

ZUR STEREOCHEMIE DER REFORMATZKY-REAKTION IN DER NORBORNANON- UND NORBORNENON-REIHE

F. LAURIA,* V. VECCHIETTI,* W. LOGEMANN,* G. TOSOLINI† und E. DRADI†

Institut "Carlo Erba per Ricerche Terapeutiche", Organisch-chemisches
und physikalisch-chemisches† Laboratorium, Milan, Italy

(Received in Germany 29 March 1969; Received in the UK for publication 1 May 1969)

Zusammenfassung— Es wird die Stereochemie der Kondensationsprodukte zwischen Norbornanon bzw. Norbornenon und Bromessigsäureäthylester und α -Brombuttersäureäthylester nach Reformatzky und Phenylelessigsäure nach Ivanoff untersucht. Die *exo*-Konfiguration der Alkylsubstituenten herrscht vor, wie aus den NMR Spektren hervorgeht. Ebenfalls wird auf den Einfluss, den die Natur der Esterkomponenten der α -Brombuttersäure auf das Verhältnis der Diastereomeren *erythro*, *threo* ausübt, hingewiesen.

Abstract—The stereochemistry of the reaction of norbornanone and norbornenone with ethyl bromacetate and ethyl α -brombutyrate according to Reformatzky and with phenylacetic acid according to Ivanoff has been studied. The preferential *exo*-configuration of the alkyl-substituent has been shown in the light of NMR spectra. The influence of α -bromobutyric acid esters on the ratio between *erythro* and *threo* diastereoisomers has been shown.

DIE STEREOCHEMIE der Verbindungen, die sich bei der Reformatzky-Reaktion bilden, hängt von der Struktur des angewandten Ketons und des α -Halogenesters ab. Wenn man ein Keton, dessen Carbonylkohlenstoff nach der Reaktion asymmetrisch wird, mit einem α -Halogenester reagieren lässt, dessen Halogen an einem asymmetrischen C-Atom sich befindet, bilden sich als Reaktionsprodukte Diastereoisomere, deren Isomeren-Verhältnis mit der sterischen Natur der Reaktionskomponenten variiert.^{1,2}

Unsere Untersuchungen betreffen die Reaktion von Norbornanon und Norbornenon mit Bromessigsäureester, α -Brombuttersäureester und Phenylelessigsäure. Hier bei bildet sich ein neues Kohlenstoff-Asymmetriezentrum aus, infolgedessen können sich die gebildete OH-Gruppe und die Seitenkette in Bezug auf das Ringsystem des Norbornans und des Norbornens in *endo* oder *exo* Stellung orientieren.

Reformatzky-Reaktion zwischen Nor-bornanon-Nor-bornenon und Bromessigsäure-äthylester

Bei dieser Reaktionsfolge können keine Diastereoisomere auftreten, aber es können sich Verbindungen der *endo*- oder *exo*-Reihe oder ein Gemisch beider Formen bilden. Die Reaktion zwischen Norbornanon und Bromessigsäureäthylester führt zu einem einheitlichen Produkt (I) in hoher Ausbeute, wie aus der Gaschromatographie hervorgeht. Einen analogen Fall hat kürzlich Mousseron-Canet³ bei der Reformatzky-Reaktion mit O-Methylöstron beschrieben. Dagegen ergibt dieselbe Reaktion zwischen Norbornenon und Bromessigsäureäthylester ein Gemisch zweier Produkte (nach Verseifung II und III als Säuren) in einem Verhältnis 90:10; sie können durch

Säulenchromatographie über Kieselgel aufgetrennt werden. Beide Verbindungen haben dieselbe analytische Zusammensetzung und zeigen dieselben funktionellen Gruppen im IR Spektrum. Durch Hydrierung (siehe Abb. 1) verwandelt sich die Verbindung II in I, woraus folgt, dass I und II dieselbe sterische Struktur besitzen müssen.

