

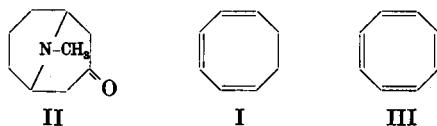
236. Kurt Alder und Heinz Adolf Dortmann: Über eine neue Synthese des Cyclooctatriens-(1.3.5)

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Köln a. Rh.]

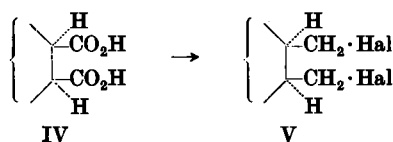
(Eingegangen am 31. Juli 1954)

Es wird eine neue verallgemeinerungsfähige Methode zur Darstellung des Cyclooctatriens-(1.3.5) beschrieben. Der Gebrauch von Lithiumphenyl zur Durchführung einer intramolekularen Wurtzischen Reaktion eröffnet den Weg zu einer Reihe von präparativ bislang nicht zugänglichen Verbindungen.

Das Cyclooctatrien-(1.3.5) (I) war bisher auf zwei Wegen zugänglich: Durch Abbau des Pseudo-pelletierins (II) nach R. Willstätter¹⁾ und durch cyclisierende Polymerisation des Acetylens zum Cyclooctatetraen (III) nach W. Reppe²⁾, das unter geeigneten, von A. C. Cope³⁾ angegebenen Bedingungen, partiell reduziert werden kann.



Vor etwa Jahresfrist haben K. Alder und W. Roth⁴⁾ Dicarbonsäuren IV zu den primären Halogeniden V abgewandelt; es lag nahe, dieses Verfahren



auch in den Dienst der Synthese von Cyclooctan-Derivaten zu stellen. Wir haben diese Aufgabe mit Erfolg durchgeführt und beschreiben das Ergebnis im folgenden am einfachsten Fall seiner Art.

Es ist bekannt, daß die Addition von Maleinsäureanhydrid an Butadien in praktisch quantitativer Ausbeute zum Anhydrid der Δ^4 -Tetrahydro-*o*-phthalsäure (VI) führt⁵⁾. Eine besonders bequeme Variante dieser Reaktion besteht darin, überschüssiges Butadien-sulfon mit Maleinsäureanhydrid bei Temperaturen zwischen 120 und 140° zu verschmelzen⁶⁾.

¹⁾ R. Willstätter u. E. Waser, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 3435 [1911].

²⁾ W. Reppe, O. Schlichting, K. Klager u. T. Toepel, Liebigs Ann. Chem. 560, 1 [1948].

³⁾ A. C. Cope, A. C. Haven jr., F. L. Ramp u. E. R. Trumbull, J. Amer. chem. Soc. 74, 4867 [1952].

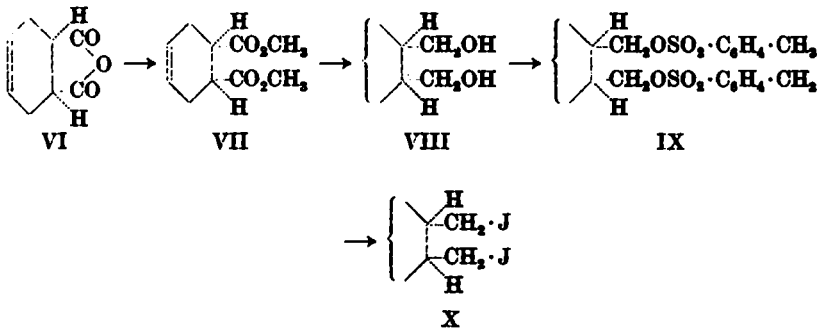
⁴⁾ Chem. Ber. 87, 161 [1954].

⁵⁾ O. Diels u. K. Alder, Liebigs Ann. Chem. 460, 98 [1928].

⁶⁾ H. J. Backer u. Th. A. H. Blaas, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 61, 785 [1942].

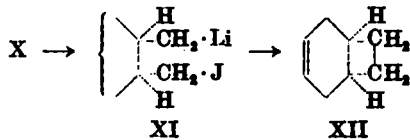
Das so leicht erhaltene Rohprodukt liefert bei der Veresterung mit Methanol und Schwefelsäure den Dimethylester VII.

