

190. Struktur und Solvolyse der Bicyclo[2,2,2]octadien-(2,5)-dibromide

Bicyclo[2,2,2]octan-Reihe. 3. Mitteilung

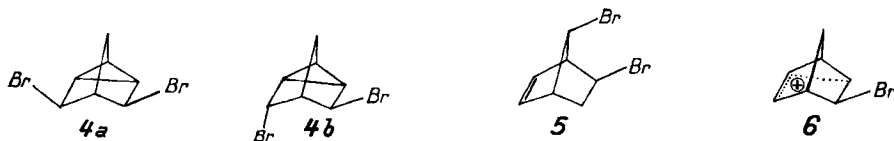
von A. Gagneux¹⁾ und C. A. Grob

(16. VI. 59)

Das kürzlich beschriebene Bicyclo[2,2,2]octadien-(2,5) (1)²⁾ stellt ein im üblichen Sinne unkonjugiertes Dien mit isolierten Doppelbindungen dar. In dieser starr gebauten Molekel sind aber die beiden Doppelbindungen derart gegeneinander geneigt, dass mit einer gegenseitigen Beeinflussung der π -Elektronen gerechnet werden kann. Eine solche Wechselwirkung, welche als Homokonjugation bezeichnet wird, sollte sich am ehesten bei Reaktionen mit elektrophilen Reagenzien, wie Halogene oder Halogenwasserstoffsäuren, äussern und vom Ausmass der Überlappung der π -Orbitale auf der konkaven Seite des Doppelbindungssystems abhängen³⁾.



Von besonderem Interesse ist nun ein Vergleich von 1 mit den ähnlich gebauten 1,4-Dienen Bicyclo[2,2,1]heptadien-(2,5) (2) und Cyclohexadien-(1,4) (3), von welchen nach neueren Arbeiten⁴⁾⁵⁾ allerdings nur das erstere (2) homokonjugative Addition elektrophiler Reagenzien zeigt. So erhielten WINSTEIN & SHATAVSKY^{4a)} bei der Bromierung von 2 ca. 80% eines Gemisches der *exo-cis*- und der *trans*-Formen von 3,5-Dibromnortricyclen (4a bzw. 4b) neben umgelagertem 5,7-Dibromnorbornen (5). Dieses Resultat liess sich durch *exo*-Angriff von Brom auf 2 und intermediäre Bildung des verbrückten Homoallyl-Kations 6 erklären.



An Molekelmodellen ist bereits ersichtlich, dass dieses Reaktionsschema nicht ohne weiteres auf das homologe Bicyclooctadien (1) anwendbar ist. So sind die Doppelbindungen in 1 bedeutend weniger gespannt⁶⁾ und zudem durch die zwei-

¹⁾ Vgl. Dissertation A. GAGNEUX, Basel 1957.

²⁾ C. A. GROB, H. KNY & A. GAGNEUX, *Helv.* **40**, 130 (1957).

³⁾ Dies gilt auch für den Fall, dass eine Doppelbindung mittels zweier gleichwertiger «Banana»-Bindungen beschrieben wird anstelle der üblichen Kombination einer σ - und einer π -Bindung; vergl. P. G. DICKENS & J. W. LINNETT, *Quarterly Reviews* **9**, 291, 306 (1957).

⁴⁾ a) S. WINSTEIN & M. SHATAVSKY, *Chemistry & Ind.* **1956**, 56; b) L. SCHMERLING, J. P. LUVISI & R. W. WELCH, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 2819 (1956).

⁵⁾ E. E. VAN TAMELEN, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 1704 (1955).

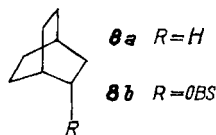
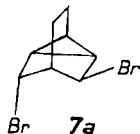
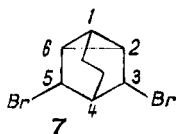
⁶⁾ Vgl. die durch R. B. TURNER, W. R. MEADOR & R. E. WINKLER, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 1116 (1957), bestimmten Hydrierwärmen von 1 und 2.

gliedrige Äthanobrücke gegen einen *exo*-Angriff mehr abgeschirmt als in 2⁷⁾. Bei der Anlagerung von Brom zeigt Bicyclooctadien (1) tatsächlich ein besonderes, sowohl von 2 als auch von 3 abweichendes Verhalten. Ungewöhnlich ist ferner die solvolytische Reaktivität der erhaltenen Dibromide, wie im folgenden gezeigt wird.

Resultate

Eine Lösung von Bicyclooctadien (1) in Tetrachlorkohlenstoff nahm bei 0° nur ein Mol.-Äq. Brom auf⁸⁾. Eine papierchromatographische Analyse des öligen Produktes $C_8H_{10}Br_2$ zeigte die Anwesenheit zweier Dibromide im ungefähren Verhältnis 3:1, welche bis jetzt weder durch Destillation noch durch präparative Chromatographie getrennt werden konnten. Durch Ozonisierung in Pentan bei -70° wurde ein olefinisches Dibromid, welches 70% des Gemisches darstellte, angegriffen und von einem gesättigten und einheitlich siedenden Dibromid (30%) vollständig abgetrennt⁹⁾.

Das IR.-Spektrum des gegen Ozon resistenten Dibromides bestätigte das Fehlen einer olefinischen Doppelbindung. Hingegen waren die für einen Cyclopropanring charakteristischen Banden bei 3,2, 9,8 und 11,5 $\mu^{10a)}$ sowie eine für Tricyclo[2,2,1,0]-heptan (Nortricyclen) und seine Derivate typische Bande bei 12,41 $\mu^{10b)}$ vorhanden. Das zu 30% vertretene gesättigte Dibromid wird deshalb als Tricyclo[2,2,2,0^{2,6}]octan-3,5-dibromid (7) formuliert. Es handelt sich also um ein Derivat des Homotricyclens (7) (H statt Br), eines kürzlich von ALDER¹¹⁾ aufgefundenen neuen Ringsystems.



Ein Dibromid der Struktur 7 kann in zwei *cis*-Formen (*endo* und *exo*) und in einer *rac. trans*-Form auftreten. Auf Grund des Kernresonanzspektrums¹²⁾ liegt nur die *trans*-Form (7a) vor. Dies folgt aus dem Verhältnis (ca. 1:1) der integrierten Intensitäten der beiden CBr-H-Protonenlinien mit $\sigma = 0,6$ bzw. 1,35, was auf gleiche Häufigkeit zweier Arten von C-Br-Bindungen schliessen lässt.

Die Aufklärung des bei der Bromierung von 1 in 70-proz. Ausbeute entstandenen ungesättigten Dibromids bot Schwierigkeiten, weil es, wie erwähnt, nicht unverändert vom isomeren Dibromid 7 abgetrennt werden konnte. Die folgenden Versuche mussten deshalb mit dem Dibromidgemisch durchgeführt werden.

