

HERMANN STETTER, JOHANN SCHÄFER und KONRAD DIEMINGER

Über Verbindungen mit Urotropin-Struktur, X¹⁾

Über die Bildung des 1.3-Diaza-adamantan-Ringsystems durch Mannich-Kondensation

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München
und dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 16. Dezember 1957)

ZU-YOONG-KYI und W. WILSON²⁾ erhielten durch Mannich-Kondensation von Dibenzylketon mit Formaldehyd und Ammoniumacetat eine kristallisierte Verbindung, die sie als 1.5-Diphenyl-bispidon-(9) (I) bezeichnen. Es wurde bewiesen, daß es sich hierbei um 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II) handelt. Durch Reduktion von II wurde 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanol-(6) (VI) und 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantan (X) erhalten. Die Reaktionen dieser Verbindungen werden beschrieben.

ZU-YOONG-KYI und W. WILSON²⁾ beschreiben die Herstellung von *N,N'*-Dialkyl-1.5-diphenyl-bispidon-(9) durch Mannich-Kondensation von Dibenzylketon mit primären Aminen und Formaldehyd. In der gleichen Arbeit wird auch die Herstellung des alkylfreien 1.5-Diphenyl-bispidon-(9) (I) durch Kondensation von Dibenzylketon mit Formaldehyd und Ammoniumacetat beschrieben.

Das Auftreten des freien Bispidon I in Gegenwart von Formaldehyd erschien unmerklich, da Bispidin selbst mit Formaldehyd sofort unter Bildung des 1.3-Diaza-adamantans reagiert³⁾. Es bestand demnach die Möglichkeit, daß es sich bei dieser Verbindung nicht um 1.5-Diphenyl-bispidon-(9) (I) sondern in Wirklichkeit um das 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II) handelt. Die von den Autoren beschriebenen Umsetzungen mit Acetanhydrid und Benzolsulfonsäurechlorid zu *N,N'*-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidon-(9) (III) und *N,N'*-Bis-benzolsulfonyl-1.5-diphenyl-bispidon-(9) können nicht als Beweis für das Vorhandensein der Bispidin-Struktur gelten, da auch 1.3-Diaza-adamantan selbst mit *p*-Toluolsulfochlorid unter Eliminierung von Formaldehyd *N,N'*-Ditosyl-bispidin ergibt¹⁾. Wir konnten nunmehr den Beweis für das Vorliegen der 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6)-Struktur erbringen. Für die Struktur spricht:

1. die Elementaranalyse (die berechneten C-Werte für I und II differieren um 0.87%),
2. das Fehlen von aktivem Wasserstoff in der Zerewitinoff-Bestimmung,

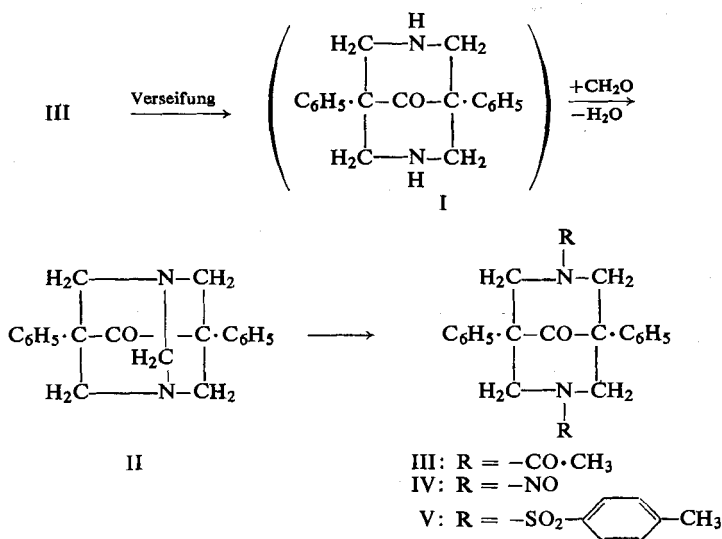
1) IX. Mitteil.: H. STETTER und R. MERTEN, Chem. Ber. **90**, 868 [1957].

2) J. chem. Soc. [London] **1951**, 1706.