Der weitere Gang der Synthese: Reduktion der Ester- zu Methylolgruppen (VIII) mit Hilfe von Lithiumaluminiumhydrid, deren nachfolgende Überführung in das Ditosylat IX und schließlich dessen Umsetzung mit Natriumjodid zum Dijodid X, folgt im wesentlichen den früher an einem Fall ähnlicher Art gegebenen Vorschriften:



Der nächste Schritt besteht in einer intramolekularen Wurtzischen Reaktion, die durch Anwendung von Lithiumphenyl ausgelöst wird. Für ihren glatten Verlauf ist es von Bedeutung, daß die vorangehende Reaktionsfolge VI \rightarrow X möglichst ohne sterische Umlagerung vor sich geht.

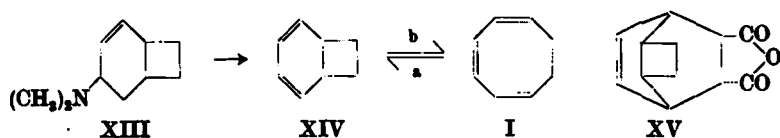
Läßt man auf das Dijodid X die berechnete Menge Lithiumphenyl einwirken, so wird zunächst ein Halogenatom unter gleichzeitiger Bildung von Jodbenzol gegen Metall ausgetauscht. Die Zwischenverbindung XI reagiert jedoch sofort weiter, indem intramolekular Lithiumjodid abgespalten und unter Aufrichtung einer C-C-Bindung Bicyclo-[0.2.4]-octen-(3) (XII) gebildet wird.



Die sterische Voraussetzung für die Entstehung des Cyclobutanringes durch eine intramolekulare Wurtzsche Reaktion ist die *cis*-Konfiguration der beiden CH_2J -Gruppen, welche durch die Anwendung der Dien-Synthese für die Darstellung des Anhydrides VI und durch die schonende Reduktion des Esters (VII) mit Hilfe von Lithiumaluminiumhydrid gewährleistet ist.

Der einfach ungesättigte bicyclische Kohlenwasserstoff XII wird nach dem Vorgang von Harries-Willstätter durch Bromierung und Einwirkung von Dimethylamin zunächst in die Base XIII und schließlich durch erschöpfende Methylierung in das Bicyclo-[0.2.4]-octadien-(2.4) (XIV) übergeführt.

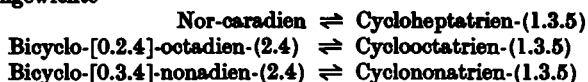
A. C. Cope und Mitarbb. haben gezeigt³⁾, daß sich das reine Bicyclo-[0.2.4]-octadien-(2.4) (XIV) bei erhöhter Temperatur rasch bis zu einem Gleichgewicht in Cyclooctatrien-(1.3.5) (I) umlagert.



Wie wir schon bei einer früheren Gelegenheit⁷⁾ hervorgehoben haben, fassen wir den Vorgang a) als „intracyclische Dien-Synthese“ auf, bei der eine der endständigen Doppelbindungen – man überzeugt sich leicht davon, daß es gleichgültig ist, welche – die Rolle der philodienischen Komponente und die beiden anderen diejenige des Diens spielen.

Die Gegenreaktion b) ist ein „intracyclischer Retro-Dien-Zerfall“, der dadurch begünstigt wird, daß die zu lösende Einfachbindung nach der „Doppelbindungsregel“ unter dem Einfluß zweier Doppelbindungen steht und überdies in einen gespannten Vierring eingebaut ist.

Wir verfügen über ein größeres Versuchsmaterial und werden später zeigen, daß die Lage der Gleichgewichte



ein getreues Maß für die Baeyersche Spannungstheorie liefert.

Das Cyclooctatrien-(1.3.5) (I) bildet mit Silbernitrat⁸⁾ einen kristallinen Komplex und kann daraus leicht in reiner Form isoliert werden. Dadurch ist auch die Reindarstellung der bicyclischen Komponente XIV gelungen.

