

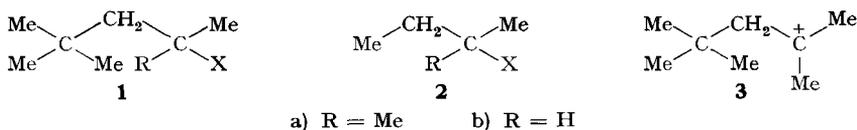
## 151. Einfluss der $\gamma$ -Verzweigung auf Solvolysegeschwindigkeit und Fragmentierung von Alkyl- und Cycloalkyl-Halogeniden und -Arylsulfonaten

Fragmentierungsreaktionen, 8. Mitteilung

von C. A. Grob, W. Schwarz und H. P. Fischer

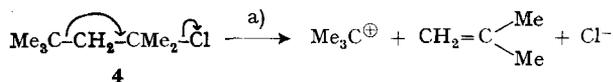
(16. V. 64)

Bei Ionisierungsreaktionen gewisser Alkyl- und Cycloalkyl-Halogenide bzw. -Arylsulfonate übt eine Verzweigung in  $\gamma$ -Stellung einen merklichen Einfluss auf die Reaktivität aus. Dieser Einfluss kann sich in einer erhöhten Solvolysegeschwindigkeit im Vergleich zur entsprechenden  $\gamma$ -unverzweigten Verbindung äussern [1] [2] [3]<sup>1)</sup>. Er kann aber auch zu einem anderen Reaktionsverlauf, nämlich zu einer Fragmentierung [4] führen.



Eine erhöhte Solvolysegeschwindigkeit wird beispielsweise bei 2,4,4-Trimethyl-2-pentylchlorid (**1a**, X = Cl) beobachtet, welches in Äthanol ca. 13mal rascher reagiert als die unverzweigte Verbindung **2a**, X = Cl [1]. Im Falle des sekundären *p*-Brombenzolsulfonats **1b**, X = OBs, hingegen wird praktisch keine Erhöhung der Reaktivität im Vergleich zur unverzweigten Verbindung **2b**, X = OBs, festgestellt [5].

BROWN [1] [6] erklärt die grössere Reaktivität des Chlorids **1a** mit der sterischen Spannung, welche durch die  $\gamma$ -Methyl-Substituenten verursacht wird und welche bei der Ionisierung zum trigonalen Carbonium-Ion **3** nachlässt. Im Gegensatz dazu führen HUGHES & INGOLD [2] den Reaktivitätsunterschied zwischen **1a** und **2a** auf einen polaren Effekt zurück, nämlich auf die Fähigkeit des verzweigten  $\gamma$ -Kohlenstoffatoms, die  $C\beta$ - $C\gamma$ -Bindungselektronen im Übergangszustand der Ionisierung teilweise durch Hyperkonjugation gemäss **4** freizugeben.

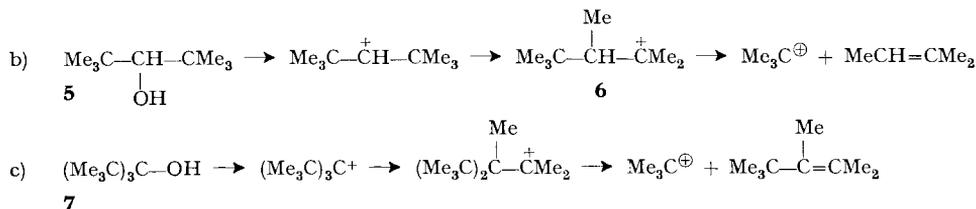


Nun entspricht die Formulierung **4**, wie letztere Autoren auch bemerken, dem Übergangszustand einer synchronen Fragmentierung a), im Verlauf welcher sich das elektrofuge *t*-Butyl-carbonium-Ion und das nucleofuge Chlorid-Ion gleichzeitig vom olefinischen Fragment ablösen [4] [7]. Diese Reaktion wird allerdings bei 2,4,4-Trimethyl-2-pentylchlorid (**4**) unter solvolytischen Bedingungen nicht beobachtet.

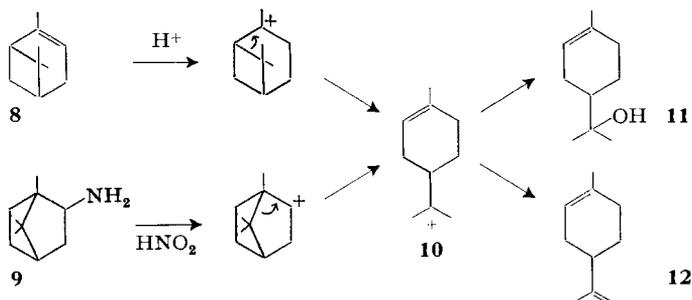
<sup>1)</sup> Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1400.

Hingegen sind bei einer Reihe von  $\gamma$ -verzweigten Alkoholen und deren Derivaten Fragmentierungen aufgefunden worden.

Beispielsweise erleidet das bei der sauren Dehydratisierung von Di-*t*-butylcarbinol (**5**) bei 200° durch Umlagerung gebildete Carbonium-Ion **6** zum Teil eine Fragmentierung gemäss b) [8]. In ähnlicher Weise ist die Bildung von Isobuten bei der Behandlung von Tri-*t*-butylcarbinol (**7**) mit Halogenwasserstoffsäuren zu erklären [9]. Auch hier geht gemäss c) der Fragmentierung eine Umlagerung voraus.



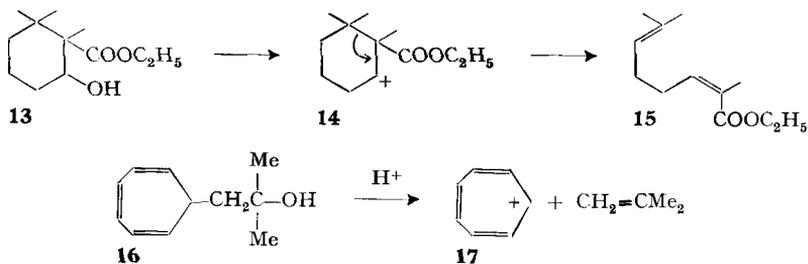
Leichter zu deuten sind Fragmentierungen  $\gamma$ -verzweigter cyclischer und bicyclischer Alkoholderivate. So tritt sowohl bei der Behandlung von  $\alpha$ -Pinen (**8**) mit Säure [10] als auch bei der Desaminierung von *endo*-Bornylamin (**9**) [11] eine Fragmentierung zum Carbonium-Ion **10** ein, wie aus der Bildung von  $\alpha$ -Terpineol (**11**) und Limonen (**12**) geschlossen werden muss<sup>2)</sup>.



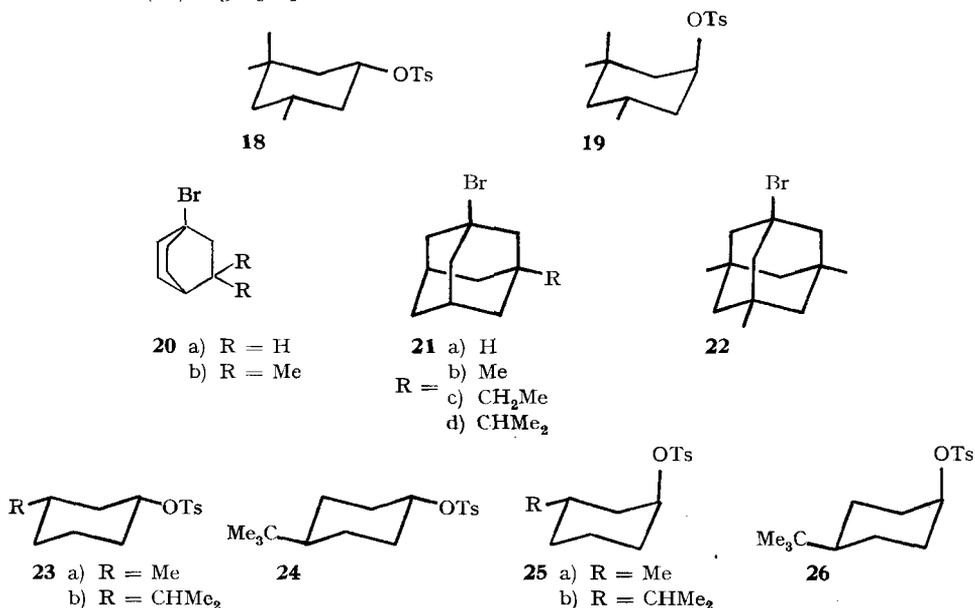
Schliesslich wird bei der Umsetzung von 1,2,2-Trimethyl-6-hydroxy-cyclohexancarbonsäure-äthylester (**13**) mit  $\text{PCl}_5$  unter anderem 2,7-Dimethyl-octa-2,6-dien-1-säureester (**15**), das Fragmentierungsprodukt des Carboniums-Ions **14**, erhalten [12]. Einen Spezialfall stellt die Fragmentierung von 1-Tropyl-2-methyl-2-propanol (**16**) mit Perchlorsäure in Acetonitril dar [13], indem neben Isobuten das besonders stabile Cycloheptatrienylium-Ion **17** entsteht.

Die bisherigen Befunde erlauben keine Entschcheidungen darüber, ob die in gewissen Fällen beobachtete Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit (RG) eine sterische Ursache hat, oder ob es sich um  $C\beta$ - $C\gamma$ -Hyperkonjugation handelt, welche im Übergangszustand der Ionisierung wirksam wird und in Extremfällen zu Fragmentierung führen kann. Zur Abklärung dieser Frage ist es notwendig, Produkte *und* RG sterisch definierter Verbindungen, in welchen die Zahl der  $\gamma$ -Alkylsubstituenten variiert werden kann, zu untersuchen. Die vorliegende Arbeit stellt eine solche Untersuchung

<sup>2)</sup> W. HÜCKEL formuliert diese offensichtlich heterolytische Fragmentierung neuerdings über ein Carben [11b], eine Reaktionsweise, für die uns kein Präzedenzfall bekannt ist.



dar, und zwar der *cis* und *trans*-Form<sup>3)</sup> des 3,3,5-Trimethyl-cyclohexyltosylats (**18**) bzw. (**19**), des 1-Brom-bicyclo[2.2.2]octans (**20a**) bzw. dessen 3,3-Dimethylderivats **20b**, sowie des 1-Bromadamantans (**21a**) nebst dessen 3-Methyl-, 3-Äthyl- und 3-Isopropyl-Derivaten (**21b, c und d**), und schliesslich von 1-Brom-3,5,7-trimethyladamantan (**22**), vgl. [14].



