

HERMANN STETTER und KARL ZOLLER

Über Verbindungen mit Urotropin-Struktur, XXXII¹⁾**Synthese des 1-Aza-4.6-dioxa-adamantan-Ringsystems**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 20. November 1964)

1.2;4.5-Diepoxy-pentan und sein 3.3-Dimethyl-Derivat setzen sich mit Acetalen von α -Amino-carbonyl-Verbindungen zu *N*-substituierten 3.5-Dihydroxy-piperidinen um, die durch Säuren direkt zu 1-Aza-4.6-dioxa-adamantan sowie dessen 10.10-Dimethyl- und 3-Methyl-Derivat umacetalisiert werden. Die letzte Verbindung ist auch durch Alkylierung von 3.5-Dihydroxy-piperidin mit Bromaceton erhältlich.

Nach R. PAUL und S. TCHELITCHEFF²⁾ lassen sich am Stickstoff substituierte 3.5-Dihydroxy-piperidine durch Einwirkung von primären Aminen auf 1.2;4.5-Diepoxy-pentan (I) erhalten. Wir haben diese Reaktion zum Ausgangspunkt einer Synthese des bisher noch unbekanntenen 1-Aza-4.6-dioxa-adamantan-Ringsystems gemacht.

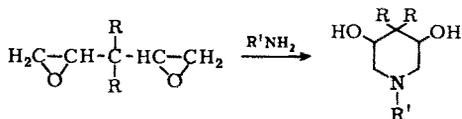
I und das durch Einwirkung von Perbenzoesäure auf 3.3-Dimethyl-pentadien-(1.4) erhaltene 1.2;4.5-Diepoxy-3.3-dimethyl-pentan (II) wurden mit Aminoacetaldehyd-diäthylacetal in 3.5-Dihydroxy-1-[2.2-diäthoxy-äthyl]-piperidin (III) bzw. dessen 4.4-Dimethyl-Analogs (IV) übergeführt. In der gleichen Weise ergab die Einwirkung von 2-Methyl-2-aminomethyl-1.3-dioxolan auf I 3.5-Dihydroxy-1-[2.2-äthylendioxypropyl]-piperidin (V).

Unter dem Einfluß von verdünnter Schwefelsäure wurden aus III, IV und V durch intramolekulare Umacetalisierung bzw. Umketalisierung 14% 1-Aza-4.6-dioxa-adamantan (VIII), 31% von dessen 10.10-Dimethyl- (IX) und 12% des 3-Methyl-Derivats (X) erhalten. Die Verbindungen sind gegenüber wäßrigen Mineralsäuren stabil. 1-Aza-4.6-dioxa-adamantan (VIII) selbst zeigt die für Verbindungen dieser Struktur charakteristische Flüchtigkeit. Als besonders geeignet zu ihrer Charakterisierung erwiesen sich die Methojodide.

Das durch Einwirkung von Benzylamin auf I erhältliche 3.5-Dihydroxy-1-benzyl-piperidin (VI) ergab bei der hydrierenden Abspaltung des Benzylrestes 3.5-Dihydroxy-piperidin (VII). Die Alkylierung von VII mit Bromaceton erwies sich als weitere Möglichkeit zur Herstellung von X. Die geringen Ausbeuten der letzten Stufe auf beiden Synthesewegen dürften darauf zurückzuführen sein, daß bei den *N*-substituierten 3.5-Dihydroxy-piperidinen die für den Ringschluß notwendige *cis*-Form nur in geringen Mengen neben der *trans*-Form vorhanden ist.

¹⁾ XXXI. Mittel.: H. STETTER, J. WEBER und C. WULFF, Chem. Ber. 97, 3488 [1964].

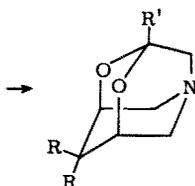
²⁾ Bull. Soc. chim. France 1948, 896.



I: R = H

II: R = CH₃III: R = H; R' = -CH₂-CH(OC₂H₅)₂IV: R = CH₃; R' = -CH₂-CH(OC₂H₅)₂V: R = H; R' = -CH₂-C(CH₃)₂-CH₃VI: R = H; R' = -CH₂-C₆H₅

VII: R = R' = H



VIII: R = R' = H

IX: R = CH₃; R' = HX: R = H; R' = CH₃

Dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, FONDS DER CHEMIE, danken wir für die zur Verfügung gestellten Sachmittel.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1.2;4.5-Diepoxy-3.3-dimethyl-pentan (II): Eine Lösung von 57 g (410 mMol) *Perbenzoesäure* in 1270 ccm Chloroform wird bei 0° mit 18 g (190 mMol) *3.3-Dimethyl-pentadien-(1.4)³⁾* versetzt. Man läßt 4 Std. bei 0° und 12 Std. bei 20° stehen. Anschließend wird mit 200 ccm 5*n* NaOH geschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen und mit Calciumchlorid getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand über eine Kolonne rektifiziert. Ausb. 8.4 g (35%); Sdp.₁₂ 63—67°.