⁷⁾ Tatsächlich liefert 1 mit Persäure nur ein *endo*-Epoxyd, wie später mitgeteilt wird.

⁸⁾ Das früher erwähnte Tetrabromid, Smp. 215°²⁾, entsteht nur bei der weiteren Behandlung der Dibromide mit Brom ohne Lösungsmittel.

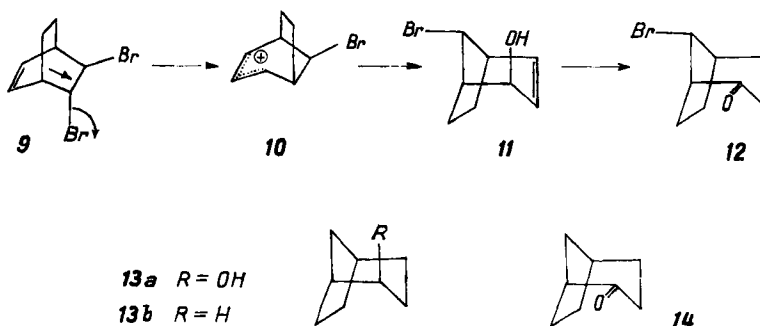
⁹⁾ Die Leistungsfähigkeit dieser Trennmethode wurde durch Ozonisierung des Bromierungsproduktes von 2 geprüft, wobei in Übereinstimmung mit der Literatur^{4a)} ca. 80% des gegen Ozon inerten Dibromidgemisches 4 isoliert wurden.

¹⁰⁾ a) L. J. BELLAMY, *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, London 1954; b) J. D. ROBERTS *et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 3116 (1950); K. ALDER *et al.*, *Liebigs Ann. Chem.* **593**, 23 (1955).

¹¹⁾ K. ALDER, F. BROCHHAGEN, C. KAISER & W. ROTH, *Liebigs Ann. Chem.* **593**, 1 (1955).

¹²⁾ Das Kernresonanzspektrum und dessen Interpretation verdanken wir den Herren Prof. Dr. Hs. H. GÜNTARD und H. PRIMAS, Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

Bei der Hydrierung dieses Gemisches über RANEY-Nickel in Gegenwart von Base wurden 2,8 Moläquivalente Wasserstoff aufgenommen. Das bromfreie, gesättigte Hydrierungsprodukt bestand auf Grund einer gaschromatographischen Analyse aus ca. 75% Bicyclo[2,2,2]octan (8a)¹³. Bei der Behandlung des Dibromidgemisches mit Kaliumjodid in Aceton wurde eine Menge Jod freigesetzt, welche der Anwesenheit von 70% eines cyclischen *trans*-1,2-Dibromides entsprach¹⁴. Nach der analogen Debromierung mit Zink in Äthanol konnte ein Teil des regenerierten, sehr flüchtigen Diens 1 als Derivat mit Dinitrophenylsulfenylchlorid²) nachgewiesen werden. Das zu 70% vertretene olefinische Dibromid wird deshalb als *trans*-2,3-Dibrom-bicyclo[2,2,2]octen-(5) (9) formuliert, was im Einklang mit der Struktur seines unten beschriebenen Hydrolysenproduktes steht.



Bei der Hydrolyse des reinen tricyclischen Dibromids 7 in wässrigem Aceton wurden zwei Äquivalente Bromwasserstoff gebildet, im Falle des Gemisches der Dibromide 7 und 9 jedoch nur 1,3 Äquivalente (auf $C_8H_{10}Br_2$ berechnet). Hieraus folgt, dass das zu 70% vertretene Dibromid 9 nur *eine* solvolytisch labile C–Br-Bindung enthält, das tricyclische Dibromid 7 jedoch deren zwei. Dementsprechend wurden als Hydrolysenprodukte des Dibromidgemisches ein öliges Bromhydrin $C_8H_{11}OBr$ und ein krist. Diolgemisch $C_8H_{12}O_2$ in 66- bzw. 27-proz. Ausbeute isoliert.

Das Bromhydrin ergab bei der Oxydation mit Mangandioxyd ein α,β -ungesättigtes Keton und besass somit ein umgelagertes Kohlenstoffgerüst. Da es bei der Hydrierung über Nickel unter reduktiver Eliminierung des Bromatoms und der Doppelbindung das bekannte Bicyclo[3,2,1]octan-2-ol (13a) lieferte, kommt ihm die Struktur eines 8-Brom-bicyclo[3,2,1]-2-octen-4-ols (11) zu¹⁵. Zur Bestätigung der Struktur des Alkohols 13a wurde dieser über das entsprechende Keton 14 in Bicyclo[3,2,1]octan (13b) übergeführt. Die Solvolyse des Dibromides 9 erfolgt somit unter Wanderung der Äthanobrücke zum Bromhydrin 11.

Bedeutend schwieriger ist es, Aussagen über die Struktur des bei der Hydrolyse von 7 erhaltenen Diolgemisches $C_8H_{12}O_2$ zu machen, welches nach der papierchromatographischen Analyse im wesentlichen zwei Komponenten enthielt. Es bestand auf Grund der Wasserstoffaufnahme über Platin in Äthanol aus 40% eines unge-

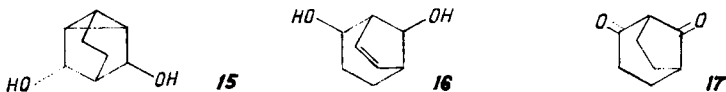
¹³) Bei Anwesenheit von 70% ungesättigtem Dibromid neben 30% 7 müssten theoretisch 2,7 Moläquivalente Wasserstoff verbraucht werden und 70% Bicyclooctan 8 entstehen.

¹⁴) J. WEINSTOCK, S. N. LEWIS & F. G. BORDWELL, J. Amer. chem. Soc. **78**, 6072 (1956).

¹⁵) Die Konfiguration der Hydroxylgruppe lässt sich z. Zt. nicht mit Sicherheit angeben.

sättigten neben 60% eines gesättigten Isomeren. Bei diesen handelt es sich nicht um 1,2-Diole, da sie mit Bleitetraacetat nicht reagierten.

Erst durch wiederholte Chromatographie an Aluminiumoxyd gelang es, das Gemisch in zwei Verbindungen vom Smp. 215° und 204° aufzutrennen¹⁶⁾. Das erste Diol war gesättigt und wies im IR.-Spektrum die für tricyclische Cyclopropanderivate charakteristischen Banden bei 3,32, 9,85, 11,60 und 12,45 μ ¹⁰⁾ auf, so dass ihm Struktur 15 zugeschrieben wird.



