

# CHEMISCHE BERICHTE

Fortsetzung der

## BERICHTE DER DEUTSCHEN CHEMISCHEN GESELLSCHAFT

97. Jahrg. Nr. 10

S. 2719—2958

WOLFGANG KRAUS

Bicyclische Verbindungen, I

### Stereoselektive Darstellung von *cis*- und *trans*-Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(3)

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 16. April 1964)

Die stereospezifische Reduktion von Bicyclo-[3.2.1]-octanon-(3) wird beschrieben, die beiden isomeren Alkohole werden erstmals in reiner Form isoliert und charakterisiert \*).

Bicyclooctanole gewinnen in neuerer Zeit in steigendem Maße an Interesse, seit sie durch die Arbeiten von K. ALDER über die Dien-Synthese aus Cyclopentadien und Acrylnitril mit nachfolgender Ringerweiterung<sup>1)</sup> oder aus Cyclohexadien und Vinylacetat<sup>2)</sup> sehr leicht zugänglich geworden sind. Ergänzt werden diese Verfahren durch die kürzlich von P. NEDENSKOV<sup>3)</sup> beschriebene Acetolyse des 2-Hydroxymethyl-bicyclo-[2.2.1]-heptan-tosylats, die ebenfalls unter Ringerweiterung zu Bicyclooctanolen führt.

Im Verlaufe einer Arbeit über die gaschromatographische Analyse der Produkte dieser Ringerweiterungsreaktionen<sup>4)</sup> war es notwendig, die beiden stereoisomeren Bicyclo-[3.2.1]-octanole-(3), die bisher in der Literatur noch nicht beschrieben sind, in reiner Form darzustellen. Schon ALDER hatte auf ihr Entstehen bei der Umsetzung von *exo*-Aminomethylnorbornan mit salpetriger Säure hingewiesen, doch konnte er weder die Alkohole noch das durch Oxydation daraus entstehende Keton isolieren. Letzteres war nur in Form seiner Dibenzalverbindung nachweisbar.

\* ) *Anm. b. d. Korr.* (10. 7. 64): Inzwischen haben B. WAEGELL und C. W. JEFFORD über die Reduktion des Ketons mit Natriumborhydrid berichtet (Bull. Soc. chim. France 1964, 844), die aber nicht stereospezifisch verläuft.

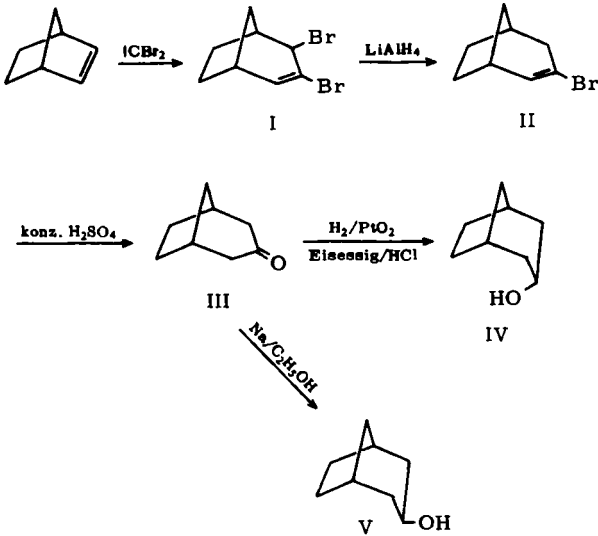
1) a) K. ALDER und R. REUBKE, Chem. Ber. 91, 1525 [1958]; b) K. ALDER, H. KRIEGER und H. WEISS, Chem. Ber. 88, 144 [1955].

2) K. ALDER und H. F. RICKERT, Liebigs Ann. Chem. 543, 1 [1940].

3) P. NEDENSKOV, H. HEIDE und N. CLAUSON-KAAS, Acta chem. scand. 16, 246 [1962].

4) Vgl. II. Mitteil.: W. KRAUS, Chem. Ber. 97, 2726 [1964], nachstehend.

