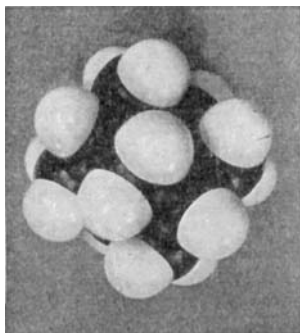


221. Vlado Prelog und Rativoj Seiwerth: Über die Synthese des Adamantans.

[Aus d. Institut für Organ. Chemie d. Techn. Fakultät, Universität Zagreb, Kroatien.]
(Eingegangen am 5. August 1941.)

In dem Diamantraumgitter ist ein eigenartiges, tricyclisches Gerüst von zehn Kohlenstoffatomen enthalten. Es fehlte nicht an Versuchen, zu Verbindungen mit diesem Gerüst, welche man mit dem Namen „diamantoide“ Verbindungen bezeichnete, auf synthetischem Wege zu gelangen¹⁾. Eine besondere Aufmerksamkeit verdient der Kohlenwasserstoff $C_{10}H_{16}$, das *symm.* Tricyclodecan (IV, Abbild. 1), zu welchem man durch Besetzen der freien Kohlenstoff-Valenzen in dem erwähnten Gerüst durch Wasserstoff-Atome gelangt. In einer Arbeit, welche anscheinend wenig beachtet wurde (wenigstens wurde sie von den Fachgenossen, welche sich mit „diamantoiden“ Stoffen befaßten, nicht zitiert), beschrieben Landa und Macháček²⁾ einen Kohlenwasserstoff $C_{10}H_{16}$ aus der Naphtha von Hodonín, dem sie die „diamantoide“ Konstitution IV zuteilten. Die Konstitution wurde aus den auffallenden physikalischen Eigenschaften von R. Lukeš³⁾ intuitiv erfaßt und auch durch röntgenographische Untersuchungen gestützt. Landa und Macháček nannten ihren Kohlenwasserstoff Adamantan⁴⁾, und wir behalten, unter anderem aus Prioritätsgründen, den wohlklingenden Namen bei, obwohl später das Wort Diamantan geprägt wurde.



Abbild. 1. Modell
des *symm.* Tricyclodecans.

Von synthetischen Versuchen hatten nur die Bemühungen Böttgers⁵⁾, zu „diamantoiden“ Verbindungen zu gelangen, Erfolg. Es gelang Böttger, den Bicyclo-[1.3.3]-nonandion-(2.6)-tetracarbonsäure-(1.3.5.7)-tetramethylester von Meerwein und Schürmann⁶⁾ über das Dinatrium-Derivat mit Methylenbromid zu kondensieren und so den Adamantandion-(2.6)-tetracarbonsäure-(1.3.5.7)-tetramethylester, die freie Säure und mehrere ihrer Derivate darzustellen. Die besonderen Eigenschaften dieser Verbindungen⁷⁾ erlaubten keine Decarboxylierung, und auch die Entfernung der Carbonyl-Sauerstoffatome gelang nicht.

Die Schwierigkeiten, auf welche Böttger gestoßen ist, versuchten wir, uns auf seine Erfahrungen stützend, auf folgendem Wege zu umgehen. Statt des Tetracarbonsäure-tetramethylesters nahmen wir als Ausgangsmaterial

¹⁾ Kleinfeller u. Frerichs, Journ. prakt. Chem. [2] **128**, 184 [1933]; Böttger, B. **70**, 314 [1937]; Prelog u. Balenović, B. **73**, 875 [1940].

²⁾ Coll. Trav. chim. Tchécoslovaquie **5**, 1 [1933].

