

ever, COPE elimination yielded mainly *trans*-decalin (66%), HOFMANN elimination mainly the *cis* isomer (58–74%).

These compounds are assumed to be formed from the primary degradation products cyclodeca-1,3,5,8-tetraene (**6**) and cyclodeca-1,3,6,8-tetraene (**7**), respectively, by valency isomerisation and fragmentation, these reactions being facilitated by relief of strain and by proximity effects.

Institut für organische Chemie,
Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. A. GROB, H. LINK & P. W. SCHIESS, *Helv.* **46**, 483 (1963).
- [2] Vgl. z.B. A. STREITWIESER, *Molecular Orbital Theory*, New York 1961, S. 284.
- [3] E. E. VAN TAMELEN & B. PAPPAS, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 3296 (1963).
- [4] C. A. GROB & P. W. SCHIESS, *Helv.* **43**, 1546 (1960).
- [5] Vgl. C. A. GROB & P. W. SCHIESS, *Angew. Chem.* **70**, 502 (1958), sowie Diss. P. W. SCHIESS, Basel 1958.
- [6] Vgl. die neuere Übersicht von S. J. RHOADS in «Molecular Rearrangements» von P. DE MAYO, New York 1963, S. 696.
- [7] Vgl. C. K. INGOLD, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, London 1953, S. 464.
- [8] D. J. CRAM & J. E. MCCARTY, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 5740 (1954).
- [9] C. A. GROB & F. OSTERMAYER, *Helv.* **45**, 1119 (1962); ferner R. CRIEGEE, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **68**, 665 (1935).
- [10] A. T. BLOMQUIST & A. GOLDSTEIN, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 998 (1955).
- [11] E. KLOSTER-JENSEN, E. KOVÁTS, A. ESCHENMOSER & E. HEILBRONNER, *Helv.* **39**, 1051 (1956).

64. Synthese und BECKMANN-Umlagerung von 1-Acetyl-bicyclo[2.2.2]octan-oxim

Bicyclo[2.2.2]octan-Reihe, 8. Mitteilung

von H. P. Fischer und C. A. Grob

(13. I. 64)

Im Zusammenhang mit einer Untersuchung der BECKMANN-Umlagerung und Fragmentierung von Ketoximen [1]¹⁾ wurde das Oxim des 1-Acetyl-bicyclo[2.2.2]octans (**5**) benötigt. Im folgenden wird über die Synthese dieser noch nicht beschriebenen Verbindung sowie über die Konfigurationsbestimmung derselben auf Grund der BECKMANN-Umlagerung berichtet.

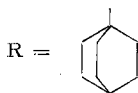
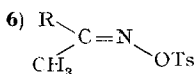
1) RCOOH

2) RCO-O-COOC₂H₅

3) RCONH₂

4) RCN

5) RCOCH₃



7) RNHCOCH₃

8) RNH₂

9) RNHCOOCH₃

10) ROH

11) ROC₂H₅

Als Ausgangsmaterial diente die bekannte Bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäure (**1**) [2], deren gemischtes Anhydrid **2** mit Äthylhydrogencarbonat durch Ammoniak in das Amid **3** übergeführt wurde. Wasserabspaltung mittels Phosphorpentoxid lieferte das

¹⁾ Die Ziffern in eckigen Klammern verweisen auf das Literaturverzeichnis, Seite 567.

Nitril **4**, welches durch Reaktion mit Methyllithium in 1-Acetyl-bicyclo[2.2.2]octan (**5**) überging. Das Oxim dieser Verbindung bildet sich erst nach längerem Erhitzen.

Der *p*-Toluolsulfonsäureester **6** dieses Oxims wurde einer BECKMANN-Umlagerung [3] in «80%» Äthanol unterworfen. Dabei entstand in praktisch quantitativer Ausbeute 1-Acetylamino-bicyclo[2.2.2]octan (**7**), dessen Struktur aus der Bildung des entsprechenden Amins **8** bei der Hydrolyse folgt. Letzteres entsteht ebenfalls durch HOFMANN-Abbau [4] des 1-Carbamoyl-bicyclo[2.2.2]octans (**3**) und anschliessende Hydrolyse des als Zwischenprodukt gebildeten und isolierten Urethans **9**.

Da bei der BECKMANN-Umlagerung des Oxims des 1-Acetyl-bicyclo[2.2.2]octans (**5**), bzw. seines Tosylates, die Bicyclo[2.2.2]octyl-Gruppe wandert, kommt ihm die erwartete Konfiguration **6** zu, in welcher die voluminösere Gruppe *trans*-ständig zur Tosyloxy-Gruppe angeordnet ist. Es ist bemerkenswert, dass neben dieser Umlagerung zum Amid **7** keine Fragmentierung [1] zu Acetonitril sowie Bicyclo[2.2.2]octanol-(1) (**10**) bzw. zum Äthyläther **11** auftritt. Über den Vergleich der Reaktivität des Oximtosylates **6** mit anderen Verbindungen dieser Art wird in einer weiteren Arbeit [1] berichtet.

