

Hermann Stetter und Jürgen Gärtner

Über Verbindungen mit Urotropin-Struktur, XXXV<sup>1)</sup>

## Herstellung und Ringschlußreaktionen des 3.7-Dimethylen-bicyclo[3.3.1]nonans

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 3. September 1965)

Durch Wittig-Reaktion wurde aus 3-Methylen-bicyclo[3.3.1]nonanon-(7) 3.7-Dimethylen-bicyclo[3.3.1]nonan (**1**) hergestellt. Diese Verbindung ermöglicht bei Säurekatalyse sehr leicht verlaufende Ringschlüsse zum Adamantan-Ringsystem unter Bildung von in 3-Stellung substituierten 1-Methyl-adamantanen. Die Einwirkung von Quecksilberacetat und Brom führte nach dem gleichen Mechanismus zu 3-Hydroxy-1-acetoxymethyl-adamantan (**7**) und 3-Brom-1-brommethyl-adamantan (**8**). Mit Kupfer(I)-chlorid und Silbernitrat wurden stabile  $\pi$ -Komplexe erhalten.

In einer früheren Veröffentlichung<sup>2)</sup> haben wir über Ringschlußreaktionen des 3-Methylen-bicyclo[3.3.1]nonanon-(7) zu 1.3-disubstituierten Adamantanen berichtet. Wir haben nunmehr ausgehend von diesem ungesättigten Keton mit Hilfe der Wittig-Reaktion 3.7-Dimethylen-bicyclo[3.3.1]nonan (**1**) hergestellt. Bemerkenswert ist, daß die Umsetzung mit Triphenylphosphonium-methylid unter den üblichen Bedingungen nicht gelang. Erst bei 190° im Autoklaven führte die Reaktion zum Erfolg.

Das Dimethylen-bicyclo[3.3.1]nonan **1** sollte ähnlich wie das 3-Methylen-bicyclo[3.3.1]nonanon-(7) Ringschlußreaktionen zum Adamantan-Ringsystem ermöglichen. Tatsächlich konnte bei Einwirkung von wäßrigen Mineralsäuren in glatter Reaktion 3-Hydroxy-1-methyl-adamantan (**2**) erhalten werden. Auch hier konnte für das als Zwischenstufe entstehende Carbonium-Ion die Möglichkeit des Abreagierens mit anderen nucleophilen Partnern erwartet werden.

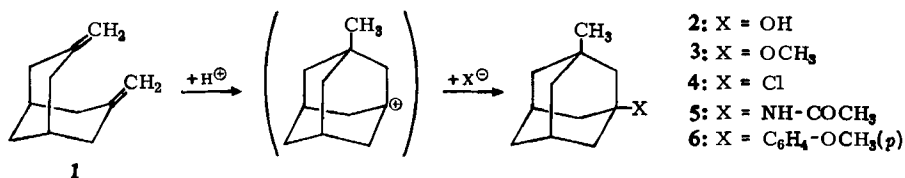
Dementsprechend konnte bei Einwirkung von Säuren in Methanol 3-Methoxy-1-methyl-adamantan (**3**) isoliert werden. Mit Chlorwasserstoff bildete sich spontan 3-Chlor-1-methyl-adamantan (**4**) und mit Acetonitril unter den Bedingungen der Ritter-Reaktion 3-Acetamino-1-methyl-adamantan (**5**).

Die Möglichkeit, den Ringschluß mit der aromatischen Substitution zu koppeln, zeigt die säurekatalysierte Reaktion von **1** in Anisol als Lösungsmittel, die zu 1-Methyl-3-[*p*-methoxy-phenyl]-adamantan (**6**) führt.

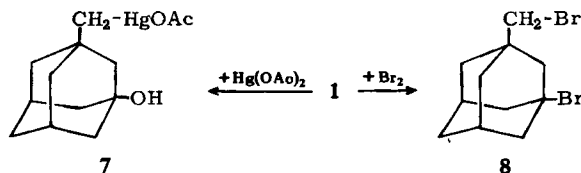
1) XXXIV. Mitteil.: H. Stetter und H. G. Thomas, Chem. Ber. **99**, 920 (1966), vorstehend; s. auch vorläuf. Mitteil.: H. Stetter, J. Gärtner und P. Tacke, Angew. Chem. **77**, 171 (1965); Angew. Chem. internat. Edit. **4**, 153 (1965).

