

Theodor Severin, Dieter Bätz und Hugo Krämer

Synthese von Trinitro-aza-adamantan-Derivaten

Aus dem Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München

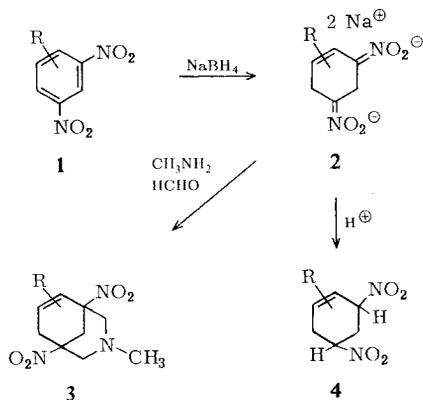
(Eingegangen am 1. Dezember 1970)

1.3.5-Trinitro-benzol läßt sich durch Reduktion mit Natriumborhydrid oder Grignard-Verbindungen und anschließende Aminoalkylierung zu 3.5.7-Trinitro-1-aza-adamantan (**8a**) sowie Derivaten davon (**8b–e**, **12**, **13**) umsetzen.

Synthesis of Trinitroazaadamantane Derivatives

1.3.5-Trinitrobenzene is converted on reduction with sodium boron hydride or Grignard compounds and subsequent reaction with formaldehyde and an ammonium salt into 3.5.7-trinitro-1-azaadamantane (**8a**) and derivatives of this compound (**8b–e**, **12**, **13**).

1.3-Dinitro-benzol sowie Derivate dieser Verbindung (**1**) werden durch Natriumborhydrid zu Dinitrocyclohexenen (**4**) reduziert¹⁾. Die weitere Umsetzung mit Formaldehyd und einem primären aliphatischen Amin führt zu Verbindungen mit dem Aza-bicyclononan-Ringgerüst (**3**)²⁾.

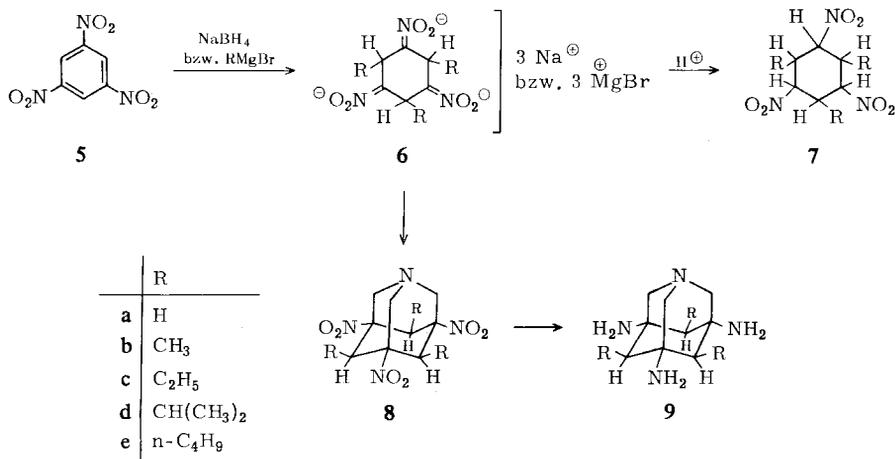


Durch eine analoge Reaktionsfolge haben wir auch das Trinitro-aza-adamantan **8a** dargestellt. Läßt man auf 1.3.5-Trinitro-benzol (**5**) Natriumborhydrid im Überschuß einwirken, so werden alle „Doppelbindungen“ des Aromaten angegriffen; nach Zugabe von Säuren isoliert man 1.3.5-Trinitro-cyclohexan (**7a**)¹⁾. Das intermediär gebildete Salz **6a** reagiert mit Formaldehyd und Ammoniumnitrat zum Trinitro-aza-

¹⁾ Th. Severin und R. Schmitz, Chem. Ber. **95**, 1417 (1962); Th. Severin und M. Adam, ebenda **96**, 448 (1963).

