

Günther Satzke und Dieter Marquarding

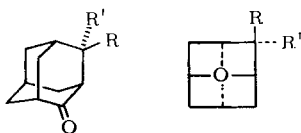
Synthese der beiden stereoisomeren 2-Carboxy-adamantanone-(4)

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 7. November 1966)

■
Ausgehend von 2-Carboxy-adamantandion-(4.8) (**1a**) wurde durch partielle Reduktion mit NaBH_4 , anschließende Clemmensen-Reduktion und Oxydation ein 2-Carboxy-adamantanon-(4) (**6a**) erhalten. Sein Epimeres (**15a**) ließ sich über die Lactone **8** und **9** der vollständig mit Boranat reduzierten Ausgangsverbindung auf ähnliche Weise darstellen. Die Konfiguration der Mono- und Dihydroxyverbindungen wurde chemisch und NMR-spektroskopisch bestimmt.

■
Nach der Octantenregel¹⁾ für Ketone läßt sich das Vorzeichen des Beitrags eines Substituenten zum Cotton-Effekt aus dessen Lage zum Carboñyl leicht bestimmen, seine absolute Größe dagegen nur grob abschätzen. Für einfache Alkylgruppen wie Methyl²⁾, Isopropyl³⁾ und tert.-Butyl⁴⁾ wurden Inkremente bestimmt, doch geschah dies entweder an nichtstarrten Gerüsten oder durch Differenzbildung. Um exakte Daten der verschiedensten Substituenten für eine quantitative Behandlung der Octantenregel zu erhalten, wollen wir versuchen, konformativ starre Modellsubstanzen mit bekannter Geometrie aufzubauen, in denen der betreffende Substituent die einzige dissymmetrisch angeordnete Gruppe ist. Besonders geeignet scheinen uns hierfür β -substituierte Adamantanone zu sein, die sich aus den beiden stereoisomeren 2-Carboxy-adamantanonen-(4) **6** und **15** leicht darstellen lassen müßten (vgl. a). Über die Synthese dieser beiden Ketocarbonsäuren (als Racemate) wird im folgenden berichtet.



a

1) W. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne und C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc. **83**, 4013 (1961).

2) Vgl. z. B. C. Djerassi und W. Klyne, J. chem. Soc. [London] **1962**, 4929; **1963**, 2390; W. Klyne, Experientia [Basel] **20**, 349 (1964).

3) C. Djerassi, P. A. Hart und C. Beard, J. Amer. chem. Soc. **86**, 85 (1964); C. Beard, C. Djerassi, J. Sicher, F. Sipos und M. Tichý, Tetrahedron [London] **19**, 919 (1963).

4) C. Djerassi, P. A. Hart und E. J. Warawa, J. Amer. chem. Soc. **86**, 78 (1964).

Nomenklatur

Die Bezifferung des Adamantan-Gerüsts beginnt üblicherweise⁵⁾ an einem tertiären C-Atom mit 1 und schreitet dann bis 8 in Form einer Schraube fort (**b**, **c**), C-9 wird zwischen



C-1 und C-5, C-10 zwischen C-3 und C-7 eingeschoben. Der Schraubungssinn (**b** Rechtsschraube, **c** Linksschraube) ist aber nicht definiert, sondern ergibt sich aus den Regeln über die Reihenfolge der Substituenten an einem Gerüst⁶⁾. Damit ist zwar die Konstitution eindeutig erfassbar, nicht dagegen die Konfiguration an substituierten sekundären C-Atomen. Man könnte sich dafür der (*R/S*)-Nomenklatur von *Cahn, Ingold* und *Prelog*⁷⁾ bedienen, die hier aber etwas umständlich ist. Da es beim Adamantan wegen der hohen Symmetrie keine „Ober-“ und „Unterseite“ gibt und jeder einwertige Substituent am sekundären C zugleich an zwei Ringen, also axial in bezug auf den einen und äquatorial in bezug auf den anderen steht, lassen sich auch die bei anderen Ringsystemen üblichen Nomenklaturen nicht ohne weiteres übertragen. Wir haben daher zur Bezeichnung der von uns dargestellten stereoisomeren Adamantanderivate die bisher übliche Regel erweitert, was außerdem zugleich den Vorteil bietet, ablesen zu können, ob die betreffende Verbindung im Prinzip in Enantiomere spaltbar ist oder nicht.

I. Schritt: Zunächst werden nach I. c.⁶⁾ die niedrigsten verfügbaren Stellungszahlen nacheinander an die Substituenten in der Reihenfolge abnehmender Ordnungsnummern im Präfix-Verzeichnis⁶⁾ vergeben. Sind dabei mehrere Möglichkeiten gegeben, so wählt man die Bezifferung aus, die für den Substituenten mit niedrigster Stellungszahl eine axiale Konformation (zur Definition dieser siehe Schritt II) ergibt. Ist dadurch keine Entscheidung möglich, so geht man auf den nächst höheren Substituenten über usw. Bei geminaler Substitution hat hierbei der Rest mit der höheren Präfixnummer Vorrang.

II. Schritt: Die Konfiguration eines einwertigen Substituenten wird nun durch ein der Stellungszahl angefügtes und hochgestelltes „a“ oder „e“ angegeben, je nachdem, ob dieser Substituent axial oder äquatorial in Bezug auf denjenigen der beiden in Betracht kommenden Ringe ist, der das C-Atom mit der kleinsten Nummer enthält,

⁵⁾ *A. M. Patterson, L. T. Capell und D. F. Walker*, The Ring Index, Nr. 3624. Amer. chem. Soc. 1960.

⁶⁾ *Beilstein*, III. Erg.-Werk, Bd. V, Teil 1, S. XXXVII; Springer, Heidelberg 1963.

⁷⁾ *R. S. Cahn, C. K. Ingold und V. Prelog*, *Experientia* [Basel] **12**, 81 (1956); *Angew. Chem.* **78**, 413 (1966). Um z. B. **2** nach der (*R/S*)-Nomenklatur eindeutig zu bezeichnen, muß man nicht nur die Konfiguration der sekundären C-Atome, die die Substituenten tragen, angeben, sondern zusätzlich noch diejenige von mindestens einem der ursprünglich tertiären Kohlenstoffe, die ja auch Chiralitätszentren sind. Diese letzte Angabe spezifiziert erst, ob es sich um eine Rechts- oder Linksschraube bei der Bezifferung des Adamantangerüsts handelt. Für das Racemat von **2** führt dies zum Namen 8-Hydroxy-2-methoxycarbonyl-adamantanon-(4)-(1*RS*, 2*SR*, 8*RS*), bei der von uns gewählten Nomenklatur kann man dagegen gleichzeitig die Konformation der Substituenten ablesen. *W. Meyer zu Reckendorf* hat kürzlich (*Angew. Chem.* **78**, 673 (1966)) für die Bezeichnung der axialen Konformation an einem Trioxa-adamantan ebenfalls den Zusatz des Buchstabens „a“ zur Stellungsziffer vorgeschlagen, dabei wurde aber keine Regel angegeben, die determiniert, auf welchen Ring man sich zu beziehen hat.

das nicht beiden Ringen gemeinsam ist. Für unbekannte Konfiguration schlagen wir „x“ anstelle von „a“ oder „e“ vor.

