

Hermann Stetter, Hans Günter Thomas und Klaus Meyer

Über Verbindungen mit Urotropin-Struktur, XLVII<sup>1)</sup>

## Ein neuer Weg zu 1.2- und 2.6-disubstituierten Adamantanen

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 3. Oktober 1969)

■  
Kondensation des Pyrrolidin-Enamins von Cyclohexanon-(4)-carbonsäure-(1)-äthylester (1) mit 2-Brommethyl-acrylsäureester liefert Adamantandion-(2.6)-carbonsäure-(1)-äthylester (2). Durch selektive Reduktion der Carbonylgruppe in 6-Stellung entsteht aus 2 Adamantanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (7). 1-Brom-adamantandion-(2.6) (8) ist durch Silbersalzabbau der aus 2 erhaltenen Säure 5 zugänglich. Aus der Bromverbindung ist durch Reduktion Adamantandion-(2.6) (12) und durch *Favorski*-Reaktion Noradamantanon-(4)-carbonsäure-(1) (10) erhältlich.

### Compounds with Urotropin Structure, XLVII<sup>1)</sup>

#### A New Synthesis of 1,2- and 2,6-Disubstituted Adamantanes

Condensation of the pyrrolidine enamine of ethyl 4-oxocyclohexane-1-carboxylate (1) with ethyl 2-(bromomethyl)acrylate yielded ethyl 2,6-dioxoadamantane-1-carboxylate (2). Selective reduction of the carbonyl group at the 6-position in 2 leads to ethyl 2-oxoadamantane-1-carboxylate (7). 1-Bromo-2,6-dioxoadamantane (8) is accessible by silver salt degradation of the acid 5 obtained from 2. The bromo compound is reduced to 2,6-dioxoadamantane (12) and undergoes the *Favorski* reaction to yield 4-oxonoradamantane-1-carboxylic acid (10).

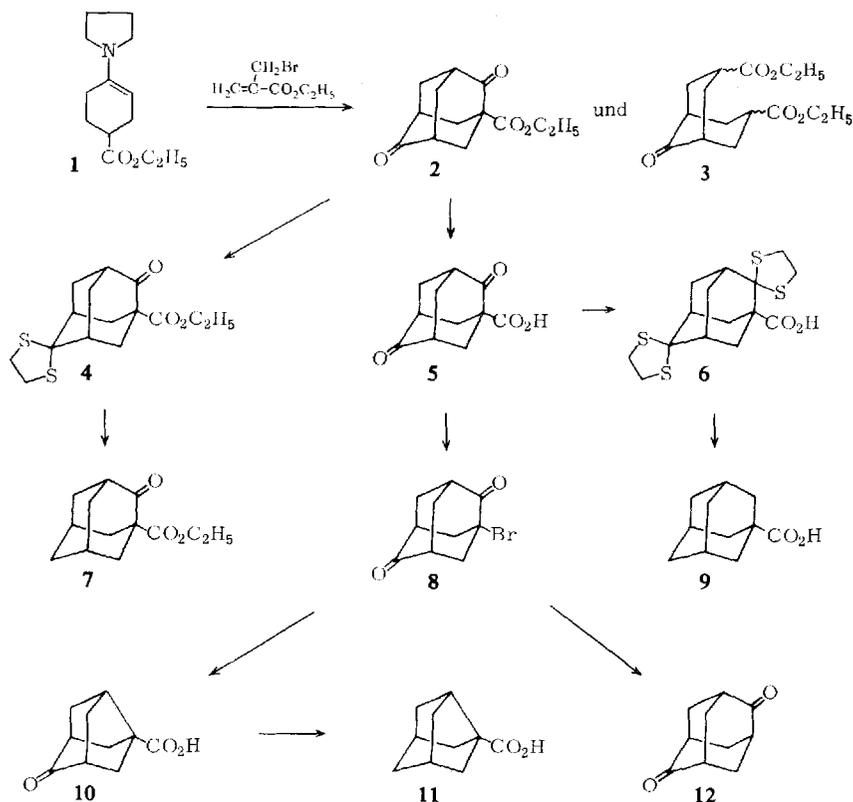
■  
In einer früheren Veröffentlichung<sup>2)</sup> haben wir über eine Synthese des Adamantan-Ringsystems berichtet, die ausgehend von dem Pyrrolidin-Enamin des Cyclohexanon-(4)-dicarbonsäure-(1.1)-diäthylesters durch Kondensation mit 2-Brommethyl-acrylsäureester in hohen Ausbeuten zu Adamantandion-(2.6)-dicarbonsäure-(1.3)-diäthylester führt.