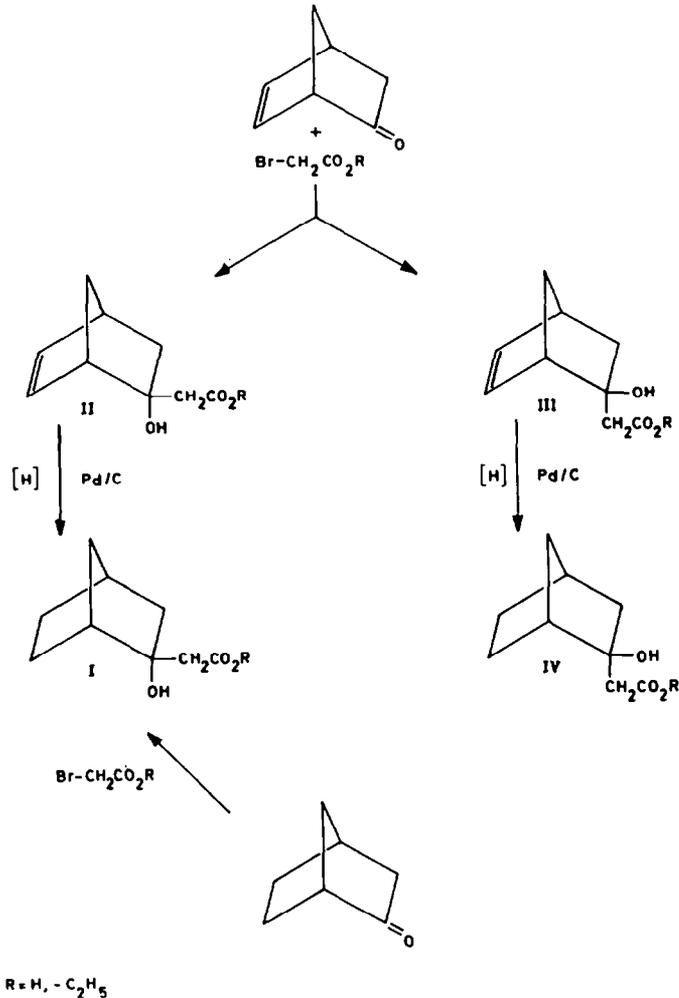


ABB. 1

Die Struktur selbst kann man aus dem NMR-Spektrum ableiten (Abb. 2). Während bei dem Produkt II die Absättigung der Doppelbindung eine Verschiebung des "chemical shift" des Signals der CH₂-Gruppe der Seitenkette um 0.2 ppm nach höherem Feld bewirkt (von 2.64 nach 2.44 ppm), erfolgt bei dem Hydrierungsprodukt von III, der Verbindung IV, eine Verschiebung von 0.11 ppm nach tieferem Feld (von 2.38 nach 2.49 ppm).

Auf Grund der Literaturdaten⁴ erlaubt diese Feststellung die Zuteilung der Verbindung I und II zur *exo*-Reihe und konsequenterweise III und IV zur *endo*-Reihe. Die Benennung *exo* und *endo* bezieht sich auf die $-\text{CH}(\text{R})-\text{COOH}$ Gruppe in Stellung 2 des Norbornan- bzw. Norbornen-Ringes.

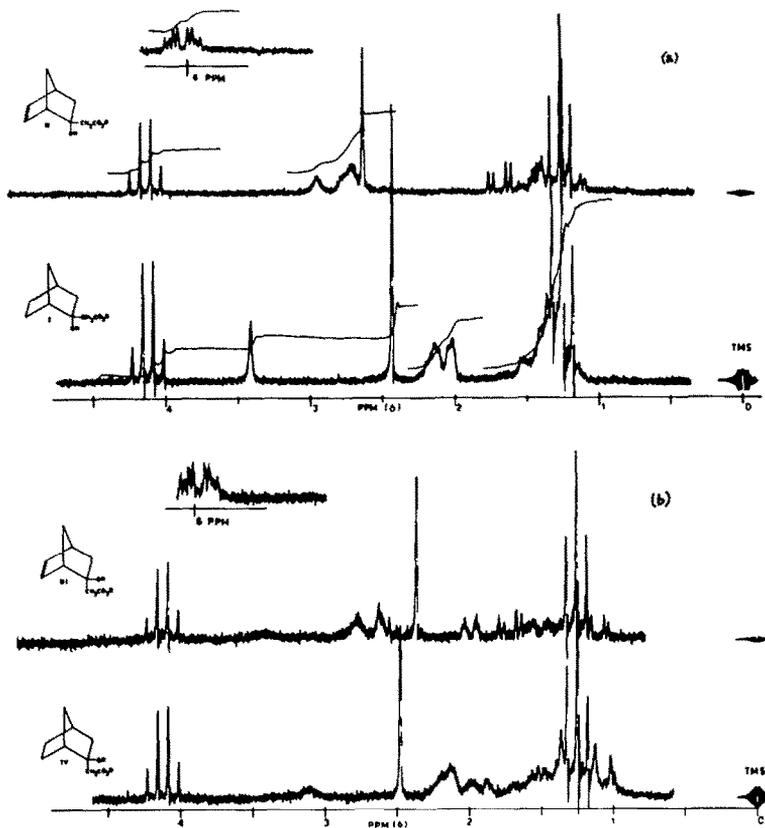


ABB. 2 (a) 100 Mhz NMR Spektrum der *exo*-Form;
(b) 100 Mhz NMR Spektrum der *endo*-Form.

Reformatzky-Reaktion zwischen Norbornanon-Nor-bornenon und α -Brombuttersäureäthylester

Auf Grund der vorhergehenden Resultate kann man bei der Reaktion zwischen Norbornanon und α -Brombuttersäureäthylester eine Form und zwar die *exo*-Form erwarten, während bei der Reaktion zwischen Norbornenon und α -Brombuttersäureäthylester beide Formen *exo* und *endo* auftreten sollten. Für jede dieser Formen ist die Bildung von Diastereoisomeren vorauszusehen.

Der Ester, der bei der Reaktion mit Norbornanon erhalten wird, besteht nach den Daten der Gaschromatographie aus zwei Verbindungen im Verhältnis 60:40. Nach der Verseifung und Auftrennung der Säuren durch fraktionierte Kristallisation erhält

man eine Verbindung mit dem Schmelzpunkt 92–93° (V) und eine andere mit dem Schmelzpunkt 149–151° (VI), siehe Abb. 3.

Aus Normonenon entstehen bei dieser Reaktion dagegen zwei Paare von Verbindungen, von denen wir nach Verseifung das vorherrschende Paar, 90% gaschromatographisch bestimmt, durch fraktionierte Kristallisation der Cyclohexylaminsalze isoliert haben. Die beiden Komponenten des isolierten Paares, die im Verhältnis 60:40 vorhanden sind, wurden als Säuren durch fraktionierte Kristallisation aufgetrennt. Die Schmelzpunkte der Säuren sind 79–80° (VII) und 115–117° (VIII).