Beispiel 1: Ol-on-ester **2**. Die Ordnungsnummern der Präfixe sind 327 (Methoxycarbonyl), 114 (Oxo) und 61 (Hydroxy), die Bezifferung muß also so vorgenommen werden, daß die Estergruppe an C-2, die Ketogruppe an C-4 und die Hydroxygruppe an C-8 kommt. C-2 gehört gleichzeitig den Ringen (1- 2- 3- 10- 7- 8) und (1- 2- 3- 4- 5- 9) an, die C-Atome 1, 2 und 3 sind beiden gemeinsam. Das C-Atom mit der niedrigsten verbleibenden Nummer ist C-4, und damit ist der Bezugsring für das Methoxycarbonyl derjenige, der die Oxogruppe enthält. Für diesen ist die $-\text{CO}_2\text{R}$ -Gruppe axial. Entsprechend muß man die Konformation des OH auf den Ring beziehen, der die Estergruppe trägt, und damit ergibt sich der Name von **2** zu 8^a-Hydroxy-2^a-methoxycarbonyl-adamantanon-(4).

Beispiel 2: Diol-ester **8**. Aufgrund der Beilstein-Regel wäre zwischen der Rechts- und der Linksschraube nicht zu unterscheiden. Der Substituent mit der niedrigsten Stellennummer ist die Methoxycarbonylgruppe (2) und diese ist nach der Definition von Schritt II axial bei einer Rechtsschraube und äquatorial bei einer Linksschraube angeordnet. Erstere hat damit den Vorrang, und daraus ergibt sich leicht der Name 4^a.8^c-Dihydroxy-2^a-methoxycarbonyl-adamantan.

Es gibt Fälle, in denen aus Symmetriegründen ein einzelner Substituent epimerisiert werden kann, ohne daß dadurch eine andere Verbindung entsteht. Dann ist eine Angabe von „a“ oder „e“ unnötig und wird im folgenden weggelassen.

Beispiel 3: Dion-ester **1b**. Die Epimerisierung der Estergruppe, die „a“ und „e“ formal vertauscht, ist hier identisch mit einer Drehung um die zweizählige Achse C-2/C-6 um 180°. **1** wird daher als 2-Carboxy-adamantandion-(4.8) bezeichnet.

Gibt es nun trotz der in Schritt I erwähnten Selektionsregeln noch die beiden Möglichkeiten, die Verbindung nach einer Rechts- und Linksschraube zu beziffern, ohne daß „a“ und „e“ vertauscht werden, dann ist diese Substanz mit ihrem Spiegelbild identisch und damit prinzipiell nicht in Enantiomere auftrennbar. Diese einfache Regel ist oft von Nutzen, wenn man die Symmetrieeigenschaften eines Adamantanderivats abschätzen möchte, ohne ein Modell zur Hand zu haben.

Synthese der isomeren 2-Methoxycarbonyl-adamantanone-(4)

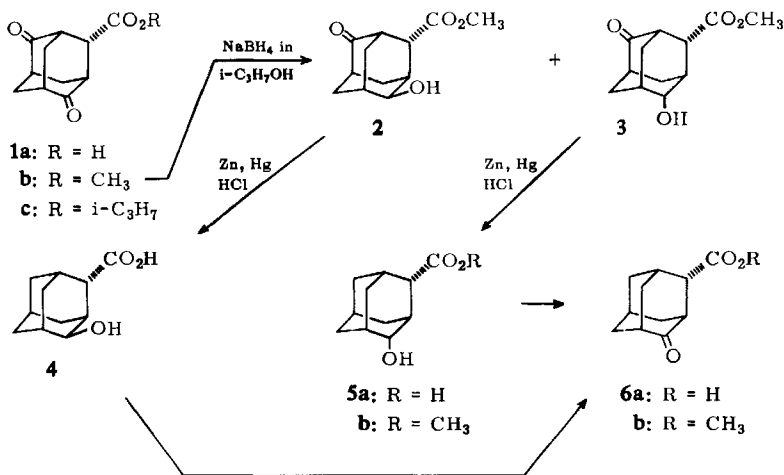
Als Ausgangsmaterial diente 2-Methoxycarbonyl-adamantandion-(4.8) (**1b**), das nach *Stetter* und Mitarbb.⁸⁾ gut zugänglich ist. Wird in dieser Verbindung eine der beiden Ketogruppen zu CH_2 reduziert, so erhält man entweder **6** oder **15**. Wir haben zunächst diese partielle Reduktion über die Monoalkohole vorgenommen, sie gelingt aber auch nach der Methode von Clemmensen (siehe unten) oder über die partielle Dithioacetalisierung⁹⁾.

Die Umsetzung von **1b** mit der stöchiometrischen Menge NaBH_4 in Isopropylalkohol bei großer Verdünnung zur Vermeidung der doppelten Reduktion führte bei Raumtemperatur zu einem Gemisch von drei, bei erhöhter Temperatur zu einem von fünf Verbindungen. Daneben war immer noch Ausgangsmaterial vorhanden. Die Trennung

⁸⁾ *H. Stetter, H. Held und J. Mayer, Liebigs Ann. Chem.* **658**, 151 (1962); *H. Stetter und H. G. Thomas, Chem. Ber.* **99**, 920 (1966); und Privatmitteilung.

⁹⁾ Versuche mit *G. Eckhardt*, vgl. spätere Mitteilung.

der Komponenten gelang durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Die beiden Hauptprodukte (je über 30%) erwiesen sich als die gewünschten Ol-on-ester (**2**, **3**), das dritte (Ausb. 9%) war der durch Umesterung mit dem Lösungsmittel entstandene Isopropylester **1c** des Ausgangsmaterials. Er wurde durch Vergleich mit authentischem Material identifiziert. Umesterungen dieser Art unter NaBH_4 -Katalyse sind bekannt¹⁰). Die bei der Reduktion in der Hitze in wechselnder Menge anfallenden beiden weiteren Verbindungen konnten nicht voneinander getrennt werden; nach dem NMR-Spektrum handelt es sich hierbei ebenfalls um Isopropylester von Ol-on-onen. Sie sind wahrscheinlich durch analoge Umesterung aus den erwähnten beiden Ol-on-methyl-estern entstanden.



Für die partiellen Reduktionsprodukte **2** und **3** kommen vier Konfigurationsformeln in Frage; die Stereochemie ließ sich durch die Kombination von chemischen und physikalischen Methoden eindeutig bestimmen. Dazu wurden **2** wie **3** nach Clemmensen reduziert, obwohl Böttcher¹¹) am 1.3.5.7-Tetracarboxy-adamantandion-(2.6) unter diesen Bedingungen nur Reduktion bis zur Alkoholstufe erreichen konnte. Bei **2** und **3** wurde dagegen die Ketogruppe glatt entfernt, und es entstanden zwei Hydroxy-säuren **4** und **5a**, die nach Jones-Oxydation¹²) die gleiche Ketosäure **6a** ergaben. Damit ist zunächst gezeigt, daß bei der partiellen Reduktion von **1b** zu **2** und **3** beide Male die gleiche Ketogruppe angegriffen wurde. Die Konfiguration von **6** und seinen Vorstufen wird später besprochen. Zur präparativen Darstellung von **6** bedient man sich am einfachsten des Gemisches von **2** und **3**, das von **1c** leicht abtrennbar ist.

