

## WOLFGANG KRAUS

Bicyclische Verbindungen, II<sup>1)</sup>

## Bicyclooctanole aus Norbornanderivaten

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 16. April 1964)

Die Darstellung von Bicyclooctanolen aus 2-Aminomethyl- und 2-Hydroxymethyl-norbornan wird gaschromatographisch untersucht. Die Ringerweiterungen verlaufen im Gegensatz zu den bisherigen Ansichten auch im Falle der *endo*-Verbindungen unter Umlagerung.

Die Darstellung von Bicyclooctanolen durch Umsetzung von 2-Aminomethyl-norbornan mit salpetriger Säure wurde erstmals von K. ALDER<sup>2)</sup> beschrieben. Über ein zweites Verfahren, die Acetolyse des 2-Hydroxymethyl-norbornan-tosylats, berichteten kürzlich P. NEDENSKOV und Mitarbb.<sup>3)</sup> In neuerer Zeit sind sowohl die isomeren Bicyclo-[3.2.1]-octanole-(2) wie auch das Bicyclo-[2.2.2]-octanol-(2) Gegenstand zahlreicher Arbeiten geworden, die die Untersuchung der Umlagerungsfähigkeit beider Systeme zum Ziele hatten<sup>4)</sup>. Das Studium dieser Umlagerungsreaktionen setzt jedoch strukturell und sterisch einheitliche Alkohole voraus, die man aber bei der Darstellung nach ALDER oder NEDENSKOV nicht erhält.

K. ALDER<sup>2c)</sup> hat darauf hingewiesen, daß bei der Umsetzung von 2-*exo*-Aminomethyl-norbornan mit salpetriger Säure drei strukturisomere Bicyclooctanole entstehen, und zwar Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(2), Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(3) und Bicyclo-[2.2.2]-octanol-(2). Das aus *endo*-2-Aminomethyl-norbornan gewonnene Ringerweiterungsprodukt sprach er jedoch als einheitliches Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(2) an. Die sterischen Verhältnisse blieben ungeklärt. H. M. WALBORSKY und Mitarbb.<sup>4d)</sup> fanden später, daß 90% *cis*- und 10% *trans*-Alkohol im Reaktionsgemisch enthalten sind (IR-Analyse). Für die bei der Ringerweiterung des *exo*-Amins auftretende Umlagerung hat ALDER<sup>2c)</sup> einen Reaktionsmechanismus vorgeschlagen, der das Auftreten dreier Strukturisomere befriedigend erklärt, die Frage nach dem Verlauf der Umsetzung des *endo*-Amins blieb jedoch offen.

Hier setzt nun die vorliegende Arbeit ein. Durch gaschromatographische Analyse der Reaktionsprodukte sollte geklärt werden, ob die Ringerweiterung im Falle des *endo*-Amins tatsächlich ohne Umlagerung verläuft, oder ob sich die Nebenprodukte nach dem von ALDER angewandten Verfahren — Oxydation und Trennung der Ketone über die Benzalverbindungen — nur dem Nachweis entziehen.

<sup>1)</sup> I. Mitteil.: W. KRAUS, Chem. Ber. 97, 2719 [1964], voranstehend.

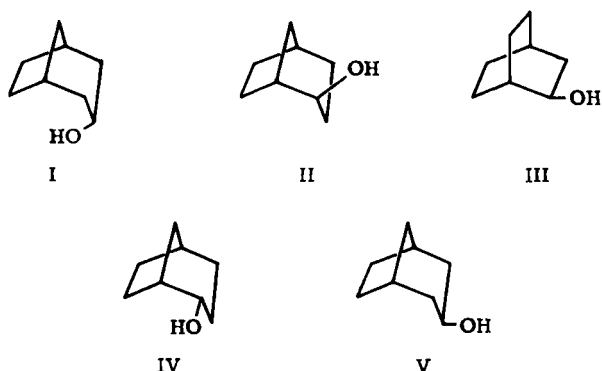
<sup>2)</sup> a) K. ALDER und E. WINDEMUTH, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 2404 [1938]; b) K. ALDER, H. KRIEGER und H. WEISS, Chem. Ber. 88, 144 [1955]; c) K. ALDER und R. REUBKE, ebenda 91, 1525 [1958].

