

## ÜBER STICKSTOFFHALTIGE ADAMANTANVERBINDUNGEN II.\* SYNTHESE VON 1,3-DIAZAADAMANTAN

V. GALÍK und S. LANDA

Laboratorium für synthetische Treibstoffe und Erdöl,  
Technische Hochschule für Chemie, Prag 6

Eingegangen am 22. Februar 1972

Es wurde 1,3-Diazaadamantan (*I*) synthetisiert. Aus 1,1,3,3-Propantetracarbonsäure-alkylester (*II*) wurde 2,4-Bis(hydroxymethyl)-1,5-pentandiol (*III*) und aus diesem 2,4-Bis(brommethyl)-1,5-dibrompentan (*IV*) bereitet, das mit Ammoniak 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan (*V*) ergab. Verbindung *V* wurde schließlich mit Paraformaldehyd in 1,3-Diazaadamantan (*I*) übergeführt.

Galinovsky und Langer<sup>1</sup> haben als erste das 1,3-Diazaadamantangerüst synthetisiert. Etwas später erschienen einige Arbeiten von Stetter und Mitarbeitern<sup>2-6</sup>, die sich mit dem gleichen Thema befaßten. Arbeit<sup>7</sup> vergleicht die Eigenschaften von in verschiedener Weise vorbereitetem 1,3-Diazaadamantan. In pharmazeutischer Hinsicht sind die Arbeiten interessant, die die physiologischen Eigenschaften von 1,5-Diphenyl-3,7-diazaadamantan-6-ol<sup>8-16</sup> und einigen substituierten Diazaadamantanen<sup>17</sup> behandeln.

In der vorliegenden Arbeit synthetisierten wir 1,3-Diazaadamantan (*I*) mittels eines anderen Verfahrens. Als Ausgangssubstanz diente 1,1,3,3-Propantetracarbonsäure-tetraäthyl- oder -tetramethylester (*II*), die durch Kondensation von Malonsäure-diäthyl- bzw. -dimethylester mit Paraformaldehyd bereitet wurden. Durch Reduktion der Verbindung *II* mit Lithiumaluminiumhydrid wurde 2,4-Bis(hydroxymethyl)-1,3-pentandiol (*III*) bereitet und aus dieser Verbindung mit Bromwasserstoff in Essigsäure 2,4-Bis(brommethyl)-1,5-dibrompentan (*IV*). Behandlung dieses Tetra-bromderivats mit methanolischem Ammoniak ergab 3,7-Diazabicyclo[3,3,1]nonan (*V*), das ohne weitere Reinigung der Ringschlußreaktion mit Paraformaldehyd zu 1,3-Diazaadamantan unterworfen wurde.

### EXPERIMENTAL

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

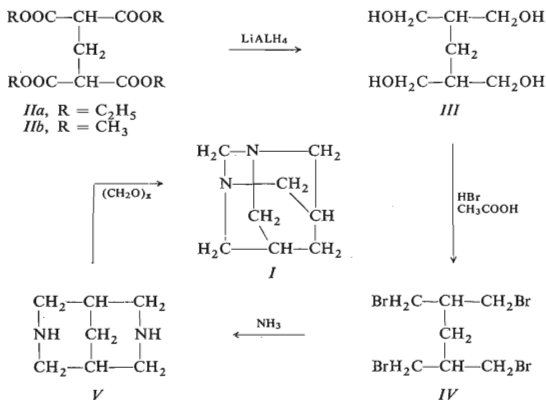
1,1,3,3-Propantetracarbonsäure-tetraäthylester (*IIa*) wurde durch Kondensation von Malonsäure-diäthylester mit Paraformaldehyd unter der katalytischen Wirkung von Kaliumhydroxid bereitet; Sdp. 198–205°C/14 Torr, Ausbeute 70,2%.

\* I. Mitteilung: diese Zeitschrift 19, 712 (1954).

1,1,3,3-Propantetracarbonsäure-tetramethylester (IIb) wurde in analoger Weise aus Malonsäure-dimethylester bereitet, den wir durch Umesterung von Malonsäure-diäthylester mit Methanol unter Zusatz von Ammoniak erhalten haben. Sdp. 198—200°C/10 Torr, Ausbeute 75%.

