

Günther Snatzke und Gert Eckhardt

## Synthese von optisch aktiven $\beta$ -substituierten Adamantanonen

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 22. Dezember 1967)

■  
Ausgehend von optisch aktivem 2-Carboxy-adamantandion-(4.8) wurden alle vier  $\beta$ -substituierten Halogen-adamantandione und die acht möglichen  $\beta$ -substituierten Halogen-adamantanone durch Hunsdiecker-Reaktion bzw. Halogenaustausch dargestellt. Das entsprechende Azido-adamantandion und das „äquatoriale“ Azido-adamantanon konnten ebenfalls durch Substitutionsreaktionen erhalten werden. Für Vergleichszwecke wurden ferner das „äquatoriale“ Methyladamantanon und ein Adamantandion mit verlängerter Seitenkette dargestellt. Die IR- und NMR-Spektren dieser Verbindungen werden diskutiert.

■  
Vor kurzem berichteten wir<sup>1)</sup> über die Synthese der beiden stereoisomeren 2-Carboxy-adamantanone-(4), die als Ausgangsprodukte für die Darstellung von Modellen zur quantitativen Behandlung der Oktantenregel dienen sollten. Im folgenden beschreiben wir die verbesserte Synthese des „axialen“<sup>2)</sup> Epimeren und die derjenigen optisch aktiven Mono- und Diketo-adamantane, die in  $\beta$ -Stellung zum Carbonyl einen Substituenten wie F, Cl, Br, J, N<sub>3</sub> oder CO<sub>2</sub>R tragen\*).

### Nomenklatur

In der ersten Arbeit<sup>1)</sup> haben wir eine Regel vorgeschlagen, nach der die relative Konfiguration und Konformation substituierter Adamantanderivate eindeutig wiedergegeben werden kann. Im folgenden benutzen wir diese auch für die optisch aktiven Verbindungen, wobei wir nur die absolute Konfiguration am C-1 mit Hilfe der (*R/S*)-Nomenklatur von *Cahn, Ingold und Prelog*<sup>3)</sup> angeben. Die Absolutkonfiguration der übrigen Chiralitätszentren ist damit ebenfalls eindeutig festgelegt und braucht daher nicht näher spezifiziert zu werden.

Aus ökonomischen Gründen wurden die optisch aktiven Adamantanderivate teils in der (1*R*)-, teils in der (1*S*)-Form dargestellt. Der einheitlichen Wiedergabe wegen werden im folgenden aber nur die Formeln dieser Enantiomeren gezeichnet, die sich vom 2-Carboxy-adamantandion-(4.8)-(1*S*) ableiten. Gehört das tatsächlich synthetisierte Produkt der spiegelbildlichen Reihe an, so geben wir dies durch ein der Formelnummer vorgesetztes „E-“ wieder. Die Bestimmung der Absolutkonfiguration erfolgte über den CD<sup>4)</sup> von **36** (siehe später).

\*) *Ann. b. d. Korr.* (22. 3. 68): Die Synthese von optisch aktiven  $\alpha,\gamma$ -disubstituierten Adamantanonen wurde kürzlich von *W. Scott Briggs, M. Suchý* und *C. Djerassi*, *Tetrahedron Letters* [London] **1968**, 1097, beschrieben.

1) *G. Snatzke* und *D. Marquarding*, *Chem. Ber.* **100**, 1710 (1967).

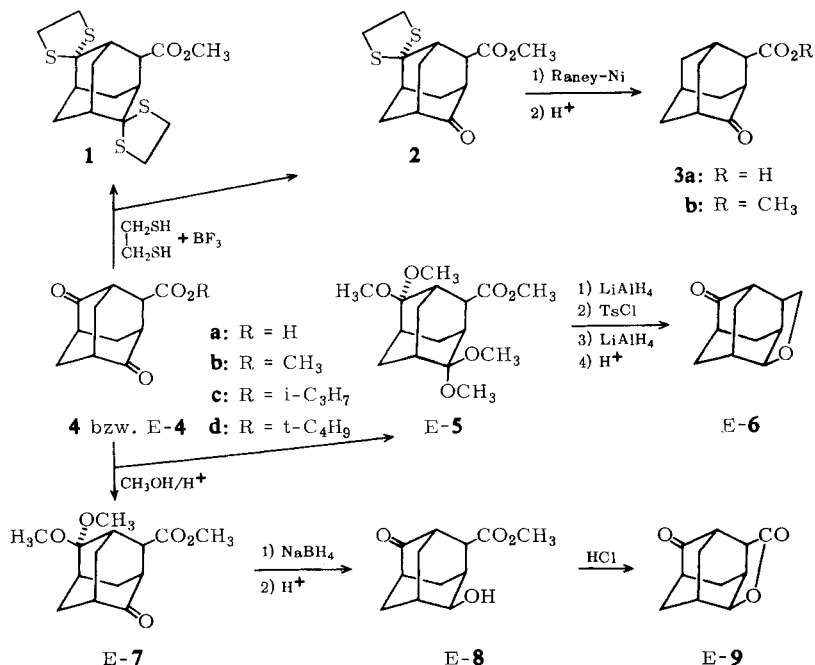
2) „Axial“ und „äquatorial“ beziehen sich hier immer auf den Ring, der die Carbonylgruppe trägt.

3) *R. S. Cahn, C. K. Ingold* und *V. Prelog*, *Angew. Chem.* **78**, 413 (1966).

4) Abkürzungen: CD = Circulardichroismus, MS = Massenspektrum.

## Die optisch aktiven 2-Carboxy-adamantanone-(4)

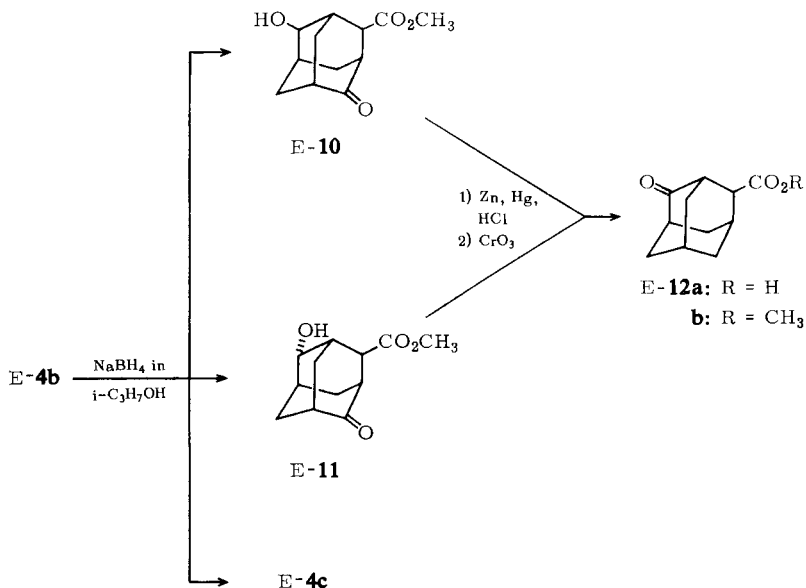
Ausgangsmaterial war das nach *Stetter* und Mitarbb.<sup>5)</sup> dargestellte 2-Carboxy-adamantandion-(4.8) (**4a**), dessen Cinchonidinsalz aus Methyläthylketon, dessen Cinchoninsalz aus Chlorbenzol bis zum konstanten CD der Säure umkristallisiert wurde. Im ersten Fall erhielten wir die linksdrehende ( $\Delta\epsilon_{\max} = -1.21$ ), im zweiten die rechtsdrehende ( $\Delta\epsilon_{\max} = +1.21$ ) Form. Die gleichen Absolutwerte für den CD beweisen die vollständige Auftrennung in Enantiomere.



Die Synthese der „axialen“ Adamantanoncarbonsäure **3a** wurde nicht wie früher<sup>1)</sup>, sondern über die partielle Dithioketalisierung vorgenommen. Umsetzung von **4a** mit 1 Mol Äthandithiol in Eisessig unter BF<sub>3</sub>-Ätherat-Katalyse<sup>6)</sup> und nachfolgende Veresterung mit Diazomethan ergab in der Hauptsache jenes Mono-dithioketal **2**, dessen weniger gehinderte Ketogruppe reagiert hatte; daneben erhielten wir 19% des Bis-dithioketals **1** und etwas Ausgangsmaterial. Die Entschwefelung von **2** nach *Mozingo-Hauptmann* mit Raney-Nickel und Verseifung ergab in praktisch quantitativer Ausbeute 2<sup>a</sup>-Carboxy-adamantanon-(4)-(1*S*) (**3a**), das in allen Eigenschaften außer Schmelzpunkt und Drehung mit dem früher<sup>1)</sup> auf längerem Wege dargestellten Racemat übereinstimmte.

5) 5a) H. Stetter, H. Held und J. Mayer, Liebigs Ann. Chem. **658**, 151 (1962). — 5b) H. Stetter und H. G. Thomas, Chem. Ber. **99**, 920 (1966).

6) Vgl. L. F. Fieser, J. Amer. chem. Soc. **76**, 1945 (1954).