Nach der Auffassung von HUGHES & INGOLD [2] sollte die Ionisierung des *cis*-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyltosylats (**18**) durch Hyperkonjugation unterstützt werden und eventuell von Fragmentierung begleitet sein, denn die Elektronen der C $\beta$ -C $\gamma$ -Bindung weisen die für eine Beteiligung an der Ionisation günstigste *anti*-coplanare Orientierung zur C $\alpha$ -OTs-Bindung auf [15]. Eine solche Beteiligung müsste sich in einer Erhöhung der RG im Vergleich zu anderen Cyclohexyltosylaten mit äquatorialen Tosyloxygruppen äussern, wie dem *cis*-3-Methyl- und dem *cis*-3-Isopropyl-Derivat **23a** bzw. **23b**, sowie dem *trans*-4-*t*-Butyl-Derivat **24**. Nach der Auffassung von BROWN [1] [6] sollte *trans*-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyltosylat (**19**) infolge der sterischen Wechselwirkung zwischen der axialen Tosyloxygruppe und der Methyl-

<sup>3)</sup> *cis* und *trans* in Bezug auf die Tosyloxy- und Methyl-Gruppe an C5.

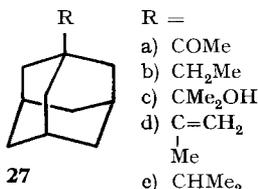
gruppe an C5 in der Konformation **19** das reaktivere Stereoisomere sein. Seine RG sollte diejenige der ebenfalls vorwiegend axiale Tosyloxygruppen aufweisenden *trans*-3-Methyl- und *trans*-3-Isopropyl-Derivate **25a** und **25b** sowie des *cis*-4-*t*-Butyl-Derivates **26** übertreffen, weil in diesen Verbindungen keine sterische 1,3-Wechselwirkung auftreten kann<sup>4)</sup>.

Im Falle des 1-Brom-3,3-Dimethyl-bicyclo[2.2.2]octans (**20b**) ist eine sterisch bedingte Erhöhung der RG gegenüber der  $\gamma$ -unverzweigten Verbindung **20a** nicht zu erwarten. Hingegen ist Struktur und erzwungene *anti*-coplanare Anordnung der C-Br- und C $\beta$ -C $\gamma$ -Bindungen sowohl für die von HUGHES & INGOLD [2] postulierte Hyperkonjugation als auch für eine Fragmentierung äusserst günstig. Eine gegenüber dem unsubstituierten Bromid **20a** erhöhte RG wäre somit ein Beweis für die Existenz eines polaren Effektes der  $\gamma$ -Methylgruppen. Dasselbe gilt für den Vergleich der  $\gamma$ -alkylsubstituierten Bromadamantane **21b-d** und **22** mit der entsprechenden unsubstituierten Verbindung **21a**.

Von den Verbindungen **18** bis **22** waren alle bis auf die 1-Brom-3-alkyl-adamantane **21b**, **c** und **d** bekannt. Die RG der Hydrolyse von 1-Brom-bicyclo[2.2.2]octan (**20a**) in wässrigem Dioxan, bei welcher ausschliesslich 1-Hydroxy-bicyclo[2.2.2]octan (**32a**) entsteht [17], ist von DOERING und Mitarbeitern [18] gemessen worden. Nach diesen Autoren soll das 3,3-Dimethylderivat **20b** in diesem Lösungsmittel 22mal so rasch reagieren wie die Verbindung **20a**, nach einer späteren Angabe [19] nur ca. doppelt so rasch. Angesichts dieser Unsicherheit wurde 1-Brom-3,3-dimethyl-bicyclo[2.2.2]octan (**20b**) in Anlehnung an die Vorschrift von DOERING [18] und LEVITZ [20] hergestellt und nochmals mit der unsubstituierten Verbindung **20a** verglichen. Die RG von 1-Bromadamantan (**21a**) ist sowohl von STETTER und Mitarb. [21] als auch von SCHLEYER & NICHOLAS [22] in «80%» Äthanol gemessen worden. Da ihre Werte beträchtlich differieren, wurde die Messung wiederholt.

Schliesslich sind die RG-Konstanten der *cis*- und *trans*-3-Alkyl-cyclohexyl-tosylate **23a** und **23b** sowie **25a** und **25b** von HÜCKEL und Mitarb. [23], diejenige der *t*-Butyl-derivate **24** und **26** von WINSTEIN & HOLNESS [24] bestimmt worden.

**Resultate.** -- Das 1-Brom-3-methyl-adamantan (**21b**) wurde durch Bromierung des bekannten 1-Methyladamantans [25] in 90% Ausbeute erhalten<sup>4a)</sup>. Das 3-Äthyl-derivat **21c** konnte aus dem bekannten 1-Acetyladamantan (**27a**) [26] durch Reduktion nach WOLFF-KISHNER und Bromierung des gebildeten 1-Äthyladamantans (**27b**) hergestellt werden. Ferner wurde 1-Acetyladamantan (**27a**) mit Methylmagnesiumjodid zum tert. Alkohol **27c** umgesetzt. Wasserabspaltung lieferte 1-Iso-



<sup>4)</sup> Über das Resultat dieses Teiles der Untersuchung ist bereits kurz berichtet worden [16].

<sup>4a)</sup> Anmerkung bei der Korrektur: Diese Reaktion ist seither von GERZON *et al.* [25a] beschrieben worden.

propenyladamantan (**27d**), welches zum 1-Isopropyladamantan (**27e**) hydriert wurde. Bromierung lieferte 1-Brom-3-isopropyl-adamantan (**21d**).

Die Reaktion einer 0,1M Lösung des *cis*-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyltosylats (**18**) in abs. Äthanol in Gegenwart von 1 Moläquiv. Triäthylamin lieferte ein Gemisch, welches gas-chromatographisch in ein Olefin (58%) und in einen Äthyläther (42%) aufgetrennt werden konnte (Tab. 1). Das Olefin lieferte bei der Hydrierung 1,1,3-Trimethylcyclohexan und stellt somit  $\Delta^2$ - oder  $\Delta^3$ -Trimethylcyclohexen (**28a**) bzw. (**28b**) dar. Der Äthyläther wurde mit authentischem, durch Umsetzung von *trans*-3,3,5-Trimethyl-cyclohexanol (**29a**) mit Äthyljodid und Silberoxid erhältlichem *trans*-Äther (**29b**) identifiziert.

Die Solvolyse erfolgt somit unter Inversion. Eine analoge Äthanalyse in Abwesenheit von Triäthylamin ergab 60,4% des Olefins **28**, 35,8% des *trans*-Äthers **29b**, sowie 3,8% des entsprechenden *cis*-Äthers (Tab. 1). Letzterer wurde zum Vergleich aus dem Natriumsalz des *cis*-3,3,5-Trimethyl-cyclohexanols (**29a**) durch Umsetzung mit Äthyljodid hergestellt.

Tabelle 1. Solvolyseprodukte von *cis*- und *trans*-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyltosylat in Äthanol und Ameisensäure

|                                 | Lösungs-<br>mittel               | Zusätze  | % Olefin <sup>a)</sup> | % Substitutions-<br>produkt <sup>b)</sup> |              |
|---------------------------------|----------------------------------|--|------------------------|---|--------------|
|                                 |                                  |  |                        | <i>cis</i>                                | <i>trans</i> |
| <i>cis</i> -Tosylat <b>18</b>   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH | N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> | 58                     | –   | 42           |
|                                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH | –  | 60,4                   | 3,8                                       | 35,8         |
|                                 | HCOOH                            | HCOONa   | 60,9 <sup>c)</sup>     | –   | 34,7         |
| <i>trans</i> -Tosylat <b>19</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH | N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>3</sub> | 85                     | 15  | –            |
|                                 | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH | –  | 83,1                   | 10,7                                      | 6,2          |
|                                 | HCOOH                            | HCOONa   | 84,8 <sup>d)</sup>     | 13,5                                      | –            |

a) 1,1,3-Trimethylcyclohexen **28a** bzw. **28b**

c) Ausserdem 4,3% Olefin C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>

b) Äthyläther bzw. Formiat

d) Ausserdem 1,7% Olefin C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>

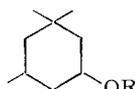
Die Reaktion des *cis*-Tosylats **18** in abs. Ameisensäure in Gegenwart von Natriumformiat führte zu 60,9% des obigen Olefins nebst 34,7% *trans*-3,3,5-Trimethyl-cyclohexylformiat (**29c**), wie durch Vergleich mit authentischem, durch Formylie-



**28a**



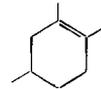
**28b**



**29 a)** R = H

b) R = CH<sub>2</sub>Me

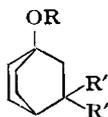
c) R = CHO



**30**



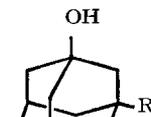
**31**



**32 a)** R = R' = H

b) R = H, R' = Me

c) R = CHO, R' = Me



**33 a)** R = H

b) R = Me

rung des *trans*-Alkohols **29a** erhaltenem Material gezeigt wurde. Das Reaktionsprodukt enthielt zudem geringe Mengen (4,3%) eines mit **28** isomeren Olefins, welches bei 192  $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,04$ ) absorbierte und bei der Mikrohydrierung 1 Mol-äquiv. Wasserstoff aufnahm. Dabei entstand aber nicht 1,1,3-Trimethylcyclohexan. Vermutlich handelt es sich um das durch säurekatalysierte Umlagerung des Olefins **28a** entstandene 1,2,4-Trimethylcyclohexen (**30**)<sup>5</sup>. Jedenfalls stellt es nicht das durch Fragmentierung zu erwartende 2,4-Dimethyl-hepta-2,6-dien (**31**) dar.

Die analogen Solvolysen des *trans*-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyltosylats (**19**) ergaben ähnliche Resultate. Doch entstand mehr Olefin **28a** bzw. **28b** als beim *cis*-Tosylat **18**, und zwar auf Kosten des Äthers **29b** (vgl. Tab. 1).

