

Isocamphananaloge Mandelsäure**

Synthesen in der Isocamphanreihe, 15. Mitt.¹

Gerhard Buchbauer*, **Waltraud Pernold**², **Dorothea Rassl**³
und **Brigitte Blach**⁴

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

(Eingegangen 9. Oktober 1980. Angenommen 29. Oktober 1980)

Syntheses in the Isocamphane Series, XV. The Isocamphaneanalogous Mandelic Acid

The synthesis of some new potentially, nitrogene-free spasmolytics is described. Formally the benzene nucleus in some mandelic acid esters, known by their mild spasmolytic activity, is substituted for the isocamphane bicyclus by a) SeO₂ oxidation of 1-(3,3-Dimethyl-2-*exo*-norbornyl)-ethanone (**5**) to the corresponding ketoaldehyde **6**, b) oxidation of **6** to the isocamphane analogous mandelic acid **4** and c) esterification of derivatives of **4** with isoamylalcohol and benzylalcohol. Attempts to dehydrate the methylester **7** to camphenylideneacetic acid methylester (**12**) by various methods failed, probably because of the ring strain.

(*Keywords: Camphenylideneacetic acid; Dehydration; Dehydrohalogenation; Esterification; α -Hydroxy acid, with norbornane skeleton; Riley oxidation; Spasmolytics*)

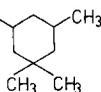
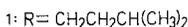
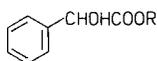
Einleitung

Eine einfache Möglichkeit, potentielle neue Arzneimittel zu gewinnen, besteht in der gezielten Modifikation von arzneilich verwendeten Natur- und Arzneistoffen. Die Beachtung biopharmazeutischer Parameter führt dabei zu einer sinnvollen Synthesestrategie für ein rationelles „Drug Design“^{5,6}. Im besonderen kann durch die Verwendung von bicyclischen Systemen, z. B. von Isocamphanverbin-

** Herrn Prof. Dr. M. Pailer mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

dungen, der Metabolismus, die Wirkungsstärke oder die Toxizität eines potentiellen Arzneistoffes verändert werden⁷. Der Schirmeffekt des Bicyclus auf eine benachbarte pharmakophore Gruppe verlangsamt z. B. deren Abbau im Organismus und führt so zu einer Wirkungsverlängerung^{8,9}.

Unter den bicyclischen Systemen sind besonders Norbornane und unter diesen speziell die durch ihre geminale Dimethylgruppe noch sperrigeren Isocamphanderivate geeignet, einen derartigen Schirmeffekt auf benachbarte Wirkgruppen auszuüben. Da außerdem einige Verbindungen dieses Typus deutliche spasmolytische Eigenschaften aufweisen¹⁰, erschien es naheliegend, im Sinne unserer Arbeiten zu Problemen der Struktur-Wirkungs-Beziehung und zur Darstellung potentieller Pharmaka mit dem Schirmeffekt, durch Molekülvariation den aromatischen Kern in Spasmolytica durch den sperrigen Isocamphanbicyclus auszutauschen. Als Modellsubstanz diente uns dabei die Mandelsäure, deren Ester **1**, **2** und **3** als milde, stickstofffreie, kaum toxische Spasmolytica mit guter therapeutischer Breite auch heute noch Verwendung finden¹¹⁻¹⁴.

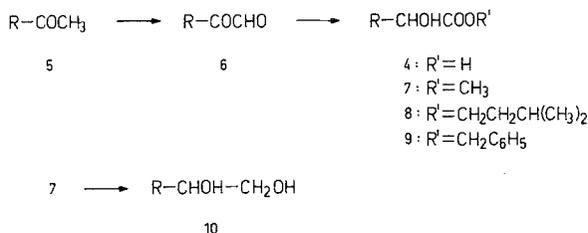
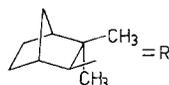


Ergebnisse und Diskussion

Als Ausgangssubstanz für die Darstellung der isocamphananalogen Mandelsäure (**4**) wurde das nach¹⁵ leicht erhältliche, sterisch einheitliche Bicycloketon **5** gewählt, dessen SeO₂-Oxidation nach Riley¹⁶ zum Ketoaldehyd **6** mit guten Ausbeuten gelang.

Zur praktischen Ausführung der Riley-Oxidation wurden **5** und SeO₂ in Dioxan in annähernd molarem Verhältnis eingesetzt. Die Beseitigung des bei dieser Oxidation gebildeten Selen bereitete große Schwierigkeiten, gelang jedoch bei der Trocknung über Natriumsulfat durch Adsorption an das Trockenmittel. Zur Beseitigung der letzten Selen Spuren erwies sich das Kochen des Reaktionsproduktes mit Aktivkohle als günstig. Der Versuch einer säulenchromatographischen Reinigung des Produktes brachte keinen nennenswerten Erfolg.