3) H. STETTER und H. HENNIG, Chem. Ber. **88**, 789 [1955]; F. GALINOVSKY und H. LANGER, Mh. Chem. **86**, 449 [1955].

3. das Fehlen der für die >NH -Gruppe charakteristischen $\nu(\text{NH})$ -Absorption bei $3000\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$ im IR-Spektrum. Gegen das Vorliegen dieser Struktur schien zu sprechen, daß das durch Acetylierung mit Acetanhydrid erhältliche *N,N'*-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidon-(9) (III) bei der Verseifung mit Salzsäure die Ausgangsverbindung zurückbildet. Dabei ist allerdings zu beachten, daß bei der Verseifung teilweise Zersetzung unter Verfärbung der Lösung stattfindet. Auf Grund der weiteren Untersuchungen ergab sich, daß das primär gebildete 1.5-Diphenyl-bispidon-(9) (I) unter teilweisem Zerfall Formaldehyd zurückbildet, der dann mit I zu dem stabilen 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II) abreagiert.

Durch Einwirkung von salpetriger Säure auf II wurde unter Abspaltung von Formaldehyd *N,N'*-Dinitroso-1.5-diphenyl-bispidon-(9) (IV) erhalten. Die gleiche Reaktionsweise zeigt das 1.3-Diaza-adamantan¹⁾.

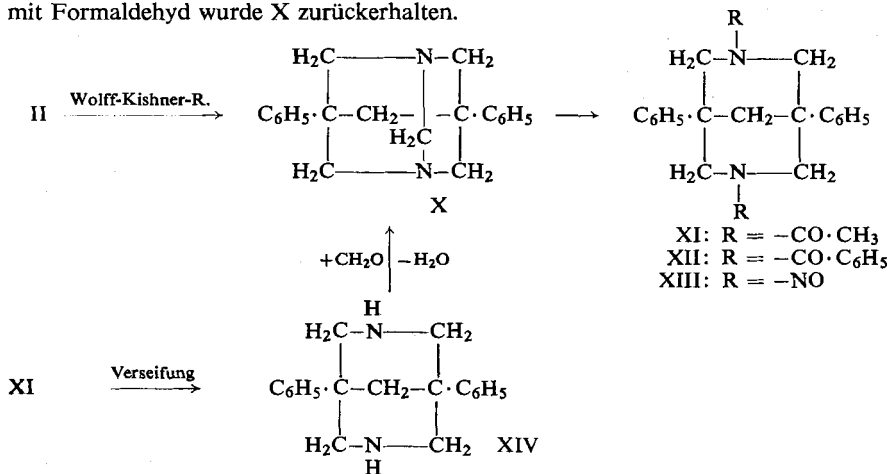


Bei der Lithiumalanat-Reduktion von II entsteht ein Reduktionsprodukt, das auch von S. CHIAVARELLI, S. SETTIMI und H. MAGALHAES ALVES⁴⁾ erhalten wurde und das von diesen Autoren als 1.5-Diphenyl-bispidinol-(9) (IX) beschrieben wird. Bei dieser Verbindung handelt es sich eindeutig um 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanol-(6) (VI). Für diese Struktur sprechen die Elementaranalyse, das Vorhandensein eines aktiven Wasserstoffatoms in der Zerewitinoff-Bestimmung und das Fehlen der $\nu(\text{NH})$ -Absorption im IR-Spektrum.

Ein weiterer wichtiger Beweis für diese Struktur ergibt sich auf folgendem Wege. Durch Einwirkung von Acetanhydrid wurde *N,N'*-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidinol-(9) (VII) erhalten, welches bei der Verseifung mit Salzsäure 1.5-Diphenyl-bispidinol-(9) (IX) selbst liefert. Aus IX läßt sich durch Kondensation mit Formaldehyd 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanol-(6) (VI) zurückbilden. Im IR-Spektrum von IX tritt nunmehr auch die erwartete $\nu(\text{NH})$ -Absorption im Bereich um 3270 cm^{-1} auf.

4) Gazz. chim. ital. 87, 109 [1957].

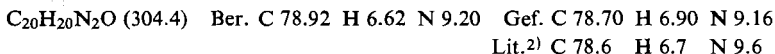
setzung wie der früher mit Bispidin beschriebene¹⁾. Durch Kondensation von XIV mit Formaldehyd wurde X zurückerhalten.



Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die gewährte Sachbeihilfe.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanon-(6) (II): Die Herstellung konnte gegenüber der Literaturvorschrift²⁾ verbessert werden. 10.5 g *Dibenzylketon* werden in 30 ccm Äthanol gelöst und 10 g *Ammoniumacetat* zugegeben, das bei leichtem Erwärmen zum größten Teil in Lösung geht. Nach Zugabe von 7.6 g *Paraformaldehyd* erhitzt man unter Rühren zum schwachen Sieden. Die Lösung färbt sich dabei dunkelrot. Nach etwa 2 Stdn. beginnt die Abscheidung eines krist. Niederschlages. Nach 3 Stdn. ist die Reaktion beendet. Man filtriert den krist. Niederschlag von der noch mäßig warmen Reaktionslösung ab, gibt zum Filtrat nochmals 10 g Ammoniumacetat und erhitzt weitere 2 Stdn. Auf diese Weise erhält man noch eine weitere Kristallfraktion. Die Kristalle werden aus Methanol/Chloroform (5:1) umkristallisiert. Ausb. 8.5 g (59% d. Th.), Schmp. 257°.



N,N'-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidon-(9) (III): Die Herstellung dieser Verbindung konnte ebenfalls gegenüber der Literatur²⁾ vereinfacht und verbessert werden.

Zu 5 g *II* gibt man 20 ccm *Acetanhydrid*, wobei unter starker Erwärkung vollständige Lösung eintritt. Beim Abkühlen erstarrt das ganze Reaktionsgemisch. Tags darauf gibt man Wasser hinzu und läßt unter häufigem Schütteln einen Tag lang stehen. Die abfiltrierten Kristalle werden aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 4.6 g (73% d. Th.), Schmp. 237°.

Verseifung von III: 4 g *III* werden mit 200 ccm halbkonz. Salzsäure 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird das ausgeschiedene Hydrochlorid durch Zugabe von Wasser gelöst und durch Zugabe von 10-proz. Natronlauge die Base gefällt. Durch Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 2.2 g *II* vom Schmp. 257°. Die Identität der Verbindung mit *II* wurde durch Vergleich der IR-Spektren sichergestellt.

N,N'-Ditosyl-1.5-diphenyl-bispidon-(9) (V): 10 g *II* werden in 70 ccm Chloroform gelöst. Nach Zugabe von 18 g *p-Toluolsulfonsäurechlorid*, gelöst in 50 ccm Chloroform, rührt man

mit einer Lösung von 12 g Natriumhydroxyd in 40 ccm Wasser 7 Stdn. unter Eiskühlung, erhitzt noch $\frac{1}{2}$ Stde. unter Rückfluß, säuert nach dem Erkalten mit verd. Salzsäure an, trennt die Chloroformschicht ab und trocknet mit Calciumchlorid. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausb. 14.7 g (71% d. Th.), Schmp. 248°.

$C_{33}H_{32}N_2O_5S_2$ (600.7) Ber. C 65.98 H 5.37 S 10.67 Gef. C 65.93 H 5.47 S 10.59

N,N'-Dinitroso-1.5-diphenyl-bispidon-(9) (IV): Der Lösung von 3 g *II* in verd. Salzsäure fügt man solange Natriumnitrit hinzu, bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Aus Äthanol erhält man farblose kubische Kristalle, die bei 260° (Zers.) schmelzen. Ausb. quantitativ.

$C_{19}H_{18}N_4O_3$ (350.6) Ber. C 65.13 H 5.18 N 15.99 Gef. C 65.34 H 5.43 N 16.02

Anwendung der Zerewitinoff-Reaktion auf II: Die Lösung von 15.340 mg *II* in Anisol wurde bei 21°/728 Torr mit der Grignard-Lösung versetzt und das Reaktionsgemisch 20 Min. geschüttelt. Es wurde kein Methan entwickelt.

5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantanol-(6) (VI)

a) Die Ausbeute bei der Lithiumalanat-Reduktion von *II* konnte durch Verwendung von Tetrahydrofuran als Reaktionsmedium gegenüber der Lit.-Vorschrift⁴⁾ wesentlich verbessert werden.

