

Hermann Stetter und Hans Günter Thomas

Über Verbindungen mit Urotropin-Struktur, XXXIV¹⁾

Herstellung und Säurespaltung des Adamantantrions-(2.4.6)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 11. August 1965)

■
Ausgehend von Adamantandion-(4.8)-carbonsäure-(2)-methylester wurde in einer 7-Stufen-Reaktion Adamantantrion-(2.4.6) erhalten. Die Säurespaltung dieses Triketons lieferte 1-[2-Carboxy-äthyl]-cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(5), deren Konstitution durch eine unabhängige Synthese sichergestellt wurde.

■
Die früher beschriebene²⁾ Ringschlußreaktion zu Adamantandion-(4.8)-carbonsäure-(2)-methylester (**1**) konnte verbessert werden. Ausgehend von diesem Ester gelang die Herstellung des Adamantantrions-(2.4.6) (**8**).

Im ersten Schritt dieser Reaktionsfolge wurden die Ketogruppen durch Acetalisierung geschützt. Während die übliche Acetalisierung mit Äthylenglykol unter Säurekatalyse versagte, konnte die Acetalbildung mit Orthoameisensäureester zu 4.4.8.8-Tetraäthoxy-adamantan-carbonsäure-(2)-methylester (**2**) ohne Schwierigkeiten erreicht werden. Die Lithiumalanat-Reduktion dieses Esters ergab 4.4.8.8-Tetraäthoxy-2-hydroxymethyl-adamantan (**3**), dessen Verseifung zu 2-Hydroxymethyl-adamantandion-(4.8) (**4**) führte.

Alle Versuche, durch direkte Dehydratisierung oder auf dem Wege über die Tschugaeff-Reaktion zu 2-Methylen-adamantandion-(4.8) (**7**) zu gelangen, schlugen fehl. Dagegen gelang die Herstellung dieser Verbindung durch Bromwasserstoffabspaltung aus 2-Brommethyl-adamantandion-(4.8) (**6**), das seinerseits nach Veresterung von **4** mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zum *p*-Toluolsulfonsäureester **5** und Austausch des Tosyl-Restes gegen Brom mit Lithiumbromid in Aceton zugänglich ist. Die Bromwasserstoffabspaltung gelang mit Äthyl-dicyclohexyl-amin nach Hünig und Kiessel³⁾. Die Ozonolyse des 2-Methylen-adamantandions-(4.8) (**7**) ergab in glatter Reaktion Adamantantrion-(2.4.6) (**8**).

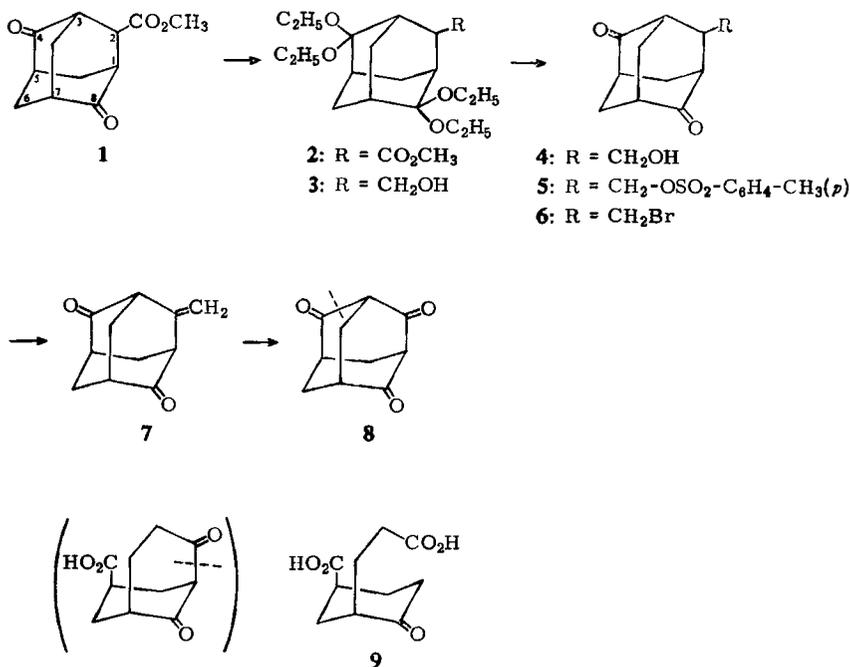
Da es sich bei diesem Triketon um ein völlig symmetrisches, nichtenolisierbares β -Triketon handelt, interessierte uns der Verlauf der Säurespaltung, die entsprechend der früher⁴⁾ gefundenen Arbeitsweise mit konstant siedender Salzsäure durchgeführt wurde. Obwohl mehrere Möglichkeiten der Spaltung bestehen, wurde als einziges Reaktionsprodukt 1-[2-Carboxy-äthyl]-cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(5) (**9**) erhalten. Die Struktur konnte durch eine unabhängige Synthese sichergestellt werden.

