

SYNTHESE UND KONSTITUTIONSERMITTLUNG EINIGER 5- UND 6-HYDROXY-NORBORNAN-CARBONSÄUREN- (2EXO)

H. GEIGER*

Lehrstuhl für Organische Chemie der Universität (LH) 7000 Stuttgart-Hohenheim

(Received in Germany 27 July 1970; Received in the UK for publication 17 August 1970)

Zusammenfassung—Durch die Oxymercurierungs-Entmercurierungsreaktion von Brown werden aus verschiedenen Normornen-(5)-carbonsäuren-(2exo) die entsprechenden 5exo- und 6exo-Hydroxycarbonsäuren erhalten. Es wird gezeigt, dass diese Reaktion ohne Umstellung des Kohlenstoffgerüsts verläuft. Aus den diastereomeren Normornen-(5)-carbonsäuren-(2endo) werden unter denselben Bedingungen ausschliesslich Norbornan-2,6-carbolactone erhalten.

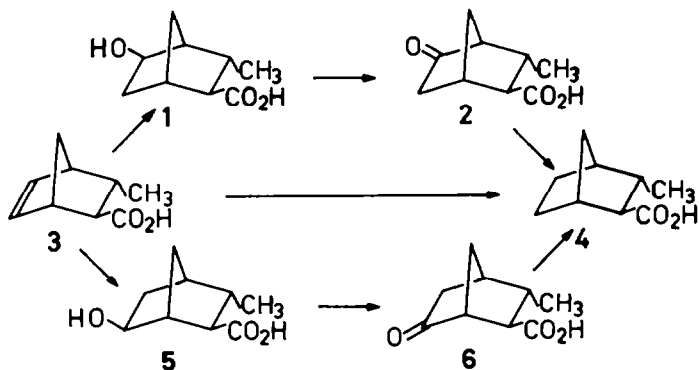
Abstract—Several norbornene-(5)-carboxylic acids-(2exo) are being converted to the corresponding 5exo and 6exo-hydroxylic acids using Browns oxymercuration-demercuration sequence. It has been demonstrated, that this reaction proceeds without intermolecular rearrangement. The diastereomeric norbornene-(5)-carboxylic acids-(2endo) yield under the same conditions exclusively the corresponding norbornane-2,6-carbolactones.

IM RAHMEN einer Untersuchung über die innermolekularen Umlagerungen, die sich bei der säurekatalysierten Hydratisierung von Norbornen-(5)-carbonsäuren-(2) abspielen,¹ war es notwendig, einige der dabei möglicherweise entstehenden Hydroxysäuren auf anderem Weg darzustellen und deren Struktur aufzuklären. Nachdem kürzlich gezeigt werden konnte, dass die Oxymercurierungs-Entmercurierungsreaktion von Brown^{2,3} auf die Norbornen-(5)-carbonsäure-(2exo) angewandt, in glatter Reaktion und ohne innermolekulare Umlagerung, nur die erwarteten 5exo- und 6exo-Hydroxynorbornan-carbonsäuren-(2exo) liefert,⁴ wurde diese Reaktion jetzt auch auf die in diesem Zusammenhang interessierenden Mono- und Dimethylnorbornencarbonsäuren angewandt. Das Ergebnis war wie erwartet.

3endo-Methyl-norbornen-(5)-carbonsäure-(2exo) (3) liefert bei der Oxymercurierung und Entmercurierung ein Gemisch von 5exo-Hydroxy-3endo-methylnorbornan-carbonsäure-(2exo) (1) und 6exo-Hydroxy-3endo-methylnorbornan-carbonsäure-(2exo) (5). 1 und 5 lassen sich durch Craig-Verteilung zwischen Wasser und Äther trennen. Durch Oxydation werden aus 1 und 5 die entsprechenden Ketosäuren, 3endo-Methyl-5-oxo-norbornan-carbonsäure-(2exo) (2) und 3endo-Methyl-6-oxo-norbornan-carbonsäure-(2exo) (6), erhalten. Beide liefern bei der Wolff-Kishner-Reduktion dieselbe 3endo-Methyl-norbornan-carbonsäure-(2exo) (4) ("iso-3-Methylbicyclo[1.2.2]heptan-2-carbonsäure"), die auch bei der katalytischen Hydrierung von 3 entsteht.⁵

