

Hermann Stetter und Hans Günter Thomas

Über Verbindungen mit Urotropin-Struktur, XXXIX¹⁾

Eine neue, ergiebige Synthese des Adamantan-Ringsystems

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 11. Oktober 1967)

Eine neue, ergiebige Synthese des Adamantan-Ringsystems führt ausgehend von dem Enamin aus 4-Oxo-cyclohexan-dicarbon-säure-(1.1)-diäthylester mit Pyrrolidin durch Kondensation mit α -Brommethyl-acrylsäure-äthylester in einem Schritt zu 2.6-Dioxo-adamantan-dicarbon-säure-(1.3)-diäthylester (4), der durch Reduktion in mehreren Schritten in 2-Hydroxy-adamantan-dicarbon-säure-(1.3) (12) umgewandelt wurde.

Durch direkte Substitution des Adamantans sind eine große Zahl seiner Derivate mit Substituenten an den Brückenatomen leicht zugänglich. Für die Herstellung mehrfach in anderen Positionen substituierter Adamantane ist man dagegen auf Synthesen des Ringsystems angewiesen. Die bisherigen Synthesen²⁾ haben den Nachteil geringer Gesamtausbeuten.

Wir haben nun eine neue einstufige Synthese des Adamantan-Ringsystems ausgearbeitet, die wegen der hohen Ausbeute auch größere Mengen des Reaktionsproduktes zugänglich macht. Ausgangspunkt war eine Arbeit von *Nelson* und *Lawton*³⁾ über eine Synthese von bicyclischen Ringsystemen durch Einwirkung von α -Brom-mesaconsäure-dimethylester auf Enamine cyclischer Ketone. Als Ausgangsmaterial für die Adamantan-Synthese wählten wir 4-Oxo-cyclohexan-dicarbon-säure-(1.1)-diäthylester (1), der aus Malonsäure-diäthylester und β -Brom-propionsäure-äthylester leicht und mit hohen Ausbeuten zugänglich ist⁴⁾. 1 gab mit Pyrrolidin das Enamin 2. Durch Erhitzen von 2 mit α -Brommethyl-acrylsäure-äthylester⁵⁾ in einem

¹⁾ XXXVIII. Mitteil.: *H. Stetter* und *R. Mehren*, Liebigs Ann. Chem. **709**, 170 (1967). Die wesentlichen Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits vorher veröffentlicht: *H. Stetter* und *H. G. Thomas*, Angew. Chem. **79**, 529 (1967), Angew. Chem. internat. Edit. **6**, 554 (1967).