Bei der Hydrolyse des 1-Brom-3,3-dimethyl-bicyclo[2,2,2]-octans (**20b**) in 70-proz. wässrigem Dioxan bei 145° entstand ausschliesslich das 1-Hydroxyderivat **32b**. Diese Verbindung ist bereits von LEVITZ [20] bei der Solvolyse des Bromids **20b** in wässrigem Äthanol in Gegenwart von Silber-Ionen erhalten worden. Die Reaktion des Bromids **20b** in abs. Ameisensäure bei 75° lieferte hauptsächlich das 1-Formyl-oxyderivat **32c** (83,5%) neben dem Alkohol **32b**. Möglicherweise tritt während der langen Reaktionszeit von drei Wochen die bekannte, säurekatalysierte Zersetzung der Ameisensäure in Kohlenmonoxid und Wasser ein, das hydrolysierend wirkt. In Gegenwart von zwei Moläquiv. Bortrifluoridin abs. Dioxan reagierte das Bromid **20b** selbst nach drei Wochen bei 150° nicht.

Die Hydrolyse von 1-Bromadamantan (**21a**) führt ausschliesslich unter Substitution zur 1-Hydroxy-Verbindung **33a** [22] [25]. Dasselbe gilt für die Hydrolyse

Tabelle 2. *RG-Konstanten 1. Ordnung von Cyclohexyl-p-toluolsulfonaten in abs. Äthanol bei 75°*

|   | $k \cdot 10^5$ (s <sup>-1</sup> ) | $k_{rel}$ |  | $k \cdot 10^5$ (s <sup>-1</sup> )         | $k_{rel}$            |
|---|-----------------------------------|-----------|--|---|----------------------|
| Cyclohexyltosylat                           | 2,86 <sup>c</sup> )               | 1         |  | <i>cis</i> -3,3,5-Trimethyl- <b>18</b>    | 0,948 <sup>c</sup> ) |
|   | 2,58 <sup>a</sup> )               |           |  | <i>trans</i> -3-Methyl- <b>25a</b>        | 3,39 <sup>c</sup> )  |
|   | 2,70 <sup>b</sup> )               |           |  |   | 3,46 <sup>b</sup> )  |
| <i>cis</i> -3-Methyl- <b>23a</b>            | 1,49 <sup>c</sup> )               | 0,52      |  | <i>trans</i> -3-Isopropyl- <b>25b</b>     | 5,01 <sup>b</sup> )  |
|   | 1,32 <sup>b</sup> )               |           |  | <i>cis</i> -4- <i>t</i> -Butyl- <b>26</b> | 6,89 <sup>a</sup> )  |
| <i>cis</i> -3-Isopropyl- <b>23b</b>         | 1,63 <sup>b</sup> )               | 0,57      |  | <i>trans</i> -3,3,5-Trimethyl- <b>19</b>  | 12,08 <sup>c</sup> ) |
| <i>trans</i> -4- <i>t</i> -Butyl- <b>24</b> | 2,25 <sup>a</sup> )               | 0,79      |  |   |                      |

a) WINSTEIN & HOLNESS [24]

b) HÜCKEL *et al.* [23]

c) 10<sup>-3</sup>M mit Triäthylamin 2 · 10<sup>-3</sup>M

Tabelle 3. *RG-Konstanten 1. Ordnung von Cyclohexyl-p-toluolsulfonaten in abs. Ameisensäure bei 50,0°*

|   | $k \cdot 10^4$ (s <sup>-1</sup> ) | $k_{rel}$ |  | $k \cdot 10^4$ (s <sup>-1</sup> )         | $k_{rel}$           |
|---|-----------------------------------|-----------|--|---|---------------------|
| Cyclohexyltosylat                           | 9,28 <sup>b</sup> )               | 1         |  | <i>cis</i> -3,3,5-Trimethyl- <b>18</b>    | 2,61 <sup>b</sup> ) |
|   | 9,30 <sup>a</sup> )               |           |  | <i>trans</i> -3-Methyl- <b>25a</b>        | 9,85 <sup>b</sup> ) |
| <i>cis</i> -3-Methyl- <b>23a</b>            | 3,93 <sup>b</sup> )               | 0,42      |  | <i>cis</i> -4- <i>t</i> -Butyl- <b>26</b> | 27,1 <sup>a</sup> ) |
| <i>trans</i> -4- <i>t</i> -Butyl- <b>24</b> | 7,56 <sup>a</sup> )               | 0,81      |  | <i>trans</i> -3,3,5-Trimethyl- <b>19</b>  | 37,0 <sup>b</sup> ) |

a) WINSTEIN & HOLNESS [24]

b) 10<sup>-3</sup>M

<sup>5</sup>) Dieses Olefin entsteht auch durch Umlagerung bei der Behandlung von 3,3,5-Trimethylcyclohexanol (**29a**) mit wässriger MgCl<sub>2</sub>-Lösung [27].

von 1-Brom-3-methyl-adamantan (**21b**), wie die alleinige Entstehung von 1-Hydroxy-3-methyl-adamantan (**33b**) zeigte.

Die RG-Konstanten wurden konduktometrisch mit der früher beschriebenen Apparatur [28] bestimmt, und zwar diejenigen der Tosylate **18** und **19** in abs. Äthanol und abs. Ameisensäure, diejenige der Bromide **20**, **21** und **22** in «80%» Äthanol. Die Resultate der kinetischen Messungen sind zusammen mit entsprechenden Werten aus der Literatur in den Tabellen 2, 3 und 4 aufgeführt.

Tabelle 4. RG-Konstanten 1. Ordnung in «80%» Äthanol,  $10^{-3}M$  mit Triäthylamin  $2 \cdot 10^{-3}M$

|  | Temp. °C | $k$ (s <sup>-1</sup> )  | $k_{rel}^{131,2^\circ}$ | $k_{rel}^{75^\circ}$ |
|--|----------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| 1-Brom-bicyclo[2.2.2]octan ( <b>20a</b> )              | 131,2    | $1,46 \cdot 10^{-5}$    | 1                       |                      |
|  | 131,2    | $1,49 \cdot 10^{-5}$ a) |                         |                      |
| 1-Brom-3,3-dimethyl-bicyclo[2.2.2]octan ( <b>20b</b> ) | 125,0    | $2,16 \cdot 10^{-5}$    |                         |                      |
|  | 125,0    | $2,18 \cdot 10^{-5}$ b) |                         |                      |
|  | 131,2    | $2,95 \cdot 10^{-5}$    | 2,02                    |                      |
| 1-Bromadamantan ( <b>21a</b> )                         | 50,0     | $1,60 \cdot 10^{-5}$    |                         |                      |
|  | 60,0     | $4,87 \cdot 10^{-5}$    |                         |                      |
|  | 75,0     | $2,25 \cdot 10^{-4}$    |                         | 1                    |
|  | 131,2    | $2,59 \cdot 10^{-2}$ c) | 1774                    |                      |
| 1-Brom-3-methyl-adamantan ( <b>21b</b> )               | 50,0     | $1,04 \cdot 10^{-5}$    |                         |                      |
|  | 60,0     | $3,33 \cdot 10^{-5}$ d) |                         |                      |
|  | 75,0     | $1,59 \cdot 10^{-4}$    |                         | 0,7                  |
| 1-Brom-3-äthyl-adamantan ( <b>21c</b> )                | 50,0     | $1,45 \cdot 10^{-5}$    |                         |                      |
|  | 60,0     | $4,60 \cdot 10^{-5}$ e) |                         |                      |
|  | 75,0     | $2,25 \cdot 10^{-4}$    |                         | 1                    |
| 1-Brom-3-isopropyl-adamantan ( <b>21d</b> )            | 50,0     | $2,17 \cdot 10^{-5}$    |                         |                      |
|  | 60,0     | $6,65 \cdot 10^{-5}$ f) |                         |                      |
|  | 75,0     | $3,21 \cdot 10^{-4}$    |                         | 1,4                  |
| 1-Brom-3,5,7-trimethyl-adamantan ( <b>22</b> )         | 75,0     | $6,93 \cdot 10^{-5}$    |                         | 0,31                 |

a) titrimetrisch bestimmt (unveröffentlichte Messungen von Herrn Dr. M. OHTA)

b) LEVITZ [20]

c) extrapoliert mittels  $E^\ddagger = 23,63$  kcal/Mol;  $S^\ddagger = -9,6$  cal/Mol

d)  $E^\ddagger$  24,36 kcal/Mol;  $S_{60^\circ}^\ddagger - 8,1$  cal/Mol

e)  $E^\ddagger$  24,5 kcal/Mol;  $S_{60^\circ}^\ddagger - 7,0$  cal/Mol

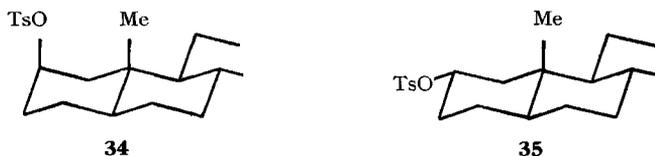
f)  $E^\ddagger$  24,0 kcal/Mol;  $S_{60^\circ}^\ddagger - 7,8$  cal/Mol

**Diskussion.** – Weder bei der Äthanolyse noch bei der Formolyse der *cis*- und *trans*-Formen von 3,3,5-Trimethyl-cyclohexyltosylat (**18**) bzw. (**19**) tritt eine Fragmentierung ein. In beiden Lösungsmitteln erfolgt ausschliesslich Eliminierung und Substitution, und zwar in ungefähr demselben Ausmass und unabhängig vom Zusatz einer Base. Erwartungsgemäss [24] ist das Verhältnis von Eliminierung zu Substitution beim *trans*-Isomeren **19** mit axialer Tosyloxygruppe grösser (ca. 6:1) als beim *cis*-Isomeren **18** mit äquatorialer Tosyloxygruppe (ca. 1,5:1). Ferner ist auffällig, dass die Solvolyse in Gegenwart von Base ausschliesslich zu invertiertem Äthyläther bzw. Formiat führt. Dieses Verhalten ist charakteristisch für Substitutionen über Ionenpaar-Zwischenstufen [24] [29] und wird auch bei der Äthanolyse offenkettiger

sekundärer Arylsulfonate beobachtet [30]. In Abwesenheit von Base bewirkt die gebildete *p*-Toluolsulfonsäure eine allmähliche Epimerisierung des Äthers (vgl. Tab. 1).

Wie Tab. 2 und 3 zeigen, weist das *cis*-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyltosylat, für welches nur die Konformation **18** mit äquatorialer Tosyloxygruppe in Frage kommt, keine erhöhte RG auf. Es reagiert sogar langsamer als Cyclohexyltosylat und als die ebenfalls überwiegend oder einheitlich äquatorialen Tosylate **23a** und **b** sowie **24**. Die Ionisierung des *cis*-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyltosylats (**18**) wird somit nicht durch die geminalen Methylgruppen in  $\gamma$ -Stellung unterstützt.