Das Ausgangsmaterial bildete das Bicyclo-[3.2.1]-octanon-(3), das vor kurzem durch Arbeiten von C. W. JEFFORD und anderen Autoren<sup>5)</sup> über die Addition von Dibromcarben an Norbornen zugänglich geworden ist. Das Verfahren von MOORE<sup>5b)</sup> wurde etwas abgewandelt. Dibromcarben läßt sich sehr gut mit Natrium-tert.-butylat aus Bromoform erzeugen; die Addition an Norbornen verläuft dann glatt bei Raumtemperatur und führt in 35-proz. Ausbeute zum *exo*-3.4-Dibrom-bicyclo-[3.2.1]-octen-(2) (I). Durch Reduktion mit Lithiumalanat gelangt man zum 3-Brom-bicyclo-[3.2.1]-octen-(2) (II), das mit konz. Schwefelsäure zum Bicyclo-[3.2.1]-octanon-(3) (III) hydrolysiert wird.



Die katalytische Hydrierung von III mit Platindioxyd in Eisessig/Salzsäure liefert nur ein einziges Produkt, und zwar in 98–99-proz. Reinheit, das durch Säulenchromatographie gaschromatographisch rein erhalten werden kann (Schmp. 206–206.5°). Dagegen entsteht bei der Reduktion des Ketons mit Natrium in Äthanol, und zwar wiederum stereospezifisch, ein zweites Isomeres (Schmp. 114–115°).

Die Konfiguration der beiden neuen Alkohole wurde aus dem Verhalten bei Gaschromatographie und Säulenchromatographie abgeleitet, sowie mit Hilfe der NMR-Spektren eindeutig bestimmt:

Für das Bicyclo-[3.2.1]-octan sind zwei Formen denkbar: Die Sesselform VI und die Wannenförm VII. Das völlige Umklappen in die zweite Sesselform, wie es beim Cyclohexan möglich ist, wird beim Bicyclo-[3.2.1]-octan durch die Äthylenbrücke von C-1 nach C-5 verhindert. So muß hier nur zwischen *einer* Sesselform und der Wannenförm unterschieden werden. Da sich nun in VII die Wirkungsradien der *endo*-Wasserstoffatome an C-2 und C-4 mit denen der Wasserstoffatome an C-6 und C-7 überlappen und schon beim unsubstituierten Cyclohexan die Wannenförm um etwa 7 kcal/Mol

<sup>5)</sup> a) C. W. JEFFORD, Proc. chem. Soc. [London] 1963, 64; b) W. R. MOORE, W. R. MOSER und J. E. LAPRADE, J. org. Chemistry 28, 2200 [1963].

weniger stabil ist als die Sesselform, kann man annehmen, daß das Bicyclo-[3.2.1]-octan in der Form VI vorliegt<sup>6)</sup>. In der Sesselform entfällt auch die konformative Spannung zwischen den *exo*-Wasserstoffen an C-2 bzw. C-4 und den Brückenkopf-Wasserstoffen an C-1 und C-5; die Sesselform VI weist weitgehend die energetisch



günstigere Atom-Lücke-Konformation auf. Damit ergibt sich für die Bicyclo-[3.2.1]-octanole-(3), daß die OH-Gruppe im *cis*-Isomeren <sup>\*)</sup> axial und im *trans*-Isomeren äquatorial steht.

Modellbetrachtungen zeigen, daß die axiale OH-Gruppe in 3-Stellung fast vollständig in das kugelförmige Ringsystem hineinragt und dort weitgehend abgeschirmt wird, während das äquatoriale Hydroxyl des *trans*-Isomeren frei herausweist. Demnach sollte das *cis*-Isomere fast gar nicht, der *trans*-Alkohol dagegen stark assoziieren. Die Fähigkeit zur Assoziation läßt sich oft aus dem Verhalten bei Gaschromatographie und Säulenchromatographie oder anderen Verteilungsverfahren ableiten <sup>7,8)</sup>. Für das *cis*-Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(3) mit stark abgeschirmtem, axialem Hydroxyl ist daher bei der Gaschromatographie an polaren Säulen eine wesentlich kürzere Retentionszeit zu erwarten als für den *trans*-Alkohol. Diese Bedingung wird, wie Tab. 1 zeigt, vom Reduktionsprodukt vom Schmp. 206–206,5° erfüllt, das auch bei der Säulenchromatographie an Aluminiumoxyd weitaus leichter eluiert wird als sein Isomeres.