Nun haben wir diese Synthese auf Cyclohexanon-(4)-carbonsäure-(1)-äthylester, der ausgehend von *p*-Hydroxy-benzoesäureester leicht zugänglich ist<sup>3)</sup>, übertragen. Bei der Reaktion des Pyrrolidin-Enamins 1 mit 2-Brommethyl-acrylsäureester entstand neben dem Adamantandion-carbonsäureester 2 eine Verbindung, bei der es sich auf Grund der Analysenwerte wahrscheinlich um eines der möglichen Isomeren des Bicyclo[3.3.1]nonanon-dicarbonsäureesters 3 handelt, das infolge der Stellung der Äthoxycarbonyl-Gruppen nicht zum transanularen Ringschluß befähigt ist. Trotz zahlreicher Versuche gelang es nicht, 3 durch nachträgliche Isomerisierung zu cyclisieren.

<sup>1)</sup> XLVI. Mitteil.: H. Stetter, D. Theisen und G. J. Steffens, Chem. Ber. 103, 205 (1970).

<sup>2)</sup> H. Stetter und H. G. Thomas, Chem. Ber. 101, 1115 (1968).

<sup>3)</sup> L. N. Owen und P. A. Robins, J. chem. Soc. [London] 1949, 327.



**2** erwies sich als vorzügliches Ausgangsmaterial zur Herstellung von 1.2- und 2.6-disubstituierten Adamantanen. Um zu ersteren zu gelangen, wurde **2** selektiv zu **4** thioketalisiert. **4** konnte mit Raney-Nickel ohne Schwierigkeiten zum Adamantanon-(2)-carbonester **7** entschweifelt werden.

Während bei dem Ester **2** auch mit überschüssigem Äthandithiol auf Grund der sterischen Hinderung nur die 6-ständige Carbonylgruppe thioketalisiert werden kann, erhält man bei Verwendung der freien Adamantandion-(2.6)-carbonsäure-(1) (**5**) ohne Schwierigkeiten das Bis-thioether **6**, das bei der Raney-Nickel-Entschwefelung die bekannte<sup>4)</sup> Adamantan-carbonsäure-(1) (**9**) liefert.

Zu 2.6-disubstituierten Adamantanen gelangt man, wenn man die Säure **5** als Silbersalz nach *Hunsdiecker* abbaut und das dabei erhaltene 1-Brom-adamantandion-(2.6) (**8**) durch Enthalogenie mittels katalytisch angeregtem Wasserstoff in das bekannte Adamantandion-(2.6) (**12**) überführt.

**8** läßt sich unter den Bedingungen der *Favorski*-Reaktion leicht in Noradamantanon-(4)-carbonsäure-(1) (**10**) umwandeln, die durch *Clemmensen*-Reduktion die bekannte<sup>5)</sup> Noradamantan-carbonsäure-(1) (**11**) ergibt.

<sup>4)</sup> H. Stetter, M. Schwarz und A. Hirschhorn, Chem. Ber. **92**, 1629 (1959).

<sup>5)</sup> B. R. Vogt und J. R. E. Houver, Tetrahedron Letters [London] **30**, 2841 (1967).

## Beschreibung der Versuche

Die Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden auf einem IR-Gitterspektrographen der Firma Leitz aufgenommen.