Für das Trien I gibt A. C. Cope³⁾ einen Brechungsindex von n_D^{25} 1.5249 und als Extremwerte der UV-Absorption 265 $m\mu$ (λ_{\max}) bzw. 225 $m\mu$ (λ_{\min}) an. Bei Zimmertemperatur erfolgt mit Maleinsäureanhydrid auch nach längerem Stehenlassen keine Addition.

Die entsprechenden Daten für den bicyclischen Kohlenwasserstoff XIV sind: n_D^{25} 1.5035, $\lambda_{\max} = 274 m\mu$ und $\lambda_{\min} = 232 m\mu$. Nach A. C. Cope³⁾ reagiert das Dien XIV lebhaft mit Maleinsäureanhydrid und liefert ein wohldefiniertes Addukt (XV) vom Schmp. 144–145°.

Mischungen der beiden Kohlenwasserstoffe von bekannter Zusammensetzung zeigen einen linearen Verlauf des Brechungsindexes zwischen den Grenzen n_D^{25} 1.5035 (100% Bicyclo-[0.2.4]-octadien-(2.4)) und n_D^{25} 1.5249 (100% Cyclooctatrien-(1.3.5)).

Die beiden reinen Kohlenwasserstoffe XIV und I weisen nach 1stdg. Erhitzen auf 100° den gleichen Brechungsindex n_D^{25} 1.5216 auf, entsprechend einem Gehalt von 85% Trien und 15% Dien.

Für den nach unserer Methode erhaltenen Kohlenwasserstoff finden wir einen Brechungsindex n_D^{25} 1.5083⁹⁾ ($\lambda_{\max} = 271 m\mu$, $\lambda_{\min} = 232 m\mu$). Er reagiert in stark exothermer Reaktion mit Maleinsäureanhydrid und liefert in guter Ausbeute das schon bekannte Addukt XV.

⁷⁾ K. Alder u. G. Jacobs, Chem. Ber. 86, 1528 [1953].

⁸⁾ Für unsere bei 20° gemessenen Werte darf in erster Näherung angenommen werden, daß sie auf einer Parallelen zur Eichgeraden 25° liegen.

Aus diesen Befunden und aus den UR-Spektren (s. Abbild. 1, 2, 3) ist zu entnehmen, daß das auf dem neuen Wege gewonnene Präparat etwa 90 %

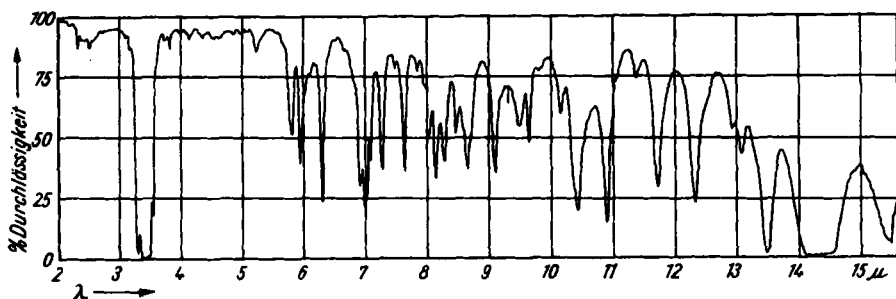


Abbildung 1. Kohlenwasserstoff-Gemisch nach dem Hofmann-Abbau, enthaltend etwa 90% Bicyclo-[0.2.4]-octadien-(2.4) (XIV) und 10% Cyclooctatrien-(1.3.5) (I); Schichtdicke: 0.0496 mm