Tab. 1. Gaschromatographie der isomeren Bicyclo-[3.2.1]-octanole-(3)

Schmp.	Ret.-Zeit (Min.)	<i>p</i> -Nitrobenzoat Schmp.	Konfiguration	Konstellation
206–206,5°	16	149,5–150,5°	<i>cis</i>	axial
114–115°	34,4	101,5–102°	<i>trans</i>	äquatorial

Eine eindeutige Zuordnung wird durch das NMR-Spektrum ermöglicht, und zwar mit Hilfe des Signals für das Proton an C-3. Im *cis*-Isomeren steht es äquatorial und bildet mit den Nachbarwasserstoffatomen an C-2 und C-4 annähernd gleiche Winkel. Es handelt sich also um ein A<sub>4</sub>X-System, das Protonensignal sollte in ein Quintett aufgespalten sein. Das NMR-Spektrum des Alkohols vom Schmp. 206–206,5° zeigt in der Tat ein Quintett bei  $\tau = 5,99$  ppm mit Kopplungskonstanten von  $J_{ae} = 2,5$  bis 3,5 Hz, wie sie für a,e-Kopplung in der Regel gefunden werden <sup>9)</sup>.

Das äquatoriale, freie Hydroxyl im *trans*-Isomeren bedingt infolge der starken Assoziationsfähigkeit eine relativ hohe Retentionszeit, wie sie beim Alkohol vom

<sup>\*)</sup> „*cis*“ und „*trans*“ beziehen sich auf die Äthylenbrücke.

<sup>6)</sup> A. A. YOUSSEF, M. E. BAUM und H. M. WALBORSKY, J. Amer. chem. Soc. **81**, 4709 [1959].

<sup>7)</sup> D. H. R. BARTON, J. chem. Soc. [London] **1953**, 1027.

<sup>8)</sup> H. FELTKAMP und W. KRAUS, Liebigs Ann. Chem. **651**, 11 [1962].

<sup>9)</sup> A. C. HUITRIC, J. B. CARR, W. F. TRAGER und B. J. NIST, Tetrahedron [London] **19**, 2145 [1963], dort weitere Literatur.

Schmp. 114–115° gefunden wird (Tab. 1), der sich auch bei der Chromatographie an Aluminiumoxyd viel langsamer eluieren läßt als das *cis*-Isomere. Das Kernresonanzspektrum weist auf die äquatoriale Lage des Hydroxyls hin. Der Kopplung zwischen dem axialen Proton an C-3 und den axialen Nachbarprotonen an C-2 und C-4 entspricht ein Triplett mit einer Kopplungskonstante in der Größenordnung von 10–13 Hz<sup>9)</sup>, das durch die Wechselwirkung mit den äquatorialen Protonen an C-2 und C-4 in insgesamt 9 Linien aufgespalten werden sollte (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>X-System), wobei die a,e-Kopplungskonstanten etwa 4 Hz betragen. Das NMR-Spektrum der Substanz vom Schmp. 114–115° zeigt das C-3-Protonensignal bei  $\tau = 6.13$  ppm als Multipllett, in dem 7 Linien mit  $J_{aa} = 11.0$  Hz und  $J_{ae} = 5.5$  Hz deutlich zu erkennen sind; die restlichen zwei von der Theorie geforderten Linien sind verdeckt.