Das *trans*-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyltosylat, welches vorwiegend in der Konformation **19** mit axialer Tosyloxygruppe vorliegen dürfte, reagiert in Äthanol und in Ameisensäure 13 bzw. 14mal so rasch wie die entsprechende *cis*-Form **18** (Tab. 2 und 3). Eine Beschleunigung dieser Grössenordnung wurde kürzlich von NISHIDA [31] bei der Acetolyse von  $2\beta$ -Cholestanyllosylat im Vergleich zum  $2\alpha$ -Isomeren (Teilformeln **34** bzw. **35**) festgestellt und auf die sterische Beschleunigung infolge der 1,3-Wechselwirkung der axialen Tosyloxygruppe mit der C19-Methylgruppe in der  $2\beta$ -Form **34** zurückgeführt.



Eine solche 1,3-Wechselwirkung ist auch in der Konformation **19** des *trans*-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyltosylats vorhanden und erklärt die 2,4 bis 3,5mal höhere Ionisierungsgeschwindigkeit dieser Verbindung im Vergleich zum *trans*-3-Isopropyl- und *trans*-3-Methyl-cyclohexyltosylat **25b** und **25a**, welche keine derartige Wechselwirkung aufweisen. Die Tatsache, dass nur die *trans*-Form **19** erhöhte Reaktivität zeigt und dass nur bei diesem Stereoisomeren die Ionisierung mit einer Abnahme der sterischen Spannung verbunden ist, spricht für eine sterische Ursache der höheren Reaktivität von  $\gamma$ -verzweigten Verbindungen vom Typus **1a**.

Bei der Solvolyse von 1-Bromadamantan (**20a**) und von dessen 3-Methylderivat **20b** tritt ebenfalls keine Fragmentierung ein, sondern ausschliesslich Substitution zu den Alkoholen **33a** bzw. **33b**. Ferner weisen die  $\gamma$ -alkylsubstituierten Adamantane **21c** und **d** sowie **22** eine nur geringfügige Änderung der RG im Vergleich zum 1-Bromadamantan (**21a**) auf. Die RG-Konstanten sind bei **21b** und **22** sogar etwas geringer (Tab. 4), nämlich um 30% bzw. 70%, was vermutlich auf eine sterische Hinderung der Solvataion zurückgeführt werden kann. Die Beschleunigung des Isopropylderivates **21d** ist zu gering, um als Beweis für Hyperkonjugation zu dienen.

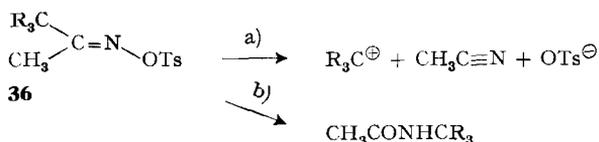
Ein ähnliches Bild ergibt die Hydrolyse des 1-Brom-3,3-dimethyl-bicyclo[2.2.2]octans (**20b**) in wässrigem Dioxan, welche wie im Falle der  $\gamma$ -unverzweigten Verbindung **20a** ausschliesslich ein Substitutionsprodukt, nämlich den Alkohol **32b** liefert. Die geringe Erhöhung der RG gegenüber der Verbindung **20a** um den Faktor 2 (Tab. 4) kann in Anbetracht des Fehlens einer beschleunigenden Wirkung der  $\gamma$ -Substitution im *cis*-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyltosylat (**18**) und in den methylierten Bromadamantanen **21b** und **22** wiederum nicht als Hinweis für eine Hyperkonjugation der  $C\beta-C\gamma$ -Bindung angesehen werden. Vielmehr dürfte es sich um einen

sterischen Effekt der geminalen Methylgruppen handeln, deren ekliptische Wechselwirkung mit den Wasserstoffatomen an C2 eine Verdrehung des Bicyclo[2.2.2]octan-Gerüsts um die C1–C4-Achse bewirkt<sup>6)</sup>.] Diese Verdrehung hat zur Folge, dass das Bromatom nicht mehr voll gestaffelt angeordnet ist in Bezug auf die Wasserstoffatome an C2, C6 und C7, und daher eine geringe sterische Beschleunigung der Ionisierung erfährt.

Wie SCHLEYER & NICHOLAS bereits bemerkt haben [22], reagiert das 1-Bromadamantan (**21a**) über 10<sup>8</sup>mal rascher als 1-Brom-bicyclo[2.2.2]octan (**20a**) (Tab. 4), was in Anbetracht der praktisch identischen Geometrie der C $\alpha$ - und C $\beta$ -Atome in beiden cyclischen Systemen zunächst überrascht. Diese Autoren haben zur Erklärung darauf hingewiesen, dass die Bildung eines abgeflachten Brückenkopf-Kations im Bicyclo[2.2.2]octan wegen der ekliptischen Teilkonformation C1–C2–C3–C4 mit einer Zunahme der Winkelspannung verbunden ist, nicht aber im Adamantan, welches eine schief gestaffelte Teilkonformation aufweist. Diese sterische Interpretation des Reaktivitätsunterschiedes ist einer auf Hyperkonjugation im  $\gamma$ -verzweigten Adamantan-System beruhenden vorzuziehen, da die Einführung von Methylgruppen in  $\gamma$ -Stellung keine Erhöhung der RG zur Folge hat (Tab. 4)<sup>7)</sup>.

Wie diese Untersuchung zeigt, ist die erhöhte Ionisierungsgeschwindigkeit gewisser  $\gamma$ -verzweigter Alkyl- und Cycloalkyl-Halogenide und -Arylsulfonate wie **1a** und **19** sterischen Ursprungs. In ungespannten Verbindungen wie **18**, **20**, **21** und **22** bewirkt die  $\gamma$ -Verzweigung keine erhöhte Reaktivität. Damit wird die Postulierung von Hyperkonjugation der C $\beta$ -C $\gamma$ -Bindung als reaktionsfördernder Effekt unnötig.

Ferner tritt bei  $\gamma$ -verzweigten Halogeniden und Arylsulfonaten unter solvolytischen Bedingungen keine Fragmentierung ein, wenn nicht besondere strukturelle Verhältnisse vorliegen. So ist bei den eingangs erwähnten Reaktionen b) und c) der Alkohole **5** und **7** die Fragmentierung mit einer deutlichen Abnahme der Spannung in den intermediär auftretenden Carbonium-Ionen verbunden. Bei der Fragmentierung von  $\alpha$ -Pinen **8** und *endo*-Bornylamin **9** ist offensichtlich das Nachlassen von Ringspannung die treibende Kraft, im Falle des 1,2,2-Trimethyl-6-hydroxy-cyclohexancarbonsäure-äthylesters (**13**) dürfte es die bereits im Übergangszustand der Fragmentierung wirksam werdende Konjugation im entstehenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester sein.



Schliesslich kann Fragmentierung mit einem anderen Reaktionsverlauf konkurrieren, wenn dabei ein besonders stabiles Carbonium-Ion gebildet wird, wie im Falle des 1-Tropyl-2-methyl-2-propanols (**16**). Dieser Faktor tritt besonders deutlich hervor bei der kürzlich von uns [34] untersuchten BECKMANN-Umlagerung und -Fragmentierung von  $\alpha$ -di- und tri-substituierten Ketoximtosylaten **36**, indem bei geeigneter

<sup>6)</sup> Auf Grund der IR.- und RAMAN-Spektren ist eine solche «Twist-Form» für das unsubstituierte Bicyclo[2.2.2]octan unwahrscheinlich [32].

<sup>7)</sup> In einer uns eben zugänglich gewordenen Mitteilung [33] kommen FORT & SCHLEYER zum selben Schluss.

Substitution, z. B.  $R_3C = (C_6H_5)_2CH$  oder  $(C_6H_5)(C_2H_5)(CH_3)C$ , die Fragmentierung a) über die Umlagerung b) dominiert.

Wir danken der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, für einen Forschungskredit. Ferner sei auch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. H. KOCH, Mülheim, für die freundliche Überlassung von 1-Brom-3,5,7-trimethyl-adamantan bestens gedankt.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert; Fehlergrenze  $\pm 2^\circ$  bis  $200^\circ$ ,  $\pm 4^\circ$  oberhalb  $200^\circ$ . Die Siedepunkte sind nicht korrigiert.

«Die ätherischen Lösungen (bzw. die Pentanextrakte) wurden wie üblich aufgearbeitet» heisst, die mit Wasser neutral gewaschene Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und der Äther (bzw. das Pentan) über eine 30 cm hohe VIGREUX-Kolonnen auf dem Dampfbad abdestilliert.

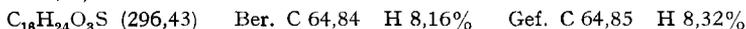
Die gas-chromatographischen Gemischanalysen erfolgten auf dem leicht abgeänderten Modell «Aerograph» der WILKENS INSTRUMENT Co., Berkeley, bei  $105\text{--}110^\circ$  mit Helium als Trägergas. Die verwendeten Kolonnen hatten eine Länge von 3 m bei einem Durchmesser von 4 mm. Als stationäre Phase diente Embacel, beladen mit 20% Siliconöl.

Die präparativen gas-chromatographischen Trennungen wurden auf einem Gerät der Firma J. H. BECKER, Delft, bei  $105\text{--}110^\circ$  mit Helium (zum Teil auch mit Wasserstoff) als Trägergas durchgeführt. Als Kolonne diente eine 5 m lange Säule mit Kieselgur «Quick» als stationärer Phase, beladen mit 20% Siliconöl.

Die Bestimmung der Mengenverhältnisse der Solvolyseprodukte erfolgte auf Grund der planimetrisch ermittelten Flächen der Gas-Chromatogramme nach der «Markierungsmethode», bei der die verschiedenen Wärmeleitfähigkeiten der einzelnen Verbindungen berücksichtigt werden [35].

**I. Synthese der Modellverbindungen.** – *cis-3,3,5-Trimethyl-cyclohexylosylat (18)*. Aus 24 g (168 mMol) *cis-3,3,5-Trimethyl-cyclohexanol (29a)*<sup>8)</sup>, Smp.  $37^\circ$ , und 32 g (1 Äquiv.) Tosylchlorid in 39,8 g (3 Äquiv.) abs. Pyridin bei  $0^\circ$  nach ALKONYI [36]. Rohausbeute 49,4 g (99%). Kristallisation aus Methanol und aus Petroläther ergab 46,8 g (93,8%) *cis*-Tosylat **18**, Smp.  $81^\circ$  (Lit. [36]: 23,6%, Smp.  $81^\circ$ ).

