

## ÜBER ADAMANTAN UND DESSEN DERIVATE XXVI.\*

ADAMANTYLDERIVATE DER BARBITUR- UND THIOBARBITURSÄURE  
UND 1-ADAMANTYLSÄURE-DERIVATE

S.LANDA, J.BURKHARD und J.VAIS

*Laboratorium für synthetische Treibstoffe,  
Technische Hochschule für Chemie, 166 28 Prag*

Eingegangen am 20. Oktober 1972

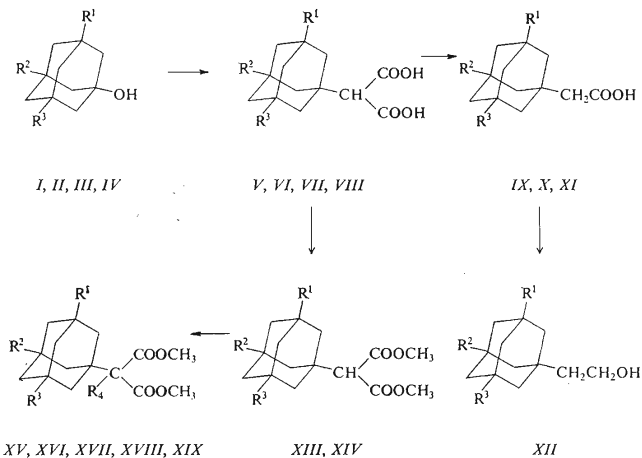
Die Arbeit befaßt sich mit der Reaktion von Adamantan-1-ol und Alkyldamantan-1-olen mit Malonsäure-dimethylester, Cyanessigsäure-methylester und Propylmalonsäure-dimethylester und mit der Decarboxylierung der Ester der bereiteten Säuren. Ein weiterer Teil der Arbeit beschäftigt sich mit den Adamantylderivaten der Barbitur- und Thiobarbitursäure und mit der Abhängigkeit der Ausbeuten von der Struktur der substituierten Malonsäuren und insbesondere von der Stellung, Zahl und Größe der Substituenten am Adamantangerüst.

Zur Darstellung von Adamantylderivaten der Barbitur- und Thiobarbitursäure, von denen wir voraussetzten, daß sie eine sedative Wirkung besitzen könnten, war es noch nötig 1-Adamantylmalonsäurederivate zu bereiten. Die Bereitung der 2-Adamantylmalonsäurederivate haben wir bereits früher beschrieben<sup>1</sup>. Zur Bereitung der 1-Adamantylmalonsäure oder ihrer Ester läßt sich nicht die übliche Reaktion der Malonester-Alkalisalze mit Alkylhalogenid<sup>2</sup> heranziehen. Die einzige bisher beschriebene Darstellungsweise der 1-Adamantylmalonsäure oder ihrer Ester beruht auf der Reaktion von Adamantan-1-ol mit Malonsäure-diäthylester in Gegenwart von Bortrifluorid<sup>3</sup>. Je nach dem Aufarbeitsverfahren wird entweder die bloße Säure oder der Diäthylester erhalten. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der analogen Reaktion der Alkyldamantan-1-ole sowie mit den Reaktionen der Adamantyl-alkylmalonester mit Harnstoff, N-Methylharnstoff und Thioharnstoff.

Bei der Darstellung der Alkyldamantanmalonsäuren und ihrer Ester gingen wir von Malonsäure-dimethylester aus. Es wurden folgende Feststellungen gemacht: 1. Mit steigender Zahl der Substituenten am Adamantangerüst nimmt die Ausbeute ab. 2. Mit monosubstituierten Malonsäure-estern und Cyanessigsäure-ester verläuft die Reaktion nicht und es wird ein Gemisch des in die Reaktion eingesetzten Adamantan-1-ols mit Adamantan im Molverhältnis von annähernd 60 : 40 erhalten. 3. Alle bereiteten Alkyldamantylmalonsäuren werden beim Erhitzen zum Schmelzpunkt zu den entsprechenden Alkyldamantylessigsäuren decarboxyliert, die mit Lithium-

