

283. Die Synthese von 4-substituierten Bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-nitrobenzolsulfonaten

von Cyril A. Grob und Roland Rich

Institut für Organische Chemie der Universität, St.-Johanns-Ring 19, CH-4056 Basel

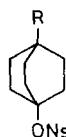
(28.IX.79)

Synthesis of 4-Substituted Bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-Nitrobenzenesulfonates

Summary

The syntheses of the 4-substituted bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-nitrobenzenesulfonates **1a–2s** are described.

Für eine Untersuchung, über welche gesondert berichtet wird [1], wurden die 4-*R*-substituierten Bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-nitrobenzolsulfonate (Nisylate) **1a–1s** benötigt. Im folgenden wird ihre Synthese beschrieben.



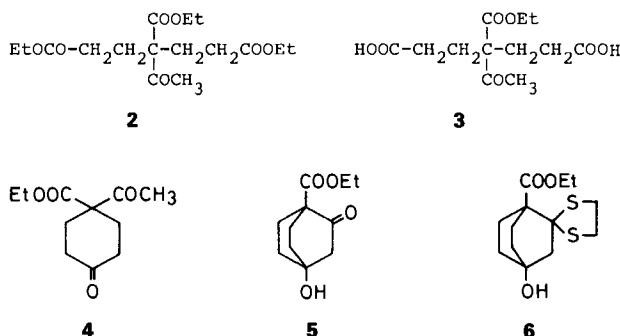
1

$\text{Ns} = p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$

$\text{R} =$	a) COOEt	h) Br	o) $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$
	b) NHCOOEt	i) CH_2OH	p) C_6H_5
	c) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$	j) CH_2NH_2	q) $(\text{CH}_3)_3\text{C}$
	d) COOH	k) OH	r) $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$
	e) CONH ₂	l) OCH_3	s) H
	f) CN	m) CH_3	
	g) COOCH_3	n) C_2H_5	

Zur Synthese der meisten dieser Nisylate schien der bekannte 4-Hydroxybicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäureäthylester (**7**) ein geeignetes Zwischenprodukt zu sein, doch befriedigten die bisherigen, umständlichen Herstellungsverfahren [2] [3] nicht, da sie relativ geringe Gesamtausbeuten (1–2%) ergeben. Besser verläuft das folgende siebenstufige Verfahren.

Der bekannte [4], aber unvollständig beschriebene Triester **2** entstand durch Michael-Addition von zwei Mol-Äquiv. Acrylsäureäthylester an Acetessigsäureäthylester in Gegenwart von Benzyltrimethylammonium-hydroxid in 93% Ausbeute. Partielle Verseifung der primären Estergruppen mit NaOH lieferte in



98% Ausbeute die Dicarbonsäure **3**, deren Cyclisierung zum Diketoester **4** mit Acetanhydrid allein oder unter Zusatz von Pyridin [5] unbefriedigend verlief. Sie gelang aber in 63% Ausbeute unter Zusatz von Kaliumacetat. Versuche zur intramolekularen Aldol-Kondensation des Diketoesters **4** in Gegenwart von Säuren [6] führten nicht zum bicyclischen Ketol **5**; dieser bildete sich aber mit Natriumäthanolat in Äthanol in 50% Ausbeute, wobei ein Teil der Ausgangssubstanz **4** zu 4-Oxocyclohexancarbonsäureäthylester gespalten wurde. Das Ketol **5** wurde mit Äthandithiol quantitativ in das Thioacetal **6** übergeführt und dieses mit *Raney*-Nickel zum gewünschten Hydroxyester **7** in 98% Ausbeute reduziert. Zur Herstellung des Nisylates **1a** von **7** mit *p*-Nitrobenzolsulfonylchlorid in Pyridin ist eine drei- bis viertägige Reaktionsdauer bei 65° erforderlich, was auch für die unten beschriebenen Bicyclo[2.2.2]oct-1-ylnisylate **1** gilt. Alkalische Hydrolyse des Nisylates **1a** lieferte 4-(*p*-Nitrophenylsulfonyloxy)bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäure (**1d**).

Zur Herstellung von 4-(*N*-Äthoxycarbonylamino)-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (**10**) wurde der Hydroxyester **7** analog [7] mit Hydrazinhydrat zum Hydrazid **8** umgesetzt und dieses nach *Curtius* mit Isopentylnitrit abgebaut. 4-(*N,N*-Dimethylamino)-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (**12**) entstand durch saure Hydrolyse des Urethans **10** und reduktive Methylierung (CH_2O , H_2 , Pd/C) des intermediär gebildeten primären Amins **11**.

Reduktive Spaltung des Hydroxyhydrazids **8** mit *Raney*-Nickel lieferte das Hydroxyamid **14**, das mit zwei Mol-Äquiv. Nisylchlorid in Pyridin nicht das erwartete Nisyloxyamid **1e** ergab, sondern das entsprechende Nisyloxynitril **1f**. Mit nur einem Mol-Äquiv. Nisylchlorid hingegen entstand das Hydroxynitril **15**. Das gewünschte Nisylat **1e** konnte schliesslich durch Umsetzung der Säure **1d** mit Thionylchlorid und anschliessende Behandlung mit Ammoniak gewonnen werden.

Weniger bequem als oben beschrieben lässt sich 4-Nisyloxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonitril (**1f**) wie folgt herstellen. Die Hydroxsäure **13** wird mit Acetylchlorid in die Acetoxyäure **16** übergeführt. Umsetzung mit Thionylchlorid und nachfolgende Behandlung des erhaltenen Säurechlorids mit Ammoniak ergibt das Acetoxyamid **17**. Wasserabspaltung mit Thionylchlorid liefert das Acetoxy-nitril **18**, das mit einem Mol-Äquiv. NaOH zum Hydroxynitril **15** verseift wird. Übliche Nisylierung ergibt **1f**.

4-Nisyloxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäuremethylester (**1g**) wurde durch Methylierung der Hydroxsäure **13** mit Diazomethan zu **19** und anschliessende

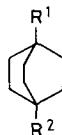
Nisylierung erhalten. 4-Brom-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (**21**) entstand durch Abbau der Acetoxysäure **16** zum Acetoxybromid **20** mit Brom und Quecksilberoxid analog [8] und anschliessende Hydrolyse mit wässriger Bromwasserstoffsäure.

4-Hydroxymethyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ylnisylat (**1i**) konnte nur auf einem Umwege erhalten werden. Reduktion des Hydroxyesters **7** mit Lithiumalanat ergab 4-Hydroxymethyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (**22**). Selektive Acetylierung der primären Hydroxygruppe lieferte das Monoacetat **23**, welches in das Nisylat **24** übergeführt wurde. Verseifung ergab **1i**.

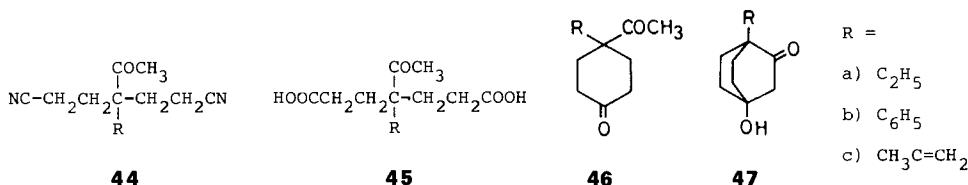
Überraschenderweise konnte das Hydroxyamid **14** mit Lithiumalanat nicht zu 4-Aminomethyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (**25**) reduziert werden. Hingegen gelang die Reduktion des Hydroxynitrils **15** zum Aminomethyl-Derivat **25**, dessen Amino-gruppe durch die Benzylloxycarbonylgruppe in **26** geschützt wurde. Nach der Nisylierung zu **27** wurde die Schutzgruppe wie üblich [9] mit Bromwasserstoff in Eisessig abgespalten und das Nisylat **1j** als Hydrobromid isoliert.

Das zur Herstellung des Hydroxynisyats **1k** geeignete Bicyclo[2.2.2]octan-1,4-diol (**28**) ist zwar mehrfach beschrieben worden [10–12], jedoch relativ schwer zugänglich. Daher wurde das Hydroxynitril **15** mit Methylolithium zum Hydroxyketon **29** umgesetzt. Oxydation mit *m*-Chlorperbenzoësäure ergab daraus das bekannte [13], aber nicht näher beschriebene Monoacetat **30**, welches durch Nisylierung und anschliessende Verseifung 4-Hydroxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-ylnisylat (**1k**) lieferte. Wurde das obige Monoacetat **30** mit Natriumhydrid und Methyljodid behandelt, so resultierte der Methyläther **32**, der durch Verseifung und Nisylierung 4-Methoxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (**33**) bzw. dessen Nisylat **1l** ergab.

Die 4-substituierten Bicyclo[2.2.2]octan-1-ole **34–37** waren bekannt [3] [14], doch konnte ihre Herstellung teils verbessert werden. So ergab die basenkatalysierte Addition von zwei Mol-Äquiv. Acrylnitril an die Ketone $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{R}$ ($\text{R} = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5$) sowie an Mesityloxid die bekannten Dinitriole **44** [14], welche durch Hydrolyse in die bekannten Dicarbonsäuren **45** [14] übergingen. Durch Erhitzen mit Acetanhydrid [3] [6] wurden diese Säuren zu den Diketonen **46** cyclisiert. Wie



R¹	R²	R¹	R²	R¹	R²
7 COOEt	OH	20 OCOCH ₃	Br	33 OH	OCH ₃
8 CONHNH ₂	OH	21 Br	OH	34 CH ₃	OH
9 CONHNH ₃ ⁺ Cl ⁻	OH	22 CH ₂ OH	OH	35 C ₂ H ₅	OH
10 NHCOOEt	OH	23 CH ₂ OCOCH ₃	OH	36 CH ₃ C=CH ₂	OH
11 NH ₂	OH	24 CH ₂ OCOCH ₃	ONs	37 C ₆ H ₅	OH
12 N(CH ₃) ₂	OH	25 CH ₂ NH ₂	OH	38 H	OH
13 COOH	OH	26 CH ₂ NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅	OH	39 CH ₃ CHCH ₂ CH ₂	OH
14 CONH ₂	OH	27 CH ₂ NHCOOCH ₂ C ₆ H ₅	ONs	40 (CH ₃) ₃ C	OH
15 CN	OH	28 OH	OH	41 (CH ₃) ₂ CH	OH
16 COOH	OCOCH ₃	29 COCH ₃	OH	42 (CH ₃) ₂ C—OH	OH
17 CONH ₂	OCOCH ₃	30 OCOCH ₃	OH	43 (CH ₃) ₂ C—Cl	OH
18 CN	OCOCH ₃	31 OCOCH ₃	ONs		
19 COOCH ₃	OH	32 OCOCH ₃	OCH ₃		



im Falle der oben erwähnten Säure **3** erfolgt die Cyclisierung besser in Gegenwart von Kaliumacetat. Durch intramolekulare Aldol-Kondensation gingen die Diketone **46** in die Hydroxyketone **47** [6] über, welche durch *Wolff-Kischner*-Reduktion und Nisylierung die 4-substituierten Bicyclo [2.2.2]octan-1-ole **34–37**¹⁾ bzw. deren Nisylate **1m–p** ergaben.