2) H. Stetter, J. Gärtner und P. Tacke, Chem. Ber. **98**, 3888 (1965).

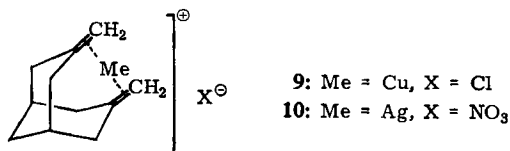
Mit Quecksilberacetat wurde ebenfalls unter Ringschluß 3-Hydroxy-1-acetoxymethyl-adamantan (7) erhalten, das mit Jod 3-Hydroxy-1-jodmethyl-adamantan lieferte. Durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Alkali entstand hieraus 3-Hydroxy-1-methyl-adamantan (2).



Interessant ist das Verhalten des 3.7-Dimethylen-bicyclo[3.3.1]nonans (1) gegen Brom. Es wird in schneller Reaktion nur ein Mol. Brom aufgenommen, wobei unter gleichzeitigem Ringschluß 3-Brom-1-brommethyl-adamantan (8) entsteht. Dieser leicht verlaufende Ringschluß ist verständlich, wenn man den Mechanismus der elektrophilen Bromaddition an Olefine berücksichtigt. Die Struktur 8 wurde durch Dehalogenierung mit katalytisch erregtem Wasserstoff zum 1-Methyl-adamantan bewiesen.



Die besonderen sterischen Verhältnisse beim Dimethylen-bicyclo[3.3.1]nonan 1 veranlaßten uns, die Fähigkeit dieses Diolefins zur Bildung von  $\pi$ -Komplexen zu prüfen. Tatsächlich erhält man beim Zusammengeben einer Lösung von 1 mit Lösungen von Kupfer(I)-chlorid oder Silbernitrat die gut kristallisierten  $\pi$ -Komplexe 9 und 10, die sich ohne Zersetzung aus siedendem Essigsäure-äthylester umkristallisieren lassen, und die auch beim Erhitzen kein Diolefin abspalten. Diese Beständigkeit ist besonders im Falle des Kupfer(I)-Komplexes bemerkenswert, da die bisher bekannten Komplexe sehr instabil sind<sup>3)</sup>. Mit Zinkstaub erhält man das Diolefin unverändert zurück. Zweifellos ist die hohe Stabilität bedingt durch die günstigen sterischen Verhältnisse. Um so überraschender war der Befund, daß es nicht gelang, mit anderen Schwermetallen ähnliche  $\pi$ -Komplexe zu erhalten.



Wir danken dem *Verband der Chemischen Industrie, Fonds der Chemie*, für die zur Verfügung gestellten Sachmittel. Ein weiterer Dank gilt der Firma *Henkel & Cie*, Düsseldorf, für das großzügig zur Verfügung gestellte Tetrahydrodicyclopentadien.

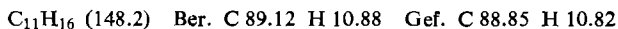
<sup>3)</sup> S. z. B. G. N. Schrauzer und S. Eichler, Chem. Ber. 95, 260 (1962).

## Beschreibung der Versuche

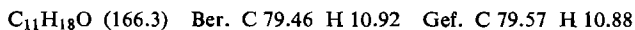
3.7-Dimethylen-bicyclo[3.3.1]nonan (1): Zu einer Suspension von 13.0 g *Methyl-triphenylphosphoniumbromid* in 150 ccm absol., über Lithiumalanat destilliertem Tetrahydrofuran gibt man unter Stickstoff und Rühren die zur Ylidbildung durch Titration ermittelte Menge an *Butyllithium* in Äther. Man rührt 10 Min. und setzt dann zu der orangegelben Lösung 5.4 g *3-Methylen-bicyclo[3.3.1]nonanon-(7)*<sup>4)</sup> in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran zu, wobei ein käsiger Niederschlag ausfällt, der durch kräftiges Rühren flockig wird. Diese Suspension wird unter Feuchtigkeitsausschluß und Stickstoff in einem Autoklaven auf 190° aufgeheizt. Sobald diese Temp. erreicht ist, läßt man den Autoklaven sehr langsam erkalten, was etwa 10 Stdn. dauern soll. Die genaue Einhaltung der Temp. ist wichtig, da schon bei wenig erhöhter Temp. und etwas längerer Erhitzungszeit sich ein anderes Reaktionsprodukt bildet. Bei etwas tieferer Temp. erfolgt ebenso wie in Äthyläther als Lösungsmittel überhaupt keine Reaktion.