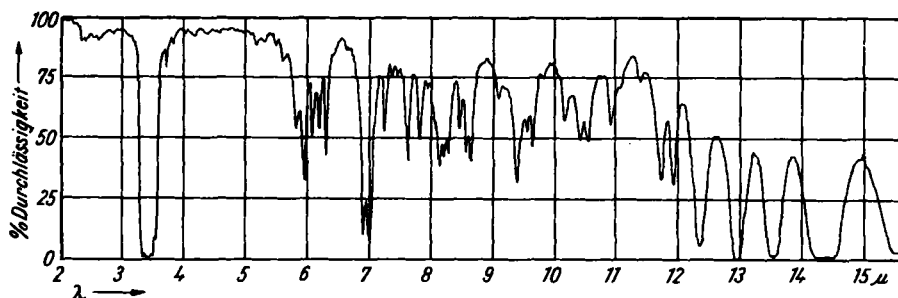


Abbildung 2. Kohlenwasserstoff-Gemisch nach 1stdg. Erhitzen bei einer Badtemperatur von 105°. (Rund 70% Cyclooctatrien-(1.3.5) (I) und 30% Bicyclo-[0.2.4]-octadien-2.4 (XIV); Schichtdicke 0.0496 mm)

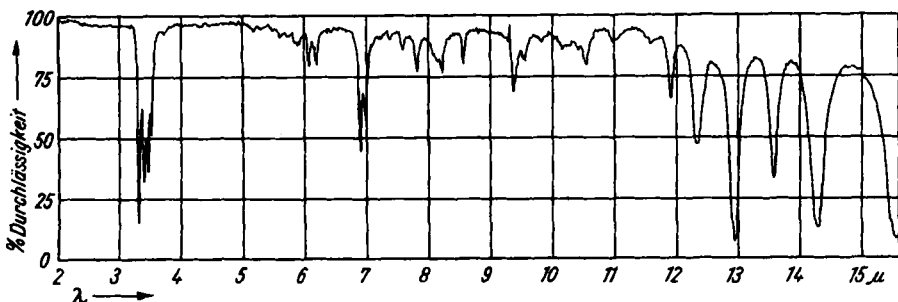


Abbildung 3. Reines Cyclooctatrien-(1.3.5) (I); Schichtdicke: Kapillar

des bicyclischen Diens XIV enthält. Die kurze Verweilzeit des Kohlenwasserstoffes im Reaktionsraum während des Hofmannschen Abbaues bei etwa 110° reicht offenbar noch nicht aus, um das dieser Temperatur entsprechende Gleichgewicht zwischen den beiden Formen XIV und I herbeizuführen.

Dagegen zeigt das Kohlenwasserstoff-Gemisch nach 1stdg. Erhitzen auf 100–110° einen Brechungsindex von n_D^{20} 1.5219, entsprechend einem Gehalt an Cyclooctatrien-(1.3.5) (I) von etwa 70%.

Im UR-Spektrum ist die Verschiebung zugunsten des Triens deutlich zu erkennen.

Behandelt man dieses Kohlenwasserstoff-Gemisch nach der Copeschen Methode mit einer alkoholischen Silbernitrat-Suspension, so fällt beim Abkühlen der Lösung der kristalline Silbernitrat-Komplex des Cyclooctatriens-(1.3.5) (I) aus. Er wird aus Alkohol mehrmals umgelöst und liefert nach seiner Zersetzung durch Eintragen in Wasser und entsprechender Aufarbeitung reines Cyclooctatrien-(1.3.5) (I); n_D^{20} 1.5289; λ_{\max} = 264 m μ ; λ_{\min} = 226 m μ .

Im UR-Spektrum sind die charakteristischen Absorptionsbanden des Bicyclo-[0.2.4]-octadiens-(2.4) (XIV) nun völlig verschwunden.

Der neue Weg in die Reihe achtgliedriger Ringsysteme ist außerordentlich variationsfähig. Darin liegt seine Bedeutung. Schon allein die auf dem Wege der Dien-Synthese leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien lassen durch Einsatz von Dienen und Philodienen mit allen Graden und Arten von Substitution mannigfache Verbindungstypen erwarten, die bislang praktisch nicht zugänglich waren.

Das hier verwendete Prinzip der intramolekularen Wurtzschen Reaktion ist indessen in dieser Form nicht auf die durch Dien-Synthese zu erhaltenden Verbindungen angewiesen. Vielmehr wird zu prüfen sein, ob nicht Dihalogenide eines anderen Bautyps zur gleichen Reaktion Verwendung finden können. Dann wären auch andere Ringsysteme als achtgliedrige auf dem neuen Wege zugänglich. Die Bearbeitung dieser Fragen ist im Gange.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft sind wir für die Förderung der Untersuchung zu großem Dank verpflichtet. Auch den Farbenfabriken Bayer und der Badischen Anilin- und Sodafabrik danken wir für die großzügige Überlassung von Präparaten.