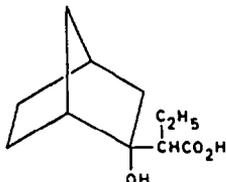
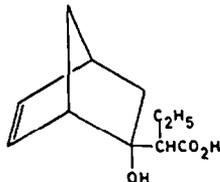


ABB. 3 V and VI



VII and VIII

Durch Hydrierung von VII und VIII entstehen die Verbindungen V bzw. VI, das beweist, dass V und VII sowie VI und VIII dieselbe sterische Struktur und Konformation besitzen. Auch in diesem Fall haben wir die Zuteilung zu der *exo* bzw. *endo*-Reihe in gleicher Weise mittels NMR-Spektrums durchgeführt. Auf Grund der Verschiebung des "chemicals shift" der CH-Seitenkettengruppe kann man V und VI ebenso wie VII und VIII der *exo*-Reihe zuordnen.

Weiter kann man schliessen, dass V und VI sowie VII und VIII Diastereoisomere sein müssen.

Die bevorzugte Konfiguration, d.h. die Struktur der kleinsten sterischen Hinderung für beide diastereoisomeren Formen, *erythro* und *threo*, zeigt Abb. 4. "*Erythro*" bedeutet jene Konfiguration, bei der die Hydroxyl- und Carboxyl-Gruppe auf derselben Seite und die Äthylgruppe und der hydroaromatische Ring gegenüber ebenfalls auf derselben Seite stehen. "*Threo*" bezeichnet das andere Diastereoisomere.

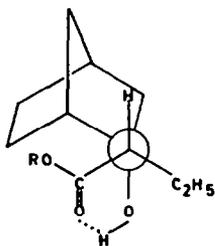
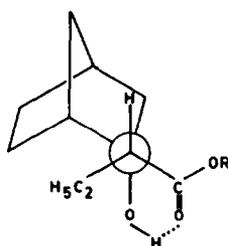


ABB. 4

ERYTHRO



THREO

Bei der *erythro*-Form beträgt der Abstand zwischen der C—O Gruppe und der O—H Gruppe ca. 1.7 Å, während bei der *threo*-Form dieselbe Entfernung ca. 2.1 Å ist. Das lässt für die *erythro*-Form eine stärkere molekulare Bindung zwischen den zitierten Molekülgruppen voraussehen als bei dem *threo* Diastereoisomeren und infolgedessen eine stärkere Acidität der Carboxylgruppe der *erythro*-Form. Die Existenz einer

solchen Bindung wird auch durch den Wert der Absorption der (O—H) Bande bewiesen. Für alle vier Verbindungen tritt eine breite Bande bei 3520 cm^{-1} auch in verdünnter Tetrachlorkohlenstofflösung auf, allerdings ist keine Unterscheidung der beiden Diastereoisomere auf Grund dieser Daten möglich. Aus diesem Grund haben wir die Messung der pK -Werte herangezogen.⁵

Die potentiometrische Titration ergibt für V einen Wert von 4.07 und für VI einen Wert von 4.24. Das bedeutet, dass in der Verbindung V die intermolekulare Bindung C—O H—O stärker ist und somit dieser Verbindung die *erythro*-Form zukommt. Im Gegensatz zu diesen Verbindungen ist der pK -Wert der Verbindung I 4.148, d.h. die Acidität ist geringer. Die intermolekulare Bindung zwischen C—O H—O ist bei den Verbindungen V und VI stärker.

Wenn dieser Einfluss der intermolekularen Bindung nicht existiere, würde der induktive Einfluss der Äthylgruppe und sein raumfüllender Effekt⁶ eine geringere Acidität erwarten lassen als sie die Verbindung I besitzt.

TABELLE 1. IONISATIONS-KONSTANTEN VON NORBORNAN-DERIVATEN

| Verbindung | mol. Konz. | pH bei Halb- Neutralisation | pK_a (25°) |
|------------|--------------------|-----------------------------------|-----------------|
| II | 5×10^{-3} | 4.43 | 4.40 ± 0.01 |
| III | 5×10^{-3} | 4.52 | 4.49 ± 0.02 |
| I | 5×10^{-3} | 4.47 | 4.48 ± 0.01 |
| IV | 2×10^{-3} | 4.56 | 4.56 ± 0.02 |
| VI | 5×10^{-3} | 4.08 | 4.07 ± 0.01 |
| V | 2×10^{-3} | 4.22 | 4.24 ± 0.04 |

Die Struktur der Verbindungen VII und VIII, die durch Hydrierung in V und VI übergeben, ist somit auch als *erythro* bzw. *threo*-Form festgelegt.

Reaktion zwischen Norbornanon-Norbornenon und Phenyllessigsäure nach Ivanoff

Die Kondensation von Norbornanon und Norbornenon nach Ivanoff hat die vorangehenden Feststellungen bestätigt. In der Tat ergibt Norbornanon ein Reaktionsprodukt (IX), nachgewiesen durch Dünnschicht-Chromatographie und Gaschromatographie, das nach NMR-Analyse aus zwei Komponenten besteht.

Norbornenon liefert dagegen zwei Produkte (X und XI) im Verhältnis 95 : 5, welche sich durch Säulen-Chromatographie trennen lassen.