4-t-Butyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (**40**) wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von Schleyer & Woodworth [16] hergestellt, welche 4-Isopropenyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol **36** mit Carbenoiden nach Simmons & Smith [17] zum Cyclopropan-Derivat **39** umsetzen und letzteres mit Platin zu **40** hydrierten. Mehrere Cyclopropanisierungsversuche nach dieser und anderen [18] Methoden schlugen fehl. Hingegen gelang die Umsetzung von **36** zu **39** mit Methylenjodid und Kupferstaub analog [19]. Anschliessende Hydrierung und Nisylierung ergab den Alkohol **40** bzw. dessen Nisydat **1q**.

4-Isopropyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (**41**) entstand durch Hydrierung des Isopropenyl-Derivates **36** [3] oder des tert. Chlorids **43**, das aus dem entsprechenden Diol **42** mit Chlorwasserstoff zugänglich ist. Das Diol **42** wurde durch Umsetzung des Hydroxyesters **7** mit Methylolithium erhalten. Bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (**38**) ist in der Literatur mehrfach erwähnt [20] [21], aber keineswegs leicht zugänglich. Im vorliegenden Fall wurde dieser Alkohol durch Hydrierung des oben erwähnten 4-Brom-bicyclo[2.2.2]octan-1-ols (**21**) erhalten.

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Gesuch Nr. 2.819.0.77) für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Vgl. [18]. Die Elementaranalysen wurden von Herrn E. Thommen ausgeführt.

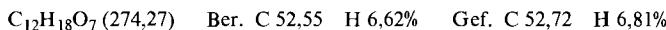
4-Acetyl-4-äthoxycarbonyl-pimelinsäurediäthylester (2). Die Lösung von 325,3 g (2,5 mol) frisch destilliertem Acetessigsäureäthylester in 500 g abs. Dioxan wurde bei RT. mit 35 g 40% Triton B in Methanol versetzt. Zu dieser Lösung wurden unter Eiskühlung innert 1 Std. 550,7 g (5,5 mol) frisch destillierter Acrylsäureäthylester so getropft, dass die Temperatur zwischen 30 und 40° blieb. Nach beendeter Zugabe wurde die gelbe Lösung noch 23 Std. bei RT. weitergerührt, mit Eisessig neutralisiert und i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde in 1,2 l Äther aufgenommen und die Lösung nacheinander 2mal mit 200 ml einer ges. KHCO₃-Lösung und einmal mit 100 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Es verblieben 834 g (100%) Rohprodukt, welches mittels eines Claisen-Aufsatzen destilliert wurde. Ausbeute 774 g (93%) einer leicht gelben Flüssigkeit, Sdp. 150°/0,06 Torr. (Lit. [4]: 192–193°/2 Torr). – IR. (Film): 1735 (COOEt), 1715 (CH₃CO).

C₁₂H₁₈O₇ (330,38) Ber. C 52,55 H 6,62% Gef. C 52,72 H 6,81%

4-Acetyl-4-äthoxycarbonyl-pimelinsäure (3). In einem 6-l-Rundkolben versehen mit einem Ausgleichstropfrichter wurden 825,9 g (2,5 mol) Triester **2** vorgelegt. Dazu wurden unter Röhren und

¹⁾ 4-Methyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (**34**) ist bereits von uns beschrieben worden [15].

innerhalb 280 Min. 200 g (5 mol) NaOH in Form einer 1*N*-Lösung in 80% Äthanol getropft. Es wurde bei RT. weitergerührt, bis eine Probe mit Phenolphthalein-Papier keine Färbung mehr zeigte (16½ Std.). Anschliessend wurde i.RV. eingedampft, in Wasser aufgenommen und die unverseiften Anteile 2mal mit wenig Äther extrahiert. Die wässrige Lösung wurde mit 2*N* HCl gegen Kongo angesäuert und 3mal mit 1 l Äther extrahiert. Die Ätherfraktionen wurden einmal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Es verblieben 674 g (98%) leicht gelbe Kristalle, die ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt verwendet wurden. Aus Toluol farblose Kristalle vom Smp. 114–116°. – IR. (KBr): 3000 (br., COOH), 1700 (C=O). – NMR. (Aceton): 1,3 (*t*, *J*=7, 3 H, OCH₂CH₃); 2,23 (*s*, 11 H, CH₃C=O und 4 CH₂); 4,29 (*qa*, *J*=7, 2 H, OCH₂CH₃); 8,79 (br. *s*, 2 H, COOH, verschwindet bei Zugabe von D₂O).

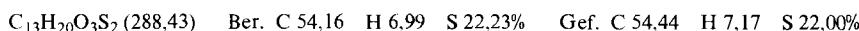


1-Acetyl-4-oxo-cyclohexancarbonsäureäthylester (4). Die Lösung von 4 g (14,5 mmol) Dicarbonsäure **3** in 10 ml Acetanhydrid wurde in einem mit Rückflusskühler und Trockenrohr versehenen Rundkolben mit 28,5 mg (0,29 mmol) Kaliumacetat versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Danach wurde das überschüssige Lösungsmittel unter leicht verminderter Druck schnell abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde in einem Claisen-Destillierkolben übergeführt und i.V. bei 12 Torr langsam mittels eines Siliconölbades auf ca. 250 bis 260° erhitzt. Bei ca. 210° setzte eine heftige Kohlendioxydentwicklung ein, wobei der Diketoester **4** überzudestillieren begann. Man erhitzte bis zu einer Badtemperatur von 260° langsam weiter, bis nichts mehr destillierte. Ausbeute 1,96 g (63%) eines leicht gelblichen Öls. Nach nochmaliger Destillation Sdp. 89°/0,08 Torr. – IR. (CCl₄): 1715, 1725, 1740 (C=O), 1210 (C—O—C). – NMR. (CCl₄): 1,3 (*t*, *J*=7, 3 H, OCH₂CH₃); 2,18 (*s*, 3 H, CH₃C=O); 2,21 (*s*, 8 H, 4 CH₂ vom Gerüst); 4,26 (*qa*, *J*=7, 2 H, OCH₂CH₃).



4-Hydroxy-2-oxo-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäureäthylester (5). Die Lösung von 289 mg (12,55 mmol) Natrium in 125 ml abs. Äthanol wurde bei RT. mit 15 g (70,5 mmol) Diketoester **4** in 25 ml abs. Äthanol versetzt und 150 Min. bei gleicher Temperatur stehengelassen. Die Lösung wurde anschliessend mit Eisessig neutralisiert und der Alkohol i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde in eine gesättigte KHCO₃-Lösung gegossen und 3mal mit 100 ml Äther extrahiert. Die Ätherphasen wurden mit wenig Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Es verblieben 14,74 g Rohprodukt bestehend aus 4-Oxo-cyclohexancarbonsäureäthylester und dem gewünschten Produkt **5**. Fraktionierte Destillation des Gemisches ergab 3,74 g reinen 4-Oxo-cyclohexancarbonsäureäthylester vom Sdp. 82–85°/0,15 Torr (Lit. [22]: 158°/40 Torr) sowie 7,5 g (50%) reines **5** vom Sdp. 140°/0,15 Torr, das aus THF/Hexan kristallisiert bei 63–64° schmolz. – IR. (CCl₄): 3610 (OH frei), 3500 (br., OH assoziiert), 1740 (COOEt), 1725 (C=O). – NMR. (CCl₄): 1,26 (*t*, *J*=7, 3 H, OCH₂CH₃); 1,51–2,65 (*m*, 10 H, 5 CH₂ vom Gerüst); 3,11 (*s*, 1 H, OH, verschwindet bei Zugabe von D₂O); 4,15 (*qa*, 2 H, *J*=7, OCH₂CH₃). $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4 \text{ (212,25)} \quad \text{Ber. C 62,25 H 7,60\%} \quad \text{Gef. C 62,34 H 7,72\%}$

Äthylendithioacetal von 4-Hydroxy-2-oxo-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäureäthylester (6). In Anlehnung an die Vorschrift von Roberts et al. [2] wurde eine Lösung von 122,8 g (578,7 mmol) **5** in 192 ml Chloroform mit 82 g (868 mmol) Äthandithiol versetzt. Bei 0° und während 7½ Std. wurde trockener Chlorwasserstoff in die Lösung geleitet. Die leicht hellgelbe Lösung wurde darauf mit Chloroform verdünnt, 2mal mit 2*N* NaOH und einmal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Es verblieben 167 g (100%) farblose Kristalle vom Smp. 100–101°. Nach der Sublimation bei 90°/0,05 Torr, Smp. 101,5–102°. – IR. (KBr): 3720 (br., OH assoziiert), 1715 (COOEt), 1100 (C—O). – NMR. (CDCl₃): 1,26 (*t*, *J*=7, 3 H, OCH₂CH₃); 1,45 (*s*, 1 H, OH, verschwindet bei Zugabe von D₂O); 1,5–2,66 (*m*, 10 H, 5 CH₂ vom Gerüst); 3,27 (*d*, *J*=0,5, 4 H, 2 CH₂ des Acetals); 4,16 (*qa*, *J*=7, 2 H, OCH₂CH₃).