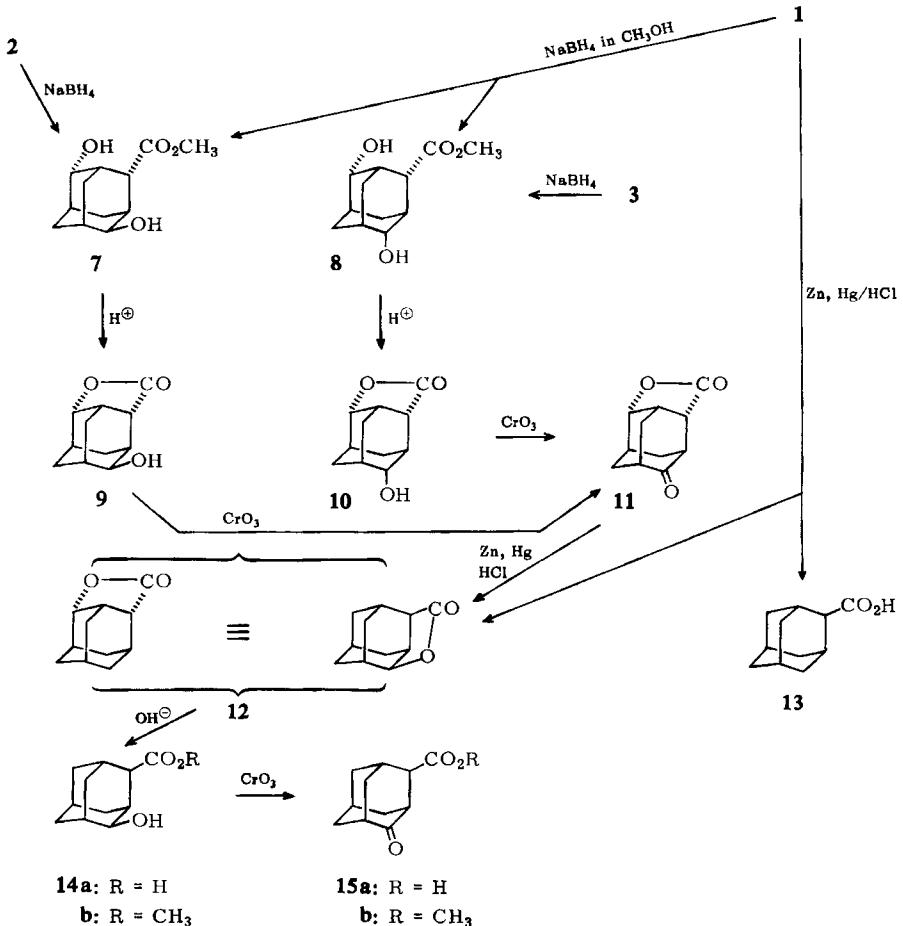
Die Ol-on-ester **2** und **3** ließen sich durch einen Überschuß von NaBH_4 in Methanol weiterreduzieren, wobei jeweils nur ein Diol-ester (**7** bzw. **8**) gebildet wurde. Die gleichen Diol-ester konnten aber ebenfalls durch direkte vollständige Reduktion von **1b** mit

¹⁰) Vgl. z. B. K. Yamasaki, V. Rosnati, M. Fieser und L. F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. 77, 3308 (1955).

¹¹) O. Böttcher, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 314 (1937).

¹²) K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones und B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. [London] 1946, 39.

überschüssigem NaBH_4 in Methanol erhalten werden. Im Gegensatz zu den Ol-on-estern **2** und **3** bzw. den Ol-säuren **4** und **5**, bei denen alle Versuche zur Darstellung von Lactonen vergeblich geliebt waren, ließ sich der Diolester **8** durch saure Verseifung und säurekatalysierte Wasserabspaltung in Benzol in ein solches (**10**) überführen. Damit ist gezeigt, daß die neu eingeführte Hydroxygruppe 1:3-diaxial zur Carboxylgruppe angeordnet ist. Die Bildung dieses Lactons **10** auch beim Erwärmen des Esters **3** mit NaBH_4 in Methanol auf 50° ist durch die charakteristischen IR-Banden nachweisbar. Da auch **2** bei analoger Behandlung — allerdings nur in geringer Ausbeute — ein Lacton **9** bildet, ist die Stereochemie für diesen Teil des Moleküls von **7** dieselbe wie bei **8**.



Bemerkenswert ist der sterische Verlauf der Boranat-Reduktion. Die beiden Carbonyle in **1b** unterscheiden sich nur dadurch, daß die Estergruppe zu einem Carbonyl äquatorial, zum anderen axial steht. Letzteres ist dadurch genügend stark gehindert, um die partielle Reduktion des ersteren zu ermöglichen. Beide Epimere **2** und **3** ent-

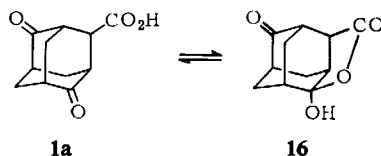
stehen hier etwa im Verhältnis 1:1. Die zweite Ketogruppe wird dagegen stereospezifisch nur zu dem einen der beiden jeweils möglichen Alkohole **7** bzw. **8** reduziert. Wie für eine gehinderte Ketofunktion zu erwarten, entsteht dabei ausschließlich das axiale Epimere (axial bezogen auf den Ring, der die CO_2CH_3 -Gruppe trägt).

Das Lacton **10** wurde durch Jones-Oxydation¹²⁾ in ein Ketolacton **11** übergeführt, das nach Clemmensen-Reduktion glatt das Lacton **12** bildet. Für dieses kommt aus sterischen Gründen nur die Formel eines 4^a-Hydroxy-2^a-carboxy-adamantan-lactons in Frage. Alkalische Verseifung ergab die entsprechende freie Hydroxysäure **14a**, die durch Jones-Oxydation¹²⁾ die zweite der beiden gewünschten Ketosäuren, **15a**, ergab. Aus der Darstellung über das Lacton **12** folgt hierfür die Konfiguration eines 2^a-Carboxy-adamantanons-(4). Da diese Säure nicht mit der Ketosäure **6a** identisch ist, muß letztere das 2^e-Isomere sein.

Die Gewinnung der Lactone **9** und **10** wird dadurch erschwert, daß die reinen freien Säuren **7** und **8** in Benzol äußerst schwer löslich sind. Um **15** in präparativ besserer Ausbeute zu erhalten, haben wir daher später das bei der vollständigen Reduktion anfallende Gemisch der Diolester **7** und **8** gemeinsam in das Lactongemisch **9** + **10** umgewandelt, welches bei der Oxydation reines Ketolacton **11** ergab. Wird die Lactonringbildung statt durch Toluolsulfonsäure katalysierte Wasserabspaltung in Benzol mit konz. Schwefelsäure versucht, so ist die Ausbeute wegen des Auftretens von Oxydationsprodukten wesentlich geringer.

Das Ketolacton **11** ist relativ alkalilabil. Beim Versuch, den Lactonring wie bei **12** mit wäßriger oder alkoholischer KOH-Lösung zu öffnen, erhielten wir nur unpolare Verbindungen, die nach der Methylierung keine OH-Bande, aber auch keine Lactonbande mehr im IR-Spektrum aufwiesen. Da auch die Anfärbbarkeit mit Chlorsulfonsäure auf den Dünnschichtplatten eher dem Verhalten der für die Synthese von **1** benötigten Bicyclononanen entsprach, nehmen wir an, daß eine Sprengung des Adamantangerüsts stattgefunden hat. Für die nichtenolisierbare 2,6-Dioxo-adamantan-tetracarbonsäure-(1.3.5.7), die allerdings Säure- und Ketofunktion in 1,3-Stellung hat, wurde ein ähnliches Verhalten schon von *Böttcher*¹¹⁾ beobachtet.