Das IR-Spektrum des nach der Vakuumdestillation erhaltenen rotbraunen Öls zeigte deutlich die Banden des Ketoaldehyds **6**, das Kernresonanzspektrum ließ jedoch auf starke Verunreinigung des Destillates schließen. Mittels präparativer Schichtchromatographie konnte keine vollständige Reinigung erzielt werden, auch die Reindarstellung von **6** über die *Girard*-Verbindung erwies sich als nicht zielführend. Eindeutig bewiesen wurde das Vorliegen von **6** durch die Darstellung seines 2,4-Dinitrophenylhydrazons.



Im nächsten Schritt wurde versucht, das aus der Weiteroxidation zu der entsprechenden Carbonsäure entstandene Nebenprodukt durch Behandeln des Destillates mit NaHCO_3 abzutrennen. Aus der nunmehr neutralen Lösung konnte durch Säurezusatz aber nur eine sehr kleine Menge einer allmählich auskristallisierenden Substanz gewonnen werden, die sich als die Hydroxysäure **4** erwies. Mit Hilfe einer stärkeren Base (10%ige NaOH) dagegen gelang es, **4** aus **6** mit guter Ausbeute darzustellen.

Das Vorliegen von **4** konnte spektroskopisch bestätigt werden. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum wurde das Signal des Carbinolprotons in d_6 -*DMSO* bei 3,73 ppm gefunden. Die Tieffeldverschiebung dieses Signals um 0,62 ppm bei der Aufnahme des Spektrums in d_5 -Pyridin läßt sich durch den „PISS-Effekt“ erklären¹⁷.

Zur weiteren Charakterisierung dieser Säure wurde aus **4** mittels Diazomethan der Methyl ester **7** und aus **7** mittels LiAlH_4 das 1,2-Diol **10** dargestellt.

Schwierigkeiten bereitete die Synthese der spasmolytisch interessanten Ester der isocamphananalogen Mandelsäure. Wohl gelang mit

Isoamylalkohol die Alkohololyse des Säurechlorids von **4*** zum entsprechenden Ester **8**, doch andere Ester konnten nach dieser Methode nicht erhalten werden. Von den sonst üblicherweise angewandten Veresterungsmethoden — z. B. azeotrope Veresterung, BF_3 -Katalyse¹⁸, Bindung des Reaktionswassers durch DCC¹⁹, Umsetzung von Carbonsäuresalzen mit Alkylhalogeniden in HMPA^{20,21} — lieferte schließlich nur das zuletzt genannte Verfahren den Ester **9**. Der Trimethylcyclohexylester von **4** konnte nicht dargestellt werden.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **8** liegt bei 4,14 ppm ein durch D_2O austauschbares Signal in der Intensität eines Protons. Ein schlecht aufgelöstes Multiplett zwischen 3,68 ppm und 3,20 ppm mit der Intensität von 3 Protonen läßt sich dem Proton am alkoholischen C-Atom sowie der dem Estersauerstoff benachbarten Methylengruppe zuordnen. Charakteristisch für den Ester **9** ist das Signal bei 7,4 ppm mit der Intensität von 5 Protonen, sowie das Signal der Estermethylengruppe bei 5,08 ppm. Das Proton am alkoholischen Kohlenstoffatom ist Teil eines Multipletts bei 3,95 ppm.

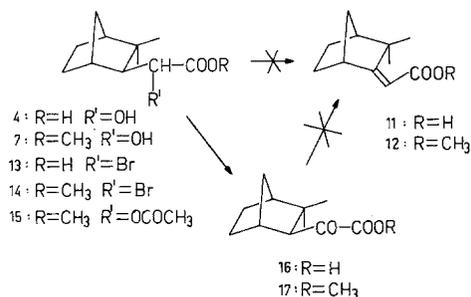
Im GC/MS-Spektrum weist **8** bei m/e 239 ein durch die Abspaltung zweier Methylgruppen entstandenes Fragment auf, der Peak bei m/e 224 deutet auf die Abspaltung einer Isopropylgruppierung hin. Verlust der Isoamylseitenkette und nachfolgende Dehydrierung ergeben das Bruchstück m/e 195. Die Fragmente m/e 153 und m/e 115 lassen auf einen Bruch des Estermoleküls zwischen alkoholischem und Carboxyl-C-Atom schließen. Die für das Isocamphansystem charakteristischen Bruchstücke scheinen bei m/e 135, 123, 108, 93, 81 und 67 auf ebenso wie im GC/MS-Spektrum von **9**. Hier tritt neben dem Molekülion (m/e 288) ein durch eine Retro-Diels-Alder-Reaktion entstandenes Fragment (m/e 203) auf. Abspaltung des Tropyliumkations läßt das Ion m/e 197 erkennen.