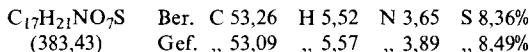


4-Hydroxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäureäthylester (7). In Anlehnung an die Vorschrift von Roberts et al. [2] wurde eine Lösung von 14,7 g (50,96 mmol) **6** in 295 ml Äthanol mit 176 g Raney-Nickel versetzt und während 48 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das heiße Gemisch wurde über Celite filtriert und mit Äthanol gut nachgewaschen. Nach dem Eindampfen i.RV. und Sublimation des Rohproduktes bei 50°/0,015 Torr verblieben 9,9 g (98%) **7** vom Smp. 56,5–57,5°. (Lit. [2]: 48,5–50°). – IR. (CCl₄): 3610

(OH frei), 1730 (COOEt), 1100 (C=O). - NMR. (CCl_4): 1,22 (*t*, $J=7$, 3 H, OCH_2CH_3); 1,39-2,14 (*m*, 13 H, 6 CH_2 vom Gerüst und OH); 4,06 (*qa*, $J=7$, 2 H, OCH_2CH_3).



4-p-Nitrobenzolsulfonyloxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäureäthylester (1a). Die Lösung von 3,97 g (20 mmol) 4-Hydroxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäureäthylester (**7**) und 8,86 g (40 mmol) *p*-Nitrobenzolsulfonylchlorid in 24 ml abs. Pyridin wurde 92 Std. bei 65° im geschlossenen Kolben stehengelassen. Das braune Gemisch wurde mit Eiswasser versetzt und eine halbe Std. bei RT. stehen gelassen. Nach Ansäuern mit 2N HCl gegen Kongo wurde der ausgefallene Carbonsäureester 3mal mit Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser, mit einer ges. KHCO_3 -Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Aus Hexan bei 0° 6,87 g (90%) leicht hellgelbe Kristalle vom Smp. 107-107,5°. - IR. (CHCl_3): 1715 (C=O), 1605 (CC Phenyl), 1530 und 1345 (NO_2), 1175 (R-ONS). - NMR. (CDCl_3): 1,2 (*t*, $J=7$, 3 H, OCH_2CH_3); 2,04 (br. *s*, 12 H, 6 CH_2 vom Gerüst); 4,09 (*qa*, $J=7$, 2 H, OCH_2CH_3); 8,2 (*AA'BB'*, $J=9$, $J'=19$, 4 H, arom. H).

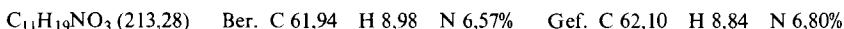


4-Hydroxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäurehydrazid (8). Eine Lösung von 4,77 g (24 mmol) Carbonsäureäthylester **7** in 48 ml Äthanol und 48 ml 98% Hydrazinhydrat wurde 30 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und des überschüssigen Hydrazinhydrats i.RV. verblieben 4,43 g (100%) Carbonsäurehydrazid **8**. Aus Essigsäureäthylester bei 0° Smp. 190-192° (zugeschmolzene Kapillare). - IR. (KBr): 3330 (br., OH assoziiert), 3245 und 3130 (N-H), 1630 (C=O), 1605 (NH). - NMR. (DMSO d_6): 1,27-2,2 (br. *s*, 6 CH_2 vom Gerüst); 3,3 (*s*, 1 H, OH, verschwindet bei Zugabe von D_2O); 4,18 (*d*, $J=6$, NH₂, verschwindet bei Zugabe von D_2O); 8,6 (*s*, 1 H, NH, verschwindet bei Zugabe von D_2O).

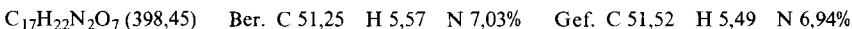


Zur Herstellung des Hydrochlorids **9** wurde während 50 Min. unter Eiskühlung in die Lösung von 2 g (10,8 mmol) Carbonsäurehydrazid **8** in 40 ml abs. Äthanol getrockneter Chlorwasserstoff eingeleitet. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde abgenutscht, mit abs. Äther gewaschen und aus Äthanol/wasserfreiem Äther umkristallisiert. Ausbeute 2 g (83,5%).

4-(N-Äthoxycarbonylamino)-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (10). Zu einer Suspension von 9,42 g (42,7 mmol) Hydrochlorid **9** in 100 ml abs. Äthanol wurden unter Röhren und Eiskühlung innert 40 Min. 10 g (85,4 mmol) Isopentynitrit getropft. Das Gemisch wurde 2 Std. bei RT. weitergerührt und danach 6 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Eindampfen i.RV. und Kristallisation aus Wasser verblieben 5,27 g (58%) Alkohol **10**, Smp. 109-111°. - IR. (CHCl_3): 3600 (OH frei), 3400-3500 (br., OH assoziiert), 3440 (NH), 1720 (C=O), 1080 (C-O). - NMR. (CDCl_3): 1,21 (*t*, $J=7$, 3 H, OCH_2CH_3); 1,47-2,34 (*m*, 13 H, 6 CH_2 vom Gerüst und OH); 4,07 (*qa*, $J=7$, 2 H, OCH_2CH_3); 4,57 (*s*, 1 H, NH).



4-(N-Äthoxycarbonylamino)-bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-nitrobenzolsulfonat (1b). Die Lösung von 1,173 g (5,5 mmol) **10** und 1,219 g (5,5 mmol) *p*-Nitrobenzolsulfonylchlorid in 6,6 ml abs. Pyridin wurde im geschlossenen Kolben 4 Tage bei 65° stehengelassen und wie bei der Verbindung **1a** aufgearbeitet. Nach Kristallisation des Rückstandes aus Benzol/Hexan verblieben 2 g (91%) **1b** vom Smp. 110-113°. - IR. (CHCl_3): 3450 (NH), 1720 (C=O), 1610 (CC Phenyl), 1535 und 1350 (NO_2), 1180 (R-ONS). - NMR. (CDCl_3): 1,2 (*t*, $J=7$, 3 H, OCH_2CH_3); 2,1 (br. *s*, 12 H, 6 CH_2 vom Gerüst); 4,0 (*qa*, $J=7$, 2 H, OCH_2CH_3); 4,49 (*s*, 1 H, NH); 8,2 (*AA'BB'*, $J=9$, $J'=20$, 4 H, arom. H).

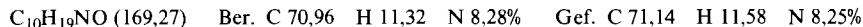


4-Amino-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (11). In Anlehnung an die Vorschrift von Miklina et al. [7] wurden 2,75 g (12,9 mmol) **10** in 55 ml konz. Salzsäure suspendiert und 4 Std. unter Rückfluss erhitzt, wobei die Substanz schnell in Lösung ging. Diese wurde danach i.RV. eingeengt, mit 2N Natriumhydroxyd alkalisch gestellt und 5mal mit 70 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten Extrakte über Na_2SO_4 und Eindampfen i.RV. verblieben 1,58 g Rohprodukt, das bei 50°/0,01 Torr sublimiert wurde. Ausbeute 1,54 g (85%), Smp. 196-198° (zugeschmolzene Kapillare). - IR. (KBr): 3600-2500

(br., OH und NH₂), 1585 (NH₂), 1130 (C—N), 1080 (C—O). - NMR. (DMSO-d₆): 1,5 (s, 15 H, 6 CH₂ vom Gerüst, NH₂ und OH).

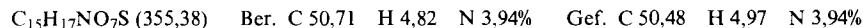


4-(N,N-Dimethylamino)-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (12). Eine Lösung von 988 mg (7 mmol) **11** in 19 ml Äthanol wurde mit 1,32 g (15,4 mmol) 35% wässriger Formalinlösung und mit 700 mg 10proz. Pd/C versetzt und bei RT. und Normaldruck hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme (*ca.* 2 Std.) wurde der Katalysator über *Celite* filtriert und mit Äthanol nachgewaschen. Nach Eindampfen des Lösungsmittels i.RV. wurde das Rohprodukt aus Hexan umkristallisiert und 2mal bei 55%/0,005 Torr sublimiert. Es verblieben 1,02 g (86%) **12** vom Smp. 138–140° (zugeschmolzene Kapillare). - IR. (CHCl₃): 3605 (OH frei), 2840 und 2790 (Bohlmann-Banden), 1090 (C—O). - NMR. (CDCl₃): 1,69 (br. s, 12 H, 6 CH₂ vom Gerüst); 2,17 (s, 7 H, N(CH₃)₂ und OH).



4-Hydroxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäure (13). Die Lösung von 9,92 g (50 mmol) **7** und 8,75 g (156 mmol) KOH in 120 ml Wasser/Äthanol 1:2 wurde 21 Std. unter Rückfluss erhitzt, anschliessend i.RV. eingeengt, mit Wasser verdünnt und die unverseiften Anteile 2mal mit wenig Äther extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 2N HCl kongosauer gestellt und 24 Std. kontinuierlich mit Äther extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen i.RV. verblieben 8,5 g (100%) Säure, die aus Aceton/Hexan umkristallisiert wurden. Ausbeute: 7,59 g (89%); Smp. 224–226° (geschl. Kapillare) (Lit. [2]: 222,9–225°). - IR. (KBr): 3420 (br., OH), 3500–2300 (br., COOH), 1700 (C=O), 1090 (C—O).

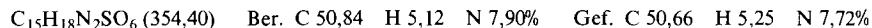
4-p-Nitrobenzolsulfonyloxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäure (1d). Die Lösung von 21,3 g (533 mmol) Natriumhydroxyd in 390 ml 80% Methanol wurde bei RT. mit 4,99 g (13 mmol) **1a** versetzt. Die Suspension wurde 90 Min. bei RT. gerührt, wobei Lösung eintrat. Anschliessend wurde i.RV. bei 30° eingeengt, mit Wasser verdünnt und die unverseiften Anteile 2mal mit 75 ml Methylenechlorid extrahiert. Die wässrige Lösung wurde danach mit 2N HCl kongosauer gestellt und 4mal mit 250 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden einmal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Nach Kristallisation aus CHCl₃/Hexan 3,71 g (80%) Carbonsäure **1d**. Smp. 186,5–187° (Zers.). - IR. (KBr): 3600–2300 (br., COOH), 1690 (C=O), 1600 (CC Phenyl), 1525 und 1340 (NO₂), 1180 (R—ONs). - NMR. (DMSO-d₆): 1,93 (br. s, 12 H, 6 CH₂ vom Gerüst); 8,27 (AA'B'B', J = 9, J' = 19, 4 H, arom. H).