1) XXXIII. Mittel.: H. Stetter, J. Gärtner und P. Tacke, Chem. Ber. **98**, 3888 (1965).

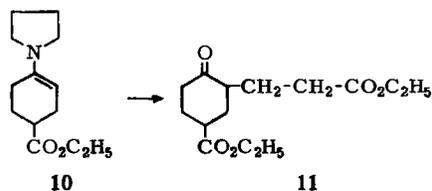
2) H. Stetter und H. Held, Liebigs Ann. Chem. **658**, 151 (1962).

3) S. Hünig und M. Kiessel, Chem. Ber. **91**, 380 (1958).

4) H. Stetter und H. Rauhut, Chem. Ber. **91**, 2543 (1958).



Dazu wurde Cyclohexanon-(4)-carbonsäure-(1)-äthylester mit Pyrrolidin in das Enamin **10** übergeführt. Dessen Umsetzung mit Acrylsäure-äthylester, analog der entsprechenden Reaktion beim Enamin des Cyclohexanons⁵⁾ durchgeführt, führte zum Diäthylester **11**, aus dem die gesuchte Ketodicarbonsäure **9** durch Verseifen erhalten wurde. Diese Säure erwies sich in allen Eigenschaften als identisch mit dem durch Abbau des Adamantantrions-(2.4.6) (**8**) erhaltenen Reaktionsprodukt. Die Frage, um welches der denkbaren Isomeren es sich bei dieser auf verschiedenen Wegen erhaltenen Verbindung handelt, muß offen bleiben, da offensichtlich unter den angewandten Reaktionsbedingungen Isomerisierung erfolgt sein kann.



Wir danken dem *Verband der Chemischen Industrie, Fonds der Chemie*, für die gewährten Sachmittel. Weiterer Dank gilt Fräulein *A. Harder* für ihre verständnisvolle und fleißige Hilfe.

⁵⁾ G. Storck, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz und R. Terrell, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 207 (1963).

Beschreibung der Versuche

Adamantandion-(4.8)-carbonsäure-(2)-methylester (1): Die ursprüngliche Vorschrift²⁾ wurde durch folgende Arbeitsweise verbessert: 40 g *Bicyclo[3.3.1]nonandion-(2.6)*²⁾ werden in einem 1000-ccm-Rundkolben, der mit einem Wasserabscheider versehen ist, mit 320 ccm absol. Benzol, 60 g *Pyrrolidin* und einer Spatelspitze *p-Toluolsulfonsäure* unter Rückfluß erhitzt (Badtemp. 135–140°). Nach ca. 2 Stdn. ist die Wasserabscheidung beendet. Die Badtemp. wird auf 95–100° erniedrigt, überschüss. Benzol und Pyrrolidin werden i. Vak. abdestilliert. Der hellgelbe, ölige Rückstand wird sofort mit 240 ccm absol. Chloroform versetzt und der Wasserabscheider gegen einen Anschütz-Aufsatz mit Rückflußkühler und Tropftrichter ausgetauscht. Sobald die Lösung zu sieden beginnt, wird innerhalb von 2 Stdn. bei einer Badtemp. von 100° gleichmäßig eine Lösung von 30 g *Dibromessigsäure-methylester* in 80 ccm absol. Chloroform zugetropft. Dabei wird die Lösung tiefrot. Nach beendeter Zugabe wird noch weitere 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Man läßt dann bei Raumtemp. über Nacht stehen und erhitzt 45 Min. mit 160 ccm 10-proz. Salzsäure unter Rückfluß. Nach dem Erkalten trennt man die Chloroformschicht ab und extrahiert noch zweimal mit je 80 ccm Chloroform. Die vereinigten Extrakte werden dreimal mit je 100 ccm Wasser gewaschen, mit CaCl_2 getrocknet und i. Vak. eingeeengt. Der feste Rückstand wird i. Hochvak. destilliert. Neben einer sehr geringen Menge an unverbrauchtem Dibromessigestere erhält man bei $\text{Sdp}_{0,01}$ 130–150° ca. 6–7 g des unveränderten Diketons und bei $\text{Sdp}_{0,01}$ 150–170° im Metallbad (Badtemp. von 160 bis 200° ansteigend) 12–13 g **1**, das in der Vorlage erstarrt. Der rohe Ester hat nach einmaligem Umkristallisieren aus der gleichen Gewichtsmenge Isopropylalkohol den Schmp. 115–120° und ist zur Weiterverarbeitung geeignet.