*2,6-Dioxo-adamantan-carbonsäure-(1)-äthylester (2)*: 150 g *4-Pyrrolidino-cyclohexen-(3)-carbonsäure-(1)-äthylester*<sup>6)</sup> (**1**) in 500 ccm absol. Äthanol werden mit einer Lösung aus 180 g *2-Brommethyl-acrylsäure-methylester* in 200 ccm absol. Äthanol innerhalb einer Stde. versetzt. Die Reaktionslösung wird 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel wird der Rückstand mit 1 l Wasser 12 Stdn. stark gerührt. Man extrahiert die Mischung mit Äther und destilliert nach Trocknen den Äther ab. Der ölige Rückstand wird bei 1 Torr 6 Stdn. bis zum Siedepunkt erhitzt. Bei der erst anschließend erfolgenden Destillation wird eine Fraktion vom Sdp.<sub>1</sub> 135–180° abgenommen. Aus ihr scheiden sich nach längerer Zeit 15–25 g Kristalle (**2**) aus.

Die Mutterlauge der genannten Fraktion wird mit dem Destillationsrückstand vereinigt, mit 10 g Kaliumhydroxid versetzt und 8 Stdn. bei 1 Torr zum Sieden erhitzt. Nach erneuter Vak.-Destillation über eine Vigreux-Kolonne wird die Fraktion zwischen 150 und 180°/1 Torr abgenommen. Hieraus kristallisieren nach einiger Zeit weitere 10–15 g **2**. Gesamtausbeute 25–40 g (16–25%, bez. auf eingesetztes Enamin **1**). Schmp. 114–115° (Benzol/Benzin 80:100).

$C_{13}H_{16}O_4$  (236.3) Ber. C 66.10 H 6.82 Gef. C 66.27 H 6.98

IR (KBr): CO Keton 1710, CO Ester 1739/cm (Schulter).

*Bicyclo[3.3.1]nonanon-(9)-dicarbonsäure-(3,7)-diäthylester (3)*: Erneute Destillation des Filtrates von **2** ergibt neben wenig Vorlauf eine Fraktion vom Sdp.<sub>3</sub> 190–191°, die in der Vorlage kristallin erstarrt: **3** mit Schmp. 37–39°. Ausb. bis 35%, bez. auf eingesetztes Enamin. Die Substanz war durch Destillation nicht gaschromatographisch rein erhältlich. Cyclisierung von **3** zu dem als Verunreinigung auftretenden **2** unter den Bedingungen der gaschromatographischen Analyse konnte durch entsprechende Versuche ausgeschlossen werden. Eine analytische Probe wurde durch verlustreiche Umkristallisation aus Petroläther erhalten. Schmp. 38–39°.

$C_{15}H_{22}O_5$  (282.3) Ber. C 63.81 H 7.85 Gef. C 63.81 H 8.04

*2,6-Dioxo-adamantan-carbonsäure-(1)-äthylester-6-äthylmercaptol (4)*: 7.2 g **2** werden in 150 ccm frisch dest. Chloroform bei 0° mit 2.8 ccm *Äthandithiol* versetzt. Man läßt die Lösung 30 Stdn. bei dieser Temperatur stehen, rührt dann unter Eiskühlung langsam in 10proz. Natronlauge ein, trennt die organische Phase ab und schüttelt die wäßrige mehrfach mit Chloroform aus. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. verbleibt ein Öl, das schon mit Kristallen durchsetzt ist. Nach Abpressen auf einer Tonplatte wird der Rückstand bei 120°/3 Torr sublimiert und aus wenig Äthanol umkristallisiert. Ausb. 8.2 g (86%), Schmp. 117–118°.

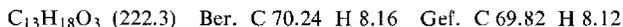
$C_{15}H_{20}O_3S_2$  (312.5) Ber. C 57.66 H 6.45 S 20.52 Gef. C 57.62 H 6.59 S 20.54

IR (KBr): CO Keton, Ester bei 1720/cm (nicht aufgelöst).