Das zweite Diol, Smp. 204°, besass im IR.-Spektrum eine auf ein *cis*-Olefin hinweisende Bande bei 14 μ und nahm über Platin in Äthanol ein Moläquivalent Wasserstoff auf. Da das ungesättigte Diol weder von Perjodsäure noch von Mangandioxyd angegriffen wurde, kann es sich weder um ein 1,2-Diol noch um einen Allylalkohol handeln. Mit dem weiter unten diskutierten Mechanismus der Hydrolyse von 7 vereinbar ist aber die Struktur 16. Dafür spricht auch die IR.-Absorption des Diketons, welches bei der Oxydation des Hydrierungsproduktes von 16 mit Chromsäure entsteht und gemäss 17 formuliert wird. Dessen ungewöhnlich kurzwellige Carbonylbanden bei 5,64 bzw. 5,77 μ weisen auf eine bicyclische Struktur mit einem gespannten, in 2,5-Stellung verbrückten Cyclopentanonring wie in 17 hin¹⁷⁾. Die Richtigkeit dieser Formulierungen wird erst geprüft werden können, wenn mehr von dieser schwer erhältlichen Substanz vorliegt.

Besonders aufschlussreich war die Bestimmung der Solvolysengeschwindigkeit des tricyclischen Dibromides 7 sowie des Gemisches von 7 und 9 in 80-proz. Äthanol. Im Falle des Dibromides 7 war die azidimetrisch bestimmte Gesamtreaktion eine Überlagerung zweier mit ähnlicher Geschwindigkeit ablaufender solvolytischer Prozesse erster Ordnung. Der erste Teil des entsprechenden Konzentrations-Zeit-Diagramms (Fig. 1) stellt eine Gerade dar, aus deren Neigung die in der Tab. wiedergegebene erste RGK berechnet wurde¹⁸⁾. Dabei ist allerdings noch ungewiss, welcher von den in 7a enthaltenen C-Br-Bindungen diese RGK zuzuordnen ist. Aus der Neigung der zweiten Geraden in Fig. 1 geht hervor, dass die Geschwindigkeit in der zweiten Reaktionshälfte, wo hauptsächlich Hydroxy- und Äthoxybromide vorliegen, um ca. 30% geringer ist.

Im Falle des Gemisches der Dibromide 7 und 9 ergab die logarithmische Auftragung von $a-x$ gegen die Zeit die obere der in Fig. 2 wiedergegebenen Kurven. Dabei ist a die am Schluss der Reaktion vorhandene und x die zur Zeit t vorhandene Säurekonzentration. Von den pro Mol des Dibromidgemisches gebildeten 1,3 Äquivalenten Säure stammen nach den obigen präparativen Befunden 0,7, d. h. 54%, von der Solvolyse eines Bromatoms in 9 und 0,6 von der Solvolyse beider Brom-

¹⁶⁾ Diese Versuche wurden von Herrn Dr. E. SCHUMACHER durchgeführt.

¹⁷⁾ Vgl. die Absorption der Carbonylgruppe in Bicyclo[2,2,1]heptan-7-on-Derivaten bei 5,62 bis 5,65 μ ; C. F. H. ALLEN & J. A. VAN ALLEN, J. org. Chemistry **20**, 323 (1955); P. WILDER & A. WINSTON, J. Amer. chem. Soc. **78**, 868 (1956); W. R. HATCHARD & A. K. SCHNEIDER, ibid. **79**, 6261 (1957).

¹⁸⁾ Diese wurde aus den ersten 10% des Reaktionsverlaufes berechnet.

atome in 7. Damit ist die Anfangskonzentration des langsamer solvolysierten Dibromides 9 bestimmbar. Die Verbindung des entsprechenden Punktes auf der Ordinate (bei 1,07 in Fig. 2) mit den letzten Messpunkten der Solvolyse ergibt die untere Gerade, aus deren Neigung die in der Tab. angegebene RGK des Dibromides 9 berechnet wurde. Subtraktion der unteren Kurve von der oberen in Fig. 2 ergab die bereits aus Fig. 1 berechnete RGK des Dibromids (7)¹⁹⁾.

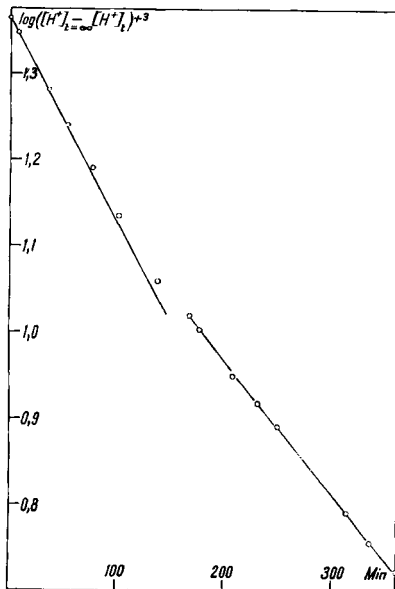


Fig. 1. Solvolyse des Dibromides 7 in 80-proz. Äthanol bei 25°

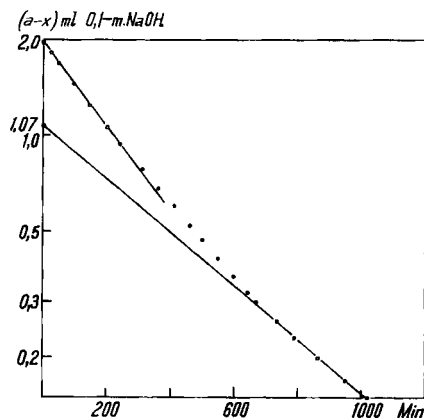


Fig. 2. Solvolyse des Gemisches der Dibromide 7 und 9 in 80-proz. Äthanol bei 25° (0,0153-m.-Lösung)

Um den Einfluss besonderer struktureller Faktoren bei der Solvolyse der Verbindungen 7 und 9 zu ermitteln, wurde zum Vergleich die Solvolysengeschwindigkeit von Cyclopentylbromid, das ebenfalls ein sekundäres, cyclisch gebundenes Brom-

RGK erster Ordnung der Solvolyse in 80-Vol.-proz. Äthanol

Substanz	Temp.	k(sec ⁻¹)	k _{rel} ^{25°}	Fussnote
7	25,0°	8,6(± 0,4) · 10 ⁻⁵	384	
9	25,0°	3,2 · 10 ⁻⁵	143	
Cyclopentylbromid . .	85,0°	1,18(± 0,01) · 10 ⁻⁴		
	70,0°	3,29(± 0,03) · 10 ⁻⁵		
	55,0°	6,97(± 0,03) · 10 ⁻⁶		
	25,0°	2,24 · 10 ⁻⁷	1	20)
Cyclopentylchlorid . .	85°	4,72 · 10 ⁻⁶		21)
Isopropylbromid . . .	55,0°	2,4 · 10 ⁻⁶		22)

¹⁹⁾ Vgl. die Analyse der Kinetik von Simultanreaktionen erster Ordnung bei H. C. BROWN & R. S. FLETCHER, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1845 (1949).

