

REDUKTIVE FRAGMENTIERUNG—III^{1,2} SOLVATIONEFFEKTE BEI DER REDUKTION VON BICYCLO [2.2.2] OCTYL-TOSYLATEN MIT LITHIUMALUMINIUMHYDRID³

W. KRAUS, C. CHASSIN und R. CHASSIN
Chemisches Institut der Universität Tübingen

(Received in Germany 25 February, 1969; Received in the U.K. for publication 17 March 1969)

Zusammenfassung—Die Reduktion von 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo [2.2.2]octanon-(2) (2) mit Lithiumalanat führt, unabhängig vom Lösungsmittel, unter Fragmentierung zum 1-Methyl-1-hydroxymethyl-4-methylen-cyclohexan (4). Im Gegensatz dazu ist der Verlauf der Reduktion des 1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo [2.2.2]octanon-(2)-äthylenacetals (12) stark vom Lösungsmittel abhängig. In heterogener Ätherphase erfolgt Fragmentierung, in homogener Tetrahydrofuranlösung O-Spaltung unter Rückbildung des zugrundeliegenden Alkohols 11. Dieser Reaktionsverlauf wird auf die unterschiedliche Solvation des Reduktionsmittels zurückgeführt.

Abstract—The reduction of 1-methyl-4-tosyloxy-bicyclo [2.2.2]octan-2-one (2) with LAH proceeds by fragmentation to 1-methyl-4-hydroxymethyl-4-methylene-cyclohexane (4) without any influence of the solvent on the product composition. On the other hand the course for the reduction of 1-methyl-4-tosyloxy-bicyclo [2.2.2]octanon-2-ethylene acetal (12) depends on the nature of the solvent. Suspensions of LAH in diethyl ether give fragmentation reactions, homogeneous solutions in tetrahydrofurane lead to a cleavage of the O—S bond with the result that the original alcohol 11 is reformed. The results are referred to solvation effects on the reducing agent.

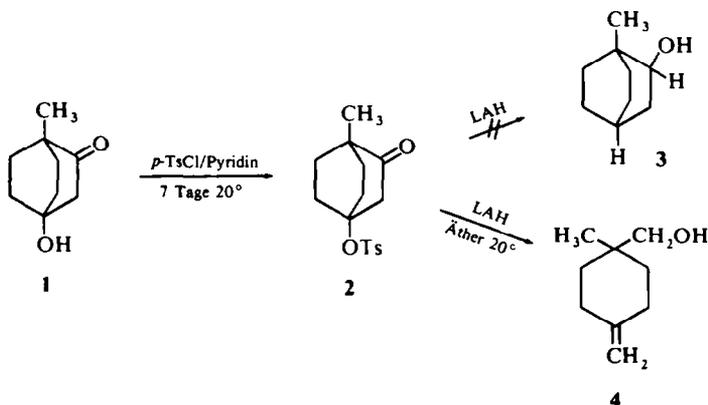
DIE heterolytische Fragmentierung⁴ von Monotosylaten bicyclischer 1,3-Diole⁴⁻⁶ bzw. von bicyclischen γ -Ketotosylaten⁷⁻⁹ gewinnt für die Darstellung mittlerer Ringe immer mehr an Bedeutung. Bisher am besten untersucht wurden baseninduzierte Fragmentierungen, die durch Hydroxyl- oder Alkoholat-Ionen ausgelöst werden. Dagegen hat die sog. "reduktive Fragmentierung"^{1,5} mit Lithiumalanat, bei der die angreifende Base gleichzeitig Reduktionsmittel ist, bis jetzt nur wenig Beachtung gefunden. Marshall und Mitarbeiter^{5,6} erhielten Cyclodecen-Derivate durch Reduktion von Bicycloundecandiol-monotosylaten mit Lithiumalanat; über die ersten Beispiele der reduktiven Fragmentierung bicyclischer Tosyloxy-ketone^{1,2} und Tosyloxy-ketale² haben wir vor einiger Zeit bereits kurz berichtet.*

Ausgangspunkt unserer Untersuchungen waren Versuche zur Darstellung von 1-Methyl-bicyclo [2.2.2]octanol-(2) auf einem kürzeren als dem früher¹¹ von uns angegebenen Wege. 4-Methyl-4-acetyl-pimelinsäure¹² wurde nach einer modifizierten Vorschrift von Colonge^{13,14} in 4-Methyl-4-acetyl-cyclohexanon übergeführt und dieses zum 1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo [2.2.2]octanon-(2) (1)^{13,14} cyclisiert. Mit *p*-Toluolsulfochlorid in Pyridin erhielt man daraus das Tosylat 2, welches bei der Reduktion mit Lithiumalanat in Äther unter reduktiver Abspaltung des

* Die reduktive Fragmentierung eines Epoxyacetats mit LAH wurde von Barton beschrieben, jedoch nicht als solche bezeichnet.¹⁰

Tosyloxyrests^{15,16} und gleichzeitiger Reduktion der Ketogruppe unmittelbar den Alkohol **3** liefern sollte.

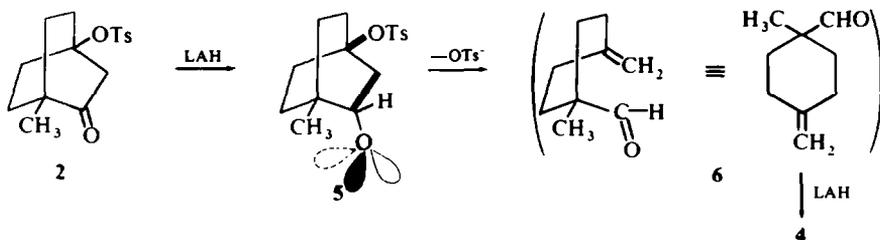
Die Reduktion des Ketosylats **2** mit Lithiumalanat in Äther führte jedoch nicht zum Methylbicyclooctanol (**3**), sondern unter reduktiver Fragmentierung zum 1-Methyl-1-hydroxymethyl-4-methylen-cyclohexan (**4**),¹ dessen Struktur eindeutig aus den NMR- und IR-Spektren folgt: Das NMR-Signal der Methylgruppe liegt bei $\tau = 9.04$ (3 H, s), die Ringprotonen an C-2 und C-6 ergeben ein unsymmetrisches Triplet bei $\tau = 8.70, 8.63, 8.51$ (4 H); ein weiteres Triplet bei $\tau = 7.94, 7.84, 7.73$ (4 H) entspricht den Allylprotonen an C-3 und C-5. Des Singulett der olefinischen Protonen liegt bei $\tau = 5.42$ (2H), der Hydroxymethylgruppe entspricht in CCl_4 eine Bande bei $\tau = 6.68$ (3H), welche in DMSO in zwei Signale im Flächenverhältnis 2:1 aufgespalten wird. Das IR-Spektrum zeigt die für Methylengruppen charakteristischen Banden bei 880, 1640, 1770 und 3070 cm^{-1} , sowie Banden bei 1035, 3360 (breite Assoziationsbande), 3630 cm^{-1} (primäre OH-Gruppe) und 1365 cm^{-1} (Methylgruppe),



Struktur **4** wurde zusätzlich auf chemischem Wege bewiesen. Dazu wurde das Tosylat **2** mit wässriger Kalilauge zur 1-Methyl-4-methylen-cyclohexan-carbonsäure-(1)¹⁷ fragmentiert und diese mit Lithiumalanat zum Alkohol **4** reduziert. Die Spektren des Vergleichspräparats waren mit den Spektren des Fragmentierungsprodukts identisch.