4-Hydroxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxamid (14). In Anlehnung an die allgemeine Vorschrift von Ainsworth [23] wurde eine Lösung von 15,66 g (85 mmol) **8** in 350 ml Äthanol mit *ca.* 160 g *Raney* Nickel versetzt und 24 Std. unter Rückfluss gerührt. Das heiße Gemisch wurde über *Celite* filtriert und eingedampft. Der Rückstand 14,4 g ergab nach der Kristallisation aus Aceton bei –40° 12,5 g (87%) **14** vom Smp. 196–199° (zugeschmolzene Kapillare). - IR. (KBr): 1670 (C=O), 1600 (NH), 1100 (C—O). - NMR. (DMSO-d₆): 1,16–2,0 (m, 12 H, 6 CH₂ vom Gerüst); 3,29 (s, 1 H, OH, verschwindet bei Zugabe von D₂O); 6,7 (br. d, J = 14, 2 H, CONH₂).

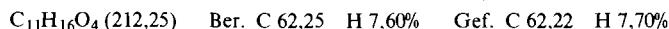


4-p-Nitrobenzolsulfonyloxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxamid (1e). Ein Gemisch aus 2,13 g (6 mmol) 4-p-Nitrobenzolsulfonyloxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäure (**1d**), 36 ml Thionylchlorid und 0,34 g abs. Dimethylformamid wurde 23 Std. unter Rückfluss gekocht, danach i.RV. eingedampft und der kristalline Rückstand in 54 ml abs. Dioxan aufgenommen. In diese Lösung wurde während 20 Min. bei 0° über Kaliumhydroxyd getrockneter Ammoniak eingeleitet. Das ausgefallene Amid **1e** wurde abgenutscht und aus CH₂Cl₂/Hexan umkristallisiert. Ausbeute 1,52 g (72%); Smp. 201–203°. - IR. (KBr): 3490 (NH), 3600–3000 (br., NH), 1675 (C=O), 1625 (NH), 1600 (CC vom Phenyl), 1525 und 1340 (NO₂), 1180 (R—ONs). - NMR. (DMSO-d₆): 1,93 (br. s, 12 H, 6 CH₂ vom Gerüst); 6,82 (br. d, J = 9, 2 H, CONH₂); 8,26 (AA'B'B', J = 19, 4 H, arom. H).

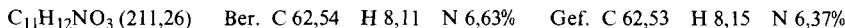


4-Acetoxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäure (16). Eine Suspension von 12,77 g (75 mmol) 4-Hydroxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäure (**13**) in 150 ml Acetylchlorid wurde mit 1,5 g konz. Schwefelsäure versetzt und während 16 Std. unter Rückfluss erhitzt, wobei sehr rasch eine Lösung entstand. Das

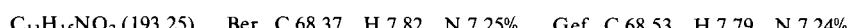
überschüssige Acetylchlorid wurde i.RV. abgedampft, der Rückstand mit Eiswasser versetzt und dieses i.RV. abgedampft. Der Rückstand wurde in siedendem Aceton aufgenommen, mit einer KHCO_3 -Lösung versetzt und einige Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Einengen i.RV. wurden die neutralen Anteile 2mal mit 70 ml CHCl_3 extrahiert; die wässrige Lösung wurde mit 2N HCl kongosauer gestellt, 3mal mit 150 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten Extrakte über Na_2SO_4 und Eindampfen i.RV. verblieben 15,6 g (98%) 4-Acetoxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäure (**16**). Eine Probe wurde aus Aceton/Hexan kristallisiert, Smp. 215,5–217,5° (zugeschmolzene Kapillare). – IR. (CHCl_3): 3600–2400 (br., COOH), 1725 (COCH_3), 1700 (COOH), 1250 (C=O–C). – NMR. (CDCl_3): 1,99 (br. s, 15 H, 6 CH_2 vom Gerüst und CH_3); 10,38 (s, 1 H, COOH).



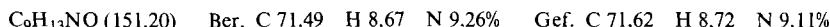
4-Acetoxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxamid (**17**). Ein Gemisch aus 8,28 g (39 mmol) 4-Acetoxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäure (**16**) und 83 ml Thionylchlorid wurde während 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Eindampfen i.RV. wurde der ölig-kristalline Rückstand in 80 ml abs. Dioxan aufgenommen und trockener Ammoniak bei 0° während 1 Std. in die Lösung eingeleitet. Diese wurde dann i.RV. eingedampft, der kristalline Rückstand in 200 ml CHCl_3 aufgenommen, die Lösung einmal mit einer ges. KHCO_3 -Lösung und einmal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Nach Kristallisation aus Aceton/Hexan bei –30° 6,25 g (76%) **17**, Smp. 202–203°. – IR. (CHCl_3): 3540 (NH frei), 3510 (NH assoziiert), 3420 (NH frei), 3180 (NH assoziiert), 1725 (COCH_3), 1665 (CONH₂); 1585 (NH). – NMR. (CDCl_3): 2,0 (br. s, 15 H, 6 CH_2 vom Gerüst und CH_3); 5,73 (br. s, 2 H, CONH₂).



4-Acetoxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonitril (**18**). Eine Lösung von 4,65 g (22 mmol) 4-Acetoxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxamid (**17**) in 47 ml Thionylchlorid wurde während 13 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Eindampfen des überschüssigen Thionylchlorids i.RV. wurde der Rückstand mit Eiswasser versetzt, anschliessend mit einer ges. KHCO_3 -Lösung alkalisch gestellt und 3mal mit 100 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Nach Kristallisation aus Hexan und Sublimation bei 50°/0,01 Torr 3,26 g **18** (77%), Smp. 108–112° (zugeschmolzene Kapillare). – IR. (CCl_4): 2240 (C≡N), 1740 (C=O), 1235 (C=O–C). – NMR. (CCl_4): 1,9 (s, 3 H, COCH_3); 2,04 (br. s, 12 H, 6 CH_2 vom Gerüst).

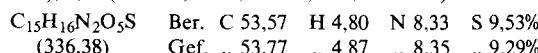


4-Hydroxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonitril (**15**). – a) Aus 4-Acetoxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonitril (**18**). Die Lösung von 3,48 g (18 mmol) **18** in 180 ml (18 mmol) 0,1 N NaOH in 80% Äthanol wurde bei RT. 24 Std. gerührt. Anschliessend wurde i.RV. eingeengt, mit Wasser verdünnt und 3mal mit 70 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Nach Kristallisation des Rohproduktes aus CCl_4 und Sublimation bei 90°/0,05 Torr 2 g (73,5%) **15**. Smp. 194–195° (zugeschmolzene Kapillare). – IR. (CHCl_3): 3600 (OH frei), 3450 (br., OH assoziiert), 2235 (C≡N). – NMR. (CDCl_3): 1,39–2,35 (m, 13 H, 6 CH_2 vom Gerüst und OH).



b) Aus 4-Hydroxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxamid (**14**). Die Lösung von 12,69 g (75 mmol) **14** und 12,62 g (75 mmol) *p*-Nitrobenzolsulfonylchlorid in 70 ml abs. Pyridin wurde 92 Std. bei 65° stehen gelassen, dann das braune Gemisch mit wenig Eiswasser versetzt und eine halbe Std. bei RT. stehen gelassen. Nach Ansäuern mit 2N HCl gegen Kongo wurde das Gemisch 4mal mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten Extrakte einmal mit Wasser, einmal mit einer ges. KHCO_3 -Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Es verblieben nach Sublimation bei 90°/0,07 Torr 9,23 g (81,5%) **15**, das nach Smp. und Misch-Smp. mit dem nach Verfahren (a) hergestellten Produkt identisch war.

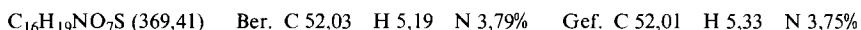
4-p-Nitrobenzolsulfonyloxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonitril (**1f**). – a) Aus 4-Hydroxy-bicyclo[2.2.2]-octan-1-carbonitril (**15**). Dieses wurde wie bei **1a** mit *p*-Nitrobenzolsulfonylchlorid in abs. Pyridin umgesetzt. Kristallisation aus Benzol/Hexan ergab 83,5% hellgelbe Kristalle vom Smp. 171,5–172,5°. – IR. (CHCl_3): 2240 (C≡N), 1610 (CC Phenyl), 1530 und 1345 (NO₂), 1180 (R–ONs). – NMR. (CDCl_3): 2,17 (s, 12 H, 6 CH_2 vom Gerüst); 8,19 (AA'BB', J = 8, J' = 20, 4 H, arom. H).



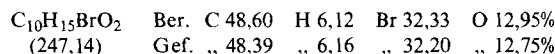
b) Aus 4-Hydroxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carboxamid. Dieses wurde wie bei **1a** mit 2,1 Mol-Äquiv. *p*-Nitrobenzolsulfonylchlorid in abs. Pyridin umgesetzt. Kristallisation aus Benzol/Hexan ergab 99% **1f**, das nach Smp. und Misch-Smp. mit dem nach Verfahren (a) hergestellten Produkt identisch war.

4-Hydroxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäuremethylester (19). Nach der Vorschrift von Chapman et al. [3] wurde eine Suspension von 2,55 g (15 mmol) **13** in 100 ml Äther mit ätherischer Diazomethanlösung versetzt, bis sich alle Carbonsäure gelöst hatte und die N₂-Entwicklung beendet war. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen i.RV. verblieben 2,76 g (100%) rohes **19**, das nach Sublimation bei 55°/0,005 Torr 2,74 g (99%) Methylester vom Smp. 72–74° ergab (Lit. [3]: 51%; Smp. 61–63°). – IR. (CCl₄): 3615 (OH frei), 1730 (C=O), 1100 (C—O).

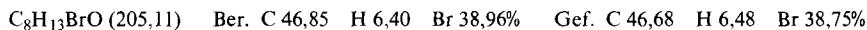
4-p-Nitrobenzolsulfonyloxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäuremethylester (1g). 4-Hydroxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-carbonsäuremethylester (**19**) wurde wie bei **1a** mit *p*-Nitrobenzolsulfonylchlorid in abs. Pyridin umgesetzt. Kristallisation aus CCl₄/Hexan ergab 90% reines **1g**, Smp. 153–155°. – IR. (CHCl₃): 1720 (C=O), 1605 (CC vom Phenyl), 1530 und 1345 (NO₂), 1175 (R—ONs). – NMR. (CDCl₃): 2,05 (br. s, 12 H, 6 CH₂ vom Gerüst); 3,63 (s, 3 H, CH₃); 8,17 (AA'BB', J=9, J'=20, 4 H, arom. H).