Wir danken der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, für einen Forschungskredit.

Experimenteller Teil

Die Smp. wurden, sofern nicht anders berichtet, auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert ($\pm 1^\circ$).

1-Carbamoyl-bicyclo[2.2.2]octan (**3**)². In einem Vierhalskolben mit Rührer, Kühler und Tropftrichter wurden 16,2 g (0,105 Mol) Bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäure (**1**)² und 120 g (1,19 Mol) Triäthylamin (über BaO destilliert) in 380 ml Chloroform (über P₂O₅ destilliert) gelöst, und bei 0° während 1/2 Std. 16 g (0,148 Mol) Chloramcisensäure-äthylester zugetropft. Die klare Lösung, aus der ein weisser Niederschlag von Triäthylamin-hydrochlorid ausfiel, wurde noch 2 Std. bei 40° gerührt, wiederum auf 0° abgekühlt, und während 6 Std. trockenes Ammoniak eingeleitet. Die Lösung wurde noch 2 Std. bei Zimmertemperatur und 2 Std. bei 40° gerührt und der körnige Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag wurde mit Chloroform gewaschen und die vereinigten Chloroformextrakte im Vakuum eingedampft, wobei 16,2 g weisse Kristalle vom Smp. 140–150° ausfielen. Zur Reinigung wurden diese in Chloroform aufgenommen und die Lösung dreimal mit wenig 10-proz. KHCO₃-Lösung gewaschen. Die vereinigten Extrakte wurden wieder mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroformlösungen vereinigt, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand durch Kristallisation aus Benzol-Petroläther 13,3 g (82%) weisse Kristalle, Smp. 177–178°.

C₉H₁₅ON (153,32) Ber. C 70,55 H 9,87 N 9,14% Gef. C 70,35 H 10,00 N 9,02%

1-Cyano-bicyclo[2.2.2]octan (**4**)². In einem Vierhalskolben mit Rührer, Kühler und Tropftrichter wurden 61,5 g Sand und 24,6 g Phosphorpentoxid innig vermischt. Dann wurde unter Rühren eine Lösung von 12,1 g (0,080 Mol) 1-Carbamoyl-bicyclo[2.2.2]octan (**3**) in 120 ml trockenem Chloroform und 74 ml abs. Triäthylamin bei 20° rasch zugetropft. Das Gemisch wurde unter stetigem Rühren 24 Std. unter Rückfluss gekocht (Bad 100°). Der braune zähflüssige Brei wurde mit ca. 500 ml Äther versetzt und die ätherische Lösung im Scheidetrichter mit Wasser, 10-proz. KHCO₃-Lösung und wieder mit Wasser neutral gewaschen. Die wässrigen Auszüge wurden noch zweimal mit Äther gewaschen und die vereinigten Ätherextrakte mit Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (10,2 g) wurde aus wenig Petroläther umkristallisiert und lieferte 9,95 g (97%) des Nitrils **4**, Smp. (in geschlossener Kapillare) 146–148° (sublimiert bei ca. 100°).

C₉H₁₃N (135,20) Ber. C 79,95 H 9,69% Gef. C 79,74 H 9,81%

1-Acetyl-bicyclo[2.2.2]octan (**5**). In einem Vierhalskolben mit Rührer, Intensivkühler und Tropftrichter wurde unter Stickstoff aus 10 g (1,43 Mol) gereinigtem Lithiumband in 100 ml abs. Äther durch vorsichtige Zugabe von 75 g (0,53 Mol) Methyljodid eine Lösung von Methyllithium

²) In Anlehnung an eine Vorschrift von ROBERTS, MORELAND & FRASER [5].

bereitet. Zur gräulichen Lösung wurde bei 20° eine Lösung von 9,7 g (0,072 Mol) 1-Cyano-bicyclo-octan (**4**) in 50 ml abs. Äther schnell zugetropft, anschliessend der Äther abdestilliert (Dauer 1 Std.) und durch 150 ml abs. Benzol ersetzt. Die Lösung wurde 70 Std. unter Rückfluss (Bad 100°) gekocht. Dann wurde auf 0° abgekühlt und vorsichtig mit 250 ml Wasser zersetzt. Nach Zugabe von 100 g NH_4Cl wurde das Gemisch unter starkem Rühren 4 Std. auf 100° erhitzt. Die wässrige Phase wurde im Scheidetrichter abgetrennt und noch dreimal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Benzol/Äther-Extrakte wurden mit Na_2SO_4 getrocknet und die Lösungsmittel bei Normaldruck abdestilliert. Der Rückstand (12 g) wurde bei 11 Torr destilliert und lieferte 8,6 g (78%) 1-Acetyl-bicyclo[2.2.2]octan (**5**), Sdp. 94–98°, $n_D^{23} = 1,4846$. Die Verbindung war gas-chromatographisch einheitlich.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$ (152,33) Ber. C 78,89 H 10,59% Gef. C 79,32 H 10,87%