*trans-3,3,5-Trimethyl-cyclohexylosylat (19)*. Aus 7,1 g (50 mMol) *trans-3,3,5-Trimethyl-cyclohexanol (29a)*<sup>8)</sup> und 9,55 g (1 Äquiv.) Tosylchlorid in 11,8 g (3 Äquiv.) abs. Pyridin bei  $0^\circ$ . Kristallisation aus Methanol und aus Petroläther ergab 9,54 g (64,3%) *trans*-Tosylat **19**, Smp.  $67\text{--}67,5^\circ$  (Lit. [37]:  $66\text{--}67,5^\circ$ ).



*1-Brom-bicyclo[2.2.2]octan (20a)* wurde auf die früher beschriebene Weise [17] hergestellt.

**Herstellung von 1-Brom-3,3-dimethyl-bicyclo[2.2.2]octan (20b).** – *a) Camphan-10-sulfochlorid.* Nach SCOTT & GAYLE [38] wurde aus käuflicher *dl*-Campher-10-sulfonsäure in 90% Ausbeute das Natriumsalz der Camphan-10-sulfonsäure hergestellt. Nach einer Vorschrift von BOSSHARD *et al.* [39] wurden anschliessend zu 120 g (0,5 Mol) Sulfonsäuresalz 119 g (1 Mol) Thionylchlorid und 10 ml Dimethylformamid gegeben und  $\frac{1}{2}$  Std. in einem Ölbad von  $100^\circ$  erhitzt. Nach dem Aufgiessen des kalten Reaktionsgemisches auf ca. 100 g Eis wurde das Chlorid 3mal mit je 150 ml Äther extrahiert und die vereinigten Ätherextrakte wie üblich aufgearbeitet. Der Rückstand (105 g) wurde in heissem 2,2,4-Trimethylpentan aufgenommen, mit Kohle kurz aufgeköcht und heiss filtriert. Aus dem kalten Filtrat kristallisierte das Sulfochlorid in farblosen Plättchen. Ausbeute 101 g (85,5%), Smp.  $86\text{--}87^\circ$  (Lit. [38]:  $82\text{--}84^\circ$ ).

*b) Apocamphan-1-carbonsäure.* Nach einer Vorschrift von BARTLETT & KNOX [40] wurden 94,4 g (0,4 Mol) Sulfochlorid und 120 g Kaliumpermanganat, gelöst in 640 ml Wasser, in jeweils drei Portionen zu 1000 g einer heissen, 10-proz. Sodalösung gegeben und 1 Std. unter Rühren auf dem Dampfbad erwärmt. Nach der Reduktion des überschüssigen Permanganats mit Bisulfit wurde die alkalische Lösung auf die Hälfte des Volumens eingeeengt, vom gebildeten Mangandioxid abfiltriert, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die ausgefallene Säure abfiltriert. Nach

<sup>8)</sup> Produkt der CARBIDE AND CARBON CHEMICALS CORPORATION, 30 East 42nd Street, New York 17, N. Y.

Kristallisation aus Hexan wurden 20 g (29,7%) der reinen Säure erhalten; Smp. 215–216° (Lit. [20]: 215–217°).

c) *1-Hydroxymethyl-apocamphan*. Die Herstellung erfolgte nach der Vorschrift von LEVITZ [20] durch Reduktion der obigen Säure mit  $\text{LiAlH}_4$  in ätherischer Lösung. Ausbeute 75%, Smp. 198–199° (Lit. [20]: 68%, Smp. 199–201°).

d) *1-Brom-3,3-dimethyl-bicyclo[2.2.2]octan (20b)*. Die Herstellung erfolgte nach der Vorschrift von LEVITZ [20]. Ein Ansatz mit 33 mMol 1-Hydroxymethyl-apocamphan ergab 39,2% Bromid **20b**, Smp. 62,5–63° (Lit. [20]: 33%, Smp. 61,5–62,5°).

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{Br}$  (217,16) Ber. C 55,31 H 7,89% Gef. C 55,09 H 7,93%

*1-Bromadamantan (21a)*. Ein Gemisch von 136,2 g (1 Mol) Adamantan [41] und 312,5 ml Brom (über Phosphorpentoxid destilliert) wurde nach STETTER [25] unter Rühren langsam auf 105° erhitzt und 5 Std. bei dieser Temperatur belassen. Aus Methanol 203 g (94,4%) Bromid **21a**, Smp. 116–117°; nach Sublimation bei 90°/12 Torr Smp. 118° (Lit. [25]: 85%, Smp. 118°).

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{Br}$  (215,15) Ber. C 55,83 H 7,03% Gef. C 56,10 H 7,09%

*1-Hydroxymethyl-adamantan*. 13,5 g (75 mMol) Adamantan-1-carbonsäure [25] wurden in 150 ml abs. Äther gelöst und unter Rühren langsam zu 5,5 g  $\text{LiAlH}_4$  in 50 ml abs. Äther getropft. Nach beendeter Zugabe (ca. 1 Std.) wurde noch weitere 4 Std. bei Zimmertemperatur gerührt, danach tropfenweise 19,8 ml 1N Natronlauge zugegeben und über Nacht gerührt. Vom ausgefallenen Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat bei 25°/12–15 Torr zur Trockne eingedampft. Rückstand 12,4 g (99%), Smp. 113–114°; nach Kristallisation aus Äther/Petroläther Smp. 115° (Lit. [25]: 115°). Diese Verbindung wurde nach STETTER *et al.* [25] in *1-Methyladamantan* übergeführt.

*1-Methyl-3-brom-adamantan (21b)*. 3,3 g (22 mMol) 1-Methyladamantan wurden wie bei der Herstellung von 1-Bromadamantan (**21a**) (vgl. oben) mit 20 ml Brom (über Phosphorpentoxid destilliert) bromiert. Reaktion und Aufarbeitung erfolgte wie dort. 4,9 g (97,2%) eines hellgelben Öles; dessen Destillation ergab 4,5 g (90%) farbloses Bromid **21b**, Sdp. 79–81°/0,5 Torr, Smp. 24°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{Br}$  (229,17) Ber. C 57,65 H 7,48% Gef. C 57,91 H 7,68%

*1-Äthyladamantan (27b)*. 8,9 g (50 mMol) Methyl-[adamantyl-(1)]-keton (**27a**) [26] wurden mit 6,7 g (140 mMol) Natriumhydroxid und 5,5 ml (90 mMol) Hydrazinhydrat in 50 ml Diäthylenglykol während 2 Std. unter Rückfluss gekocht (Ölbadtemp. 250°). Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Hydrazinhydrates und des gebildeten Wassers wurde noch weitere 4 Std. unter Rückfluss gekocht und anschließend alles abdestilliert, was bis zu einer Siedetemperatur von 235° überging. Aus dem Destillat wurde der Kohlenwasserstoff 2mal mit je 100 ml Äther extrahiert und die Extrakte wie üblich aufgearbeitet. Nach dem Entfernen des Äthers blieben 6,81 g (83%) eines hellgelben Öles zurück; Destillation ergab 6,24 g (75,5%) farbloses 1-Äthyladamantan (**27b**), Sdp. 220–222°/744 Torr (Lit. [42]: Sdp. 218,2°/744 Torr).

*1-Äthyl-3-bromadamantan (21c)*. 6,24 g (37,9 mMol) 1-Äthyladamantan (**27b**) wurden analog der Herstellung von 1-Bromadamantan (**21a**) mit 40 ml Brom umgesetzt. Es wurden 9,1 g (99%) eines kristallinen Rückstandes, Smp. 30–33°, erhalten, der 2mal bei 85°/0,01 Torr sublimiert wurde. Ausbeute 8,27 g (90%), Smp. 37–38°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Br}$  (243,20) Ber. C 59,26 H 7,87% Gef. C 59,46 H 7,74%

*2-[Adamantyl-(1)]-propanol-(2) (27c)*. In einem 500 ml Sulfierkolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter wurden zu 3,02 g (125 mMol) mit Jod angeätztem Magnesium in 20 ml abs. Äther langsam und unter Rühren 17,7 g (125 mMol) Methyljodid in 20 ml abs. Äther getropft. Nach beendeter Zugabe wurde 2 Std. unter Rückfluss gekocht und anschließend 8,91 g (50 mMol) Methyl-[adamantyl-(1)]-keton [26] in 30 ml abs. Äther langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde nach weiteren 2 Std. Rückfluss in eine Lösung von 10 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  und 200 ml Eiswasser gegossen, die ätherische Schicht abgetrennt und diese wie üblich aufgearbeitet. Nach dem Eindampfen verblieb ein kristalliner Rückstand, Smp. 64–68°. Nach Sublimation bei 90°/0,02 Torr Ausbeute 8,5 g (87,5%), Smp. 66–67°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}$  (194,32) Ber. C 80,35 H 11,41% Gef. C 80,58 H 11,60%

*2-[Adamantyl-(1)]-propen (27d)*. 5,99 g (30,8 mMol) 2-[Adamantyl-(1)]-propanol-(2) (**27c**) wurden mit 60 ml Acetanhydrid 12 Std. unter Rückfluss gekocht (Ölbadtemp. 160°). Anschließend wurde das kalte Reaktionsgemisch auf 100 ml Eiswasser gegossen, das gebildete Olefin **27d** 2mal

mit je 50 ml Pentan extrahiert und die Pentanextrakte wie üblich aufgearbeitet. Nach dem Entfernen des Pentans bei 30°/12–15 Torr blieben 5,1 g (94%) eines hellgelben Öles zurück. Destillation ergab 4,51 g (83%) farbloses Olefin **27 d**, Sdp. 238°/729 Torr,  $n_D^{20} = 1,5088$ . Das IR.-Spektrum zeigte charakteristische Banden bei 3,24, 5,60, 6,12 und 11,24  $\mu$ .

$C_{13}H_{20}$  (176,30) Ber. C 88,56 H 11,44% Gef. C 88,66 H 11,35%

*1-Isopropyladamantan (27 e)*. 5,01 g (28,4 mMol) 2-[Adamantyl-(1)]-propen wurden bei 25°/730 Torr mit 500 mg 10-proz. Palladium auf Aktivkohle in 50 ml abs. Äthanol hydriert. Nach einer Stunde waren 640 ml  $H_2$  (theor. 636,1 ml  $H_2$ ) aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde die Hauptmenge Äthanol bei Normaldruck abdestilliert, der Rückstand mit 50 ml Wasser versetzt und der Kohlenwasserstoff **27 e** 3mal mit je 30 ml Pentan extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden wie üblich aufgearbeitet. Nach dem Entfernen des Pentans bei 30°/12–15 Torr wurde der Rückstand bei Normaldruck destilliert; Ausbeute 4,65 g (92%), Sdp. 239–240°/727 Torr,  $n_D^{20} = 1,4949$ .