Das Lacton **12** ist noch auf andere Weise zugänglich. Wird der Dion-ester **1b** direkt nach Clemmensen reduziert, so erhält man als Hauptprodukt (80%) die bereits bekannte⁸⁾ Adamantan-carbonsäure-(2) (**13**). Der Rest besteht aus dem Fünfringlacton **12**, das auf diese Weise in zwar verlustreicher, aber einstufiger Reaktion aus **1b** zugänglich geworden ist. Da wir bei der Clemmensen-Reduktion niemals Hydroxyverbindungen als Nebenprodukte auffinden konnten, nehmen wir an, daß **12** durch



reduktive Entfernung von Keto- und Hydroxy-Gruppe aus dem mit **1a** im Gleichgewicht stehenden Hydroxylacton **16** gebildet wird. Das IR-Spektrum von **1a** weist nämlich in einem stark polaren Lösungsmittel wie Acetonitril eine zusätzliche Bande bei

1775/cm auf, die vom Fünfringlacton des Tautomeren **16** herrührt. Sie tritt in CCl_4 oder Chloroform nicht auf. Das stark saure Medium, in dem man die Clemmensen-Reduktion vornimmt, wird die Form **16** noch mehr begünstigen. Die Clemmensen-Reduktion des Acetylderivats von **16** verlief jedoch nicht einheitlich⁹⁾.

Konfiguration der dargestellten Adamantanderivate und physikalische Eigenschaften

Die Konfiguration von **6**, **12**, **14** und **15** ergibt sich eindeutig aus der Darstellungsweise, wie oben besprochen. Die Hydroxysäuren **4** und **5a**, die in **6** übergehen, müssen daher nach unserer Nomenklatur eine äquatoriale Carboxylgruppe enthalten. In **2** und **3** nimmt die Carboxylgruppe dieselbe Stellung ein, wegen der zusätzlichen Oxogruppe ist sie hier aber als axial zu bezeichnen. Dasselbe gilt für **8**, während eine Epimerisierung der Methoxycarbonylgruppe in **7** an der Konfiguration nichts ändert.

Aus der Fähigkeit, ein Lacton zu bilden, folgt für das daran beteiligte Hydroxyl in **7**, **8** und **14** die axiale Konformation in Bezug auf den Ring, der das Carboxyl trägt, wodurch seine Konfiguration ebenfalls bestimmt ist (jeweils 4^a). Die Stereochemie der OH-Gruppe von **4** und **5** läßt sich aus dem NMR-Spektrum ableiten.

Aus der Literatur¹³⁾ ist bekannt, daß die *NMR-Signale* der Adamantan-Protonen wegen virtueller und long-range Kopplungen oft ziemlich unscharf sind. Für den Grundkohlenwasserstoff selbst liegt das Signal der Methylengruppen bei $\tau = 8.22$, das der Methingruppen bei 8.12. Substituenten verschieben diese Signale meist zu kleineren Feldstärken hin; so fanden wir für Adamantanon den peak für die benachbarten Methinprotonen bei $\tau = 7.55$. 2-Carboxy-adamantan (**13**) gibt ein Signal für 1 H bei $\tau = 7.31$ und eines für 2 H bei 7.63. Der Rest ist zwischen 7.9 und 8.6 zu finden, das Carboxyl-H resoniert bei -0.90 . Aus der Integration folgt, daß der peak bei 7.31 vom geminalen H an C-2 stammt, jener bei 7.63 ist voraussichtlich den beiden zur CO_2H -Gruppe benachbarten Methinprotonen an C-1 und C-3 zuzuordnen. Der Methylester weist die entsprechenden Signale bei $\tau = 7.38$ und 7.67 auf.

Für das 2-Hydroxy-adamantan ergibt sich ein ähnliches Bild, wenn hier auch in Pyridin gemessen werden mußte. Das zum OH geminale Proton resoniert bei $\tau = 5.88$ (Triplet, $J = 4$ Hz), daneben findet man ein aus zwei breiten Signalen bestehendes Dublett um 7.45 ($J = 12$ Hz), das wahrscheinlich den beiden dazu 1:3-ständigen „axialen“ Protonen in 4^a- und 9^a-Stellung zukommt (A-Teil eines AB-Spektrums, der B-Teil liegt im wenig aufgelösten Signal der Restprotonen zwischen 7.8 und 8.7). Aus der Literatur ist derartige bekannt¹⁴⁾; die paramagnetische Verschiebung beträgt hier etwa 0.8 ppm und ist damit sehr charakteristisch. Vergleicht man die NMR-Spektren des Epimerenpaares **4/5a**, so findet man rechts vom Signal des zum OH geminalen Protons (5.77 für **4**, 5.85 für **5a**, beide in Pyridin) in **5a** den nächsten peak erst um $\tau = 7.21$ (2 H), während im Spektrum von **4** 1 H bei 6.40 und 1 H bei 7.15 resoniert. Das Signal eines Protons ist also bei **4** im Vergleich zu **5a** gerade um etwa 0.8 ppm zu kleinerem Feld hin verschoben. Seine Lage spricht dafür, daß es sich hier

¹³⁾ R. C. Fort jr. und P. v. R. Schleyer, J. org. Chemistry **30**, 789 (1965).

¹⁴⁾ 0.4 bis 0.5 ppm bei einigen Steroiden in CDCl_3 , s. N. S. Bhacca und D. H. Williams, Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, Holden-Day, S. 183, San Francisco 1964.

um das zum Carboxyl geminal angeordnete Proton handelt, zu dem die OH-Gruppe bei 4 dann also 1:3-diaxial stehen muß. Damit ist die Konfiguration dieser Verbindung und daher auch die der Epimerenpaare 2/3 und 7/8 im Sinne der in dieser Arbeit wiedergegebenen Formeln bestimmt. Dies wird durch die Signallage des Protons an C-2 in den NMR-Spektren dieser Derivate bestätigt: $\tau = 6.39$ für 2 und 6.95 für 3 bzw. 6.55 (in Pyridin) für 7 und ≈ 7.2 (auch in Pyridin) für 8. Eine versuchte Addition von Inkrementen der verschiedenen Substituenten ergab nur mäßige Übereinstimmung mit den gemessenen Spektren. Dies liegt zum Teil aber auch daran, daß nicht immer dasselbe Lösungsmittel gewählt werden konnte.

In den IR-Spektren der Fünfringlactone ist auffallend, daß immer eine Doppelbande (1770—1780/1792—1800/cm) im Carbonylbereich vorhanden ist. Das Verhältnis A_{1800}/A_{1780} ist in CCl_4 erheblich größer als in Chloroform; eine derartige Lösungs-mittelabhängigkeit ist bisher vor allem bei ungesättigten Fünfringlactonen beobachtet worden¹⁵⁾.

pK^*_{MCS} -Werte: Simon und Mitarbb.^{16–18)} haben eine Regel angegeben, nach der der pK^*_{MCS} -Wert einer Cyclohexancarbonsäure aus Inkrementen zusammengesetzt werden kann. Allerdings handelte es sich bei den von ihnen untersuchten Beispielen nur um solche, die keine polaren Substituenten in der Nähe der Carboxylgruppe tragen. In der Tab. sind die pK^*_{MCS} -Werte einiger der von uns dargestellten Adamantan-carbonsäuren zusammengestellt*), die die Beeinflussung der Acidität durch eine γ -ständige Hydroxy- oder Carbonyl-Gruppe erkennen lassen. Adamantan-derivate sind für solche Vergleiche besonders gut geeignet, weil in diesem Ringsystem eine Änderung der Konformation durch Substitution nicht möglich ist.