Verseifung von 1 zur Adamantandion-(4.8)-carbonsäure-(2): 3.0 g **1** werden mit 15 ccm konz. Salzsäure 10 Stdn. unter leichtem Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i. Vak. wird der feste Rückstand aus 1.4-Dichlorbutan bei 120–130° umkristallisiert. Ausb. 80%, Schmp. 228–230°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (208.2) Ber. C 63.45 H 5.81 Gef. C 63.09 H 5.76

4.4.8.8-Tetraäthoxy-adamantan-carbonsäure-(2)-methylester (2): 15.0 g **1**, 30 ccm absol. Äthanol und 30 ccm reiner *Orthoameisensäure-triäthylester* werden mit 3 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt, wobei nach kurzer Zeit Erwärmung auftritt. Nach 12stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wird noch 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Aus der auf –25° abgekühlten Lösung kristallisiert innerhalb weniger Stdn. der acetalisierte Ester aus. Er kann aus Ligroin (60–80°) umkristallisiert werden. Ausb. 20.6 g (83%), Schmp. 102°.

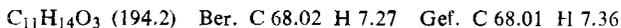
$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_6$ (370.5) Ber. C 64.84 H 9.25 Gef. C 65.16 H 9.25

4.4.8.8-Tetraäthoxy-2-hydroxymethyl-adamantan (3): Zu einer Lösung von 2.0 g *Lithiumalanat* in 100 ccm absol. Äther tropft man unter Rühren eine Lösung von 15.0 g **2** in 80 ccm absol. Äther und rührt dann weitere 8 Stdn. unter Rückfluß. Nach Stehenlassen über Nacht wird überschüss. Lithiumalanat mit gesätt. Na_2SO_4 -Lösung zersetzt, wobei man unter Rühren nur soviel der Na_2SO_4 -Lösung zugibt, bis sich der Hydroxid-Niederschlag zusammenballt und eine klare Lösung entsteht. Die klare Ätherlösung wird dekantiert und der Äther abdestilliert. Es bleibt ein klarer, glasiger Rückstand, der auf Zusatz von wenig Ligroin zur Kristallisation gebracht werden kann. Ausb. 12.5 g (90%), Schmp. 60–70°.

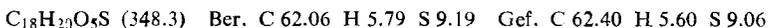
$\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (342.5) Ber. C 66.63 H 10.01 Gef. C 66.59 H 9.85

2-Hydroxymethyl-adamantandion-(4.8) (4): 16.5 g **3** werden in 100 ccm halbkonz. Salzsäure 1 Stde. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten neutralisiert man mit Natronlauge gegen Phenolphthalein, extrahiert die wäßr. Lösung 5 Stdn. mit Chloroform,

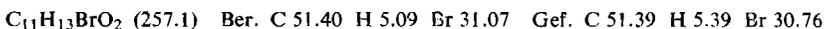
bringt den Auszug zur Trockne und sublimiert den Rückstand. Die Verbindung läßt sich nur schwierig umkristallisieren. Aus Aceton 7.8 g (82%) vom Schmp. 212–215°.



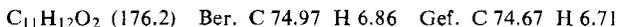
p-Toluolsulfonsäureester von **4** (**5**): 4.0 g **4** in 30 ccm absol. Pyridin werden unter Eiskühlung und Rühren innerhalb von 30 Min. mit 5.0 g *p*-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 10 Stdn. bei 0° und weitere 10 Stdn. bei Raumtemp. aufbewahrt, dann unter Eiskühlung in 200 ccm verd. Salzsäure eingerührt, der ausgefallene Ester abgesaugt und nach gründlichem Waschen mit Wasser im Trockenschrank bei 110° getrocknet. Ausb. 6.2 g (90%), Schmp. 160–162° (aus Aceton).



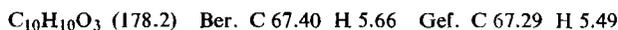
2-Brommethyl-adamantandion-(4.8) (**6**): Eine Lösung von 6.0 g **5** in 100 ccm absol. Aceton wird mit einer Lösung von 1.7 g LiBr in 50 ccm Aceton 12 Stdn. in einem Glasautoklaven auf 120° erhitzt und dann die auf –25° abgekühlte Reaktionslösung von dem ausgeschiedenen Lithiumsalz abgetrennt und eingedampft. Der feste Rückstand wird mit Benzol ausgekocht und die Benzollösung in der Hitze mit Ligroin bis zur beginnenden Trübung versetzt. Beim Abkühlen auf ca. –20° kristallisiert **6** in kurzen Nadelchen aus. Ausb. 3.3 g (75%).