*2-Oxo-adamantan-carbonsäure-(1)-äthylester (7)*: 21.5 g des *Thioketals 4* in 300 ccm Äthanol werden mit 100 g *Raney-Nickel* versetzt. Das Gemisch wird 3 Tage unter Rückfluß erhitzt, dann vom Katalysator, der mehrfach mit Äthanol ausgekocht wird, abgetrennt. Die gesammelten Filtrate werden mit Wasser versetzt, mit Chloroform extrahiert und getrock-

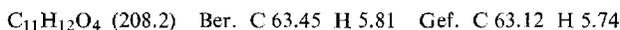
<sup>6)</sup> H. Stetter und H. G. Thomas, Chem. Ber. **99**, 920 (1966).

net. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. verbleiben öldurchtränkte Kristalle, die auf einer Tonplatte abgepreßt werden. Das so erhaltene Rohprodukt, 10,8 g, wird bei 100°/1 Torr sublimiert und zeigt dann Schmp. 60–62°. Ausb. 10 g (78%).



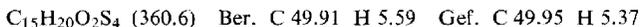
IR (KBr): CO Keton, Ester bei 1730/cm (nicht aufgelöst).

2.6-Dioxo-adamantan-carbonsäure-(1) (5): 4,72 g Dioxoester 2 werden mit 20 ccm Eisessig und 10 ccm konz. Salzsäure 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit 100 ccm Wasser verdünnt und 50 Stdn. mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wird mit Wasser neutral gewaschen und dann über  $\text{CaCl}_2$  getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt ein fester Rückstand, der bei 200°/8 Torr sublimiert. Ausb. 3,5 g (89%), Schmp. 188°.



IR (KBr): OH Säure 3365; CO Keton, Säure 1720–1690/cm (nicht aufgelöst).

2.6-Dioxo-adamantan-carbonsäure-(1)-2.6-bis-äthylmercaptol (6): 2,0 g 5 werden in 50 ccm frisch dest. Chloroform bei 0° mit 3,5 g Äthandithiol und 10 ccm  $\text{BF}_3$ -Ätherat versetzt und 24 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Dann wird langsam unter Eiskühlung in 200 ccm 10proz. Natronlauge eingerührt und mit verd. Salzsäure angesäuert. Der ausfallende Niederschlag wird mit Chloroform extrahiert, ebenfalls die wäßr. Phase. Die vereinigten organischen Extrakte werden mehrmals mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel nach dem Trocknen über Calciumchlorid i. Vak. abdestilliert. Das verbleibende Rohprodukt, 5,3 g, wird bei 240°/10 Torr sublimiert und zeigt dann Schmp. 220–222°. Ausb. 3,0 g (87%).



IR (KBr): OH Säure 3365, CO Säure 1845/cm.

Adamantan-carbonsäure-(1) (9): 3,0 g 6 werden in 300 ccm Äthanol mit 100 g Raney-Nickel 20 Stdn. unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Nach beendeter Reaktion wird der Katalysator abfiltriert und mehrfach mit Methanol ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden weitgehend eingengt und auf Eis gegossen. Dabei fällt die Adamantan-carbonsäure 9 aus, die in Äther aufgenommen und mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt wird. Nach dem Ansäuern der NaOH-Lösung saugt man den ausfallenden Niederschlag ab und kristallisiert aus verd. Methanol um. Ausb. 1,1 g (73%). Schmp. 180°.

IR-Spektrum und Schmelzpunkt stimmen mit denen einer authent. Probe von 9 überein.

#### 1-Brom-2.6-dioxo-adamantan (8)

a) Darstellung des Silbersalzes der 2.6-Dioxo-adamantan-carbonsäure-(1) (5): Eine Lösung von 3,5 g 5 in 40 ccm Methanol wird mit 10proz. Kalilauge neutralisiert. Man säuert die Lösung mit einigen Tropfen verd. Salpetersäure an und tropft eine Lösung von 6 g Silbernitrat in 18 ccm Methanol und 7 ccm Wasser zu. Zur vollständigen Abscheidung des Silbersalzes wird nach beendeter Zugabe noch 2 Stdn. gerührt. Während der ganzen Reaktion ist darauf zu achten, daß das Reaktionsgemisch nicht direkter Lichteinstrahlung ausgesetzt ist, da sonst eine Silberabscheidung unter Braunfärbung des Niederschlages eintritt. Das Silbersalz wird abgesaugt, mit Methanol/Wasser (1:1) gewaschen und über Phosphorpentoxid bei 60°/2 Torr 24 Stdn. getrocknet. Ausb. 4,5 g (80%) farbloses Salz.