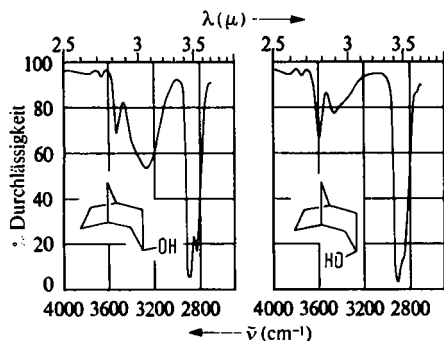
Tab. 2. NMR-Spektren der isomeren Bicyclo-[3.2.1]-octanole-(3) in CDCl<sub>3</sub>

Schmp.	$\tau_{\text{H}^3}$ [ppm]	$J_{aa}$ [Hz]	$J_{ae}$ [Hz]	$\tau_{\text{OH}}$ [ppm]	Konfiguration (OH)	Konstellation (OH)
206–206.5°	5.99	—	2.5–3.5	8	<i>cis</i>	axial
114–115°	6.13	11.0	5.5	7	<i>trans</i>	äquatorial

Auch aus der Lage des Protonensignals im Gesamtspektrum läßt sich auf die Konstellation schließen, da die Signale für axiale Protonen bei höheren  $\tau$ -Werten liegen als die Signale äquatorialer Protonen<sup>9)</sup>. Dies trifft auch bei den hier beschriebenen Verbindungen zu (Tab. 2).

#### INFRAROTSPEKTREN

Die Abbild. 1 und 2 zeigen die IR-Spektren der beiden neuen Bicyclo-octanole in Schwefelkohlenstoff-Lösung. Die starke Assoziation des äquatorialen Hydroxyls der *trans*-Verbindung macht sich in der Bande bei 3300/cm deutlich bemerkbar (Abbild. 1), die viel ausgeprägter ist als die Assoziationsbande des axialen Hydroxyls der *cis*-Verbindung bei 3450/cm (Abbild. 2). Die Spektren stehen somit in Übereinstimmung mit der aus Gaschromatographie und Kernresonanz abgeleiteten Konfiguration.



Abbild. 1

Abbild. 2

Abbild. 1. IR-Spektrum von *trans*-Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(3)

Abbild. 2. IR-Spektrum von *cis*-Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(3)

Damit sind *cis*- und *trans*-Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(3) erstmalig in reiner Form dargestellt und charakterisiert, sowie hinsichtlich ihrer Konfiguration eindeutig zugeordnet worden (Tab. 1).

## ZUR STEREOSPEZIFITÄT DER REAKTION

Über den sterischen Verlauf der Reduktion substituierter Cyclohexanone hat BARTON<sup>7)</sup> die nach ihm benannten Regeln aufgestellt, die mit Vorbehalt<sup>10)</sup> auch für die Konstellationsanalyse herangezogen werden können. Danach soll bei der katalytischen Hydrierung in saurer Lösung stets überwiegend das axiale, bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol überwiegend das äquatoriale Isomere entstehen. In bezug auf 3-substituierte Cyclohexanone konnten diese Regeln von W. HÜCKEL und Mitarbb. beim 3-Methyl-<sup>11)</sup> und 3-Isopropyl-cyclohexanon<sup>12)</sup>, sowie beim *trans*- $\beta$ -Decalon<sup>13)</sup> bestätigt werden. Auf das Bicyclo-[3.2.1]-octanon-(3) übertragen, das man als 3.5-disubstituiertes Cyclohexanon auffassen kann, in dem die Substituenten außerdem noch in Axiallage fixiert sind, war zu erwarten, daß die katalytische Hydrierung in saurer Lösung überwiegend das *cis*-Isomere, die Reduktion mit Natrium und Alkohol dagegen vorwiegend das *trans*-Isomere liefern sollte. Die hier mitgeteilten Ergebnisse zeigen Übereinstimmung mit den BARTONschen Regeln. Die Reduktionen verlaufen so stereospezifisch, daß in beiden Fällen das andere Isomere gaschromatographisch kaum noch nachweisbar ist.

Von WALBORSKY und Mitarbb.<sup>6)</sup> wurde die Reduktion von Bicyclo-[3.2.1]-octanon-(2) eingehend studiert. Dort entstehen bei der katalytischen Hydrierung in saurer Lösung *cis*- und *trans*-Alkohol fast im Mengenverhältnis 1 : 1 (IR-Analyse), die Gleichgewichtseinstellung mit Natriumalkoholat führt zu 94–95% *cis*-Verbindung. Weitere Untersuchungen über die Stereospezifität der Reduktion bicyclischer Ketone sind im Gange.