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

<sup>4)</sup> a) H. L. GOERING, R. W. GREINER und M. F. SLOAN, J. Amer. chem. Soc. 83, 1391 [1961]; b) H. L. GOERING und M. F. SLOAN, ebenda 83, 1397 [1961]; c) H. L. GOERING und M. F. SLOAN, ebenda 83, 1992 [1961]; d) A. A. YOUSSEF, M. E. BAUM und H. M. WALBORSKY, ebenda 81, 4709 [1959]; e) H. M. WALBORSKY, M. E. BAUM und A. A. YOUSSEF, ebenda 83, 988 [1961]; f) H. M. WALBORSKY, J. WEBB und C. G. PITT, J. org. Chemistry 28, 3214 [1963]; g) J. A. BERSON und D. WILLNER, J. Amer. chem. Soc. 86, 609 [1964]; h) J. A. BERSON und P. REYNOLDS-WARNHOFF, ebenda 86, 595 [1964].

Zunächst wurden, der Vorschrift ALDERS<sup>5)</sup> folgend, *exo*- und *endo*-2-Cyan-bicyclo-[2.2.1]-hepten-(5) aus Cyclopentadien und Acrylnitril dargestellt und die Isomeren durch Destillation über eine 2-m-Füllkörperkolonne getrennt. Für die weiteren Untersuchungen wurden nur gaschromatographisch reine Fraktionen verwendet. Die Nitrile wurden mit Raney-Nickel im Autoklaven hydriert, die erhaltenen Amine in die Hydrochloride übergeführt, diese nach ALDER<sup>2c)</sup> mit salpetriger Säure in wäßriger Essigsäure umgesetzt und die Reaktionsprodukte gaschromatographisch untersucht. Hierbei zeigte sich, daß sowohl aus *endo*- wie aus *exo*-Amin, wenn auch in sehr verschiedenen Mengenverhältnissen, die gleichen Reaktionsprodukte entstehen (Tab. 1), daß also auch die Ringerweiterung des *endo*-amins unter Umlagerung verläuft.

Zum Vergleich wurden *cis*- und *trans*-Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(3) neu synthetisiert<sup>1)</sup> und Bicyclo-[2.2.2]-octanol-(2) nach ALDER<sup>6)</sup> dargestellt. Die Retentionszeiten sind in Tab. 2 zusammengefaßt<sup>\*)</sup>. Im folgenden sollen die Bicyclooctanole, nach steigender Retentionszeit geordnet, mit den Ziffern I–V bezeichnet werden:



Tab. 1. Gaschromatographische Analysen der Reaktionsprodukte (in %) von *endo*- und *exo*-2-Aminomethyl-norbornan mit salpetriger Säure und der Acetolysen von 2-Hydroxymethyl-norbornan-tosylat nach NEDENSKOV<sup>3)</sup> (a) und SAUERS<sup>7)</sup> (b)

Reaktionsprodukte	<i>endo</i> -Amin	<i>exo</i> -Amin	<i>endo</i> -Tosylat (a)	<i>endo</i> -Tosylat (b)	<i>endo</i> : <i>exo</i> -Tosylat 1:1 (a)
<i>cis</i> -Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(3) (I)	2.5	3	0	0	0.5
<i>trans</i> -Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(2) (II)	6.5	37	3.5	9.5	23.7
Bicyclo-[2.2.2]-octanol-(2) (III)	8	41	2.5	8.5	21
<i>cis</i> -Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(2) (IV)	79.5	4	92	80.5	52.3
<i>trans</i> -Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(3) (V)	3.5	14.8	2	1.5	2.5

Der Anteil der Umlagerungsprodukte I, III und V beträgt, wie aus Tab. 1 zu entnehmen, im Falle des *endo*-amins immerhin 14%, beim *exo*-Amin steigt er auf 59% an. Die Reaktionsgemische sind weder säulenchromatographisch noch durch frak-

\*) Siehe Versuchsteil, S. 2731.

5) K. ALDER, K. HEIMBACH und R. REUBKE, Chem. Ber. **91**, 1516 [1958].