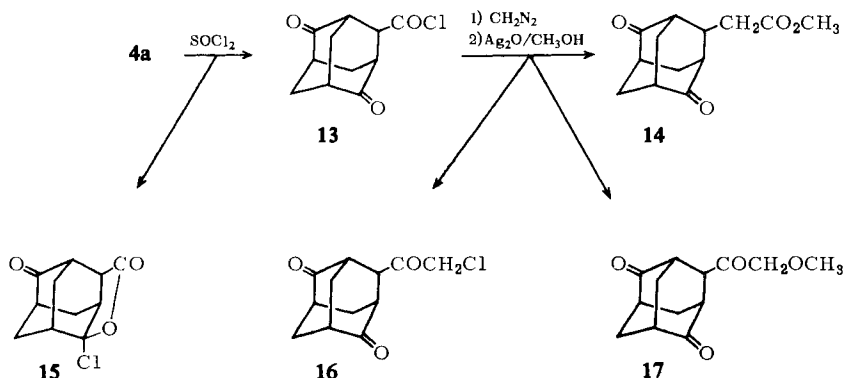
Das „äquatoriale“ Epimere **12a** wurde dagegen auf demselben Weg wie das entsprechende Racemat<sup>1)</sup> über das Gemisch der partial-reduzierten Produkte **10** und **11** synthetisiert.

Bei verschiedenen Reaktionen von **4b** in methanolischer Lösung in Anwesenheit von Spuren Säure hatten wir leichte Ketalbildung festgestellt. Tatsächlich läßt sich **4b** durch Kochen seiner methanolischen Lösung in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator im wesentlichen in sein Monoketal **7** überführen<sup>7)</sup>, dessen gehinderte Ketogruppe mit  $\text{NaBH}_4$  stereospezifisch unter Bildung von **8** reduziert werden konnte. Die „axiale“ Konformation (hier in Bezug auf den die Carboxylgruppe enthaltenden Ring) der OH-Gruppe folgt aus der internen Wasserstoffbrücke, die im IR-Spektrum nachweisbar ist, und aus der Bildung eines Lactons **9** bei Säurebehandlung. Die leichte Ketalbildung ist verständlich, da dabei das  $\text{sp}^2$ -Kohlenstoffatom in die bei Adamantangeometrie bevorzugte  $\text{sp}^3$ -Hybridisierung übergehen kann.

Aus dem in geringer Menge entstandenen Bisketal **5** versuchten wir, in üblicher Weise durch Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  den primären Alkohol und Weiterreduktion von dessen Tosylat das methylsubstituierte Adamantandion darzustellen. Statt dessen erhielten wir aber nach Aufarbeitung den cyclischen Ketoäther **6**, dessen Struktur aus dem Massen- und Kernresonanzspektrum folgt. Im Rahmen von Vorversuchen zu einer anderen Darstellung des gewünschten Methyladamantandions versuchten wir dann, die Seitenkette von **4a** nach *Arndt-Eistert* zu verlängern. Nach Umsetzung des mit  $\text{SOCl}_2$  bereiteten ungereinigten Säurechlorids **13** mit Diazomethan und Wolffscher Umlagerung (mit  $\text{Ag}_2\text{O}$  in Methanol) erhielten wir nach Chromatographie fünf

<sup>7)</sup> Eine Ketalisierung mit Orthoameisensäure-äthylester unter den in Lit.<sup>5b)</sup> angegebenen Bedingungen führte bei uns ebenfalls zur Hauptsache nur zu einem Monoketal.

Produkte, darunter das gewünschte Homologe **14** als Hauptkomponente (etwa 40%). Seine Struktur ergibt sich aus den spektroskopischen Daten. Daneben wurden 21% des Methylesters **4b** gewonnen, der aus nicht völlig umgesetzter Säure **4a** oder ver-



bliebenem Säurechlorid **13** entstanden sein könnte. Verbindung **16** war chlorhaltig und erwies sich aufgrund der Spektren als 2-Chloracetyl-adamantandion-(4.8)-(1S). Die Bildung von  $\alpha$ -Chlorketonen wird beim Arndt-Eistert-Aufbau häufig als Nebenreaktion beobachtet<sup>8)</sup>. Aus **16** dürfte sich dann der Methyläther **17**, der in etwa 9% Ausbeute anfiel, mit Methanol gebildet haben<sup>9)</sup>. Als unpolarstes Nebenprodukt erhielten wir ein weiteres chlorhaltiges Keton, dem wir die Konstitution eines Pseudochlorids **15** zuschreiben, da seine spektroskopischen Eigenschaften (UV, IR, CD, NMR und MS) völlig denen des Lactons **9** entsprechen. Es tritt wahrscheinlich bereits bei der Darstellung des Säurechlorids auf, da **4a** zum geringen Teil in der Hydroxylactonform vorliegt, wie wir<sup>1)</sup> durch IR-Untersuchungen bewiesen haben. Eine analoge Reaktion ist von der Lävulinsäure bekannt<sup>10)</sup>.

### Darstellung der Halogen-adamantanone

Bei der Hunsdiecker-Reaktion von **4a** in der Modifikation von *Cristol* und *Mit-arbb.*<sup>11)</sup> mit Brom und  $\text{HgO}$  in Chlorbenzol im Dunkeln erhält man in 84% Ausbeute das 4-Brom-adamantandion-(2.6)-(1R) (**18**). Da C-4 kein Chiralitätszentrum ist, bleibt es belanglos, ob der Ersatz von  $\text{CO}_2\text{H}$  durch Br unter Retention oder Inversion stattfindet. Analog läßt sich mit Jod und  $\text{HgO}$  das entsprechende Joddion **19** bereiten. Der Ersatz des Broms gegen Chlor gelingt mit  $\text{LiCl}$  in DMF, gegen Fluor mit  $\text{AgF}$  in Chlorbenzol und gegen Azid mit aktiviertem<sup>12)</sup>  $\text{NaN}_3$  in DMF.

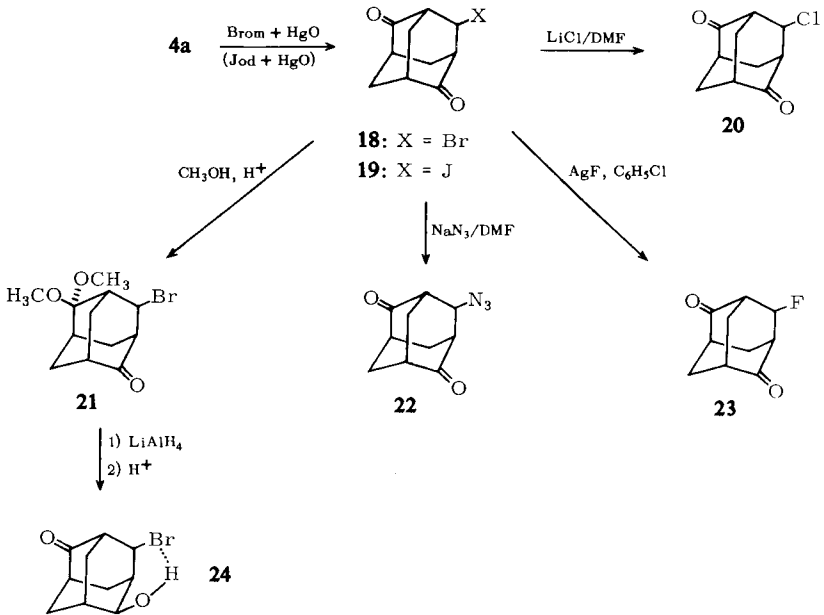
<sup>8)</sup> *W. E. Bachmann* und *W. S. Struve* in: *Org. Reactions* (*R. Adams, W. E. Bachmann, L. F. Fieser, J. R. Johnson* und *H. R. Snyder*, Ed.) **1**, 38 (1942).

<sup>9)</sup> **14** wird in viel besserer Ausbeute durch Photolyse des gereinigten Diazoketons in Methanol erhalten (Versuche mit *B. Ehrig*).

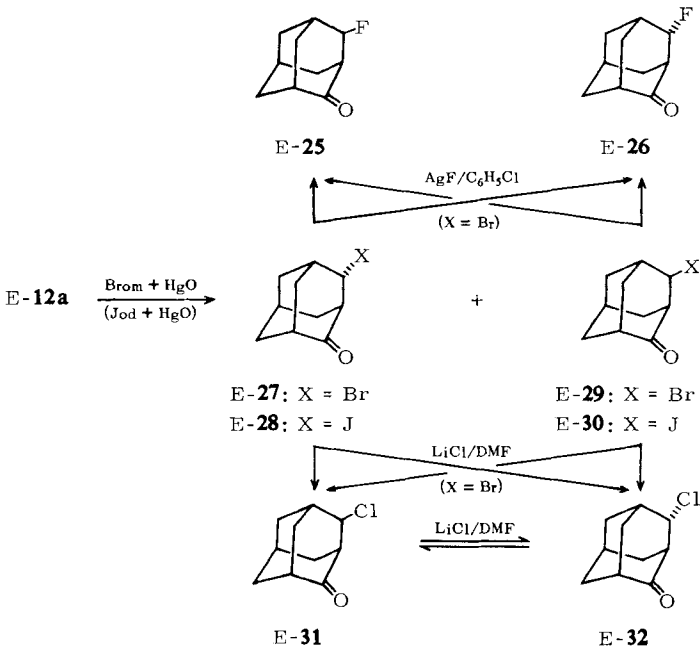
<sup>10)</sup> *J. Brecht*, *Liebigs Ann. Chem.* **256**, 334 (1889).