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter werden 2.4 g Lithiumalanat in 150 ccm absol. Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser siedenden Lösung läßt man innerhalb von 2 Stdn. eine Lösung von 5 g *II* in 300 ccm absol. Tetrahydrofuran zutropfen. Man erhitzt dann noch kurze Zeit und läßt erkalten. Unter Rühren und Kühlung setzt man etwas mehr als die berechnete Menge Wasser hinzu, filtriert von den ausgeschiedenen Hydroxyden heiß ab und extrahiert nochmals mit 150 ccm siedendem Tetrahydrofuran. Die vereinigten Filtrate werden bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Ausb. 4.2 g (83% d. Th.), Schmp. 274° (aus Äthanol).

$C_{20}H_{22}N_2O$ (306.4) Ber. C 78.40 H 7.24 N 9.14 O 5.22 Gef. C 78.60 H 7.18 N 9.21 O 5.23
Lit.⁴⁾ C 77.80 H 7.38 N 9.31

b) 6 g *II* werden in 160 ccm Diäthylenglykol auf 150° erhitzt. Nun gibt man 5 g gepulvertes Natriumhydroxyd hinzu und erhitzt auf 190° (Temp. der Lösung). Nach 2 Stdn. hat die Lösung eine braun-schwarze Farbe angenommen. Beim Erkalten kristallisiert *VI* aus. Man kühlt mit Eis, filtriert die Kristalle ab und wäscht mit Wasser. Aus Äthanol erhält man 4.6 g (76% d. Th.) *VI* vom Schmp. 274°, dessen Identifizierung durch Vergleich der IR-Spektren erfolgte.

c) 5 g *II* werden zu einer Lösung von 0.7 g Natrium in 60 ccm absol. Methanol gegeben und im Einschlußrohr 10 Stdn. auf 170° erhitzt. Man erhält auf diese Weise *VI* vom Schmp. 274° in 93.5-proz. Ausb..

Zerewitinoff-Bestimmung von VI: Die Lösung von 19.356 mg *VI* in Anisol wurde bei 21°/728 Torr 20 Min. mit der Grignard-Lösung geschüttelt. Ber. für 1 Atom aktiven Wasserstoff: 1.41 ccm Methan bei 0°/760 Torr, Gef. 1.29 ccm Methan bei 0°/760 Torr.

N,N'-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidinol-(9) (VII): 5 g *VI* werden mit 20 ccm Acetanhydrid versetzt, wobei innerhalb von 5 Min. alles in Lösung geht. Nach etwa 20 Min. beginnt die Abscheidung von Kristallen, wobei das Reaktionsgemisch nach kurzer Zeit völlig erstarrt. Tags darauf wird die Kristallmasse zerrieben und unter häufigem Umschütteln mit Wasser einen Tag stehengelassen. Die abfiltrierten Kristalle werden aus viel Methanol umkristallisiert. Ausb. 4.2 g (66% d. Th.), Schmp. 262°. Löslich in Chloroform und Eisessig, wenig löslich in Methanol, Äthanol, Aceton, unlöslich in Kohlenstofftetrachlorid, Benzol und Ligroin.

$C_{23}H_{26}N_2O_3$ (378.5) Ber. C 72.99 H 6.93 N 7.40 Gef. C 72.70 H 7.13 N 7.39

1.5-Diphenyl-bispidinol-(9) (IX)

a) In einem Dreihalskolben mit Rührer und Rückflußkühler werden 2 g VII mit 50 ccm halbkonz. Salzsäure unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach 8 Stdn. bringt man den ausgeschiedenen krist. Niederschlag durch Zusatz von Wasser in Lösung. Bei Zugabe von 10-proz. Natronlauge fällt die Base als flockiger Niederschlag aus, der aus Äthanol umkristallisiert werden kann. Ausb. 1.3 g (86% d. Th.); die Verbindung beginnt bei 205° zu schmelzen. Bei weiterem Erhitzen scheiden sich ab 220° wieder Kristalle ab, die erst bei 260–270° schmelzen. Aus einer größeren Menge der über 220° erhitzten Schmelze konnte durch Umkristallisieren aus Äthanol die Verbindung VI vom Schmp. 274° isoliert werden, deren Identität durch Vergleich der IR-Spektren sichergestellt wurde.