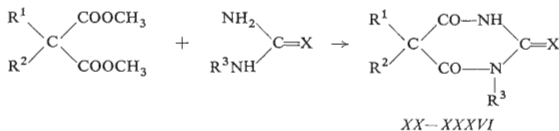
\* XXV. Mitteilung: diese Zeitschrift 38, 1445 (1973).

aluminiumhydrid 2-(Alkyldamantyl)äthan-1-ole liefern. 4. Aus den Alkyldamantylmalonsäure-dimethylestern kann man ähnlich wie aus 2-Adamantylmalonsäure-dimethylester durch Reaktion mit Natriumhydrid die Natriumsalze bereiten. Ihre Alkylierung mit Alkylhalogeniden verläuft schwieriger als die Alkylierung der 2-Adamantylmalonsäure-ester. Zur Gewinnung des reinen Produktes ist es in der Regel nötig, die Reaktion zu wiederholen.



SCHEMA 1

Die Derivate der Barbitur- und Thiobarbitursäure wurden durch Reaktion der Adamantyl-alkylmalonester mit Harnstoff, Methylharnstoff oder Thioharnstoff in Gegenwart von Natriumalkoholat bereitet (siehe Schema 2 und Tab. II). Die Darstellung der 2-Adamantylmalonsäurederivate wurde bereits in der vorangehenden Mitteilung beschrieben. Aus den 17 durchgeführten Versuchen folgt, daß die Ausbeute von der Struktur des Ausgangsesters und besonders von der Größe des Substituenten  $R^2$  stark beeinflußt wird und zwar derart, daß mit zunehmender Länge der Alkylkette die Ausbeute abnimmt. Bei der Reaktion mit Harnstoff oder N-Methylharnstoff ist diese Abnahme so ausgeprägt, daß, wenn  $R^2$  größer als Methyl ist, man die betreffenden Barbitursäurederivate auf diesem Weg nicht bereiten kann. Substitution am Harnstoff verringert gleichfalls die Ausbeuten im Ver-



SCHEMA 2

gleich mit unsubstituiertem Harnstoff. Die Ausbeuten der Thiobarbiturate sind immer größer als die der entsprechenden Barbiturate. Die Ausbeute wird auch durch die Art der Substitution am Adamantangerüst beeinflusst. Derivate in 2-Stellung entstehen in größerer Ausbeute als die Derivate in 1-Stellung. Auch die Anwesenheit weiterer Substituenten am Adamantangerüst verringert einigermaßen die Ausbeuten gegenüber den unsubstituierten Derivaten.

Nach orientierenden Vorversuchen besitzen die bereiteten Derivate Merkmale einer hypnotischen Wirkung, die jedoch größenordnungsmäßig kleiner ist als die der üblich angewandten Derivate dieses Typs (Pentobarbital), und auch ihre Toxizität ist größenordnungsmäßig kleiner.

### EXPERIMENTELLER TEIL

*1-Adamantylsäurederivate.* Die Suspension von 0,10 mol Hydroxyderivat und 0,12 mol Malonsäure-dimethylester in 300 ml n-Pentan wurde unter kräftigem Rühren und Kühlen auf 0 bis 5°C mit gasförmigem  $\text{BF}_3$  gesättigt, so lange es sich merklich löste (etwa 40 Minuten). Während dieser Zeit war Umwandlung des Reaktionsgemisches in eine weiße viskose Paste eingetreten. Dann wurde noch 1 h gerührt und anschließend mit 300 ml 50%iger Kalilauge zersetzt. Pentan wurde abdestilliert und das Gemisch 1 h am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde mit Wasser verdünnt und die neutralen Anteile in Äther aufgenommen. Nach Abdunsten des Äthers wurde das Gemisch des Ausgangshydroxyderivats und des betreffenden Alkyldamantans erhalten. Der alkalische Anteil wurde salzsauer gestellt und die ausgeschiedene Säure abgesaugt oder mit Äther extrahiert. In gleicher Weise wurde auch die Reaktion von Adamantan-1-ol mit Cyansäure-methylester und Propylmalonsäure-dimethylester ausgeführt. Die Decarboxylierung wurde durch Erhitzen der Disäure in der Sublimationsapparatur zum Schmelzpunkt bewerkstelligt. Sobald die Kohlendioxidentwicklung aufhörte, wurde das Produkt vakuumsublimiert. Die Veresterung der Säuren *V* und *VII*, die Alkylierung ihrer Dimethylester und die Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  wurde gleichermaßen vorgenommen wie bei den 2-Adamantylderivaten<sup>1</sup>. Die Schmelzpunkte, Ausbeuten und Elementaranalysen aller bereiteten Verbindungen sind in Tabelle I zusammengestellt.

