

## 401. Siegfried Beckmann und Rolf Mezger: Über sterisch selektive Reduktion von Ketonen der Campherreihe mit Lithiumaluminiumhydrid

[Aus dem Chemischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Stuttgart-Hohenheim]

(Eingegangen am 18. September 1956)

Die Ketone der Campherreihe liefern bei der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid die *endo*-Formen der zugehörigen Alkohole. Ist aber das Brückenkohlenstoffatom 7 in *cis*-Stellung zur funktionellen Gruppe substituiert, so entstehen die *exo*-Alkohole. Die gleichzeitige Bildung des zweiten möglichen stereoisomeren Alkohols wurde in keinem Falle in irgendwie nennenswerter Menge beobachtet.

Bei der Reduktion von Bicyclo-[1.2.2]-heptanon zu den entsprechenden Alkoholen können wegen Ausbildung eines neuen Asymmetriezentrums Diastereomere auftreten. Die katalytische Reduktion liefert oft, aber nicht immer, überwiegend die eine der beiden möglichen Formen; es besteht aber keine Übereinstimmung in der Konfiguration der verschiedenen, auf diese Weise erhaltenen Alkohole. So erhält man aus Campher 95% *exo*-Borneol<sup>1)</sup> (VIII), aus Norcampher dagegen praktisch reines *endo*- $\alpha$ -Norborneol<sup>2)</sup> (I), aus Isofenchon hauptsächlich *endo*-, neben wenig *exo*-Isofenchol<sup>3)</sup>, aus Fenchon  $\frac{2}{3}$  *exo*- und  $\frac{1}{3}$  *endo*-Fenchol<sup>4)</sup>, aus Camphenilol viel *exo*- neben weniger *endo*-Camphenilol<sup>5)</sup>, aus Epicampher überwiegend *exo*-Epiborneol<sup>6)</sup>. Die bisher vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, daß bei der katalytischen Reduktion sterisch unbehinderter Ketone die *endo*-Alkohole entstehen und daß mit zunehmender sterischer Behinderung der Carbonylgruppe mehr *exo*-Alkohol gebildet wird, wobei Substituenten in der Brückenstellung 7, wie beim Campher und Epicampher, besonders wirksam sind und fast nur das *exo*-Isomere entstehen lassen.

Bei der Reduktion der Ketone mit Natrium und Alkohol erhält man in der Regel Gemische von Diastereomeren, wobei aber meist der *endo*-Alkohol deutlich überwiegt, ja in einzelnen Fällen, wie beim *endo*-Epiborneol<sup>6)</sup>, praktisch allein entsteht. Aber auch hier scheint es Ausnahmen zu geben: aus Isofenchon erhält man mit Natrium und Äthanol mehr *exo*- als *endo*-Isfenchol<sup>3)</sup>.

Über die Reduktion nach Meerwein-Ponndorf-Verley liegen in der Campherreihe nur wenige Erfahrungen vor: aus Campher erhält man ein Gemisch von 70% *exo*- und 30% *endo*-Borneol<sup>7)</sup>, aus Camphenilol überwiegend *endo*-Camphenilol<sup>8)</sup>, aus Fenchon *exo*-Fenchol<sup>9)</sup>.

1) G. Vavou u. P. Peignier, Bull. Soc. chim. France [4] **39**, 924 [1926].

2) G. Komppa u. S. Beckmann, Liebigs Ann. Chem. **512**, 172 [1934]; K. Alder u. G. Stein, ebenda **525**, 201 [1936].

3) K. Alder u. G. Stein, Liebigs Ann. Chem. **525**, 221 [1936].

4) H. Schmidt u. L. Schulz, Schimmels Ber. **1935**, 97; C. **1936** I, 350.

5) W. Hüchel u. W. Tappe, Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 2769 [1936].

6) M. Lipp u. E. Bund, Ber. dtsh. chem. Ges. **68**, 249 [1935].

7) L. M. Jackman, A. K. Macbeth u. J. A. Mills, J. chem. Soc. [London] **1949**, 2641.