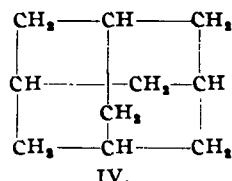
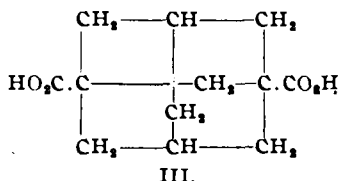
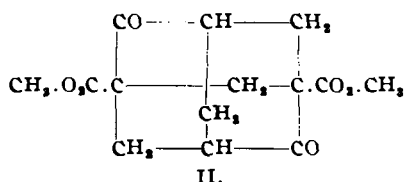
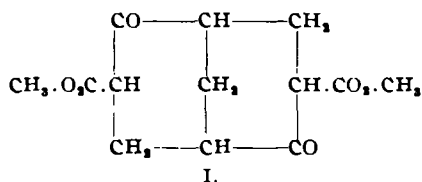
³⁾ Der eine von uns erinnert sich lebhaft der Einzelheiten bei der Auffindung des Adamantans in Prag. Hr. Prof. Dr. Lukeš hat schon damals (1932) die Bicyclo-[1.3.3]-nonan-Derivate Meerweins als geeignetes Material für die Synthese des Adamantans vorgeschlagen.

⁴⁾ Von ἄδμααζ, der Unbesiegbare, woraus das Wort Diamant entstand.

⁵⁾ B. **70**, 314 [1937].

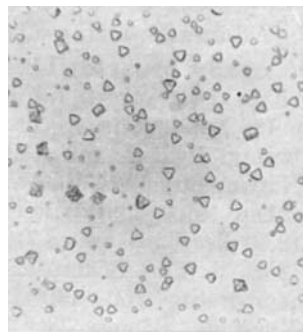
⁶⁾ Journ. prakt. Chem. [2] **104**, 162 usw. [1922]; A. **398**, 196 usw. [1913].

⁷⁾ Bredt, Journ. prakt. Chem. [2] **148**, 221 [1937].



für unsere Versuche den Bicyclo-[1.3.3]-nonandion-(2.6)-dicarbonsäure-(3.7)-dimethylester (I) von Meerwein und Schürmann⁸⁾ und kondensierten sein Dinatrium-Derivat mit Methylenebromid zu Adamantandion-(2.6)-dicarbonsäure-(1.5)-dimethylester (II). Durch Verseifung des Esters mit Essigsäure-Salzsäure erhielten wir daraus die freie Adamantandion-(2.6)-dicarbonsäure-(1.5), welche nach Wolff-Kishner⁹⁾ zu Adamantan-dicarbonsäure-(1.3) (III) reduziert wurde. Die Decarboxylierung dieser Säure mit Kupferbronze bei 400° lieferte uns in schlechter Ausbeute einen Kohlenwasserstoff C₁₀H₁₆, der zweifellos mit dem Adamantan von Landa und Macháček identisch ist, obgleich der direkte Vergleich wegen der Kriegsverhältnisse noch aussteht.

Wir erhielten den synthetischen Kohlenwasserstoff in Form von ungemein flüchtigen, hochschmelzenden, farblosen Krystallen von durchdringendem, charakteristischem Geruch. Die stark lichtbrechenden Krystalle sind unter dem Polarisationsmikroskop optisch vollkommen isotrop und gehören zum tesserale System¹⁰⁾. Bei der Sublimation bilden sich meistens Oktaederflächen (Abbild. 2). Auch andere beobachtete Eigenschaften stimmen mit den Angaben über das natürliche Produkt überein.



Abbild. 2. Synthet. Adamantan
(80-fache Vergrößerung).

Das natürliche Vorkommen eines Kohlenwasserstoffs C₁₀H₁₆ von „diamantoider“ Struktur, dessen Synthese jetzt durchgeführt wurde, ist besonders erwähnenswert. Es steht nun fest, daß in der Natur neben einer großen Gruppe von Terpenen mit Kohlenstoffgerüsten, welche man durch Verknüpfung von Isoprenresten konstruieren kann, auch das Adamantangerüst, allerdings in einem fossilen Produkt, vorkommt.

⁸⁾ A. 898, 233 [1913].

⁹⁾ Es gelang uns interessanterweise nicht die Adamantandion-(2.6)-tetracarbonsäure-(1.3.5.7) Böttgers nach Wolff-Kishner zu reduzieren.