Durch die Besonderheit des Adamantangerüsts ist jede 2-Carboxylgruppe äquatorial in Bezug auf einen und axial zu einem zweiten Ring, man hat also in jedem Fall mit den Inkrementen einer axialen Cyclohexan-carbonsäure zu rechnen. Wenn im folgenden dennoch von einer „äquatorialen“ CO_2H -Gruppe gesprochen wird, so ist dies immer nur in bezug auf den Ring mit der Sauerstoff-Substitution zu verstehen. Ohne Berücksichtigung polarer Effekte errechnet sich für alle Säuren ein pK^*_{MCS} -Wert von 7.94, der aber schon von der unsubstituierten Verbindung, 2-Carboxy-adamantan (13), um 0.29 pK -Einheiten unterschritten wird. Für das einfachste Modell einer Säure mit axialer CO_2H -Gruppe, *cis*-4-tert.-Butyl-cyclohexan-carbonsäure-(1), wurde nämlich ein Wert von 7.91¹⁶⁾ bzw. 7.85¹⁹⁾ gemessen. Nun ist seit kurzem bekannt^{19,20)}, daß die Konformation der CO_2H -Gruppe einen wesentlichen Einfluß auf die Dissoziationskonstante der Säure hat; alle Destabilisierungen der bevorzugten Lage, die beim Torsionswinkel 0° liegt, führen aber zu einer Erhöhung des pK -Werts. Eine Erklärung für das Verhalten von 13 wäre, daß 7.65 den „echten“ Wert für eine

*) Herrn Prof. W. Simon, Zürich möchten wir auch hier sehr für die Ausführung dieser Messungen danken.

15) R. N. Jones, C. L. Angell, T. Ito und R. J. D. Smith, Canad. J. Chem. 37, 2007 (1959).

16) P. F. Sommer, C. Pascual, V. P. Arya und W. Simon, Helv. chim. Acta 46, 1734 (1963).

17) C. Pascual und W. Simon, Helv. chim. Acta 47, 683 (1964).

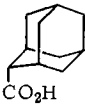

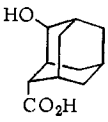
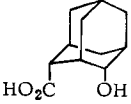
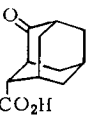
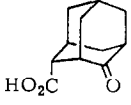
18) W. Simon, Angew. Chem. 76, 772 (1964).

19) J. Sicher, M. Tichý und F. Šipoš, Tetrahedron Letters [London] 1966, 1393.

20) H. v. Bakkum, P. E. Verkade und B. M. Wepster, Tetrahedron Letters [London] 1966, 1401.

axiale Carboxylgruppe am Cyclohexan darstellt; dann müßte in den meisten bisher vermessenen Beispielen eine geringe Ringverzerrung zu einer ungünstigeren Konformation der CO_2H -Gruppe führen. Die gleichen Inkremente für Methyl wie H in 1:3-diaxialer Stellung haben ja schon Simon¹⁶⁾ dazu geführt, in seinen Beispielen eine solche Ringverzerrung anzunehmen. Möglicherweise wirken aber auch antiparallele Substituenten, wie sie der zweite Ring des Adamantans ja auch darstellt, aciditäts-erhöhend. Der kleinere pK^*_{MCS} -Wert der äquatorialen Cyclohexancarbonsäure wäre dadurch ebenfalls erklärt, wenn man die ohnedies nicht große (sterische) Wechselwirkung zwischen einem Carboxyl und einem dazu axial angeordneten H als vernachlässigbar klein ansieht.

pK^*_{MCS} -Werte¹⁶⁻¹⁸⁾ verschiedener Adamantan-carbonsäuren

	Substanz	pK^*_{MCS}	ΔpK^*_{MCS} durch Substitution
	13	7.65	—
	5a	7.62	-0.03
	4	7.63	-0.02
	14a	6.75	-0.90
	6a	6.81	-0.84
	15a	6.88	-0.77

Die Einführung eines äquatorialen (**5a**) oder axialen (**4**) Hydroxyls in γ -Stellung zu einer „äquatorialen“ Carboxylgruppe am Cyclohexan hat praktisch keinen Einfluß auf die Stärke der Säure, ein γ -Carbonyl ergibt dagegen eine Verkleinerung des

pK^*_{MCS} -Wertes um etwa 0,8 Einheiten. Da diese Aciditätssteigerung unabhängig davon ist, ob es sich um eine „axiale“ oder „äquatoriale“ Carboxylgruppe handelt, hat man es hier mit einem rein polaren Effekt zu tun. Eine Hydratisierung der Oxogruppe kann daher als Ursache der Erhöhung der Säurestärke von **15a** ausgeschlossen werden. Bei der 1:3-diaxialen Hydroxysäure **14a** dagegen ist wohl die Wasserstoffbrücke zum Carboxyl die Hauptursache der Verringerung des pK^*_{MCS} -Werts. Leider ist die vierte epimere Hydroxysäure noch unbekannt.

Das Inkrement einer γ -ständigen Hydroxylgruppe bei einer „äquatorialen“ Cyclohexancarbonsäure ist demnach 0, das einer 1:3-diaxial stehenden -0.9 und das eines γ -Carbonyls, unabhängig von der Konformation des Carboxyls ^{*)}, -0.8 .

Herrn Prof. Dr. *H. Stetter*, Aachen, danken wir für die Überlassung von Vergleichssubstanzen, Herrn Dr. *H.-W. Fehlhaber* für die Aufnahme der Massenspektren und Herrn Dipl.-Chem. *G. Eckhardt* für einige Vergleichsdaten. D. M. dankt dem *Verband der Chemischen Industrie* für ein Liebig-Stipendium.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden, wenn nicht anders angegeben, auf einem Heitzschmikroskop nach Weygand bestimmt, die IR-Spektren mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer 221 (mit Gitter-Prismen-Austauscheinheit), die NMR-Spektren mit dem Varian A-60 (TMS = 10 ppm als innerer Standard, s = Singulett, d = Dublett) und die Massenspektren mit dem Spektrometer CH 4 mit Ionenquelle TO 4 (Atlas MAT) aufgenommen. Die Mikroanalysen wurden in unserer analytischen Abteilung ausgeführt. Zur Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel G (Merck) verwendet, als Laufmittel dienen Diisopropyläther/Aceton-, Petroläther (80–110°)/Aceton- und Benzol/Aceton-Gemische. Die Substanzen wurden durch Einsprühen mit Blankophor P-2 (Bayer)²¹⁾ und Betrachtung im UV-Licht oder durch Bedampfen mit Jod sichtbar gemacht.

Übliche Aufarbeitung: Ausschütteln mit Chloroform oder Äther, Waschen der ätherischen Phase mit Wasser, gegebenenfalls auch mit verd. Salzsäure und/oder NaHCO_3 -Lösung. Trocknen mit Na_2SO_4 sicc. und Eindampfen i. Vak. bei einer Badtemp. von 50°.

2-Carboxy-adamantandion-(4.8) (**1a**) und dessen Methylester **1b**: *2-Methoxycarbonyl-adamantandion-(4.8)* (**1b**) wurde nach *Stetter et al.*⁸⁾ dargestellt. Man erreicht die angegebene Ausbeute nur, wenn das Bis-enamin des Bicyclo[1.3.3]nonandions-(2.6) nicht isoliert und gereinigt, sondern sofort nach Abdampfen des Lösungsmittels roh eingesetzt wird. Schmp. 115–121° (Lit.⁸⁾: 115–120°).

IR (CCl_4): 1742/cm (Carbonyl).