Die klare Reaktionslösung wird in einem Wasserbad langsam über eine 100-cm-Vigreux-Kolonnen abdestilliert. Gegen Ende der Destillation soll die Wasserbadtemp. 100° betragen. Sobald kein Lösungsmittel mehr überdestilliert, nimmt man den Rückstand in 200 ccm n-Pentan auf und schüttelt einmal mit 80 ccm Wasser kräftig durch, wobei sich Triphenylphosphin-oxid in Klumpen abscheidet. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wäßr. Lösung nochmals mit 50 ccm n-Pentan ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Pentan im Wasserbad über eine 100-cm-Vigreux-Kolonnen abdestilliert. Auch hier soll die Wasserbadtemp. erst gegen Ende 100° betragen. Infolge der Flüchtigkeit des Reaktionsproduktes darf auf keinen Fall unter vermindertem Druck destilliert werden.

Die als Destillationsrückstand verbleibende Lösung wird unter Rühren auf -78° abgekühlt, wobei das Reaktionsprodukt ausfällt und durch Absaugen von öligen Beimengungen getrennt werden kann. Aus dem abgetrennten Öl läßt sich durch erneutes Abkühlen und Absaugen noch ein weiterer Anteil gewinnen. Das Rohprodukt wird bei 100°/760 Torr sublimiert. Ausb. 3.1 g (58%), Schmp. 75° (im zugeschmolzenen Röhrchen).



3-Hydroxy-1-methyl-adamantan (2): 1.5 g 1 und 50 ccm 25-proz. Schwefelsäure werden unter Zusatz von wenig Tetrahydrofuran mehrere Stdn. bei Raumtemp. kräftig gerührt, bis die Lösung klar wird. Man rührt noch weitere 2 Stdn. und destilliert nach Zusatz von 50 ccm Wasser den größten Teil des Tetrahydrofurans auf dem Wasserbad i. Vak. ab. Die Lösung wird dann dreimal mit je 50 ccm Chloroform extrahiert und der Extrakt über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels sublimiert man den Rückstand bei 100°/10 Torr. Ausb. 1.4 g (83%), Schmp. 125–128.5°. Zur Analyse wurde die Lösung in n-Pentan über neutrales Aluminiumoxid chromatographiert. Die öligen und festen Verunreinigungen lassen sich mit n-Pentan eluieren, während die reine Verbindung mit Methylenchlorid eluiert werden kann. Nach zweimaliger Sublimation erhält man 1.20 g (71%) vom Schmp. 131° (im zugeschmolzenen Röhrchen).



Zur Identifizierung wurde die Verbindung nach Koch und Haaf<sup>5)</sup> in 1-Methyl-adamantan-carbonsäure-(3) übergeführt. Schmp. und IR-Spektrum stimmten mit der auf anderem Wege<sup>6)</sup> erhaltenen Säure überein.

<sup>4)</sup> H. Stetter und P. Tacke, *Angew. Chem.* **74**, 354 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 333 (1962); *Chem. Ber.* **96**, 694 (1963).

<sup>5)</sup> H. Koch und W. Haaf, *Liebigs Ann. Chem.* **618**, 215 (1958); H. Stetter, M. Schwarz und A. Hirschhorn, *Chem. Ber.* **92**, 1629 (1959).

<sup>6)</sup> H. Koch und J. Franken, *Chem. Ber.* **96**, 213 (1963).

**3-Methoxy-1-methyl-adamantan (3):** In eine Aufschlammung von 2.0 g **1** in 20 ccm absol. Methanol leitet man eine Spur trockenen Chlorwasserstoff. Unter starker Wärmetönung geht das Diolefin in Lösung. Man erhitzt noch 3 Stdn. unter Rückfluß und destilliert dann das überschüss. Methanol ab. Die letzten Reste entfernt man durch azeotrope Destillation mit einigen ccm Benzol. Ausb. 2.1 g (86%), Sdp.<sub>13</sub> 99–100°.