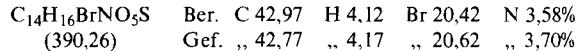
Essigsäure-(4-brom-bicyclo[2.2.2]oct-1-yl)ester (20). In Anlehnung an eine allgemeine Vorschrift [8] wurde unter Feuchtigkeitsausschluss innert 45 Min. eine Lösung von 1,4 g (8,75 mmol) Brom in 11 ml Methylenbromid zu einer gut gerührten Suspension von 1,49 g (7 mmol) **16** und 1,72 g (7,91 mmol) Quecksilberoxyd in 28 ml Methylenbromid bei 80°, getropft. Dann wurde bei gleicher Temperatur weitergerührt, bis die CO₂-Entwicklung nachliess (ca. 2½ Std.). Nach dem Abkühlen wurde das noch vorhandene Quecksilberoxyd über Celite abgenutscht und gut mit Chloroform nachgewaschen. Das klare Filtrat wurde 2mal mit 2N HCl und einmal mit einer KHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Nach Kristallisation aus Hexan und Sublimation bei 70°/0,01 Torr verblieben 1,69 g (98%) **20**, Smp. 124–126° (zugeschmolzene Kapillare). – IR. (CHCl₃): 1725 (C=O), 1245 (C—O—C). – NMR. (CDCl₃): 1,95 (s, 3 H, CH₃CO); 2,27 (m, 12 H, 6 CH₂ vom Gerüst).



4-Brom-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (21). Ein Gemisch aus 14,57 g (59,7 mmol) **20**, 240 ml 48% Bromwasserstoffsäure und 160 ml Äthanol wurde 2 Std. unter Rückfluss erhitzt und anschliessend i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde 3mal mit Äther extrahiert, die Extrakte einmal mit 2N NaOH und einmal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Es verblieben nach Kristallisation aus Hexan und Sublimation bei 90°/0,03 Torr 11,65 g (95%) farbloses **21** vom Smp. 160–162,5° (zugeschmolzene Kapillare). – IR. (CHCl₃): 3600 (OH frei), 3440 (OH assoziiert), 1085 (C—O). – NMR. (CDCl₃): 1,49 (s, 1 H, OH, verschwindet bei Zugabe von D₂O); 1,54–2,67 (m, 12 H, 6 CH₂ vom Gerüst).

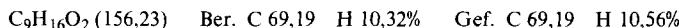


4-Brom-bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-nitrobenzolsulfonat (1h). 4-Brom-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (**21**) wurde wie bei **1a** mit *p*-Nitrobenzolsulfonylchlorid in abs. Pyridin umgesetzt. Kristallisation aus CCl₄/Hexan bei 0° ergab 90% hellgelbes **1h** vom Smp. 206–208°. – IR. (CHCl₃): 1610 (CC Phenyl), 1530 und 1345 (NO₂), 1175 (R—ONs). – NMR. (CDCl₃): 2,33 (br. s, 12 H, 6 CH₂ vom Gerüst); 8,27 (AA'BB', J=9, J'=22, 4 H, arom. H).



4-Hydroxymethyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (22). Die Lösung von 10,91 g (55 mmol) **7** in 110 ml abs. Äther wurde unter Röhren und innert 70 Min. zu einer Suspension von 4,18 g (110 mmol) LiAlH₄ in 150 ml abs. Äther getropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch 22 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die erkalte Lösung wurde dann unter Eiskühlung langsam mit 16,7 ml einer 1N NaOH versetzt und eine Std. bei RT. gerührt. Das ausgefallene weiße Aluminiumhydroxyd wurde über Celite abgenutscht und während 24 Std. in einem Soxhlet-Apparat kontinuierlich mit Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Anschliessende Sublimation des Rohproduktes bei 90°/0,02 Torr lieferte 8,32 g (97%) Diol **22**, Smp. 133,5–135°. – IR. (KBr): 3330 (br., OH assoziiert), 1080 (tert. C—O), 1040 (prim. C—O). – NMR. (DMSO-d₆): 1,44

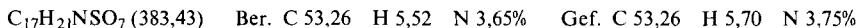
(br. s, 12 H, 6 CH₂ vom Gerüst); 3,0 (d, J=5, 2 H, CH₂OH); 3,3 und 4,1 (2s, 2 OH, verschwinden bei Zugabe von D₂O).



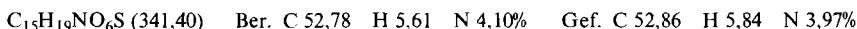
4-Acetoxymethyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (23). Eine Lösung von 7,03 g (45 mmol) Diol **22** in 70 ml Pyridin wurde während 17 Std. mit 45 ml Acetanhydrid bei RT. gerührt, anschliessend mit Eiswasser versetzt und eine weitere halbe Std. bei RT. stehen gelassen. Das Gemisch wurde mit 2N HCl kongosauer gestellt und anschliessend 3mal mit 150 ml Äther extrahiert, die Extrakte mit Wasser, mit einer ges. KHCO₃-Lösung und nochmals mit Wasser gewaschen. Die vereinigten Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Kristallisation aus Hexan bei -70° und Sublimation bei 50%0,01 Torr lieferte 6,64 g (75%) reines **23**, Smp. 59,5–60,5°. – IR. (CHCl₃): 3600 (OH frei), 1720 (C=O), 1080 (tert. C–O). – NMR. (CDCl₃): 1,43 (s, 1 H, OH, verschwindet bei Zugabe von D₂O); 1,61 (br. s, 12 H, 6 CH₂ vom Gerüst); 2,04 (s, 3 H, CH₃C=O); 3,7 (s, 2 H, CH₂–OAc).



4-Acetoxymethyl-bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-nitrobenzolsulfonat (24). 4-Acetoxymethyl-bicyclo[2.2.2]-octan-1-ol (**23**) wurde wie bei **1a** mit p-Nitrobenzolsulfonylchlorid in abs. Pyridin umgesetzt. Kristallisation aus CCl₄/Hexan ergab 87% reines **24**, Smp. 127,5–129°. – IR. (CHCl₃): 1725 und 1735 (C=O), 1610 (CC Phenyl), 1530 und 1345 (NO₂), 1180 (R–ONs). – NMR. (CDCl₃): 1,36–2,6 (m, 15 H, 6 CH₂ vom Gerüst und CH₃C=O); 3,7 (s, 2 H, CH₂); 8,21 (AA'BB', J=9, J'=19, 4 H, arom. H).



4-Hydroxymethyl-bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-nitrobenzolsulfonat (1i). Die Lösung von 4,4 g (110 mmol) Natriumhydroxyd in 220 ml 80% Methanol wurde mit 3,84 g (10 mmol) **24** versetzt. Die erhaltene Suspension wurde während 4 Std. bei RT. gerührt, wobei nach ca. 25 Min. eine rötliche Lösung entstand. Nach Einengen i.RV. und Zugabe von Wasser wurde 3mal mit 60 ml CH₂Cl₂ extrahiert und einmal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung des Extraktes über Na₂SO₄, Eindampfen i.RV. und Kristallisation aus CCl₄/Hexan bei 0° verblieben 2,89 g (84,8%) **1i**, Smp. 124,5° (Zers.). – IR. (CHCl₃): 3630 (OH frei), 1610 (CC Phenyl), 1530 und 1354 (NO₂), 1175 (R–ONs). – NMR. (CDCl₃): 1,1–2,5 (m, 13 H, 6 CH₂ vom Gerüst und OH); 3,23 (s, 2 H, CH₂); 8,2 (AA'BB', J=9, J'=19, 4 H, arom. H).

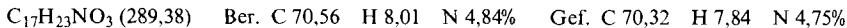


4-Aminomethyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (25). Unter Feuchtigkeitsausschluss wurde eine Lösung von 3,63 g (24 mmol) **15** in 300 ml abs. THF unter starkem Röhren innert 40 Min. bei RT. zu einer Suspension von 1,83 g (48 mmol) LiAlH₄ in 100 ml abs. THF getropft. Nach beendetem Zugabe wurde die erhaltene Suspension 88 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden unter Eiskühlung innert 15 Min. 8 ml 1N NaOH zugetropft und das Gemisch anschliessend 15 Std. bei RT. weitergerührt. Das ausgefallene Aluminiumhydroxyd wurde über Celite abgenutscht und gut mit Äther nachgewaschen. Trocknen des Filtrats über Na₂SO₄, Eindampfen i.RV. und Sublimation bei 80%0,09 Torr ergab 3,59 g (97%) **25**, Smp. 89–93° (zugeschmolzene Kapillare). – IR. (CHCl₃): 3605 (OH frei), 3390 (NH), 1600 (NH), 1080 (C–O und C–N). – NMR. (CDCl₃): 1,54 (br. s, 12 H, 6 CH₂ vom Gerüst); 1,9–2,64 (2 sich überlappende Singulette, 5 H, CH₂NH₂ und OH). Eine Probe wurde in abs. Äther gelöst und langsam mit ätherischem Chlorwasserstoff versetzt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde aus 2-Propanol/abs. Äther kristallisiert, Smp. 293–294° unter Zers. (zugeschmolzene Kapillare). – IR. (KBr): 3360 (OH assoziiert), 2900 (br., NH[‡]), 2690, 2600 und 2460 (br., Kombinationsbanden NH[‡]), 1615 und 1505 (NH), 1105 (C–O), 1070 (C–N). – NMR. (DMSO-d₆): 1,5 (br. s, 12 H, 6 CH₂ vom Gerüst); 2,5 (br. s, 2 H, CH₂); 4,04 (br. s, 1 H, OH, verschwindet bei Zugabe von D₂O); 8,0 (br. s, 3 H, NH[‡], verschwindet bei Zugabe von D₂O).

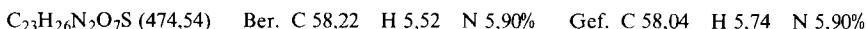


4-N-Benzylloxycarbonylaminomethyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (26). Zu einer Lösung von 2,79 g (18 mmol) **25** und 3,64 g (36 mmol) Triäthylamin in 270 ml CH₂Cl₂ wurde bei 0° innert 20 Min. eine Lösung von 4,78 g (25,2 mmol) Chlorameisensäurebenzylester in 10 ml CH₂Cl₂ getropft. Die entstandene, durch ausgefallenes Triäthylammoniumchlorid getrübte Lösung wurde 3 Std. bei 0° und 17 Std. bei RT. weitergerührt, mit CH₂Cl₂ verdünnt, einmal mit 0,1N HCl, einmal mit einer ges.