Die relative leichte Zugänglichkeit der α -Hydroxysäure **4** veranlaßt uns, der Frage nachzugehen, wie leicht sich **4**, resp. **7**, zur Camphenylenessigsäure (**11**), bzw. deren Methylester (**12**), dehydrati-

* Die Darstellung dieses Hydroxycarbonsäurechlorids gelang selbst unter schonenden Bedingungen nur mit schlechter Ausbeute, was vor allem durch die Nebenreaktion der alkoholischen Hydroxylgruppe mit SOCl_2 leicht zu erklären ist. Daß im vorliegenden Fall aber trotzdem zumindest ein kleiner Teil von **4** mit SOCl_2 in das isocamphananaloge Mandelsäurechlorid, das ohne nähere Charakterisierung sofort der Alkohololyse mit Isoamylalkohol unterworfen wurde, übergeführt werden konnte, beweisen nicht nur die Banden im IR-Spektrum (ν_{OH} 3485 cm^{-1} und $\nu_{\text{C=O}}$ 1795 cm^{-1}), sondern gerade auch die Bildung des Esters **8** und der Umstand, daß die α -ständige Hydroxylgruppe in **4** offenbar nicht so leicht durch Halogen zu substituieren ist, wie die Schwierigkeiten bei der Umwandlung von **4** in die entsprechende α -Bromcarbonsäure **13** erkennen ließen.

sieren ließe. Die Darstellung dieser bicyclischen Acrylsäure wurde schon mehrmals beschrieben²²⁻³⁵ aber noch nie durch Wasserabspaltung aus einer zum Bicyclus α -ständigen Carbinolgruppe.

Bei **4** als α -Hydroxysäure darf von vornherein nicht mit einer allzu großen Reaktionsfähigkeit in Hinblick auf eine Dehydratisierung gerechnet werden. Abgesehen von der Abspaltung der Hydroxylgruppe, die bei α -Hydroxysäuren nur selten möglich ist, erfordert die Dehydratisierung gleichzeitig auch die Eliminierung eines Protons vom β -ständigen C-Atom. Dieses Proton befindet sich aber an einem Kohlenstoffatom eines starren bicyclischen Systems, in dem die Umwandlung eines sp^3 -Kohlenstoffatoms in ein sp^2 -C, wie sie im Verlauf der Dehydratisierung eintreten müßte, durch die Ringspannung beträchtlich erschwert wird.



Wir haben deshalb versucht, hauptsächlich **7** zu dehydratisieren, in der Annahme, daß die Reaktion zu einem α,β -ungesättigten Ester leichter abläuft. Die Darstellung von **12** durch die üblicherweise angewandten Dehydratisierungsmethoden gelang jedoch nicht. Ebenfalls ohne Erfolg verliefen Eliminierungsversuche mit DCC/CuCl₂³⁶, DMSO³⁷, N,N-Dimethylphosphoramidichlorid in Dimethoxyethan^{38,39}, HMPA⁴⁰, Methyltriphenoxyphosphoniumiodid/HMPA⁴¹ und CuSO₄ sicc.⁴² Schließlich ließ sich **12** auch nicht aus **15** durch Acetatesterpyrolyse bei etwa 500° darstellen. Gerade dieser Befund überrascht, da Wasserabspaltungen zu Camphenderivaten sogar bei primären Alkoholen beschrieben wurden⁴³. Die Xanthogenatester-spaltung nach *Tschugaeff* wurde nicht versucht, da, wie wir schon früher zeigen konnten, auch diese Eliminierungsmethode nicht zu Camphenderivaten führt⁴⁴. Letztlich versagte auch die Dehydrohalogenierung der entsprechenden Bromderivate **13** und **14**; die Darstellung von **14** war mit guter Ausbeute aus **7** mittels Triphenylphosphin und Tetrabrommethan nach dem Verfahren von *Lee* und *Downie*⁴⁶ gelungen.

Schließlich wurde auch noch eine weitere Möglichkeit versucht, Olefine aus Alkoholen zu erhalten, nämlich die Oxidation einer Carbinolgruppe zum Keton, Überführung dieser Carbonylverbindung in das Tosylhydrazon und Eliminierung der Tosylhydrazidgruppe mittels $MeLi$ ⁴⁶. Die Oxidation von **4**, bzw. **7**, mittels Pyridinium-chlorochromat nach der Methode von *Corey*⁴⁷ zu **16**, resp. **17**, gelang mit guten Ausbeuten, ebenso die Darstellung der entsprechenden Tosylhydrazone. Die Umwandlung dieses Ketonderivates von **17** in den Camphenylidenessigsäuremethylester (**12**) mittels $MeLi$ und *TMEDA*⁴⁶ jedoch versagte. Allerdings erreichten auch die Autoren⁴⁶ bei ihrer Synthese des Barrelens nur eine Ausbeute von 12%.