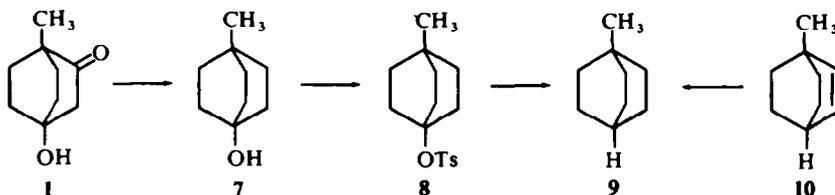
Julia¹⁷ hatte die Carbonsäure aus dem entsprechenden Mesylat dargestellt. Im Gegensatz zum Mesylat, für dessen Fragmentierung 5proz. Kalilauge ausreicht, reagierte das Tosylat **2** wesentlich langsamer. Hier war konz. Kalilauge erforderlich.

Die reduktive Fragmentierung des Ketosylats **2** erfolgt ausserordentlich leicht schon bei Raumtemperatur innerhalb weniger Minuten. Aus der hohen Reaktionsgeschwindigkeit (s.u.) schliessen wir auf einen Synchronmechanismus, zumal in dem bei der Reduktion zunächst gebildeten Anion **5** die von Grob¹⁸ für eine synchrone Fragmentierung geforderte antiperiplanare Anordnung der beteiligten Bindungen ohne Schwierigkeiten möglich ist:



Aus **5** entsteht unter Abspaltung der Tosylatgruppe zunächst der Aldehyd **6**, welcher dann vom überschüssigen Lithiumalanat zum Alkohol **4** weiterreduziert wird. Dieser Reaktionsverlauf ist der von Marshall gefundenen reduktiven Fragmentierung der Bicycloundecandiol-monotosylate^{5,6} völlig analog. Auch dort entsteht mit Lithiumalanat zunächst das entsprechende Anion, welches anschliessend zum Aldehyd fragmentiert.

Im Gegensatz zu **2** fragmentiert das 1-Methyl-bicyclo[2.2.2]octyl-4-tosylat (**8**), welches aus **1** durch Clemmensen-Reduktion¹⁴ und nachfolgende Tosylierung erhältlich ist, bei der Reduktion mit Lithiumalanat nicht. Statt dessen entsteht das auch durch katalytische Hydrierung des bekannten 1-Methyl-bicyclo-[2.2.2]octens-(2) (**10**)^{11,19} zugängliche 1-Methyl-bicyclo[2.2.2]octan (**9**).

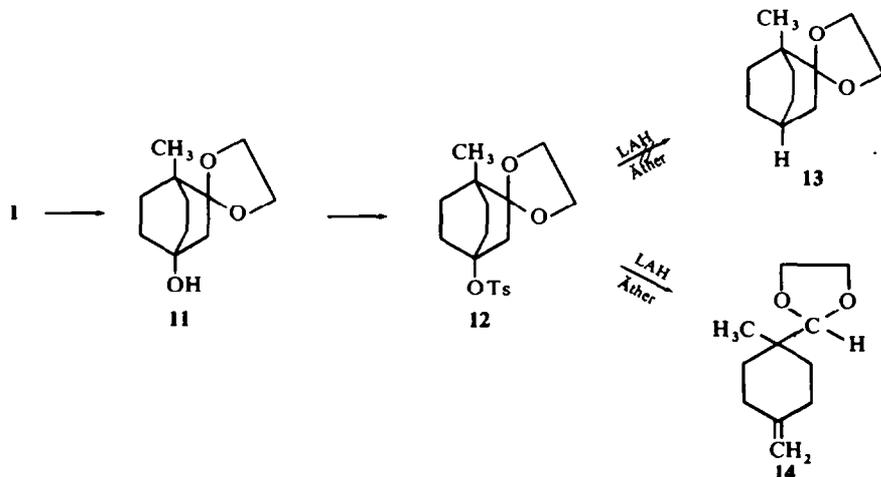


Die Reduktion von **8** geht nur sehr langsam vor sich. In siedendem Äther ist eine Reaktionsdauer von 7 Tagen erforderlich, um einen nennenswerten Umsatz zu erreichen. Dies ist verständlich, wenn man die bisher gültige Auffassung akzeptiert, dass die Reduktionen von Alkytosylaten mit Lithiumalanat normalerweise nach S_N2 verlaufen:¹⁶ S_N2 -Substitutionen sind am Brückenkopf des Bicyclo[2.2.2]octan-Systems nicht möglich und S_Ni - oder S_Ni -Reaktionen laufen nur sehr langsam ab.²⁰ Die Möglichkeit zur reduktiven Abspaltung der Tosyloxygruppe in **8** mit Lithiumalanat zeigt jedoch, dass solche Reduktionen nicht unbedingt nach einem S_N2 -Mechanismus verlaufen und somit nicht immer mit einer Walden-Umkehr verbunden sein müssen.¹⁶

Der beträchtliche Geschwindigkeitsunterschied der Reaktionen von **2** und **8** mit Lithiumalanat lässt darauf schliessen, dass die reduktive Fragmentierung des Ketotosylats **2** durch die Beteiligung der freien Elektronenpaare des zunächst aus **2** entstehenden Anions **5** wesentlich erleichtert wird (s.o.).