Die in grösserer Menge anfallende Verbindung (X) geht durch Reduktion in (XI) über. Das NMR-Spektrum zeigt zwei Signale, Singulets bei 3.86 und 3.915 ppm (relative Intensität 1 : 2), die der Gruppe =CH -zuzuschreiben sind. Das Studium des Spektrums der Verbindung IX offenbart ebenfalls die Existenz zweier Signale, beide Singulets, bei 3.62 und 3.73 ppm (relative Intensität 1 : 2). Die Verschiebung nach höherem Feld um 0.24 bzw. 0.18 ppm für die beiden "peaks" erlaubt die Annahme in Analogie mit den vorher vorgebrachten Daten, dass die Verbindungen (IX und X) hinsichtlich der Seitenkette die Struktur *exo* besitzen (Gemisch von *threo* und *erythro*).

Die Verbindungen XI, die in NMR-Spektrum zwei Singulets bei 3.46 und 3.47 ppm

(Intensität 1 : 1) aufweist, geht durch Reduktion in XII über, auch diese Verbindung zeigt zwei Singulett bei 3.72 und 3.76 ppm Auf Grund der Verschiebung der beiden "peaks" nach tieferem Feld um 0.26 und 0.29 ppm kann man den Verbindungen XI und XII die *endo*-Konfiguration zuschreiben.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass zwischen Bromessigsäureäthylester, α -Brombuttersäureäthylester und Phenyllessigsäure mit Norbornanon sich die *exo*-Form bildet, während mit Norbornenon neben einer vorherrschenden Menge *exo*-Form eine kleine Menge der *endo*-Form auftritt. Das kann man mit Hilfe der Raummodelle folgendermassen erklären: im ersten Fall ist die *exo*-Form die bevorzugte Form, weil der Angriff an die CO-Gruppe eines alicyclischen Systems (Norbornanon) von der am wenigsten sterisch gehinderten Seite der CO-Gruppe erfolgen muss. Bei Norbornenon, wo neben der *exo*-Form auch eine kleine Menge *endo*-Form entsteht, ist der Angriff weniger sterisch gehindert im Vergleich zum Norbornanon, was wir auf die Anwesenheit der Doppelbindung zurückführen, wie aus dem Molekül-Modellen hervorgeht.

Wie vorangehend beschrieben, dominiert bei den Säuren, die nach der Verseifung der Reaktionsprodukte der *exo* Reihe mit Norbornanon und α -Brombuttersäureäthylester resultieren, die *erythro* Form. Eine solche Stereoselektivität hat man als Konsequenz der basischen Esterverseifung angesehen⁷ oder auch als eine "Äquilibrierung" der beiden Diastereoisomere während der Reformatzky-Reaktion.⁸ In unserem Fall glauben wir, dass andere Effekte vorherrschend sind.

Die basische Verseifung ändert in der Tat nicht das Verhältnis der Diastereoisomeren und die Versuche durch Äquilibrierung nach der Methode von Canceill⁸ ausgehend von den Magnesium-Derivaten der beiden Diastereoisomeren das Verhältnis zu variieren, haben kein Resultat gezeigt.

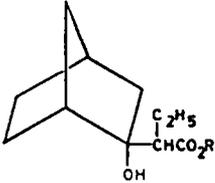
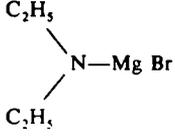
Vielmehr ist anzunehmen, dass sterische Effekte, hervorgerufen durch die Molekulgruppe in α -Stellung der Säure, einen Einfluss ausüben.⁹

Darüber hinaus haben wir einen weiteren Faktor aufgefunden, der das Verhältnis der Diastereoisomeren beeinflusst, nämlich die Natur der Estergruppe. Wir haben mit verschiedenen Estergruppen nach der klassischen Methode von Reformatzky gearbeitet sowie nach der Methode von Hauser¹⁰ mit Lithiumamid und nach der Methode von Sisido¹¹ mit Brom-magnesiumdiäthylamid. Die erhaltenen Daten sind in der Tabelle 1 aufgezeichnet.

Wie aus der Tabelle 2 hervorgeht, geht das Verhältnis *erythro-threo* 3 : 2 bei der Reaktion zwischen Norbornanon und α -Brombuttersäureäthylester, wenn man an Stelle des Äthylesters den *t*-Butylester einsetzt, in 2 : 3 über. Dieser Unterschied wird noch eindrucksvoller, wenn man Lithiumamid als Kondensationsmittel anwendet. Das Verhältnis 1 : 1 im Falle von α -Brombuttersäureäthylester ändert sich in 1 : 2, wenn man den *t*-Amylester oder den *t*-Butylester nimmt. Wenn man die Erhitzungsdauer bei der Reformatzky-Reaktion zwischen Norbornanon und α -Brombuttersäureäthylester über 6 Stunden ausdehnt, nimmt die Ausbeute ab, und es lässt sich eine andere Verbindung isolieren, die keine Hydroxylgruppe mehr enthält; es handelt sich um ein γ -Lakton (XIII). Die Struktur dieser Verbindung ist durch folgende Reaktionen geklärt worden (Abb.5).

Die funktionellen Gruppen sind durch das IR-Spektrum bestätigt worden, die Stereochemie dieser Verbindung haben wir nicht weiter bearbeitet.

TABELLE 2

|  | Reformatzky* | | LiNH ₂ | |  | |
|---|---------------------|-------------------|---------------------|-------------------|--|-------------------|
| | % <i>erythro</i> | % <i>threo</i> | % <i>erythro</i> | % <i>threo</i> | % <i>erythro</i> | % <i>threo</i> |
| R = —CH ₂ —CH ₃ | 58 | 42 | 50 | 50 | 58 | 42 |
| R = —CH <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 10px;"> $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ </div> | 56 | 44 | 47 | 53 | 58 | 42 |
| R = —C—CH ₃ <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 10px;"> $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$ </div> | 40 | 60 | 30 | 70 | 42 | 58 |
| R = —C—CH ₃ <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 10px;"> $\begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$ </div> | 40 | 60 | 35 | 65 | 44 | 56 |

* Die Reaktion wurde in Methylchlorid durchgeführt. Reaktionsdauer: 24 Stdn.