²⁰⁾ Durch graphische Extrapolation von Messungen bei höheren Temperaturen erhalten.

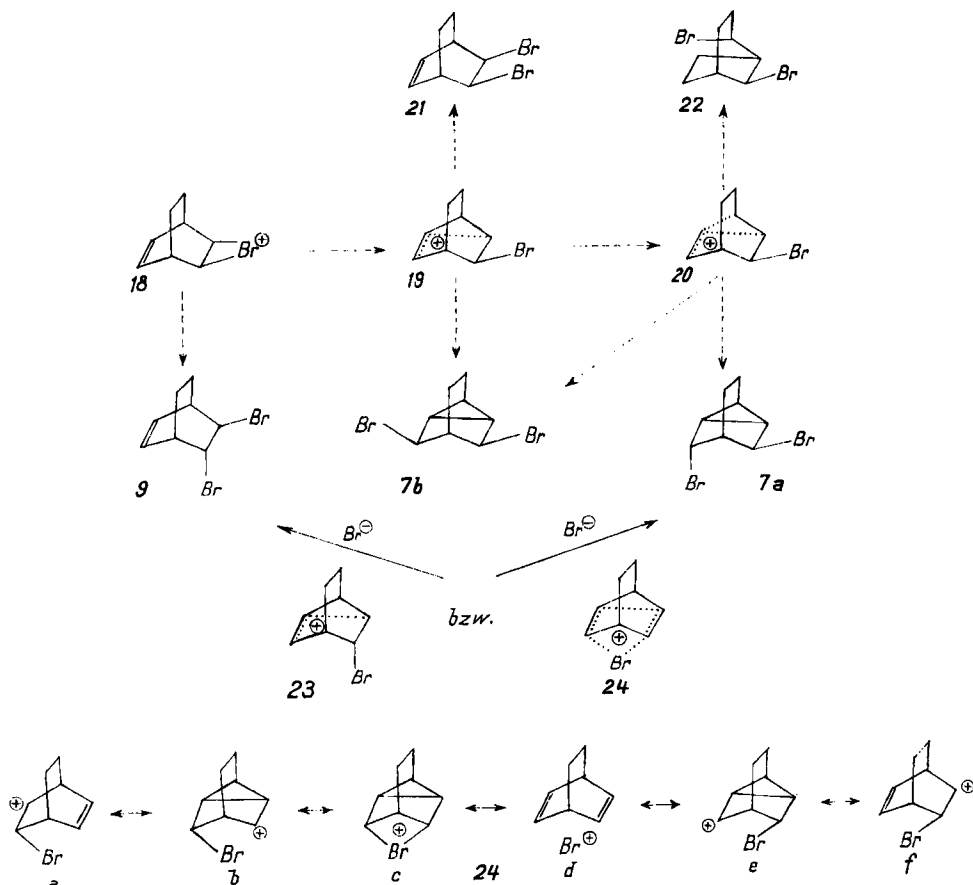
²¹⁾ J. D. ROBERTS, L. URBANEK & R. ARMSTRONG, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3049 (1949).

²²⁾ L. C. BATEMAN, K. A. COOPER, E. D. HUGHES & C. K. INGOLD, J. chem. Soc. **1940**, 925.

atom enthält, in 80-proz. Äthanol untersucht. Die von Dr. M. OHTA bei drei Temperaturen gemessenen RGK sind in vorstehender Tab. aufgeführt. Aus diesen wurde die Aktivierungsenergie zu 22,25 Kal/Mol und die RGK bei 25° graphisch ermittelt. Auffallend ist die stark negative Aktivierungsentropie von $-16,4$ Entropieeinheiten. Bei 85° erfolgt die Solvolyse von Cyclopentylbromid 25mal schneller als beim entsprechenden Chlorid und bei 55° rund dreimal schneller als bei Isopropylbromid.

Diskussion

Die obigen Befunde zeigen, dass die Bromierung von Bicyclooctadien 1 sowohl unter 1,2- als auch unter 1,5-Addition verläuft. Dabei entstehen die *trans*-Dibromide 7 und 9 nebeneinander im Verhältnis 3:7. Dieses Resultat berechtigt aber nicht zum



Schluss, dass nebeneinander eine gewöhnliche und eine homokonjugative Additionsreaktion auftreten. In einem solchen Falle müssten nämlich eine Vielzahl von intermediären Kationen postuliert werden, nämlich das gewöhnliche Bromonium-Ion 18²³⁾ als Vorläufer des *trans*-1,2-Dibromides 9 und das Homoallylkation 19 bzw. dessen

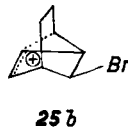
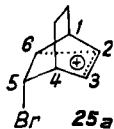
²³⁾ I. ROBERTS & G. E. KIMBALL, J. Amer. chem. Soc. **59**, 947 (1937).

symmetrischere Variante 20²⁴) als Vorläufer des tricyclischen *trans*-Dibromids 7a. Es ist nun sehr fraglich, ob Formulierungen wie 19 und 20, welche sich im wesentlichen nur durch Delokalisation der π -Elektronen der Doppelbindung von 18 unterscheiden, überhaupt verschiedene chemische Individuen darstellen können. Zudem würde die vorübergehende Existenz von Homoallylkationen wie 19 und 20 die Bildung eines *exo-cis*-1,2-Dibromides 21 sowie eines *exo-cis*-3,5-Dibromides 7b oder des umgelagerten Dibromides 22 erwarten lassen, in Analogie zu den für das Homoallylkation 6 aus Bicycloheptadien (2) abgeleiteten Reaktionsmöglichkeiten^{4a}). Ein solches Schema wird aber der ausschliesslichen Bildung von 7a und 9 nicht gerecht.

Die Entstehung dieser Produkte lässt sich in einfachster Weise erklären, wenn, in Analogie zur Epoxylierung⁷), Angriff des Broms von der weniger gehinderten, elektronenreicheren *endo*-Seite unter Bildung des *endo*-Brom-Homoallylions 23 oder dessen vollständig symmetrische Variante 24 angenommen wird. Koordination von Bromidion an C-2 bzw. C-6 dieser Kationen würde das vicinale *trans*-Dibromid 9 liefern, Koordination an C-5 bzw. C-3 das tricyclische Dibromid 7a. Im Falle von 24 ist dies am deutlichsten bei Betrachtung der Valenzstrichsymbole (24a bis f) ersichtlich, als deren Zusammenfassung das Hybrid 24 aufzufassen ist. Modelle zeigen übrigens, dass die Verbrückung der Kohlenstoffatome 3 und 5 des Bicyclooctan-Gerüsts durch ein Bromatom sterisch ohne weiteres möglich ist. Für das ungewöhnliche Homoallylbromoniumion 24 spricht, ausser der Symmetrie und der weitgehenden Ladungsverteilung, die in einfacheren Fällen bekannte Tendenz zur Bildung verbrückter Bromonium-Ionen²⁴)²⁵).

