (s; C-7), 48.5 (s; C-8), 47.4 (d; C-4), 40.2 (d; C-3a), 32.4 (t; C-3), 26.4 (t; C-6), 20.8/20.5 (2 q; 2 CH_3), 20.5 (t; C-5), 14.7 (q; 7- CH_3); MBF ($\beta/endo$, sehr geringe Intensität): 92.2 (C-7a), 48.1 (C-4), 41.2 (C-3a); Alkoxyrest: 143.0/141.7 (2 s; C(Ph)-1, C(Ph)-1'), 126.4-128.3 (Aromaten-C), 78.3 (d; O- $\text{CH}(\text{Ph})_2$); freier Alkohol: 143.9 (s; C(Ph)-1), 126.4-128.3 (Aromaten-C), 76.0 (d; O- $\text{CH}(\text{Ph})_2$).

- 1) J. F. W. McOmie (ed.), Protective Groups in Organic Chemistry, S. 104ff., Plenum, New York 1973.
- 2) J. Lehmann, Chemie der Kohlenhydrate, S. 89ff., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976.
- 3) ^{3a)} M. Soukup, Dissertation ETH 6318, S. 40ff., Juris Druck und Verlag, Zürich 1979. - ^{3b)} A. Eschenmoser, M. Soukup und C. R. Noe, unveröffentlichte Arbeiten. - ^{3c)} R. D. Miller, D. L. Dolce und V. Y. Merritt, Tetrahedron Lett. **37**, 3347 (1947).
- 4) H. O. House, Modern Synthetic Reactions, 2. Aufl., S. 63ff., Benjamin Publishers, Menlo Park 1972.

- 5) ^{5a)} K. Hohenlohe-Oehringen, *Monatsh. Chem.* **103**, 1531 (1972). – ^{5b)} K. Hohenlohe-Oehringen, K. zur Nedden und H. Bretschneider, *Monatsh. Chem.* **103**, 1534 (1972). – ^{5c)} J. Suszko und W. Z. Antkowiak, *Rocz. Chem.* **39**, 1819 (1965). – ^{5d)} J. Bredt, *Liebigs Ann. Chem.* **348**, 199 (1906). – ^{5e)} J. Bredt, *Liebigs Ann. Chem.* **366**, 1 (1909). – ^{5f)} F. Dallacker, I. Alroggen, H. Krings, B. Laurs und M. Lipp, *Liebigs Ann. Chem.* **647**, 23 (1961).
- 6) R. Wala, J. Zarnowski und W. Z. Antkowiak, *Rocz. Chem.* **43**, 883 (1969).
- 7) ^{7a)} A. Haller und L. Palfray, *C. R. Acad. Sci.* **176**, 1196 (1923). – ^{7b)} L. Palfray, *Ann. Chim. (Paris)* **9/20**, 362 (1923).
- 8) E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl und W. Simon, *Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden*, S. H 190, Springer Verlag, Berlin 1976.
- 9) J. B. Stothers, *Carbon-13 NMR-Spectroscopy*, S. 178, Academic Press, New York 1972.
- 10) In der Folge ließ sich das durch Umkristallisieren leicht zu reinigende **21** mit den gleichen Ergebnissen für Acetalisierungen verwenden wie das Öl **20**.
- 11) ^{11a)} E. Breitmaier und G. Bauer, ¹³C-NMR-Spektroskopie, S. 51, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1977. – ^{11b)} J. Lehmann, *Chemie der Kohlenhydrate*, S. 63, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1976.
- 12) H. Völlenkne, in Vorbereitung.
- 13) C. R. Noe, II. *Mitteil.:* *Chem. Ber.* **115**, 1591 (1982), nachstehend.
- 14) C. R. Noe, III. *Mitteil.:* *Chem. Ber.* **115**, 1607 (1982).
- 15) ^{15a)} J. W. Brühl, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **36**, 1305 (1903). – ^{15b)} H. Normant und B. Angelo, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960**, 354.
- 16) A. W. Bishop, L. Claisen und W. Sinclair, *Liebigs Ann. Chem.* **281**, 332 (1894).
- 17) T. F. Dankova, L. G. Evdokimova, I. I. Stepanov und N. A. Preobrazhenskij, *Zh. Obshch. Khim.* **18**, 1724 (1940) [*Chem. Abstr.* **43**, 2606 (1949)].
- 18) Herstellung durch Veresterung von **16a**: H. Rupe, M. Werder und H. Takagi, *Helv. Chim. Acta* **1**, 325 (1918).

[318/81]