²⁾ Th. Severin, R. Schmitz und M. Adam, Chem. Ber. **96**, 3076 (1963); Th. Severin, J. Loske und D. Scheel, ebenda **102**, 3909 (1969); R. T. Wall, Tetrahedron [London] **26**, 2107 (1970).

adamantan **8a**, einer bei 250°/16 Torr unzersetzt sublimierbaren Verbindung. Im NMR-Spektrum zeigt **8a** nur zwei Singulets bei τ 6.40 und 6.90 (Flächenverhältnis 1 : 1³⁾).



Auch bei der Einwirkung von Alkylmagnesiumhalogeniden auf 1,3,5-Trinitrobenzol werden überwiegend nicht die Nitrogruppen, sondern der aromatische Kern angegriffen. Über die so mögliche Synthese von Trinitro-trialkyl-cyclohexanen (**7**) haben wir schon früher berichtet⁴⁾.

Setzt man **5** erst mit einer Grignard-Verbindung, dann mit Formaldehyd und Ammoniumnitrat um, so entsteht das betreffende Trinitro-trialkyl-aza-adamantan (**8b–e**). Im NMR-Spektrum von **8b** findet man für die 3 Methylgruppen nur ein Dublett bei τ 8.78 ($J = 7.0$ Hz), ebenso für die benachbarten H-Atome ein Quartett zentriert bei τ 6.40 und für die übrigen H-Atome ein Singulett bei τ 6.60⁵⁾. Danach ist anzunehmen, daß alle Methylgruppen die gleiche räumliche Lage einnehmen. Aus sterischen Gründen haben wir im Formelbild die äquatoriale Anordnung bevorzugt.

Die Nitroverbindungen **8a–c** lassen sich mit Zinn(II)-chlorid zu den Aminen **9a–c** reduzieren.

Es ist schon lange bekannt, daß sich Aceton in Gegenwart von Basen an **5** zu einem Salz der Struktur **10** addiert⁶⁾. Analog reagieren andere Ketone mit aktivierter Methyl- oder Methylengruppe⁷⁾. Reduziert man diese Salze mit Natriumborhydrid und fügt dann Formaldehyd und Ammoniumnitrat hinzu, so erhält man Trinitro-aza-adamantane mit einer alkoholischen Seitenkette (**12a, b, 13**).

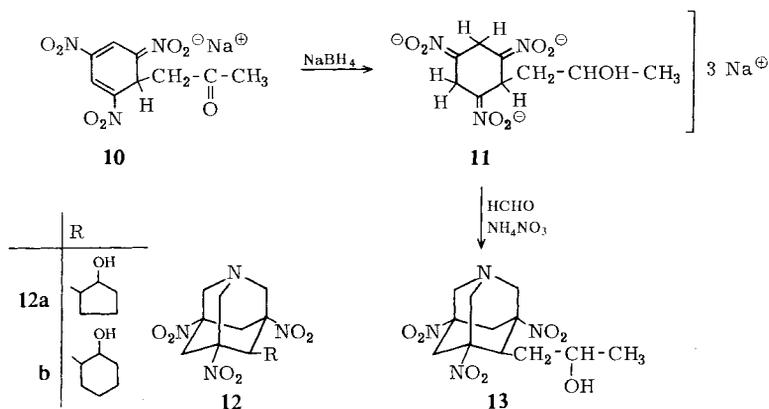
³⁾ In Hexadeuteroacetone, TMS als innerer Standard.

⁴⁾ *Th. Severin*, *Angew. Chem.* **70**, 164 (1958); *Th. Severin* und *R. Schmitz*, *Chem. Ber.* **96**, 3081 (1963).

⁵⁾ In Hexadeuterodimethylsulfoxid, TMS als äußerer Standard.

⁶⁾ *A. Hantzsch* und *N. Picton*, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **42**, 2119 (1909); *Th. Severin* und *R. Schmitz*, *Angew. Chem.* **75**, 420 (1953).