Besondere Beachtung verdient die für sekundäre Bromide ausserordentlich grosse solvolytische Reaktivität der beiden Dibromide 7 und 9. So reagiert das 3,5-Dibromid 7 bei 25° 384mal schneller als Cyclopentylbromid. Beim 2,3-Dibromid 9 ist der entsprechende Faktor 143 (siehe Tab., Kolonne 4).

Im Falle von 7 besteht somit kein Zweifel, dass die Ionisation des ersten Bromatoms durch die locker gebundenen σ -Elektronen des Cyclopropanringes unterstützt wird und zu einem mesomeren Homoallylkation wie 25a oder 25b führt²⁴). Dabei wird sich diejenige Dreiring-Bindung beteiligen, welche am ehesten koplanar zur ionisierenden C–Br-Bindung orientiert ist, d. h. die C2–C6-Bindung im Falle von *exo*-Brom, die C1–C6-Bindung im Falle von *endo*-Brom, unter Bildung der Homoallylkationen (25a) bzw. (25b). Für diesen Verlauf sprechen die vorläufigen Er-



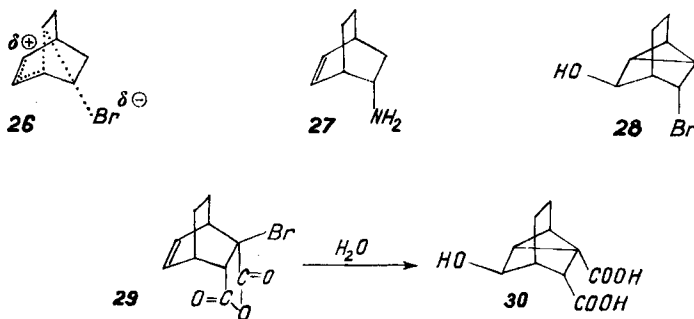
gebnisse der Untersuchung der Solvolysenprodukte 15 und 16, welche durch Reaktion mit Wasser an C3 und C5 bzw. an C1 und C3 entstehen. Für das Verständnis der erhöhten RGK der Solvolyse von 7a ist von Bedeutung, dass der Dreiring im

²⁴) Vgl. S. WINSTEIN, *Experientia*, Supplementum II, S. 137, Basel 1955; ferner A. STREITWIESER, *Chem. Reviews* **56**, 710, 725, 728 (1956).

²⁵) Vgl. die zusammenfassende Darstellung solcher Effekte bei W. LWOWSKI, *Angew. Chem.* **70**, 483 (1958).

Homotricylen-System stark gespannt ist, während eine Doppelbindung im Bicyclo[2,2,2]octen nur wenig Spannung aufweist, wie aus dessen Hydrierwärme hervorgeht⁶⁾. Da beim Übergang von 7a zum Homoallylion 25a der Dreiring unter gleichzeitiger Rehybridisierung von C2 und C3 gelockert wird, dürfte die Ionisierung von 7b durch den eintretenden Spannungsverlust stark gefördert werden²⁶⁾.

Es bleibt noch, die auffallend stark beschleunigte Solvolyse des 2,3-Dibromides 9 zu erwähnen, welche trotz des retardierenden induktiven Effektes des zweiten Bromatoms immer noch 143mal schneller verläuft als diejenige des Cyclopentylbromides (vgl. Tab., Kolonne 4) und ausschliesslich das umgelagerte Bicyclo[3,2,1]octen-Derivat 11 liefert. Es liegt also ein besonders deutlicher Fall einer durch eine benachbarte C-C-Bindung beschleunigten Ionisierung vor. Diese anchimere Beschleunigung²⁵⁾ und die Beobachtung, dass ausschliesslich die zu einer *endo*-Bindung antiparallele C1-C7-Bindung wandert, sind eine wichtige Stütze für die Formulierung 9 des 2,3-Dibromides.



Da das gesättigte Bicyclo[2,2,2]octyl-2-brosylat 8b mit normaler Geschwindigkeit und praktisch ohne Umlagerung solvolysiert wird²⁷⁾, müssen die π -Elektronen der Doppelbindung $\Delta^{5,6}$ in 9 bereits bei der Ionisierung zum mesomeren Carboniumion 10 beteiligt sein. Der Übergangszustand dieser gekoppelten WAGNER-MEERWEIN-Allyl-Umlagerung profitiert also von dieser Delokalisation und wird daher gemäss 26 formuliert²⁸⁾. Es sei noch erwähnt, dass bei der Desaminierung von *endo*-2-Aminobicyclo[2,2,2]octen-(5) (27) zu Bicyclo[3,2,1]-3-octen-2-ol (11, H statt Br) ebenfalls die Äthanobrücke wandert²⁹⁾. Die relative Stabilität der Bicyclo[2,2,2]octan- und Bicyclo[3,2,1]octan-Systeme ist übrigens noch unklar, indem sich Derivate beider

²⁶⁾ Bemerkenswerterweise erfolgt die analoge Solvolyse des *trans*-Nortricyclendibromides 4b ca. $8,6 \cdot 10^4$ mal langsamer als diejenige von 7a, was auf die beträchtliche Zunahme der Spannung beim Übergang von 4b zum entsprechenden Homoallylion 6 beruhen dürfte. Wir danken Herrn Prof. S. WINSTEIN, Los Angeles, für die Bekanntgabe und Diskussion dieser noch unveröffentlichten Resultate.

²⁷⁾ H. M. WALBORSKY, *Experientia* **9**, 209 (1953), sowie Privatmitteilung von Prof. H. M. WALBORSKY.

²⁸⁾ Ein ähnlicher Fall ist kürzlich von S. WINSTEIN & E. T. STAFFORD, *J. Amer. chem. Soc.* **79**, 505 (1957), aufgefunden worden.

²⁹⁾ W. C. WILDMAN & D. R. SAUNDERS, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 946 (1954). Die *endo*-Konfiguration der Aminogruppe in 27 ist in diesem Laboratorium nachgewiesen worden; vgl. Diss. H. KNY, Basel 1956.

Systeme unter Bedingungen, welche eine Äquilibration erlauben, ineinander haben überführen lassen³⁰⁾.