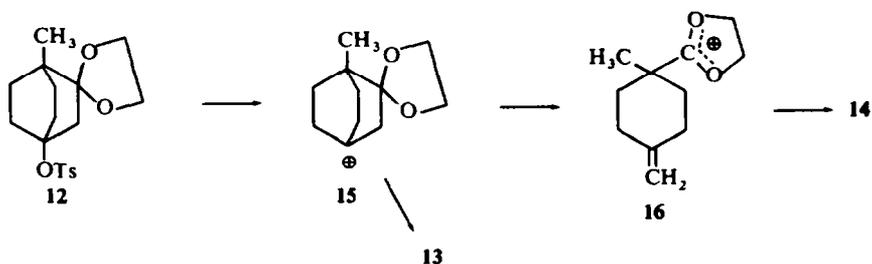
Die Beteiligung des Alkoxyoxygenatoms an der Fragmentierung sollte nun durch Ketalisierung verhindert werden. Der Ketoalkohol **1** wurde deshalb mit Äthylenglycol in das Äthylenglycolacetal **11** übergeführt. Dessen Hydrolyse führte zu **1** zurück; während der Ketalisierung war also keine Umlagerung eingetreten. Die Reduktion des aus **11** mit *p*-Toluolsulfochlorid in Pyridin erhaltenen Tosyloxyketal **12** mit Lithiumalanat in

Äther lieferte jedoch überraschend nicht das erwartete 1-Methylbicyclo[2.2.2]octanon-(2)-äthylenacetal (**13**), sondern, wiederum unter reduktiver Fragmentierung, ausschliesslich das dem Aldehyd **6** entsprechende Äthylenacetal **14**, dessen Struktur sich aus den NMR- und IR Spektren eindeutig ableiten liess.^{3,21}



Das NMR-Spektrum zeigt das Singulett der Methylgruppe bei $\tau = 9.05$ (3H), ein unsymmetrisches Triplett mit $\tau = 8.65$, 8.56 und 8.43 (4H) entspricht den Ringprotonen an C-2 und C-6. Ein weiteres unsymmetrisches Triplett mit $\tau = 7.92$, 7.81 und 7.72 (4H) ist den Allylprotonen an C-3 und C-5 zuzuordnen. Das Signal der Vinylprotonen liegt bei $\tau = 5.42$ (2H, s), die Banden des Dioxolanringes bei $\tau = 6.16$ (4H, s) und 5.53 (1H, s). Das IR-Spektrum von **14** weist die charakteristischen Methylenbanden bei 880 , 1645 , 1770 und 3070 cm^{-1} sowie eine Ätherbande bei 1090 cm^{-1} auf.

Da beim Tosyloxyketal **12** im Gegensatz zum Ketotosylat **2** die Bildung eines fragmentierbaren Alkoxyanions nicht möglich ist, hatten wir für diese ungewöhnliche Reaktion, für die es unseres Wissens in der Literatur bislang kein analoges Beispiel gab, zunächst einen ionischen Mehrstufenmechanismus vorgeschlagen.² Danach wird im ersten Reaktionsschritt der Tosyloxyrest anionisch abgelöst. Das hierbei entstehende, energetisch wenig begünstigte,²⁰ tertiäre Brückenkopf-Kation **15** sollte sofort eine Ringsprengung zum ebenfalls tertiären Dioxolanyliumion **16** erleiden, dessen Ladung durch die beiden Sauerstoffatome stabilisiert wird. **16** wird dann durch das Reduktionsmittel abgefangen, wobei **14** entsteht.



Daneben sollte **15** aber auch zum Teil mit dem Reduktionsmittel zu **13** abreagieren. Da jedoch bei der Reduktion von **12** mit LAH in Äther kein **13** gefunden wird und die Reaktion zudem bedeutend schneller abläuft als die Reduktion des Tosylats **8**, ist anzunehmen, dass dieser Weg *nicht* durchlaufen wird, es sei denn, die Fragmentierung des Carboniumions **15** erfolgt mit sehr viel grösserer Geschwindigkeit als seine Reduktion.

Bei den in diesem Zusammenhang durchgeführten kinetischen Untersuchungen, über die wir demnächst an anderer Stelle berichten werden, stellte sich heraus, dass **12** mit einer homogenen Lithiumalanatlösung in Tetrahydrofuran nicht zu **14** fragmentierte, sondern statt dessen unter O—S-Spaltung in den zugrundeliegenden Alkohol **11** überging, während beim Ketotosylat **2** unter den gleichen Bedingungen Fragmentierung eintrat. Dieses überraschende Ergebnis veranlasste uns, den Einfluss des Lösungsmittels und der äusseren Bedingungen auf den Verlauf der Reduktion von **2** und **12** genauer zu untersuchen.

Das Ketotosylat **2** wurde bei Raumtemperatur unter folgenden Bedingungen reduziert: (a) mit einer LAH-Suspension in Äther, (b) mit LAH-Suspension in Tetrahydrofuran, (c) mit einer homogenen LAH-Lösung in Äther, (d) mit einer homogenen LAH-Lösung in Tetrahydrofuran. Die gaschromatographische Analyse der Rohprodukte ergab, dass in allen Fällen nur Fragmentierung zum Alkohol **4** eingetreten war. Das Methylbicyclooctanol **3** war ebensowenig in den Reaktionsprodukten enthalten wie das bei einer O—S-Spaltung zu erwartende 1-Methylbicyclo[2.2.2]octandiol-(2,4). Der Verlauf der Reduktion von **2** wird demnach durch Veränderungen der äusseren Bedingungen nicht beeinflusst.

Das Tosylat **12** dagegen lieferte bei der Reduktion unter analogen Bedingungen Gemische, deren Zusammensetzung stark von den äusseren Bedingungen abhing (s. Tabelle 1).

TABELLE 1. REDUKTION VON **12** MIT LITHIUMALANAT

LAH	14	11	13
Suspension in Äther ^a	>99%	< 1%	—
homogene Lösung in Äther ^a	85	15	—
Suspension in Tetrahydrofuran ^a	18	82	—
homogene Lösung in Tetrahydrofuran ^a	4	95	~1
homogene Lösung in Tetrahydrofuran ^b	19	75	6
Suspension in Tetrahydrofuran ^b	>99	< 1	—

^a 24 Stdn. 20°.

^b 24 Stdn. 65°.

Arbeitete man bei Raumtemperatur in Äther mit einer Lithiumalanat-Suspension, also in heterogener Phase, so erfolgte Fragmentierung zu über 99%. Das Produkt der O—S-Spaltung (**11**) war nur gas chromatographisch auf Grund einer Vergleichs der Retentionszeiten in Spuren nachweisbar. Mit einer vor der Reduktion hergestellten, homogenen Lithiumalanatlösung in Äther erhielt man schon 15% O—S-Spaltung zu **11**. In heterogener Phase bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran trat die Fragmentierung (18% **14**) gegenüber der O—S-Spaltung (82% **11**) weit zurück; bei

der Reduktion in homogener Tetrahydrofuranlösung wurde nur noch 4% Fragmentierungsprodukt **14** gefunden, während der Anteil an **11** auf 95% anstieg. Hier was zusätzlich das "normale" Reduktionsprodukt **13** gaschromatographisch in Spuren nachweisbar. In siedendem Tetrahydrofuran nahm der Anteil an Fragmentierungsprodukt **14** wieder zu, daneben entstanden in homogener Lösung 6% **13**. Zur Identifizierung wurde authentisches **13** aus **3**^{11,21} durch Oxydation und nachfolgende Ketalisierung dargestellt. Die Reduktion von **12** in heterogener Phase in siedendem Tetrahydrofuran lieferte die gleiche Produktzusammensetzung wie die Reduktion in ätherischer Suspension bei 20°.