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Gaschromatographie*: Perkin-Elmer-Fraktometer Modell 116; Säule: 25% Diglycerol (May & Baker Ltd., Degenham/England) auf Chromosorb WS, Länge 6 m, innerer Durchmesser 4 mm, 130°, Trägergas Helium 2.5 Atm. Die Substanzen wurden in konzentriert ätherischer Lösung injiziert (10  $\mu$ l).

*Retentionszeiten* (Min.): *cis*-Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(3) 16; *trans*-Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(3) 34.4; Bicyclo-[3.2.1]-octanon-(3) 13.8.

*NMR-Spektren* \*): Die Kernresonanzspektren wurden mit einem Varian HR 60 Spektrometer bei 56.4 MHz aufgenommen. Konzentration der Lösungen etwa 10% in CDCl<sub>3</sub>, Bezugssubstanz Tetramethylsilan als innerer Standard.

*IR-Spektren*: Beckman Spektralphotometer IR 4, Lösungen in CS<sub>2</sub> (30 mg/ccm).

*Bicyclo-[3.2.1]-octanon-(3)* (modifizierte Darstellung nach I. c.<sup>5b)</sup>): Man löst 12 g Natrium in 1 kg *tert*-Butanol, destilliert den Überschuß an Butanol unter Rühren ab, versetzt den i. Vak. getrockneten Rückstand mit einer Lösung von 40 g *Norbornen* in 400 ccm *n*-Pentan und tropft langsam unter Rühren eine Lösung von 180 g frisch dest. *Bromoform* in 50 ccm *n*-Pentan hinzu. Durch Außenkühlung mit Eiswasser wird die Temperatur auf 25–28°

\*) Für die Aufnahme und Diskussion der Spektren danke ich Herrn Doz. Dr. H. SUHR, sowie den Herren Dr. H. FELTKAMP und Dr. N. C. FRANKLIN.

10) W. HÜCKEL, M. MAIER, E. JORDAN und W. SEEGER, Liebigs Ann. Chem. 616, 46 [1958].

11) W. HÜCKEL und J. KURZ, Chem. Ber. 91, 1290 [1958].

12) W. HÜCKEL und K. THIELE, Chem. Ber. 94, 96 [1961].

13) W. HÜCKEL und D. RÜCKER, Liebigs Ann. Chem. 666, 30 [1963].

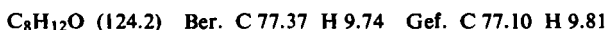
gehalten. Nach 1.5 Stdn. weiteren Rührens bei Raumtemperatur gibt man unter Kühlung mit Eiswasser so lange Wasser zu, bis sich zwei klare Phasen bilden. Die Kohlenwasserstoffschicht wird abgetrennt, mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels auf dem Wasserbad (Rest i. Vak.) bleiben 48 g Rohprodukt. Destillation i. Hochvak. liefert 38.5 g (35%) *exo-3.4-Dibrom-bicyclo-[3.2.1]-octen-(2)*, Sdp.<sub>0.01</sub> 90–91°.

Die Reduktion des *Dibromids* (38.5 g) mit 16 g *Lithiumalanat* in 500 ccm absol. Äther führt nach der üblichen Aufarbeitung zu 21 g (73.5%) *3-Brom-bicyclo-[3.2.1]-octen-(2)*, Sdp.<sub>11</sub> 74°.

Das *Bromid* (21 g) kühlt man auf 0° und gibt unter starkem Rühren tropfenweise 100 ccm eiskalter, konz. Schwefelsäure hinzu. Nach 30 Min. langem Rühren bei 0° hydrolysiert man mit Eis, nimmt das Produkt in Äther auf, neutralisiert mit Natriumcarbonatlösung, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert den Äther ab. Als Rückstand bleiben 20 g eines braunen Öls, aus dem sich das *Bicyclo-[3.2.1]-octanon-(3)* in Form seines Semicarbazons isolieren läßt: Das Rohprodukt wird in 40 ccm Methanol aufgenommen, mit einer Lösung von 30 g Semicarbazid-hydrochlorid und 30 g Natriumacetat in 120 ccm Wasser versetzt und unter Rühren 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten saugt man das *Semicarbazon* ab und kristallisiert aus absol. Methanol um. Ausb. 10 g, Schmp. 195.5–196°.