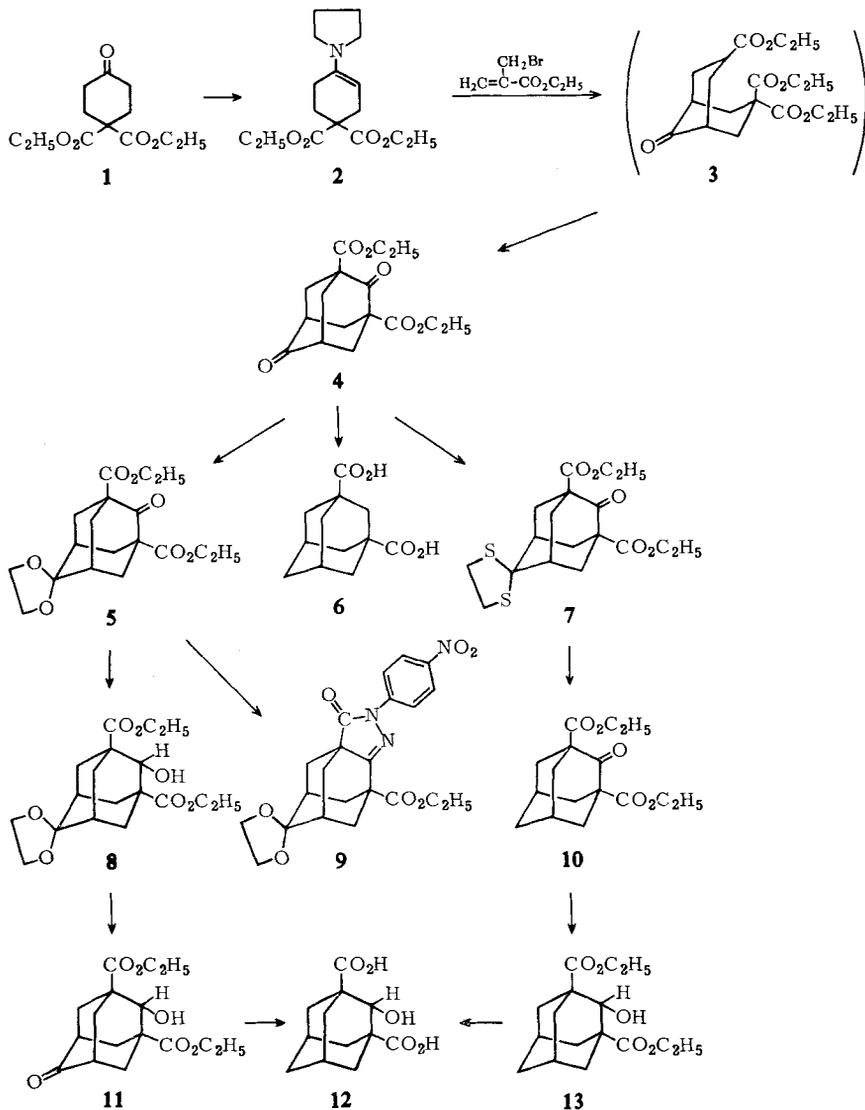
²⁾ *O. Böttger*, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 314 (1937); *V. Prelog* und *R. Seiwerth*, ebenda **74**, 1644, 1769 (1941); *H. Stetter*, *O. E. Bänder* und *W. Neumann*, Chem. Ber. **89**, 1922 (1956); *H. Stetter* und *J. Mayer*, Angew. Chem. **71**, 430 (1959); *H. Stetter*, *H. Held* und *J. Mayer*, Liebigs Ann. Chem. **658**, 151 (1962).

³⁾ *R. P. Nelson* und *R. G. Lawton*, J. Amer. chem. Soc. **88**, 3884 (1966).

⁴⁾ *T. Kutsuma* und *S. Sugawara*, Tetrahedron [London] **3**, 175 (1958).

⁵⁾ *Borden Co.* (Erf. *J. Dickstein*, *M. Bodnar* und *R. M. Hoegerle*), Amer. Pat. 3094 554 18. Juni 1963, Appl. 20. Febr. 1961; C. A. **59**, 12647 (1963).

Äthanol-Acetonitril-Gemisch wurde 2,6-Dioxo-adamantan-dicarbonsäure-(1.3)-di-äthylester (**4**) unmittelbar zugänglich. Die Strukturbestimmung von **4** erfolgte durch Wolff-Kishner-Reduktion zu der bekannten Adamantan-dicarbonsäure-(1.3) (**6**)⁶⁾. Zur Erklärung dieser Cyclisierungsreaktion nehmen wir an, daß primär 9-Oxo-bicyclo[3.3.1]nonan-tricarbonsäure-(3.3.7)-triäthylester (**3**) entsteht, der dann infolge der günstigen sterischen Anordnung der Estergruppen eine sehr leicht verlaufende cyclisierende Esterkondensation erleidet.



6) H. Stetter und C. Wulff, Chem. Ber. **93**, 1366 (1960).

4 wurde mit Äthylenglykol in 2,6-Dioxo-adamantan-dicarbonsäure-(1,3)-diäthylester-6-monoäthylenacetal (**5**) übergeführt, dessen Struktur durch Bildung des Pyrazolons **9** mit *p*-Nitrophenylhydrazin bewiesen wurde. Das Monoacetal **5** konnte durch katalytische Hydrierung zu 2-Hydroxy-6-oxo-adamantan-dicarbonsäure-(1,3)-diäthylester-6-äthylenacetal (**8**) reduziert werden. Der daraus durch Verseifung erhaltene 2-Hydroxy-6-oxo-adamantan-dicarbonsäure-(1,3)-diäthylester (**11**) wurde durch Wolff-Kishner-Reduktion in 2-Hydroxy-adamantan-dicarbonsäure-(1,3) (**12**) übergeführt.