$C_{13}H_{22}$  (178,32) Ber. C 87,56 H 12,44% Gef. C 87,73 H 12,46%

*1-Isopropyl-3-brom-adamantan (21 d)*. 4,02 g (22,5 mMol) 1-Isopropyladamantan (**27 e**) wurden analog der Herstellung von 1-Bromadamantan (**21 a**) mit 30 ml Brom umgesetzt. Die Reaktion und die Aufarbeitung erfolgte wie dort beschrieben. Es verblieben 5,6 g (96,6%) eines Öles, das bei 145–147°/11 Torr destillierte und dann kristallisierte. Sublimation bei 85°/0,06 Torr ergab 4,8 g (83%) Bromid **21 d**, Smp. 40–41°.

$C_{13}H_{21}Br$  (257,22) Ber. C 60,70 H 8,23% Gef. C 60,98 H 8,20%

**II. Solvolysen.** – *Äthanololyse von cis-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyltosylat (18)*. In einem 500-ml-Rundkolben mit Rückflusskühler wurde unter Feuchtigkeitsausschluss eine 0,1M Lösung von 4,455 g (15 mMol) *cis*-Tosylat **18** und 1,515 g (15 mMol) Triäthylamin in 150 ml abs. Äthanol während 210 Std. (203 Std. = 10 Halbwertszeiten) in einem Ölbad von 75° gehalten. Danach wurde mit 150 ml Wasser verdünnt, die Produkte 3mal mit je 50 ml Pentan extrahiert und die vereinigten Pentanextrakte wie üblich aufgearbeitet. Zuletzt wurde unter schwach vermindertem Druck auf ein Volumen von ca. 5 ml eingeeengt. Die gas-chromatographische Analyse dieses Rückstandes nach der «Markierungsmethode» [35] ergab zwei Fraktionen a) und b) im Verhältnis von 58% zu 42%. Diese wurden durch präparative Gas-Chromatographie getrennt und ergaben:

a) *Trimethylcyclohexen 28 a bzw. 28 b* [36a], welches zur Analyse destilliert wurde: Sdp. 134,5–135,5°/740 Torr,  $n_D^{25} = 1,4363$  (Lit. [27]; Sdp. 130°/745 Torr,  $n_D^{20} = 1,4397$ ).

$C_9H_{16}$  (124,22) Ber. C 87,02 H 12,98% Gef. C 87,05 H 13,08%

Die Hydrierung lieferte gas-chromatographisch einheitliches 1,1,3-Trimethylcyclohexan.

b) *trans-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-äthyläther (29 b)*, der zur Analyse destilliert wurde: Sdp. 179–180°/740 Torr,  $n_D^{25} = 1,4320$ . Die Retentionszeiten und das IR.-Spektrum waren identisch mit denjenigen von authentischem **29 b**.

$C_{11}H_{22}O$  (170,29) Ber. C 77,58 H 13,02% Gef. C 77,72 H 13,22%

Die analoge Äthanololyse des *cis*-Tosylats **18** ohne Zusatz von Triäthylamin lieferte 60,4% Trimethylcyclohexen **28 a bzw. 28 b**, 35,8% *trans*-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-äthyläther (**29 b**) und 3,8% *cis*-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-äthyläther (**29 b**). Die durch präparative Gas-chromatographie abgetrennten Produkte waren nach Retentionszeiten und IR.-Spektren mit den authentischen Verbindungen identisch.

*Formolyse von cis-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyltosylat (18)*. In einem 500-ml-Rundkolben mit Rückflusskühler wurden 4,455 g (15 mMol) *cis*-Tosylat **18** und 1,02 g (15 mMol) Natriumformiat in 150 ml (entsprechend einer 0,1M Lösung) abs. Ameisensäure gelöst und während 7,75 Std. (7,37 Std. = 10 Halbwertszeiten) bei 50° gehalten. Danach wurde mit 150 ml Eiswasser verdünnt, die Produkte 3mal mit je 50 ml Pentan extrahiert und die vereinigten Pentanextrakte wie üblich aufgearbeitet. Zuletzt wurde die Lösung unter schwach vermindertem Druck auf ein Volumen von ca. 5 ml eingeeengt. Die gas-chromatographische Analyse dieses Rückstandes ergab folgende Produkte:

a) *Trimethylcyclohexen 28a* bzw. *28b* (60,9%), welches nach der Abtrennung durch präparative Gas-Chromatographie mit dem olefinischen Produkt der vorangegangenen Solvolysen identisch war.

b) Ein *Olefin*  $C_9H_{16}$  (4,3%), welches nicht mit *Trimethylcyclohexen 28a* bzw. *28b* identisch war.  
 $C_9H_{16}$  (124,22) Ber. C 87,02 H 12,98% Gef. C 87,26 H 13,09%

UV.-Spektrum in Cyclohexan:  $\lambda_{max}$  192 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,04$ ). Bei einer Mikrohydrierung wurde ein Äquivalent  $H_2$  aufgenommen.

c) *trans-3,3,5-Trimethyl-cyclohexylformiat (29c)* (34,7%), welches nach der Abtrennung durch präparative Gas-Chromatographie destilliert wurde: Sdp. 196°/725 Torr,  $n_D^{26} = 1,4400$ . Dieses Formiat war in allen vergleichbaren Daten mit dem authentischen *trans-Formiat 29c* identisch.

*Äthanolyse* von *trans-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyltosylat (19)*. Die 0,1M Lösung von 4,455 g (15 mMol) *trans-Tosylat 19* und 1,515 g (15 mMol) Triäthylamin in 150 ml abs. Äthanol wurde in einem 500-ml-Rundkolben mit Rückflusskühler während 16,25 Std. (16,05 Std. = 10 Halbwertszeiten) in einem Ölbad von 75° erhitzt. Nach der Aufarbeitung, wie sie bei der Äthanolyse des *cis-Tosylates 18* beschrieben ist, ergab das Gas-Chromatogramm folgende Produkte:

a) *Trimethylcyclohexen 28a* bzw. *28b* (85%), das nach der Abtrennung durch präparative Gas-Chromatographie mit dem olefinischen Produkt der vorangegangenen Solvolysen identisch war. Die Hydrierung dieses Olefins lieferte gas-chromatographisch einheitliches 1,1,3-Trimethyl-cyclohexan.

b) *cis-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-äthyläther (29b)* (15%), der durch präparative Gas-Chromatographie abgetrennt und zur Analyse destilliert wurde: Sdp. 185–186°/740 Torr,  $n_D^{25} = 1,4309$ . Die physikalischen Daten, das IR.-Spektrum und die Retentionszeiten dieses Äthers stimmten überein mit jenen von authentischem *cis-Äther 29b*.

$C_{11}H_{22}O$  (170,29) Ber. C 77,58 H 13,02% Gef. C 77,79 H 13,13%

Eine analoge Äthanolyse des *trans-Tosylates 19* ohne Zusatz von Triäthylamin lieferte 83,1% *Trimethylcyclohexen 28a* bzw. *28b*, 10,7% *cis-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-äthyläther (29b)* und 6,2% *trans-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-äthyläther (29b)*. Diese durch präparative Gas-Chromatographie isolierten Produkte waren in allen Daten identisch mit den entsprechenden authentischen Verbindungen.

*Formolyse des trans-Tosylates 19*. Diese Solvolyse erfolgte wie jene des *cis-Tosylates 18*, jedoch betrug die Reaktionszeit nur 35 Minuten (31,2 Minuten = 10 Halbwertszeiten). Nach der Aufarbeitung wie dort beschrieben wurde gas-chromatographisch die folgende Produktzusammensetzung ermittelt:

a) *Trimethylcyclohexen 28a* bzw. *28b* (84,8%).

b) Ein *Olefin* (1,7%), welches auf Grund der Retentionszeit bei der Gas-Chromatographie identisch war mit dem entsprechenden Produkt, das auch bei der Formolyse des *cis-Tosylates 18* zu 4,3% entstanden war.

c) *cis-3,3,5-Trimethyl-cyclohexylformiat (29c)* (13,5%), nach der Abtrennung durch präparative Gas-Chromatographie Sdp. 194°/720 Torr,  $n_D^{28} = 1,4391$ , welches mit authentischem *cis-Formiat 29c* identisch war.

*Solvolyse von 1-Brom-3,3-dimethyl-bicyclo[2.2.2]octan (20b)*. - a) *In 70-proz. wässrigem Dioxan*. Eine 0,1M Lösung von 542,5 mg (2,5mMol) Bromid *20b* und 252,5 mg (2,5mMol) Triäthylamin in 25 ml 70-proz. wässrigem Dioxan wurde im Bombenrohr 15 Std. auf 145° erhitzt. Nach dem Öffnen des kalten Rohres wurde das Reaktionsgemisch mit 50 ml Wasser versetzt, die Produkte 3mal mit je 30 ml Pentan extrahiert und die vereinigten Pentanextrakte wie üblich aufgearbeitet. Zuletzt wurde unter schwach vermindertem Druck auf ein Volumen von ca. 4 ml eingengt. Die gas-chromatographische Analyse dieses Rückstandes liess nur ein Produkt erkennen. Nach dem völligen Entfernen des Pentans verblieben 380 mg (98,4%) 1-Hydroxy-3,3-dimethyl-bicyclo[2.2.2]-octan (*32a*), nach Sublimation bei 60°/12 Torr, Smp. 115–116° (Lit. [20]: 116–116,5°).

b) *In 100-proz. Dioxan unter Zusatz von BF<sub>3</sub>*. Eine 0,1M Lösung von 542,5 mg (2,5 mMol) Bromid *20b* und 709,7 mg (5 mMol) Bortrifluorid-ätherat in 25 ml abs. Dioxan (3mal über Natrium destilliert) wurde im Bombenrohr während drei Wochen auf 150° erhitzt. Nach dem Öffnen des kalten Rohres wurde das Reaktionsgemisch mit 50 ml Wasser versetzt, die gebildeten Produkte

3mal mit je 30 ml Pentan extrahiert und die vereinigten Pentanextrakte wie üblich aufgearbeitet. Zuletzt wurde unter schwach vermindertem Druck auf ein Volumen von ca. 4 ml eingengt. Die gas-chromatographische Analyse dieses Rückstandes liess nur *ein* Produkt erkennen. Nach dem völligen Entfernen des Pentans verblieben 521 mg (96,1%) Bromid **20b**, nach Sublimation bei 40°/12–15 Torr Smp. 62–63°. Das IR.-Spektrum war mit jenem des Ausgangsbromides **20b** identisch und ein Misch-Smp. mit authentischem Bromid **20b** zeigte keine Depression. Es hatte somit keine Reaktion stattgefunden.