¹⁰⁾ Wir danken Hrn. Dr. L. Barić für die kristallographische Untersuchung. Schon Landa und Macháček betonen, daß von mehreren Hunderttausenden organischer Verbindungen nur sehr wenige im tesserale System kristallisieren.

Beschreibung der Versuche.

Bicyclo-[1.3.3]-nonandion-(2.6)-dicarbonsäure-(3.7)-dimethylester (I).

Das Ausgangsmaterial für unsere Arbeit wurde genau nach den Angaben von Meerwein und Schürmann dargestellt. Nur die Decarboxylierung des Bicyclo-[1.3.3]-nonandion-(2.6)-tetracarbonsäure-(1.3.5.7)-dimethylesters-(3.7) wollen wir etwas eingehender beschreiben, da sich bei Meerwein und Schürmann keine genauen Angaben finden und auch die Ausbeuten nicht erwähnt sind.

31 g des Tetracarbonsäure-dimethylesters wurden in kleinen Anteilen (3—4 g) in einem Ölbad auf 246° genau so lange erhitzt als sich Kohlendioxyd entwickelte, was mit einem aufgesetzten Blasenähler kontrolliert wurde. Sofort nach der Beendigung der Decarboxylierung wurde die heiße Schmelze mit wenig Methylalkohol aufgerührt und im Kühlschrank krystallisieren gelassen. Es wurden nach dem Absaugen 16 g (69% d. Th.) fast farblose Prismen mit dem Schmp. 137° erhalten. Durch einmalige Krystallisation aus Methylalkohol-Aceton erhielten wir die Verbindung in schönen farblosen Prismen mit konstantem Schmp. 140°. Längeres oder zu kurzes Erhitzen sowie das Arbeiten bei höheren Temperaturen verminderte die Ausbeuten beträchtlich.

41.516 mg Sbst.: 88.6 mg CO₂, 22.5 mg H₂O.

C₁₁H₁₆O₄ (268.13). Ber. C 58.24, H 5.98. Gef. C 58.19, H 6.08.

Adamantandion-(2.6)-dicarbonsäure-(1.5)-dimethylester (II).

39.5 g Bicyclo-[1.3.3]-nonandion-(2.6)-dicarbonsäure-(3.7)-dimethylester wurden im Bombenrohr mit einer Natriummethylatlösung aus 6.9 g Natrium in 73 ccm absol. Methylalkohol und mit 60 ccm Methylenbromid 9 Stdn. auf 120° erhitzt. Das Filtrat von dem ausgeschiedenen Natriumbromid wurde zur Trockne verdampft und zu dem halbfüssigen, zähen Rückstand Wasser und Äther gegeben, wobei der Adamantandion-(2.6)-dicarbonsäure-(3.7)-dimethylester ungelöst zurückblieb. Ausb. 10.5 g (25% d. Th.), Schmp. 231°. Für die Analyse wurde im Hochvakuum (Badtemperatur 160—180°) sublimiert. Schneeweiße, meistens sechseckige Krystalle. Schmp. 236° (korr.).

27.510 mg Sbst.: 60.7 mg CO₂, 14.2 mg H₂O.

C₁₄H₁₈O₄ (280.13). Ber. C 59.97, H 5.75. Gef. C 60.18, H 5.77.

Aus der Ätherlösung nach dem Absaugen des Hauptproduktes konnten beträchtliche Mengen nicht umgesetztes Ausgangsmaterial zurückgewonnen werden.

Adamantandion-(2.6)-dicarbonsäure-(1.5).

2.18 g des Dimethylesters wurden 1½ Stdn. unter Rückfluß mit 11 ccm konz. Salzsäure und 22 ccm Eisessig gekocht. Die entstandene klare Lösung wurde dann im Vak. eingedampft, wobei 1.96 g (Ausbeute quantitativ) der etwas gelblichen Säure zurückblieben. Für die Analyse wurde aus Eisessig umkrystallisiert. Die reine Säure krystallisierte in schönen, rhomboederähnlichen, farblosen Krystallen vom Schmp. 286° (korr.).