C₇H₁₂O₂ (128.2) Ber. C 65.59 H 9.44 Gef. C 65.39 H 9.22

3.5-Dihydroxy-1-[2.2-diäthoxy-äthyl]-piperidin (III): 5.00 g (50 mMol) *1.2;4.5-Diepoxy-pentan (I)²⁾* und 6.60 g (50 mMol) *Aminoacetaldehyd-diäthylacetal⁴⁾* werden unter Umschütteln im Dampfbad auf 100° erhitzt. Beim Beginn der heftigen Reaktion wird mit Eis gekühlt. Anschließend läßt man die Reaktionsmischung noch 10 Min. im siedenden Wasserbad stehen und destilliert das Reaktionsprodukt i. Vak. Ausb. 10.2 g (88%); Sdp._{0.01} 120—121°.

C₁₁H₂₃NO₄ (233.3) Ber. C 56.63 H 9.94 N 6.00 Gef. C 56.53 H 9.92 N 6.27

3.5-Dihydroxy-4.4-dimethyl-1-[2.2-diäthoxy-äthyl]-piperidin (IV): 6.40 g *II* und 6.60 g *Aminoacetaldehyd-diäthylacetal* werden unter Umschütteln im Ölbad auf 140° erhitzt. Beim Beginn der heftigen Reaktion wird mit Eis gekühlt. Anschließend läßt man die Reaktionsmischung noch 10 Min. bei 100° im Ölbad stehen und destilliert das Reaktionsgemisch i. Vak. Ausb. 10.4 g (80%); Sdp._{0.01} 134—135°.

C₁₃H₂₇NO₄ (261.4) Ber. C 59.74 H 10.41 N 5.36 Gef. C 59.54 H 10.27 N 5.74

³⁾ R. CIOLA und R. L. BURWELL, J. org. Chemistry **23**, 1063 [1958].

⁴⁾ F. FISCHER und H. RIESE, J. prakt. Chem. **12**, 177 [1961].

2-Methyl-2-aminomethyl-1.3-dioxolan⁵⁾: 61.9 g (304 mMol) *Phthalimidoaceton*⁶⁾ und 18.9 g (304 mMol) *Äthylenglykol* werden mit 300 ccm Benzol unter Zusatz einiger Tropfen konz. Schwefelsäure 10 Stdn. am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten neutralisiert man durch Schütteln mit Natriumcarbonatlösung, trennt die benzolische Phase ab, trocknet über Na₂SO₄ und destilliert das Benzol ab. Nach dem Umkristallisieren des Rückstandes aus Methanol erhält man 38.2 g (51 %) 2-Methyl-2-phthalimidomethyl-1.3-dioxolan vom Schmp. 92–93°.

C₁₃H₁₃NO₄ (247.2) Ber. C 63.15 H 5.30 Gef. C 63.39 H 5.44

60 g der *Phthalimidoverbindung* werden im Autoklaven 1 Stde. mit einer Lösung von 12 g NaOH in 250 ccm Wasser auf 130° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch ca. 9 Stdn. mit Äther perforiert. In den Ätherextrakt leitet man solange trockenen Chlorwasserstoff ein, bis die Lösung sauer reagiert. Das ausgeschiedene 2-Methyl-2-aminomethyl-1.3-dioxolan-hydrochlorid wird in wenig heißem Methanol gelöst und durch vorsichtigen Zusatz von Äther wieder gefällt. Man erhält 14.5 g farblose Nadeln, die bei 178° unter Zers. schmelzen.

C₃H₁₂NO₂Cl (153.7) Ber. C 39.09 H 7.87 N 9.12 Gef. C 39.07 H 7.61 N 9.00

21.5 g des Hydrochlorides in 50 ccm Wasser werden mit 4.0 g 0.1 n NaOH versetzt. Die Lösung wird 6 Stdn. mit 100 ccm Äther perforiert. Nach dem Trocknen des Ätherextraktes über KOH destilliert man den Äther ab. Das als Rückstand vom Schmp. 28° bleibende 2-Methyl-2-aminomethyl-1.3-dioxolan kann ohne weitere Reinigung weiterverwendet werden.

3.5-Dihydroxy-1-(2.2-äthylendioxy-propyl)-piperidin (V): 5.8 g 2-Methyl-2-aminomethyl-1.3-dioxolan und 5.0 g I werden wie bei III umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 9.5 g (88 %). Sdp._{0.01} 135–136°.