Auffallend ist ferner, dass die obige Umlagerung von 9 eine ebenfalls mögliche Homoallyl-Umlagerung zu 28 bzw. dessen Folgeprodukten konkurrenziert, welche aus geometrischen Gründen²⁴⁾ nur durch Abgang des 3-*exo*-Bromatoms in 9 auslösbar und im Falle der Umlagerung des *exo*-Brom-Derivates 29 zu 30 von ALDER tatsächlich beobachtet worden ist¹¹⁾. Weitere Untersuchungen sind im Gange, um Art und Verhalten von Additionsprodukten des Diens 1 zu klären.

Wir danken der CIBA AKTIENGESellschaft, Basel, für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Bei leicht sublimierbaren Substanzen wurden die Smp. in einer verschlossenen Kapillare (verschl. Kap.), sonst auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze $\pm 1^\circ$.

Bromierung von Bicyclooctadien 1. Frisch destilliertes, in CCl_4 gelöstes Brom wurde bei 0° zu 3,18 g (30 Millimol) Dien 1²⁾ in 30 ml CCl_4 getropft, wobei nach Zugabe von 30 Millimol Brom eine Gelbfärbung auftrat. Nach 24-stündigem Stehen bei 22° wurde die noch gelbe Lösung eingedampft und der Rückstand destilliert. 7,65 g (96%) farbloses Dibromidgemisch vom Sdp. $134\text{--}136^\circ/13$ Torr, n_D^{25} 1,5825 bis 1,5900.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Br}_2$ (266,00) Ber. C 36,12 H 3,79% Gef. C 36,36 H 3,95%

Durch Zugabe eines Tropfen Broms zu 133 mg (0,5 Millimol) des obigen Dibromidgemisches, Kristallisation aus Äther und Sublimation wurden 110 mg (51%) Tetrabromid erhalten. Weisse, glänzende Plättchen, Smp. $214\text{--}215^\circ$.

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Br}_4$ (425,83) Ber. C 22,56 H 2,37 Br 75,08% Gef. C 22,69 H 2,15 Br $76 \pm 1\%$

Trennung der Dibromide. – a) Durch Papierchromatographie³¹⁾. 200 γ Dibromidgemisch in 0,01 ml Äther wurden auf mit Phenylcellosolve imprägniertes WHATMAN-Papier Nr. 1 getropft und absteigend mit Heptan chromatographiert (Laufstrecke 30 cm in 3 Std.). Durch Entwicklung mit SbCl_3 in Chloroform wurden 2 Flecken im ungefähren Flächenverhältnis 1:3 sichtbar.

b) Durch Ozonisierung des Dibromidgemisches. Durch eine Lösung von 5 g (18,8 Millimol) Dibromidgemisch in 50 ml Pentan wurde bei -70° bis zur Blaufärbung ein 3,5-proz. Ozonstrom geleitet. Das ausgefallene Ozonid wurde abfiltriert und mit 50 ml Pentan nachgewaschen, das Filtrat über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Destillation des Rückstandes gab 1,40 g (28%) tricyclisches Dibromid 7, Sdp. $134\text{--}136^\circ/13$ Torr, $n_D^{25} = 1,5890$.

Analoge Ozonisierung des bei der Bromierung von Bicycloheptadien (2) erhaltenen Dibromidgemisches ergab 79% *cis*- und *trans*-Nortricyclenyl-dibromid (4), Sdp. $113\text{--}115^\circ/13$ Torr (Lit. Sdp. $99\text{--}102^\circ/5$ Torr^{4b)}, $n_D^{25} = 1,5783$, IR.-Spektrum: Nortricyclen-Bande bei 813 cm^{-1} .

Debromierung von 7 und 9. – a) Mit Natriumjodid in Aceton: 380 mg (1,43 Millimol) des obigen Dibromidgemisches in 10 ml abs. Aceton wurden mit 750 mg (5 Millimol) Natriumjodid 20 Std. im Bombenrohr auf 100° erwärmt. Titration eines Aliquots des Reaktionsgemisches mit 0,1-n. Thiosulfatlösung zeigte 0,96 Millimol (68%) freies Jod an. Nach 50-stündigem Erhitzen wurden 70% Jod, hingegen bei einem Blindversuch ohne Dibromid unter sonst gleichen Bedingungen kein Jod erhalten. Zur Isolierung der Produkte wurde die Lösung zwischen wässrigem Thiosulfat und Pentan verteilt. Trocknen der Pentanphase über Natriumsulfat und Eindampfen gab 170 mg eines Öles, welches sich an der Luft in 30 Min. dunkelbraun färbte, mit Kaliumpermanganat in Aceton sofort reagierte, jedoch mit 2,4-Dinitrophenylsulfenylchlorid in CCl_4 auch nach mehrwöchigem Stehen keinen Niederschlag gab.

b) Mit Zink in Äthanol. 1,60 g (6 Millimol) Dibromidgemisch, 4 g Zinkstaub und 2 Tropfen 48-proz. HBr in 20 ml abs. Äthanol wurden 5 Std. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Abfiltrieren,

³⁰⁾ a) K. ALDER, H. KRIEGER & H. WEISS, Chem. Ber. **88**, 145 (1955); b) M. S. NEWMAN & Y. T. YU, J. Amer. chem. Soc. **74**, 507 (1952).

³¹⁾ Wir danken Herrn PD Dr. O. SCHINDLER bestens für seine Hilfe bei der Durchführung der Papierchromatographie.

Nachwaschen mit 30 ml abs. Äthanol und Versetzen des Filtrates mit 1,40 g (6 Millimol) 2,4-Dinitrophenylsulfenylchlorid lieferte 760 mg (31%) der Additionsverbindung, Smp. 198–200°, welche mit authentischem Material²⁾ keine Smp.-Depression ergab.

Reduktive Debromierung von 7 und 9. 1,685 g (6,32 Millimol) Dibromidgemisch in 20 ml abs. Äthanol wurden in Gegenwart von Natriumäthylat (aus 292 mg = 12,7 mg-At. Natrium) und 2 g RANEY-Nickel bei Normaldruck hydriert. In 30 Min. wurden 2 Äquivalente, in weiteren 7 Std. 0,8 Äquivalente Wasserstoff aufgenommen. Die filtrierte Hydrierlösung wurde darauf zwischen je 50 ml Wasser und Pentan verteilt, die Pentanlösung dreimal mit je 30 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und über eine 10-cm-RASCHIG-Kolonnen eingedampft. Aus dem oleinfreien Rückstand (440 mg = 64%) eines flüchtigen Öl-Wachs-Gemisches konnten gaschromatographisch $75 \pm 5\%$ einer Verbindung isoliert werden, welche nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit authentischem Bicyclo[2,2,2]octan (8a) identisch war.