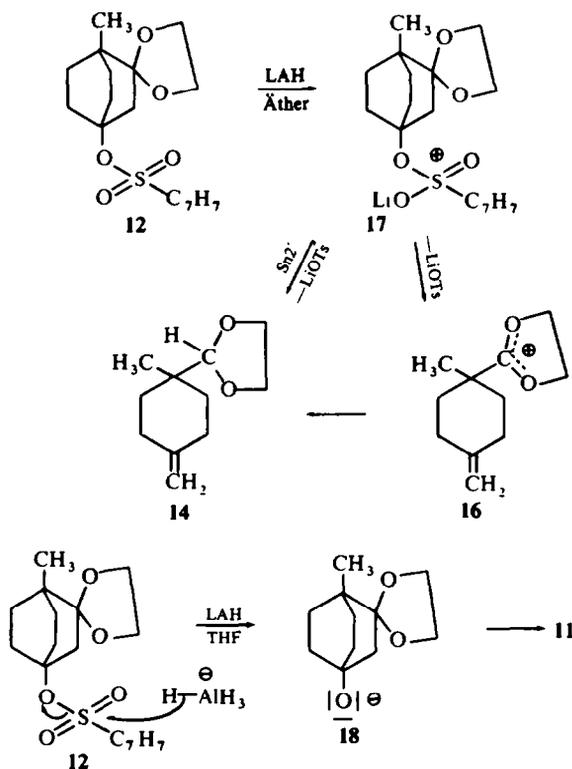
Die Lösungsmittel- und Temperaturabhängigkeit der Produktzusammensetzung bei der Reduktion von **12** zeigt deutlich, dass der Reaktionsverlauf entscheidend durch Solvationseffekte beeinflusst wird. E. Wiberg und Mitarbeiter²²⁻²⁴ haben gezeigt, dass Lithiumalanat u.a. auch mit Äther und Tetrahydrofuran Solvate bildet, die nur in bestimmten Temperaturbereichen definiert und stabil sind.²²⁻²⁴ In Tetrahydrofuran ist die Solvation stärker als in Äther,²² die Stabilität der Solvate nimmt in beiden Lösungsmitteln mit steigender Temperatur ab,^{22,25} die Tetrahydrofuran-Solvate sind allerdings thermisch etwas stabiler als die Ätherate.^{22,24*} Weitherhin geht die Solvatbildung nur sehr langsam vor sich,²² d.h. frisch angesetzte Suspensionen enthalten praktisch nur schwach solvatisiertes Lithiumalanat in geringer Konzentration. Die Geschwindigkeit der Dissoziation des Lithiumalanats, welches in diesen Solvaten zunächst in Form von Kontaktionenpaaren vorliegen dürfte, in einzeln solvatisierte Li-Kationen und AlH_4^- -Anionen^{22,27} hängt sicherlich ebenfalls von der Natur des Lösungsmittels und der Temperatur ab. Nimmt man weiter an, dass das Kation für den Ablauf der Reduktion eine ebenso wichtige Rolle spielt^{27d,28} wie das Alanat-Ion und wie dieses mehr oder weniger lösungsmittel²⁸⁻³¹ und temperaturabhängig³⁰ solvatisiert wird,^{22,27-30} dann können die in Tabelle 1 zusammengefassten Ergebnisse folgendermassen interpretiert werden:

In ätherischer Suspension bei Raumtemperatur ist das LAH nur schwach solvatisiert. Die Stabilität der Solvate nimmt zu, wenn man über die homogene Ätherlösung zur Suspension in Tetrahydrofuran und schliesslich zur homogenen Tetrahydrofuranlösung übergeht. Mit zunehmender Solvatstabilität nimmt der Anteil an O—S-Spaltung (Alkohol **11**) zu, der Anteil an O-Alkyl-Spaltung, d.h. an Fragmentierungsprodukt **14**, entsprechend ab. In siedendem Tetrahydrofuran ist es ähnlich: Die vor der Reduktion bereitete homogene Lithiumalanatlösung enthält vergleichsweise stärker solvatisiertes LAH als die Suspension und liefert dementsprechend weniger Fragmentierungsprodukt **14**. Für die Zusammensetzung der Reaktionsprodukte spielt demnach die unterschiedliche Solvation des Reduktionsmittels eine entscheidende Rolle.

Die Reduktion von **12** mit Lithiumalanat unter den in Tabelle 1 angeführten Bedingungen ist nach diesen Ergebnissen mit folgendem Mechanismus vereinbar: Das in Äther (LAH-Suspension) relativ schwach solvatisierte Li-Kation wird vom Sauerstoff der Tosyloxygruppe gebunden. Das dabei entstehende Sulfoniumion **17** kann unter O-Alkyl-Spaltung auf zwei Wegen zum Fragmentierungsprodukt **14**

* Diese unterschiedliche Solvation ist wahrscheinlich auch die Ursache dafür, dass man auch bei der Reduktion anderer Systeme mit Lithiumalanat gelegentlich in Äther andere Produkte findet als in Tetrahydrofuran.²⁶

weiterreagieren: Gleichzeitig mit der Abspaltung von Lithiumtosylat erfolgt Ringöffnung zum relativ stabilen Dioxolanylium-Ion **16**, welches anschliessend durch das Reduktionsmittel abgefangen wird. Die zweite Möglichkeit besteht darin, dass der gesamte Prozess synchron im Sinne einer S_N2' -Substitution abläuft, wobei das AlH_4^- -Ion, oder über das Gleichgewicht $AlH_4^- = AlH_3 + H^-$ ^{27,32} auch ein Hydrid-Ion, der nucleophile Partner ist. Zwischen diesen beiden Wegen kann vorläufig noch nicht unterschieden werden.



In homogener Tetrahydrofuranlösung dagegen ist das Li-Kation sehr viel stärker solvatisiert, es kommt nicht zur Bildung des Sulfoniumions **17**. Damit entfällt weitgehend die Möglichkeit zur Abspaltung des stabilen Lithiumtosylats, und das AlH_4^- - oder ein Hydrid-Ion greift in einer normalen S_N2 -Substitution am Schwefel³³ an. So kommt es zur O—S-Spaltung und damit zur Bildung des Alkoholat-Ions **18** bzw. des zugrundeliegenden Alkohols **11**.