<sup>11)</sup> *S. J. Cristol* und *W. C. Firth jr.*, *J. org. Chemistry* **26**, 280 (1961); *S. J. Cristol, J. R. Douglas, W. C. Firth jr.* und *R. E. Krall*, ebenda **27**, 2711 (1962).

<sup>12)</sup> *M. S. Newman*, *J. Amer. chem. Soc.* **57**, 732 (1935). Wir danken Herrn Dr. *D. Marquarding*, Farbenfabriken Bayer AG, auch hier sehr für die Überlassung einer Probe dieses aktiven Azids.



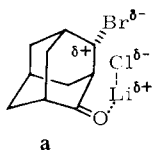
Auch im Bromdion **18** läßt sich wieder die weniger gehinderte Ketogruppe mit Methanol in Gegenwart eines sauren Katalysators oder mit Orthoameisensäuremethyl ester<sup>7)</sup> zu **21** ketalisieren, dessen zweite Ketogruppe mit LiAlH<sub>4</sub> ebenfalls



stereospezifisch reduziert werden kann. Im Hydroxybromketon **24**, das nach wäßriger Verseifung der Ketalgruppe erhalten wird, findet man eine Wasserstoffbrücke vom OH zum Brom, die durch die IR-Bande bei 3450/cm bewiesen wird.

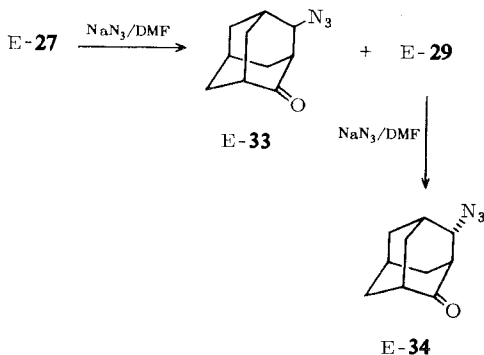
Der Hunsdiecker-Abbau der „äquatorialen“ Ketosäure **12a** mit Brom (in Tetrachlorkohlenstoff) gibt ein Gemisch der beiden epimeren 4-Brom-adamantanone-(2)-(1*S*) **27** und **29** im Verhältnis 2 : 1. Bei der Reaktion trat also zu etwa  $2/3$  Retention und zu  $1/3$  Inversion ein. Die Zuordnung erfolgte mit Hilfe der NMR-Spektren und wird später besprochen. Analog verlief die Reaktion mit Jod.

Die Umsetzung des äquatorialen Bromketons **27** mit LiCl in DMF gibt überwiegend axiales Chloradamantanon **31** (Inversion) neben wenig äquatorialem Epimeren **32**. Setzt man dagegen das axiale Bromketon **29** ein, so muß man unter energischeren Bedingungen arbeiten (höhere Temperatur, längere Zeit) und erhält dann die beiden epimeren Chlorketone in etwa gleicher Ausbeute. Die leichtere Reaktion und bevorzugte Inversion bei der Umsetzung von **27** läßt sich vielleicht durch die Bildung eines intermediären Komplexes erklären, der nach **a** aufgebaut sein könnte. Im



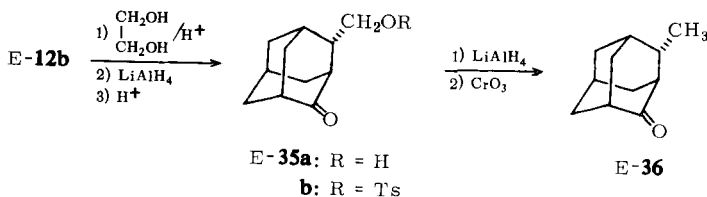
axialen Epimeren **29** dagegen würden die negativen Enden von R-Brom- und LiCl-Dipol zueinanderweisen. Die Verhältnisse werden noch dadurch komplizierter, daß **31** und **32** unter den Reaktionsbedingungen im Gleichgewicht stehen, das sich allerdings bei der verwendeten Temperatur nur sehr langsam einstellt.

Zur Darstellung der Fluoradamantanone wurden **27** und **29** mit AgF in Chlorbenzol umgesetzt, wobei in beiden Fällen im wesentlichen Konfigurationsumkehrung eintritt. Das axiale Bromketon **29** gibt mit  $\text{NaN}_3$  in Dimethylformamid in relativ langsamer



und unvollständiger Reaktion nur äquatoriales Azidoadamantanon **34**, das sich chromatographisch vom Ausgangsmaterial leicht abtrennen läßt. Aus dem äquatorialen Epimeren **27** hingegen bildet sich schneller das axiale Azidoadamantanon **33**,

daneben jedoch auch axiales Bromadamantanon **29**, das sich chromatographisch nicht abtrennen läßt. **29** entsteht voraussichtlich aus **27** und während der Reaktion gebildetem NaBr durch Epimerisierung, wie für das Chlorketon bewiesen wurde. Verlängerung der Reaktionszeit zerstörte bereits das gewünschte Azidoketon **33**, so daß dieses nicht in völlig reinem Zustand erhalten werden konnte. Beim Austausch von Br gegen N<sub>3</sub> im axialen Epimeren **29** tritt diese Schwierigkeit nicht auf, da eventuell gebildetes äquatoriales Bromadamantanon **27** schneller mit dem Azid zu **33** reagieren würde, das sich chromatographisch wie das axiale Bromketon **29** verhält und daher leicht abgetrennt werden kann.



Zur Bestimmung der Absolutkonfiguration haben wir noch die CO<sub>2</sub>R-Gruppe im äquatorialen Ketoester **12b** in die Methylgruppe übergeführt, indem nach Ketalisierung mit Äthylenglykol und *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol die Estergruppe mit LiAlH<sub>4</sub> reduziert wurde. Nach Entketalisierung zu **35a** wurde in das Tosylat **35b** übergeführt, das nach erneuter LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion und Nachoxydation in guter Ausbeute das „äquatoriale“ Methyladamantanon **36** lieferte.

### Bestimmung der Konfiguration der substituierten Adamantanone

Die Bestimmung der relativen Konfiguration von F, Cl, Br, J und N<sub>3</sub> wurde mit Hilfe der NMR-Spektren vorgenommen. Am Beispiel der 2-Carboxy-adamantanone-(4) wurde bereits früher gezeigt<sup>1)</sup>, daß das Signal des Protons neben dem Carboxyl um etwa 0.2 ppm bei höherem Feld liegt, wenn das H axial in Bezug auf den die Carbonylgruppe enthaltenden Ring angeordnet ist, da es in den Bereich positiver Abschirmung der C=O-Gruppe fällt.

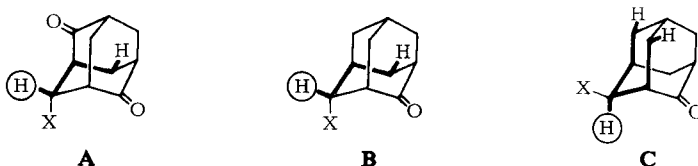
Die epimeren Paare der Halogen- und Azido-adamantanone weisen im NMR-Spektrum dieselben charakteristischen Unterschiede der chemischen Verschiebung auf (vgl. Tab.), so daß man damit die Zuordnung in die „äquatoriale“ und „axiale“ Reihe vornehmen kann. Für die Carboxy-adamantanone liegt die Stereochemie eindeutig fest<sup>1)</sup>.

Diese Konfigurationsbestimmung wird gestützt durch die Lage des Signals des analogen Protons in der Verbindung **24**, die fast die gleiche ist wie bei **27**. Die kleine diamagnetische Verschiebung ist durch die H-Brücke zum Brom bedingt. Das Signal des äquatorialen Protons an C-4 von **21** liegt um 0.07 ppm bei kleinerem Feld als das des analogen Protons von **29**, was durch die 1:3-diaxiale Anordnung der einen Methoxygruppe bedingt ist. Die entsprechende paramagnetische Verschiebung beim Übergang von **3b** zu **7** beträgt sogar 0.28 ppm.