Auch mit Äthandithiol bildet **4** nur ein Monomercaptal **7**, das sich zu 2-Oxo-adamantan-dicarbonsäure-(1,3)-diäthylester (**10**) entschwefeln ließ. **10** konnte durch katalytische Hydrierung in den Hydroxy-ester **13** übergeführt werden, der zu **12** verseift wurde.

An Stelle von **1** kann auch der aus *p*-Hydroxy-benzoessäureester leicht zugängliche 4-Oxocyclohexan-carbonsäure-(1)-äthylester in die Cyclisierungsreaktion eingesetzt werden. Hierbei wird 2,6-Dioxo-adamantan-carbonsäure-(1)-äthylester nur in geringer Menge neben der als Hauptprodukt entstehenden *exo*-Form des 9-Oxo-bicyclo[3.3.1]nonan-dicarbonsäure-(3,7)-diäthylesters gebildet. Wir werden in Kürze hierüber an anderer Stelle berichten.

Wir danken Fräulein *Almuth Harder* für ihre eifrige und geschickte Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert.

4-Pyrrolidino-cyclohexen-(3)-dicarbonsäure-(1,1)-diäthylester (2): 28,0 g **1** werden mit 10 ccm *Pyrrolidin* und 0,5 g *p-Toluolsulfonsäure* in 100 ccm *Benzol* unter Rückfluß erhitzt. Nach 2,5 Stdn. hat sich die berechnete Menge Wasser im Wasserabscheider angesammelt. *Benzol* und überschüssiges *Pyrrolidin* werden abdestilliert. Der flüssige Rückstand wird i. Vak. destilliert. **2** ist dann für die folgende Umsetzung rein genug. Ausb. 26,7 g (79%), Sdp.₃ 175–178°.

2,6-Dioxo-adamantan-dicarbonsäure-(1,3)-diäthylester (4): Einer Lösung von 74 g **2** in 700 ccm absol. *Acetonitril* und absol. *Äthanol* (1 : 1) läßt man unter Rückfluß in einer Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 28 g (= 0,6 molare Menge) *α-Brommethyl-acrylsäure-äthylester*⁵⁾ in 50 ccm absol. *Äthanol* innerhalb einer Stde. zutropfen. Nach 5stdg. Erhitzen unter Rückfluß wird auf dem Rotationsverdampfer alles bis 15 Torr Flüchtige abdestilliert, der feste Rückstand in 300 ccm *Chloroform* aufgenommen, mit 200 ccm 10proz. *Salzsäure* versetzt und 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Abkühlen werden die Schichten getrennt, die wäßrige Phase zweimal mit je 100 ccm *Chloroform* extrahiert, die vereinigten *Chloroformphasen* mit *Natriumhydrogencarbonat*-Lösung und *Wasser* gewaschen und mit *Na₂SO₄* getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein flüssiger Rückstand, der i. Vak. destilliert wird. Vorlauf 10 g, Sdp.₃ 95–185° (hauptsächlich **1**); Hauptfraktion 35 g, Sdp.₃ 203–206°, kristallisiert nach Anreiben durch. Nach Umkristallisieren aus *Benzol*/*Benzin* werden 31 g *Kristalle (4)* erhalten. Schmp. 112–114°. Ausb. 45%, bez. auf **2**; 70%, bez. auf *α-Brommethyl-acrylsäure-äthylester*. Schmp. 113–114° (*Benzin*).