31.662 mg Sbst.: 66.0 mg CO₂, 13.8 mg H₂O.

C₁₄H₁₈O₄ (252.10). Ber. C 57.09, H 4.79. Gef. C 56.85, H 4.87.

Adamantan-dicarbonensäure-(1.3) (III).

3.41 g der Dioxodicarbonensäure wurden in 10 ccm Methylalkohol gelöst und mit 5.7 ccm Hydrazinhydrat in kleinen Portionen versetzt, wodurch eine gelatinöse Masse entstand. Dem Gemisch wurde eine Natrium-methylat-Lösung aus 2.04 g Natrium in 28 ccm Methylalkohol zugefügt und im Bombenrohr 9 Stdn. auf 195—200° erhitzt. Sodann wurde eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und die Säure mit Salzsäure gefällt. Die Adamantan-dicarbonensäure-(1.3) fiel als farbloses krystallinisches Pulver aus und wurde mit viel Wasser gewaschen. Ausb. 1.58 g (52% d. Th.), Schmp. des rohen Produkts 250—255°. Durch eine Sublimation im Hochvakuum und Krystallisation aus Ameisensäure oder Eisessig wurde die Säure in weichen Nadelchen mit dem konstantem Schmp. 279° (korr.) erhalten.

16.700 mg Sbst.: 39.2 mg CO₂, 10.9 mg H₂O.

C₁₂H₁₆O₄ (224.13). Ber. C 64.25, H 7.20. Gef. C 63.96, H 7.30.

Adamantan (IV)

Die Decarboxylierung der Dicarbonensäure verursachte große Schwierigkeiten, und wir haben ohne besonderen Erfolg viele Versuche im Kleinen durchgeführt, um die besten Reaktionsbedingungen herauszufinden. So verlief die Decarboxylierung der Säure mit Natronkalk oder in Form ihres Bariumsalzes ohne eine Spur von krystallinischem Adamantan zu liefern. Die besten Ergebnisse wurden erhalten, wenn man Dämpfe der freien Säure in einer Röhre langsam durch eine 10 ccm lange Schicht von etwa auf 400° erhitzter, reiner Kupferbronze streichen ließ. Es wurden immer 50 mg der umkrystallisierten Säure auf einmal decarboxyliert, die Luft in der Röhre wurde durch Kohlendioxyd vertrieben. In den entfernten kälteren Teilen der Röhre hinter der Kupferschicht kondensierte sich Adamantan in stark lichtbrechenden kleinen Krystallen, während sich näher an den erhitzten Teilen der Röhre die unveränderte Dicarbonensäure und ein weniger flüchtiger neutraler Stoff ansetzte. Durch Zerschneiden der Röhre wurde die erste grobe Trennung durchgeführt. Das Rohadamantan wurde in wenig Äther aufgenommen und mit n_{10} -Natronlauge gewaschen. Die Ätherlösung wurde dann mit Natrium getrocknet, der Äther abdestilliert und der zurückgebliebene Kohlenwasserstoff durch vorsichtige fraktionierte Sublimation bei gewöhnlichem Druck (Badtemperatur 70°) von einem beigemengten weniger flüchtigen neutralen Stoff getrennt. Es wurden zwei Fraktionen aufgefangen, von welchen die erste flüchtigere ein reineres Produkt darstellte. Aus 650 mg der Dicarbonensäure erhielten wir auf diese Weise insgesamt 9.7 mg Adamantan (2.4% d. Th.). Wegen der großen Flüchtigkeit der Verbindung war die Arbeit mit kleinen Mengen bedeutend erschwert.