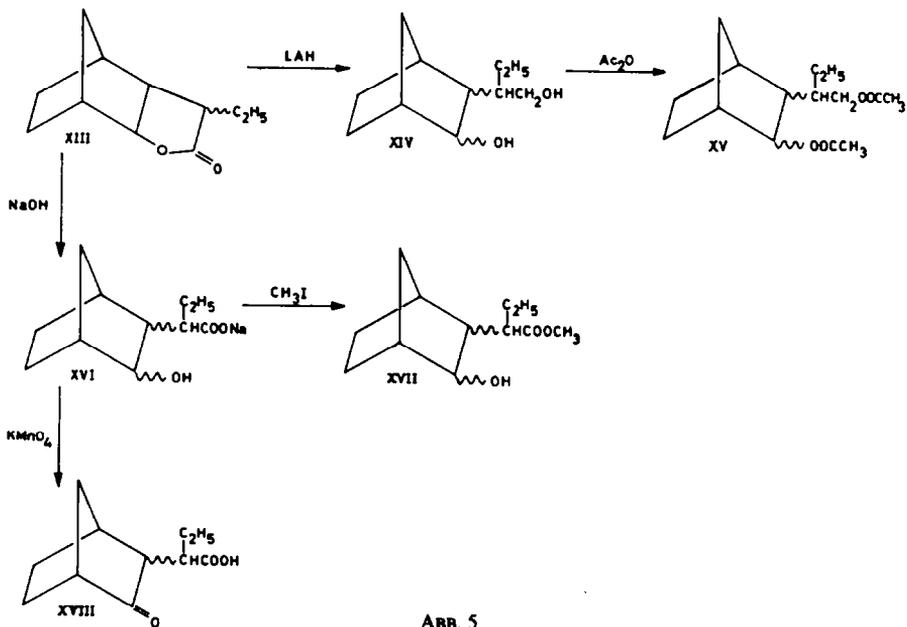


ABB. 5

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Sie wurden mit dem Schmelzpunktsapparat "Tottoli" bestimmt. Die IR Spektren wurden mit dem "Perkin-Elmer" 125 aufgenommen und die NMR Spektren mit einem Varian HA-100 Spektrometer im "Frequenz sweep" Verfahren. Die Werte sind S-Werte und wurden auf Tetramethylsilan (TMS) $\delta = 0$, als inneren Standard, bezogen.

Die gaschromatographischen Bestimmungen wurden mit dem Gaschromatographen "Carlo Erba" GB durchgeführt, mit einem Flammen-Ionisations-Detektor und einer Stahlkolonne (400 cm \times 0,2), mit Carbowax 20M 3% Gaschrom P gefüllt; Temp. der Kolonne max. 160°.

Die pH-Werte wurden mit dem Potentiometer "Radiometer" PH 26 in wässriger Lösung bei einer Temperatur von 25° bestimmt und die Lösungen mit 0,1 n KOH (CO₂ frei) titriert. Die Werte der so erhaltenen Ionisations-Konstanten (*pK*) sieht man in Tabelle 1.

exo-(2-Hydroxy-norborn-2-yl)-essigsäure (I). Eine Lösung von 11 g (0,1 Mol) Norbornanon und 18,4 g (0,1 Mol) Bromessigsäureäthylester in 60 ml Benzol wurden innerhalb einer Stunde tropfenweise zu 7,2 g aktiviertem Zink in 40 ml kochendem Benzol hinzugegeben. Es wurde weitere 3 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 10% Schwefelsäure wurde die organische Schicht mit Wasser und 5% Sodalösung gewaschen. Bei Verdampfen der Benzollösung blieben 14,3 g zurück, Sdp 80°/0,4 mm. Die destillierte Substanz wurde mit 80 ml 5% Natronlauge in 80% Methanol in der Hitze verseift und der Rückstand der verseiften Lösung mit Salzsäure angesäuert. Die erhaltene Säure (I) wurde aus Cyclohexan umkristallisiert, 7,9 g Schmp. 102–103° (C₉H₁₄O₃ (170,20) Ber: C, 63,51; H, 8,29; O, 28,20. Gef: C, 63,41; H, 8,34; O, 27,95%); NMR Spektrum (CCl₄) als Äthylester, siehe Abb. 2: 4,07 (2H, Quartett *J* = 7 c/s, O—CH₂—CH₃) 3,39 (1H, Singulett, OH), 2,44 (2H, die Methylenprotonen in 2 sichtbar als Singulett), 1,26 (3H, Triplett *J* = 7 c/s, CH₃) IR: $\nu_{\max}^{\text{CCl}_4}$ (cm⁻¹): 3535 (OH); 1720 (C=O).