In früheren Arbeiten konnte beobachtet werden⁴⁸⁻⁵⁰, daß eine Dehydratisierung ohne weiteres möglich ist, wenn sich die Hydroxylgruppe direkt am bicyclischen System und somit an einem tertiären C-Atom befindet. Ebenso verläuft die Bildung eines Camphenderivates glatt, wenn das hydroxylgruppenträgende α -C-Atom der Seitenkette tertiär ist^{51,52}. Im vorliegenden Fall hängt die OH-Gruppe jedoch an einem sekundären Kohlenstoffatom, benachbart zu einem gespannten Ringsystem. Die Tendenz zur Bildung des sekundären Carboniumions dürfte daher hier äußerst gering sein. Durch das Scheitern dieser Dehydratisierungsversuche erfahren schon früher angestellte Vermutungen, daß Verbindungen dieses Typs eine geringe Reaktionsbereitschaft zur Bildung einer Doppelbindung in Richtung Bicyclus aufweisen, eine weitere Bestätigung.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer 237 aufgenommen und die GC/Massenspektren mit dem Varian MAT 111. Für die Aufnahme der GC/Massenspektren danken wir Herrn *F. Slechta*. Die Aufnahme der ¹H-NMR-Spektren erfolgte mit Varian T 60 (*TMS*, δ -Werte in ppm).

3,3-Dimethyl-2-exo-norbornyl-glyoxal (**6**)

5,5 g (50 mmol) SeO_2 wurden unter Rühren bei 70 °C in einem Gemisch aus 50 ml Dioxan und 1 ml Wasser suspendiert, dann 8,3 g (50 mmol) **5** zugetropft und anschließend 4 h unter Rückfluß erhitzt. Das bei der Oxidation gebildete metallische Selen wurde durch zwei Faltenfilter abgetrennt, der Filterkuchen mit etwas Ether nachgewaschen und das Filtrat etwa 30 min mit Aktivkohle gekocht. Nach Beseitigung des Adsorptionsmittels wurden die Lösungsmittel auf dem Rotationsverdampfer entfernt, zum Rückstand Wasser zugesetzt und die nun rotorange gefärbte Flüssigkeit dreimal mit Ether ausgeschüttelt, wobei sich noch in geringer Menge vorhandenes Selen zwischen den Phasen sammelte. Die vereinigten Etherphasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Bei der Vakuumdestillation wird bei Sdp_{20} : 96–98° eine gelbe Flüssigkeit in einer Ausbeute von 6,8 g (75,6%) erhalten; n_D^{20} 1,489. $C_{11}H_{16}O_2$ (180,27).

MS (*m/e*, r. I.): 151 (M^+ —29, 25), 123 (100), 108 (32), 93 (22), 81 (98), 79 (26), 67 (95), 55 (52), 43 (63).

2,4-Dinitrophenylhydrazon

Gelb-orange Kristalle (aus Alkohol), Schmp. 174—177°.

$C_{17}H_{20}N_4O_5$ (360,41). Ber. C 56,65, H 5,60, N 15,55.
Gef. C 56,13, H 5,64, N 15,86.

2-(3',3'-Dimethyl-2'-exo-norbornyl)-2-hydroxyessigsäure (isocamphananalogue Mandelsäure) (4)

6 g (30 mmol) **6** wurden unter Rühren in Ether gelöst und die etherische Lösung mit 30 ml 10%iger NaOH versetzt, worauf sich ein weißer Niederschlag bildete. Das Reaktionsgemisch wurde sodann 1 h bei 20°C gerührt und anschließend der Niederschlag in warmem Wasser gelöst. Nach der Reinigung der wäßrigen Phase mit Hexan wurde mit H_3PO_4 angesäuert und der weiße Niederschlag durch dreimalige Etherausschüttelung in die organische Phase übergeführt. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels bildeten sich aus dem Rückstand nach längerem Stehenlassen bei Kühlschranktemperatur weiße Kristalle. Ausb. 4,5 g (68,2%); Spieße (aus Benzol), Schmp. 129—131° (Lit.²⁵: 113—113,8°). $C_{11}H_{18}O_3$ (198,29).

IR (KBr): ν_{OH} 3 450 cm^{-1} , $\nu_{C=O}$ 1 730 cm^{-1} , δ_{gemCH_3} 1 390 und 1 375 cm^{-1} .

1H -NMR (d_6 -DMSO): HO—C—H: 3,73 (d, *J* mit C_2 —H = 9 Hz); gem. CH_3 : 1 und 1,05 (s, je 3 H); (d_5 -Pyridin): — CH_3 : 1,23 und 1,39 (s, je 3 H); H am C_2 : 2,08 (m); H am C_1 : 2,45 (m); HO—C—H: 4,35 (d, *J* mit C_2 —H = 9 Hz); —COOH: 9,17 (s).

MS (*m/e*, r. I.): 180 (M^+ —18, 15), 162 (11), 153 (8), 137 (23), 123 (67), 109 (50), 108 (37), 93 (32), 81 (90), 67 (100), 55 (72), 43 (39), 41 (98).