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

7) R. R. SAUERS und R. J. TUCKER, J. org. Chemistry **28**, 876 [1963].

tionierte Kristallisation befriedigend zu trennen; das ALDERSche Verfahren eignet sich demnach nicht zur Darstellung von reinem Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(2). Auch die zugehörigen Ketone lassen sich weder als solche noch in Form ihrer Semicarbazone trennen; eine Reinheitsprüfung durch Gaschromatographie ist gleichfalls nicht möglich, da Bicyclo-[3.2.1]-octanon-(2) und Bicyclo-[2.2.2]-octanon-(2) gleiche Retentionszeiten aufweisen.

ALDER<sup>2c)</sup> reinigte sein Ringerweiterungsprodukt über das saure Phthalat. Eine Wiederholung dieses Versuchs mit einem aus einer Tosylat-Acetylyse<sup>\*)</sup> gewonnenen, mehrfach umkristallisierten Bicyclooctanol-Gemisch ergab, daß auch dieser Weg nicht zum Erfolg führt. Das Gemisch, Schmp. 168–173°, enthielt ursprünglich 10.5% II, 9.8% III, 78% IV und 1.7% V. Nach Überführung in das saure Phthalat, dessen Schmelzpunkt (123–124°) sich nach dreimaligem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther nicht mehr änderte, und Verseifung mit 15-proz. Natronlauge ergab die gaschromatographische Analyse 3.5% II, 13.5% III, 81% IV und 1.5% V, Schmp. 184–185°.

Die Acetylyse des 2-Hydroxymethyl-norbornan-tosylats ist inzwischen außer von NEDENSKOV<sup>3)</sup> auch von R. R. SAUERS und R. J. TUCKER<sup>7)</sup> untersucht worden. NEDENSKOV arbeitete mit wäßriger Essigsäure in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure, SAUERS dagegen in Eisessig unter Zusatz von Natriumacetat und Acetanhydrid. Zum Vergleich wurden beide Verfahren gaschromatographisch analysiert. Käufliches 2-Hydroxymethyl-norbornen-(5) (Eastman-Kodak), das etwa 76% der *endo*-Form enthält, wurde mehrmals sorgfältig über eine 2-m-Füllkörperkolonne und anschließend über eine Drehbandkolonne destilliert, die gaschromatographisch reinen Fraktionen (nur *endo*-Form) mit Raney-Nickel im Autoklaven hydriert<sup>3)</sup> und in das Tosylat übergeführt, Schmp. 46.5–47.5° (l. c.<sup>3)</sup> Öl, l. c.<sup>7)</sup> 41.5–43.5°. Die gaschromatographischen Analysen der Acetylysen nach NEDENSKOV<sup>3)</sup> und SAUERS<sup>7)</sup> sind in Tab. 1 mit aufgeführt.

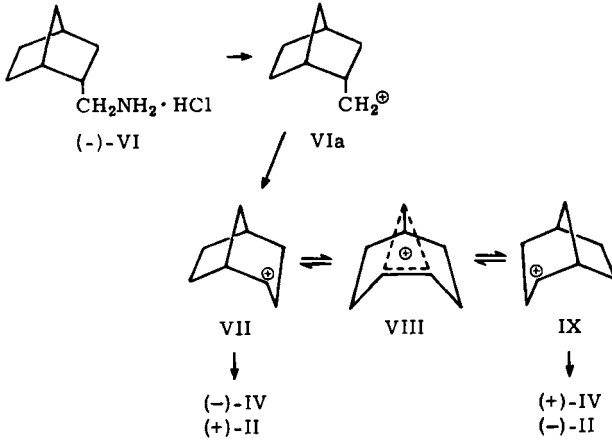
Der Anteil der Umlagerungsprodukte I, III und V ist mit rund 5% wesentlich geringer als bei der Amin-Diazotierung (Tab. 1), allerdings nur, wenn man nach NEDENSKOV arbeitet. Auffällig ist, daß beide Verfahren kein *cis*-Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(3) liefern. Das *exo*-2-Hydroxymethyl-norbornan wurde nicht in reiner Form untersucht, sondern nur im Gemisch mit seinem Isomeren (Tab. 1); die Tendenz zur Umlagerung in Bicyclo-[3.2.1]-octanole-(3) (I und V) ist auch bei der *exo*-Form wesentlich geringer als bei der entsprechenden Aminoverbindung.