C₁₆H₂₀O₆ (308,3) Ber. C 62,32 H 6,54 Gef. C 62,60 H 6,38
Mol.-Gew. 310 (*Benzol*, Dampfdruckosmometer)

Wolff-Kishner-Reduktion von 4 zu Adamantan-dicarbonsäure-(1.3) (6): 5.0 g **4**, 30 ccm *Hydrazinhydrat* und 100 ccm *Methylat-Lösung* (4 g Natrium in 100 ccm Methanol) werden 8 Stdn. bei 230° in einem Autoklaven mit Glaseinsatz erhitzt. Im Anschluß daran wird alles bis 100°/5 Torr Flüchtige abdestilliert, der feste Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen, mit Salzsäure angesäuert, der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 2.5 g (69%), Schmp. 273° (korr.) (Lit.⁶⁾: Schmp. 276°. Das IR-Spektrum von **6** zeigt völlige Übereinstimmung mit einer authent. Probe.

2.6-Dioxo-adamantan-dicarbonsäure-(1.3)-diäthylester-6-monoäthylenacetal (5): 3.0 g **4**, 1 ccm *Äthylenglykol*, 20 ccm Benzol und 50 mg *p-Toluolsulfonsäure* werden unter Rückfluß erhitzt, bis sich am Wasserabscheider kein Wasser mehr absetzt (5 Stdn.). Die benzol. Lösung wird sodann mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Benzols bleibt als fester Rückstand **5**, aus Benzin Schmp. 117–118°, Ausb. 2.7 g (79%).

C₁₈H₂₄O₇ (352.4) Ber. C 61.35 H 6.86 Gef. C 61.58 H 6.62

Mol.-Gew. 343 (Benzol, Dampfdruckosmometer)

Pyrazolon von 5 (9): 0.3 g **5** werden in 3 ccm Eisessig gelöst und 5 Min. lang mit einer Lösung von 0.3 g *p-Nitro-phenylhydrazin* in 2 ccm Eisessig erhitzt. Nach Abkühlen wird **9** mit Wasser ausgefällt, abgesaugt, getrocknet und aus Methanol unter Zusatz von A-Kohle umkristallisiert. Ausb. 0.2 g farblose Nadelchen, Schmp. 183–184°.

C₂₂H₂₃N₃O₇ (441.4) Ber. C 59.86 H 5.25 N 9.52 Gef. C 59.84 H 5.60 N 9.36

2-Hydroxy-6-oxo-adamantan-dicarbonsäure-(1.3)-diäthylester-6-äthylenacetal (8): 17.7 g **5** werden in 400 ccm Äthanol mit Raney-Nickel als Katalysator (10 g) bei 60° und 50 at H₂-Anfangsdruck in einem 1-l-Autoklaven (Magnetrührer) hydriert. Nach 8 Stdn. wird der Katalysator abfiltriert, das Äthanol i. Vak. stark eingengt. Dabei setzt schon Kristallisation von **8** ein, die durch Abkühlen auf 0° vervollständigt wird. Ausb. 14.3 g (81%), Schmp. 97–99°. Aus Äthanol Schmp. 100–101°.

C₁₈H₂₆O₇ (354.4) Ber. C 61.00 H 7.40 Gef. C 60.64 H 7.41

2-Hydroxy-6-oxo-adamantan-dicarbonsäure-(1.3)-diäthylester (11): 4.9 g **8** werden in 35 ccm halbkonz. Salzsäure suspendiert und 12 Stdn. bei Raumtemperatur geschüttelt. Das unlösliche Reaktionsprodukt **11** wird abgesaugt. Es wiegt trocken 3.7 g. Nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther ist die Substanz analysenrein. Ausb. 3.3 g (77%), Schmp. 111–112°.

C₁₆H₂₂O₆ (310.3) Ber. C 61.92 H 7.15 Gef. C 61.63 H 7.23

2.6-Dioxo-adamantan-dicarbonsäure-(1.3)-diäthylester-6-monoäthylenmercaptal (7): 13.5 g **4** werden in 80 ccm Chloroform gelöst. Nach Zusatz von 7 ccm *Äthandithiol* wird 8 Stdn. lang unter Eiskühlung Chlorwasserstoff eingeleitet, das auf dem Chloroform sich abscheidende Wasser abgetrennt und die Chloroformlösung i. Vak. bei Raumtemperatur eingengt. Der flüssige Rückstand erstarrt nach Zugabe von einigen ccm Essigester kristallin. Die Kristalle werden abgesaugt, mit eiskaltem Essigester gewaschen und aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 13.5 g (81%), Schmp. 106–110°. Nach nochmaligem Umkristallisieren aus Essigester Schmp. 111–113°.