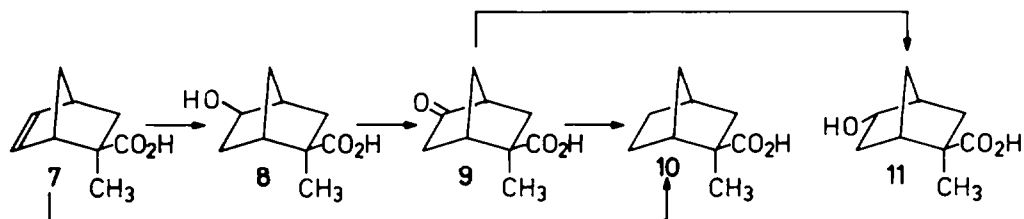
Die Carbonylbande liegt im IR-Spektrum von 2 bei 1735/cm und von 6 bei 1730/cm; dies schliesst eine—wenn auch nur formal mögliche—7-Stellung der Carbonylgruppen in 2 und 6 aus.⁶ Mithin bleibt nur noch zu klären, welcher der beiden Hydroxysäuren die Konstitution 1 und welcher 5 zukommt. Diese Entscheidung wurde auf Grund des unterschiedlichen Verhaltens bei der Craig-Verteilung getroffen, denn früher⁴ wurde bei

* Aus der Habilitationsschrift von Hans Geiger, Hohenheim 1969.



der Trennung der entsprechenden methylenfreien Säuren, deren Konstitution auf anderem Weg bewiesen worden ist, beobachtet, dass von den beiden Isomeren dasjenige das langsamer wandernde, und damit hydrophilere ist, dessen polare Gruppen—Carboxyl und Hydroxyl—weiter voneinander entfernt sind. Deswegen wurde die Konstitution **1** der langsamer wandernden und **5** der weniger hydrophilen Säure zugeordnet. Die *exo*-Konfiguration der Hydroxylgruppen in **1** und **5** kann ohne weiteres angenommen werden, weil beide Säuren auch bei Umlagerungsreaktionen entstehen¹ und dabei nach allen bisherigen Erfahrungen die Substituenten stets in *exo*-Stellung eintreten.

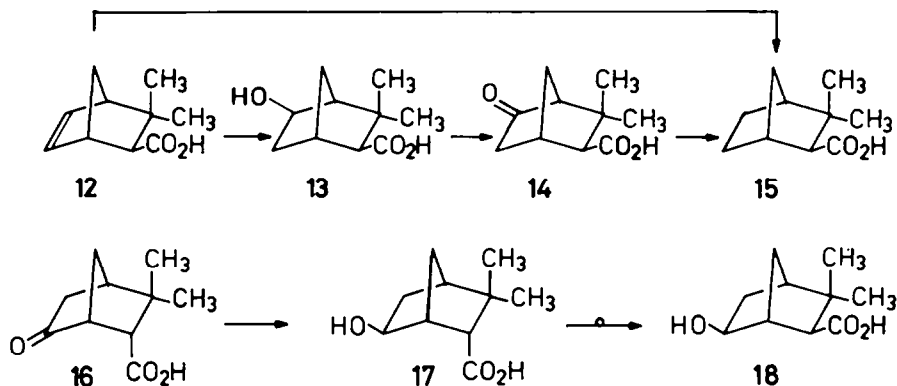
Aus *2endo*-Methyl-norbornen-(5)-carbonsäure-(*2exo*) (**7**) entsteht bei der Oxymercurierungs-Entmercurierungs-Reaktion nur die *5exo*-Hydroxy-*2endo*-methyl-norbornancarbonsäure-(*2exo*) (**8**). Die Konfiguration von Methyl- und Carboxylgruppe in **8** wurde durch Oxydation zur *2endo*-Methyl-5-oxo-norbornancarbonsäure-(*2exo*) (**9**) (ω C=O: 1730/cm) und deren Reduktion zu der bekannten *2endo*-Methyl-norbornancarbonsäure-(*2exo*) (**10**)^{7, 8} bewiesen. Die Stellung und Konfiguration der Hydroxylgruppe ergibt sich aus folgenden Befunden: Weder **8** noch die *Sendo*-Hydroxy-*2endo*-



methyl-norbornancarbonsäure-(*2exo*) (**11**), die durch Reduktion von **9** mit Natriumborhydrid gewonnen wurde, sind identisch mit der bekannten 3-Hydroxy-*2endo*-methyl-norbornancarbonsäure-(*2exo*) vom Schmelzpunkt 123°. Damit kann aus der Tatsache, dass **8** bei der alkalischen Hydrolyse von *Sendo*-Jod-*2endo*-methyl-norbornancarbonsäure-(*2exo*) neben der, zu ihr im Verhältnis einer Wagner-Meerwein-Umlagerung stehenden, *5exo*-Hydroxy-*2exo*-methyl-norbornancarbonsäure-(*2endo*) entsteht,¹⁰ auf die angegebene Konstitution geschlossen werden, denn eine 2,3-Verschiebung, die zu der entsprechenden 6-Hydroxysäure führen würde, ist unter diesen Reaktionsbedingungen äusserst unwahrscheinlich.