Beschreibung der Versuche

Δ^4 -Tetrahydro-phthalsäure-dimethylester (VII): Die Verbindung wird durch Zusammenschmelzen von Maleinsäureanhydrid mit überschüss. Butadien-sulfon bei 120–140° erhalten. Wegen der starken Gasentwicklung und dem dadurch verursachten Schäumen des Reaktionsgemisches muß die Addition in einer geräumigen Porzellanschale durchgeführt werden. Man verestert das so gewonnene Rohprodukt mit Methanol + Schwefelsäure und isoliert nach der üblichen Esteraufbereitung den Dimethylester VII vom Sdp.₁₄ 130–131°; d_4^{20} 1.1472; n_D^{20} 1.4729.

$C_{10}H_{14}O_4$ (198.2) Ber. C 60.59 H 7.12 Gef. C 60.87 H 7.02

1.2-Dimethylol-cyclohexen-(4) (VIII): 150 g Δ^4 -Tetrahydro-phthalsäure-dimethylester (VII), gelöst in 200 ccm trockenem Äther, läßt man unter Rühren und gleichzeitiger Kühlung in eine vorgelegte Lösung von 32 g Lithiumaluminiumhydrid in 1000 ccm absol. Äther eintropfen; Reaktionsdauer etwa zwei Stunden. Anschließend erwärmt man eine weitere Stunde auf dem Wasserbad und läßt dann über Nacht stehen. Die Mischung wird durch vorsichtige Zugabe von 25 ccm Wasser und 400 ccm 30-proz. Schwefelsäure zersetzt, die Ätherschicht abgetrennt und die wäbr. Phase erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge schüttelt man mit verd. Natriumcarbonat-Lösung gut durch, wäscht mit Wasser nach und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach dem Abdampfen des Äthers wird das Diol im Feinvakuum destilliert: hochviscoses, farbloses Öl vom Sdp._{0.03} 110–112°; n_D^{20} 1.5067; Ausb. 87 g (81% d. Th.).

$C_8H_{14}O_2$ (142.2) Ber. C 67.57 H 9.93 Gef. C 66.96 H 9.81

Ditosylat des 1.2-Dimethylol-cyclohexens-(4) (IX): 140 g *p*-Toluolsulfonsäurechlorid werden in 200 ccm trockenem Pyridin gelöst und mit Eis-Kochsalz ge-

kühlt. Unter starkem Rühren läßt man langsam 40 g des Diols VIII, gelöst in 40 ccm Pyridin, zutropfen. Man rührt weiter, bis sich das Gemisch auf Zimmertemperatur erwärmt hat, gießt es auf fein zerstoßenes Eis, fügt bis zur deutlich sauren Reaktion 25-proz. Schwefelsäure hinzu und saugt das alsbald kristallisierende Ditosylat ab. Es wird mit Wasser mehrmals gewaschen und dann aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 95–96°; Ausb. 88 g (69% d.Th.).

$C_{22}H_{26}O_6S_2$ (450.5) Ber. C 58.64 H 5.82 Gef. C 58.96, 58.98 H 5.99, 5.98

Dijodid des 1.2-Dimethylol-cyclohexens-(4) (X): 80 g Ditosylat IX werden mit 60 g wasserfreiem Natriumjodid und 300 ccm trockenem Aceton in zwei Einschlußröhren $2\frac{1}{2}$ Stdn. auf 115–120° erhitzt. Nach dem Erkalten spült man den Inhalt beider Röhre mit trockenem Aceton auf einen Büchner-Trichter und saugt ab. Nach mehrmaligem Waschen mit dem gleichen Lösungsmittel hinterbleiben 60 g Natrium-tosylat. Das entspricht einem 95-proz. Umsatz. Das weinrot gefärbte Filtrat wird i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen. Man wäscht zunächst mit verd. Natriumthiosulfat-Lösung, dann mehrmals mit Wasser und trocknet anschließend über Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen des Äthers bleibt das Dijodid X als schweres, leicht gelb gefärbtes Öl zurück.