⁷⁾ *M. I. Foreman*, *R. Foster* und *M. J. Strauss*, *J. chem. Soc. [London]* **B 1970**, 147.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

3.5.7-Trinitro-1-aza-adamantan (8a): 3.0 g 1.3.5-Trinitro-benzol (**5**) werden in 10 ccm Tetrahydrofuran, 5 ccm Methanol und 25 ccm Formamid gelöst. Man fügt unter Eiskühlung und Rühren in kleinen Anteilen insgesamt 1.3 g Natriumborhydrid hinzu. Nach 20 Min. wird mit 300 ccm Äthanol versetzt, der entstehende Niederschlag (**6a**) abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Man löst in wenig Wasser und versetzt mit 15 ccm Formaldehyd (35proz.) und 5 g Ammoniumnitrat in 20 ccm Wasser. Nach 10 Min. extrahiert man den entstandenen Niederschlag mit Methylchlorid, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet über CaCl_2 und dampft i. Vak. ein. Der kristalline Rückstand wird durch Sublimation bei ca. $250^\circ/16$ Torr und Kristallisation aus Methanol gereinigt. Farblose Kristalle, Schmp. 269 bis 270° , Ausb. 15%.

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_6$ (272.2) Ber. C 39.70 H 4.44 N 20.85

Gef. C 39.60 H 4.36 N 20.26 Mol.-Gew. 348 (in Campher)

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 3.5.7-Trinitro-4.6.9-trialkyl-1-aza-adamantan^e (8b–e): 3.0 g 1.3.5-Trinitro-benzol werden in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran und 100 ccm Äther gelöst. Dann gibt man unter Kühlung das Grignard-Reagenz aus etwa 10 g Alkylbromid und der entsprechenden Menge Magnesium in 50 ccm Äther hinzu und fügt, ebenfalls unter Kühlung, vorsichtig ein Gemisch aus 15 ccm Formaldehyd (35proz.) und 5 g Ammoniumnitrat in 50 ccm Wasser zu. Nach 10 Min. arbeitet man wie oben auf (Sublimation bei $250^\circ/2$ Torr). Farblose Kristalle, Ausbeuten um 15%.

3.5.7-Trinitro-4.6.9-trimethyl-1-aza-adamantan (8b): Zers.-P. ca. 300° .

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6$ (314.2) Ber. C 45.90 H 5.76 N 17.85 Gef. C 46.15 H 5.76 N 17.68

3.5.7-Trinitro-4.6.9-triäthyl-1-aza-adamantan (8c): Zers.-P. ca. 320° .

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6$ (356.4) Ber. C 50.61 H 6.79 N 15.72 Gef. C 50.50 H 6.78 N 15.63

3.5.7-Trinitro-4.6.9-triisopropyl-1-aza-adamantan (8d): Zers.-P. ca. 320° .

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6$ (398.5) Ber. C 54.25 H 7.60 N 14.05 Gef. C 54.18 H 7.69 N 13.89

3.5.7-Trinitro-4.6.9-tributyl-1-aza-adamantan (8e): Zers.-P. ca. 320° .

$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6$ (440.6) Ber. C 57.50 H 8.25 N 12.68 Gef. C 57.80 H 8.33 N 12.44

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 3.5.7-Triamino-4.6.9-trialkyl-1-aza-adamantane (9a–c): 2.0 g 3.5.7-Trinitro-4.6.9-trialkyl-1-aza-adamantan (**8a–c**) werden in 50 ccm Essigsäure gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 5 g Zinn(II)-chlorid in 20 ccm Salzsäure (38proz.) versetzt. Das Gemisch wird 15 Min. auf dem Wasserbad erwärmt und dann zur Trockne eingedampft. Den Rückstand löst man in 500 ccm Wasser, erhitzt auf 80° und leitet Schwefelwasserstoff ein. Das Filtrat wird von überschüss. Schwefelwasserstoff durch Entgasen befreit. Nach Eindampfen der wäßrigen Lösung bleibt das 3.5.7-Triamino-4.6.9-trialkyl-1-aza-adamantan-tetrahydrochlorid zurück. Eine Lösung dieses Salzes in 20 ccm Wasser gibt man über einen basischen Ionenaustauscher und gewinnt durch Eindampfen des wäßrigen Eluats die Aminoverbindung. Farblose Kristalle, Ausbeuten um 70%.