NMR (CDCl_3): 6.25 (s, CO_2CH_3), 6.73 ($\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}$), 6.98 (H an C-1 und C-3), 7.32 (H an C-5 und C-7) und 7.67 ppm (3 Methylengruppen).

Verseifung mit konz. *Salzsäure*⁸⁾ lieferte die freie Ketosäure **1a** vom Schmp. 222–224° (Lit.⁸⁾: 228–230°).

IR (CH_3CN): 1740 (Keton), 1729/cm (CO_2H), daneben schwache Bande um 1774/cm im Rohprodukt.

^{*)} „Konformation“ bezieht sich hierbei nur auf axial oder äquatorial, nicht auf den Torsionswinkel.

²¹⁾ *R. Tschesche, G. Biernoth und G. Wulff, J. Chromatogr. [Amsterdam] 12, 342 (1963).*

Partielle Reduktion von 1b: 6.0 g **1b** wurden in 300 ccm Isopropylalkohol gelöst, der vorher mehrmals durch aktiviertes Al_2O_3 filtriert und von NaBH_4 abdestilliert worden war. Unter heftigem Rühren wurde eine Suspension von 300 mg NaBH_4 in gleichartig vorbehandeltem Isopropylalkohol bei Raumtemp. langsam zuge tropft. Danach wurde noch 3 Stdn. gerührt, wobei Trübung auftrat. Der Isopropylalkohol wurde dann bei 35° weitgehend abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit verd. Salzsäure angesäuert. Übliche Aufarbeitung ergab 5.3 g eines Öls. Dieses wurde in möglichst wenig Petroläther/Aceton (2 : 1) emulgiert und durch Adsorptionschromatographie an Kieselgel mit dem gleichen Elutionsmittel getrennt. Man erhielt dabei 0.5 g **1c**, 1.2 g eines öligen Gemisches, 1.8 g **2** und 1.8 g **3**. Aus der öligen Fraktion wurden 0.4 g Ausgangsmaterial **1b** durch Chromatographie mit Petroläther/Essigester (2 : 1) zurückgewonnen. Der Rest bestand aus mindestens 2 Verbindungen, die nicht rein erhalten werden konnten. Ihr Anteil stieg stark an, wenn in der Siedehitze reduziert wurde. Aus dem NMR-Spektrum dieses Gemisches folgte, daß es sich wahrscheinlich um die zu **2** und **3** analogen Isopropylester handelte.

Berücksichtigt man, daß 0.4 g **1b** nicht reagiert hatten, so erhält man folgende Ausbeuten: 9% **1c**, 32% **2** und 32% **3**.

Isopropylester 1c: Aus Cyclohexan Schuppen vom Schmp. $94-95^\circ$.

IR (CHCl_3): 1726/cm (Carbonyl).

NMR (CDCl_3): 4.93 (Septett, $J = 6.3$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 6.79 ($\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}$), 6.98, 7.32 und 7.68 (wie bei **1b**), 8.75 ppm (d, $J = 6.3$ Hz, $\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (250.3) Ber. C 67.19 H 7.25 Gef. C 67.09 H 7.28

8 α -Hydroxy-2 α -methoxycarbonyl-adamantanon-(4) (2): Große Quader aus Cyclohexan/Benzol vom Schmp. 103.5° .

IR (CCl_4): 3620 (OH), 1738/cm (Carbonyl).

NMR (CDCl_3): 5.78 (CHOH), 6.31 (s, CO_2CH_3), Schulter bei ≈ 6.4 ($\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}$), 6.55 (OH, temperaturabhängig), 7.25 und 7.55 (4 H), 7.94 und 8.23 ppm (6 H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (224.3) Ber. C 64.27 H 7.19 Gef. C 64.41 H 7.18

2,4-Dinitro-phenylhydrazon von 2: Gelbe Quader (aus Methanol/Wasser) vom Schmp. $212-213^\circ$.

IR (CHCl_3): 3608 (OH), 3316 (NH), 1724 (CO_2R), 1616 und 1590 (Aromat), 1334/cm (NO_2).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7$ (404.4) Ber. C 53.47 H 4.99 N 13.86 Gef. C 54.11 H 5.19 N 13.82

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Acetats von 2: Das mit Acetanhydrid in Pyridin dargestellte ölige Acetat von **2** wurde in üblicher Weise in das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon übergeführt: gelbe Nadeln (aus Methanol/Wasser) vom Schmp. 181° .

IR (CHCl_3): 3316 (NH), 1724 (CO_2R und AcO), 1614 und 1586 (Aromat), 1330 (NO_2), 1220/cm (AcO).

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8$ (446.4) Ber. N 12.55 Gef. N 12.82

8 ϵ -Hydroxy-2 α -methoxycarbonyl-adamantanon-(4) (3): Aus Benzol/Cyclohexan lange Nadeln vom Schmp. 101° .

IR (CCl_4): 3620 (OH), 1730/cm (Carbonyl).

NMR (CDCl_3): 5.85 (CHOH), 6.29 (s, CO_2CH_3), 6.58 (OH, temperaturabhängig), 6.95 ($\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}$), 7.22 (1 H), 7.56, 7.93, 8.17 und 8.37 ppm (9 H).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (224.3) Ber. C 64.27 H 7.19 Gef. C 64.41 H 7.19

2,4-Dinitro-phenylhydrazon von 3: Gelbe Stäbchen (aus Methanol/Wasser) vom Schmp. 239°.

IR (CHCl₃): 3610 (OH), um 3300 (NH), 1724 (Carbonyl), 1614 und 1585 (Aromat), 1340/cm (NO₂).

C₁₈H₂₀N₄O₇ (404.4) Ber. N 13.86 Gef. N 13.75

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des Acetats von 3: Dargestellt wie oben aus dem ebenfalls öligen Acetat: rote Säulchen (aus Methanol/Wasser) vom Schmp. 198°.

IR (CHCl₃): um 3310 (NH), 1726 (Carbonyl), 1618 und 1588 (Aromat), 1344 (NO₂), 1250/cm (breit, AcO).

C₂₀H₂₂N₄O₈ (446.4) Ber. N 12.55 Gef. N 12.74

4^a-Hydroxy-2^e-carboxy-adamantan (4): 500 mg **2** und 30 g *amalgamierte Zn-Späne* wurden 18 Stdn. mit 100 ccm halbkonz. *Salzsäure* unter Rückfluß gekocht. Während dieser Zeit wurden noch zweimal je 10 ccm konz. Salzsäure zu dem siedenden Reaktionsgemisch gegeben. Danach wurde abgekühlt, dekantiert und wie üblich aufgearbeitet: 415 mg (95%), aus Methanol/Benzol/Cyclohexan. Nadelbüschel vom Schmp. 225° (im geschlossenen Rohr). $pK^*_{MCS} = 7.63$.

IR (Pyridin): 3650 (OH), 3290 (CO₂H), 1708/cm (CO₂H).

NMR (Pyridin): 5.77 (CHOH), 6.40 (CH—CO₂H), 7.15 (H an C-3?), 7.38, 7.52, 7.85, 8.22 und 8.42 ppm (zusammen 11 H).

C₁₁H₁₆O₃ (196.3) Ber. C 67.32 H 8.22 Gef. C 67.07 H 8.15

4^e-Hydroxy-2^e-carboxy-adamantan (5a): 500 mg **3** wurden analog zur Umsetzung von **2** mit 30 g *amalgamierten Zn-Spänen* reduziert. Wir erhielten 385 mg (88%) **5a**, die bei der Kristallisation aus Methanol/Benzol/Cyclohexan in Quadern anfielen. Schmp. 253° (im geschlossenen Rohr). $pK^*_{MCS} 7.62$.