Das synthetische Adamantan bildet stark lichtbrechende, optisch vollkommen isotrope Krystalle. Es zeigt einen sehr charakteristischen Geruch nach Campher und Terpentinöl, welcher auch dem natürlichen Kohlenwasserstoff eigen ist. Der Schmelzpunkt des synthetischen Produktes, welcher nur in kurzabgeschmolzenen Capillaren ausgeführt werden kann, liegt bei 252° bis 255°, also etwas niedriger als für das natürliche Adamantan angegeben wurde (268°). Bei der bekannten hohen Depressionskonstante der kugelförmigen Verbindungen und der schwierigen Trennung des Kohlenwasserstoffs von einem beigemengten neutralen Stoff, was nur durch fraktionierte Subli-

mation möglich war, ist das begreiflich. Die Dichte, nach der Schwebemethode bestimmt, liegt zwischen 1.06—1.08 (für das natürliche Produkt wurde etwa 1.07 angegeben).

1.516 mg Sbst.: 4.89 mg CO₂, 1.66 mg H₂O.

C₁₀H₁₆ (136.13). Ber. C 88.15, H 11.85. Gef. C 87.97, H 12.25¹¹⁾.

Beim Kochen mit einer Permanganatlösung ist das synthetische Produkt ebenso wie das natürliche beständig.

Die Decarboxylierung der Adamantan-dicarbonsäure-(1.3) verläuft ebenso schwer wie die Decarboxylierung anderer hydroaromatischer Säuren. Wir befassen uns deswegen mit Versuchen, die Carboxyle in dieser Säure auf anderem Wege zu entfernen. Ebenso beabsichtigen wir, einen direkten Vergleich des synthetischen und natürlichen Kohlenwasserstoffs, sobald uns die Verhältnisse erlauben, zu dem natürlichen Stoff zu gelangen, durchzuführen.

222. Eugen Cerkovnikov und Vlado Prelog: Über eine neue Reihe von spasmolytischen Verbindungen. Die substituierten 4-Aminopiperidine, I. Mitteilung.

[Aus d. Wissenschaftl. Laborat. d. Kaštel A.-G. u. d. Institut für Organ. Chemie d. Techn. Fakultät, Universität Zagreb, Kroatien.]

(Eingegangen am 5. August 1941.)

Es sind in neuerer Zeit mehrere Amine mit papaverin- und atropin-ähnlichen spasmolytischen Eigenschaften dargestellt und untersucht worden¹⁾. In dieser und den folgenden Arbeiten beschreiben wir die Darstellung einer neuen Gruppe solcher Verbindungen, der substituierten 4-Aminopiperidine (I)²⁾, von welchen sich einige als kräftige Spasmolytica erwiesen haben.

Von den möglichen Darstellungsweisen der substituierten 4-Aminopiperidine wählten wir als erste die Reaktion der 1.5-Dibrom-3-amino-pentane, von der allgemeinen Formel II, mit primären Aminen. Diese Reaktion erlaubte uns einerseits die Veränderung des angewandten primären Amins, andererseits kamen auch in der Amino-Gruppe substituierte 1.5-Dibrom-3-amino-pentane zur Anwendung. Da die Kondensation mit den primären aliphatischen, alicyclischen, aromatischen oder auch heterocyclischen³⁾ Aminen durchgeführt werden konnte, ermöglichte sie den Einfluß verschiedenster Substituenten auf die pharmakologische Wirkung zu verfolgen.

¹¹⁾ Für die Ausführung der Mikroanalyse, welche wegen der Flüchtigkeit der Substanz mit gewissen Schwierigkeiten verknüpft war, danken wir Frl. Dipl. phil. A. Solter.

¹⁾ Blicke u. Mitarbb., Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 91, 93, 771, 774 [1939]; Buth, Külz u. Rosenmund, B. **72**, 19 [1939]. Im Handel befindet sich „Octin“ der Knoll A.-G.

²⁾ Es sind schon mehrere Piperidin-Derivate mit spasmolytischen Eigenschaften beschrieben worden: Schaumann, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **196**, 109 [1940]. Das „Dolantin“ der I. G. Farbenindustrie A.-G. ist 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-carbonsäure-(4)-äthylester.

³⁾ S. nachstehende Mitteilung B. **74**, 1658 [1941].