Methylester (7): (mittels Diazomethan). Einsatz an **4**: 3,5 g (18 mmol). Ausb. 2 g (53%); weiße Kristalle (aus *n*-Hexan); Schmp. 84—85°. $C_{12}H_{20}O_3$ (212,32).

IR (KBr): ν_{OH} 3 465 cm^{-1} , ν_{COOR} 1 740 cm^{-1} , δ_{gemCH_3} 1 388 und 1 370 cm^{-1} .

1H -NMR (CCl_4): — CH_3 : 1,08 und 1,06 (s, je 3 H); HO—C—H: 3,99 (d, *J* mit C_2 —H = 9 Hz); $COOCH_3$: 3,76 (s, 3 H).

MS (*m/e*, r. I.): 194 (M^+ —18, 15); 179 (10); 153 (10); 135 (22); 123 (71); 109 (31); 108 (21); 93 (27); 81 (66); 67 (100); 55 (49); 43 (29); 41 (90).

Säurechlorid (mittels $SOCl_2$): 1,7 g (9 mmol) **4** wurden mit 2,8 g (= 1,7 ml, 23,5 mmol) $SOCl_2$ versetzt und wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 0,5 g (27,8%), gelbes, viskoses Öl.

IR (NaCl, liquid film): ν_{OH} 3 485 cm^{-1} , $\nu_{C=O}$ 1 795 cm^{-1} , δ_{gemCH_3} 1 384 und 1 364 cm^{-1} .

2-(3',3'-Dimethyl-2'-exo-norbornyl)-2-hydroxyessigsäureisoamylester (8)

0,5 g (5,7 mmol) Isoamylalkohol in 2 ml Pyridin wurden mit 0,5 g (2,3 mmol) isocamphananalogem Mandelsäurechlorid unter Eiskühlung versetzt, 10 min gewartet und anschließend bei 60—65° 1 h erhitzt. Darauf wurde in Eiswasser gegossen, mit 6*N*-HCl angesäuert, dreimal mit Ether ausgeschüttelt und die etherische Lösung mit 6*N*-HCl, Bicarbonatlösung und mit Wasser gewaschen. Der nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand wurde im Kugelrohr destilliert. Ausb. 0,2 g (32,8%); gelbes Öl; Sdp.₁₆: 180—185°. $C_{16}H_{28}O_3$ (268,44).

IR (NaCl, liquid film): ν_{OH} 3380 cm^{-1} , ν_{COOR} 1735 cm^{-1} , $\delta_{\text{gem.CH}_3}$ 1385 und 1364 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$: 0,87 (s, 6 H); $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$: 0,95 (s, 6 H); $-\text{OCH}_2-$, $\text{H}-\text{C}-\text{OH}$: 3,20–3,68 (m, 3 H); $\text{H}-\text{C}-\text{OH}$: 4,14 (s, 1 H).

MS (*m/e*, r. I.): 239 (3), 224 (4), 195 (6), 179 (3), 169 (28), 153 (10), 151 (40), 135 (9), 123 (27), 115 (4), 108 (71), 107 (34), 100 (6), 93 (15), 87 (10), 81 (44), 71 (62), 67 (50), 43 (100), 41 (47).

2-(3',3'-Dimethyl-2'-exo-norbornyl)-2-hydroxyessigsäurebenzylester (9)

Zur Lösung von 1,1 g (5,6 mmol) **4** in 13 ml *HMPA* wurden 8,4 mmol NaOH (als 25%ige Lösung) zugesetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 4,88 g (22,4 mmol) Benzyljodid zugesetzt und 48 h gerührt, wobei sich die Farbe der Lösung von hellgelb über orange nach dunkelbraun veränderte. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in 30 ml 5%ige HCl gegossen und zweimal mit Ether ausgeschüttelt. Die dunkelbraune, etherische Phase wurde mit Thiosulfatlösung iodfrei gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das so gewonnene braune Produkt wurde in Hexan aufgenommen und neuerlich dreimal mit Thiosulfat ausgeschüttelt. Der Rückstand nach Abziehen des Lösungsmittels wurde durch präparative Schichtchromatographie gereinigt (KGF₂₅₄ Fertigplatten 20 × 20 cm Schichtdicke 2 mm; Merck-Nr.: 5717; Laufmittel: CHCl_3 ; Laufzeit: 3,5 h; Steighöhe: 17 cm; *Rf* = 0,52). Ausb. 72 mg. Gesamtausb. 0,98 g (61,3%), gelbliches, viskoses Öl. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (288,39).

IR (NaCl, liquid film): ν_{OH} 3405 cm^{-1} , ν_{COOR} 1735 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{C}_{\text{aromat}}}$ 1600, 1580, 1500 cm^{-1} , $\delta_{\text{gem.CH}_3}$ 1385 und 1360 cm^{-1} , δ_{aromat} 740 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\text{H}-\text{C}-\text{OH}$: 3,95 (m, 1 H), $-\text{OCH}_2-$: 5,08 (s, 2 H), $\text{H}-\text{C}-\text{OH}$: 5,95 (s, 1 H), H_{arom} : 7,14 (s, 5 H).