IR (Pyridin): um 3650 (OH), um 3400 (CO₂H), 1705/cm (Carbonyl).

NMR (Pyridin): 5.85 (CHOH), 7.21 (CH—CO₂H und H an C-3?), 7.55, 7.88 und 8.15 ppm (zusammen 11 H).

C₁₁H₁₆O₃ (196.3) Ber. C 67.32 H 8.22 Gef. C 67.25 H 8.20

4^e-Hydroxy-2^e-methoxycarbonyl-adamantan (5b): **5a** wurde mittels *Diazomethan* in den Methylester **5b** übergeführt, der ein farbloses Öl bildete.

IR (CCl₄): 3620/cm (OH, bei verschiedenen Konzentrationen keine intramolekulare H-Brücke).

NMR (CDCl₃): 6.08 (CHOH), 6.23 (CO₂CH₃), 7.19 (OH, temperaturabhängig), 7.42 (CH—CO₂R), um 7.7 (2 H), 8.23 ppm (10 H).

2^e-Carboxy-adamantanon-(4) (6a): **6a** wurde sowohl aus **4** als auch aus **5a** durch Jones-Oxydation¹² erhalten. Aus Benzol/Cyclohexan Nadelbüschel vom Schmp. 127° (im geschlossenen Rohr). $pK^*_{MCS} 6.81$.

IR (CHCl₃): 3500 (breit, CO₂H), 1735 (Schulter, CO), 1705/cm (CO₂H).

NMR (CDCl₃): -1.06 (CO₂H), 7.10 (CH—CO₂H und H an C-3?), 7.37 (H an C-1 und C-5), 7.75 (H an C-7), 7.98 ppm (Methylengruppen).

C₁₁H₁₄O₃ (194.3) Ber. C 68.02 H 7.27 Gef. C 67.91 H 7.14

2^e-Methoxycarbonyl-adamantanon-(4) (6b): Aus **6a** mit *Diazomethan*. Farbloses Öl, das im Kältebad zu Nadeln durchkristallisiert, die unterhalb 0° schmelzen.

IR (CCl₄): 1732/cm (Carbonyl).

NMR (CCl₄): 6.28 (s, CO₂CH₃), 7.23 (CH—CO₂R und H an C-3), um 7.5 (H an C-1 und C-5), 8.00 bis 8.35 ppm (restliche Gerüstprotonen).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon von **6b**: Gelbe Nadeln, aus Cyclohexan Schmp. 172–173°.

IR (CHCl₃): 3320 (NH), 1726 (CO₂R), 1615 und 1590 (Aromat), 1340/cm (NO₂).

C₁₈H₂₀N₄O₆ (388.4) Ber. C 55.67 H 5.19 N 14.43

Gef. C 55.98 H 5.20 N 14.19 Molekül-Ion 388

4^a,8^a-Dihydroxy-2^a-methoxycarbonyl-adamantan (**7**): 300 mg **2** wurden in Methanol mit einem Überschuß von NaBH₄ reduziert. Nach 10 Min. wurde Wasser hinzugegeben, mit verd. Salzsäure angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 290 mg (96%) **7** kristallisiert erhalten. Aus Benzol Säulchen vom Schmp. 154.5°.

IR (CHCl₃): 3600 (OH), 1712/cm (CO₂R).

NMR (CDCl₃): 6.10 (CHOH), 6.25 (s, CO₂CH₃), 6.98 (CH–CO₂R), 7.33 (OH, temperaturabhängig), 7.50, 7.69, 8.19 und 8.52 ppm (zusammen 10 H). In Pyridin: 4.45 (OH), 5.90 (CHOH), 6.32 (s, CO₂CH₃), 6.55 (CH–CO₂R), 7.27, 7.52, 8.00, 8.20 und 8.41 ppm (zusammen 10 H).

C₁₂H₁₈O₄ (226.3) Ber. C 63.70 H 8.02 Gef. C 63.56 H 8.19

4^a,8^e-Dihydroxy-2^a-methoxycarbonyl-adamantan (**8**): **3** wurde analog zu **2** reduziert: Plättchen vom Schmp. 179–180°.

IR (CHCl₃): 3600 (OH), 1715/cm (CO).

NMR (Pyridin): 4.10 (OH), 5.96 (CHOH), 6.32 (s, CO₂CH₃), 7.29, 7.47, 7.98, 8.20, 8.40 und 8.63 ppm (zusammen 11 H).

C₁₂H₁₈O₄ (226.3) Ber. C 63.70 H 8.02 Gef. C 63.90 H 7.98

Vollständige Reduktion von **1b** mit NaBH₄: 1.0 g **1b** wurde in Methanol mit überschüss. NaBH₄ reduziert. Nachdem man in üblicher Weise aufgearbeitet hatte, wurden 950 mg eines Gemisches von **7** und **8** sowie eine geringe Menge zweier Hydroxylactone (**9** und **10**) erhalten.

7 und **8** konnten durch mehrmalige Säulenchromatographie an Kieselgel (Petroläther/Aceton 5 : 2) voneinander und von den Hydroxylactonen getrennt werden. **9** und **10** konnten aus diesen Ansätzen nicht rein isoliert werden.

4^a,8^a-Dihydroxy-2^a-carboxy-adamantan-lacton-(2→4) (**9**): 100 mg **2** in Methanol wurden mit einer Spatelspitze NaBH₄ versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 12 Stdn. auf 50° erwärmt. Das IR-Spektrum des in üblicher Weise erhaltenen Reaktionsprodukts wies zusätzlich zu den Banden des Ausgangsmaterials noch solche bei 1780 und 1800/cm (CCl₄) auf, die auf ein Fünfringlacton hindeuteten. Die Ausbeute an **9** war aber so gering, daß dieses nicht rein isoliert werden konnte.

4^a,8^e-Dihydroxy-2^a-carboxy-adamantan-lacton-(2→4) (**10**)

a) **3** bildete bei analoger Behandlung wie **2** mit NaBH₄ in Methanol ebenfalls in geringer Ausb. ein Lacton. Der Nachweis erfolgte durch dessen charakteristische IR-Banden.

b) 400 mg **8** wurden 10 Stdn. mit konz. Salzsäure unter Rückfluß verseift. Dann wurde die Salzsäure nach Zusatz von Wasser und Benzol quantitativ abgedampft. Das zurückbleibende farblose Öl wurde in viel absol. Benzol aufgenommen, mit einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und unter Verwendung eines Wasserabscheiders mehrere Stdn. gekocht. Nach üblicher Aufarbeitung und Reinigung über eine Kieselgelsäule mit Benzol/Aceton (3 : 1) als Elutionsmittel wurden 270 mg (79%) **10** in Quadern erhalten. Schmp. 320° (im geschlossenen Rohr).

IR (CCl₄): 3615 (OH), 1792 und 1778/cm (Lacton).

NMR (CDCl₃): 5.43 (CHOCO), 6.08 (CHOH), 7.10 (OH, temperaturabhängig), 7.38, 7.92, 8.08, 8.39 und 8.60 ppm (zusammen 11 H).

C₁₁H₁₄O₃ (194.2) Ber. C 68.02 H 7.27 Gef. C 68.24 H 7.34

Versuchte alkalische Verseifung von **10** in 7.5-proz. methanolischem *Kaliumhydroxid* unter Stickstoff bei Siedehitze und nachfolgende Veresterung mit *Diazomethan* ergab nur unpolare Produkte, die weder IR-Banden für OH-Gruppen noch für ein Fünfringlacton zeigten. Sie waren auf der Dünnschichtplatte mit Chlorsulfonsäure/Eisessig (1 : 2) gut anfärbbar, was bei unseren Adamantanderivaten nie gelang, wohl aber bei den zur Synthese von **1** verwendeten Bicyclononanen.