Hydrolyse des Gemisches der Dibromide 7 und 9. Eine Lösung von 21,30 g (80 Millimol) Dibromidgemisch in 450 ml Aceton und 300 ml Wasser wurde 1 Std. auf 50° erwärmt und darauf mit 52 ml 2-n. NaOH (1,30 Moläquivalente) neutralisiert. Nach dem Abdampfen des Acetons wurde die wässrige Lösung wiederholt mit Äther extrahiert. Die über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen 10,7 g (66%) öliges Bromhydrin 11, Sdp. 119–120°/12 Torr, $n_D^{22} = 1,5598$.

Da das Bromhydrin sehr hygroskopisch ist und deshalb bei der Analyse etwas zu geringe C-Werte ergab, wurde mittels p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin das p-Nitrobenzoat hergestellt. Aus Äthanol Smp. 105–107°.

$C_{15}H_{14}O_4NBr$ (352,21) Ber. C 51,15 H 4,01 Br 22,69% Gef. C 51,33 H 4,09 Br 22,84%

Obige, nach Abdampfen des Acetons verbliebene wässrige Reaktionslösung wurde mit Pottasche gesättigt und mehrmals mit Äther extrahiert. Trocknen und Eindampfen der Ätherlösung lieferte 3,03 g (27%) eines kristallinen, hygroskopischen Diolgemisches, Smp. 170–180° (verschl. Kap.), welches nach Sublimation bei 0,01 Torr und 100° analysiert wurde.

$C_8H_{12}O_2$ (140,18) Ber. C 68,54 H 8,63% Gef. C 68,64 H 8,74%

Die analoge Hydrolyse des reinen tricyclischen Dibromids 7 lieferte ausschliesslich das obige Diolgemisch in 97-proz. Ausbeute.

Bei der Hydrierung des Diolgemisches über Platin in Eisessig wurde 40% der für eine Doppelbindung berechneten Menge Wasserstoff aufgenommen. Die papierchromatographische Untersuchung des Diolgemisches mit Propylenglykol-Wasser 4:1 als stationäre Phase und Benzol als mobile Phase zeigte die Anwesenheit zweier Substanzen, welche mit $SbCl_3$ in Chloroform als braune Flecken sichtbar gemacht werden konnten. Wegen der leichten Sublimierbarkeit der Diole darf die Laufzeit des Chromatogramms nicht länger als ca. 6 Std. dauern und das Papier nicht zu energisch getrocknet werden.

Zur präparativen Auftrennung des Diolgemisches wurden 400 mg an 16 g Aluminiumoxyd (WOELM, Aktivität I) chromatographiert. Mit Äther und Äther-Chloroform 1:1 wurden 70 mg des papierchromatographisch einheitlichen aber hygroskopischen Diols A eluiert. Aus Äther kleine Würfel, Smp. 214–215°. Die weiteren mit Äther-Chloroform und Chloroform-Methanol 9:1 eluierbaren Fraktionen (220 mg) stellten Gemische des Diols A und eines zweiten Diols B dar. Durch zweimalige Wiederholung des Chromatogramms konnte das Diol B in den Chloroform-Methanol-Fractionen angereichert werden. Aus Äther-Petroläther feine Nadeln vom Smp. 204°.

Diol A nahm unter Normalbedingungen über Platin in Feinsprit keinen Wasserstoff auf. Diol B absorbierte unter diesen Bedingungen 1,1 Moläquivalente Wasserstoff. Die Oxydation von 20 mg dieser nicht isolierten Dihydroverbindung mit 22 mg Chromtrioxyd in 1 ml Eisessig lieferte ein kristallines Diketon, Smp. 85°, $\lambda_{max}^{CCl_4}$ 5,64 und 5,77 μ .

8-Brom-bicyclo[3,2,1]-2-octen-4-on (12). – 1,30 g (6,4 Millimol) Bromhydrin 11 wurden in 150 ml abs. Pentan gelöst, mit 15 g feingepulvertem Mangandioxyd³²⁾ versetzt und unter Stickstoff 20 Std. bei 22° geschüttelt. Filtration und Eindampfen ergaben 1,15 g eines hygroskopischen Öls, das im Kugelrohr bei 12 Torr und 120° destillierte. $n_D^{22} = 1,5690$; $\lambda_{max}^{Äthanol}$ 229 und 328 $m\mu$, $\log \epsilon$ 3,68 bzw. 1,43.

³²⁾ J. ATTENBURROW *et al.*, J. chem. Soc. 1952, 1094.

2,4-Dinitrophenylhydrazon von 12: Aus Äthanol-Chloroform orange Prismen, Smp. 230–232°. $C_{14}H_{13}N_4O_4Br$ (381,20) Ber. C 44,11 H 3,44 N 14,70% Gef. C 43,81 H 3,54 N 14,84%

Bicyclo[3,2,1]octan-2-ol (13a). – a) Aus 11: 2,30 g (11,3 Millimol) Bromhydrin 11 in 50 ml abs. Äthanol wurden in Gegenwart von Natriumäthylat (aus 270 mg, 11,3 Milliäquivalente Natrium) über 1 g RANEY-Nickel hydriert. Nach Aufnahme von 1,980 Äquivalenten Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Nach Filtration wurde eingedampft und der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt. Die gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterliess nach dem Eindampfen 1,14 g (80%) des wachsartigen Alkohols 13a, Smp. 194–195° (verschl. Kap.), welcher nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit authentischem 13a identisch war.

$C_8H_{14}O$ (126,20) Ber. C 76,14 H 11,18% Gef. C 76,09 H 11,10%

p-Nitrobenzoat: Plättchen aus Äthanol, Smp. 94–95°.

$C_{15}H_{17}O_4N$ (257,32) Ber. C 65,44 H 6,22 N 5,09% Gef. C 65,27 H 6,23 N 5,31%

Phenylurethan: Aus Hexan Smp. 129–130°.

Das zum Vergleich benötigte *Bicyclo[3,2,1]octan-2-ol (13a)* wurde nach WILDMAN & SAUNDERS²⁹⁾ aus 2-Amino-*bicyclo[2,2,2]octen-(5)* bereitet. Nach Sublimation und Umkristallisation aus Pentan Smp. 194–195° (verschl. Kap.) (Lit. Smp. 183–184°²⁹⁾). p-Nitrobenzoat, Smp. 94–95° aus Äthanol. Phenylurethan, aus Hexan Smp. 129–130° (Lit. 128–129°²⁹⁾). Letztere Derivate waren nach Misch-Smp. und IR.-Spektrum mit den obigen identisch.