MS (*m/e*, r. I.): 288 (2), 270 ($M^+ - 18$, 3), 203 (2), 197 (3), 179 (25), 153 (18), 151 (6), 135 (18), 123 (48), 109 (34), 108 (13), 107 (34), 93 (17), 91 (100), 85 (10), 81 (29), 77 (9), 67 (34), 66 (10), 65 (13), 43 (16), 41 (27).

1-(3',3'-Dimethyl-2'-exo-norbornyl)-glycol (10)

Zu 0,3 g LiAlH_4 in 20 ml absol. Ether wurde unter ständigem Rühren eine Lösung von 1,5 g (7 mmol) **7** in 5 ml absol. Ether zugetropft und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Weitere Aufarbeitung wie üblich. Durch Kugelrohrdestillation wird **10** in reiner Form gewonnen. Ausb. 1 g (75%). Schmp. 53 °C. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (184,31).

IR (KBr): ν_{OH} 3390 cm^{-1} , $\delta_{\text{gem.CH}_3}$ 1385 und 1365 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $-\text{CH}_3$: 1,05 und 1,11 (s, je 3 H); $\text{HO}-\text{CH}_2$: 3,51 (m, 2 H); $\text{HO}-\text{C}-\text{H}$: 3,75 (m); $\text{C}-\text{OH}$: 4,18.

MS (*m/e*, r. I.): 166 ($M^+ - 18$, 9), 153 (30), 148 (12), 135 (48), 123 (39), 109 (68), 108 (38), 93 (47), 81 (73), 67 (100), 55 (86), 43 (60).

2-Brom-2-(3',3'-dimethyl-2'-exo-norbornyl)-essigsäuremethylester (14)

2,3 g (8,4 mmol) **7**, 2,2 g (8,4 mmol) trockenes Triphenylphosphin und 4,0 g (12 mmol) CBr_4 wurden auf 80° erwärmt und bei dieser Temperatur einige Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde mit Petrolether versetzt und diese Petroletherlösung nach Entfernen des Lösungsmittels im Kugelrohr destilliert. Ausb. 1,2 g (40,3%); weiße wachsartige Masse; $\text{Sdp}_{0,1}$: 180–200°. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{BrO}_2$ (275,19).

IR (CCl₄): $\nu_{C=O}$ 1760 cm⁻¹, δ_{C-Br} 690 cm⁻¹.

¹H-NMR (CCl₄): gem. CH₃: 1,02 und 1,09 (2s zu je 3 H); —CHBr: 4,00 (m, 1 H), COOCH₃ 3,75 (s, 3 H).

MS (m/e, r.I.): 207, 205 (M⁺—68; 70/16, 16), 195 (20), 179 (10), 163 (46), 135 (69), 127 (30), 121 (28), 119 (33), 107 (60), 95 (49), 93 (69), 91 (34), 81 (51), 79 (51), 69 (43), 67 (86), 59 (30), 55 (43), 53 (35), 44 (100), 41 (66).

2-Acetoxy-2-(3',3'-dimethyl-2'-exo-norbornyl)-essigsäuremethylester (15)

2,1 g (10 mmol) **7**, 1 g (10 mmol) Acetanhydrid und 1 g (12 mmol) absol. Pyridin wurden 3 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend in Eiswasser gegossen und nach Entfernen des Pyridins durch Salzbildung mittels 6N—HCl mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden im Kugelrohr bei Sdp.₁₀ 140—145° 2,2 g (Ausb. 87,5%) eines rötlichbraunen, sehr viskosen Öles erhalten. $n_D^{22} = 1,4740$. C₁₄H₂₂O₄ (254,32).

IR (KBr, liquid film): $\nu_{C=O}$ 1750 cm⁻¹, $\delta_{gem.CH_3}$ 1375 und 1390 cm⁻¹.

¹H-NMR (CCl₄): gem. CH₃: 1,0 und 1,11 (2s zu je 3 H), CO—CH₃: 2,08 (s, 3 H), OCH₃ 3,73 (s, 3 H), CHOCOCH₃: 3,98 (m, 1 H), *endo*-H am C₂: 2,21 (m, 1 H), C₁—H: 2,55 (m, 1 H).

MS (m/e, r. I.): 213 (M⁺—41, 11), 195 (42), 179 (17), 163 (17), 151 (25), 135 (40), 123 (70), 108 (28), 93 (36), 81 (31), 67 (33), 55 (39), 41 (100).