In dieses Schema lassen sich auch alle diejenigen Fälle einordnen, bei denen sowohl Fragmentierung als auch O—S-Spaltung eintreten (vgl. Tabelle 1). Mit zunehmender Solvatstabilität werden immer weniger Li-Kationen verfügbar und damit nimmt der Anteil an O—S-Spaltung durch S_N2 -Substitution am Schwefel zu. Umgekehrt führt eine Abnahme der Solvatstabilität, beispielsweise bei Temperaturerhöhungen oder bei einem Wechsel des Lösungsmittels, zu einer Zunahme der O-Alkyl-Spaltung, d.h. zur Fragmentierung. Die Richtung der Reaktion hängt demnach nur von den äusseren

Bedingungen ab und es ist anzunehmen, dass dies auch für die Reduktion einer Reihe anderer Tosylate gilt. So sind möglicherweise auch die früher bei der Reduktion von Tosylaten unterschiedlicher Struktur mit Lithiumalanat gelegentlich beobachteten O—S-Spaltungen^{15,34} nicht nur auf sterische Effekte,³⁴ sondern auch auf Lösungsmittelleffekte zurückzuführen, über die allerdings bisher noch keine Untersuchungen vorliegen.

Inwieweit die hier beschriebene O—S-Spaltung bei der Reduktion von **12** mit stark solvatisiertem Lithiumalanat in Tetrahydrofuran allgemein zur Regenerierung von Alkoholen aus Tosylaten anwendbar ist, was beispielsweise für die Untersuchung von Solvolysereaktionen von Bedeutung wäre, die unter innerer Rückkehr verlaufen, soll in weiteren Arbeiten geklärt werden.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*4-Methyl-4-acetyl-pimelinsäure.*¹² Aus 4-Methyl-4-acetyl-pimelinsäure-dinitril¹² durch Verseifung mit wässriger Kalilauge. Zur Extraktion der mit konz. Salzsäure in Freiheit gesetzten Dicarbonsäure ist Aceton besser geeignet als das von Bruson¹² verwendete Methylenchlorid. Ausbeute 82%, Schmp. 125–127° (aus Aceton).

4-Methyl-4-acetyl-cyclohexanon.^{13,14} 4-Methyl-4-acetyl-pimelinsäure (200 g) werden bei Raumtemperatur in 600 ccm Acetanhydrid gelöst. Dann erhitzt man im Ölbad langsam auf 180° und destilliert gleichzeitig die gebildete Essigsäure sowie das überschüssige Acetanhydrid über eine Füllkörperkolonne von 40 cm Länge ab. Der Rückstand wird ohne Kolonne im Luftbad bei 170 Torr destilliert (Innentemperatur 195–200°). Hierbei geht der grösste Teil des Ketons unter starker CO₂ Entwicklung über. Nach dem Abklingen der Reaktion vermindert man den Druck allmählich bis auf 12 Torr, wobei noch ein weiterer Anteil Keton erhalten wird. Erneute Destillation i. Vak. liefert 103 g (72%) 4-Methyl-4-acetyl-cyclohexanon, Sdp.₁₂ 133–134°.

1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo[2.2.2]octanon-(2) (**1**).¹⁴ 4-Methyl-4-acetyl-cyclohexanon (60 g) erhitzt man in einer Lösung von 48 g Kaliumhydroxid in 400 ccm Wasser 6 Stdn. unter Rückfluss zum Sieden. Nach dem Abkühlen nimmt man in Äther auf, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert den Ätherückstand i. Vak. Ausbeute 50 g (83%) **1**, Schmp. 60°, Sdp.₁₂ 138–140°; NMR (CCl₄)*: $\tau = 9.09$ (3H, s, —CH₃), 8.30 (8H, s, Ringprotonen C-5, C-6, C-7, C-8), 7.67 (2H, s, C-3), 6.36 (1H, s, OH-Gruppe).

*1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo[2.2.2]octanon-[2]*¹¹ (**2**) Verbindung **1** (20 g) in 66 ccm Pyridin werden mit 26 g *p*-Toluolsulfochlorid 8 Tage bei Raumtemperatur stengelassen. Dann giesst man auf Eis, säuert mit verd. Salzsäure an, nimmt das Tosylat in Äther auf, wäscht mit Wasser neutral und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 26 g (58%) **2**, Schmp. 93.5–94.5° (aus Äther/Petroläther); NMR (CCl₄)*: $\tau = 9.09$ (3H, s, —CH₃), 8.28 (8H, m, Ringprotonen C-5, C-6, C-7, C-8), 7.22 (2H, s, C-3), 7.54 und 2.48 (3H und 4H, Tosylrest). (Gef: C, 62.06; H, 6.36; S, 10.26. C₁₆H₂₀O₄S (308.3) Ber: C, 62.32; H, 6.54; S, 10.36%).

*1-Methyl-4-hydroxy-bicyclo[2.2.2]octanon-(2)-äthylenacetal*¹¹ (**11**). Eine Lösung von 55 g **1**, 34 g Äthylenglycol und 0.05 g *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ccm Benzol erhitzt man am Wasserabscheider zum Sieden, bis 10 ccm Wasser abgeschieden sind. Anschliessende Destillation i. Vak. liefert 61.5 g (86%) Ketal **11**, Sdp.₁₂ 146–147°, Schmp. 74.5–75° (aus Petroläther); NMR (CCl₄)*: $\tau = 9.28$ (3H, s, —CH₃), 8.42 (10H, m, C-3, C-5, C-6, C-7, C-8), 7.90 (1H, OH-Gruppe), 6.13 (4H, s, Dioxolanring). (Gef: C, 66.02; H, 8.91. C₁₁H₁₈O₃ (198.3) Ber: C, 66.64; H, 9.15%).

Zur Spaltung kocht man 2.3 g Ketal **11** mit 0.5 g *p*-Toluolsulfonsäure in 50 ccm Wasser 3 Stdn. unter Rückfluss, nimmt nach dem Erkalten in Äther auf, wäscht mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das IR-Spektrum des Ätherrückstandes ist mit dem Spektrum von **1** identisch. Die Ketalisierung verläuft demnach ohne Umlagerung.

*1-Methyl-4-tosyloxy-bicyclo[2.2.2]octanon-2-äthylenacetal*¹¹ (**12**). Verbindung **11** (37 g) in 123 ccm Pyridin lässt man mit 48.5 g *p*-Toluolsulfochlorid 7 Tage bei Raumtemperatur stehen. Dann giesst man in Eiswasser, nimmt das Tosylat in Äther auf, wäscht mit Wasser neutral und trocknet über

* Varian Spektrometer A-60A, innerer Standard TMS.

Natriumsulfat. Nach dem Abdampfen des Äthers verbleiben 53 g (80%) Rohprodukt. Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Äther 48 g (73%) **12**, Schmp. 73–74.5°; NMR (CCl₄):^a $\tau = 9.28$ (3H, s, —CH₃), 8.20 (10H, m, C-3, C-5, C-6, C-7, C-8), 6.13 (4H, d, Dioxolanring), 7.56 und 2.52 (3H und 4H, Tosylrest). (Gef: C, 61.40; H, 6.87; S, 9.11. C₁₈H₂₄O₃S (352.4) Ber: C, 61.35; H, 6.86; S, 9.08%).