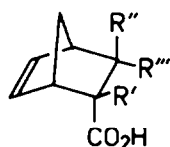
Auch aus der 3,3-Dimethyl-norbornen-(5)-carbonsäure-(*2exo*) entsteht durch Oxymercurierung und Entmercurierung nur ein Produkt, *5exo*-Hydroxy-3,3-dimethyl-norbornancarbonsäure-(*2exo*) (**13**). Dass auch sie ohne Umstellung des

Kohlenstoffgerüsts entstanden ist, wurde bewiesen durch Oxydation zur 3,3-Dimethyl-5-oxo-norbornancarbonsäure-(2exo) (14) und deren Reduktion zu der bekannten 3,3-Dimethylnorbornancarbonsäure-(2exo) (15).¹¹ Was die Stellung der Hydroxylgruppe anbelangt, so scheidet die 7-Stellung auf Grund des IR-Spektrums von 14 ($\nu_{\text{C=O}}: 1745/\text{cm}$) aus.²

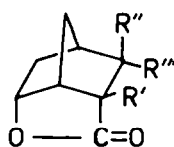


Um zwischen den beiden noch verbleibenden Möglichkeiten—5 und 6—zu unterscheiden, wurde die 6exo-Hydroxy-3,3-dimethyl-norbornancarbonsäure-(2exo) (18) durch Umlagerung des Methylesters der 6exo-Hydroxy-3,3-dimethyl-norbornancarbonsäure-(2endo) (17) mit Kalium-tertiär-butylat dargestellt. Da die Hydroxysäure 13 nicht mit 18 identisch ist, kommt ihr die angegebene Struktur zu. Die zur Darstellung von 18 benötigte Hydroxysäure 17 wurde aus 3,3-Dimethyl-6-oxo-norbornancarbonsäure-(2endo) (16)¹² durch Reduktion mit Natrium in Alkohol neben grösseren Mengen 3,3-Dimethyl-norbornan-2,6-carbolacton (24) erhalten.

Die Diastereomeren der Säuren 3, 7 und 12, 3exo-Methyl-norbornen-(5)-carbonsäure-(2endo) (19), 2exo-Methyl-norbornen-(5)-carbonsäure-(2endo) (20) und 3,3-Dimethyl-norbornen-(5)-carbonsäure-(2endo) (21) liefern bei der Oxymercurierung-Entmercurierung, wie nach den Ergebnissen von Henbest¹³ zu erwarten war, in praktisch quantitativer Ausbeute die entsprechenden 2,6-Carbolactone: 3exo-Methyl-2,6-norbornan-carbolacton (22),⁶ 2exo-Methyl-2,6-norbornan-carbolacton (23)¹² und 3,3-Dimethyl-2,6-norbornan-carbolacton (24).¹²



- 19 : $R_1 = R_3 = \text{H}; R_2 = \text{CH}_3$
 20 : $R_1 = \text{CH}_3; R_2 = R_3 = \text{H}$
 21 : $R_1 = \text{H}; R_2 = R_3 = \text{CH}_3$



- 22 : $R_1 = R_3 = \text{H}; R_2 = \text{CH}_3$
 23 : $R_1 = \text{CH}_3; R_2 = R_3 = \text{H}$
 24 : $R_1 = \text{H}; R_2 = R_3 = \text{CH}_3$

EXPERIMENTELLER TEIL

5exo-Hydroxy-3endo-methyl-norbornancarbonsäure-(2exo) (1) und 6exo-Hydroxy-3endo-methyl-norbornancarbonsäure-(2exo) (5). Aus 3 wird durch Oxymercurierung und Entmercurierung, die, wie früher beschrieben,⁴ ausgeführt wurde, ein Gemisch von 1 und 5 erhalten. Die Hauptmenge an 1 wird aus

dem Rohprodukt durch Umkristallisieren aus Äthylacetat gewonnen. Tafeln vom Schmp. 172–173°. Gesamtausbeute 60%. $C_9H_{14}O_3$ (170.2) Äquiv.-Gew. Gef. 171.7.

