

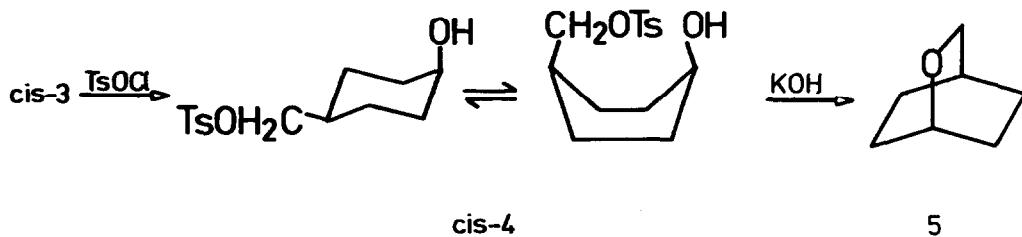
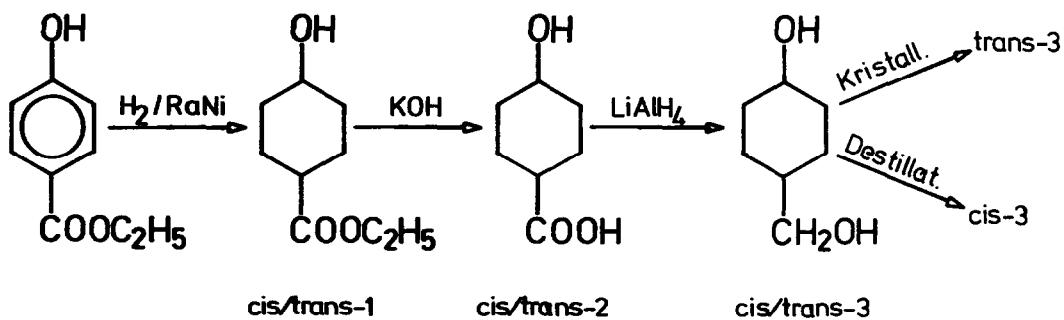
SYNTHESE VON 2-OXABICYCLO [2.2.2.] OCTAN

Woldemar Schneider und Klaus Lehmann
Pharmazeutisches Institut der Universität
Freiburg i.Brsg.

(Received in Germany 16 September 1970; received in UK for publication 22 September 1970)

Innerhalb systematischer Untersuchungen am 2-Azabicyclo [2.2.2.] octan-System^{1,2,3}), kurz Isochinuclidin genannt, war auch die analoge sauerstoffhaltige Verbindung von Interesse. Im Zusammenhang damit stand die Untersuchung der Stereochemie und Reaktivität 1,4.-disubstituierter Cyclohexanderivate^{4,5}), die für die Darstellung derartiger bicyclischer Systeme geeignet sind. Die Veröffentlichung über die erstmalige Synthese von 2-Oxabicyclo [2.2.2.] octan⁶) gibt Veranlassung einige Ergebnisse vorzeitig mitzuteilen.

Da eine Cyclisierung bei 1,4.-disubstituierten Cyclohexanderivaten nur über die Wannenform erfolgen kann, bieten cis-substituierte Derivate die günstigsten Voraussetzungen für eine intramolekulare Reaktion. Die Ausgangssubstanz, cis-4-Hydroxymethylcyclohexanol (cis-3), die Giudici und Bruice⁶) ebenfalls für ihre Synthese einsetzten, wurde auf folgendem Wege hergestellt: (s. Formelschema): Die Druckhydrierung von p-Hydroxybenzoësäureäthylester mit RaNi als Katalysator ergab im Gegensatz zu bisherigen Angaben^{4,7}) nicht den reinen trans-4-Hydroxycyclohexancarbon-säureäthylester (trans-1), sondern ein Gemisch von cis- und trans-1 im Verhältnis ca. 1 : 1. Die gaschromatographische Trennung gelang mit



einer Hyprose SP80-Säule (3,6m, 1/8"). Bei der Verseifung mit wässriger KOH entstand 4-Hydroxycyclohexancarbonsäure (2) (Schmp. 120°), die lange Zeit in der Literatur als trans-Säure bezeichnet wurde 4,7,8,9), bis Hunt und Campbell 10) nachweisen konnten, daß diese Substanz aus einem Gemisch von cis- und trans-2 besteht. Die Reduktion der Hydroxsäure cis/trans-2 mit LiAlH₄ ergab die cis/trans-isomeren 4-Hydroxymethylcyclohexanole (3), die nach 4) leicht zu trennen sind. Aus dem halbfesten Reaktionsprodukt ließ sich das feste trans-3 gut abtrennen und zeigte nach Umkristallisieren einen Schmp. von 104°. Aus dem Rückstand wurde cis-3 durch Destillation i.Vak. erhalten. (Sdp._{0,2} 115-118°) Die selektive Tosylierung der primären OH-Gruppe gelang in stark verdünnter Lösung bei ca. 5°. Während trans-4 als kristallines Produkt

(Schmp. 75-78°) erhalten werden konnte, war eine Reinigung von cis-4 weder durch Destillation noch durch Kristallisation möglich. Das IR-Spektrum des Rohproduktes zeigte aber die erwarteten Banden für OH-Gruppe und Tosylrest. Entsprechend den Versuchen von Clarke und Owen¹¹⁾, die die analoge 1,3-Verbindung cyclisierten, wurde das Rohprodukt cis-4 mit gepulvertem Kaliumhydroxid vermischt und in einer Sublimationsapparatur erwärmt. Bei 70-90° wurde eine kristalline Masse erhalten, die leicht flüchtig war und intensiv nach Campher roch. Die Elementaranalyse entsprach dem berechneten Wert für 2-Oxabicyclo [2.2.2.] octan(5). IR- und NMR-Spektrum bestätigten die Struktur von 5 und stimmten auch mit den Angaben von Giudici und Bruice⁶⁾ überein. Der Schmelzpunkt (122-124°) wurde im zugeschmolzenen Kapillarröhrchen bestimmt. Die Substanz konnte aus keinem der üblichen Lösungsmittel umkristallisiert werden.

Experimentelle Angaben werden zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie seien für die Unterstützung dieser Arbeit gedankt.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. W. Schneider u. R. Dillmann, *Chem. Ber.* 96, 2377 (1963)
2. W. Schneider u. H.J. Dechow, *Arch. Pharmaz.* (Weinheim) 299, 279 (1966)
3. W. Schneider, R. Dillmann u. H.J. Dechow, *Arch. Pharmaz.* 299, 397 (1966)
4. W. Schneider u. A. Hütermann, *Arch. Pharmaz.* 298, 226 (1965)
5. K. Lehmann, Dissertation Freiburg, in Vorbereitung
6. T.A. Giudici u. T.C. Bruice, *J. Org. Chemistry* 35, 2386 (1970)

7. L.N. Owen u. P.A. Robins, J. chem. Soc. (London) 1949, 326
8. R.H. Martin u. R. Robinson, J. chem. Soc. (London) 1943, 491
9. E. Hardegger, Pl.A. Plattner u. F. Blank, Helv.Chim.Acta 27, 793(1944)
10. N.R. Campbell u. J.H. Hunt, J. chem. Soc. (London) 1950, 1379
11. M.F. Clarke u. L.N. Owen, J. chem. Soc. (London) 1950, 2103