*Adamantylderivate der Barbitursäure und Thiobarbitursäure.* Die Ausgangsstoffe wurden im folgenden Verhältnis in die Reaktion eingesetzt: 1 mol Na, 1 mol Adamantyl-alkylmalonsäure-methylester, 1–5 mol Harnstoff, N-Methylharnstoff oder Thioharnstoff, 1000 ml abs. Methanol. Natrium wurde in abs. Methanol gelöst, zur Lösung des Methylats wurde der Ester und Harnstoff zugefügt und das Gemisch am Rückflußkühler unter Ausschluß von Luftfeuchtigkeit 12 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen. In den Fällen, bei denen das Reaktionsprodukt in höheren Ausbeuten als 40% gebildet

wurde, wurde das Gemisch mit Salzsäure angesäuert, die ausgeschiedene Fällung abgesaugt und ein weiterer Teil des Produktes durch Ausäthern erhalten. Nach Trocknen wurden beide Teile vereinigt und 15 Minuten mit Hexan gekocht (3 ml pro g Ausgangsester). Nach dem Erkalten wurde das Rohprodukt abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. In der Hexanlösung verblieb ein erheblicher Teil des unregierten Esters. In den Fällen, bei denen die Ausbeuten des

TABELLE I

## 1-Adamantylmalonsäure und ihre Derivate

Verbindung	Smp., °C	Berechnet/Gefunden	
	Ausbeute, %	% C	% H
<b>Säuren</b>			
1-Adamantylmalonsäure (V)	189,7—191,4	68,53	7,61
	94	68,64	7,58
(3-Methyl-1-adamantyl)malonsäure (VI)	204,6—205,2	66,64	7,99
	83	66,57	8,03
(3,5-Dimethyl-1-adamantyl)malonsäure (VII)	200,8—201,6	67,64	8,32
	62	67,73	8,41
(3,5-Dimethyl-7-äthyl-1-adamantyl)malonsäure (VIII)	151,9—153,9	69,36	8,90
	36	69,56	8,95
(3-Methyl-1-adamantyl)essigsäure (IX)	106,9—109,4	75,01	9,68
	94	74,94	9,69
(3,5-Dimethyl-1-adamantyl)essigsäure (X)	112,0—114,6	75,69	9,98
	93	75,75	10,06
(3,5-Dimethyl-7-äthyl-1-adamantyl)essigsäure (XI)	84,5—86,3	76,75	10,47
	94	76,59	10,29
2-(3,5-Dimethyl-1-adamantyl)äthan-1-ol (XII)	75,5—77,4	80,71	11,61
	91	80,90	11,57
<b>Säuredimethylester</b>			
1-Adamantylmalonsäure-dimethylester (XIII)	50,8—51,6	67,64	8,32
	96	67,81	8,39
(3,5-Dimethyl-1-adamantyl)malonsäure-dimethylester (XIV)	47,4—49,0	69,36	8,90
	97	69,23	8,84
Methyl-(1-adamantyl)malonsäure-dimethylester (XV)	67,8—68,6	68,54	8,63
	64	68,50	8,48
Äthyl-(1-adamantyl)malonsäure-dimethylester (XVI)	64,2—65,4	69,36	8,90
	64	69,48	8,81
Propyl-(1-adamantyl)malonsäure-dimethylester (XVII)	59,0—60,5	70,10	9,15
	50	69,91	9,04
Allyl-(1-adamantyl)malonsäure-dimethylester (XVIII)	74,6—75,8	70,56	8,55
	79	70,38	8,61
Allyl-(3,5-dimethyl-1-adamantyl)malonsäuredimethylester (XIX)	65,1—66,1	71,82	9,04
	76	71,80	8,99