1,1,3,3-Propantetracarbonsäure-tetra-(N-benzyl)amid. 10 g 1,1,3,3-Propantetracarbonsäure-tetraäthylester und 13 g Benzylamin wurden 7 Stunden in gelindem Sieden gehalten; Badtemperatur 195—200°C. Nach Extraktion mit Äther wurde der Rückstand mit Äthylacetat ausgekocht. Aus der erhaltenen Lösung kristallisierte nach Einengen die gewünschte Substanz in prächtigen Nadeln vom Smp. 145°C; Ausbeute 1,5 g (8,7%). Für  $C_{35}H_{36}N_4O_4$  (576,3) berechnet: 72,87% C, 6,29% H, 9,72% N; gefunden: 72,57% C, 6,53% H, 9,38% N.

2,4-Bis(hydroxymethyl)-1,5-pentandiol (III). a) 33,2 g 1,1,3,3-Propantetracarbonsäure-tetraäthylester wurden in 50 ml wasserfreiem Äther gelöst und unter stetigem Rühren langsam in eine Lösung von 10 g Lithiumaluminiumhydrid in 300 ml wasserfreiem Äther getropft und das Gemisch 4 Stunden unter stetigem Rühren zum Sieden erhitzt. Dann wurde mit 10 ml Wasser und anschließend mit 250 ml 10%iger Schwefelsäure zersetzt. Die Ätherschicht wurde abgetrennt, die wäßrige Lösung mit Bariumhydroxid-Lösung schwach alkalisiert und das überschüssige Bariumhydroxid mit gasförmigem Kohlendioxid gefällt. Nach Absaugen des Bariumsulfats wurde das Filtrat im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit Äthanol extrahiert, der Auszug wieder eingeeengt und das erhaltene viskose Öl zur Kristallisation gestellt. Nach drei Tagen wurden 1,4 g (8,5%) kristallines Tetrol erhalten; Smp. 130—132°C. b) Es wurde ebenso wie im vorangehenden Versuch verfahren, jedoch mit dem Unterschied, daß die Zersetzung anstatt mit verdünnter Schwefelsäure mit 32,3 ml Wasser und anschließend mit 69 ml Äthanol vorgenommen wurde. Die abgesaugte Fällung wurde mit Dioxan extrahiert, wodurch die Ausbeute des angeführten Tetrols von 1,4 g auf 5 g (30%) anstieg. In gleicher Weise wurde auch die Reduktion von 10 g 1,1,3,3-Propantetracarbonsäure-tetramethylester mit 3,6 g Lithiumaluminiumhydrid bewerkstelligt und 0,9 g (15,2%) kristallines Tetrol vom Smp. 132°C erhalten. c) 49,8 g 1,1,3,3-Propantetracarbonsäure-tetraäthylester wurden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und langsam unter stetigem Rühren und Kühlen in eine Lösung von 18 g Lithiumaluminiumhydrid in 300 ml Tetrahydrofuran getropft und das Gemisch unter stetigem Rühren 10 Stunden zum Sieden erhitzt.



Dann wurde zuerst mit 23,3 ml Wasser, anschließend mit 18 ml 20%iger Natronlauge und schließlich mit 72 ml Wasser zersetzt. Die ausgeschiedene Fällung wurde abgesaugt, mit Äthanol ausgekocht und abfiltriert. Der alkoholische Extrakt wurde zur Trockene abgedunstet und der feste Rückstand aus Dioxan umkristallisiert. Ausbeute 7 g (28,6%) Substanz vom Smp. 130–131°C. Für  $C_7H_{16}O_4$  (164,1) berechnet: 51,18% C, 9,82% H; gefunden: 51,18% C, 9,79% H.