3.5.7-Triamino-1-aza-adamantan (**9a**): Schmp. 88–90°.

C₉H₁₈N₄ (182.1) Ber. C 59.41 H 9.95 N 30.82 Gef. C 59.28 H 10.08 N 30.61

3.5.7-Triamino-4.6.9-trimethyl-1-aza-adamantan (**9b**): Zers.-P. 256–260°.

C₁₂H₂₄N₄ (224.3) Ber. C 62.19 H 10.80 N 25.05 Gef. C 62.31 H 10.92 N 24.90

3.5.7-Triamino-4.6.9-triäthyl-1-aza-adamantan (**9c**): Zers.-P. 245–250°.

C₁₅H₃₀N₄ (266.4) Ber. C 68.10 H 11.35 N 21.05 Gef. C 68.23 H 11.24 N 20.88

3.5.7-Trinitro-4-[2-hydroxy-propyl]-1-aza-adamantan(**13**): 2.0 g 1.3.5-Trinitro-benzol-Aceton-Addukt **10**⁶) gibt man in kleinen Anteilen in 15 Min. zu einer gerührten und mit Eis gekühlten Lösung von 1 g Natriumborhydrid in 40 ccm Wasser und läßt anschließend noch 30 Min. bei Raumtemp. stehen. Durch Zugabe von 10 ccm Methanol wird überschüss. Natriumborhydrid zum Teil zerstört. Nach weiteren 10 Min. versetzt man unter Rühren und Eiskühlung mit einem Gemisch von 13.5 ccm Formaldehyd (35proz.) und 4.5 g Ammoniumnitrat in 15 ccm Wasser. Nach ca. 10 Min. Aufarbeitung wie bei **8a** (Sublimation bei 15 Torr). Farblose Kristalle, Schmp. 204–206°, Ausb. 14%.

C₁₂H₁₈N₄O₇ (330.3) Ber. C 43.36 H 5.49 N 16.96 Gef. C 43.53 H 5.50 N 16.13

Darstellung der Aza-adamantan-Derivate 12a und 12b: 10 g 1.3.5-Trinitro-benzol werden in 30 ccm des entsprechenden Ketons gelöst (evtl. unter Zusatz von wenig Tetrahydrofuran, je nach Löslichkeit) und mit einer Lösung von 1 g Natrium in 20 ccm Methanol versetzt. Nach Zugabe von ca. 500 ccm Äther läßt man 12 Stdn. bei Raumtemp. stehen. Dabei fällt das tief farbbige Addukt als kristalliner Niederschlag aus. Man saugt ab, wäscht mit Äther nach und trocknet i. Vak. 2.0 g des so erhaltenen Adduktes werden, wie vorstehend beschrieben, zuerst mit Natriumborhydrid und dann mit Ammoniumnitrat/Formaldehyd-Lösung umgesetzt. Die weitere Reinigung ist bei den einzelnen Verbindungen beschrieben.

3.5.7-Trinitro-4-[2-hydroxy-cyclopentyl]-1-aza-adamantan (**12a**): Mehrfach aus Äthanol/Essigsäure (3:1), farblose Kristalle, Zers.-P. 180–186°, Ausb. 10%.

C₁₄H₂₀N₄O₇ (356.3) Ber. C 47.10 H 5.65 N 15.73 Gef. C 47.90 H 5.86 N 14.82

3.5.7-Trinitro-4-[2-hydroxy-cyclohexyl]-1-aza-adamantan (**12b**): Nach Eindampfen der Methylenchlorid-Lösung erhält man ein Öl, das bei 0° kristallisiert. Man sublimiert bei 0.1 Torr und ca. 250° und kristallisiert aus Acetonitril. Farblose Kristalle, Schmp. 259–260°, Ausb. 12%.

C₁₅H₂₂N₄O₇ (370.3) Ber. C 48.64 H 5.98 N 15.12 Gef. C 48.55 H 5.83 N 15.03