2-Methylen-adamantandion-(4.8) (**7**): 8.0 g **6** werden mit 15 g Äthyl-dicyclohexyl-amin 15 Stdn. unter Stickstoff auf 190° (Badtemp.) erhitzt. Dabei sublimiert eine geringe Menge des Reaktionsproduktes in den Kühler. Das Gemisch wird mit verd. Salzsäure und Benzol behandelt und dann mit Benzol/Äther perforiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man einen Rückstand, der sublimiert und darauf aus Aceton/Ligroin umkristallisiert wird. Ausb. 2.5 g (45%), Schmp. 163–164°.



Adamantantrion-(2.4.6) (**8**): In die Lösung von 800 mg **7** in 40 ccm reinstem Essigsäure-äthylester leitet man bei –80° trockenes Ozon ein, bis in einer nachgeschalteten Waschflasche aus einer 5-proz. KJ-Lösung die Jodausscheidung beginnt. Zur Entfernung des überschüss. Ozons leitet man einen trockenen Stickstoffstrom hindurch und hydriert das Ozonid unter Zusatz von 300 mg Palladium auf A-Kohle (ca. 5 Min.). Nach Abdestillieren des Essigesters bleibt ein fester Rückstand, der i. Vak. sublimiert wird. Aus Benzol/Petrol-äther 500 mg (62%), Schmp. 296–300°. Eine analysenreine Probe erhält man aus Benzol. Schmp. 302–304°.



1-Pyrrolidino-cyclohexen-(1)-carbonsäure-(4)-äthylester (**10**): 53.4 g Cyclohexanon-(4)-carbonsäure-(1)-äthylester⁶⁾ in 300 ccm Benzol und 25 ccm Pyrrolidin werden unter Zusatz einer Spatelspitze Katalysator⁷⁾ am Wasserabscheider unter Rückfluß erhitzt. Nach einer Stde. haben sich 5.7 ccm Wasser abgeschieden. Der Katalysator wird sodann abfiltriert, Benzol und überschüss. Pyrrolidin werden i. Vak. abdestilliert und der Rückstand i. Hochvak. destilliert. Ausb. 45.0 g (72%), Sdp._{0.1} 121°.

1-[2-Carboxy-äthyl]-cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(5)-diäthylester (**11**): Aus 127 g Cyclohexanon-(4)-carbonsäure-(1)-äthylester wird, wie oben beschrieben, das Enamin **10** hergestellt und dieses ohne vorherige Destillation in 300 ccm Chloroform gelöst. Zu dieser Lösung wird unter Rückflußkochen innerhalb einer Stde. eine Lösung von 85 ccm Acrylsäure-äthylester in 80 ccm absol. Chloroform getropft und dann noch 5 Stdn. unter Rückfluß er-

⁶⁾ A. S. Lindsey, J. chem. Soc. [London] 1958, 3222.

⁷⁾ Montmorillonit-Katalysator K-10 der Firma Süd-Chemie AG, München.

hitzt. Nach Stehenlassen über Nacht setzt man 300 ccm 10-proz. *Salzsäure* zu, erhitzt 30 Min. unter Rückfluß, trennt nach Erkalten die Schichten und schüttelt die wäßr. Phase noch zweimal mit je 80 ccm Chloroform aus. Die vereinigten Chloroformextrakte werden dreimal mit je 150 ccm Wasser gewaschen, über CaCl_2 getrocknet und zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird i. Vak. fraktioniert. Ausb. 138 g (68%), Sdp._{0,1} 136–138°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5$ (270.3) Ber. C 62.20 H 8.20 Gef. C 61.84 H 8.21

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 104–106° (aus Essigsäure-äthylester/Äthanol).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_8$ (450.4) Ber. C 53.33 H 5.82 N 12.44 Gef. C 53.02 H 5.83 N 12.39

1-[2-Carboxy-äthyl]-cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(5) (9): a) 10 g 11, 25 ccm Eisessig und 15 ccm halbkonz. *Salzsäure* werden 12 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Wassers und der Essigsäure wird der Rückstand aus Essigsäure-äthylester und darauf aus Essigsäure-äthylester/Toluol umkristallisiert. Ausb. 5.5 g (91%), Schmp. 127°.

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (214.2) Ber. C 56.07 H 6.59 Gef. C 56.37 H 6.75

b) 400 mg 8 werden mit 8 ccm konz. *Salzsäure* 7 Stdn. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die Lösung wird dann mit Wasser verdünnt und mit Äther perforiert. Nach Abdestillieren des Äthers bleibt ein öliger Rückstand, der nach einiger Zeit kristallin erstarrt. Die auf diesem Wege erhaltene *Säure* erwies sich in allen Eigenschaften, insbesondere auch im IR-Spektrum als identisch mit einem nach a) erhaltenen Präparat.

[393/65]