$\tau$ -Werte der Signale der zum Substituenten geminalen Protonen

R	Adamantandione	„axial“ $\beta$ -substituierte Adamantanone	„äquatorial“ $\beta$ -substituierte Adamantanone	Differenz $\tau_e - \tau_a$
CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	6.73	7.00	7.23	0.23
F	4.87	4.92	5.26	0.34
Cl	5.38	5.35	5.67	0.32
Br	5.25	5.18	5.45	0.27
J	5.10	5.02	5.27	0.25
N <sub>3</sub>	5.69	5.80	6.11	0.31
<i>Substanz</i>				
<b>21</b>		5.11		
<b>24</b>			5.53	

Auch die Form der Signale des zum Halogen (außer Fluor) oder Azid geminalen Protons bestätigt diese Zuordnung. Es stellt den X-Teil eines ABX-Spektrums dar (zwischen A und B Fernkopplung), da die beiden benachbarten tertiären H-Atome nicht gleichwertig sind. Wegen  $J_{AX} \approx J_{BX}$  wäre für den X-Teil ein Triplett zu erwarten<sup>13)</sup>, doch tritt beim axialen Epimeren, dessen X-Proton äquatorial angeordnet ist, noch eine weitere Fernkopplung auf, die etwa von gleicher Größenordnung sein dürfte wie  $J_{AX}$ , wodurch ein Quartett gebildet werden kann, wie tatsächlich gefunden. Im Epimeren mit äquatorialem Substituenten steht das X-Proton axial zum Ring mit



Möglichkeiten für Fernkopplungen des zum Substituenten geminalen Protons in einem  $\beta$ -substituierten Adamantandion (A), einem „axial“ (B) und einem „äquatorial“  $\beta$ -substituierten Adamantanon (C)

der Carbonylgruppe, also äquatorial zum anderen, in dem dann die Möglichkeit für zwei Fernkopplungen gegeben ist. Das Signal des X-Teils dieser Epimeren sollte daher komplexer sein, und dies ist auch der Fall (vgl. Abbild.). Bereits Fort und v. Schleyer<sup>14)</sup> haben darauf hingewiesen, daß bei Adamantanen Fernkopplungen eine große Rolle spielen.

Einen weiteren Hinweis auf die Konfiguration gibt das Verhalten bei der Dünnschicht- und Gaschromatographie. Die axial substituierten Adamantanone, bei denen die gleichgerichteten Dipole der Carbonyl- und C–X-Bindung einen relativ kleinen spitzen Winkel miteinander einschließen, sind polarer als die äquatorial substituierten, bei denen sich die beiden Dipole zu einem beträchtlichen Teil kompensieren.

<sup>13)</sup> J. W. Emsley, J. Feeney und L. H. Sutcliffe, High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, S. 357, Pergamon Press, Oxford 1965.

<sup>14)</sup> R. C. Fort jr. und P. v. R. Schleyer, J. org. Chemistry **30**, 789 (1965).



Die Absolutkonfiguration der hier beschriebenen Adamantanone leiten wir mit Hilfe der Oktantenregel aus dem CD des äquatorialen 2<sup>s</sup>-Methyl-adamantanons-(4) ab; aus dem positiven Cotton-Effekt von **36** folgt, daß E-**36** die hier wiedergegebene Raumformel haben muß.

### Spektren der dargestellten Verbindungen

Lage und Form des NMR-Signals des zum Substituenten geminalen Protons wurden bereits oben besprochen. Die Reihenfolge der chemischen Verschiebungen dieser Protonen zu steigendem Feld hin ist  $F < J < Br < Cl < N_3$ , was für die Halogene den Literaturangaben<sup>15)</sup> entspricht. Die chemischen Verschiebungen und die Signalformen dieser Protonen in den substituierten Adamantandionen entsprechen weitgehend denen bei den „axial“-substituierten Adamantanonen.

Interessant sind die Unterschiede in den NMR-Spektren von **35a** und **35b** in  $CDCl_3$ -Lösung. Die Methylengruppe des primären Alkohols gibt ein Dublett ( $J = 7.5$  Hz), während beim Tosylat acht Linien auftreten (AB-Teil eines ABX-Spektrums), da die beiden Methylenprotonen eigentlich enantiotop sind<sup>16)</sup>. Temperaturerhöhung in Tetrachloräthylen oder Aufnahme in *o*-Dichlorbenzol bei Raumtemperatur lassen diese acht Linien von **35b** zu einem Dublett entarten.

Im IR-Spektrum geben fast alle substituierten Adamantanone eine Aufspaltung der C=O-stretching Bande, die einer Fermi-Resonanz zuzuschreiben ist, da das Intensitätsverhältnis stark vom verwendeten Lösungsmittel abhängt<sup>17)</sup>. Die Bandenmultiplizität ist bei den „äquatorial“-substituierten Adamantanonen am größten. Die Hauptbande liegt im allgemeinen um 1730/cm, und für Adamantanon selbst wurden ebenfalls zwei Banden im selben Bereich (1732 und 1722/cm) beschrieben<sup>18)</sup>. Eine eingehende Diskussion der Massen-, UV- und CD-Spektren wird an anderer Stelle gegeben.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung dieser Arbeit, G. E. dankt der Stiftung Volkswagenwerk für ein Stipendium.

### Beschreibung der Versuche

Allgemeine Versuchsbedingungen wie in I. c.<sup>1)</sup>. Alle Schmelzpunkte wurden in abgeschmolzenen Kapillaren bestimmt, zur Gaschromatographie wurde der F 7 (mit (FID) des Bodenseewerks Perkin-Elmer & Co. benutzt. Die Säulenfüllung war XE 60 (3% auf Gaschrom P 60 bis 100 mesh) oder QF 1 (3% auf Chromosorb P 80–100 mesh). Die IR-Spektren wurden in  $CCl_4$ , die NMR-Spektren in  $CDCl_3$ , hochaufgelöste Massenspektren mit dem MS-9 von AEI aufgenommen.

2-Carboxy-adamantandion-(4.8)-(1S) [(–)-**4a**]<sup>19)</sup>: Die racemische Verbindung wurde nach Stetter und Mitarbb.<sup>5)</sup> dargestellt (Modifikation nach I. c.<sup>1)</sup>). Sein Cinchonidinsalz

<sup>15)</sup> A. J. Berlin und R. F. Jensen, Chem. and Ind. **1960**, 998.

<sup>16)</sup> K. Mislow, Einführung in die Stereochemie, S. 69, Verlag Chemie, Weinheim 1967.

<sup>17)</sup> C. N. R. Rao, Chemical Applications of Infrared Spectroscopy, S. 205, Academic Press, New York 1963.

<sup>18)</sup> P. v. R. Schleyer und R. D. Nicholas, J. Amer. chem. Soc. **83**, 182 (1961).

<sup>19)</sup> **4a** und **4b** wurden in beiden enantiomeren Formen dargestellt; sie werden hier als (–)-**4** und (+)-**4** bezeichnet.

wurde 9 mal aus Methyläthylketon umkristallisiert und das letzte Kristallisat in Wasser suspendiert. Für je 15 g Salz versetzte man mit 100 g Dowex 50 WX2 (200–400 mesh) in der  $H^+$ -Form und rührte solange, bis das Salz in Lösung gegangen war. Dann wurde über eine kurze Schicht von frischem Dowex 50 filtriert und die wäßrige Phase eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äthylchlorid umkristallisiert und ergab quadratische Blättchen vom Schmp. 235–240° (Racemat<sup>1,5</sup>): 222–224°, 228–230°).

*2-Carboxy-adamantandion-(4.8)-(1R)* [(+)-**4a**]: Das Cinchoninsalz des gleichen Racemats wurde 10 mal aus Chlorbenzol umkristallisiert und wie oben auf Säure aufgearbeitet: Schmp. 235–240°.

*2-Methoxycarbonyl-adamantandion-(4.8)-(1S)* und *-(1R)* [(–)-**4b** und (+)-**4b**]: Erhalten durch Veresterung von **4a** mit *Diazomethan* in Methanol. Schmp. 140–141.5° (aus Isopropylalkohol) (Racemat<sup>1</sup>): 115–121°).

*2-Isopropylloxycarbonyl-adamantandion-(4.8)-(1R)* (**4c**): Entsteht als Nebenprodukt der  $NaBH_4$ -Reduktion von (+)-**4b** (siehe unten). Schmp. 81.5–83° (Racemat<sup>1</sup>): 94–95°).

*2-tert.-Butylloxycarbonyl-adamantandion-(4.8)-(1S)* (**4d**)<sup>20</sup>): Die Lösung von 156 mg **4a** wurde mit 400 mg *Tosylchlorid*, 400 mg *tert.-Butylalkohol* und 3 ccm absol. Pyridin versetzt und je 2 Stdn. bei 60° und 80° gerührt. Am nächsten Tag wurde Wasser zugegeben, der Ester mit Chloroform extrahiert und aus Petroläther (80–110°) umkristallisiert: Stäbchen vom Schmp. 148°. Ausb. 130 mg (66%).

IR: 1727/cm ( $CO, CO_2R$ ).

NMR: 6.87 ( $CH-CO_2R$ ), 7.01 (H an C-1 und C-3), 7.34 (H an C-5 und C-7), 7.72 (3 Methylengruppen) und 8.68 ppm (s,  $C(CH_3)_3$ ).

$C_{15}H_{20}O_4$  (264.3) Ber. C 68.16 H 7.63 Gef. C 68.36 H 7.69

*Thioketalisierung von (–)-4a*: 4.00 g (–)-**4a** wurden in 100 ccm Eisessig mit 1.33 ccm *Äthandithiol* (gelöst in 50 ccm Eisessig) und 10 ccm  $BF_3$ -Ätherat versetzt. Nach 6 Stdn. Stehenlassen bei Raumtemperatur wurden erneut 5 ccm  $BF_3$ -Ätherat zugefügt. Am nächsten Tag wurde i. Vak. eingengt, mit Wasser versetzt und mit Chloroform wie üblich aufgearbeitet. Nach der Veresterung mit Diazomethan wurde das erhaltene Öl an Kieselgel mit Petroläther/Aceton-Gemischen chromatographiert, wobei zunächst 1.20 g (19%) *4,4':8,8'-Bis-äthylen-dimercapto-2-methoxycarbonyl-adamantan-(1S)* (**1**), dann 2.96 g (59%) *8,8'-Äthylen-dimercapto-2<sup>a</sup>-methoxycarbonyl-adamantanon-(4)-(1S)* (**2**) und schließlich 0.54 g Ausgangsmaterial erhalten wurden. **1** kristallisierte aus Methanol in Würfeln vom Schmp. 178°. Das Racemat schmilzt bei 150–151°.