2-(3',3'-Dimethyl-2'-exo-norbornyl)-2-oxoessigsäure (16)

3 g (15 mmol) **4** in 20 ml absol. CH₂Cl₂ wurden unter starkem Rühren zu 4,8 g (22 mmol) Pyridiniumchlorochromat (PCC) in ebenfalls 20 ml absol. CH₂Cl₂ zugesetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wurde Wasser zugegeben und mit Ether extrahiert. Die neutral reagierende organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet und der Rückstand nach Verdampfen des Lösungsmittels im Kugelrohr bei Sdp.₁₀ 170—180° destilliert. Grün-gelb gefärbtes, sehr viskoses Öl. Ausb. 400 mg (13,5%); $n_D^{20} 1,4916$. C₁₁H₁₆O₃ (196,25).

IR (KBr, liquid film): ν_{OH} 3500 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$ 1750 und 1720 cm⁻¹.

¹H-NMR (CCl₄): gem. CH₃: 1,00 und 1,18 (2s zu je 3 H), C₁—H: 2,50 (m, 1 H), C₂—H: 2,98 (m, 1 H), COOH: 9,67 (s, breit, 1 H).

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Orange Plättchen (aus Alkohol), Schmp. 120°.

C₁₇H₂₀N₄O₆ (376,38). Ber. C 54,25, H 5,36, N 14,89.

Gef. C 54,32, H 5,31, N 15,01.

2-(3',3'-Dimethyl-2'-exo-norbornyl)-2-oxo-essigsäuremethylester (17)

Wie vorhin angegeben wurden eingesetzt und verarbeitet: 5,5 g (26 mmol) **7**, 8,3 g (38 mmol) PCC und insgesamt 40 ml absol. Acetonitril. Sdp.₁₀ 140—160° im Kugelrohr; grüngelbes Öl. Ausb. 3,41 g (62,6%); $n_D^{20} 1,4822$. C₁₂H₁₈O₃ (210,25).

IR (KBr, liquid film): $\nu_{C=O}$ 1760 und 1740 cm⁻¹, $\delta_{gem.CH_3}$ 1400, 1380 cm⁻¹.

¹H-NMR (CCl₄): gem. CH₃: 0,88 und 1,25 (2s, je 3 H), C₁—H: 2,45 (m, 1 H), C₂—H: 2,78 (m, 1 H), COOCH₃: 3,81 (s, 3 H).

MS (m/e, r. I.): 210 (M⁺, 2), 195 (2), 167 (8), 151 (41), 135 (10), 123 (100), 107 (23), 95 (7), 93 (13), 91 (7), 81 (57), 67 (59), 55 (20), 44 (34), 41 (30).

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Hellgelbe Kristalle (aus Alkohol); Schmp. 235°.

C₁₈H₂₂N₄O₆ (390,44). Ber. C 55,37, H 5,69, N 14,35.

Gef. C 55,40, H 5,54, N 14,17.

Tosylhydrazon: 2,7 g (12,9 mmol) **17**, 2,39 g (12,9 mmol) Tosylhydrazid und 25 ml EtOH wurden 4 h unter Rückfluß erhitzt, wie üblich aufgearbeitet und aus MeOH: Ethylacetat = 1:3 umkristallisiert. Weiße Kristalle, Schmp. 105—108°. Ausb. 1,91 g (21,0%). C₁₉H₂₆N₂O₄S (378,49).

¹H-NMR (d₆-Aceton): *exo*-CH₃: 0,60 (s, 3 H), *endo*-CH₃: 1,20 (s, 3 H), arom. CH₃: 2,49 (s, 3 H), —CH=N—: 3,10 (m, 1 H), COOCH₃: 3,9 (s, 3 H).