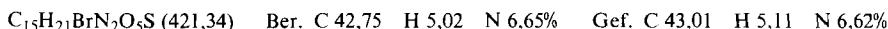
KHCO_3 -Lösung und einmal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Nach Kristallisation des Rückstandes aus Essigester/Hexan 4 g (77%) **26**, Smp. 145–146,5°. – IR. (CH_2Cl_2): 3600 (OH frei), 3460 (NH), 1725 (C=O), 1610 (CC Phenyl), 1220 (C—O—C). – NMR. (DMSO-d_6): 1,43 (br. s, 12 H, 6 CH_2 vom Gerüst); 2,74 (d, $J=6$, 2 H, CH_2); 3,26 (s, 1 H, OH, verschwindet bei Zugabe von D_2O); 4,1 (s, 1 H, NH, verschwindet bei Zugabe von D_2O); 4,99 (s, 2 H, O— CH_2 — C_6H_5); 7,3 (s, 5 H, arom. H).



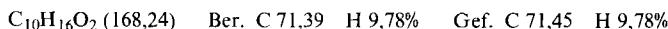
4-N-Benzoyloxycarbonylaminomethyl-bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-nitrobenzolsulfonat (27). Obige Verbindung wurde wie bei **1a** mit einem Mol-Äquiv. *p*-Nitrobenzolsulfonylchlorid in abs. Pyridin umgesetzt. Aus Benzol/Hexan 91% rohes *p*-Nitrobenzolsulfonat **27**. Eine Probe wurde aus CCl_4 /Hexan bei –70° umkristallisiert, Smp. 153–155,5°. – IR. (CHCl_3): 3460 (NH), 1725 (C=O), 1600 (CC vom Phenyl), 1525 und 1350 (NO_2), 1180 (R—ONs). – NMR. (CDCl_3): 1,23–2,5 (m, 12 H, 6 CH_2 vom Gerüst); 2,91 (d, $J=5$, 2 H, CH_2); 4,74 (br. s, 1 H, NH); 5,03 (s, 2 H, O— $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7,3 (s, 5 H, arom. H); 8,15 ($AA'BB'$, $J=10$, $J'=20$, 4 H, arom. H).



Hydrobromid von 4-Aminomethyl-bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-nitrobenzolsulfonat (1j). Unter Rühren und Eiskühlung wurden 4,98 g (10,5 mmol) **27** mit 42 ml 33% Bromwasserstoffsäure in Eisessig versetzt, wobei es unter starker CO_2 -Entwicklung in Lösung ging. Nach einer weiteren Std. bei RT. fiel das Hydrobromid als gelber Niederschlag aus. Mit 65 ml abs. Äther wurde das Hydrobromid vollständig ausgefällt, abgenutscht, mit 250 ml abs. Äther gewaschen und während 45 Std. bei 78°/0,04 Torr getrocknet. Ausbeute 4,38 g (99%) rohes Hydrobromid von **1j**. Eine Probe wurde aus Acetonitril umkristallisiert, Smp. 183,5–186°. – IR. (KBr): 3430 (br., NH \ddagger), 1600 (CC vom Phenyl), 1570 (NH \ddagger), 1525 und 1340 (NO_2), 1180 (R—ONs). – NMR. (DMSO-d_6): 1,33–2,3 (m, 12 H, 6 CH_2 vom Gerüst); 2,54 (s, 2 H, CH_2); 7,33 (br. s, NH \ddagger); 8,24 ($AA'BB'$, $J=9$, $J'=19$, 4 H, arom. H).



4-Acetyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (29). Unter Argon und unter Eiskühlung wurde in eine Suspension von 4,08 g (588 mmol) zerkleinertem, blankem Lithium in 150 ml abs. Äther solange gasförmiges Methylbromid eingeleitet, bis alles Lithium umgesetzt war. Die entstandene Methylolithium-Lösung wurde während 30 Min. unter Rückfluss erhitzt, auf RT. abgekühlt, mit 4,23 g (28 mmol) **15** in 170 ml abs. Benzol versetzt und während 2 Tagen unter Rückfluss erhitzt. Zur erhaltenen Suspension wurde unter Eiskühlung 168 ml 4N HCl getropft und das Gemisch 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die organische Schicht abgetrennt, die wässrige Phase mit NaCl gesättigt und mehrmals mit Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Das teils kristalline Rohprodukt wurde im Kugelrohr bei 130°/0,09 Torr destilliert und ergab 4,34 g (92%) Ketoalkohol **29** vom Smp. 53–57°. – IR. (CCl_4): 3615 (OH frei), 1705 (C=O), 1100 (C—O). – NMR. (CDCl_3): 1,77 (br. s, 12 H, 6 CH_2 vom Gerüst); 2,06 (s, 4 H, CH_3 und OH).



4-Acetoxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (30). Eine Lösung von 4,24 g (25,2 mmol) **29** in 150 ml CH_2Cl_2 wurde mit 10,88 g (50,4 mmol) ca. 80proz. *m*-Chlorperbenzösäure und mit 111 mg (0,5 mmol) 2,6-di-*t*-Butyl-*p*-kresol versetzt. Die Lösung wurde bei RT. und im Dunkeln während 4 Tagen gerührt, mit CH_2Cl_2 versetzt, 2mal mit 2N NaOH und einmal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Nach Kristallisation des Rückstandes aus 260 ml Hexan und Sublimation bei 70°/0,04 Torr verblieben 3,54 g (76%) reines Monoacetat **30**, Smp. 96–98° (zugeschmolzene Kapillare). – IR. (CCl_4): 3615 (OH frei), 1735 (C=O), 1240 (C—O—C). – NMR. (CCl_4): 1,4–2,27 (m, 15 H, 6 CH_2 Gerüst und $\text{CH}_3\text{C=O}$); 2,33 (s, 1 H, OH).



4-Acetoxy-bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-nitrobenzolsulfonat (31). Das Gemisch aus 2,58 g (14 mmol) **30**, 4,03 g (18,2 mmol) *p*-Nitrobenzolsulfonylchlorid und 17 ml abs. Pyridin wurde wie üblich verarbeitet. Aus CCl_4 /Hexan 4,9 g (95%) *p*-Nitrobenzolsulfonat **31**, Smp. 140–143°. – IR. (CHCl_3): 1730 (C=O),

1610 (CC Phenyl), 1535 und 1350 (NO₂), 1185 (R-ONs). - NMR. (CDCl₃): 1,94 (s, 3 H, CH₃C=O); 2,2 (s, 12 H, 6 CH₂ vom Gerüst); 8,16 (AA'BB', J = 9, J' = 20, 4 H, arom. H).

C₁₆H₁₉NO₂S (369,41) Ber. C 52,03 H 5,19 N 3,79% Gef. C 52,09 H 5,30 N 3,73%

4-Hydroxy-bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-nitrobenzolsulfonat (1k). Eine Lösung von 4 g (100 mmol) Natriumhydroxyd in 200 ml 80proz. Methanol wurde mit 3,33 g (9 mmol) **31** versetzt, die entstandene Suspension während 4 Std. bei RT. gerührt und das Gemisch anschliessend i.RV. bei 35° eingedampft. Nach Zugabe von Wasser wurde 4mal mit Methylchlorid extrahiert, die vereinigten Extrakte einmal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Nach Kristallisation aus Chloroform/Hexan verblieben 2,8 g (95%) **p**-Nitrobenzolsulfonat **1k**, Smp. 167,5–168° (Zers.). - IR. (CH₂Cl₂): 3600 (OH frei), 1610 (CC Phenyl), 1535 und 1350 (NO₂), 1185 (R-ONs), 1095 (C=O). - NMR. (DMSO-d₆): 1,52–2,39 (m, 12 H, 6 CH₂ vom Gerüst); 4,0 (s, 1 H, OH, verschwindet bei Zugabe von D₂O); 8,29 (AA'BB', J = 8, J' = 20, 4 H, arom. H).

C₁₄H₁₇NO₂S (327,36) Ber. C 51,37 H 5,24 N 4,28% Gef. C 51,22 H 5,35 N 4,10%

4-Methoxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (33). Die Lösung von 890 mg (4,83 mmol) **30** in 10 ml abs. Benzol/abs. DMSO 9:1 wurde bei RT. und unter Stickstoff mit 290 mg Natriumhydrid versetzt. Das Gemisch wurde bei gleicher Temperatur während 20 Min. gerührt, anschliessend mit 4,96 g (29 mmol) Methyljodid in 3 ml abs. Benzol versetzt und während 5 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das erhaltene Gemisch wurde danach vorsichtig mit Wasser hydrolysiert und 3mal mit Benzol extrahiert. Die Extrakte wurden einmal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Der Rückstand, 1,06 g eines leicht gelben Öls, wurde in 27 ml Äthanol/Wasser 2:1 aufgenommen, mit 2,72 g (48,4 mmol) KOH versetzt und 12 Std. unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde i.RV. eingeengt, mit Wasser versetzt und kontinuierlich während 24 Std. mit Äther extrahiert. Nach Trocknung des Extraktes über Na₂SO₄ und Eindampfen i.RV. verblieben 740 mg eines Öls bestehend aus 4-Methoxy-bicyclo[2.2.2]-octan-1-ol (**33**) und Bicyclo[2.2.2]octan-1,4-diol (**28**). Chromatographie des Gemisches über 10 g Kieselgel mit Äther und nachfolgende Kugelrohrdestillation bei 95–100°/0,09 Torr ergab 532 mg (71%) **33**. - IR. (CHCl₃): 3600 (OH frei), 2815 (OCH₃), 1100 (C=O-C und C-O). - NMR. (CDCl₃): 1,75 (s, 13 H, 6 CH₂ vom Gerüst und OH); 3,15 (s, 3 H, OCH₃).

C₉H₁₆O₂ (156,23) Ber. C 69,19 H 10,32% Gef. C 69,07 H 10,45%

4-Methoxy-bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-nitrobenzolsulfonat (1l). 4-Methoxy-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (**33**) wurde wie bei **31** mit *p*-Nitrobenzolsulfonylchlorid in abs. Pyridin umgesetzt. Kristallisation aus CCl₄/Hexan ergab 91% **1l**, Smp. 137,5–138,5°. - IR. (CHCl₃): 2815 (OCH₃), 1605 (CC vom Phenyl), 1530 und 1345 (NO₂), 1175 (R-ONs). - NMR. (CDCl₃): 1,57–2,63 (m, 12 H, 6 CH₂ vom Gerüst); 3,13 (s, 3 H, OCH₃); 8,17 (AA'BB', J = 8, J' = 20, 4 H, arom. H).