Eine gaschromatographische Untersuchung ihrer Acetylyseprodukte unternahmen auch SAUERS und TUCKER<sup>7)</sup>, jedoch unter Bedingungen, die keine ausreichende Trennung der Isomeren erlauben. So mag es ihnen entgangen sein, daß nach ihrem Verfahren immerhin 8% Bicyclo-[2.2.2]-octanol-(2) aus dem *endo*-Alkohol entstehen.

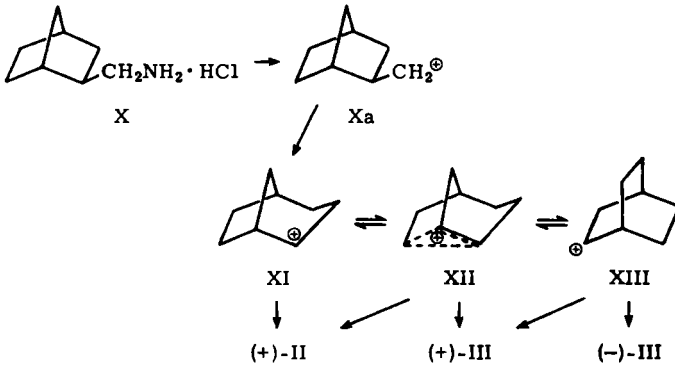
Den sterischen Verlauf der Ringerweiterung untersuchten J. A. BERSON und Mitarbeiter<sup>4a,b)</sup> an optisch aktivem Material. Da die aus dem *endo*-Amin VI entstehenden Bicyclo-[3.2.1]-octanole-(2) teilweise racemisiert sind, die *cis*- und *trans*-Isomeren aber verschiedene optische Reinheit aufweisen, werden im Zwischenzustand sowohl die klassischen Ionen VII und IX als auch das nichtklassische Ion VIII angenommen<sup>4h)</sup>.

Ähnliche Resultate führen zu dem S. 2729 dargestellten Reaktionsverlauf beim *exo*-Amin X<sup>4e)</sup>. Hier muß allerdings noch eine innermolekulare Hydridverschiebung

<sup>\*)</sup> s. u.



postuliert werden, um die Racemisierung von III zu erklären, da aus dem optisch aktiven nichtklassischen Ion XII Erhaltung der optischen Reinheit folgt, es sei denn, das Gleichgewicht zwischen XII und dem inaktiven Ion XIII spielt eine wesentliche Rolle.



Nichtklassische Bicyclooctyl-Kationen sind auch von H. KRIEGER<sup>8)</sup> zur Deutung der Umlagerungen herangezogen worden, die bei der Wasserabspaltung aus 2-Hydroxymethyl-norbornan mit Phosphorsäure auftreten.

Diese Ergebnisse erklären möglicherweise auch die analogen Verhältnisse bei der Acetolyse der entsprechenden Tosylate, die sicher auch über die Kationen VIa bzw. Xa verläuft, wenn diese auch anders solvatisiert sein dürften.

Die Bildungsweise der Bicyclo-[3.2.1]-octanole-(3) ist bisher noch nicht diskutiert worden, da sie nicht in reiner Form bekannt waren. Möglicherweise spielen bei ihrem Entstehen nichtklassische Kationen wie XIV oder XV mit eine Rolle, wobei XV aus sterischen Gründen begünstigter wäre, was den höheren Anteil an Bicyclo-[3.2.1]-octanolen-(3) bei der Desaminierung des *exo*-Amins erklären könnte. Nicht erklärt werden damit allerdings die Ergebnisse der Tosylat-Acetolysen, bei denen Bicyclo-[3.2.1]-octanole-(3) in weitaus geringerer Menge entstehen. Deshalb soll vorläufig

<sup>8)</sup> Suomen Kemistilehti B 35, 136 [1962].

die Hypothese vorgezogen werden, daß die Bicyclo-[3.2.1]-octanole-(3) sowohl bei Desaminierung wie bei Tosylat-Acetylyse durch innermolekulare Hydridverschiebung von C-3 nach C-2 gebildet werden, wobei die sterischen Verhältnisse und die Solvation auf das Ausmaß der Hydridwanderung entscheidenden Einfluß haben. Daß solche Hydridverschiebungen bei Desaminierungen und Tosylat-Solvolysen vorkommen können, ist in letzter Zeit verschiedentlich beobachtet worden<sup>9)</sup>. Endgültige Klarheit werden weitere Untersuchungen bringen.