IR: 1730/cm ( $CO_2R$ ).

NMR: 6.29 (s,  $CO_2CH_3$ ), 6.72 (8 H der Dithioketalgruppen), 7.28 (H an C-1 und C-3), 7.63 und 7.85 ppm (9 H).

$C_{16}H_{22}O_2S_4$  (374.6) Ber. C 51.37 H 5.92 Gef. C 51.43 H 6.00

**2** ließ sich aus Methanol in Quadern gewinnen, Schmp. 129.5°, das Racemat schmilzt bei 101°.

IR: 1742 ( $CO_2R$ ), 1730/cm (CO).

NMR: 6.29 (s,  $CO_2CH_3$ ), 6.33 (H an C-2), 6.63 (s, 4 H der Dithioketalgruppe), 7.15 (1 H), 7.45, 7.63 und 7.83 ppm (9 H).

$C_{14}H_{18}O_3S_2$  (298.4) Ber. C 56.36 H 6.08 Gef. C 56.80 H 6.11

<sup>20</sup> Zur Methode vgl. *J. H. Brewster* und *C. J. Ciotti jr.*, *J. Amer. chem. Soc.* **77**, 6214 (1955).

*2<sup>a</sup>-Carboxy-adamantanon-(4)-(1S)* (**3a**): 0.2 g **2** wurden mit 3 g *Raney-Nickel W2* in 40 ccm Äthanol 40 Stdn. unter Rühren zum Sieden erhitzt. Das Ende der Reaktion kann daran erkannt werden, daß auf der Dünnschichtplatte mit Chlorsulfonsäure/Eisessig (1 : 2) bei 120° keine Rotfärbung mehr auftritt. Die  $R_F$ -Werte von **2** und **3b** sind gleich. Danach wurde filtriert, das Raney-Nickel mit heißem Äthanol gut gewaschen und anschließend die alkoholische Lösung i. Vak. eingeengt. Der ölige Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und durch Filtration von NiS befreit. Nach dem Einengen i. Vak. hinterblieb **3b** als farbloses Öl, das durch mehrstündiges Kochen mit halbkonz. *Salzsäure* unter Rückfluß zur freien Säure **3a** verseift wurde. Schmp. 208–210° (aus Benzol/Cyclohexan und sehr wenig Aceton). Das Racemat schmolz bei 213°.

*Ketalisierung von (+)-4b mit Methanol*

a) (+)-**4b** wurde in *Methanol* gelöst, eine Spatelspitze *p-Toluolsulfonsäure* zugefügt und 6 Stdn. zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde mit  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert, eingedampft und die Reaktionsmischung, die das Monoketal **7**, das Bisketal **5** und unverändertes Diketon enthält, durch Chromatographie mit Petroläther/Aceton (5 : 2) getrennt.

b) Eine teilweise Ketalisierung wurde auch erzielt, wenn (+)-**4b** in Gegenwart einer Spur Säure mit *Diazomethan* verestert wurde und man nicht Sorge trug, daß der Überschuß an Diazomethan sofort mit Eisessig zerstört wurde.

Die Ketale lassen sich durch kurzes Kochen in Aceton/Wasser- oder Methanol/Wasser-Gemischen in Gegenwart katalytischer Mengen Mineralsäure quantitativ verseifen.

*8.8-Dimethoxy-2<sup>a</sup>-methoxycarbonyl-adamantanon-(4)-(1R)* (**7**): Aus Methanol/Wasser Stäbchen, die bei 75° schmelzen.

IR: 2825 ( $\text{OCH}_3$ ), 1728/cm ( $\text{CO}$  und  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

NMR: 6.29 (s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 6.72 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 6.72 (H an C-2), 7.18 (1 H), 7.43 (1 H), 7.58 (2 H), 7.81, 8.00 und 8.25 ppm (6 H).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5$  (268.3) Ber. C 62.67 H 7.51 Gef. C 63.29 H 7.56

*4.4.8.8-Tetramethoxy-2-methoxycarbonyl-adamantan-(1R)* (**5**): Aus Methanol/Wasser Stäbchen vom Schmp. 73°.

IR: 2826 ( $\text{OCH}_3$ ), 1732/cm ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

NMR: 6.31 (s,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 6.79, 6.82, 6.85, 6.93 (je 1 s,  $\text{OCH}_3$ ), 7.15 (H an C-2), 7.37 (1 H), 7.60 (1 H), 8.02, 8.20 und 8.42 ppm (8 H).

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_6$  (314.4) Molekularpeak *m/e* 314

*8<sup>a</sup>-Hydroxy-2<sup>e</sup>-hydroxymethyl-adamantanon-(4)-äther-(1R)* (**6**): Die Lösung von 800 mg **5** und 400 mg  $\text{LiAlH}_4$  in 60 ccm absol. Äther wurde 17 Stdn. zum Sieden erhitzt, anschließend wie üblich mit gesättigter  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Lösung versetzt und mit Äther extrahiert. Daraus wurden 750 mg eines kristallinen Rückstands erhalten, der in 10 ccm absol. Pyridin mit 600 mg *Tosylchlorid* tosyliert wurde. Nach je 24stdg. Stehenlassen bei 0° und Raumtemperatur wurde Eiswasser zugegeben und das ölig anfallende Tosylat durch Chloroformextraktion isoliert. Zur Reduktion wurde dieses in 50 ccm Äther suspendiert und nach Zugabe von 300 mg  $\text{LiAlH}_4$  8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde nochmals  $\text{LiAlH}_4$  (100 mg) zugegeben und über Nacht gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Reaktionsprodukt 2 Stdn. mit 30 ccm halbkonz. *Salzsäure* in der Siedehitze verseift und die Lösung nach dem Abkühlen mit Chloroform ausgeschüttelt. Durch Säulenchromatographie trennte man von geringen

Mengen Verunreinigungen ab und kristallisierte aus Cyclohexan um: Nadeln, die ab 170° im geschlossenen Rohr merklich sublimierten. Ausb. 410 mg (90%).

IR: 1726, 1708/cm (CO).

NMR: 5.72 (t, CH—OCH<sub>2</sub>), 5.99 (d, CH<sub>2</sub>—O), 7.51, 7.76, 7.97 und 8.30 ppm (11 H).

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (178.2) Ber. C 74.13 H 7.92 Gef. C 74.20 H 7.93

*8<sup>a</sup>-Hydroxy-2<sup>e</sup>-methoxycarbonyl-adamantanon-(4)-(1R)* (**8**): 300 mg **7** wurden in 3 ccm Methanol mit 125 mg NaBH<sub>4</sub> versetzt. Nach 15 Min. wurde mit Salzsäure auf pH 0 bis 1 gebracht und nach weiteren 15 Min. mit Chloroform extrahiert. Übliche Aufarbeitung und Kristallisation aus Aceton/Petroläther ergab quantitativ Stäbchen vom Schmp. 128—132°.

IR: 3615 (OH), breite Bande um 3450 (interne Wasserstoffbrücke), 1724/cm (CO, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

NMR: 5.95 (CHOH), 6.26 (s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.12, 7.30, 7.48 (6 H), 7.97 und 8.24 ppm (6 H).

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (224.3) Ber. C 64.27 H 7.22 Gef. C 64.29 H 7.19

*8<sup>a</sup>-Hydroxy-2<sup>e</sup>-carboxy-adamantanon-(4)-lacton-(1R)* (**9**): 100 mg **8** wurden 4 Stdn. in 10 ccm konz. Salzsäure zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Chloroform gut extrahiert und das Lacton durch Säulenchromatographie mit Petroläther/Aceton (5 : 2) von geringen Mengen Verunreinigungen abgetrennt und aus Cyclohexan umkristallisiert.

Die Verbindung war dünn-schichtchromatographisch und spektroskopisch mit dem auf anderem Wege dargestellten<sup>1)</sup> Lacton **9** identisch. Ausb. 55 mg (64%). Die Substanz sublimiert auch im zugeschmolzenen Rohr.

*NaBH<sub>4</sub>-Reduktion von (+)-4b*: Die Reaktion wurde, wie beim Racemat beschrieben<sup>1)</sup>, ausgeführt und ergab optisch aktives **4c** (siehe oben), *8<sup>e</sup>-Hydroxy-2<sup>a</sup>-methoxycarbonyl-adamantanon-(4)-(1R)* (**10**) vom Schmp. 131.5° (Racemat<sup>1)</sup>: 101°) und *8<sup>a</sup>-Hydroxy-2<sup>a</sup>-methoxycarbonyl-adamantanon-(4)-(1R)* (**11**) vom Schmp. 100° (Racemat<sup>1)</sup>: 103.5°).