8^a-Hydroxy-2^e-carboxy-adamantanon-(4)-lacton (11): 370 mg **10** wurden nach Jones¹²) oxydiert. Nach üblicher Aufarbeitung verblieben 350 mg (99%) eines kristallisierten Produkts, das aus Cyclohexan Blättchen vom Schmp. 308–310° (im geschlossenen Rohr) ergab.

IR (CHCl₃): 1800 und 1786 (Fünfringlacton), 1726/cm (CO). Die relative Extinktion der kurzwelligen Bande ist in CCl₄ erheblich größer als in CHCl₃.

NMR (CDCl₃): 5.25 (CHOCO), um 7.3 und 7.8 ppm (zusammen 11 H).

C₁₁H₁₂O₃ (192.2) Ber. C 68.73 H 6.29 Gef. C 68.63 H 6.32

Wird das durch vollständige NaBH₄-Reduktion aus **1b** erhaltene Gemisch von **7** und **8** wie oben unter b) angegeben verseift, lactonisiert und dann oxydiert, so erhält man ebenfalls als einziges Produkt **11**. Wie **10** läßt es sich nicht mit 7.5-proz. methanolischem Kaliumhydroxid zur entsprechenden Säure verseifen.

4^a-Hydroxy-2^a-carboxy-adamantan-lacton (12)

a) 500 mg **11** wurden in oben beschriebener Weise mit 30 g *amalgamierten Zn-Spänen* nach Clemmensen reduziert. Die Aufarbeitung ergab ein kristallisiertes Produkt, das aus Cyclohexan 400 mg (86%) glasklare Sternchen vom Schmp. 286–287° (im geschlossenen Rohr) ergab.

IR (CHCl₃): 1800 und 1770/cm (Fünfringlacton). Die relative Extinktion der kürzerwelligen Bande ist in CCl₄ erheblich größer als in CHCl₃.

NMR (CCl₄): 5.47 (CHOCO), 7.51 (CHCO), 7.4–7.9 (H an C-1 und C-3), 8.10, 7.9–8.6 ppm (restliche Gerüstprotonen).

C₁₁H₁₄O₂ (178.3) Ber. C 74.13 H 7.90 Gef. C 74.35 H 7.97

b) 2.0 g **1b** wurden mit 30 g *amalgamierten Zn-Spänen* analog reduziert, wobei sich durch Sublimation lange Nadeln im Kühler bildeten. Die Reaktionsprodukte wurden wie üblich isoliert, der saure Anteil ließ sich durch Schütteln mit wäbr. NaHCO₃-Lösung größtenteils entfernen. Man erhielt so 465 mg an mit **13** schwach verunreinigtem Lacton **12**, das durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt wurde (Elutionsmittel Benzol/Aceton 10 : 1). Dann wurde das Produkt noch i. Hochvak. sublimiert. Ausb. 430 mg (27%).

Die NaHCO₃-Phase wurde mit verd. Salzsäure angesäuert und erneut mit Chloroform ausgeschüttelt. Daraus wurden 1.0 g (61%) *2-Carboxy-adamantan (13)* vom Schmp. 141 bis 142° (im geschlossenen Rohr) gewonnen (Lit.⁸⁾: Schmp. 143.5–144.5°).

IR (CCl₄, 10⁻³ m): 3620, 3531/cm (freies CO₂H).

NMR (CDCl₃): -0.90 (CO₂H), 7.31 (CH-CO₂H), 7.63 (H an C-1 und C-3), 7.92, 8.15 und 8.46 ppm (restliche Gerüstprotonen). ρK^*_{MCS} 7.65.

Geht man von **1a** anstelle von **1b** aus, so erhält man dasselbe Resultat.

4^a-Hydroxy-2^a-carboxy-adamantan (14a): 1.00 g **12** in 50 ccm Chloroform wurde mit 100 ccm 10-proz. *Natronlauge* überschichtet; dann wurde 12 Stdn. unter Rückfluß gekocht, die wäbr. Phase mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt, mit verd. Salzsäure angesäuert und die freie Säure **14a** in Chloroform aufgenommen. Nach üblicher Aufarbeitung wurden

950 mg (86%) **14a** erhalten, die aus einem Gemisch von Benzol, Cyclohexan und sehr wenig Aceton umkristallisiert wurden, Stäbchen vom Schmp. 280° (im geschlossenen Rohr). pK^*_{MCS} 6.75.

IR (KBr): 3430 (OH), 1710 (CO₂H). In CCl₄, 10⁻³ m: 3635 (Schulter, freies OH), 3616, 3533 (freies CO₂H), 3340/cm (breit, interne H-Brücke).

NMR (Pyridin): 0.33 (OH oder CO₂H), 5.92 (CHOH), 7.12, 7.27, 7.47, 7.95 und 8.23 ppm (restliche Gerüstprotonen).

C₁₁H₁₆O₃ (196.3) Ber. C 67.32 H 8.22 Gef. C 67.15 H 8.27

4^a-Hydroxy-2^a-methoxycarbonyl-adamantan (14b): **14a** wurde mit Diazomethan verestert; farbloses Öl.

IR (CHCl₃): 3610 (OH), um 3420 (auch in großer Verdünnung: interne Wasserstoffbrücke), 1708/cm (CO₂R).

NMR (CDCl₃): 6.08 (CHOH), 6.25 (CO₂CH₃), 6.90 (OH, temperaturabhängig), 7.40 und 7.73 (4 H an C-1, C-2, C-3 und C-9^a), 8.17 und 8.43 ppm (9 H).

2^a-Carboxy-adamantanon-(4) (15a): 950 mg **14a** wurden nach Jones¹²⁾ oxydiert. Die wie üblich aufgearbeitete Säure (900 mg = 96%) wurde aus einem Gemisch von Benzol, Cyclohexan und sehr wenig Aceton in Nadeln vom Schmp. 213° (im geschlossenen Rohr) erhalten. pK^*_{MCS} 6.88.

IR (CHCl₃): 1719 (CO), ≈ 1700/cm (Schulter, CO₂H).

NMR (CDCl₃): -0.18 (CO₂H), 6.92 und 7.15 (CH-CO₂H und H an C-3), 7.48 (H an C-1 und C-5), 7.94 und 8.17 ppm (restliche Gerüstprotonen).

C₁₁H₁₄O₃ (194.2) Ber. C 68.02 H 7.27 Gef. C 67.47 H 7.33

2^a-Methoxycarbonyl-adamantanon-(4) (15b): **14b** wurde wie oben oxydiert. Farbloses Öl.

IR (CCl₄): 1732/cm (breit, CO₂R und CO).

NMR (CCl₄): 6.31 (s, CO₂CH₃), 7.00 und um 7.2 (CH-CO₂R und H an C-3), um 7.6 (H an C-1 und C-5), 7.93 ppm (restliche Gerüstprotonen).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon von 15b: Gelbe Kristalle, aus Methanol Prismen, aus Cyclohexan Nadeln, beide vom Schmp. 197°.

C₁₈H₂₀N₄O₆ (388.4) Ber. C 55.67 H 5.19 N 14.43

Gef. C 55.90 H 5.29 N 14.25 Molekül-Ion 388.

[472/66]