Das Semicarbazon wurde aus 300 mg Semicarbazid-hydrochlorid, 400 mg Natriumacetat und 200 mg **5** in 2 ml Äthanol nach 12 Std. Stehen bei 20° erhalten. Aus Äthanol Smp. 209–214°. $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{ON}_3$ (209,28) Ber. C 63,12 H 9,15 N 20,08% Gef. C 63,14 H 9,33 N 20,08%

anti-Bicyclo[2.2.2]octyl-methyl-ketoxim. Eine Lösung von 9,2 g (0,134 Mol) Hydroxylamin-hydrochlorid, 9,2 g (0,164 Mol) KOH und 9,2 g (0,061 Mol) 1-Acetyl-bicyclo[2.2.2]octan (**5**) in 250 ml 90-proz. Methanol wurde 50 Std. unter Rückfluss gekocht (Bad 110°). Nach dem Abkühlen wurde das Methanol bei Normaldruck abdestilliert und der Rückstand zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt. Die wässrige Phase wurde noch achtmal mit Methylenchlorid extrahiert, die Methylenchlorid-Extrakte mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der weisse Rückstand (10,1 g) wurde aus Petroläther umkristallisiert und ergab 9,5 g (95%) Oxim, Smp. 145–146°. $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ON}$ (167,25) Ber. C 71,81 H 10,25 N 8,38% Gef. C 71,74 H 10,35 N 8,57%

anti-Bicyclo[2.2.2]octyl-methyl-ketoximtosylat (**6**). 490 mg (2,93 mMol) des obigen Oxims wurden in 20 ml abs. Äther gelöst, mit 250 mg einer Natriumhydrid-Suspension in Öl (50-proz.) versetzt und 12 Std. unter gelegentlichem Schütteln bei Feuchtigkeitsausschluss stehengelassen. Das Gemisch wurde auf 0° abgekühlt und unter Kühlen 560 mg (3 mMol) gereinigtes Tosylchlorid zugegeben. Das Gemisch wurde 2 Std. bei 20° geschüttelt, vom NaCl filtriert, mit abs. Äther nachgewaschen und der Äther unterhalb 0° im Vakuum entfernt. Der kristalline Rückstand (760 mg) lieferte aus Petroläther umkristallisiert 81% des Oximtosylates **6**. Dieses ist sehr zersetzlich und wurde bei –10° aufbewahrt.

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{NS}$ (321,43) Ber. C 63,52 H 7,21 N 4,36% Gef. C 63,26 H 7,32 N 4,29%

Umlagerung von anti-Bicyclo[2.2.2]octyl-methyl-ketoximtosylat (**6**) in «80%» Äthanol zu **7**. Eine Lösung von 1,00 g Oximtosylat **6** in 6,2 ml «80%» Äthanol wurde 15 Min. unter Rückfluss gekocht und das Lösungsmittel anschliessend abdestilliert. Im Destillat konnte kein Acetonitril nachgewiesen werden. – Der Rückstand wurde mit 2N NaOH bis zur alkalischen Reaktion versetzt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach dem Trocknen des Äthers mit Na_2SO_4 und Eindampfen verblieb ein kristalliner Rückstand, welcher nach dem Trocknen über P_2O_5 und Kristallisation aus Petroläther 515 mg (99%) 1-Acetyl-amino-bicyclo[2.2.2]octan (**7**) lieferte, Smp. 135–136°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{ON}$ (167,24) Ber. C 71,81 H 10,25 N 8,38% Gef. C 71,68 H 10,48 N 8,37%

Bei einer Wiederholung mit 402,7 mg Oximtosylat **6** in 5 ml «80%» Äthanol wurden 209,1 mg (100%) 1-Acetyl-amino-bicyclo[2.2.2]octan (**7**) isoliert. Dieses war auf Grund von Smp. und IR.-Spektren mit der unten beschriebenen Verbindung **7** identisch.

1-Amino-bicyclo[2.2.2]octan-hydrochlorid (**8**). 200 mg 1-Acetyl-amino-bicyclo[2.2.2]octan (**7**) wurden in 3 ml konz. HCl suspendiert und 48 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei sich die Verbindung allmählich löste. Nach dem Abkühlen wurde bei 11 Torr (Bad 60°) eingedampft und der kristalline Rückstand (195 mg) aus abs. Äthanol/Äther kristallisiert: Smp. 350° (geschl. Kap., unkor.).