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O (180.3) Ber. C 79.94 H 11.18 Gef. C 79.86 H 11.34

**3-Chlor-1-methyl-adamantan (4):** In die Lösung von 2.0 g **1** in 30 ccm trockenem Chloroform leitet man unter Rühren und Eiskühlung trockenen Chlorwasserstoff ein, wobei sofort eine lebhafte Reaktion eintritt. Nach 15 Min. setzt man weitere 20 ccm Chloroform zu, wäscht die Lösung zweimal mit Wasser, einmal mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung dann erneut mit Wasser und trocknet mit MgSO<sub>4</sub>. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibende Rückstand destilliert einheitlich bei Sdp.<sub>13</sub> 98°. Ausb. 2.2 g (94%). Das Destillat erstarrt langsam zu einer festen, plastischen Masse mit Schmp. 36–38°.

C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>Cl (184.7) Ber. C 71.52 H 9.28 Cl 19.20 Gef. C 71.77 H 9.15 Cl 19.09

**3-Acetamino-1-methyl-adamantan (5):** Eine Lösung von 500 mg **1** in 4.0 ccm wasserfreiem Acetonitril wird unter Umschütteln tropfenweise mit 0.75 ccm konz. Schwefelsäure versetzt, wobei sich die Lösung stark erwärmt. Man läßt erkalten, gibt dann 20 ccm Wasser zu und schüttelt zweimal mit je 50 ccm Äther aus. Nach Trocknen des Ätherextraktes über MgSO<sub>4</sub> destilliert man das Lösungsmittel ab und chromatographiert den Rückstand in Methylenechlorid über neutrales Aluminiumoxid. Beim Eluieren mit Methylenechlorid erhält man die Verbindung in der ersten Fraktion. Aus Petroläther 520 mg (74%) farblose Kristalle vom Schmp. 112° (im zugeschmolzenen Röhrchen) (Lit.<sup>7)</sup>: 108–109°.

C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO (207.3) Ber. N 6.76 Gef. N 6.83

**1-Methyl-3-[p-methoxy-phenyl]-adamantan (6):** 2.0 g **1** in 5.0 ccm trockenem Anisol und eine Spatelspitze wasserfreier p-Toluolsulfonsäure werden 40 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend nimmt man in 50 ccm Äther auf, wäscht je zweimal mit Wasser, NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und wieder mit Wasser, trocknet über MgSO<sub>4</sub> und destilliert den Äther ab. Der Rückstand wird i. Vak. fraktioniert, wobei nach einem Vorlauf von überschüssigem Anisol 2.36 g (68%) **6** bei Sdp.<sub>5</sub> 145° übergehen. Das Destillat erstarrt allmählich kristallin, Schmp. 41–42°.

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O (256.4) Ber. C 84.32 H 9.44 Gef. C 84.45 H 9.34

**3-Hydroxy-1-acetoxymethyl-adamantan (7):** Eine Suspension von 2.7 g **1** in 100 ccm Wasser wird unter kräftigem Rühren langsam mit soviel Quecksilber(II)-acetat versetzt, bis sich das meiste gelöst hat. Man filtriert und perforiert die wäßr. Lösung 4 Stdn. mit Äther. Nach Abdestillieren des Äthers wird die dem Rückstand anhaftende Essigsäure auf dem siedenden Wasserbad i. Vak. entfernt und der Rückstand zweimal aus Petroläther unter Zusatz von Benzol umkristallisiert. Ausb. 5.8 g (75%), Schmp. 143–145°. Die farblosen Kristalle färben sich im Licht schnell gelb.

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>HgO<sub>3</sub> (424.9) Ber. C 36.74 H 4.74 Gef. C 35.64 H 3.91

**3-Hydroxy-1-jodmethyl-adamantan:** 4.7 g **7** in 100 ccm Chloroform, 5.3 g Jod und 20 ccm Wasser werden 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abtrennen des ausgefallenen HgJ<sub>2</sub> und der wäßr. Phase schüttelt man die Chloroformschicht so lange mit halbkonz. Natriumthiosulfat-Lösung, bis alles Jod reduziert ist. Nun wird einmal mit 10 ccm Wasser gewaschen

<sup>7)</sup> K. Gerzon, E. V. Krumkalns, R. L. Brindle, F. J. Marshall und M. A. Root, J. med. pharmac. Chem. **6**, 760 (1963).

und über  $MgSO_4$  getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels chromatographiert man den in Methylenchlorid gelösten Rückstand über neutrales Aluminiumoxid und eluiert mit Methylenchlorid, wobei nach einem geringen Vorlauf an öligen Verunreinigungen das Reaktionsprodukt erscheint; aus Petroläther Ausb. 2.85 g (88%), Schmp. 126° (im zugeschmolzenen Röhrchen).