C₁₅H₁₉NO₂S (341,40) Ber. C 52,78 H 5,61 N 4,10% Gef. C 52,84 H 5,72 N 4,27%

3-Acetyl-3-ethyl-pentan-1,5-dicarbonitril (44a). In Abänderung zu [3] und [14] wurde eine gut gerührte Lösung von 8,61 g (0,1 mol) Methylpropylketon in 20 g *t*-Butylalkohol bei RT. mit 0,5 g 40proz. Benzyltrimethylammoniumhydroxyd in Methanol versetzt und während 40 Min. bei RT. gerührt. Unter Eiskühlung wurden danach 10,61 g (0,2 mol) Acrylonitril innert 1½ Std. so zugetropft, dass die Temperatur zwischen 10 und 15° blieb. Der resultierende, orange gefärbte Brei wurde weitere 2½ Std. bei 15° gerührt, mit wenig konz. Salzsäure kongosauer gestellt und kalt filtriert. Aus Äthanol 14 g (73%) Dinitril **44a**, Smp. 107–109° (Lit. [14]: 42,5%, Smp. 109°; Lit. [3]: 42%, Smp. 107–109°). - IR. (CHCl₃): 2250 (C≡N), 1700 (C=O).

3-Acetyl-3-phenyl-pentan-1,5-dicarbonitril (44b). In Abänderung zu [3] und [14] wurden zu einem Gemisch von 13,51 g (0,1 mol) Benzylmethylketon und 1 g 40% Benzyltrimethylammoniumhydroxyd in 40 g *t*-Butylalkohol unter gutem Röhren 11,67 g (0,22 mol) Acrylonitril während 40 Min. so getropft, dass die Temp. zwischen 20 und 25° blieb. Nach dem Zutropfen wurde das dickflüssige Gemisch noch 3 Std. bei gleicher Temp. gerührt, der Niederschlag abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 21,2 g (88%) Dinitril **44b**, Smp. 109–110° (Lit. [14]: 86,5%, Smp. 109–110°; Lit. [3]: 87%, Smp. 109°). - IR. (CHCl₃): 2250 (C≡N), 1705 (C=O).

3-Acetyl-3-isopropenyl-pentan-1,5-dicarbonitril (44c). Wie oben wurde eine gut gerührte Lösung von 9,82 g (0,1 mol) Mesityloxyd in 10 g *t*-Butylalkohol bei RT. mit 1,1 g 40proz. Benzyltrimethyl-

ammoniumhydroxyd in Methanol versetzt und weitere 15 Min. bei RT. gerührt. Unter Eiskühlung wurden danach 11,67 g (0,22 mol) Acrylonitril während $1\frac{1}{2}$ Std. so zugetropft, dass die Temp. zwischen 5 und 10° blieb. Der resultierende, orange gefärbte Brei wurde noch 2 Std. bei derselben Temp. gerührt, der Niederschlag kalt abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 14,02 g (69%) Dinitril **44c**, Smp. 116,5–117,5° (Lit. [14]: 73,5%, Smp. 116–117°; Lit. [3]: 61%, Smp. 115–116°). – IR. (CHCl₃): 2245 (C≡N), 1705 (C=O), 1640 (C=C).

Die 3-substituierten 3-Acetyl-pentan-1,5-dicarbonitrile **44** wurden nach [14] zu den entsprechenden Dicarbonsäuren **45** hydrolysiert.

4-Acetyl-4-äthyl-cyclohexanon (46a). In Abänderung zu [6] wurden 79,14 g (0,34 mol) **45a** in 237 ml Acetanhydrid gelöst, mit 0,675 g (6,9 mmol) Kaliumacetat versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Danach wurde das überschüssige Lösungsmittel unter leicht vermindertem Druck abdestilliert und der ölige Rückstand in einem Claisen-Destillierkolben i.V. mittels eines Siliconölbades langsam auf ca. 250° erhitzt, worauf das Diketon unter heftiger CO₂-Entwicklung zu destillieren begann. Ausbeute 42 g (73,5%) **46a**, Sdp. 146°/13 Torr (Lit. [6]: 80%, Sdp. 144°/18 Torr; Lit. [6]: 72%, Sdp. 140–147°/17 Torr). – IR. (CCl₄): 1705 und 1730 (C=O).

In analoger Weise wurden 4-Acetyl-4-isopropenylcyclohexanon (**46c**) sowie 4-Acetyl-4-phenylcyclohexanon (**46b**) hergestellt.

4-Äthyl-1-hydroxy-bicyclo[2.2.2]octan-3-on (47a). In Abänderung zu [6] wurde eine Lösung von 40,35 g (0,72 mol) KOH und 40,35 g (0,24 mol) **46a** in 240 ml abs. Äthanol unter Feuchtigkeitsausschluss 6 Std. bei RT. gerührt. Danach wurde die Lösung mit konz. Salzsäure kongosauer gestellt, der Alkohol i.RV. abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und 3mal mit 150 ml Äther extrahiert. Die Extrakte wurden über Na₂SO₄ getrocknet und i.RV. eingedampft. Destillation des Rückstandes ergab 32,9 g (81,5%) Ketol **47a**, Sdp. 157°/16 Torr, Smp. 49–50° (Lit. [6]: 80%, Sdp. 158–160°/15 Torr, Smp. 49–51°). – IR. (CCl₄): 3610 (OH frei), 1720 (C=O), 1110 (C–O).

Die Ketole **47b** und **47c** wurden nach [6] bzw. [3] hergestellt.

4-Äthyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (35) wurde aus **47a** nach [3] hergestellt.

4-Isopropenyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (36) wurde nach [3] hergestellt.

4-Phenyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (37) wurde aus **47b** nach [24] hergestellt.

4-Methyl-bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-nitrobenzolsulfonat (1m). 4-Methyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (**34**) wurde wie bei **1a** mit *p*-Nitrobenzolsulfonylchlorid in abs. Pyridin umgesetzt. Aus CCl₄/Hexan 80% vom Smp. 149–150°. – IR. (CHCl₃): 1605 (CC Phenyl), 1525 und 1345 (NO₂), 1175 (R–ONs). – NMR. (CDCl₃): 0,77 (s, 3 H, CH₃); 1,1–2,43 (m, 12 H, 6 CH₂ vom Gerüst); 8,2 (AA'BB', J = 8, J' = 20, 4 H, arom. H).

C₁₅H₁₉NO₅S Ber. C 55,38 H 5,89 N 4,31 S 9,85%
 (325,40) Gef. „ 55,13 „ 6,03 „ 4,10 „ 9,68%

4-Äthyl-bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-nitrobenzolsulfonat (1n). Aus Hexan bei -30° 71% vom Smp. 136–137,5°. – IR. (CHCl₃): 1610 (CC Phenyl), 1530 und 1345 (NO₂), 1175 (R–ONs). – NMR. (CDCl₃): 0,5–2,33 (m, 17 H, 6 CH₂ vom Gerüst und C₂H₅); 8,2 (AA'BB', J = 10, J' = 20, 4 H, arom. H).

C₁₆H₂₁NO₅S (337,40) Ber. C 56,63 H 6,24 N 4,13% Gef. C 56,74 H 6,42 N 4,05%

4-Isopropenyl-bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-nitrobenzolsulfonat (10). Aus CCl₄/Hexan Ausbeute 90%, leicht gelbe Kristalle, Smp. 143–144° (Zers.). – IR. (CHCl₃): 1635 (C=CH₂), 1610 (CC Phenyl), 1530 und 1345 (NO₂), 1175 (R–ONs). – NMR. (CDCl₃): 1,43–2,6 (m, 15 H, 6 CH₂ vom Gerüst und CH₃); 4,63 (s, 2 H, C=CH₂); 8,2 (AA'BB', J = 9, J' = 19, arom. H).

C₁₇H₂₁NO₅S (351,43) Ber. C 58,11 H 6,02 N 3,99% Gef. C 57,97 H 6,16 N 4,14%

4-Phenyl-bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-nitrobenzolsulfonat (1p). Aus CCl₄/Hexan 93% vom Smp. 129° (Zers.). – IR. (CHCl₃): 1610 (CC Phenyl), 1530 und 1345 (NO₂), 1180 (R–ONs). – NMR. (CDCl₃): 2,15 (br. s, 12 H, 6 CH₂ vom Gerüst); 7,24 (s, 5 H, arom. H); 8,2 (AA'BB', J = 8, J' = 18, 4 H, arom. H).

C₂₀H₂₁NO₅S (387,46) Ber. C 62,01 H 5,46 N 3,62% Gef. C 61,88 H 5,49 N 3,59%

4-(1-Hydroxy-1-methyl-äthyl)-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (42). Zu einer unter Argon bereiteten Methyl-lithiumlösung aus 5,55 g (0,8 mol) Lithium und Methylbromid in 20 ml abs. Äther wurden unter starkem Röhren 9,91 g (50 mmol) **7** in 100 ml abs. Äther innert einer Std. getropft. Die resultierende weisse Suspension wurde 18 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend mit 2N HCl hydrolysiert. Danach wurde die wässrige Phase abgetrennt und während 21 Std. kontinuierlich mit Äther extrahiert.

Die vereinigten Ätherphasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Nach Kristallisation aus CCl_4 /Hexan und Sublimation bei $90^\circ/0,1$ Torr 7,94 g (86%) Diol **42**, Smp. 149–151° (zugeschmolzene Kapillare). – IR. (KBr): 3360 (br., OH assoziiert), 1090 (C–O). – NMR. (DMSO-d_6): 1,01 (s, 6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,53 (br. s, 12 H, 6 CH_2 vom Gerüst); 3,68 und 3,99 (2s, 2 H, 2 OH, verschwinden bei Zugabe von D_2O).