Literatur

- 1 14. Mitt.: Buchbauer, G., Wiedenhorn, M., Mh. Chem. **111**, 1299 (1980).
- 2 Teil der Diplomarbeit von W. Pernold, Universität Wien 1979.
- 3 Teil der Diplomarbeit von D. Rassel, Universität Wien 1980.
- 4 Teil der Diplomarbeit von B. Blach, Universität Wien 1981.
- 5 Ariens, E. J., Fortschr. Arzneim.-Forsch. **10**, 429 (1966); Pure & Appl. Chem. **19**, 187 (1969).
- 6 Kutter, E., Arzneimittelenwicklung, S. 92. Stuttgart: G. Thieme. 1978.
- 7 Buchbauer, G., Hana, G. W., Koch, H., Arch. Pharm. **311**, 24 (1978).
- 8 Krieger, H., Arzneim.-Forsch. **18**, 129, 324, 487 (1968).
- 9 Buchbauer, G., Arzneim.-Forsch. **29**, 1500 (1979).
- 10 Erhart, G., Ruschig, H., Arzneimittel, 2. Aufl. Weinheim: Verlag Chemie. 1971.
- 11 Macht, D. I., J. Amer. Pharm. Assoc. **11**, 882, 897 (1922).
- 12 Brock, N., Kühas, E., Lorenz, D., Arzneim.-Forsch. **2**, 165 (1952).
- 13 Funcke, A. B. H., Ernsting, M. J. E., Rekker, R. F., Nanta, W. T., Arzneim.-Forsch. **3**, 503 (1953).
- 14 Erhart, G., Ruschig, H., Arzneimittel, 2. Aufl., Bd. 2, S. 64 und 85.
- 15 Buchbauer, G., Hana, G. W., Koch, H., Mh. Chem. **107**, 387 (1976).
- 16 Riley, H. L., Morley, J. F., Friend, N. A. C., J. Chem. Soc. **1932**, 1875.
- 17 Rüedi, P., Eugster, C. H., Helv. Chim. Acta **60**, 1233 (1977).
- 18 Kadaba, P. K., Synthesis **1971**, 316.
- 19 Vowinkel, E., Chem. Ber. **99**, 1479 (1966).
- 20 Shaw, J. E., Kumerth, D. C., Sherry, J. J., Tetrahedron Lett. **1973**, 689.
- 21 Pfeffer, P. E., Foglia, T. A., Barr, P. A., Schmeltz, I., Silbert, L. S., Tetrahedron Lett. **1972**, 4065.
- 22 Langlois, G., Ann. Chim. [9] **12**, 193 (1919).
- 23 Langlois, G., Bull. Soc. Chim. Fr. **1927**, 386.
- 24 Hasselstrom, T., Hampton, B. L., J. Amer. Chem. Soc. **61**, 3445 (1939).
- 25 LoCicero, J. C., Johnson, R. T., J. Amer. Chem. Soc. **74**, 2094 (1952).
- 26 Normant, H., Maitte, P., Bull. Soc. Chim. Fr. **1956**, 1439.
- 27 Abraham, A. N., Vilkas, M., Bull. Soc. Chim. Fr. **1960**, 1450.
- 28 Abraham, A. N., Ann. Chim. **5**, 961 (1960).
- 29 Treibs, W., Ortmann, H., Chem. Ber. **93**, 545 (1960).
- 30 Graf, R., Biener, H., Angew. Chem. **75**, 857 (1963).
- 31 Nayak, U. R., Dev, S., Tetrahedron **19**, 2269 (1963).
- 32 Finnegan, R. A., McNees, R. S., J. Org. Chem. **29**, 3234 (1964).
- 33 Vaughan, W. R., Wolinsky, J., Dueltgen, R. R., Grey, S., Seichter, F. S., J. Org. Chem. **35**, 400 (1970).
- 34 Mariani, E., Schenone, P., Farmaco, Ed. Sci. **29**, 113 (1974).
- 35 Gream, G. E., Pincombe, C. F., Austr. J. Chem. **27**, 543 (1974).
- 36 Corey, E. J., Andersen, N. H., Carlson, R. M., Paust, J., Vedejo, E., Vlattas, I., Winter, R. E. K., J. Amer. Chem. Soc. **90**, 3245 (1968).

- ³⁷ *Traynelis, V. J., Hergenrother, W. L., Livingston, J. R., Valicenti, J. A.*, J. Org. Chem. **27**, 2377 (1962); *Traynelis, V. J., Hergenrother, W. L.*, J. Org. Chem. **29**, 221 (1964).
- ³⁸ *Götz, T.*, Dtsch. Patent 855 248 (1952); Chem. Abstr. **48**, 11481 (1954).
- ³⁹ *Walsh, E. N., Toy, A. D. F.*, Inorg. Synth. **7**, 69 (1963).
- ⁴⁰ *Monson, R. S., Priest, D. N.*, J. Org. Chem. **36**, 3826 (1971).
- ⁴¹ *Hutchins, R. O., Hutchins, M. G., Milewski, C. A.*, J. Org. Chem. **37**, 4190 (1972).
- ⁴² *Hoffmann, R. V., Bishop, R. D., Fitch, P. M., Hardenstein, R.*, J. Org. Chem. **45**, 917 (1980).
- ⁴³ *Brieger, G.*, Tetrahedron Lett. **1963**, 1949.
- ⁴⁴ *Buchbauer, G.*, Mh. Chem. **109**, 289 (1978).
- ⁴⁵ *Lee, J. B., Downie, I. M.*, Tetrahedron **23**, 359 (1967).
- ⁴⁶ *Jefford, Ch. W., Wallace, T. M., Acar, M.*, J. Org. Chem. **42**, 1654 (1977).
- ⁴⁷ *Corey, E. J., Suggs, J. W.*, Tetrahedron Lett. **1975**, 2647.
- ⁴⁸ *Buchbauer, G.*, Tetrahedron Lett. **1977**, 7.
- ⁴⁹ *Rani Bai, P., Ghatge, B. B., Bhattacharyya, S. C.*, Tetrahedron **22**, 907 (1966).
- ⁵⁰ *Vaughan, W. R., Teegarden, D. M.*, J. Amer. Chem. Soc. **96**, 4902 (1974).
- ⁵¹ *Buchbauer, G.*, in Vorbereitung.
- ⁵² *Arrighetti, S., Vajna, E., Cesca, S.*, Ital. Patent 885 569 (1971); C.A. **86**, 106 057 g (1977).