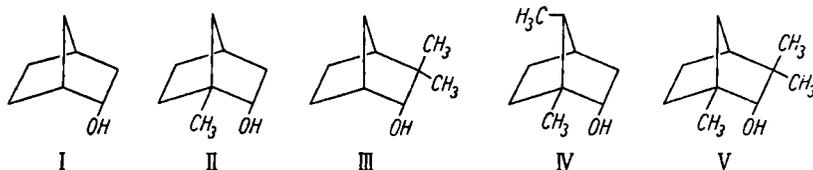
8) W. Hüchel, Liebigs Ann. Chem. **549**, 197 [1941].

9) P. Hirsjärvi u. N. J. Toivonen, Suomen Kemistilehti **23** B, 15 [1950].

Bei der präparativen Darstellung sek. Alkohole der Bicyclo-[1.2.2]-heptan-Reihe aus den Ketonen ist demnach mit zweierlei Schwierigkeiten zu rechnen: 1. die häufige Entstehung von Stereoisomergemischen, 2. eine gewisse Unsicherheit bei der Voraussage der Konfiguration des als Hauptprodukt zu erwartenden Alkohols. Die Beobachtung, daß bei der Reduktion des Camphers mit Lithiumaluminiumhydrid praktisch reines *exo*-Borneol (Isborneol, VIII) entsteht<sup>10)</sup>, veranlaßte uns, die Reduktion einer Anzahl verschiedenen substituierter Campherarten mit  $\text{LiAlH}_4$  zu untersuchen. Eine kürzlich erschienene Notiz von P. Hirsjärvi<sup>11)</sup>, der bezüglich der Reduktion von Bicyclo-[1.2.2]-heptanon mit  $\text{LiAlH}_4$ , soweit aus den sehr knappen Angaben ersichtlich, zu ähnlichen Befunden gelangt wie wir, veranlaßt uns, einen Teil unserer diesbezüglichen Ergebnisse früher als beabsichtigt zu veröffentlichen. Das übrige Material wird demnächst in anderem Zusammenhang erscheinen.

Die Reduktion des von Substituenten freien Norcamphers mit  $\text{LiAlH}_4$  ergibt in nahezu quantitativer Ausbeute  $\alpha$ -Norborneol (I). Auf Grund seiner Bildungsweise durch Diensynthese aus Cyclopentadien und Vinylacetat<sup>12)</sup>, sowie durch alkalische und katalytische Reduktion des Norcamphers<sup>13)</sup>, muß ihm mit großer Wahrscheinlichkeit *endo*-Konfiguration zugeschrieben werden.

Der 1-Methyl-norcampher<sup>14)</sup> wurde aus dem *tert*-2-Methyl-norborneol<sup>15)</sup> durch Umlagerung und gleichzeitige Oxydation mit Chromsäure-Schwefelsäure gewonnen. Bei der Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  lieferte er 1-Methyl-norborneol-(*endo*) ( $\beta$ -1-Methyl-norborneol, II)<sup>16)</sup> von hohem Reinheitsgrad. Der Alkohol schmilzt bei  $103^\circ$ ; die früher angegebenen niedrigeren Schmelzpunkte von  $90^\circ$  (Beckmann und Schaber) und  $99^\circ$  (Toivonen) dürften auf die Anwesenheit geringfügiger Verunreinigungen zurückzuführen sein, die in dieser Stoffklasse starke Depressionen verursachen.



Die Reduktion des Camphenilons (3,3-Dimethyl-norcamphers) mit  $\text{LiAlH}_4$  ergab in fast quantitativer Ausbeute Camphenilol II, das auch bei der Reduktion mit Natrium als Hauptprodukt entsteht<sup>17)</sup> und mit sehr großer Wahrscheinlichkeit als *endo*-Camphenilol (III) anzusprechen ist.

<sup>10)</sup> L. W. Trevoy u. W. G. Brown, J. Amer. chem. Soc. 71, 1675 [1949].

<sup>11)</sup> Suomen Kemistilehti 29 B, 138 [1956].

<sup>12)</sup> K. Alder u. H. F. Rickert, Liebigs Ann. Chem. 548, 15 [1940].

<sup>13)</sup> G. Komppa u. S. Beckmann, Liebigs Ann. Chem. 512, 172 [1934].

<sup>14)</sup> S. Beckmann u. R. Schaber, Liebigs Ann. Chem. 585, 158 [1953].