XIV



XV

Das Auftreten von Bicyclo-[2.2.2]-octanol-(2) (III) in allen Reaktionsprodukten findet seine Erklärung durch die Existenz des Kations VII bzw. XI, aus dem es ohne Zuhilfenahme nichtklassischer Ionen durch Wagner-Meerwein-Umlagerung abgeleitet werden kann. Daß hier aus dem *exo*-Amin und dem *exo*-Tosylat mehr III entsteht als aus den *endo*-Isomeren, dürfte daran liegen, daß die Konstellation XI für eine solche Umlagerung sterisch günstiger ist als VII, ähnlich wie es bei den *exo*-Norbornylderivaten der Fall ist<sup>10)</sup>.

Aus einer anderen Problemstellung heraus gelangte G. LENY<sup>11)</sup> ebenfalls zu Bicyclo-[3.2.1]-octanolen-(2), und zwar durch Acetylyse des 4-Hydroxymethyl-cyclohepten-brosylats, doch fehlt auch hier eine genaue Analyse des Reaktionsprodukts. Da bei dieser Reaktion intermediär ebenfalls das Kation VII oder XI auftreten dürfte, ist auch hier damit zu rechnen, daß Bicyclo-[2.2.2]-octanol-(2) als Nebenprodukt entsteht.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE\*)

#### Gaschromatographie

*2-Cyan-bicyclo-[2.2.1]-hepten-(5)* und *2-Hydroxymethyl-norbornen-(5)*: Beckman GC-2, K-Säule (30% Polyäthylenglycol 4000 auf Chromosorb R), Länge 4 m, innerer Durchmesser 4 mm, 160°, Trägergas Wasserstoff, 3.5 Atm.

*Retentionszeiten* (Min.): *exo*-Cyan-norbornen 13.6; *endo*-Cyan-norbornen 19.3; *endo*-Hydroxymethyl-norbornen 15.5; *exo*-Hydroxymethyl-norbornen 17.5.

*Bicyclooctanole*: Perkin-Elmer-Fraktometer Modell 116, Säulen: 25% Diglycerol<sup>1)</sup> auf Chromosorb WS, Länge a) 6 m, b) 12 m, innerer Durchmesser 4 mm, Trägergas Helium 2.5 Atm., Temperatur a) 130°, b) 140°. *Retentionszeiten* siehe Tab. 2. Unter diesen Bedingungen ist die Trennung quantitativ; es tritt keine Überlappung der Signalbanden ein.

*exo- und endo-2-Cyan-bicyclo-[2.2.1]-hepten-(5)*: Durch Dien-Synthese aus *Cyclopentadien* und *Acrylnitril*<sup>5)</sup> und Destillation des Addukts über eine Füllkörperkolonne von 2 m Länge. *exo*: Sdp.<sub>12</sub> 83°; *endo*: Sdp.<sub>12</sub> 88°. Die Reinheit beider Isomeren wurde gaschromatographisch überprüft.

\*) Den FARBENFABRIKEN BAYER AG, Leverkusen, sei für die Überlassung von Ausgangsstoffen gedankt.

9) a) V. PRELOG, *Angew. Chem.* **70**, 145 [1958]; b) S. WINSTEIN und N. J. HOLNESS, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 5562 [1955]; c) K. THOMAS, *Dissertat.*, Univ. Tübingen 1961.

10) S. WINSTEIN und D. TRIFAN, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 1174 [1952].

11) C. R. hebdom. Séances Acad. Sci. **251**, 1526 [1960].

Tab. 2. Retentionszeiten der isomeren Bicyclooctanole und der zugehörigen Ketone

	Retentionszeit (Min.)	
	6-m-Säule	12-m-Säule
I <i>cis</i> -Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(3)	16	50.5
II <i>trans</i> -Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(2)	24.6	75.5
III Bicyclo-[2.2.2]-octanol-(2)	27.2	82
IV <i>cis</i> -Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(2)	29.3	89
V <i>trans</i> -Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(3)	34.4	103.5
Bicyclo-[3.2.1]-octanon-(3)	13.8	46.5
Bicyclo-[3.2.1]-octanon-(2) }	19 }	62 }
Bicyclo-[2.2.2]-octanon-(2) }	19 }	63 }

*exo*- und *endo*-2-Aminomethyl-bicyclo-[2.2.1]-heptan: Durch Druckhydrierung von *exo*- und *endo*-2-Cyan-bicyclo-[2.2.1]-hepten-(5) mit Raney-Nickel in mit Ammoniak gesättigtem Methanol<sup>5)</sup>. *exo*: Sdp.<sub>12</sub> 66°; *endo*: Sdp.<sub>12</sub> 68–69°.