*2<sup>e</sup>-Carboxy-adamantanon-(4)-(1R)* (**12a**): Diese Säure wurde wie beim Racemat beschrieben<sup>1)</sup> dargestellt. Schmp. 114° (Racemat: 127°). Der Methylester **12b** wurde auch hier nur ölig erhalten.

*Arndt-Eistert-Reaktion von 2-Carboxy-adamantandion-(4.8)-(1S)* [(–)-**4a**]: 5.00 g **4a** wurden mit 20 ccm Thionylchlorid übergossen und 2 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschließend wurde das überschüssige Thionylchlorid i. Vak. abdestilliert, das entstandene Säurechlorid in 50 ccm trockenem Benzol aufgenommen und unter Rühren langsam zu 400 ccm auf –17° gekühlter ätherischer Diazomethan-Lösung (ca. 1 g CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> in 100 ccm) gegeben. Nach 1 Stde. wurde die Temperatur auf 0° und nach weiteren 2 Stdn. auf 20° erhöht. Das Diazoketon, das in Form farbloser Kristalle ausgefallen war, wurde nicht isoliert; statt dessen wurde die Reaktionsmischung noch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann durch Einengen i. Vak. von überschüssigem Diazomethan und Äther befreit. Der Rückstand wurde in 200 ccm absol. Methanol aufgenommen, mit einer Spatelspitze Silber(I)-oxid versetzt und die Lösung 14 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Im Laufe der ersten 3 Stdn. wurden noch 6mal kleine Mengen Silberoxid zugegeben. Das schwach gelb gefärbte Öl, das nach dem Eindampfen erhalten wurde, konnte durch Chromatographie an Kieselgel mit Petroläther/Aceton (5 : 2) aufgetrennt werden, wobei nacheinander 0.41 g (7.5%) **15**, 2.25 g (40%) **14**, 1.15 g (21%) (–)-**4b**, 0.35 g (6%) **16** und 0.51 g (9%) **17** erhalten wurden.

*2-Methoxycarbonylmethyl-adamantandion-(4.8)-(1S)* (**14**): Aus Isopropylalkohol Quader vom Schmp. 80.5° (Racemat: 114.5°).

IR: 1715/cm (CO, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

NMR: 6.31 (s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 7.10, ~7.38, 7.53 und ~7.67 ppm (13 H).

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (236.3) Ber. C 66.08 H 6.83 Gef. C 66.15 H 6.83

*8<sup>α</sup>-Chlor-8<sup>α</sup>-hydroxy-2<sup>ε</sup>-carboxy-adamantanon-(4)-lacton-(1S)* (**15**): Aus Isopropylalkohol Stäbchen, die ab 170° merklich im geschlossenen Rohr sublimieren. Die Verbindung zersetzt sich beim Stehenlassen langsam unter Abgabe von HCl.

IR: 1797 (Fünfringlacton), 1722/cm (CO).

NMR: 6.90 (1 H), 7.06 (1 H), 7.33, 7.71, 7.95 und 8.18 ppm (9 H).

C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>3</sub> (226.0397), *m/e* Gef. 226.0396. Der Isotopenpeak bei *m/e* 228 hat 1/3 der Intensität des peaks bei 226.

*2-Chloracetyl-adamantandion-(4.8)-(1S)* (**16**): Aus Benzol/Petroläther Prismen vom Schmp. 184–185°.

IR: 1717/cm (CO).

NMR: 5.83 (s, CH<sub>2</sub>Cl), 6.32 (1 H), 7.05 (2 H), 7.30 (2 H), 7.67 und 7.96 ppm (6 H).

C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>3</sub> (240.7) Ber. C 59.87 H 5.44 Cl 14.73 Gef. C 60.06 H 5.56 Cl 14.94

*2-Methoxyacetyl-adamantandion-(4.8)-(1S)* (**17**): Aus Aceton/Petroläther lange Stäbchen vom Schmp. 139–141°.

IR: 2820 (OCH<sub>3</sub>), 1717/cm (CO).

NMR: 6.00 (s, –CO–CH<sub>2</sub>O–), 6.43 (H an C-2), 6.62 (s, OCH<sub>3</sub>), 7.12 (2 H), 7.36 (2 H), 7.71 und 8.05 ppm (6 H).

C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (236.3) Ber. C 66.08 H 6.83 Gef. C 66.60 H 6.91

*4-Brom-adamantandion-(2.6)-(1R)* (**18**): Zu einer auf 125° erwärmten Suspension von 3.12 g (–)-**4a** und 2.46 g HgO in 50 ccm Chlorbenzol wurden unter Rühren im Dunkeln 2.40 g Brom in 20 ccm Chlorbenzol zugetropft. Nach 2 stdg. Erhitzen wurde Benzol (ca. 200 ccm) zugegeben, filtriert und die Benzolphase mit Kaliumbromid-, Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen. Eindampfen und Umkristallisieren des leicht gelb gefärbten Rückstandes aus Isopropylalkohol lieferte **18** in Form farbloser Blättchen vom Schmp. ~205°. Im geschlossenen Rohr sublimiert die Verbindung ab 160°. Ausb. 305 g (84%).

IR: 1739, 1731/cm (CO).

NMR: 5.25 (q, CHBr), 6.92, 7.22 (5 H), 7.64 und 7.87 ppm (5 H).

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>2</sub> (243.1) Ber. C 49.20 H 4.56 Br 32.87 Gef. C 49.53 H 4.61 Br 32.67

*4-Jod-adamantandion-(2.6)-(1R)* (**19**): 624 mg (–)-**4a**, 500 mg HgO und 760 mg Jod wurden 3 Stdn. in 20 ccm Chlorbenzol unter Rühren im Dunkeln auf 120° erhitzt. Dann wurde in Benzol aufgenommen, filtriert, die Benzolphase je zweimal mit Natriumthiosulfatlösung und Wasser gewaschen und eingedampft. Durch Chromatographie mit Petroläther/Aceton (5 : 1) wurde **19** rein erhalten: Tafeln aus Isopropylalkohol vom Schmp. 168°. Ausb. 330 mg (38%).

IR: 1736, 1729/cm (CO).

NMR: 5.10 (q, CHJ), 7.00, 7.13 (5 H), 7.60 und 7.91 ppm (5 H).

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>JO<sub>2</sub> (290.1) Ber. C 41.39 H 3.82 Gef. C 41.25 H 3.79

*4-Chlor-adamantandion-(2.6)-(1R)* (**20**): 1.00 g **18** wurde in 20 ccm abs. DMF gelöst und 1.0 g Lithiumchlorid zugefügt. Nach 2 stdg. Rühren bei Raumtemperatur wurde 1 1/2 Stdn. auf 70° und dann 6 Stdn. auf 100° erhitzt. Dabei ging das LiCl ganz in Lösung. Nach dem Erkalten wurde Wasser zugefügt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde mehrmals mit Wasser gewaschen und eingedampft. Eine kleine Menge DMF, die dem Rückstand noch anhaftete, konnte durch azeotrope Destillation mit Wasser entfernt werden.

Durch Umkristallisieren aus Isopropylalkohol wurde **20** in Form von Quadern erhalten, die im geschlossenen Rohr ab 140° sublimierten.

Wie die gaschromatographische Untersuchung (XE 60, 210°) und das NMR-Spektrum des Rohprodukts zeigten, war der Austausch von Brom gegen Chlor vollständig. Ausb. 710 mg (87%).

IR: 1746 (sh), 1740 (sh), 1735 (sh), 1732, 1711/cm (CO).

NMR: 5.38 (q, CHCl), 7.05, 7.28 (5 H), 7.70 und 7.94 ppm (5 H).

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>2</sub> (198.7) Ber. C 60.45 H 5.58 Cl 17.84 Gef. C 60.48 H 5.75 Cl 17.68

*4<sup>a</sup>-Brom-6,6-dimethoxy-adamantanon-(2)-(1R)* (**21**)

a) 0.5 g **18** wurden in 15 ccm *Methanol* gelöst, mit einer Spatelspitze *p-Toluolsulfonsäure* versetzt und 1 Stde. zum Sieden erhitzt. Es bildete sich quantitativ das Monoketal **21**, das durch vorsichtiges Zufügen von Wasser in Form von Nadeln ausgefällt werden konnte. Schmp. 42—44° (Racemat: 127°).

Bei zu großer Säurezugabe und zu langem Kochen entstanden geringe Mengen Bisketal, das jedoch durch Säulenchromatographie mit Petroläther/Aceton (5 : 2) leicht abtrennbar war.

b) Die Lösung von 2.00 g **18** in 2 ccm absol. *Methanol* und 3 ccm *Orthoameisensäuremethylester* wurde mit 1 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und 24 Stdn. bei -25° gehalten. **21** kristallisierte in schönen Stäbchen aus, die abfiltriert und mit wenig *Methanol* und Wasser gewaschen wurden. Ausb. 1.98 g (79%).

IR: 2828 (OCH<sub>3</sub>), 1735, 1731/cm (CO).

NMR: 5.11 (q, CHBr), 6.74 (s, OCH<sub>3</sub>), 7.17 (1 H), 7.54 (4 H), 7.78 (3 H), 7.98 und 8.25 ppm (2 H).