<sup>15)</sup> S. Beckmann, R. Schaber u. R. Bamberger, Chem. Ber. 87, 997 [1954].

<sup>16)</sup> S. Beckmann u. R. Schaber, Liebigs Ann. Chem. 585, 156 [1953]; H. Toivonen, Suomen Kemistilehti 26 B, 75 [1953].

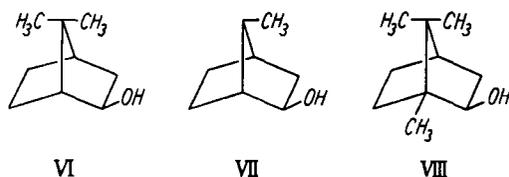
<sup>17)</sup> S. Beckmann u. R. Bamberger, Liebigs Ann. Chem. 574, 74 [1951].

Auch  $\alpha$ -Santenon, das am Brückenkohlenstoffatom 7 eine Methylgruppe in *trans*-Stellung zur Carbonylgruppe enthält<sup>18)</sup>, liefert praktisch reinen *endo*- $\alpha$ -Santenonalkohol (IV).

Desgleichen erhält man aus Fenchon  $\alpha$ -Fenchol (V), für welches auf verschiedenen, voneinander unabhängigen Wegen die *endo*-Konfiguration ermittelt worden ist<sup>19)</sup>.

Dagegen zeigen Apocampher und Iso-aposantenon ein abweichendes Verhalten. Beide geben zwar bei der Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  den einen der zwei möglichen diastereomeren Alkohole in weit überwiegender Menge, aber die entstandenen Alkohole haben in beiden Fällen *exo*-Konfiguration. Aus Apocampher entsteht Apo-isoborneol (VI), das auch auf verschiedene Weise durch Reaktionen, die unter Wagner-Meerwein-Umlagerung verlaufen, zu erhalten und daher als *exo*-Form zu betrachten ist<sup>20)</sup>.

Iso-aposantenon erhält man durch Oxydation eines Iso-aposantenols (VII), das sich unter Wagner-Meerwein-Umlagerung aus 3-Methyl-norbornylamin-(2) mit Salpetriger Säure bildet<sup>21)</sup>, also die Hydroxygruppe in *exo*-Stellung trägt. Bei der Reduktion des Iso-aposantenons mit  $\text{LiAlH}_4$  wird dasselbe Iso-aposantenol (VII) zurückerhalten. Durch Bestimmung des Assoziationsgrades auf kryoskopischem Wege<sup>22)</sup> konnte für das Iso-aposantenol die Konfiguration eines 7-*cis*-Methyl-norborneols-(*exo*) (VII), für das Apo-isoborneol die eines 7,7-Dimethyl-norborneols-(*exo*) (VI) ermittelt bzw. bestätigt werden.



Apocampher und Iso-aposantenon verhalten sich also wie der anfangs erwähnte Campher, der auch bei der Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  den *exo*-Alkohol gibt. Allen dreien gemeinsam ist die Substitution am Brückenkohlenstoffatom 7: Apocampher und Campher haben geminale Methylgruppen (entspr. VI und VIII), während Iso-aposantenon eine *cis*-Methylgruppe (entspr. VII) hat. Daß nur das Vorhandensein einer 7-Methylgruppe in *cis*-Stellung zur funktionellen Gruppe die Entstehung eines *exo*-Alkohols zur Folge hat, beweist das Verhalten des  $\alpha$ -Santenons, das auch eine 7-Methylgruppe, aber in *trans*-Stellung zur funktionellen Gruppe trägt (entspr. IV) und bei der Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  den *endo*-Alkohol liefert.

Aus dem vorliegenden Versuchsmaterial lassen sich für die Reduktion der Campherarten mit  $\text{LiAlH}_4$  folgende Gesetzmäßigkeiten ableiten:

<sup>18)</sup> S. Beckmann u. A. Dürkop, Liebigs Ann. Chem. 594, 205 [1955].

<sup>19)</sup> N. J. Toivonen u. Mitarbb., Acta chem. scand. 3, 991 [1949]; P. Tuomikoski, E. Pulkkinen, P. Hirsjärvi u. N. J. Toivonen, Suomen Kemistilehti 23 B, 53 [1950]; H. Toivonen, Suomen Kemistilehti 25 B, 69 [1952].