1-Methyl-bicyclo[2.2.2]octanol-(2)^{11,21} (**3**). Durch Hydroborierung von **10**^{11,19} und Trennung des Isomergemisches mittels präparativer Gaschromatographie.¹¹

1-Methyl-bicyclo[2.2.2]octanon-(2). Verbindung **3** (5.0 g) werden in Äther gelöst und innerhalb einer Viertelstunde mit einer Lösung von 2.55 g Natriumdichromat in 15 ccm Wasser und 2.2 ccm konz. Schwefelsäure versetzt. Man rührt 4 Stdn, bei Raumtemperatur, nimmt in Äther auf, neutralisiert mit NaHCO₃-Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Den Ätherrückstand (4.5 g) löst man in 10 ccm Methanol, fügt eine Lösung von 8.3 g Semicarbazid-hydrochlorid und 8.3 g Natriumacetat in 50 ccm Wasser hinzu, kocht 1 Std. unter Rückfluss und lässt anschließend im Kühlschrank auskristallisieren (24 Stdn.) Ausbeute 5.5 g Semicarbazon. Nach Umkristallisieren aus absol. Methanol 4.15 g, Schmp. 231–232° (Zers.). (Gef: C, 61.39; H, 8.67; N, 21.74. C₁₀H₁₇N₃O (191.2) Ber: C, 61.51; H, 8.78; N, 21.52%). Zur Spaltung unterwirft man das Semicarbazon (4.0 g) in Gegenwart von 4.1 g Oxalsäure einer Wasserdampfdestillation. Das Destillat wird in Äther aufgenommen, mit NaHCO₃-Lösung neutralisiert und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Äthers erhält man durch Destillation i. Vak. 2.35 g reines 1-Methyl-bicyclo[2.2.2]octanon-(2), Sdp.₁₂ 87°. Aus dem Destillationsrückstand lassen sich durch Sublimation noch weitere 150 mg Keton gewinnen. Gesamtausbeute 2.5 g (50%), Schmp. 36–37° (nach Sublimation); NMR (CCl₄):^a $\tau = 9.18$ (3H, s, —CH₃), 8.38 (8H, s, C-5, C-6, C-7, C-8), 7.87 (3H, s, C-3, C-4). (Gef: C, 78.34; H, 10.04. C₉H₁₄O (138.0) Ber: C, 78.21; H, 10.21%).

1-Methyl-bicyclo[2.2.2]octanon-(2)-äthylacetat (**13**). 1-Methyl-bicyclo[2.2.2]octanon-(2) (0.8 g) in 15 ccm Benzol werden mit 0.4 g Äthylenglycol und 0.05 g *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und am Wasserabscheider solange zum Sieden erhitzt, bis 0.1 ccm Wasser abgeschieden sind. Man wäscht mit Wasser neutral und trocknet über Natriumsulfat. Destillation i. Vak. liefert 0.7 g (70%) Ketal **13**, Sdp.₁₂ 96°. (Gef: C, 72.88; H, 9.96. C₁₁H₁₈O₂ (182.2) Ber: C, 72.49; H, 9.51%).

1-Methyl-bicyclo[2.2.2]octanol-(4)¹⁴ (**7**). Verbindung **1** (5.0 g) in 50 ccm Äthanol und 70 ccm Wasser versetzt man mit 100 g amalgamiertem Zinkgrüss, fügt 40 ccm konz. Salzsäure hinzu und erhitzt unter starkem Rühren zum Sieden. Im Verlauf der Reaktion werden noch weitere 350 ccm konz. Salzsäure in kleinen Anteilen zugegeben. Wenn alles Zink verbraucht ist, lässt man erkalten, äthert mehrmals aus, wäscht mit 5*n* KOH und trocknet über Natriumsulfat. Der Äther wird abdestilliert und der Rückstand (4.0 g) i. Vak. sublimiert. Man erhält 2.6 g (57%, Lit.¹⁴ 33%) (**7**), Schmp. 94.5–96° (Lit.¹⁴ Schmp. 103–104°). (Gef: C, 76.96; H, 11.59. C₉H₁₆O (140.2) Ber: C, 77.09; H, 11.50%).

1-Methyl-bicyclo[2.2.2]octyl-tosylat-(4) (**8**). Aus 1.0 g **7** und 1.5 g *p*-Toluolsulfochlorid in 5 ccm Pyridin (7 Tage bei Raumtemperatur). Die übliche Aufarbeitung liefert 1.5 g (71%) Tosylat **8**. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther Schmp. 91–91.5°. (Gef: C, 65.05; H, 7.62; S, 10.62. C₁₆H₂₂O₃S (294.3) Ber: C, 65.29; H, 7.53; S, 10.87%).

1-Methyl-bicyclo[2.2.2]octan (**9**)

(a) Durch Reduktion des Tosylats **8**. Zu einer Suspension von 5.0 g Lithiumalanat in 250 ccm absol. Äther gibt man eine Lösung von 5.0 g **8** in 200 ccm absol. Äther und kocht 7 Tage unter Rückfluss. Die Aufarbeitung mit verd. Natronlauge und mehrmalige Destillation über Natrium ergeben 1.6 g (76%) **9**, Sdp. 146°. (Gef: C, 87.14; H, 12.44. C₉H₁₆ (124.2) Ber: C, 87.02; H, 12.98%).

(b) Durch Hydrierung von 1-Methyl-bicyclo[2.2.2]octen-(2) (**10**). Verbindung **10**^{11,19} (0.5 g) in 10 ccm Äthanol werden mit 0.1 g PtO₂ in der Schüttelente hydriert. Nach Filtration wird mit gesättigter Calciumchloridlösung verdünnt, der Kohlenwasserstoff in Petroläther (30–50°) aufgenommen, mit Calciumchloridlösung gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Destillation über Natrium liefert 0.3 g (59%) **9**, Sdp. 146°. Die IR-Spektren der nach (a) und (b) gewonnenen Produkte stimmen überein.

1-Methyl-1-hydroxymethyl-4-methylen-cyclohexan²¹ (**4**)

(a) Durch reduktive Fragmentierung. Verbindung **2** 5.0 g trägt man in kleinen Anteilen vorsichtig in eine Suspension von 10 g Lithiumalanat in 450 ccm absol. Äther ein. Nach 2 Stdn. Rühren bei Raumtemperatur zersetzt man mit Wasser und säuert mit verd. Schwefelsäure an. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Schicht noch mehrmals mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen über

* See footnote on page 3688.