Umsetzung der Amine mit salpetriger Säure: Die reinen Amine wurden, der Vorschrift ALDERS<sup>2c)</sup> folgend, in die Hydrochloride übergeführt, mit salpetriger Säure in wäßriger Essigsäure umgesetzt und alkalisch aufgearbeitet. Ausbeuten um 90%.

*endo*-2-Hydroxymethyl-bicyclo-[2.2.1]-hepten-(5): Durch mehrfache Destillation von käuflichem 2-Hydroxymethyl-norbornen-(5) („Bicyclohepten-methanol“, Eastman Kodak) über eine Füllkörperkolonne von 2 m Länge und anschließende Fraktionierung über eine Drehbandkolonne. Sdp.<sub>12</sub> 82.5°,  $n_D^{20}$  1.4993. Die Substanz war gaschromatographisch einheitlich.

*endo*-2-Hydroxymethyl-bicyclo-[2.2.1]-heptan: Durch Druckhydrierung von *endo*-2-Hydroxymethyl-bicyclo-[2.2.1]-hepten-(5) mit Raney-Nickel bei 130° nach NEDENSKOV<sup>3)</sup>. Sdp.<sub>12</sub> 91°.

Tosylat: Mit *p*-Toluolsulfochlorid in Pyridin, Schmp. 46.5–47.5° (Methanol; l. c.<sup>3)</sup> Öl, l. c.<sup>7)</sup> Schmp. 41.5–43.5°.

*Acetolyse von endo*-2-Hydroxymethyl-bicyclo-[2.2.1]-heptan-tosylat

a) in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure<sup>3)</sup>: 10 g des Tosylats werden unter Rühren mit 12 ccm Eisessig, 0.1 g *p*-Toluolsulfonsäure und 55 ccm Wasser 24 Stdn. zum Sieden erhitzt, anschließend mit 30 g 40-proz. Natronlauge versetzt und erneut 4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Darauf destilliert man die gebildeten Bicyclooctanole mit Wasserdampf ab.

b) in Gegenwart von Natriumacetat<sup>7)</sup>: 5.0 g des Tosylats werden mit 3.0 g Natriumacetat, 30 ccm Eisessig und 2.0 ccm Acetanhydrid unter Rühren 30 Stdn. auf 120° erhitzt. Aufarbeitung wie oben.

Versuch zur Reinigung von *cis*-Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(2) über das saure Phthalat<sup>2c)</sup>: Ein durch Tosylat-Acetolyse erhaltenes Bicyclooctanol-Gemisch wurde mehrmals aus Petroläther (Sdp. 50–70°) umkristallisiert, Schmp. 168–173°. Gaschromatographische Analyse: 10.5% II, 9.8% III, 78% IV, 1.7% V. Saures Phthalat mit Phthalsäureanhydrid bei 150–160° (3 Stdn.), Schmp. 119–120°, nach dreimaligem Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther Schmp. 123–124°. Hydrolyse mit 15-proz. Natronlauge und Wasserdampfdestillation ergaben ein Bicyclooctanol-Gemisch vom Schmp. 184–185°. Gaschromatographische Analyse: 3.5% II, 13.5% III, 81% IV, 1.5% V.

Bicyclo-[2.2.2]-octanol-(2): Durch Dien-Synthese aus Cyclohexadien und Vinylacetat<sup>6)</sup>, Hydrierung und Verseifung des Addukts; Schmp. 210°.

Bicyclo-[2.2.2]-octanon-(2): Durch Oxydation des Alkohols mit CrO<sub>3</sub> in Eisessig nach WALBORSKY<sup>4a)</sup>, Schmp. 178.5–179°.

Bicyclo-[3.2.1]-octanol-(3) und Bicyclo-[3.2.1]-octanon-(3) siehe I. Mitteil.<sup>1)</sup>.