Bicyclo-[0.2.4]-octen-(3) (XII): In einem 1-l-Dreihalskolben, versehen mit Tropftrichter, Rührer und Rückflußkühler, legt man die aus 32 g Brombenzol und 3 g Lithium gebildete Menge Lithiumphenyl, gelöst in 400 ccm Äther, vor. Nun gibt man, so schnell es der Rückfluß erlaubt, 60 g Dijodid X, gelöst in 100 ccm Äther, zu. Der Äther gerät dabei ins Sieden. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ccm 10-proz. Schwefelsäure durchgeschüttelt, die überstehende äther. Lösung mit verd. Natriumcarbonat-Lösung, dann mit Wasser gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Äthers erhält man durch fraktionierte Destillation 13.5 g (75% d.Th.) Bicyclo-[0.2.4]-octen-(3) (XII) vom Sdp.₁₄₀ 81°; n_D^{20} 1.4832.

C_8H_{12} (108.2) Ber. C 88.82 H 11.18 Gef. C 88.72, 88.87 H 10.99, 11.00

Das während der Reaktion gebildete Jodbenzol bleibt als höhersiedende Komponente zurück. In seinem Destillationsrückstand findet man eine geringe Menge *p*-Toluyphenylsulfon vom Schmp. 127° (aus Cyclohexan-Äthanol).

$C_{18}H_{12}O_3S$ (232.3) Ber. C 67.21 H 5.20 Gef. C 67.27, 67.31 H 5.30, 5.29

Bicyclo-[0.2.4]-3.4-dibrom-octan: 10.8 g (0.1 Mol) Bicyclo-[0.2.4]-octen-(3) werden in 200 ccm Chloroform gelöst und auf –15° gekühlt. Dazu läßt man in einer Stickstoff-Atmosphäre 16 g Brom in 50 ccm Chloroform tropfen. Nach beendeter Zugabe wird das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft und das rohe Dibromid weiter umgesetzt (s. u.).

Bicyclo-[0.2.4]-4-dimethylamino-octen-(2) (XIII): Das aus 10.8 g Bicyclo-[0.2.4]-octen-(3) (XII) erhaltene Dibromid wird mit 120 ccm einer 25-proz. Dimethylamin-Benzol-Lösung versetzt und im Einschlußrohr 8 Stdn. auf 120° erhitzt. Nach dem Abkühlen filtriert man vom entstandenen Dimethylamin-hydrobromid, erwärmt das Filtrat, um noch vorhandenes Dimethylamin zu entfernen und schüttelt das Benzol mit überschüss. verd. Salzsäure aus. Den Säureextrakt macht man mit überschüss. Natronlauge stark alkalisch, nimmt das freie Amin in Äther auf und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels werden 10.5 g (70% d.Th.) der rohen Dimethylamino-Verbindung XIII erhalten.

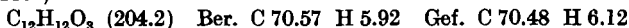
Jodmethylat: 10.5 g Bicyclo-[0.2.4]-4-dimethylamino-octen-(2) (XIII) löst man in 150 ccm Cyclohexan, versetzt mit 20 g Methyljodid und erwärmt mehrere Stunden auf 50–55°. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels i. Vak. werden 19 g Jodmethylat (93% d.Th.) erhalten. Schmp. 192–193° (aus wenig Alkohol).

$C_{11}H_{20}NJ$ (293.2) Ber. C 45.06 H 6.87 N 4.78
Gef. C 45.05, 45.18 H 6.98, 7.05 N 4.77, 4.66

Bicyclo-[0.2.4]-octadien-(2.4) (XIV): Man löst 15 g des Jodmethylats von XIII in 150 ccm Wasser und gibt die aus 4 g Natronlauge und 17 g Silbernitrat gebildete, alkalifrei gewaschene Menge Silberhydroxyd hinzu. Die Reaktionsmischung wird unter