Natriumsulfat liefert die Destillation 2.0 g (83%) **4**, Sdp.₁₀ 89–90°. IR (CS₂): 880, 1640, 1770 und 3070 cm⁻¹ (=CH₂); 1035, 3360 (breite Assoziationsbande) und 3630 cm⁻¹ (primäre OH-Gruppe), 1365 cm⁻¹ (—CH₃); NMR (CCl₄): * τ = 9.04 (3H, s, —CH₃), 8.70, 8.63, 8.51 (4H, t, C-2, C-6), 7.94, 7.84, 7.73 (4H, t, C-3, C-5), 5.42 (2H, s, =CH₂), 6.68 (3H, s, —CH₂OH; in DMSO 2 Signale im Flächenverhältnis 2: 1). Die Spektren sind mit den Spektren eines nach (b) dargestellten Vergleichspräparats identisch. (Gef: C, 76.62; H, 11.51. C₉H₁₆O (140.2) Ber: C, 77.09; H, 11.50%).

p-Nitrobenzoat: Mit *p*-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin (24 Stdn. bei Raumtemperatur), Schmp. 53.5–54.5° (aus Methanol).

Tosylat: Mit *p*-Toluolsulfochlorid in Pyridin (48 Stdn. bei Raumtemperatur), Schmp. 51–52° (aus Petroläther).

(b) Aus 1-Methyl-4-methylen-cyclohexan-carbonsäure-(1): 4.0 g **2** behandelt man nach Julia¹⁷ bei 80° mit 100 ccm 5proz. Kalilauge. Im Gegensatz zu dem von Julia beschriebenen Mesylat löst sich das Tosylat hierbei nicht auf. Dies geschieht erst im Verlaufe mehrerer Stunden, wenn man das Gemisch bei 80° langsam eindampft. Nach dem Erkalten wird das nicht umgesetzte Tosylat mit Äther entfernt. Man säuert die wässr. Phase mit 2*n* H₂SO₄ an, sättigt mit Natriumchlorid und extrahiert mit Äther. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Abziehen des Äthers erhält man 1.0 g (50%) 1-Methyl-4-methylen-cyclohexan-carbonsäure-(1)¹⁷ vom Schmp. 59–59.5° (aus Petroläther; Lit.¹⁷ Schmp. 55°).

0.9 g Carbonsäure werden mit 0.5 g Lithiumalanat in 50 ccm absol. Äther 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Die übliche Aufarbeitung ergibt 0.7 g (85%) **4**, Sdp.₁₀ 89°. Die NMR- und IR-Spektren sind mit den Spektren des nach (a) erhaltenen Fragmentierungsprodukts identisch.

1-Methyl-4-methylen-cyclohexan-carbaldehyd-(1)-äthylacetat²¹ (**14**). Eine Suspension von 2.5 g Lithiumalanat in 100 ccm absol. Äther versetzt man mit einer Lösung von 5.0 g **12** in 60 ccm absol. Äther und kocht 24 Stdn. unter Rückfluss. Danach zersetzt man mit Wasser, trennt die Phasen und schüttelt noch mehrmals mit Äther aus. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat liefert die Destillation 2.0 g (77.5%) **14**, Sdp. 105–106°. IR (CS₂): 880, 1645, 1770 und 3070 cm⁻¹ (=CH₂), 1090 cm⁻¹ Dioxolanring³³); NMR (CCl₄): * τ = 9.05 (3H, s, —CH₃), 8.65, 8.56, 8.43 (4H, t, C-2, C-6), 7.92, 7.81, 7.72 (4H, t, C-3, C-5), 6.16 (4H, s, Dioxolanring), 5.42 (2H, s, =CH₂), 5.53 (1H, s, tert. Proton am Dioxolanring). (Gef: C, 72.36; H, 9.81. C₁₁H₁₈O₂ (182.3) Ber: C, 72.49; H, 9.96%).

Reduktionen des Ketotosylats **2**

Die für die folgenden Versuche verwendeten Lösungsmittel (Äther und Tetrahydrofuran) wurden durch mehrfache Destillation über Natrium und eine weitere Destillation über LAH gereinigt. Als Reduktionsmittel diente LAH (Merck).

(a) Mit LAH-Suspension in Äther. Die Reduktion von 5.0 g **2** liefert, wie oben beschrieben, 2.0 g (83%) gaschromatographisch † reines Fragmentierungsprodukt **4**.

(b) Mit LAH-Suspension in Tetrahydrofuran. Zu einer Suspension von 10 g Lithiumalanat in 450 ccm Tetrahydrofuran gibt man 5.0 g **2** in kleinen Anteilen und rührt 2 Stdn. bei Raumtemperatur. Nach der Zersetzung des überschüssigen Lithiumalanats zentrifugiert man den Niederschlag ab und nimmt in Äther auf. Das Tetrahydrofuran wird durch Ausschütteln mit Wasser entfernt, die Ätherlösung über Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Man erhält 1.8 g (75%) gaschromatographisch † einheitliches **4**.

(c) In homogener Tetrahydrofuranlösung. Die Reduktion von 2.5 g **2** mit 125 ccm einer 0.5*m* LAH-Lösung³⁶ in Tetrahydrofuran (2 Stdn. bei Raumtemperatur) liefert nach der unter (b) beschriebenen Aufarbeitung 0.9 g (75%) gaschromatographisch † reines **4**.

Reduktionen des Ketaltosylats **12**

Äther und Tetrahydrofuran wurden wie oben gereinigt, als Reduktionsmittel diente Lithiumaluminiumhydrid (Merck).

(a) Mit LAH-Suspension in Äther. Zu einer Suspension von 6.0 g Lithiumalanat in 100 ccm Äther gibt man in kleinen Anteilen 3.0 g **12**. Man rührt 24 Stdn. bei Raumtemperatur, hydrolysiert mit Wasser und zentrifugiert ab Niederschlag ab. Man trennt die Phasen, äthert noch mehrmals aus und trocknet über Natriumsulfat. Die Destillation liefert 1.5 g (77%) Fragmentierungsprodukt **14**, Sdp. 105–106°. Gaschromatographische Analyse. ‡ >99% **14**, <1% **11**.

* See footnote on page 3688.

† 2 *m* Polyäthylenglycol 4000, 170°, 70 ccm Stickstoff/Min.

‡ See footnote on page 3691.

(b) Mit LAH-Suspension in Tetrahydrofuran. 5.0 g **12** gibt man in kleinen Anteilen zu einer Suspension von 6.0 g Lithiumalanat in 100 ccm Tetrahydrofuran und rührt anschliessend 24 Stdn. bei Raumtemperatur. Die oben unter (b) beschriebene Aufarbeitung liefert 1.5 g Rohprodukt der Zusammensetzung 18% **14** und 82% **11** (gaschromatographisch*).

(c) In homogener Ätherlösung. 2.0 g **12** fügt man zu 100 ccm einer homogenen* 0.5 m LAH-Lösung in Äther, rührt 24 Stdn. bei Raumtemperatur, hydrolysiert mit Wasser und arbeitet wie oben beschrieben auf. Die Destillation liefert 0.8 g Rohprodukt der Zusammensetzung 85% **14** und 15% **11** (gaschromatographisch*).