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>BrO<sub>3</sub> (289.2) Ber. C 49.83 H 5.92 Br 27.63 Gef. C 49.90 H 6.21 Br 27.29

*4-Azido-adamantandion-(2,6)-(1R)* (**22**): 750 mg **18** wurden mit 1.0 g *aktivem Natriumazid* in 15 ccm absol. *DMF* umgesetzt. Die Reaktionszeiten und -temperaturen betragen: 1 Stde. 20°; 1½ Stdn. 70°; 6 Stdn. 110°. Die Aufarbeitung der Reaktionslösung erfolgte wie bei **20**. Aus Isopropylalkohol Stäbchen vom Schmp. 165°. Ausb. 460 mg (73%).

IR: 2105 (N<sub>3</sub>), 1734, 1719/cm (CO).

NMR: 5.69 (q, CHN<sub>3</sub>), 7.10, 7.31 (5 H), 7.70 und 7.95 ppm (5 H).

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (205.2) Ber. C 58.52 H 5.40 Gef. C 59.22 H 5.52 Molekülion *m/e* 205

*4-Fluor-adamantandion-(2,6)-(1R)* (**23**): 500 mg **18** wurden in 15 ccm *Chlorbenzol* gelöst, 1.5 g gepulvertes *Silber(I)-fluorid* zugefügt und unter starkem Rühren 2 Stdn. im Dunkeln auf 120° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Chloroform verdünnt, filtriert, eingedampft und das Fluorketon durch Chromatographie mit Petroläther/Aceton (5 : 2) gereinigt. Aus Benzol/Petroläther Prismen, die ab 130° im geschlossenen Rohr sublimieren. Ausb. 290 mg (78%).

IR: 1739, 1724/cm (CO).

NMR: 4.87 (d, *J* = 50 Hz, CHF), 6.87 (2 H), 7.30 (3 H), 7.67 (3 H) und 7.86 ppm (2 H).

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>FO<sub>2</sub> (182.2) Molekülpeak *m/e* = 182 ist base peak.

*4<sup>e</sup>-Brom-6<sup>a</sup>-hydroxy-adamantanon-(2)-(1R)* (**24**): Eine Lösung von 0.8 g **21** in 50 ccm absol. Äther wurde mit 50 mg *LiAlH<sub>4</sub>* versetzt und 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneuter Zugabe der gleichen Menge Reduktionsmittel und 1½ stdg. Rühren wurde mit gesätt. Natriumsulfatlösung zersetzt, die Ätherphase dekantiert und der Aluminiumhydroxid-

Schlamm mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand des *4<sup>e</sup>-Brom-6<sup>a</sup>-hydroxy-2.2-dimethoxy-adamantans-(1R)* lieferte aus wenig Methanol Nadeln vom Schmp. 92–93°, Ausbeute quantitativ.

IR: 3567 (OH), 2827/cm (OCH<sub>3</sub>).

NMR: 5.27 (CHBr), 6.17 (CHOH), 6.80 (s, OCH<sub>3</sub>), 6.84 (s, OH), 7.60 (4 H), 7.99, ~8.28 und ~8.48 ppm (6 H).

C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>3</sub> (291.2) Ber. Br 27.44 Gef. Br 27.93

200 mg dieses Produkts wurden 1 Stde. mit 6 ccm halbkonz. Salzsäure in der Siedehitze hydrolysiert. Nach üblicher Aufarbeitung mit Chloroform hinterblieb ein leicht gelb gefärbter fester Rückstand, der aus Aceton/Petroläther umkristallisiert wurde: Stäbchen vom Schmp. 276° (Racemat: 325°). Ausb. 130 mg (77%).

IR: 3622 (OH), 3450 (intramolekulare Wasserstoffbrücke), 1729/cm (CO).

NMR: 5.53 (CHBr), 6.12 (CHOH), 7.00 (OH), 7.50, 8.01 und 8.32 ppm (10 H).

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>2</sub> (245.1) Ber. Br 32.60 Gef. Br 33.03

*4<sup>a</sup>-Fluor-adamantanon-(2)-(1S)* (**25**): **27** wurde unter den oben für die Synthese von **23** angegebenen Reaktionsbedingungen mit *AgF* umgesetzt. Nach chromatographischer Trennung wurde **25** bei 105° i. Vak. zur Reinigung sublimiert. Das äquatoriale Fluorid **26**, das zu 27% entstanden war, und eine sehr kleine Menge Ausgangsbromid wurden nicht isoliert. Ausb. 215 mg (71%).

IR: 1736, 1731/cm (CO).

NMR: 4.92 (d, *J* = 50 Hz, CHF), 7.10 (H an C-3), 7.45, 7.70 (3 H), 7.93 und 8.21 ppm (8 H).

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>FO (168.2) Gef. *m/e* = 168

*4<sup>e</sup>-Fluor-adamantanon-(2)-(1S)* (**26**): 400 mg **29** wurden in 10 ccm trockenem Chlorbenzol mit 1.6 g gepulvertem *AgF*, wie für **23** beschrieben, umgesetzt. Die filtrierte Lösung wurde eingedampft und das *4<sup>e</sup>-Fluor-adamantanon-(2)* durch Chromatographie gereinigt und bei 80° im Wasserstrahlvakuum sublimiert. Ausb. 190 mg (65%).

Wie das Gaschromatogramm (QF 1, 160°) zeigte, enthielt das Rohprodukt außerdem 16% des isomeren Fluorids **25** und sehr wenig Ausgangsbromid, die jedoch wegen ihrer geringen Menge und schlechten Trennbarkeit voneinander nicht isoliert wurden.

IR: 1750, 1742, 1726, 1719/cm (CO).

NMR: 5.26 (d, *J* = 51 Hz, CHF), 7.08 (H an C-3), 7.42, 7.58, 7.71 (4 H), 7.95, 8.17 und 8.39 ppm (7 H).

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>FO (168.2) Gef. *m/e* = 168, base peak

*Synthese der beiden stereoisomeren 4-Brom-adamantanone-(2)-(1S)* (**27** und **29**): Zu der zum Sieden erhitzten Suspension von 485 mg **12a** und 410 mg *HgO* in 25 ccm CCl<sub>4</sub> wurden im Dunkeln langsam 400 mg *Br*<sub>2</sub> in 5 ccm CCl<sub>4</sub> zugetropft. Nach 9stdg. Sieden wurde filtriert, eingedampft und der Rückstand, der im wesentlichen aus den beiden Bromadamantanonen und HgBr<sub>2</sub> bestand, durch Chromatographie mit Petroläther/Aceton (10:1) aufgetrennt. Die Ausbeute am Gemisch der Bromide war fast quantitativ. Durch Gaschromatographie (QF 1, 160°) wurde der Anteil von **27** zu 63% und der von **29** zu 37% bestimmt.

*4<sup>e</sup>-Brom-adamantanon-(2)-(1S)* (**27**): Die Verbindung wurde bei 70° im Wasserstrahlvakuum sublimiert.

IR: 1731, 1709/cm (CO).

NMR: 5.45 (CHBr), 7.17 (H an C-3), 7.37 (2 H), 7.68, 7.95 und 8.25 ppm (9 H).

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>BrO (229.1) Ber. C 52.41 H 5.71 Gef. C 52.49 H 6.00

*4<sup>a</sup>-Brom-adamantanon-(2)-(1S)* (**29**): Die Verbindung wurde bei 95° im Wasserstrahlvakuum sublimiert.

IR: 1735 (sh), 1731/cm (CO).

NMR: 5.18 (q, CHBr), 7.08 (H an C-3), 7.20, 7.41 (2 H), 7.70, 7.88 und 8.11 ppm (9 H).

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>BrO (229.1) Ber. C 52.41 H 5.71 Gef. C 52.36 H 5.88

*Synthese der beiden stereoisomeren 4-Jod-adamantanone-(2)-(1S)* (**28** und **30**): **12a** wurde mit 1 Mol J<sub>2</sub>, wie bei der Darstellung der analogen Bromadamantanone beschrieben, umgesetzt. Die Reaktionszeit betrug jedoch 26 Stdn. Die gaschromatographische Bestimmung des Isomerenverhältnisses ergab ein Verhältnis von 62% äquatorialem und 38% axialem Jodid. Die Gesamtausbeute betrug ca. 70%.

*4<sup>e</sup>-Jod-adamantanon-(2)-(1S)* (**28**): Die Verbindung wurde bei 85° im Wasserstrahlvakuum sublimiert.

IR: 1729, 1707/cm (CO).

NMR: 5.27 (CHJ), 7.26, 7.58, 7.97 und 8.28 ppm (12 H).

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>JO (276.1) Ber. C 43.49 H 4.74 Gef. C 44.08 H 5.05 *m/e* = 276

*4<sup>a</sup>-Jod-adamantanon-(2)-(1S)* (**30**): Die Verbindung wurde bei 115° im Wasserstrahlvakuum sublimiert.

IR: 1735 (sh), 1730/cm (CO).

NMR: 5.02 (q, CHJ), 7.00 (H an C-3), 7.18, 7.40 (2 H), 7.84 und 8.11 ppm (9 H).