$C_{11}H_{17}JO$  (292.2) Ber. C 45.22 H 5.86 J 43.44 Gef. C 45.36 H 5.78 J 43.51

*3-Hydroxy-1-methyl-adamantan* (2) aus *3-Hydroxy-1-jodmethyl-adamantan*: 1.0 g der Jodverbindung werden unter Zusatz von 0.14 g NaOH in 10 ccm Methanol gelöst, filtriert und in Gegenwart von etwas Raney-Nickel 7 Stdn. bei 50° hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators gießt man in 100 ccm Wasser und schüttelt zweimal mit je 50 ccm Äther aus. Nach Trocknen über  $MgSO_4$  und Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand in möglichst wenig n-Pentan gelöst, von unlöslichen Anteilen durch Filtration getrennt und über neutrales Aluminiumoxid chromatographiert. Man wäscht zunächst mit n-Pentan eine geringe Menge ölicher Verunreinigungen aus und eluiert dann die Substanz mit Methylenchlorid. Nach Sublimation bei 110°/10 Torr Ausb. 500 mg (88%), Schmp. 131° (im zugeschmolzenen Röhrchen). Die Verbindung stimmt im Schmp. und IR-Spektrum mit der aus 1 hergestellten überein.

*3-Brom-1-brommethyl-adamantan* (8): Zu 590 mg 1 in 20 ccm Chloroform (trocken) gibt man unter Umschütteln 645 mg trockenes Brom in 20 ccm trockenem Chloroform. Unter Erwärmung tritt sofort Entfärbung ein. Mehr als 1 Moläquiv. Brom werden nicht aufgenommen. Der geringe Bromüberschuß wird daher durch Zugabe von wenig 1 bis zur Entfärbung entfernt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man aus Petroläther 1.2 g (97%) 8 vom Schmp. 108° (im zugeschmolzenen Röhrchen).

$C_{11}H_{16}Br_2$  (308.1) Ber. C 42.88 H 5.24 Br 51.88 Gef. C 43.07 H 5.22 Br 51.83

Zur Sicherstellung der Konstitution wurde die Verbindung durch katalytische Hydrierung unter Zusatz von NaOH und Raney-Nickel als Katalysator in Methanol in *1-Methyl-adamantan* übergeführt, Schmp. 103° (Lit.<sup>5)</sup>: 103°).

*Komplex 9 aus 1 und Kupfer(I)-chlorid*: Zu einer konz. Lösung von 800 mg 1 in Acrylnitril gibt man eine konz. Lösung von 500 mg  $CuCl$  in Acrylnitril, wobei der Komplex 9 sofort in Form gelber Kristalle ausfällt. Man saugt ab, wäscht mit wenig Aceton und kristallisiert aus viel Essigsäure-äthylester um, wobei man von ungelösten Anteilen abfiltriert. Ausb. 950 mg (71%) hellgelbe Kristalle. Schmp. 196—198° unter Braunfärbung. Auch bei längerem Trocknen i. Vak. bei 80° wird kein Olefin abgespalten.

$C_{11}H_{16}CuCl$  (247.2) Ber. C 53.43 H 6.52 Gef. C 53.23 H 6.52

Das in Acetonitril osmometr. bestimmte Mol.-Gew. 178.2 zeigt eine teilweise Dissoziation an.

*Komplex 10 aus 1 und Silbernitrat*: Zu einer Lösung von 250 mg 1 in 2 ccm Äther gibt man eine Lösung von 300 mg Silbernitrat in 1 ccm Wasser und schüttelt um. Der sofort ausfallende Niederschlag wird abgesaugt, einmal mit 1 ccm dest. Wasser gewaschen und nach dem Trocknen aus Essigsäure-äthylester umkristallisiert, wobei man von unlöslichen Anteilen abfiltriert. Ausb. 420 mg (78%) lange, farblose Nadeln, die bei 198—204° unter Schwarzfärbung und Zers. schmelzen. Der Komplex läßt sich bei 80° i. Vak. trocknen, ohne daß Olefin abgespalten wird.

$C_{11}H_{16}AgNO_3$  (318.1) Ber. C 41.53 H 5.07 N 4.40 Gef. C 41.52 H 5.20 N 4.72

[426/65]