Eine analysenreine Probe wurde durch mehrfaches Umkristallisieren aus Äthanol und Tetrahydrofuran erhalten. Sie zeigt das gleiche Verhalten beim Schmelzen. Das Schmelzen begann bei 220°.

$C_{19}H_{22}N_2O$ (294.4) Ber. C 77.52 H 7.53 N 9.52 Gef. C 77.46 H 7.43 N 9.66

b) In einem mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben werden 200 ccm absol. Tetrahydrofuran und 4 g Lithiumalanat gegeben und unter Rühren zum Sieden erhitzt. Man läßt innerhalb von 8 Stdn. eine Lösung von 12 g V in 350 ccm absol. Tetrahydrofuran zutropfen. Nach dem Erkalten setzt man etwas mehr als die berechnete Menge Wasser unter Kühlen und Rühren hinzu. Die ausgeschiedenen Hydroxyde werden abfiltriert und erneut mit 200 ccm Tetrahydrofuran heiß extrahiert. Die vereinigten Filtrate werden bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt und mit Eis gekühlt. Nach dem Abfiltrieren der Kristalle erhält man aus der Mutterlauge durch Einengen noch eine weitere Kristallisation. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 4.5 g (75% d. Th.) IX, welches das oben beschriebene Verhalten beim Schmelzen zeigt.

Kondensation von IX mit Formaldehyd: 2 g IX werden in der nötigen Menge siedenden Äthanol gelöst und mit 0.5 g Paraformaldehyd versetzt. Nach kurzer Zeit scheiden sich Kristalle ab. Man erhitzt noch 1/2 Stde. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten trennt man die Kristalle ab und gewinnt noch eine weitere Kristallfraktion durch Einengen der Mutterlauge. Ausb. quantitativ, Schmp. 274°. Die Identität mit VI konnte durch Vergleich der IR-Spektren sichergestellt werden.

Verseifung von III in Gegenwart von IX: 1 g IX und 400 mg III werden in 100 ccm halbkonz. Salzsäure 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten macht man mit 10-proz. Natronlauge alkalisch. Der ausfallende Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 100 mg reines VI vom Schmp. 274°. Die Identität wurde durch das IR-Spektrum bestätigt.

N,N'-Dinitroso-1.5-diphenyl-bispidinol-(9) (VIII): Zu einer salzsäuren Lösung von 3 g VI werden 5 g Natriumnitrit in kleinen Portionen zugesetzt. Die sich hierbei abscheidende Nitroso-Verbindung wird aus viel Methanol umkristallisiert. Ausb. 3.3 g (93% d. Th.), Schmp. 262–263° (Zers.).

$C_{19}H_{20}N_4O_3$ (352.4) Ber. C 64.76 H 5.72 N 15.90 Gef. C 65.07 H 5.75 N 16.08

5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantan (X): Zu einer Lösung von 20 ccm 85-proz. Hydrazin in 70 ccm Diäthylenglykol gibt man 3 g II und 3 g wasserfreies Natriumacetat und erhitzt 18 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten gießt man in die 3fache Menge Wasser ein und zentrifugiert den schwer filtrierbaren Niederschlag ab. Nadeln vom Schmp. 217–219° (aus Methanol). Ausb. 1.7 g (56.6% d. Th.).

$C_{20}H_{22}N_2$ (290.4) Ber. C 82.72 H 7.64 Gef. C 82.67 H 7.75

Aus der Mutterlauge läßt sich noch eine weitere Menge an *X* erhalten, wenn man Paraformaldehyd zusetzt und kurz aufkocht. Nach etwa 5 Min. fallen von Versuch zu Versuch stark wechselnde Mengen an *X* als seidig glänzende Nadelchen aus.