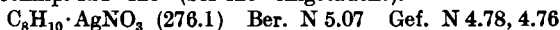
kräftigem Turbinieren 1 Stde. auf 60–65° erhitzt. Danach filtriert man, wäscht das Silberjodid-Silberhydroxyd-Gemisch auf dem Filter nach, erwärmt es nochmals mit weiteren 50 ccm Wasser unter Rühren 15 Min. bei 60°, filtriert abermals, vereinigt die wäbr. Filtrate und engt sie i. Vak. ein. Das lästige Schäumen der in Wasser gelösten freien Base kann durch Zugabe eines Tropfens Silikonöl weitgehend behoben werden. Die Zersetzung der konzentrierten Base erfolgt bei einer Badtemperatur von 120–130°. Der übergelassene Kohlenwasserstoff wird in zwei hintereinandergeschalteten, mit Aceton-Trockeneis gekühlten Vorlagen aufgefangen. Man wäscht zur Entfernung basischer Anteile mit verd. Salzsäure, dann mit verd. Natriumcarbonat-Lösung, endlich mit Wasser und trocknet den Kohlenwasserstoff über Calciumchlorid. Nach der Destillation im Feinvakuum bei Zimmertemperatur (tiefgekühlte Vorlagen) erhält man 4.4 g (80.5% d.Th.) Kohlenwasserstoff; n_D^{20} 1.5083 (Anteil des Bicyclo-[0.2.4]-octadiens-(2.4) (XIV) ungefähr 90%).

Addition von Maleinsäureanhydrid an Bicyclo-[0.2.4]-octadien-(2.4) (XIV): 0.4 g Kohlenwasserstoff vom Brechungsindex n_D^{20} 1.5083 wird mit 0.38 g Maleinsäureanhydrid versetzt. Die Addition tritt alsbald unter heftiger Wärmeentwicklung ein, und nach dem Abkühlen erstarrt der ganze Kolbeninhalt kristallinisch. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan und wenig Aceton erhält man 0.48 g (62% d.Th.) Addukt XV. Zur Analyse umkristallisiert, zeigt es den Schmp. 143–144° (Lit.³): 144–145°).



Thermische Umlagerung des Bicyclo-[0.2.4]-octadiens-(2.4) (XIV)³: 3 g Kohlenwasserstoff vom Brechungsindex n_D^{20} 1.5083 werden unter Stickstoff in eine Ampulle eingeschmolzen und 1 Stde. bei einer Badtemperatur von 105° erhitzt. Nach dem Öffnen der Ampulle zeigt das Kohlenwasserstoff-Gemisch den Brechungsindex n_D^{20} 1.5219. Das entspricht etwa einem Gehalt von 70% Cyclooctatrien-(1.3.5) (I) und 30% Bicyclo-[0.2.4]-octadien-(2.4) (XIV).

Isolierung des reinen Cyclooctatriens-(1.3.5) (I)³ nach Cope: Zu einer Suspension von 1.25 g fein gepulvertem Silbernitrat in 3 ccm siedendem absol. Äthanol gibt man 1.2 g des Kohlenwasserstoff-Gemisches und erwärmt solange, bis eine klare Lösung entstanden ist. Nach dem Abkühlen fällt der krist. Silbernitrat-Komplex des Cyclooctatriens-(1.3.5) (I) aus. Er wird mehrmals aus absol. Alkohol umkristallisiert und zeigt dann den Schmp. 124–125° (bei 120° eingetaucht).



Der Komplex wird anschließend durch Eintragen in Wasser zersetzt. Man gibt konz. Ammoniak-Lösung hinzu, bis der Silberhydroxyd-Niederschlag verschwunden ist, wäscht den Kohlenwasserstoff mehrmals mit Wasser gründlich aus und trocknet ihn dann über Silikagel; n_D^{20} 1.5289. Das Ultrarot-Spektrum zeigt, daß die charakteristischen Banden des Bicyclo-[0.2.4]-octadiens-(2.4) (XIV) völlig verschwunden sind; es liegt also reines Cyclooctatrien-(1.3.5) (I) vor.

Aufnahme der Spektren: Die UR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer (Modell 21) mit Kochsalzoptik aufgenommen.

Die Aufnahme der UV-Spektren erfolgte mit dem UNICAM-Quarz-Spektrophotometer. Als Lösungsmittel diente Cyclohexan.