2,4-Bis(brommethyl)-1,5-dibrompentan (IV). 1 g 2,4-Bis(hydroxymethyl)-1,5-pentandiol wurde mit 15 ml 27%iger Bromwasserstofflösung in Eisessig im Einschmelzrohr 12 Stunden lang im siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurden der überschüssige Bromwasserstoff und die Essigsäure unter vermindertem Druck abgedunstet, der Rückstand dreimal mit Äthanol versetzt und jeweils wieder langsam abdestilliert. Der anfallende dunkle ölige Rückstand wurde in 10 ml heißem Äthanol gelöst und über Aktivkohle filtriert. Aus dem gelblichen Filtrat kristallisierte die Substanz vom Smp. 45–46°C; Ausbeute 1,6 g (64%). Für  $C_7H_{12}Br_4$  (415,8) berechnet: 20,22% C, 2,91% H; gefunden: 20,34% C, 2,81% H.

1,3-Diazaadamantan (I). 0,45 g Tetrabromid IV wurden mit 6 ml 15%igem methanolischem Ammoniak im Einschmelzrohr 4 Stunden auf 130°C erhitzt. Nach Abfiltrieren des ausgeschiedenen  $NH_4Br$  wurde das methanolische Ammoniak abdestilliert und die Reste des Lösungsmittels im Vakuum entfernt. Der dann verbliebene Rückstand (0,08 g) wurde ohne weitere Reinigung mit 2 ml Benzol überschichtet, mit 0,05 g Paraformaldehyd versetzt und 2 Stunden am siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wurde Benzol abgedunstet und der Rückstand mit 0,1M-HCl schwach angesäuert. Die erhaltene kleine Substanzmenge wurde papierchromatographisch anhand des Vergleichs mit dem nach dem früher beschriebenen Verfahren<sup>1,2</sup> bereiteten Präparat als 1,3-Diazaadamantanhydrochlorid nachgewiesen. Die freie Base vom Smp. 263–264°C ist in Mischung mit dem authentischen Präparat<sup>1,2</sup> vom Smp. 264–265°C ohne Depression. Für  $C_8H_{14}N_2$  (138,2) berechnet: 69,52% C, 10,21% H, 20,27% N; gefunden: 69,35% C, 10,32% H, 20,30% N.

Die Analysen wurden von den Frauen B. Dědková, E. Bukáčková und J. Pechová durchgeführt.

#### LITERATUR

1. Galinovsky F., Langer H.: *Monatsh. Chem.* 86, 449 (1955).
2. Stetter H.: *Hennig H.: Chem. Ber.* 88, 789 (1955).
3. Stetter H.: *Angew. Chem.* 68, 500 (1956).
4. Stetter H., Schäfer J., Dieminger K.: *Angew. Chem.* 70, 52 (1958).
5. Stetter H., Schäfer J., Dieminger K.: *Chem. Ber.* 91, 598 (1958).
6. Stetter H., Dieminger K., Rauscher E.: *Chem. Ber.* 92, 2057 (1959).
7. Bohlmann F., Ottawa N.: *Chem. Ber.* 88, 1828 (1955).
8. Chiavarelli S., Settini G.: *Gazz. Chim. Ital.* 88, 1934 (1958).
9. Chiavarelli S., Fennoy L. V.: *J. Org. Chem.* 26, 4895 (1961).
10. Chiavarelli S., Fennoy L. V., Settini G., De Baran L.: *J. Med. Pharm. Chem.* 5, 1293 (1962); *Chem. Abstr.* 59, 631 (1963).
11. Longo V. G., Silvestrini B., Bovet D.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 126, 41 (1959); *Chem. Abstr.* 53, 22464 (1959).
12. Longo V. G.: *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 35, 2035 (1959); *Chem. Abstr.* 57, 7854 (1962).
13. Longo V. G.: *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 132, 240 (1961); *Chem. Abstr.* 55, 17891 (1961).
14. Longo V. G., Bovet D.: *Proc. 4th Intern. Neurochem. Symp.* S. 456. Varena (Italien) (1960).
15. Curtis D. R.: *Intern. J. Neuropharmacol.* 1, 239 (1962); *Chem. Abstr.* 60, 12562 (1964).
16. Smisman E. E., Weis J. A.: *J. Heterocycl. Chem.* 5, 405 (1968).
17. Chiavarelli S., Settini G., Rabagliati F. M.: *Gazz. Chim. Ital.* 90, 311 (1960).

Übersetzt von R. Wicks.