Die Mutterlauge von **1** werden vom Lösungsmittel befreit und wie früher beschrieben⁴ durch Craig-Verteilung zwischen Wasser und Äther aufgetrennt. Nach 150 Überführungen im Kreislauf enthalten die Elemente 60 bis 95 restliches **1** und die Elemente 96 bis 120 **5**. Aus Wasser kristallisiert **5** in Prismen vom Schmp. 127–128°. Ausb. 11%. ($C_9H_{14}O_3$ (170.2) Äquiv.-Gew. Gef. 168.8).

3endo-Methyl-5-oxo-norbornancarbonsäure-(2exo) (2). Aus **1** durch Oxydation mit Chromtrioxyd/Schwefelsäure in acetonischer Lösung.^{4, 14} Aus Diisopropyläther Blättchen vom Schmp. 132–133°. Ausb. quantitativ. ($C_9H_{12}O_3$ (168.2) Äquiv.-Gew. Gef. 167.6).

3endo-Methyl-6-oxo-norbornancarbonsäure-(2exo) (6). Aus **5** wie vorstehend beschrieben. Zu Drüsen verwachsene, farblose Nadeln aus Diisopropyläther. Schmp. 108–109°. Ausb. quantitativ. ($C_9H_{12}O_3$ (168.2) Äquiv.-Gew. Gef. 169.2).

3endo-Methyl-norbornancarbonsäureamid-(2exo). In üblicher Weise aus der Säure **4**, die (a) aus **2** und (b) aus **6** durch Wolff-Kishner-Reduktion¹⁵ dargestellt worden ist. Beide Präparate schmolzen bei 146–147° und ergaben mit authentischem Material³ keine Schmelzpunktsdepression. Auch die IR-Spektren sind identisch.

Sexo-Hydroxy-2endo-methyl-norbornancarbonsäure-(2exo) (8). Aus **7** durch Oxymercurierung und Entmercurierung.⁴ Lange Nadeln aus Wasser. Schmp. 171–172°, Ausb. 70%. ($C_9H_{14}O_3$ (170.2) Äquiv.-Gew. Gef. 170.5).

2endo-Methyl-5-oxo-norbornancarbonsäure-(2exo) (9). Durch Oxydation von **8** wie bei **2** beschrieben. Aus Wasser dünne Nadeln vom Schmp. 104–105°, Ausb. quantitativ. ($C_9H_{12}O_3$ (168.2) Äquiv.-Gew. Gef. 167.9).

2endo-Methyl-norbornancarbonsäure-(2exo) (10). Aus **9** durch Wolff-Kishner-Reduktion.¹⁵ Schmp. und Misch-Schmp. 50–51°. ^{7, 8} Auch das IR-Spektrum stimmt mit demjenigen von authentischem Material überein.

Sexo-Hydroxy-2endo-methyl-norbornancarbonsäure-(2exo) (11). **1 g 9** wird in 10 ml 3n NaOH gelöst und mit einer Lösung von 0.5 g Natriumborhydrid in 10 ml 3n NaOH versetzt. Nach 12-stündigem Stehen bei Raumtemperatur werden 5 g Mannit zugefügt, dann wird mit Phosphorsäure auf pH 3 gebracht und **11** mit Äther extrahiert. Aus Wasser Nadeln vom Schmp. 138–139°. Ausb. quantitativ. ($C_9H_{14}O_3$ (170.2) Ber.: C, 63.51; H, 8.29. Gef.: C, 63.22; H, 8.47%).

Sexo-Hydroxy-3,3-dimethyl-norbornancarbonsäure-(2exo) (13). Aus **12** durch Oxymercurierung und Entmercurierung.⁴ Zu Büscheln verwachsene Prismen aus Äthanol. Schmp. 233–234°, Ausb. 73%. $C_{10}H_{16}O_3$ (184.2) Äquiv.-Gew. Gef. 183.6.

3,3-Dimethyl-5-oxo-norbornancarbonsäure-(2exo) (14). Durch Oxydation von **13** wie bei **2** beschreiben. Aus Benzol Drüsen vom Schmp. 102–103°, Ausb. quantitativ. ($C_{10}H_{14}O_3$ (182.2) Ber.: C, 65.92; H, 7.74. Gef.: C, 65.70; H, 7.99%).

3,3-Dimethyl-norbornancarbonsäure-(2exo) (15). Aus **14** durch Clemmensen-Reduktion wie früher¹⁴ beschrieben. Identifizierung durch Schmp. und Misch-Schmp. (118°^{11–13}) sowie IR-Spektrum, Ausb. 3%.