b) Silbersalzbau zu 8: Zu einer Lösung von 12,2 g Brom in 300 ccm absol. Kohlenstofftetrachlorid werden portionsweise 19 g Silbersalz von 5 gegeben. Danach wird das Gemisch 1 Stde. bei Raumtemperatur gerührt und dann 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Den nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemp. entstandenen Niederschlag saugt man ab und extrahiert mehrere Tage mit Chloroform im Soxhlet. Die organische Phase wird

mehrfach mit wäßr.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt ein farbloser Rückstand, der bei  $150^\circ/10$  Torr sublimiert. Ausb. 10.4 g (71%), Schmp.  $196-200^\circ$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$  (243.1) Ber. C 49.41 H 4.56 Gef. C 49.66 H 4.63

IR (KBr): CO Keton  $1728, 1722/\text{cm}$  (Schulter).

*4-Oxo-noradamantan-carbonsäure-(1)* (**10**): Zu einer Lösung von 1.0 g *Kaliumhydroxid* in 10 ccm Wasser und 10 ccm Äthanol gibt man 1.0 g des *Bromdiketons* **8** und erhitzt die Lösung 5 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. wird mit verd. Salzsäure angesäuert und bis zur Trockne eingedampft. Der Trockenrückstand wird mit Aceton extrahiert und säulenchromatographisch gereinigt, konnte aber nicht ganz analysenrein gewonnen werden ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , Laufmittel Aceton). Ausb. 0.3 g (40%), Schmp.  $133-137^\circ$ .

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$  (180.2) Ber. C 66.65 H 6.15 Gef. C 66.29 H 5.92

*Noradamantan-carbonsäure-(1)* (**11**): 1.0 g **10** werden mit 20 g *amalgamiertem Zink* und 20 ccm *konz. Salzsäure* unter heftigem Rühren 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wird vom Zink dekantiert, das Zinkamalgame mit Äther ausgewaschen und die Lösung mehrere Tage mit Äther extrahiert. Die organische Phase wird über Calciumchlorid getrocknet, bis auf 30 ccm eingengt und dann durch Säulenchromatographie gereinigt. Das farblose Produkt vom Schmp.  $105-106^\circ$  wird durch Vergleich der IR-Aufnahme und anderer Lit.<sup>5)</sup>-Daten als *Noradamantan-carbonsäure-(1)* (**11**) identifiziert. Ausb. 0.4 g (43%), Schmp.  $105-106^\circ$  (Lit.<sup>5)</sup>:  $106-107^\circ$ .

*2,6-Dioxo-adamantan* (**12**): 6.7 g des *Bromdiketons* **8** werden mit 60 g *Zinkamalgame* in 250 ccm *Eisessig* unter Rühren 24 Stdn. erhitzt. Die Reaktionslösung wird abfiltriert, mit 300 ccm Wasser verdünnt und mit Äther mehrere Tage extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird das Rohprodukt mit 10 ccm 5proz. Natronlauge versetzt (10 Stdn.), mit Kohlendioxid gesättigt und bis zur Trockne eingedampft. Der feste Rückstand wird in Aceton aufgenommen, filtriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Das so erhaltene Rohprodukt sublimiert bei  $100^\circ/1$  Torr und hat Schmp.  $310-313^\circ$ , der durch mehrmaliges Sublimieren auf  $312-314^\circ$  steigt und mit dem Lit.-Schmp.<sup>7)</sup> übereinstimmend wird. Ausb. 1.3 g (30%).

<sup>7)</sup> O. W. Webster und L. H. Sommer, J. org. Chemistry **29**, 3103 (1964).