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NCl}$ (161,66) Ber. C 59,43 H 9,98 N 8,66% Gef. C 59,34 H 10,25 N 8,47%

Die Verbindung war auf Grund des Smp., Misch-Smp. und IR.-Spektrums mit 1-Amino-bicyclo[2.2.2]octan-hydrochlorid, welches durch HOFMANN Abbau von 1-Carbamoyl-bicyclo[2.2.2]octan (**3**) erhalten wurde, identisch.

N-(Bicyclo[2.2.2]octyl-1)-methylcarbammat (**9**). Eine Lösung von 2,325 g (58 mMol) NaOH in 22,5 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 1,500 g (9,8 mMol) 1-Carbamoyl-bicyclo[2.2.2]octan

(3) in 15 ml Methanol versetzt, auf -5° abgekühlt und dazu 0,75 ml (14,0 mMol) Brom getropft. Nach 15 Min. Rühren wurde 0,1 ml Wasser zugegeben, die klare gelbliche Lösung 1 Std. unter Rückfluss gekocht, abgekühlt und im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde zwischen Äther und Wasser verteilt, die wässrige Phase mehrmals mit Äther extrahiert und letzterer über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Petrol-äther ergab 1,27 g (71%) Urethan 9, Smp. $130-131^{\circ}$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$ (183,24) Ber. C 65,54 H 9,35 N 7,64% Gef. C 65,49 H 9,47 N 7,87%

1-Amino-bicyclo[2.2.2]octan-hydrochlorid (8) aus 9. 1,00 g des obigen Urethans 9 wurde mit 5 ml konz. Salzsäure in einem Bombenrohr 48 Std. auf 180° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, die saure wässrige Lösung mit Wasser verdünnt und mit Äther extrahiert. Dann wurde der Ätherextrakt bei 11 Torr und 60° zur Trockne verdampft. Der kristalline Rückstand wurde im Exsikkator über P_2O_5 getrocknet und ergab 954 mg (85%) 1-Amino-bicyclo[2.2.2]octan-hydrochlorid (8). Aus Äthanol/Äther Smp. 350° (geschl. Kap., unkor.). Die Substanz war mit dem durch Hydrolyse von 7 erhaltenen Produkt identisch. Durch Behandlung mit Acetanhydrid und Natrium-acetat ging es in das oben beschriebene N-Acetylamino-bicyclo[2.2.2]octan (7), Smp. $130-131^{\circ}$, über. Ausbeute 94%.

SUMMARY

The synthesis of 1-acetyl-bicyclo[2.2.2]octane oxime is described. The *p*-toluene-sulfonic ester of this compound affords 1-acetamido-bicyclo[2.2.2]octane (7) upon BECKMANN rearrangement, and therefore possesses the *anti*-R/OTs configuration 6. 1-Acetamido-bicyclo[2.2.2]octane (7) is also obtained by the HOFMANN reaction of 1-carbamoyl-bicyclo[2.2.2]octane (3).

LITERATURVERZEICHNIS

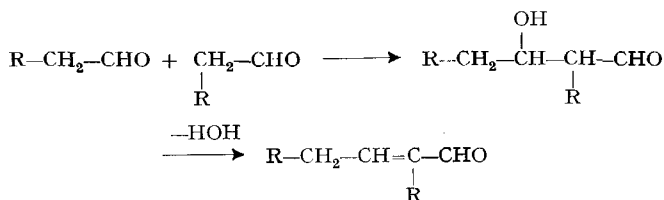
- [1] Vgl. eine spätere Mitteilung.
- [2] C. A. GROB, M. OHTA, E. RENK & A. WEISS, *Helv.* 47, 1191 (1958).
- [3] L. G. DONARUMA & W. Z. HELDT, *Org. Reactions* 17, 1 (1960).
- [4] E. S. WALLIS & J. F. LANE, *Org. Reactions* 3, 267 (1946).
- [5] J. D. ROBERTS, W. T. MORELAND & W. FRASER, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 637 (1953).

65. Etude de l'évolution du propanal et du butanal en milieu aqueux alcalin à température peu élevée

par Pierre-Yves Blanc, Adrien Perret¹⁾ et Franco Teppa

(13 I 64)

Il est connu que l'action de solutions aqueuses alcalines à température peu élevée sur les aldéhydes aliphatiques saturés simples produit essentiellement une aldolisation, suivie d'une déshydratation plus ou moins complète:



¹⁾ Professeur de chimie organique à l'Université de Neuchâtel, décédé le 18 X 1962.