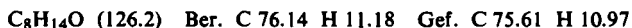
Wasserdampfdestillation des *Semicarbazons* in Gegenwart von 10 g Oxalsäure und nachfolgende Sublimation i. Vak. liefern 6 g (43%) gaschromatographisch reines *Bicyclo-[3.2.1]-octanon-(3)*, Schmp. 144–145° (l. c.<sup>5a</sup>) 132.5–133°; l. c.<sup>5b</sup>) 137–139°.



*Dibenzalverbindung*<sup>1)</sup>: Schmp. 191.5–192° (Essigester; l. c.<sup>1</sup>) Schmp. 187°.



*cis-Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(3)*: 2.0 g *Bicyclo-[3.2.1]-octanon-(3)* werden in 50 ccm Eisessig und 5 ccm konz. Salzsäure gelöst und mit 500 mg Platindioxyd (Heraeus) in der Schüttelente bei Raumtemperatur hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, wäscht mit Eisessig nach und versetzt mit so viel 40-proz. Natronlauge, daß die Lösung nach 3 stdg. Erhitzen zum Sieden noch alkalisch reagiert. Durch Wasserdampfdestillation erhält man 2.0 g Rohprodukt, Schmp. 200–203°, das nach der gaschromatographischen Analyse neben Spuren Keton nur etwa 1–2% der *trans*-Verbindung enthält. Chromatographie über 100 g Aluminiumoxyd („Merck“, standardisiert nach BROCKMANN), Elutionsmittel Petroläther (Sdp. 50–70°) + 10% Essigester, und anschließende Sublimation i. Vak. liefern 1.7 g gaschromatographisch reines *cis-Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(3)*, Schmp. 206–206.5°.



*NMR-Spektrum*: C-3-H (äquatorial)  $\tau = 5.99$  ppm, Quintett,  $J_{ae} = 2.5\text{--}3.5$  Hz, –OH (axial)  $\tau = 8$  ppm.

*p-Nitrobenzoat* (mit *p*-Nitro-benzoylchlorid in Pyridin): Schmp. 149.5–150.5° (Methanol).



*trans-Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(3)*: 1.00 g *Bicyclo-[3.2.1]-octanon-(3)*, in 60 ccm absol. Äthanol gelöst, reduziert man in der Siedehitze mit 5 g Natrium, verdünnt nach dem Erkalten mit Wasser und destilliert das Reaktionsprodukt mit Wasserdampf ab. Das Destillat wird mit Kochsalz gesättigt, in Äther aufgenommen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem

Verdampfen des Lösungsmittels bleibt 1 g rohes Bicyclooctanol, Schmp. 105–110°, zurück, das laut gaschromatographischer Analyse neben Spuren Keton etwa 2% des *cis*-Isomeren enthält. Durch Chromatographie an 100 g Aluminiumoxyd („Merck“, standardisiert nach BROCKMANN) mit Petroläther (Sdp. 50–70°) + 30% Essigester und Sublimation i. Vak. erhält man 650 mg gaschromatographisch reines *trans*-Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(3), Schmp. 114–115°.

$C_8H_{14}O$  (126.2) Ber. C 76.14 H 11.18 Gef. C 76.36 H 11.13

*NMR*-Spektrum: C-3-H (axial)  $\tau = 6.13$  ppm, Multipllett,  $J_{aa} = 11.0$  Hz,  $J_{ae} = 5.5$  Hz, –OH (äquatorial)  $\tau = 7$  ppm.

*p*-Nitrobenzoat: Schmp. 101.5–102° (Methanol).

$C_{15}H_{17}NO_4$  (203.2) Ber. N 5.09 Gef. N 5.10

---