<sup>20)</sup> S. Beckmann u. R. Bamberger, Liebigs Ann. Chem. 574, 65 [1951].

<sup>21)</sup> G. Komppa u. S. Beckmann, Liebigs Ann. Chem. 523, 68 [1936].

<sup>22)</sup> Unveröffentlicht.

1. Die Reduktion verläuft sterisch weitgehend selektiv und liefert in weit- aus überwiegender Menge (meist über 90 %) die eine der beiden möglichen diastereomeren Formen des zu erwartenden Alkohols.

2. Es entsteht der *endo*-Alkohol, sofern das Brückenkohlenstoffatom 7 nicht in *cis*-Stellung zur funktionellen Gruppe substituiert ist.

3. Ist die 7-*cis*-Stellung durch eine Methylgruppe substituiert, so entsteht der *exo*-Alkohol.

Die hohe sterische Selektivität bei den Reduktionen mit  $\text{LiAlH}_4$  könnte folgendermaßen gedeutet werden: das relativ große  $\text{AlH}_4^-$ -Anion tritt offensichtlich von der dem negativen Carbonylsauerstoff entgegengesetzten Seite an den positivierten Carbonylkohlenstoff heran, und zwar von der Seite des Brückenkohlenstoffatoms 7, weil dort die sterische Hinderung am geringsten ist; dadurch wird der Hydridwasserstoff an den Carbonylkohlenstoff in *exo*-Stellung angelagert, die Hydroxygruppe also nach der *endo*-Stellung dirigiert. Versperrt aber 7-*cis*-Substitution den Zutritt des  $\text{AlH}_4^-$ -Anions aus der *exo*-Stellung, so tritt es aus der sterisch etwas ungünstigeren *endo*-Stellung heran, wodurch dann die Hydroxygruppe in *exo*-Stellung zu stehen kommt.

#### Beschreibung der Versuche

1-Methyl-norcampher: 10 g eines der beiden stereoisomeren 2-Methyl-norborneole<sup>15)</sup> oder eines Gemisches beider werden in wenig Äther gelöst und unter Rühren in eine auf 90° erhitzte Lösung von 27.5 g Natriumdichromat in 68 g konz. Schwefelsäure und 460 ccm Wasser eingetragen. Mit aufgesetztem Rückflußkühler wird unter fortgesetztem Rühren 7 Std. auf dem Wasserbade erwärmt, das Keton dann mit Wasserdampf übergetrieben und mit Äther extrahiert. Nach dem Verdampfen des Äthers wird der Rückstand (8 g) zur Reinigung direkt in das Semicarbazon übergeführt, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus wäßrigem Alkohol bereits konstant bei 209° schmilzt. Das Semicarbazon wird mit überschüssiger Oxalsäure versetzt und das freie Keton durch Wasserdampf übergetrieben.

Reduktion der Ketone mit Lithiumaluminiumhydrid<sup>23)</sup>: Die verwendeten Ketone waren alle optisch inaktiv. Sie wurden über die Semicarbazone gereinigt.

#### Zusammenstellung der mit $\text{LiAlH}_4$ reduzierten Campherarten und der erhaltenen Alkohole

Reduziertes Keton	Erhaltener Alkohol	Aus- beute %	Schmp. des Alkohols		Schmp. des sauren Phthalats
			roh	rein	
Norcampher ....	<i>endo-α</i> -Norborneol (I)	94	150°	152°	110°
1-Methyl- norcampher ....	<i>endo</i> -1-Methyl-norborneol (II)	93	103°	103°	122°
Camphenilon ....	<i>endo</i> -Camphenilon II (III)	92	72°	76°	156°
$\alpha$ -Santenon .....	<i>endo-α</i> -Santenonalkohol (IV)	90	112°	112°	132°
Fenchon .....	<i>endo-α</i> -Fenchol (V)	90	29°	39°	169°
Apocampher ....	<i>exo</i> -Apo-isorneol (VI)	91	141°	143°	174°
Iso-aposantenon .	<i>exo</i> -Iso-aposantenol (VII)	67	75°	85°	165°

<sup>23)</sup> Wegen ausführlicher experimenteller Angaben siehe: R. Mezger, Dissertat., Technische Hochschule Stuttgart, 1956.