TABELLE II  
Adamantyl-derivate der Barbitur- und Thiobarbitursäure (Schema 2)

Substanz <sup>a</sup>	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Smp. (korr.) °C	M <sup>b</sup> Ausbeute %	Berechnet/Gefunden	
							% N	% S
XX	O	1-Ad	H	H	347,8—348,5	5	10,68	—
						49	10,47	—
XXI	O	1-Ad	Me	H	330,9—332,4	5	10,14	—
						8	9,84	—
XXII	O	2-Ad	H	H	346,0—347,0	1	10,68	—
						50	10,43	—
						5	—	—
XXIII	O	2-Ad	Me	H	330,9—331,0	83	—	—
						1	10,14	—
						19	9,82	—
XXIV	O	2-Ad	Me	Me	261,1—262,3	5	9,64	—
						22	9,36	—
XXV	S	1-Ad	H	H	266,6—267,8	5	10,06	11,52
						86	10,01	11,38
XXVI	S	1-Ad	Me	H	273,1—274,9	5	9,58	10,97
						53	9,38	10,81
XXVII	S	1-Ad	Äth	H	268,9—270,3	5	9,14	10,47
						7	8,93	10,38
XXVIII	S	1-Ad	Pr	H	288,5—290,5	5	8,74	10,01
						8	8,53	9,82
XXIX	S	1-Ad	All	H	295,1—296,1	5	8,80	10,07
						9	8,67	10,03
XXX	S	2-Ad	H	H	210,0—210,6	2	10,06	11,52
						85	9,49	11,40
XXXI	S	2-Ad	Me	H	238,3—239,3	1	9,58	10,97
						60	9,48	11,03
XXXII	S	2-Ad	Äth	H	260,0—261,6	1	9,14	10,47
						18	8,98	10,32
XXXIII	S	2-Ad	Pr	H	261,6—283,5	5	8,74	10,01
						14	8,61	9,76
XXXIV	S	2-Ad	All	H	237,0—239,1	5	8,80	10,07
						19	8,61	9,84
XXXV	S	DMAd	H	H	194,2—194,8	5	9,14	10,47
						79	8,99	10,41
XXXVI	S	DMAd	All	H	266,7—269,2 <sup>c</sup>	5	8,09	9,24
						6	8,00	9,03

<sup>a</sup> 1-Ad bedeutet 1-Adamantyl, 2-Ad 2-Adamantyl, DMAd 3,5-Dimethyl-1-adamantyl, Me Methyl, Äth Äthyl, Pr 1-Propyl, All Allyl. <sup>b</sup> M bedeutet das Molverhältnis von Harnstoff oder Thioharnstoff zum Diester. <sup>c</sup> Natriumsalz.

Adamantylderivats der Barbitur- oder Thiobarbitursäure niedriger waren, wurde das Reaktionsgemisch in einer etwas unterschiedlichen Weise aufgearbeitet. Nach Eingießen in Wasser wurde der unreaktierte Ester in Äther aufgenommen. Dann wurde die wäßrige Lösung salzsauer gestellt und die betreffende Barbitur- oder Thiobarbitursäure gleichfalls in Äther aufgenommen. Die Ausbeuten, Schmelzpunkte (aus Methanol) und Elementaranalysen der Produkte sind in Tabelle II aufgeführt.

*Die orientierenden Prüfungen der physiologischen Wirksamkeit der bereiteten Verbindungen wurden von Dr. J. Metyš, Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Prag ausgeführt.*

#### LITERATUR

1. Landa S., Vais J., Burkhard J.: diese Zeitschrift 38, 1445 (1973).
2. Stepanov F. N., Danilenko G. I.: Sintez Prirodn. Soedn. ich Analogov i Fragmentov, Akad. Nauk SSSR, Otd. Obšč. i Techn. Chim. 1965, 101; Chem. Abstr. 65, 628 (1966).
3. Lunn W. H. W., Podmore W. D., Szinai S. S.: J. Chem. Soc. (C) 1968, 1957.

Übersetzt von M. Wichsová.