Bicyclo[3,2,1]octan-2-on (14). 1,89 g (15 Millimol) 13a in 15 ml abs. Pyridin wurden bei 20° zum gutgerührten Komplex von 4,5 g (45 Millimol) Chromtrioxyd in 45 ml abs. Pyridin getropft. Nach zwölfstündigem Rühren bei 22° wurde das braune Reaktionsgemisch mit Eis versetzt und mit konz. Schwefelsäure neutralisiert. Dreimalige Extraktion mit je 100 ml Äther, Waschen der vereinigten Ätherphasen mit 10-proz. Hydrogencarbonatlösung und Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen durch eine 20-cm-RASCHIG-Kolonnen lieferte 1,43 g (77%) wachsartiges, hygroskopisches Keton 14. Semicarbazon aus Acetonitril, Smp. 179–180° (Lit. 171°³³⁾).

$C_9H_{15}ON_3$ (181,23) Ber. C 59,64 H 8,34 N 23,19% Gef. C 59,91 H 8,37 N 23,49%

2,4-Dinitrophenylhydrazon. Aus Äthanol orange Prismen mit Smp. 139–140° (Lit. 137,6–138,6°^{30b)}).

$C_{14}H_{16}O_4N_4$ (304,31) Ber. C 55,25 H 5,30 N 18,41% Gef. C 55,52 H 5,37 N 18,58%

Bicyclo[3,2,1]octan (13b). 250 mg (1,28 Millimol) Semicarbazon des obigen Ketones 14, Natriumäthylat aus 120 mg (5 mg-Ät.) Natrium, 5 ml abs. Äthanol und 0,3 ml Hydrazinhydrat wurden in einem Bombenrohr 20 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die farblose Lösung zwischen je 30 ml Wasser und Pentan verteilt, die Pentanlösung mit 2-n. HCl und Wasser neutral gewaschen, über festem NaOH getrocknet und bei 22° und 300 Torr eingedampft. Sublimation des Rückstandes von 50° nach 22° bei 12 Torr gab 85 mg (61%) des leichtflüchtigen *Bicyclo[3,2,1]octans (13b)*, Smp. 137–139° (verschl. Kap.) (Lit. 141°³³⁾; 136,8–137,2°^{30b)}).

Kinetische Messungen. – Das verwendete 80-Vol.-proz. Äthanol wurde durch Mischen von 80 Volumenteilen abs. Äthanol und 20 Volumenteilen dest. Wasser hergestellt. Jede Messreihe wurde mindestens einmal wiederholt.

a) Solvolyse der Dibromide 7 und 9. Vor Beginn jedes Versuches wurden Lösungsmittel und Gefässe im Thermostaten vorgewärmt. Zur Bereitung der SolvolyseLösung wurde in einem 100-ml Schliffkolben soviel Dibromid in 80-Vol.-proz. Äthanol gelöst, dass eine ca. 0,01-m. Lösung resultierte. Die gut durchgeschüttelte Lösung wurde in einem Thermostaten, dessen Temperatur auf 25,00° ($\pm 0,05^\circ$) eingestellt war, eingebracht; es wurden jeweils 5,00 ml der Lösung mit einer automatischen Pipette entnommen und mit 0,10-n. NaOH gegen Phenolphthalein titriert.

b) Solvolyse von Cyclopentylbromid. Aus mehrmals destilliertem, analysenreinem Cyclopentylbromid (FLUKA) wurde eine 0,01-m. Lösung bereitet. Von dieser Lösung wurden je 11–12 ml auf ca. 15 Ampullen verteilt und eingeschmolzen. Die Ampullen wurden in einen Öl-Thermostaten (Temperaturkonstanz $\pm 0,02^\circ$) gebracht. Nach bestimmten Zeiten wurde jeweils eine Ampulle herausgenommen und auf Raumtemperatur abgekühlt. Dann wurden mit einer automatischen Pipette 10,0 ml entnommen und die gebildete Säure mit 0,1-n. NaOH gegen Methylrot titriert. Die RGK wurden aus Messungen über mindestens 70% des Reaktionsverlaufes berechnet und zeigten ausgezeichnete Konstanz.

³³⁾ K. ALDER & E. WINDEMUTH, Ber. deutsch. chem. Ges. 71, 2404 (1938).

Die Mikroanalysen wurden teils in unserem Mikrolaboratorium (Leitung E. THOMMEN), teils im Mikroanalytischen Laboratorium der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel (Leitung Dr. H. GYSEL), ausgeführt.

SUMMARY

The bromination of bicyclo[2.2.2]octadiene-(2,5) (1) leads to a mixture of *trans*-2,3-dibromo-bicyclo[2.2.2]octene-(5) (9) and *trans*-3,5-dibromo-homotricyclene (7a) in the ratio 7:3. This result is explained by *endo* addition of bromine to (1) with formation of an intermediate homoallylic ion (23) or, possibly, the unusual symmetrical bridged bromonium ion (24).

Hydrolysis of 2,3-dibromo-bicyclo[2.2.2]octene-(5) (9) affords 8-bromo-bicyclo[3.2.1]-2-octen-4-ol (11) by ionisation of the *endo* bromine atom. The concerted nature of this WAGNER-MEERWEIN-allylic rearrangement is indicated by the substantially accelerated solvolysis rate, which is 143 times that of cyclopentylbromide in 80% ethanol.

Similarly, 3,5-dibromo-homotricyclene (7a) in 80% ethanol solvolyses 384 times as fast as cyclopentylbromide. This indicates participation of the strained cyclopropane ring in the ionisation step. The intervention of homoallylic ions such as (25a) and (25b) is also suggested by the nature of the diol mixture obtained upon hydrolysis of (7).

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel

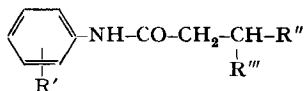
191. Über einige β -substituierte Fettsäureamide mit lokalanästhetischer Wirkung

4. Mitteilung

von A. E. Wilder Smith

(20. III. 59)

In drei früheren Publikationen¹⁾²⁾³⁾ wurde über die Herstellung und über die pharmakologischen Eigenschaften einiger β -Dialkylamino-fettsäureanilide folgender allgemeiner Formel berichtet:



R' = H, Alkoxy, NO₂, NH₂, Cl oder Br

R'' = CH₃, C₂H₅ oder C₃H₇

R''' = -N(CH₃)₂, -N(C₂H₅)₂, -NC₅H₁₀ (Piperidino), -NC₆H₁₂ (Methylpiperidino), -NC₄H₈O (Morpholino)

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Herstellung und den pharmakologischen Eigenschaften weiterer Derivate der gleichen Reihe, insbesondere der β -Pyr-

¹⁾ E. HOFSTETTER, Nature **170**, 980 (1952).

²⁾ E. HOFSTETTER & A. E. WILDER SMITH, Helv. **36**, 1698 (1953).

³⁾ A. E. WILDER SMITH & E. HOFSTETTER, Helv. **38**, 1085 (1955).