(d) In homogener Tetrahydrofuranlösung. 2.5 g **12** gibt man zu 125 ccm einer homogenen 0.5 m LAH-Lösung in Tetrahydrofuran, rührt 24 Stdn. bei Raumtemperatur und arbeitet auf, wie oben beschrieben. Die Destillation liefert 0.9 g Reduktionsprodukt, bestehend aus 4% **14**, 95% **11** sowie Spuren **13** (gaschromatographisch*).

(e) Mit LAH-Suspension in siedendem Tetrahydrofuran. 3.0 g **12** kocht man mit einer Suspension von 4.0 g Lithiumalanat in 100 ccm Tetrahydrofuran 24 Stdn. unter Rückfluss. Die Aufarbeitung wie oben ergibt 1.0 g Rohprodukt, gaschromatographische Analyse* >99% **14**, <1% **11**.

(f) In siedender, homogener Tetrahydrofuranlösung: 2.5 g **12** kocht man in 125 ccm einer homogenen 0.5 m LAH-Lösung in Tetrahydrofuran* 24 Stdn. unter Rückfluss und arbeitet auf, wie beschrieben. 0.8 g Rohprodukt, gaschromatographische Analyse*: 19% **14**, 75% **11**, 6% **13**.

Danksagung—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für Sachbeihilfen, der Dr. Karl Merck Stiftung Für ein Stipendium.

* 2 m Polyäthylenglycol 4000, 220°, 120 ccm Stickstoff/min.

LITERATUR

- ¹ Vorläufige Mitteilung: W. Kraus, *Angew. Chem.* **78**, 335 (1966); *Ibid. Internat. Edit.* **5**, 316 (1966).
- ² Vorläufige Mitteilung: W. Kraus und W. Rothenwöhler, *Tetrahedron Letters* 1013 (1968); vgl. *Angew. Chem.* **79**, 1000 (1967), *Ibid. Internat. Edit.* **6**, 980 (1967).
- ³ Bicyclische Verbindungen—XI; X. Mitteilung: W. Kraus und P. Schmutte, *Tetrahedron* **24**, 1537 (1968).
- ⁴ Vgl. C. A. Grob und P. W. Schiess, *Angew. Chem.* **79**, 1 (1967); *Ibid. Internat. Edit.* **6**, 1 (1967).
- ⁵ J. A. Marshall und C. J. V. Scanio, *J. Org. Chem.* **30**, 3019 (1965).
- ⁶ J. A. Marshall, C. J. V. Scanio und W. J. Iburg, *Ibid.* **32**, 3750 (1967).
- ⁷ J. Martin, W. Parker und R. A. Raphael, *J. Chem. Soc.* 289 (1964).
- ⁸ G. L. Buchanan, A. McKillop und R. A. Raphael, *Ibid.* 833 (1965).
- ⁸ G. L. Buchanan und G. W. McLay, *Tetrahedron* **22**, 1521 (1966).
- ⁹ K. H. Baggaley, W. H. Evans, S. H. Graham, D. A. Jones und D. H. Jones, *Ibid.* **24**, 3445 (1968).
- ¹⁰ D. H. R. Barton und C. J. W. Brooks, *J. Chem. Soc.* 265 (1951).
- ¹¹ W. Kraus, *Liebigs Ann.* **708**, 127 (1967).
- ¹² H. A. Bruson und T. W. Riener, *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 2850 (1942).
- ¹³ J. Colonge und R. Vuillemet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2235 (1961).
- ¹⁴ Vgl. H. D. Holtz und L. M. Stock, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 5183 (1964); H. D. Holtz, Ph.D. Thesis, University of Chicago 1963, S. 80.
- ¹⁵ H. Schmid und P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **32**, 1371 (1949).
- ¹⁶ Vgl. A. Hajós, *Komplexe Hydride*, S. 209. VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin (1966).
- ¹⁷ S. Julia und C. Gueremy, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3002 (1965).
- ¹⁸ A. T. Bottini, C. A. Grob, E. Schumacher und J. Zergenyi, *Helv. Chim. Acta* **49**, 2516 (1966);
¹⁸ U. Burckhardt, C. A. Grob und H. R. Kiefer, *Ibid.* **50**, 231 (1967).
- ¹⁹ Vgl. W. Kraus und R. Dewald, *Liebigs Ann.* **689**, 21 (1965).
- ²⁰ R. C. Fort, Jr. und P. v. R. Schleyer in *Advances in Alicyclic Chemistry* (Ed. H. Hart und G. J. Karabatsos) Vol. 1, S. 298, Academic Press, New York (1966).
- ²¹ W. Kraus, Habilitationsschrift Univ. Tübingen (1966).
- ²² E. Wiberg, H. Nöth und R. Usón, *Z. Naturforsch.* **11b**, 487 (1956).
- ²³ Vgl. Lit.¹⁶ S. 81.
- ²⁴ Vgl. H. Clasen, *Angew. Chem.* **73**, 322 (1961).

- ²⁵ Vgl. A. E. Finholt, A. C. Bond und H. I. Schlesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 1199 (1947).
- ²⁶ Vgl. z.B. B. Franzus und E. I. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 3902 (1963); E. I. Snyder, *J. Org. Chem.* **32**, 3531 (1967); J. J. Bloomfield und S. L. Lee, *Ibid.* **32**, 3919 (1967); F. Nerdel, H. Kaminski und D. Frank, *Tetrahedron Letters* 4973 (1967).
- ²⁷ ^a N. L. Paddock, *Nature, London.* **167**, 1070 (1951);
^b N. L. Paddock, *Chem. & Ind.* 63 (1953);
^c J. van Dijk und H. D. Moed, *Rec. Trav. Chim.* **78**, 22 (1959);
^d Vgl. Lit.¹⁶S. 343 ff.
- ²⁸ H. Uelzmann, *J. Org. Chem.* **25**, 671 (1960).
- ²⁹ J. A. Dixon, P. A. Gwinner und D. C. Lini, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1379 (1967).
- ³⁰ D. Nicholls und M. Swarc, *J. Phys. Chem.* **71**, 2727 (1967).
- ³¹ G. Köbrich, H. R. Merkle und H. Trapp, *Tetrahedron Letters* 969 (1965); vgl. G. Köbrich, *Angew. Chem.* **79**, 15 (1967); *Ibid.* Internat. Edit. **6**, 41 (1967).
- ³² Vgl. D. J. Malter, J. H. Wotiz und C. A. Hollingsworth, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 1311 (1956).
- ³³ Vgl. L. J. Dolby und D. R. Rosencrantz, *J. Org. Chem.* **28**, 1888 (1963).
- ³⁴ Vgl. Lit.¹⁶ S. 210.
- ³⁵ Vgl. E. D. Bergman und S. Pinches, *Rec. Trav. Chim.* **71**, 161 (1952).
- ³⁶ H. C. Brown und P. M. Weissman, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5614 (1965).