C₁₈H₂₄O₅S₂ (384.4) Ber. C 56.24 H 6.29 S 16.65 Gef. C 56.04 H 6.16 S 16.68

2-Oxo-adamantan-dicarbonsäure-(1.3)-diäthylester (10): 5.2 g **7** werden in 100 ccm Methanol gelöst. Nach Zusatz von 75 g *Raney-Nickel* wird 48 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Nach Erkalten der Lösung wird vom Raney-Nickel abfiltriert, das Methanol abdestilliert, zuletzt

i. Vak. Der zunächst flüssige Rückstand erstarrt beim Abkühlen kristallin. Nach Umkristallisieren aus Benzin erhält man 2.8 g (72%) Kristalle vom Schmp. 103--105°. Nochmals aus Benzin umkristallisiert, Schmp. 104--105°.

$C_{16}H_{22}O_5$ (294.3) Ber. C 65.29 H 7.53 Gef. C 65.55 H 7.50

2-Hydroxy-adamantan-dicarbonsäure-(1.3)-diäthylester (13): 2.1 g **10**, gelöst in 300 ccm absol. Äthanol, werden unter Zusatz von 15 g Raney-Nickel (mehrmals mit absol. Äthanol wasserfrei gewaschen) bei 70° und 70 at 10 Stdn. hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird die Lösung eingeeengt, zuletzt i. Vak., der flüssige Rückstand in Petroläther aufgenommen, die Lösung filtriert und langsam bei Raumtemperatur eingedunstet. Das Öl kristallisiert langsam. Ausb. 1.8 g (86%), Schmp. 56--58°.

Für die Analyse wurde eine kleine Probe chromatographiert (0.2 g Substanz, Säule 8 cm, 1 cm \varnothing , Al_2O_3 Woelm neutral, Elution mit 20 ccm $CHCl_3$).

$C_{16}H_{24}O_5$ (296.3) Ber. C 64.84 H 8.16 Gef. C 65.00 H 8.34

2-Hydroxy-adamantan-dicarbonsäure-(1.3) (12)

1. 3.1 g **11**, 1.5 g *Hydrazinhydrat*, 2.3 g *KOH* und 10 ccm Diäthylenglykol werden 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Dann werden Wasser und Hydrazin abdestilliert, bis die Temperatur im Kolben 195° erreicht. Dabei wird das Ende der Stickstoffentwicklung abgewartet (ca. 3--4 Stdn.). Nach Abkühlen wird mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und die Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert. Der ausfallende Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausb. 1.9 g (79%) **12**, Schmp. 227--230°. Schmp. 229 bis 230° (nach Sublimation).

$C_{12}H_{16}O_5$ (240.3) Ber. C 59.99 H 6.71 Gef. C 60.04 H 6.62

2. 1.1 g *Hydroxyester 13*, 0.8 g *KOH* in 0.5 ccm Wasser und 6 g Diäthylenglykol werden unter Rückfluß erhitzt (Badtemp. 170--180°). Nach 4 Stdn. wird abgekühlt, mit 20 ccm Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Nach Anreiben mit einem Glasstab bildet sich ein farbloser Niederschlag, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Ausb. 400 mg, Schmp. 226--229°. Perforation der wäßrigen Lösung mit Äther ergibt weitere 250 mg vom gleichen Schmelzpunkt. Nach Reinigung der Substanz durch Sublimation (Bad 200°, 1 Torr) erhält man als Gesamtausb. 600 mg (68%) **12**, Schmp. 229--230°.

Die auf diesem Wege hergestellte *Hydroxy-dicarbonsäure 12* ist mit der aus **11** gewonnenen identisch (Misch-Schmp. 229°, IR-Spektrum).

[458/67]