(2-Hydroxy-norborn-5-en-2-yl)essigsäure. Unter denselben Bedingungen wie vorangehend beschrieben wurden 10,8 g (0,1 Mol) Norbornanon umgesetzt. Ausbeute: 9,1 g des Isomerenmisches II und III, Siedepunkt 90°/0,8 mm, Verhältnis der Isomeren *exo-endo* 90:10, gaschromatographisch analysiert. Diese Mischung wurde an einer Kieselgel-Säule aufgetrennt (aus Benzol/Äthylacetat/Eisessig 130:24:1); die in üblicher Weise verseiften Komponenten ergaben:

exo-(2-Hydroxy-norborn-5-en-2-yl)-essigsäure II. Schmelzpunkt 56–57° (kristallisiert aus Cyclohexan) (C₉H₁₂O₃ (168,9) Ber: C, 64,27; H, 7,19; O, 28,54. Gef: C, 64,19; H, 7,18; O, 28,7%) NMR-Spektrum II (CCl₄ als Äthylester (siehe Abb. 2): 6,08 (2H Multiplett mit acht "peaks", H₅ und H₆ Protonen. Strahlung bei 2,73 verursacht "collaps" des Multipletts zu einem AB-Typus *J* = 5,9 c/s, jeder Wert in dem nicht entkoppelten System war nochmals aufgespalten: *J*₁₋₆ und *J*₄₋₅ = 3,0 c/s. Bei sehr niedrigem "sweep" wurde eine kleinere Aufspaltung festgestellt: *J*_{6-7a} und *J*_{5-7a} \approx 0,5 c/s), 4,08 (2H Quartett *J* = 7 c/s, O—CH₂—CH₃), 2,95 (1H, Singulett, tertiäre OH), 2,73 (2H, breite Multipletts "bridgehead" Protonen), 2,64 (2H, die Methylenprotonen erscheinen als Singulett), 1,71 (1H, Doublett von Doublett *J*_{3x3n} = 12,5 c/s *J*_{3x4} = 3,5 c/s C₃ *exo*-Proton), 1,26 (3H, Triplett *J* = 7 c/s, CH₃). IR: $\nu_{\max}^{\text{CCl}_4}$ (cm⁻¹): 3525 (OH), 1717 (C=O).

endo-(2-Hydroxy-norborn-5-en-2-yl)essigsäure III. Schmelzpunkt 103–105° (kristallisiert aus Cyclohexan) (C₉H₁₂O₃ (168,9) Ber: C, 64,27; H, 7,19; O, 28,54. Gef: C, 64,34; H, 7,20; O, 28,69%); NMR Spektrum III (als Äthylester) (CCl₄) (Abb. 2): 5,97 (2H, Multiplett mit acht "peaks", C₅ und C₆, olefinisches Protonen), 4,06 (2H, Quartett, *J* = 7 c/s, O—CH₂—CH₃), 2,38 (2H, Singulett, Seitenkettemethylen), 1,72 (1H, A-Teil von einem AB-Typus, jeder "peak" des Systems tritt als Doublett auf, C₃ *exo*-Proton. *J*_{3x3n} = 12,0 c/s; *J*_{3x4} = 3,25 c/s. Strahlung bei 2,76 c/s verursacht "collaps" des doppelten Doubletts zu einem Doublett *J* = 12,0 c/s), (1H, breite Multiplett, C₄ "bridgehead" Proton). 1,26 (3H, Triplett *J* = 7 c/s, CH₃); IR: $\nu_{\max}^{\text{CCl}_4}$ (cm⁻¹): 3523 (O—H), 1714 (C=O).

endo-(2-Hydroxy-norborn-2-yl)essigsäure IV. Diese Verbindung wurde durch Reduktion von III mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Tierkohle als Katalysator in abs. Äthanol erhalten. Schmelzpunkt 108–109°, aus Cyclohexan kristallisiert. (C₉H₁₄O₃ (170,20). Ber: C, 63,51; H, 8,29; O, 28,20. Gef: C, 63,48; H, 8,35; O, 28,02%); NMR Spektrum IV (als Äthylester) (CCl₄). siehe Abb. 2: 4,07 (2H, Quartett, *J* = 7 c/s, O—CH₂—CH₃), 2,49 (2H, Singulett, Seitenkettemethylen) 1,26 (3H, Triplett, *J* = 7 c/s, CH₃). IR: $\nu_{\max}^{\text{CCl}_4}$ (cm⁻¹): 3529 (O—H), 1715 (C=O).

exo-(2-Hydroxy-norborn-2-yl)buttersäure. 11 g (0,1 Mol) Norbornanon wurden mit 21,5 g (0,11 Mol) α -Brombuttersäureäthylester wie in den ersten Beispielen umgesetzt. Ausbeute 19,2 g. Siedepunkt 90–100°/0,8 mm. Diastereomerengemisch Va und VIa, Verhältnis 60:40, bestimmt durch Gaschromatographie.

Nach Verseifung wurde aus CCl_4 umkristallisiert. Es wurde die *threo*-Verbindung (VI) erhalten; Schmelzpunkt 149–151°; Reinheit >98% ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (198.25). Ber: C, 66.64; H, 9.15; O, 24.21. Gef: C, 66.80; H, 9.12; O, 24.12%); NMR Spektrum (als Methylester) (CDCl_3): 3.70 (3H, Singulett O— CH_3), 2.36 (1H, Quartett, X-Teil von einem ABX-Typus $\text{CH}_X\text{—CH}_A\text{H}_B\text{—CH}_3$. Der Wert von —CH— verschiebt sich nach der Sättigung von 2.51 nach 2.36. Der Shift nach höherem Feld zeigt, dass der Methinwasserstoff in *exo*-steht). 0.90 (3H, Triplett, $J = 7.0$ c/s, Seitenkennemethyl); IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ (cm^{-1}): 3529 (OH), 1715 (C=O).