c) In 100-proz. Ameisensäure. 542,5 mg (2,5 mMol) Bromid **20b** und 170 mg (2,5 mMol) Natriumformiat wurden in 25 ml (entsprechend einer 0,1M Lösung) abs. Ameisensäure gelöst und während drei Wochen auf 75° erhitzt. Nach dem Verdünnen mit 100 ml Wasser wurden die Produkte 3mal mit je 30 ml Pentan extrahiert und die vereinigten Pentanextrakte wie üblich aufgearbeitet. Zuletzt wurde unter schwach vermindertem Druck auf ein Volumen von ca. 4 ml eingengt. Die gas-chromatographische Analyse dieses Rückstandes ergab zwei Fraktionen, welche durch präparative Gas-Chromatographie getrennt und wie folgt identifiziert wurden:

aa) 1-Formyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[2.2.2]octan (**32c**) (83,5%), Sdp. 224°/740 Torr,  $n_D^{27} = 1,4738$ . Dieser Ester erwies sich als identisch mit authentischem Formiat **32c**.

bb) 1-Hydroxy-3,3-dimethyl-bicyclo[2.2.2]octan (**32a**) (16,5%), welches mit dem aus der Solvolyse von **20b** in 70-proz. wässrigem Dioxan erhaltenen Alkohol **32a** identisch war.

Solvolyse von 1-Brom-3-methyl-adamantan (**21b**). 573 mg (2,5 mMol) Bromid **21b** wurden in 25 ml 70-proz. wässrigem Dioxan (entsprechend einer 0,1M Lösung) unter Zusatz von 1,2 Äquiv. Triäthylamin während 8 Std. bei 90° solvolysiert. Anschliessend wurde mit 30 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 10 ml Pentan extrahiert. Nach Entfernen des Pentans zeigte die gas-chromatographische Untersuchung nur die Anwesenheit des Alkohols **33b** an. Nach Sublimation bei 90°/11 Torr verblieben 378 mg (91%), Smp. 127–128°;  $\lambda_{max}^{CH_2Cl_2}$  2,78  $\mu$  (–OH); 7,3  $\mu$  (–CH<sub>3</sub>); 7,40  $\mu$  (tert. C–OH); 8,75  $\mu$  (tert. C–OH).

C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O (166,25) Ber. C 79,46 H 10,92% Gef. C 79,19 H 10,92%

**III. Identifizierung der Solvolyseprodukte bzw. deren Hydrierung.** – Hydrierung von Trimethylcyclohexen **28a** bzw. **28b** aus der Solvolyse der 3,3,5-Trimethyl-cyclohexylosylate **18** und **19**. 1,24 g (10 mMol) Olefin **28a** bzw. **28b**, erhalten durch präparative Gas-Chromatographie aus dem Solvolysengemisch des *cis*-Tosylats **18**, wurden mit 310 mg (= 2,5%) 10-proz. Palladium auf Aktivkohle in 30 ml Eisessig bei 20°/740 Torr hydriert. Nach 45 Min. waren 254 ml (theoret. 246 ml) Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Filtrat mit 100 ml Wasser verdünnt, der Kohlenwasserstoff 3mal mit je 50 ml Pentan extrahiert und die vereinigten Pentanextrakte wie üblich aufgearbeitet. Rohausbeute 1,06 g (84%). Destillation bei Normaldruck lieferte 970 mg (77%) 1,1,3-Trimethylcyclohexan, Sdp. 138–140°/740 Torr,  $n_D^{25} = 1,4256$  (Lit. [27]: 135°/747 Torr,  $n_D^{20} = 1,4290$ ). – Analoge Hydrierung des Olefins **28a** bzw. **28b** aus der Alkohololyse des *trans*-Tosylates **19** lieferte ebenfalls 1,1,3-Trimethylcyclohexan (85%), welches mit dem oben erhaltenen und mit authentischem 1,1,3-Trimethylcyclohexan identisch war.

1,1,3-Trimethylcyclohexan. 705 mg (3,58 mMol) des Semicarbazons von Dihydroisophonon [43] vom Smp. 201–203°, eine Lösung von 325 mg Natrium in 11 ml abs. Äthanol und 1 ml Hydrazinhydrat wurden im Bombenrohr 20 Std. auf 200° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschliessend mit 20 ml Wasser verdünnt, der gebildete Kohlenwasserstoff 3mal mit je 30 ml Pentan extrahiert und die vereinigten Pentanextrakte wie üblich aufgearbeitet. Destillation des Rückstandes im Kugelrohr bei 60°/12 Torr ergab 400 mg (82%) 1,1,3-Trimethylcyclohexan, welches auf Grund des IR.-Spektrums mit dem durch Hydrierung des Olefins **28a** bzw. **28b** erhaltenen Kohlenwasserstoff identisch war.

*cis*-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-äthyläther (**29b**). 14,2 g (100 mMol) *cis*-Alkohol **29a** wurden mit 15 ml abs. Toluol und 6 g (250 mMol) Natriumhydrid 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Zu dieser Suspension wurden langsam 39 g (250 mMol) Äthyljodid getropft und nochmals während 36 Std. bei einer Ölbadtemperatur von 100° erhitzt. Nach vorsichtiger Zugabe von 100 ml Wasser wurde die Toluolschicht abgetrennt, mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und fraktioniert destilliert. Nach einem Vorlauf von Toluol destillierten 15,6 g (93%) *cis*-Äther **29b**, Sdp. 184–188°/745 Torr; nach Redestillation Sdp. 186–187°/745 Torr,  $n_D^{25} = 1,4315$ .

C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>O (170,29) Ber. C 77,58 H 13,02% Gef. C 77,86 H 13,29%

*trans*-3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-äthyläther (**29b**). 2,84 g (20 mMol) *trans*-Alkohol **29a** wurden mit 10 g (43 mMol) frisch bereitetem, über Phosphorpentoxid getrocknetem Silberoxid in 15 g (100 mMol) Äthyljodid aufgeschlämmt und 7 Tage unter Rückfluss gekocht. Danach wurde vom ausgefallenen Silberjodid abfiltriert, das Filtrat mit 40 ml Wasser versetzt und der gebildete Äther **29b** 3mal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden wie üblich aufgearbeitet. Rohausbeute 2,8 g (82,4%). Das durch Oxydation entstandene Dihydroisophoron wurde durch präparative Gas-Chromatographie abgetrennt. Anschliessende Destillation ergab 2,25 g (66,2%) *trans*-Äther **29b**, Sdp. 180°/740 Torr,  $n_D^{25} = 1,4329$ .

$C_{11}H_{22}O$  (170,29) Ber. C 77,58 H 13,02% Gef. C 77,86 H 13,18%

*cis*-3,3,5-Trimethyl-cyclohexylformiat (**29c**). 4,26 g (30 mMol) *cis*-Alkohol **29a** wurden mit 2,76 g (120 mMol) abs. Ameisensäure 45 Std. unter Rückfluss gekocht (Ölbadtemp. 130°). Nach Verdünnen mit ca. 50 ml Eiswasser wurde 3mal mit je 50 ml Äther extrahiert und die vereinigten Ätherextrakte wie üblich aufgearbeitet. Rohausbeute 4,5 g (88,3%). Destillation ergab 4,35 g (85,4%) *cis*-Formiat **29c**, Sdp. 193–194°/719 Torr,  $n_D^{25} = 1,4377$ .

$C_{10}H_{18}O_2$  (154,25) Ber. C 70,54 H 10,66% Gef. C 70,84 H 10,91%

*trans*-3,3,5-Trimethyl-cyclohexylformiat (**29c**). 4,26 g (30 mMol) *trans*-Alkohol **29a** wurden wie oben mit 2,76 g (120 mMol) abs. Ameisensäure 45 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach der Aufarbeitung wie oben wurde das im Ausgangsalkohol enthaltene Dihydroisophoron vom gebildeten Formiat **29c** durch präparative Gas-Chromatographie abgetrennt. Anschliessende Destillation ergab 2,1 g (41,2%) *trans*-Formiat **29c**, Sdp. 195–196°/719 Torr,  $n_D^{25} = 1,4405$ .

$C_{10}H_{18}O_2$  (154,25) Ber. C 70,54 H 10,66% Gef. C 70,64 H 10,83%

3,3-Dimethyl-bicyclo[2.2.2]octyl-formiat (**32c**). 1 g (6,5 mMol) 1-Hydroxy-3,3-dimethyl-bicyclo[2.2.2]octan (**32b**) (aus der Solvolyse von **20b**) wurde mit 5 g abs. Ameisensäure 72 Std. unter Rückfluss gekocht (Ölbadtemp. 125°). Danach wurde mit 50 ml Wasser verdünnt und 3mal mit je 30 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden nacheinander mit ges. Hydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Rohausbeute 1,05 g. Die gaschromatographische Analyse zeigte zwei Fraktionen a) und b) im Verhältnis von 48% zu 52%. Die Trennung dieser beiden Verbindungen durch präparative Gas-Chromatographie lieferte:

a) 1-Hydroxy-3,3-dimethyl-bicyclo[2.2.2]octan (**32b**) (48%), nach Sublimation bei 60°/12 Torr Smp. 114–115°; Misch-Smp. mit dem Ausgangsalkohol **32b** ohne Smp. Depression.

b) 1-Formyloxy-3,3-dimethyl-bicyclo[2.2.2]octan (**32c**), Sdp. 224°/740 Torr,  $n_D^{27} = 1,4729$ .

$C_{11}H_{18}O_2$  (182,26) Ber. C 72,49 H 9,96% Gef. C 72,33 H 10,05%

**IV. Kinetik.** – Sämtliche RG-Messungen erfolgten konduktometrisch mit der früher beschriebenen Apparatur [28]. Für Messungen oberhalb des Sdp. des betreffenden Lösungsmittels wurde eine Druck-Messzelle mit Schliff-Verschluss verwendet, die der früher beschriebenen Zelle [28] sonst entsprach.