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>JO (276.1) Ber. C 43.49 H 4.74 Gef. C 44.36 H 5.08 *m/e* = 276

*Synthese der beiden stereoisomeren 4-Chlor-adamantanone-(2)-(1S)* (**31** und **32**)

a) 250 mg **27**, gelöst in 5 ccm absol. DMF, wurden mit 600 mg LiCl unter folgenden Reaktionsbedingungen umgesetzt: 2 Stdn. 20°, 4 Stdn. 70°, 15 Stdn. 100° und 7 Stdn. 110°. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch durch Chromatographie mit Petroläther/Aceton (10 : 1) getrennt. Das Isomerenverhältnis betrug etwa 5% äquatoriales zu 95% axialem Chlorid. Die Ausbeute an Gemisch war praktisch quantitativ.

b) Bei der Umsetzung von **29** (250 mg) mit LiCl (1.0 g) in DMF (5 ccm) unter den Reaktionsbedingungen: 2 Stdn. 20°, 4 Stdn. 70°, 3 Stdn. 100°, 12 Stdn. 140° und 7 Stdn. 150° entstanden **31** und **32** im Verhältnis 1 : 1. Auch hier war die Ausbeute an Gemisch fast quantitativ.

*4<sup>a</sup>-Chlor-adamantanon-(2)-(1S)* (**31**): Die Verbindung wurde bei 110° im Wasserstrahlvakuum sublimiert.

IR: 1735, 1726 (sh)/cm (CO).

NMR: 5.35 (q, CHCl), 7.18 (H an C-3), 7.48 (2 H), 7.90 und 8.14 ppm (9 H).

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClO (184.7) Ber. C 65.03 H 7.09 Cl 19.20 Gef. C 65.12 H 7.14 Cl 18.71

*4<sup>e</sup>-Chlor-adamantanon-(2)-(1S)* (**32**): Die Verbindung wurde bei 90° im Wasserstrahlvakuum sublimiert.

IR: 1735 (sh), 1732, 1715/cm (CO).

NMR: 5.67 (CHCl), 7.25 (H an C-3), 7.45 (2 H), 7.73, 7.99 und 8.33 ppm (9 H).

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClO (184.7) Ber. C 65.03 H 7.09 Cl 19.20 Gef. C 65.05 H 7.24 Cl 18.69

*Epimerisierung der 4-Chlor-adamantanone-(2)* **31** und **32**

a) 20 mg **32** wurden 16 Stdn. mit 200 mg LiCl in 2 ccm absol. DMF auf 130° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung ergab das Gaschromatogramm (QF 1, 160°) eine Zusammensetzung von 67% äquatorialem zu 33% axialem Chlorid.

b) Unter gleichen Reaktionsbedingungen epimerisierte **31** nur zu 5%.



*4<sup>a</sup>-Azido-adamantanon-(2)-(1S)* (**33**): 250 mg **27** wurden in 6 ccm absol. DMF 15 Stdn. mit 250 mg aktivem Natriumazid bei 100° umgesetzt. Nach 7 Stdn. wurde nochmals die gleiche Menge Natriumazid zugegeben. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde mittels Chromatographie mit Petroläther/Aceton (10:1) ein Gemisch isoliert, das nach dem Gaschromatogramm (QF 1, 160°) und dem NMR-Spektrum die beiden Verbindungen *4<sup>a</sup>-Azido-adamantanon-(2)-(1S)* (**33**) und *4<sup>a</sup>-Brom-adamantanon-(2)-(1S)* (**29**) im Verhältnis 3:1 enthielt. Wegen des gleichen *R<sub>F</sub>*-Wertes von **29** und **33** gelang eine chromatographische Trennung nicht; auch eine Sublimation bei 90° im Wasserstrahlvakuum ließ die Zusammensetzung des Gemisches unverändert.

Längeres Erhitzen auf höhere Temperatur (140°) und weitere Zugabe von Natriumazid mit dem Ziel eines quantitativen Austauschs von Bromid gegen Azid führte zur Zersetzung der gewünschten Verbindung.

IR: 2100 (N<sub>3</sub>), Ketobanden wegen Beimengung von **29** nicht exakt ausmeßbar.

NMR: 5.80 (q, CHN<sub>3</sub>).

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O (191.2) Gef. *m/e* = 191

*4<sup>e</sup>-Azido-adamantanon-(2)-(1S)* (**34**): 250 mg **29** in 10 ccm absol. DMF wurden mit 600 mg aktivem Natriumazid versetzt und 30 Stdn. unter Rühren auf 140° erhitzt. Durch Chromatographie mit Petroläther/Aceton (10:1) wurde das Azid von nicht umgesetztem Bromid abgetrennt und i. Vak. bei 80° sublimiert. Ausb. 134 mg (64%).

IR: 2097 (N<sub>3</sub>), 1737, 1728, 1720, 1716/cm (CO).

NMR: 6.11 (CHN<sub>3</sub>), 7.30, 7.41 (2 H), 7.67 (1 H), 7.98 und 8.35 ppm (9 H).

C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O (191.2) Gef. *m/e* = 191

*2<sup>e</sup>-Hydroxymethyl-adamantanon-(4)-(1R)* (**35a**): 390 mg **12b** wurden in 100 ccm absol. Benzol gelöst und nach Zugabe von 2.5 ccm Äthylenglykol und einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure 9 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt, die Benzolphase abgetrennt und die wäßrige Phase mehrmals mit Benzol extrahiert. Das *4.4*-Äthylendioxy-*2<sup>e</sup>*-methoxycarbonyl-adamantan-(*1R*), das nach dem Trocknen und Eindampfen der vereinigten Benzolextrakte als Öl anfiel, wurde in 20 ccm Äther gelöst und zu der Lösung von 100 mg LiAlH<sub>4</sub> in 10 ccm absol. Äther unter Rühren zugetropft und 8 Stdn. zum Sieden erhitzt. Am nächsten Tag wurde Äther zugegeben und vorsichtig mit gesättigter Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung zersetzt. Das ölige *4.4*-Äthylendioxy-*2<sup>e</sup>*-hydroxymethyl-adamantan-(*1R*) wurde durch 1 1/2 stdg. Erhitzen in 2 ccm Methanol und 15 ccm 1*n* HCl auf 100° hydrolysiert. Nach üblicher Aufarbeitung mit Chloroform und Chromatographie mit Petroläther/Aceton (5:2) wurde **35a** als amorphes Pulver erhalten.

IR: 3634 (OH), 1718/cm (CO).

NMR: 6.17 (d, *J* = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 7.03 (OH), 7.43 (2 H), 7.97 und 8.18 ppm (11 H).

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (180.2) Ber. C 73.30 H 8.95 Gef. C 72.92 H 9.08

*Tosylat von 35a* (**35b**): Die auf 0° abgekühlte Lösung von 230 mg **35a** in 3 ccm trockenem Pyridin wurde mit 350 mg *Tosylchlorid* versetzt und zunächst 12 Stdn. bei 0°, dann 6 Stdn. bei Raumtemperatur gehalten. Hierauf wurde Eiswasser zugegeben und das ausgefallene Tosylat, das in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten wurde, aus Aceton/Wasser umkristallisiert. Nadeln vom Schmp. 99–100° (Racemat: 100–101.5°).

IR: 1722 (CO), 1596/cm (Aromat).

NMR: 2.38 (ABA'B', 4 Aromatenprotonen), 5.78 (AB-Teil eines ABX-Spektrums, *J*<sub>AB</sub> = 10 Hz), 7.53 (CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.53 (2 H), 7.77, 8.00 und 8.18 ppm (11 H).

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>S (334.4) Ber. C 64.65 H 6.66 S 9.59 Gef. C 64.53 H 6.64 S 9.53

2<sup>e</sup>-Methyl-adamantanon-(4)-(1R) (36): 320 mg **35b** wurden 10 Stdn. in 50 ccm siedendem Äther mit 300 mg  $LiAlH_4$ , das in drei gleichen Portionen zugegeben wurde, reduziert. Nach Aufbewahren über Nacht wurde überschüssiges Reduktionsmittel mit Äthylacetat zerstört, gesätt. Natriumsulfatlösung bis zum Zusammenballen des Aluminiumhydroxids zugegeben, die Ätherschicht abgetrennt und die wäßrige Phase mehrmals mit Äther extrahiert.

Der Rückstand der Ätherextrakte wurde in 20 ccm Aceton gelöst und mit 2 ccm *Kiliani-Reagenz*<sup>21)</sup> oxydiert. Nach 15 Min. wurde der Überschuß an Chromat mit Methanol zerstört, Wasser bis zum klaren Lösen zugegeben und mit Chloroform ausgeschüttelt. Übliche Aufarbeitung ergab ein gelbliches, campherartig riechendes Öl, welches bald erstarrte. Durch Sublimation im Wasserstrahlvakuum bei 60° wurde das Methylketon rein gewonnen.

IR: 1720/cm (CO).

NMR: 7.48, 7.75 (4 H), 8.00, 8.23, 8.43 (9 H) und 8.83 ppm (d,  $J = 7$  Hz,  $CH_3$ ).

$C_{11}H_{16}O$  (164.2) Ber. C 80.44 H 9.83 Gef. C 80.58 H 9.81

---

<sup>21)</sup> K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones und B. C. L. Weedon, J. chem. Soc. [London] **1946**, 39.