Der Rückstand der Mutterlauge wurde aus Heptan kristallisiert und so die *erythro*-Form isoliert. (V). Schmelzpunkt 92–93°; Reinheit 98%; ($\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (198.25). Ber: C, 66.64; H, 9.15; O, 24.21. Gef: C, 66.58; H, 9.13; O, 24.30%); NMR Spektrum (als Methylester) (CDCl_3): 3.72 (3H, Singulett, O— CH_3) 2.35 (1H, Quartett, X-Teil von einem ABX-Typus, nicht magnetisch äquivalenten Seitenkettenmethylprotonen zuzuschreiben. Der Wert von —CH verschiebt sich nach der Sättigung von 2.55 auf 2.35. Der Shift nach höherem Feld zeigt, dass der Methinwasserstoff in *exo* sich befindet) 0.89 (3H, Singulett $J = 7$ c/s, Seitenkettmethyl); IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ (cm^{-1}): 3512 (OH), 1712 (C=O).

2-(2-Hydroxy-norborn-5-en-2-yl)buttersäure. Bei der Reaktion von 54.4 g (0.55 Mol) Norbornenon mit 108 g (0.6 Mol) α -Brombuttersäureäthylester und 39.6 g Zink wurden 82.5 g eines Estergemisches erhalten, das bei 85–95°/0.8 mm siedete. (Das Verhältnis der Isomeren *exo*–*endo* was 90:10, gaschromatographisch bestimmt). Die Verseifung ergab 41.5 g Säuregemisch (Siedepunkt 140–150°/0.8 mm); zur Abtrennung der *endo*-Form wurde das Säuregemisch in Benzollösung (500 ml) in das Dicyclohexylaminsalz uebergführt. Nach mehrfachen Umkristallisieren aus Benzol wurden 34.4 g Salz erhalten (Schmelzpunkt 176–179° ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ (371.54). Ber: C, 73.17; H, 10.41; N, 3.71. Gef: C, 73.17; H, 10.51; N, 3.80%). Mit 5% Salzsäure wurde aus dem Salz die *exo*-Säure quantitativ erhalten (Schmelzpunkt 70–80° (Diastereomergemisch (*erythro*–*threo*) 42:58, gaschromatographisch bestimmt). Es wurde aus Xylol/Heptan und aus CCl_4 kristallisiert, und man erhielt die *threo*-Form VIII Schmelzpunkt 115–117° ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (196.24). Ber: C, 67.32; H, 8.22; O, 24.26. Gef: C, 67.40; H, 8.18; O, 24.37%); NMR Spektrum (als Methylester) (CDCl_3): 6.09 (2H, Multiplett, mit acht "peaks", C_5 und C_6 Protonen, $J_{5,6} = 5.5$ c/s, $J_{4,5} = 3.0$ c/s, und $J_{6,7a} = 0.5$ c/s) 3.7 (3H, Singulett, O— CH_3), 2.55 (1H, Quartett, X-Teil von einem ABX-Typus, Seitenkettmethylproton), 1.05 (1H, breite Doublets $J = 12$ c/s C_3 *endo*-Proton). 0.90 (3H, Triplett, $J = 7.2$ c/s, Seitenkettmethyl); IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ (cm^{-1}): 3526 (OH), 1714 (C=O).

Der Rückstand der Mutterlauge gab nach mehrfacher fraktionierter Kristallisation aus Äther/Heptan VII (*erythro*-Form) Schmelzpunkt 79–80° ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (196.24). Ber: C, 67.32; H, 8.22; O, 24.46. Gef: C, 67.37; H, 8.15; O, 24.31%); NMR Spektrum (als Methylester) (CDCl_3): 6.25 (2H, Multiplett mit acht "peaks" C_6 und C_5 Protonen), 3.72 (3H, Singulett, (–)O CH_3), 2.51 (1H, Quartett, X-Teil von einem ABX Typus = $\text{CH—CH}_2\text{—}$). 1.01 (3H, Triplett, $J = 7.7$ c/s Seitenkettmethyl); IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CCl}_4}$ (cm^{-1}): 3512 (OH), 1713 (C=O).

exo-(2-Hydroxy-norborn-2-yl)phenyllessigsäure IX. Diese Verbindung wurde nach¹² hergestellt Schmelzpunkt 177–179° (kristallisiert aus CCl_4) = ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (246.29). Ber: C, 73.15; H, 7.36; O, 19.49. Gef: C, 73.25; H, 7.44; O, 19.35%).

(2-Hydroxy-norborn-5-en-2-yl)phenyllessigsäure. Das Isomergemisch, das nach¹² hergestellt wurde, verestert man mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan. Die Auftrennung der Isomeren erfolgte durch Chromatographie über Kieselgel (aus Hexan–Äther 40:60). Nach der Verseifung resultierten folgende Verbindungen: *exo*-(2-Hydroxy-norborn-5-en-1-yl)phenyllessigsäure X. Schmelzpunkt 155–160° (kristallisiert aus Methanol/Wasser) ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (244.28). Ber: C, 73.75; H, 6.60; O, 19.65. Gef: C, 73.65; H, 6.66; O, 19.76%). *endo*-(2-Hydroxy-norborn-5-en-2-yl)phenyllessigsäure XI. Schmelzpunkt 82–91° (kristallisiert aus Hexan/Äther) ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (244.28). Ber: C, 73.75; H, 6.60; O, 19.65. Gef: C, 73.78; H, 6.64; , 19.61%).

endo-(2-Hydroxy-norborn-2-yl)phenyllessigsäure XII. Diese Verbindung wurde durch Hydrierung von XI in abs. Äthanol mit Palladium auf Kohle erhalten. Schmelzpunkt 90–100° (kristallisiert aus Hexan/Äther) ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (246.29). Ber: C, 73.15; H, 7.36; O, 19.49. Gef: C, 73.25; H, 7.20; O, 19.32%).