N,N'-Diacetyl-1.5-diphenyl-bispidin (*XI*): Man löst 2 g *X* in 15 ccm Acetanhydrid, wobei sich nach etwa $\frac{1}{2}$ Stde. die ersten Kristalle abscheiden. Man läßt einen Tag lang bei Zimmertemperatur stehen und erhitzt noch 2 Stdn. auf dem Dampfbad ohne Rücksicht darauf, daß eine leichte Braunfärbung auftritt. Nach Zusatz von Wasser läßt man unter öfterem Rühren einen Tag lang stehen, wobei das ausgeschiedene Öl erstarrt. Ausb. 2.1 g (84% d. Th.), Schmp. 211° (aus Methanol).

$C_{23}H_{26}N_2O_2$ (362.5) Ber. C 76.21 H 7.23 N 7.73 Gef. C 75.08 H 7.13 N 7.77

N,N'-Dibenzoyl-1.5-diphenyl-bispidin (*XII*): In einen Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter gibt man 210 ccm Dioxan und 10 g *X* und erhitzt unter Rückfluß. Sobald eine klare Lösung entstanden ist, gibt man 6 g feingepulvertes Kaliumcarbonat hinzu und darauf unter Rühren eine Lösung von 15 ccm Benzoylchlorid in 20 ccm Dioxan innerhalb von 15 Min. Nach 6 stdg. Sieden unter Rückfluß filtriert man vom Unlöslichen ab und engt das Filtrat ein, wobei sich eine hochviskose Flüssigkeit abscheidet. Man nimmt diese in Äther auf und erhält auf Zugabe von wenig Wasser und starkes Schütteln einen krist. Niederschlag, der aus Methanol/Chloroform (5:1) umkristallisiert werden kann. Ausb. 5.1 g (30.5% d. Th.), Schmp. 249–250°.

$C_{33}H_{30}N_2O_2$ (486.6) Ber. C 81.45 H 6.21 N 5.76 Gef. C 81.30 H 6.10 N 5.84

N,N'-Dinitroso-1.5-diphenyl-bispidin (*XIII*): 2 g *X* werden in verd. Salzsäure gelöst und solange mit kleinen Mengen Natriumnitrit versetzt, bis kein Niederschlag mehr ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus viel Äthanol umkristallisiert. Ausb. 1.9 g (82% d. Th.), Schmp. 245°.

$C_{19}H_{20}N_4O_2$ (336.4) Ber. C 67.84 H 5.99 N 16.66 Gef. C 68.17 H 5.87 N 16.52

1.5-Diphenyl-bispidin (*XIV*): 2 g *XI* werden mit 50 ccm halbkonz. Salzsäure 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten macht man mit Natronlauge alkalisch, wobei ein voluminöser, schwer filtrierbarer Niederschlag ausfällt. Durch Zentrifugieren gelingt es, die Base als obere Schicht abzutrennen. Man kristallisiert aus Methanol um und erhält die Base mit einem Schmp.-Intervall von 110–120°. Ausb. 1.27 g (81% d. Th.). Da sich die Verbindung nur schwer in analysenreine Form bringen ließ, wurde sie durch ihren Kupferkomplex charakterisiert.

Kupferkomplex von *XIV*: 2.5 Moll. *XIV* werden in der notwendigen Menge absol. Methanols gelöst und mit der Lösung von 1 Mol. Kupferacetat in absol. Methanol versetzt. Die Lösung färbt sich sofort tiefblau. Nach dem Abdestillieren des Methanols löst man den Rückstand in Chloroform, filtriert und engt die Lösung bis zur beginnenden Kristallisation ein. Die ausfallenden Kristalle werden mehrfach aus Chloroform umkristallisiert. Schmp. 169–170° (Zers.).

$C_{42}H_{50}CuN_4O_4$ (738.4) Ber. C 68.31 H 6.82 N 7.59 Cu 8.61 Acetat 15.99
Gef. C 68.41 H 6.55 N 7.67 Cu 8.36 Acetat 14.94

Kondensation von *XIV* mit Formaldehyd: *XIV* wird in der gerade notwendigen Menge Methanol in der Siedehitze gelöst und etwas mehr als ein Mol. Paraformaldehyd zugegeben. Nach kurzem Erhitzen fällt ein krist. Niederschlag aus. Nach dem Abfiltrieren und Trocknen beträgt der Schmp. 217–219°. Ausb. quantitativ. Die Verbindung erwies sich als identisch mit 5.7-Diphenyl-1.3-diaza-adamantan (*X*).