C₁₀H₁₉NO₄ (217.3) Ber. C 55.28 H 8.82 N 6.45 Gef. C 55.36 H 8.57 N 6.72

3.5-Dihydroxy-1-benzyl-piperidin (VI): 5.3 g (50 mMol) *Benzylamin* und 5.0 g (50 mMol) I werden wie bei III umgesetzt und aufgearbeitet. Ausb. 7.6 g (74 %); Sdp._{0.01} 143°.

C₁₂H₁₇NO₂ (207.3) Ber. C 69.54 H 8.27 N 6.76 Gef. C 69.56 H 8.33 N 6.90

3.5-Dihydroxy-piperidin (VII): 20.7 g VI, in 100 ccm Äthanol gelöst, werden mit 0.5 g Palladium/Kohle-Katalysator versetzt und bei 45° unter Normaldruck bis zur Aufnahme von 2.24 l Wasserstoff hydriert (etwa 8 Stdn.). Nach dem Abfiltrieren des Katalysators destilliert man das Lösungsmittel ab und fraktioniert den Rückstand i. Vak. Ausb. 9.4 g (80 %); Sdp.₂ 130–132°.

C₅H₁₁NO₂ (117.2) Ber. C 51.26 H 9.46 N 11.96 Gef. C 51.38 H 9.59 N 12.05

1-Aza-4.6-dioxa-adamantan (VIII): 7.0 g III in 50 ccm 25-proz. Schwefelsäure werden 3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Erkalten gibt man Natronlauge bis zur deutlich alkalischen Reaktion zu und perforiert 48 Stdn. mit Petroläther. Der nach dem Abdestillieren des Petroläthers verbleibende feste Rückstand wird durch Sublimation gereinigt und aus Petroläther umkristallisiert. Ausb. 0.60 g (14 %); Schmp. 223° (im zugeschmolzenen Röhrchen).

C₇H₁₁NO₂ (141.2) Ber. C 59.55 H 7.85 N 9.92 Gef. C 59.61 H 7.94 N 9.82

Das zur Charakterisierung hergestellte *Methojodid* läßt sich aus Äthanol umkristallisieren. Schmp. 300° (Zers.).

C₈H₁₄NO₂J (283.1) Ber. C 33.91 H 4.98 N 4.95 Gef. C 33.64 H 4.97 N 4.84

⁵⁾ Die Vorschrift stammt aus der Diplomarb. von K. P. DUESING (Techn. Hochschule Aachen 1963).

⁶⁾ S. GABRIEL und J. COLMAN, Ber. dtsh. chem. Ges. **35**, 3806 [1902].

10.10-Dimethyl-1-aza-4.6-dioxa-adamantan (IX): 9.0 g *IV* werden mit 50 ccm 25-proz. Schwefelsäure 6 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Die Aufarbeitung wie bei VIII liefert bei Sdp.₁₁ 104–105° eine farblose Flüssigkeit, die zu Kristallen vom Schmp. 63° erstarrt. Ausb. 1.8 g (31%). Zur Charakterisierung wurde das *Methojodid* hergestellt. Aus Äthanol/Wasser farblose Kristalle vom Schmp. 350° (Zers.).

C₁₀H₁₈NO₂J (311.2) Ber. C 38.60 H 5.83 N 4.50 Gef. C 38.52 H 5.81 N 4.39

3-Methyl-1-aza-4.6-dioxa-adamantan (X)

a) 9.5 g *V* werden mit 50 ccm 25-proz. Schwefelsäure 3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Bei der Aufarbeitung wie unter VIII destilliert man den nach Abziehen des Petroläthers verbleibenden Rückstand in einer mit Trockeneis gekühlten Kurzweg-Apparatur. Man erhält farblose Kristalle, die bei ca. 20° zerfließen. Ausb. 0.80 g (12%). Zur Charakterisierung wurde das *Methojodid* hergestellt. Schmp. 300° (aus Äthanol).

C₉H₁₆NO₂J (297.1) Ber. C 36.38 H 5.43 N 4.71 Gef. C 36.22 H 5.35 N 4.55

b) 11.7 g (100 mMol) *VII* werden in 40 ccm absol. Äthanol gelöst. Nach Zugabe von 12 g (110 mMol) wasserfreiem Natriumcarbonat tropft man unter Eiskühlung eine Lösung von 13.7 g (100 mMol) Bromaceton in 20 ccm absol. Äthanol zu. Man rührt dann noch 1 Stde. bei 20° und läßt 12 Stdn. stehen. Nach dem Absaugen des Niederschlages engt man das Filtrat i. Vak. ein. Der Rückstand wird mit 50 ccm 25-proz. Schwefelsäure versetzt und 3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Die weitere Aufarbeitung wie unter a) ergibt 1.5 g (10%) *X*. Das so hergestellte *Methojodid* stimmt nach Analyse und IR-Spektren mit dem nach a) erhaltenen überein.