6exo-Hydroxy-3,3-dimethyl-norbornancarbonsäure-(2endo) (17). Neben dem Lacton **24** bei der Reduktion von **16** mit Natrium in Alkohol, die wie loc.cit.¹⁴ S.57 beschrieben, ausgeführt wurde. Aus Acetonitril Nadeln vom Schmp. 184–185°, Ausb. 12%. ($C_{10}H_{16}O_3$ (184.2) Äquiv.-Gew. Gef. 184.1).

6exo-Hydroxy-3,3-Dimethyl-norbornancarbonsäure-(2exo) (18). 0.5 g **17-Methylester**, dargestellt aus dem Natriumsalz von **17** mit Dimethylsulfat, werden in 15 ml di-n-Butyläther gelöst. Nachdem von dieser Lösung zur völligen Entfernung von Wasser 5 ml abdestilliert worden sind, werden 0.2 g Kalium-t-Butylat zugegeben und 1 Stunde am Rückfluss erhitzt. Anschliessend wird mit 10 ml 2n KOH und soviel Äthanol, dass eine homogene Lösung entsteht, versetzt, 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt und dann das Lösungsmittel mit Wasserdampf abgeblasen. Aus der angesäuerten wässrigen Lösung wird hernach **18** mit Äther extrahiert. Nach häufigem Umkristallisieren, erst aus Diisopropyläther, dann aus Acetonitril, wird **18** in Drüsen vom Schmp. 182–183° erhalten. Starke Depression mit **17**. Ausb. 13%. ($C_{10}H_{16}O_3$ (184.2) Ber.: C, 65.20; H, 8.76. Gef.: C, 65.18; H, 8.71%).

3exo-Methyl-2,6-norbornancarbolacton (22). **19** wird, wie früher⁴ beschrieben, in Tetrahydrofuran-Wasser mit Quecksilber(II)-acetat und Natriumborhydrid umgesetzt. Zur Isolierung von **22** wird erst mit Wasserdampf vom Tetrahydrofuran befreit, dann mit Mannit versetzt, mit verdünnter Schwefelsäure mineralisierend gemacht und, nachdem sich **22** gebildet hat, mit Natriumhydrogencarbonat wieder neutralisiert. Nunmehr lässt sich das Lacton **22** frei von sauren Verunreinigungen ausäthern. Farbloses Öl vom Sdp.₁₇ 132°. Identifizierung durch das IR-Spektrum.⁹ Ausb. quantitativ.

2 α -Methyl-2,6-norbornancarbolacton (**23**). Aus **20** wie vorstehend beschrieben. Nach Schmp., Misch-Schmp. (65–66°) und IR-Spektrum identisch mit authentischem **23**.¹² Ausb. quantitativ.

3.3. Dimethyl-2,6-norbornancarbolacton (**24**). Auf dieselbe Weise aus **21**. Identifizierung durch Schmp., Misch-Schmp. (143–144°) und IR-Spektrum.¹⁴ Ausb. quantitativ.

LITERATUR

- ¹ H. Geiger, *Tetrahedron* **27**, 165 (1931)
- ² H. C. Brown und P. Geoghegan, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1522 (1967)
- ³ H. C. Brown, J. H. Kawakami und S. Ikegami, *Ibid.* **89**, 1525 (1967)
- ⁴ S. Beckmann, G. Eder und H. Geiger, *Chem. Ber.* **102**, 815 (1969)
- ⁵ G. Komppa und S. Beckmann, *Liebigs Ann.* **523**, 79 (1936); S. Beckmann und R. Mezger, *Chem. Ber.* **90**, 1559 (1957)
- ⁶ S. Beckmann, H. Geiger und M. Schaber-Kiechle, *Ibid.* **92**, 2419 (1959)
- ⁷ S. Beckmann, R. Schaber und R. Bamberger, *Ibid.* **87**, 997 (1954)
- ⁸ J. S. Meek und W. B. Trapp, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 3909 (1957)
- ⁹ K. Alder, R. Hartmann und W. Roth, *Liebigs Ann.* **613**, 15 (1958)
- ¹⁰ H. Geiger, *Tetrahedron* **27**, 165 (1931)
- ¹¹ K. Alder und W. Roth, *Chem. Ber.* **90**, 1830 (1957)
- ¹² S. Beckmann und H. Geiger, *Ibid.* **94**, 48 (1961)
- ¹³ H. B. Henbest und B. Nicholls, *J. Chem. Soc.* 221 (1959)
- ¹⁴ R. G. Curtis, J. Heilbron, E. R. H. Jones und G. F. Woods, *Ibid.* 457 (1953)
- ¹⁵ S. Beckmann und H. Geiger, *Chem. Ber.* **92**, 2411 (1959)