γ -Lakton der 2-(3-Hydroxy-norborn-2-yl)buttersäure XIII. 110 g (1 Mol) Norbornanon wurden mit 215 g (1.1 Mol) α -Brombuttersäureäthylester entsprechend der vorher gegebenen Vorschrift umgesetzt, nur wurde bei diesem Versuch 30 Stunden erhitzt. Man erhielt 168 g Siedepunkt 90–115°/0.8 mm) mit einem Laktongehalt von ca. 20%. Die Mischung wurde mit 33 g Natronlauge in 1130 ml 80% Methanol für 8 Stunden verseift. Nach Verdampfen des Lösungsmittels und Versetzen mit Wasser wurde mit Äther

extrahiert, der verworfen wurde, dann wurde angesäuert und erneut mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit 5% Natriumbicarbonatlösung neutral gewaschen und verdampft. Ausbeute: 21 Siedepunkt 115°/0.8 mm ($C_{11}H_{16}O_2$ (180.24). Ber: C, 73.40; H, 8.86; O, 17.72. Gef: C, 79.91; H 9.02; O, 17.25%); IR: ν_{\max}^{film} cm^{-1} : 1760 (C=O).

2-(3-Hydroxy-norborn-2-yl)butanol XIV. 10 g der Verbindung XIII wurden in 100 ml Äther mit 2.1 Lithiumalanat für 2 Stunden erhitzt. Nach Aufarbeitung erhielt man 5.1 g Siedepunkt 125°/1 mm Schmelzpunkt 65–66° (kristallisiert aus Heptan) ($C_{11}H_{20}O_2$ (184.27). C, 71.70; H, 10.94; O, 17.26% Gef: C, 71.79; H, 11.04; O, 17.26%); IR: $\nu_{\max}^{\text{CCl}_4}$ (cm^{-1}): 3620 (OH, frei), 3380 (OH).

Diacetat XV: hergestellt mit Essigsäure-anhydrid in Pyridin bei Zimmertemperatur Siedepunkt 125°/0.8 mm ($C_{11}H_{20}O_4$ (268.34). Ber: O, 23.01. Gef: O, 23.78%).

2-(3-Oxo-norborn-2-yl)buttersäure XVIII. 5 g Natriumsalz der 2-(3-Hydroxy-norborn-2-yl)buttersäure wurden in 100 ml Wasser gelöst und mit 2.9 g Kaliumpermanganat versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht bei Zimmertemperatur wurde der Überschuss an Permanganat mit Isopropanol zerstört, es wurde filtriert und das Filtrat nach Ansäuern mit Äther extrahiert. Den Ätherrückstand destillierte man Ausbeute 3.2 g Siedepunkt 135–140°/0.8 mm. Schmelzpunkt 107–109° (kristallisiert aus Cyclohexan/Heptan 2:1) ($C_{11}H_{16}O_3$ (196.24). Ber: c, 67.32; H, 8.22; O, 24.46. Gef: C, 67.32; H, 8.18; O, 24.59%); IR: $\nu_{\max}^{\text{CCl}_4}$ (cm^{-1}): 1740 (C=O, Keton), 1704 (C=O Säure).

2-(3-Hydroxy-norborn-2-yl)buttersäuremethylester XVII. Dieser Ester wurde aus 5 g Natriumsalz mit 3.22 g Methyljodid in 100 ml Dimethylformamid, 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen lassen gewonnen. Ausbeute 2.6 g. Siedepunkt 97°/0.8 mm ($C_{12}H_{20}O_3$ (212.28). Ber: C, 67.89; H, 9.50; O, 22.61. Gef: C, 68.12; H, 9.37; O, 22.85%); IR: ν_{\max}^{film} (cm^{-1}): 3490 (OH); 1720, 1705 (C=O).

Danksagung—Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium ausgeführt (Leitung Dr. E. Pella). Für die Mitarbeit am experimentellen Teil danken wir den Herren E. Moro, G. Longo, A. De Cartis und Dr. T. Rabini.

LITERATUR

- ¹ H. E. Zimmermann und M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 1920 (1957).
- ² M. Mousseron, M. Mousseron, J. Neyrolles und Y. Beziat, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1483 (1963).
- ³ M. Mousseron-Canet und Y. Beziat, *Ibid.* 2572 (1968).
- ⁴ R. R. Fraser, *Canad. J. Chem.* **40**, 78 (1962).
- ⁵ A. Albert und E. P. Serejeant, *Ionization Constant of Acids and Bases* Methuen, London (1962).
- ⁶ G. S. Hammond und D. H. Hogle, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 3384 (1955).
- ⁷ L. Canonica, F. Pelizzoni und E. Fedeli, *Gazz. Chim. Ital.* **85**, 130 (1955).
- ⁸ J. Canceill, J. Gabard und J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 231 (1968).
- ⁹ W. W. Epstein und A. C. Sonntag, *J. Org. Chem.* **32**, 3390 (1967).
- ¹⁰ W. R. Dunnivant und C. R. Hauser, *Ibid.* **25**, 503 (1960).
- ¹¹ K. Sisido, H. Nozaki und O. Kurihara, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 6524 (1952).
- ¹² Ger. Patent 956.951, *Chem. Abstr.* **53**, 7057 d.