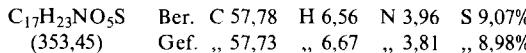
4-(1-Chlor-1-methyl-äthyl)-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (43). In einer verschlossenen Druckflasche wurden 196 ml Methylchlorid bei RT. mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt, mit 5,16 g (28 mmol) **42** versetzt und die Suspension bei RT. unter gelegentlichem Umschwenken stehengelassen. Nachdem alles in Lösung gegangen war (ca. 30 Min.), wurde das Lösungsmittel i.RV. abgedampft, der Rückstand bei 0° aus Hexan kristallisiert und bei $70^\circ/0,005$ Torr sublimiert. Ausbeute 5,64 g (99,5%) **43**, Smp. 136–137°. – IR. (KBr): 3270 (br., OH assoziiert), 1095 (C–O), 1115, 895 und 635 (typische Banden tertiärer Chloride). – NMR. (CDCl_3): 1,41 (s, 1 H, OH, verschwindet bei Zugabe von D_2O); 1,52 (s, 6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,72 (s, 12 H, 6 CH_2 vom Gerüst).



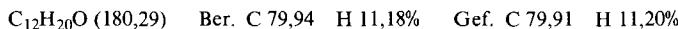
4-Isopropyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (41). – a) Aus **4-Isopropenyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (36)**. Eine Lösung von 1 g (6 mmol) **36** in 10 ml Methanol wurde über 50 mg 10proz. Pd/C hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (ca. 20 Min.) wurde filtriert und das Filtrat i.RV. eingedampft. Der Rückstand wurde bei $50^\circ/0,01$ Torr sublimiert und ergab 929 mg (93%) **41**, Smp. 126–128° (zugeschmolzene Kapillare) (Lit. [3]: 124–127°). – IR. (CHCl_3): 3600 (OH frei), 1080 (C–O).

b) Aus **4-(1-Chloro-1-methyl-äthyl)-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (43)**. Die Lösung von 1,22 g (6 mmol) **43** und 0,56 g (10 mmol) KOH in 15 ml Methanol wurde bei Normaldruck und bei RT. über 0,4 g Raney-Nickel hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel i.RV. abgedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt, 3mal mit Äther extrahiert und 2mal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der vereinigten Extrakte über Na_2SO_4 , Eindampfen i.RV. und Sublimation bei $50^\circ/0,01$ Torr verblieben 920 mg (92%) **41**, das nach Smp. und Misch-Smp. mit dem nach Verfahren (a) hergestellten Produkt identisch war.

4-Isopropyl-bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-nitrobenzolsulfonat (1r). 4-Isopropyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (**41**) wurde wie bei **1a** mit *p*-Nitrobenzolsulfonylchlorid in abs. Pyridin umgesetzt. Aus Hexan bei -70° 75% **1r**, Smp. 145–146° (Zers.). – IR. (CHCl_3): 1610 (CC Phenyl), 1530 und 1345 (NO_2), 1175 (R–ONS). – NMR. (CDCl_3): 0,6–2,4 (m, 19 H, 6 CH_2 vom Gerüst und $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 8,25 ($AA'BB'$, $J=9$, $J'=19$, 4 H, arom. H).

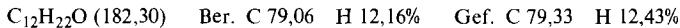


4-(1-Methyl-cyclopropyl)-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (39). Eine Suspension von 8,26 g (130 mmol) Kupferstaub in 28 ml abs. Toluol wurde bei RT. mit 110 mg (0,43 mmol) Jod versetzt und bei RT. solange gerührt, bis die violette Farbe verschwunden war (ca. 5–10 Min.). Nach Zugabe von 2,4 g (14,44 mmol) 4-Isopropenyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (**36**) und 15,47 g (57,76 mmol) Methylenjodid wurde 39 Std. unter Rückfluss erhitzt, wobei nach der gas-chromatographischen Analyse des Gemisches eine ca. 70proz. Umsetzung erreicht wurde. Dieses wurde deshalb nochmals mit 15,47 g (57,8 mmol) Methylenjodid und 8,26 g (130 mmol) über Jod angeätztem Kupferstaub versetzt und weitere 40 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Verdünnung mit 300 ml Äther wurde über Celite filtriert und der Rückstand gut mit Äther nachgewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 , Eindampfen i.RV., Kristallisation aus Hexan bei -70° und Sublimation bei $70^\circ/0,05$ Torr wurden 1,28 g (49%) **39** erhalten, Smp. 137,5–139,5 (zugeschmolzene Kapillare). – IR. (CCl_4): 3620 (OH frei), 3085 und 3010 (CH_2 Cyclopropan), 1105 (C–O). – NMR. (CCl_4): 0,03 (m, 2 H, CH_2); 0,36 (m, 2 H, CH_2); 0,87 (s, 3 H, CH_3); 1,48 (br. s, 12 H, 6 CH_2 vom Gerüst); 1,9 (s, 1 H, OH).

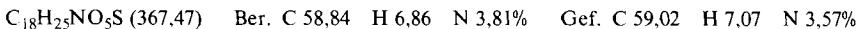


4-t-Butyl-bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (40). Ein Gemisch von 1,46 g (8,09 mmol) **39**, 150 mg PtO_2 und 50 ml Eisessig wurde 4 Tage bei 60° und 4 Atm. im Parr-Apparat hydriert. Das Gemisch wurde heiß über Celite filtriert, das Filtrat mit Wasser verdünnt, 3mal mit Äther extrahiert und die Extrakte einmal mit 2N NaOH und einmal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und i.RV. eingedampft. Kristallisation aus Hexan und Sublimation bei $80^\circ/0,005$ Torr

ergaben 1 g (68%) **40**, Smp. 154,5–155,5° (zugeschmolzene Kapillare). – IR. (CCl_4): 3615 (OH frei), 1095 (C—O). – NMR. (CDCl_3): 0,8 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,36 (s, 1 H, OH); 1,57 (s, 12 H, 6 CH_2 vom Gerüst).

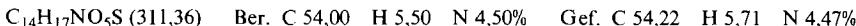


4-Butyl-bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-nitrobenzolsulfonat (1q). Aus Hexan bei –70° 88,5% **1q**, Smp. 155–156°. – IR. (CHCl_3): 1610 (CC Phenyl), 1535 und 1350 (NO_2), 1180 (R—ONs). – NMR. (CDCl_3): 0,77 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,32–2,32 (m, 12 H, 6 CH_2 vom Gerüst); 8,16 ($AA'BB'$, $J=9$, $J'=19$, 4 H, arom. H).



Bicyclo[2.2.2]octan-1-ol (38). 4,92 g (24 mmol) Bromalkohol **21** und 2,43 (43,2 mmol) KOH wurden in 40 ml Methanol gelöst und mit ca. 1,8 g Raney-Nickel unter Normalbedingungen hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde über *Celite* filtriert, mit Methanol gut nachgewaschen und das Filtrat vorsichtig bei 30° eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt, 3mal mit Äther extrahiert und die Extrakte 2mal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung der vereinigten Ätherlösungen über Na_2SO_4 wurde vorsichtig i.R.V. eingedampft. Kristallisation des Rückstandes aus Hexan bei 0° und Sublimation bei 40°/0,17 Torr ergaben 2,73 (90%) **38**, Smp. 216–216,5° (zugeschmolzene Kapillare) (Lit. [20]: 214–215°).

Bicyclo[2.2.2]oct-1-yl-p-nitrobenzolsulfonat (1s). Aus Hexan bei 0° 75%, Smp. 115,5–117°. – IR. (CHCl_3): 1610 (CC Phenyl), 1530 und 1345 (NO_2), 1175 (R—ONs). – NMR. (CDCl_3): 1,4–2,6 (m, 13 H, Gerüstprotonen); 8,17 ($AA'BB'$, $J=9$, $J'=19$, 4 H, arom. H).



LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *C.A. Grob & R. Rich*, Helv. 62, 2793 (1979).
- [2] *J.D. Roberts, W.T. Moreland & W. Frazer*, J. Amer. chem. Soc. 75, 637 (1953).
- [3] *N.B. Chapman, S. Sotheeswaran & K.J. Toyne*, J. org. Chemistry 35, 917 (1970).
- [4] *G. Wiest & H. Glaser*, U.S. Patent 2, 396, 626; Chem. Abstr. 40, 3771 (1946).
- [5] *T. Kutsuma & S. Sugasawa*, Tetrahedron 3, 175 (1958).
- [6] *J. Colonge & R. Vuillemet*, Bull. Soc. chim. France 1961, 2235.
- [7] *E.E. Miklina, N.A. Komarova & M.V. Rubtov*, Chem. Heterocycl. Compounds 5, 210 (1969).
- [8] *E.W. Della & H.K. Patney*, Synthesis 1976, 251.
- [9] *D. Ben-Yshai & A. Berger*, J. org. Chemistry 17, 1564 (1952).
- [10] *J.C. Kauer*, Französisches Patent 1, 345, 138; Chem. Abstr. 60, 14408 (1964); Chem. Abstr. 65, 15249 (1966); Chem. Abstr. 62, 14529 (1965).
- [11] *J. Kopecky & J. Smejkal*, Tetrahedron Letters 1967, 3889.
- [12] *M.J.S. Dewar & R.S. Goldberg*, J. Amer. chem. Soc. 92, 1582 (1970).
- [13] *J. Kopecky & J. Smejkal*, Chemistry & Ind. 1969, 271.
- [14] *H.A. Bruson & T.W. Riener*, J. Amer. chem. Soc. 64, 2850 (1942); ibid. 65, 18 (1943).
- [15] *C.A. Grob, T. Schweizer, P. Wenk & R.S. Wild*, Helv. 60, 482 (1977).
- [16] *P. von R. Schleyer & C.W. Woodworth*, J. Amer. chem. Soc. 90, 6528 (1968); Dissertation *C.W. Woodworth*, Princeton 1969.
- [17] *H.E. Simmons & R.D. Smith*, J. Amer. chem. Soc. 81, 4256 (1959).
- [18] *W. Fischer, C.A. Grob & H. Katayama*, Helv. 59, 1953 (1976).
- [19] *N. Kawabata, M. Naka & S. Yamashita*, J. Amer. chem. Soc. 98, 2676 (1976).
- [20] *C.A. Grob, M. Ohta, E. Renk & A. Weiss*, Helv. 41, 1191 (1958).
- [21] *W.v. E. Doering, M. Levitz, A. Sayigh, M. Sprecher & W.P. Whelan*, J. Amer. chem. Soc. 75, 1008 (1953).
- [22] Beilsteins Handbuch der Chemie 10, 603; II 421.
- [23] *C. Ainsworth*, J. Amer. chem. Soc. 76, 5774 (1954).
- [24] *J.A. Snyder*, zitiert nach Chem. Abstr. 67, 81885 (1967); ibid. 68, 95492 (1968); ibid. 69, 35583 (1968).