Für die Äthanolysen wurde zweimal über Magnesium destilliertes Äthanol verwendet (Wassergehalt < 0,05%). Die abs. Ameisensäure wurde dreimal über Borsäureanhydrid destilliert. «80%» Äthanol wurde durch Mischen von 5000 ml abs. Äthanol und 1250 ml bidest. Wasser bei 25° hergestellt ( $d_{25}^{25} = 0,8518$ ). Die Solvolysen in abs. Äthanol und «80%» Äthanol erfolgten in  $10^{-3}M$  Lösung, die Formolysen in  $10^{-2}M$  Lösung. Die Reaktionen wurden über 80–90% ihres Verlaufs verfolgt und die RG-Konstanten in bekannter Weise berechnet [28].

#### SUMMARY

In an investigation on the effect of branching in the  $\gamma$ -position of alkyl and cycloalkyl halides and arylsulfonates the solvolysis rates and products of *cis*- and *trans*-3,3,5-trimethylcyclohexyl tosylate (**18**) and (**19**), 1-bromo- and 1-bromo-3,3-dimethyl-bicyclo[2.2.2]octane (**20a** and **b**), 1-bromo-adamantane (**21a**) and its 3-methyl, 3-ethyl, 3-isopropyl and 3,5,7-trimethyl derivatives (**21b**, **c**, **d**) and (**22**), respectively, have been determined.

In ethanol and formic acid *cis*- and *trans*-3,3,5-trimethylcyclohexyl tosylate (**18**) and (**19**) undergo elimination to 1,1,3-trimethylcyclohexene (**28a** or **b**) and sub-

stitution to inverted ether and formate, **29b** and **29c**, respectively. The *cis* equatorial tosylate **18** is slightly less reactive than equatorial tosylates with less or no  $\gamma$ -branching. The introduction of  $\gamma$ -alkyl substituents into 1-bromo-bicyclo[2.2.2]-octane (**20a**) and 1-bromo-adamantane (**21a**) produces no significant change of solvolysis rate. Furthermore, no fragmentation is observed. The ionisation of these compounds is, therefore, not assisted by hyperconjugation of the  $C\beta$ - $C\gamma$  bond, although the latter is favorably oriented for participation.

The solvolysis rate of *trans*-3,3,5-trimethylcyclohexyl tosylate (**19**) is ca. 14 times that of the *cis*-isomer **18** and comparable to that of axial cyclohexyl tosylates. The acceleration is, therefore, associated with steric 1,3-interaction of the axial methyl and tosyloxy group in **19**.

Since there is no evidence for  $C\beta$ - $C\gamma$  hyperconjugation in the solvolysis of the above compounds, the enhanced rates reported in the literature for some  $\gamma$ -branched halides and arylsulfonates must be ascribed to steric acceleration. At ambient temperatures  $\gamma$ -branching does not lead to fragmentation in unstrained and saturated alcohol derivatives. Exceptions reported in the literature are due to relief of strain, the development of conjugation or the formation of exceptionally stable carbonium ions.

Institut für Organische Chemie, Universität Basel

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. C. BROWN *et al.*, J. Amer. chem. Soc. *75*, 1, 10 (1953).
- [2] E. D. HUGHES, C. K. INGOLD & V. J. SHINER, J. chem. Soc. *1953*, 3827; D. V. BANTHORPE, E. D. HUGHES & C. K. INGOLD, *ibid.* *1960*, 4054.
- [3] E. N. McELRATH, R. M. FRITZ, C. BROWN, C. Y. LE GALL & R. B. DUKE, J. org. Chemistry *25*, 2195 (1960).
- [4] C. A. GROB, «Fragmentation in Solvolysis Reactions», in Theoretical Organic Chemistry, Report on the Kekulé Symposium, London 1958, p. 114–126; sowie C. A. GROB, *Experientia* *13*, 126 (1957).
- [5] H. C. BROWN & M. NAKAGAWA, J. Amer. chem. Soc. *77*, 3614 (1955).
- [6] H. C. BROWN & I. MORITANI, J. Amer. chem. Soc. *77*, 3623 (1955).
- [7] C. A. GROB & F. OSTERMAYER, *Helv.* *45*, 1119 (1962).
- [8] F. C. WHITMORE & E. E. STAHLY, J. Amer. chem. Soc. *55*, 4153 (1933); *67*, 2158 (1945).
- [9] F. BROWN, T. D. DAVIES, I. DOSTROVSKY, O. J. EVANS & E. D. HUGHES, *Nature* *167*, 987 (1951).
- [10] G. WAGNER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* *27*, 1644 (1894); G. VALKANAS & N. ICONOMOU, *Helv.* *46*, 1089 (1963).
- [11] a) W. HÜCKEL & F. NERDEL, *Liebigs Ann. Chem.* *528*, 57 (1937); b) W. HÜCKEL & J. SCHEEL, *ibid.* *664*, 19 (1963).
- [12] H. KAPPELER, A. ESCHENMOSER & H. SCHINZ, *Helv.* *36*, 1877 (1953).
- [13] K. CONROW, J. Amer. chem. Soc. *81*, 5461 (1959).
- [14] WOLFGANG SCHWARZ, Dissertation Basel 1964.
- [15] C. A. GROB, *Bull. Soc. chim. France* *1960*, 1360.
- [16] H. P. FISCHER, C. A. GROB & W. SCHWARZ, *Tetrahedron Letters* *1*, 25 (1962).
- [17] C. A. GROB, M. OHTA, E. RENK & A. WEISS, *Helv.* *41*, 1191 (1958).
- [18] W. v. E. DOERING, M. LEVITZ, A. SAYIGH, M. SPRECHER & W. P. WHELAN JR., J. Amer. chem. Soc. *75*, 1008 (1953).
- [19] M. SPRECHER, Dissertation Columbia University, New York 1953; vgl. *Diss. Abstr.* *15*, 2021 (1955).
- [20] M. LEVITZ, Dissertation Columbia University, New York 1951; vgl. *Diss. Abstr.* *14*, 19 (1954).
- [21] H. STETTER, J. MAYER, M. SCHWARZ & K. WULFF, *Chem. Ber.* *93*, 226 (1960).
- [22] P. v. R. SCHLEYER & R. D. NICHOLAS, J. Amer. chem. Soc. *83*, 2700 (1961).

- [23] W. HÜCKEL *et al.*, Liebigs Ann. Chem. **624**, 142 (1959).  
 [24] S. WINSTEIN & N. J. HOLNESS, J. Amer. chem. Soc. **77**, 5562 (1955).  
 [25] H. STETTER, M. SCHWARZ & A. HIRSCHHORN, Chem. Ber. **92**, 1629 (1959).  
 [25a] K. GERZON, E. V. KRUMKALNS, R. A. BRINDLE, F. J. MARSHALL & M. A. ROOT, J. med. Chemistry **6**, 760 (1963).  
 [26] H. STETTER & E. RAUSCHER, Chem. Ber. **93**, 2054 (1960).  
 [27] V. N. IPATIEFF, H. PINES & R. C. OLBERG, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1709 (1946).  
 [28] C. A. GROB, H. P. FISCHER, H. LINK & E. RENK, Helv. **46**, 1190 (1963).  
 [29] A. STREITWIESER, «Solvolytic Displacement Reactions», New York 1962, S. 96ff.  
 [30] A. STREITWIESER JR. & A. C. WAISS JR., J. org. Chemistry **27**, 290 (1962).  
 [31] S. NISHIDA, J. Amer. chem. Soc. **82**, 4290 (1960).  
 [32] A. H. NETHERCOT JR. & A. JAVAN, J. chem. Physics **21**, 363 (1953); J. J. MACFARLANE & I. G. ROSS, J. chem. Soc. **1960**, 4169.  
 [33] R. C. FORT JR. & P. V. R. SCHLEYER, Abstracts of Papers Presented at the 17th Meeting ACS, Philadelphia, April 1964, pp. 22N.  
 [34] C. A. GROB, H. P. FISCHER, W. RAUDENBUSCH & J. ZERGENYI, Helv. **47**, 1003 (1964).  
 [35] W. SIMON, Chimia **14**, 189 (1960).  
 [36] I. ALKONYI, Chem. Ber. **92**, 1130 (1959). a) Dieser Autor erhielt bei der Äthanolyse 61% Olefin.  
 [37] E. L. ELIEL & H. HAUBENSTOCK, J. org. Chemistry **26**, 3504 (1961).  
 [38] R. B. SCOTT & J. B. GAYLE, J. org. Chemistry **21**, 391 (1956).  
 [39] H. H. BOSSHARD, R. MORY, M. SCHMID & HCH. ZOLLINGER, Helv. **42**, 1653 (1959).  
 [40] P. D. BARTLETT & L. H. KNOX, J. Amer. chem. Soc. **61**, 3184 (1939).  
 [41] P. V. R. SCHLEYER, J. Amer. chem. Soc. **79**, 3292 (1957); P. V. R. SCHLEYER & M. M. DONALDSON, *ibid.* **82**, 4645 (1960); P. V. R. SCHLEYER *et al.*, Organic Syntheses **42**, 8 (1962).  
 [42] S. HALA & S. LANDA, Collect. Czechoslov. chem. Commun. **25**, 2692 (1960).  
 [43] E. KNOEVENAGEL & C. FISCHER, Liebigs Ann. Chem. **297**, 185 (1897).

## 152. Die Konstitution von Brefeldin A<sup>1)</sup>

von H. P. Sigg

(16. V. 64)

Kürzlich berichteten wir [1]<sup>1a)</sup> über die Isolierung von Brefeldin A aus dem Kulturfiltrat von *Penicillium brefeldianum*. Dieser Metabolit zeigt eine mässige antibiotische Aktivität gegen Sprosspilze und besitzt eine cytostatische Wirkung bei relativ geringer Toxizität.

Brefeldin A ist ein lipophiler Neutralstoff der Summenformel C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>, dessen analytische Daten und chemisches Verhalten auf das Vorhandensein von zwei sekundären Hydroxylgruppen, einer Ester- resp. Lacton-Funktion sowie von zwei Doppelbindungen, deren eine in Konjugation zur Carboxylgruppe stehen muss, schliessen lassen [1].

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Resultate des Abbaus von Brefeldin A, die zur Aufstellung der Konstitutionsformel **1** geführt haben.

<sup>1)</sup> Anmerkung bei der Korrektur (7. VIII. 64): *Decumbin*, ein Stoffwechselprodukt von *Penicillium decumbens* THOM [19], wurde kürzlich genauer beschrieben [20] und ist mit Brefeldin A identisch. Wir danken Hrn. Dr. N. BOHONOS, LEDERLE LABORATORIES, Pearl River, N. Y., USA, für den direkten Vergleich der beiden Substanzen.

<sup>1a)</sup> Die Zahlen in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, S. 1415.